



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118510898 A

(43) 申请公布日 2024.08.16

(21) 申请号 202280060816.6

(22) 申请日 2022.07.08

(30) 优先权数据

63/219,977 2021.07.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/073528 2022.07.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/283614 EN 2023.01.12

(71) 申请人 达因疗法公司

地址 美国

(72) 发明人 科迪·A·德雅尔丹 基姆·唐

詹姆斯·麦克斯维根

罗梅什·R·苏布拉马尼亚

蒂莫西·威登

穆罕默德·T·卡塔纳尼

布伦丹·奎因 约翰·纳吉姆

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 张福誉 刘振佳

(51) Int. Cl.

C12N 15/113 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书166页

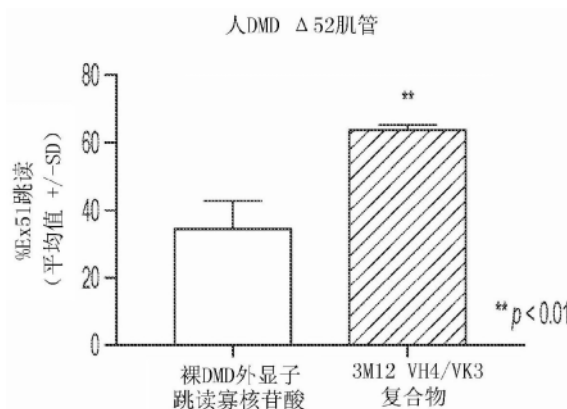
序列表(电子公布) 附图1页

(54) 发明名称

肌肉靶向复合物及其用于治疗肌养蛋白病的用途

(57) 摘要

本公开内容的一些方面涉及包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与肌细胞上的内化细胞表面受体特异性结合。在一些实施方案中,分子载荷促进功能性肌养蛋白的表达或活性。在一些实施方案中,分子载荷是寡核苷酸,例如反义寡核苷酸,例如引起由突变体DMD等位基因表达的mRNA中外显子跳读的寡核苷酸。



1. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗转铁蛋白受体1 (TfR1) 抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中的外显子45的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:240、236、280、211、197、212、208、217、213、195、160至194、196、198至207、209、210、214至216、218至235、237至239、241至279和281至399中任一者的至少8个连续核苷酸互补的互补区。

2. 权利要求1所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

(i) SEQ ID NO:33的重链互补决定区1 (CDR-H1)、SEQ ID NO:34的重链互补决定区2 (CDR-H2)、SEQ ID NO:35的重链互补决定区3 (CDR-H3)、SEQ ID NO:36的轻链互补决定区1 (CDR-L1)、SEQ ID NO:37的轻链互补决定区2 (CDR-L2) 和SEQ ID NO:32的轻链互补决定区3 (CDR-L3);

(ii) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:8的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

(iii) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:20的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

(iv) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:24的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

(v) SEQ ID NO:51的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;

(vi) SEQ ID NO:64的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;或者

(vii) SEQ ID NO:67的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3。

3. 权利要求1或权利要求2所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

(i) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区 (VH);和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区 (VL);

(ii) 含有与SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(iii) 含有与SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(iv) 含有与SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(v) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(vi) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(vii) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(viii) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:78具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

(ix) 含有与SEQ ID NO:79具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;或者

(x) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL。

4. 权利要求1至3中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

(i) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

(ii) 含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

(iii) 含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

(iv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

(v) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

(vi) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

(vii) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

(viii) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL;

(ix) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL;或者

者

(x) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

5. 权利要求1至4中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、Fv或全长IgG。

6. 权利要求5所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段。

7. 权利要求6所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

(i) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(ii) 含有与SEQ ID NO:97具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(iii) 含有与SEQ ID NO:98具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(iv) 含有与SEQ ID NO:99具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(v) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(vi) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(vii) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(viii) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:93具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

(ix) 含有与SEQ ID NO:103具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;或者

(x) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ

ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链。

8. 权利要求6或权利要求7所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

(i) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;

(ii) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;

(iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;

(iv) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;

(v) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;

(vi) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;

(vii) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;

(viii) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链;

(ix) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链;或者

(x) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

9. 权利要求1至8中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体不与转铁蛋白受体1的转铁蛋白结合位点特异性结合,和/或其中所述抗TfR1抗体不抑制转铁蛋白与转铁蛋白受体1的结合。

10. 权利要求1至9中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含所述DMD前体mRNA的剪接特征的至少4个连续核苷酸的互补区。

11. 权利要求10所述的复合物,其中所述剪接特征是所述DMD前体mRNA的外显子45中的外显子剪接增强子(ESE),任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:885至912中任一者的序列。

12. 权利要求10所述的复合物,其中所述剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点,任选地其中所述剪接特征跨越所述DMD前体mRNA的外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中、跨越内含子44与外显子45的连接处、跨越外显子45与内含子45的连接处、在内含子45中或跨越内含子45与外显子46的连接处,并且还任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:880至884和913至916中任一者的序列。

13. 权利要求1至9中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的序列,或包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

14. 权利要求1至9中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:720、712、760、691、677、692、688、697、693和675中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可

独立且任选地用尿嘧啶碱基 (U) 替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

15. 权利要求1至14中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物 (PMO)。

16. 权利要求1至15中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过可切割接头与所述寡核苷酸共价连接,任选地其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。

17. 权利要求1至16中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过与所述抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与所述寡核苷酸共价连接。

18. 靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:160至399中任一者的互补区,任选地其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的至少15个连续核苷。

19. 权利要求18所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基 (T) 可独立且任选地用尿嘧啶碱基 (U) 替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

20. 向细胞递送寡核苷酸的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1至17中任一项所述的复合物或者与权利要求18或权利要求19所述的寡核苷酸接触。

21. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效用于促进权利要求18或权利要求19所述的寡核苷酸内化至所述细胞的量的权利要求1至17中任一项所述的复合物或者权利要求18或权利要求19所述的寡核苷酸接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。

## 肌肉靶向复合物及其用于治疗肌养蛋白病的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求2021年7月9日提交的标题为“MUSCLE TARGETING COMPLEXES AND USES THEREOF FOR TREATING DYSTROPHINOPATHIES”的美国临时申请序列No.63/219977的优先权,其内容通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本申请涉及用于将分子载荷(例如,寡核苷酸)递送至细胞的靶向复合物及其用途,特别是与疾病治疗相关的用途。

[0004] 引用电子序列表

[0005] 电子序列表(D082470064W000--SEQ-COB.xml;大小:1,479,992字节;以及创建日期:2022年7月7日)的内容通过引用以其整体并入本文。

### 背景技术

[0006] 肌养蛋白病(dystrophinopathy)是由编码肌养蛋白(dystrophin)的基因中的突变引起的一组独特的神经肌肉疾病。肌养蛋白病包括迪谢内肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、贝克肌营养不良(Becker muscular dystrophy)和X连锁的扩张型心肌病。编码肌养蛋白的DMD基因(“DMD”)是包含79个外显子和约260万总碱基对的大基因。DMD中的许多突变(包括外显子移码、缺失、替换和重复突变)能够降低功能性肌养蛋白的表达,导致肌养蛋白病。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准了数种靶向人DMD外显子的药剂,包括casimersen、viltolarsen、golodirsen和依特立生(eteplirsen)。其中,casimersen靶向外显子45。

### 发明内容

[0007] 根据一些方面,本公开内容提供了靶向肌细胞以用于将分子载荷递送至那些细胞的复合物,以及可用于其中的分子载荷。在一些实施方案中,本文中提供的复合物对于递送提高或恢复功能性肌养蛋白的表达或活性的分子载荷特别有用。在一些实施方案中,复合物包含基于寡核苷酸的分子载荷,其通过框内外显子跳读机制或抑制终止密码子来促进功能性肌养蛋白的表达,例如通过促进DMD外显子45的跳读。在一些实施方案中,本文中提供的分子载荷可用于促进DMD序列中的外显子跳读,例如DMD外显子45的跳读。因此,在一些实施方案中,本文中提供的复合物包含与肌细胞表面上的受体特异性结合以用于将分子载荷递送至肌细胞的肌肉靶向剂(例如,肌肉靶向抗体)。在一些实施方案中,复合物通过受体介导的内化被摄取到细胞中,然后分子载荷可被释放以在细胞内部执行功能。例如,经工程化以递送寡核苷酸的复合物可释放该寡核苷酸,使得该寡核苷酸可促进肌细胞中功能性肌养蛋白的表达(例如,通过外显子跳读机制,例如通过促进DMD外显子45的跳读)。在一些实施方案中,通过对连接复合物的肌肉靶向剂与寡核苷酸的共价接头进行内体切割而释放该寡核苷酸。本文中提供的复合物和分子载荷可用于治疗具有突变的DMD基因(例如,适合于外

显子45跳读的突变的DMD基因)的对象。

[0008] 根据一些方面,本文中提供了包含与寡核苷酸共价连接的抗转铁蛋白受体1(TfR1)抗体的复合物,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中的外显子45的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:240、236、280、211、197、212、208、217、213、195、160至194、196、198至207、209、210、214至216、218至235、237至239、241至279和281至399中任一者的至少8个连续核苷酸互补的互补区。

[0009] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

[0010] (i) SEQ ID NO:33的重链互补决定区1(heavy chain complementarity determining region 1,CDR-H1)、SEQ ID NO:34的重链互补决定区2(heavy chain complementarity determining region 2,CDR-H2)、SEQ ID NO:35的重链互补决定区3(heavy chain complementarity determining region 3,CDR-H3)、SEQ ID NO:36的轻链互补决定区1(light chain complementarity determining region 1,CDR-L1)、SEQ ID NO:37的轻链互补决定区2(light chain complementarity determining region 2,CDR-L2)和SEQ ID NO:32的轻链互补决定区3(light chain complementarity determining region 3,CDR-L3);

[0011] (ii) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:8的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0012] (iii) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:20的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0013] (iv) SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:24的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0014] (v) SEQ ID NO:51的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;

[0015] (vi) SEQ ID NO:64的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;或者

[0016] (vii) SEQ ID NO:67的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3。

[0017] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

[0018] (i) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区(heavy chain variable region,VH);和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区(light chain variable region,VL);

[0019] (ii) 含有与SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0020] (iii) 含有与SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0021] (iv) 含有与SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0022] (v) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

- [0023] (vi) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;
- [0024] (vii) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;
- [0025] (viii) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:78具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;
- [0026] (ix) 含有与SEQ ID NO:79具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;或者
- [0027] (x) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL。
- [0028] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:
- [0029] (i) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;
- [0030] (ii) 含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;
- [0031] (iii) 含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;
- [0032] (iv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;
- [0033] (v) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;
- [0034] (vi) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;
- [0035] (vii) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;
- [0036] (viii) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL;
- [0037] (ix) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL;或者
- [0038] (x) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。
- [0039] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是Fab片段、Fab' 片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、Fv或全长IgG。
- [0040] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是Fab片段。
- [0041] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:
- [0042] (i) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0043] (ii) 含有与SEQ ID NO:97具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

- [0044] (iii) 含有与SEQ ID NO:98具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0045] (iv) 含有与SEQ ID NO:99具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0046] (v) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0047] (vi) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0048] (vii) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0049] (viii) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:93具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0050] (ix) 含有与SEQ ID NO:103具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;或者
- [0051] (x) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链。
- [0052] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:
- [0053] (i) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;
- [0054] (ii) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0055] (iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0056] (iv) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0057] (v) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;
- [0058] (vi) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;
- [0059] (vii) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;
- [0060] (viii) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链;
- [0061] (ix) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链;或者
- [0062] (x) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。
- [0063] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体不与转铁蛋白受体1的转铁蛋白结合位点特异性结合和/或抗TfR1抗体不抑制转铁蛋白与转铁蛋白受体1的结合。

[0064] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含DMD前体mRNA的剪接特征的至少4个连续核苷酸的互补区。

[0065] 在一些实施方案中,剪接特征是所述DMD前体mRNA的外显子45中的外显子剪接增强子(exonic splicing enhancer,ESE),任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:885至912中任一者的序列。

[0066] 在一些实施方案中,剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点,任选地其中所述剪接特征跨越DMD前体mRNA的外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中、跨越内含子44与外显子45的连接处、跨越外显子45与内含子45的连接处、在内含子45中或跨越内含子45与外显子46的连接处,并且还任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:880至884和913至916中任一者的序列。

[0067] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的序列,或包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

[0068] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:720、712、760、691、677、692、688、697、693和675中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

[0069] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(phosphorodiamidate morpholino oligomer, PMO)。

[0070] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过可切割接头与分子载荷共价连接,任选地其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。

[0071] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过与抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与分子载荷共价连接。

[0072] 根据一些方面,本文中提供了靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者的互补区,任选地其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的至少15个连续核苷。

[0073] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

[0074] 根据一些方面,本文中提供了向细胞递送寡核苷酸的方法,所述方法包括使所述细胞与本文中公开的复合物或与本文中公开的寡核苷酸接触。

[0075] 根据一些方面,本文中提供了促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使细胞与以有效用于促进寡核苷酸内化至细胞的量的本文中公开的复合物或本文中公开的寡核苷酸接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。

[0076] 在一些实施方案中,所述细胞包含适合于外显子45跳读的DMD基因。

[0077] 在一些实施方案中,所述肌养蛋白是截短的肌养蛋白。

## 附图说明

[0078] 图1显示出了这样的数据,其示出了与迪谢内肌营养不良患者肌管中的裸DMD外显子跳读寡核苷酸相比,包含与DMD外显子跳读寡核苷酸缀合的抗TfR1 Fab (3M12 VH4/Vκ3)的缀合物导致外显子跳读增强。

## 具体实施方式

[0079] 本公开内容的一些方面涉及这样的认识:尽管某些分子载荷(例如,寡核苷酸、肽、小分子)可在肌细胞中具有有益作用,但是已证明有效地靶向这样的细胞具有挑战。因此,如本文中所述,本公开内容提供了包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物,以克服这样的挑战。在一些实施方案中,所述复合物对于递送调节(例如,促进)肌养蛋白(例如,截短的肌养蛋白)或DMD(例如,突变的DMD等位基因)的表达或活性的分子载荷特别有用。在一些实施方案中,本文中提供的复合物可包含促进肌养蛋白或DMD的表达和活性的寡核苷酸,例如通过促进框内外显子跳读和/或抑制过早终止密码子。例如,复合物可包含诱导DMD RNA(例如,前体mRNA)外显子跳读的寡核苷酸,例如诱导外显子45的跳读的寡核苷酸。在一些实施方案中,可使用表达促进肌养蛋白或DMD的正常表达和活性的一种或更多种蛋白质的合成的核酸载荷(例如,DNA或RNA载荷)。

[0080] 迪谢内肌营养不良是由位于Xp21的DMD基因中的一个或多个突变引起的X连锁肌肉病症。肌养蛋白通常在肌膜上形成肌养蛋白相关糖蛋白复合物(dystrophin-associated glycoprotein complex, DGC),所述复合物将肌肉肌节结构与胞外基质连接并保护肌膜免受收缩诱发的损伤。在患有迪谢内肌营养不良的患者中,肌养蛋白通常是缺乏的并且肌纤维通常由于机械过度伸展而受损。DMD基因中的突变与两种类型的肌营养不良相关,即迪谢内肌营养不良和贝克肌营养不良,这取决于翻译阅读框是丢失还是保持。贝克肌营养不良是迪谢内肌营养不良的临床上较温和的形式,并且其以与迪谢内肌营养不良相似的特征为特征。在一些实施方案中,由寡核苷酸(例如,使用本文中提供的复合物递送的寡核苷酸)诱导的外显子跳读可用于恢复突变的DMD等位基因的阅读框,这导致产生其功能足以改善肌肉功能的截短的肌养蛋白。在一些实施方案中,这样的外显子跳读可将迪谢内肌营养不良表型转化为较温和的贝克肌营养不良表型。

[0081] 下面提供了本公开内容的另一些方面,包括对限定的术语的描述。

[0082] I. 定义

[0083] 施用:本文中使用的术语“施用”意指以生理和/或(例如,和)药理学上可用的方式向对象提供复合物(例如,以治疗对象中的病症)。

[0084] 大约:本文中使用的术语“大约”或“约”,如应用于一个或多个目的值时,是指类似于陈述的参考值的值。在某些实施方案中,术语“大约”或“约”是指落入陈述的参考值的任一方向上(大于或小于)15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或更小以内的值的范围,除非另有说明或在其他情况下从上下文中可以明显看出(除非这样的数字超过可能值的100%)。

[0085] 抗体:本文中使用的术语“抗体”是指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域或至少一个抗原决定簇(例如,与抗原特异性结合的互补位(paratope))的多肽。在一些实施方案中,抗体是全长抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是人源

化抗体。然而,在一些实施方案中,抗体是Fab片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、Fv片段或scFv片段。在一些实施方案中,抗体是来源于骆驼科抗体的纳米抗体或来源于鲨鱼抗体的纳米抗体。在一些实施方案中,抗体是双抗体。在一些实施方案中,抗体包含具有人种系序列的框架。在另一个实施方案中,抗体包含选自IgG、IgG1、IgG2、IgG2A、IgG2B、IgG2C、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgM和IgE恒定结构域的重链恒定结构域。在一些实施方案中,抗体包含重(H)链可变区(在本文中简称为VH)和/或(例如,和)轻(L)链可变区(在本文中简称为VL)。在一些实施方案中,抗体包含恒定结构域,例如Fc区。免疫球蛋白恒定结构域是指重链或轻链恒定结构域。人IgG重链和轻链恒定结构域氨基酸序列及其功能变异是已知的。关于重链,在一些实施方案中,本文中所述的抗体的重链可以是alpha( $\alpha$ )、delta( $\Delta$ )、epsilon( $\epsilon$ )、gamma( $\gamma$ )或mu( $\mu$ )重链。在一些实施方案中,本文中所述的抗体的重链可包含人alpha( $\alpha$ )、delta( $\Delta$ )、epsilon( $\epsilon$ )、gamma( $\gamma$ )或mu( $\mu$ )重链。在一个具体实施方案中,本文中所述的抗体包含人 $\gamma$ 1CH1、CH2和/或(例如,和)CH3结构域。在一些实施方案中,VH结构域的氨基酸序列包含人gamma( $\gamma$ )重链恒定区的氨基酸序列,例如本领域已知的任何。人恒定区序列的非限制性实例已在本领域中描述,例如,参见美国专利No.5,693,780和Kabat E A et al., (1991)同上。在一些实施方案中,VH结构域包含与本文中提供的任何可变链恒定区具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或至少99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,对抗体进行修饰,例如,通过糖基化、磷酸化、SUMO化(sumoylation)和/或(例如,和)甲基化进行修饰。在一些实施方案中,抗体是与一个或多个糖或碳水化合物分子缀合的糖基化抗体。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子通过N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、糖基磷脂酰肌醇化(GPI锚定附着)和/或(例如,和)磷酸糖基化(phosphoglycosylation)与抗体缀合。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是单糖、二糖、寡糖或聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是支化的寡糖或支化的聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子包含甘露糖单元、葡萄糖单元、N-乙酰葡萄糖胺单元、N-乙酰半乳糖胺单元、半乳糖单元、岩藻糖单元或磷脂单元。在一些实施方案中,抗体是包含多肽的构建体,所述多肽包含与接头多肽或免疫球蛋白恒定结构域连接的一个或多个本公开内容的抗原结合片段。接头多肽包含通过肽键连接的两个或多个氨基酸残基,并且用于连接一个或多个抗原结合部分。接头多肽的一些实例已有报道(参见,例如,Holliger,P.,et al. (1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak,R.J.,et al. (1994)Structure2:1121-1123)。另外,抗体可以是更大的免疫黏附分子的一部分,免疫黏附分子通过抗体或抗体部分与一个或多个其他蛋白质或肽的共价或非共价缔合而形成。这样的免疫黏附分子的一些实例包括使用链霉亲和素核心区域来制备四聚体scFv分子(Kipriyanov,S.M.,et al. (1995)Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101),以及使用半胱氨酸残基、标记肽和C端多组氨酸标签来制备二价和生物素化的scFv分子(Kipriyanov,S.M.,et al. (1994)Mol.Immunol.31:1047-1058)。

[0086] 分支点:本文中使用的术语“分支点”或“分支位点”是指基因或前体mRNA内含子内的核酸序列基序,其参与前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且其可被称为剪接特征。分支点通常位于距离内含子3'末端18至40个核苷酸的位置,并包含腺嘌呤,但在序列上相对不受限制。分支点的常见序列基序是YNYRAY、YTRAC和YNYTRAY,其中Y是嘧啶,N是任何核苷酸,R是任何嘌呤,并且A是腺嘌呤。在剪接过程中,前体mRNA在内含子的5'

末端处被切割,其然后分别从5'末端和分支点通过鸟嘌呤与腺嘌呤之间的酯交换与下游的分支点区连接,以形成环状套索结构。

[0087] CDR:本文中使用的术语“CDR”是指抗体可变序列内的互补决定区。典型的抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其通常参与抗原结合。VH区和VL区可进一步细分为高变区,也称为“互补决定区”(“complementarity determining region,CDR”),其中散布有更保守的称为“框架区”(“framework region,FR”)的区域。每个VH和VL通常由三个CDR和四个FR构成,从氨基端到羧基端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。可使用本领域已知的方法,例如通过Kabat定义、IMGT定义、Chothia定义、AbM定义和/或(例如,和)接触定义(所有这些都是本领域公知的)来精确鉴定框架区和CDR的范围。参见,例如Kabat,E.A.,et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242; **IMGT®**,the international ImMunoGeneTics information **system®** www.imgt.org,Lefranc,M.-P.et al.,Nucleic Acids Res.,27:209-212 (1999);Ruiz,M.et al.,Nucleic Acids Res.,28:219-221 (2000);Lefranc,M.-P.,Nucleic Acids Res.,29:207-209(2001);Lefranc,M.-P.,Nucleic Acids Res.,31:307-310(2003);Lefranc,M.-P.et al.,In Silico Biol.,5,0006(2004) [Epub],5:45-60 (2005);Lefranc,M.-P.et al.,Nucleic Acids Res.,33:D593-597(2005);Lefranc,M.-P.et al.,Nucleic Acids Res.,37:D1006-1012(2009);Lefranc,M.-P.et al.,Nucleic Acids Res.,43:D413-422(2015);Chothia et al.,(1989)Nature 342:877;Chothia,C.et al.(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;Al-lazikani et al(1997)J.Molec.Biol.273:927-948;以及Almagro,J.Mol.Recognit.17:132-143(2004)。还参见bioinf.org.uk/abs。本文中使用的CDR可以是指由本领域已知的任何方法定义的CDR。具有相同CDR的两种抗体意指这两种抗体的该CDR的氨基酸序列相同,如通过相同的方法(例如IMGT定义)确定的。

[0088] 重链和轻链的每个可变区中有三个CDR,对于每个可变区分别称为CDR1、CDR2和CDR3。本文中使用的术语“CDR组”是指出现在单个可变区内的能够结合抗原的三个CDR的组。这些CDR的确切边界已根据不同的系统进行了不同的定义。Kabat描述的系统(Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987) and (1991))不仅提供了适用于抗体的任何可变区的明确的残基编号系统,而且还提供了定义三个CDR的精确残基边界。这些CDR可被称为Kabat CDR。CDR的子部分可被指定为L1、L2和L3或H1、H2和H3,其中“L”和“H”分别指定轻链和重链区域。这些区域可称为Chothia CDR,其具有与Kabat CDR重叠的边界。Padlan(FASEB J.9:133-139 (1995))和MacCallum(J Mol Biol 262(5):732-45(1996))已经描述了定义与Kabat CDR重叠的CDR的其他边界。另一些CDR边界定义可能并不严格遵循上述系统之一,但仍与Kabat CDR重叠,尽管可根据预测或者根据特定残基或残基的组或甚至整个CDR不会显著影响抗原结合的实验发现来缩短或延长它们。本文中使用的的方法可利用根据这些系统中的任何一个定义的CDR。表1中提供了CDR定义系统的一些实例。

[0089] 表1.CDR定义

[0090]		IMGT <sup>1</sup>	Kabat <sup>2</sup>	Chothia <sup>3</sup>
--------	--	-------------------	--------------------	----------------------

CDR-H1	27-38	31-35	26-32
CDR-H2	56-65	50-65	53-55
CDR-H3	105-116/117	95-102	96-101
CDR-L1	27-38	24-34	26-32
CDR-L2	56-65	50-56	50-52
CDR-L3	105-116/117	89-97	91-96

[0091] <sup>1</sup>IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, imgt.org, Lefranc, M\_P et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)

[0092] <sup>2</sup>Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242

[0093] <sup>3</sup>Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)

[0094] CDR接枝抗体 (CDR-grafted antibody): 术语“CDR接枝抗体”是指包含来自一个物种的重链和轻链可变区序列但是其中VH和/或(例如,和)VL的一个或更多个CDR区的序列被来自另一物种的CDR序列替代的抗体,例如具有鼠重链和轻链可变区并且其中一个或更多个鼠CDR(例如,CDR3)已被人CDR序列替代的抗体。

[0095] 嵌合抗体: 术语“嵌合抗体”是指包含来自一个物种的重链和轻链可变区序列和来自另一物种的恒定区序列的抗体,例如具有与人恒定区连接的鼠重链和轻链可变区的抗体。

[0096] 互补: 本文中使用的术语“互补”是指在两个核苷或两组核苷之间精确配对的能力。特别地,互补是表征氢键配对引起两个核苷或两组核苷之间结合的程度术语。例如,如果寡核苷酸的一个位置处的碱基能够与靶核酸(例如,mRNA)的相应位置处的碱基进行氢键合,则认为在该位置处碱基彼此互补。碱基配对可包括规范的沃森-克里克碱基配对和非沃森-克里克碱基配对(例如,Wobble碱基配对和Hoogsteen碱基配对)二者。例如,在一些实施方案中,对于互补碱基配对,腺苷型碱基(A)与胸苷型碱基(T)或尿嘧啶型碱基(U)互补,胞嘧啶型碱基(C)与鸟苷型碱基(G)互补,并且通用碱基如3-硝基吡咯或5-硝基吡咯可与任何A、C、U或T杂交并被认为是互补的。肌苷(I)在本领域中也被认为是通用碱基,并且被认为与任何A、C、U或T互补。

[0097] 保守氨基酸替换: 本文中使用的“保守氨基酸替换”是指不改变进行氨基酸替换的蛋白质的相对电荷或尺寸特征的氨基酸替换。可以根据本领域普通技术人员已知的用于改变多肽序列的方法来制备变体,所述方法例如可以在汇编这样的方法的参考文献中找到:例如Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Fourth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2012, 或Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New York。氨基酸的保守替换包括在以下组内的氨基酸之间进行的替换:(a) M、I、L、V; (b) F、Y、W; (c) K、R、H; (d) A、G; (e) S、T; (f) Q、N; 和 (g) E、D。

[0098] 共价连接: 本文中使用的术语“共价连接”是指两个或更多个分子通过至少一个共价键连接在一起的特征。在一些实施方案中,两个分子可以通过充当分子之间的接头的单键例如二硫键或二硫桥共价连接在一起。然而,在一些实施方案中,两个或更多个分子可以

通过充当接头的分子共价连接在一起,该接头通过多个共价键将两个或更多个分子连接在一起。在一些实施方案中,接头可以是可切割接头。然而,在一些实施方案中,接头可以是不可切割接头。

[0099] 交叉反应性:如本文中使用的以及在靶向剂(例如,抗体)的情况下,术语“交叉反应性”是指物质能够以相似亲和力或亲合力与相似类型或类别的超过一种抗原(例如,多个同源物、旁系同源物或直系同源物的抗原)特异性结合的性质。例如,在一些实施方案中,对相似类型或类别的人和/或非人灵长类抗原(例如,人转铁蛋白受体和非人灵长类转铁蛋白受体)具有交叉反应性的抗体能够以相似亲和力或亲合力与人抗原和非人灵长类抗原结合。在一些实施方案中,抗体对相似类型或类别的人抗原和啮齿动物抗原具有交叉反应性。在一些实施方案中,抗体对相似类型或类别的啮齿动物抗原和非人灵长类抗原具有交叉反应性。在一些实施方案中,抗体对相似类型或类别的人抗原、非人灵长类抗原和啮齿动物抗原具有交叉反应性。

[0100] DMD:本文中使用的术语“DMD”是指编码肌养蛋白的基因,所述肌养蛋白是在肌细胞(特别是肌纤维)中桥接内部细胞骨架和胞外基质的肌养蛋白-糖蛋白复合物的关键组分。DMD中的缺失、重复和点突变可引起肌养蛋白病,例如迪谢内肌营养不良、贝克肌营养不良或心肌病。选择性启动子使用和选择性剪接导致该基因的大量不同的转录变体和蛋白质同种型。在一些实施方案中,肌养蛋白基因(DMD或DMD基因)可以是人基因(基因ID:1756)、非人灵长类基因(例如,基因ID:465559)或啮齿动物基因(例如,基因ID:13405;基因ID:24907)。另外,已经表征了编码不同蛋白质同种型的多种人转录物变体(例如,如在以下GenBank RefSeq登录号下注释的:NM\_000109.3、NM\_004006.2、NM\_004009.3、NM\_004010.3和NM\_004011.3)。

[0101] DMD等位基因:本文中使用的术语“DMD等位基因”是指DMD基因的任一种替代形式(例如,野生型或突变体形式)。在一些实施方案中,DMD等位基因可编码保留其正常和典型功能的肌养蛋白。在一些实施方案中,DMD等位基因可包含一个或更多个导致肌营养不良的突变。导致迪谢内肌营养不良的常见突变涉及肌养蛋白等位基因中存在的79个外显子中的一个或更多个(例如,外显子8、外显子23、外显子41、外显子44、外显子45、外显子50、外显子51、外显子52、外显子53或外显子55)的移码、缺失、替换和重复突变。DMD突变的另外的一些实例公开于,例如Flanigan KM, et al., Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. Hum Mutat. 2009 Dec; 30 (12): 1657-66, 其内容通过引用以其整体并入本文。

[0102] 肌养蛋白病:本文中使用的术语“肌养蛋白病”是指由一种或更多种突变的DMD等位基因引起的肌肉疾病。肌养蛋白病包括病症(从轻到严重)的谱系,其包括迪谢内肌营养不良、贝克肌营养不良和DMD相关扩张型心肌病(DMD-associated dilated cardiomyopathy, DCM)。在一些实施方案中,在谱系的一端,肌养蛋白病在表型上与肌酸磷酸激酶(CK)的血清浓度的无症状增加和/或(例如,和)伴随有肌红蛋白尿的肌肉痉挛相关。在一些实施方案中,在谱系的另一端,肌养蛋白病在表型上与进行性肌肉疾病相关,该进行性肌肉疾病当骨骼肌最初受影响时通常归类为迪谢内或贝克肌营养不良,并且当心脏最初受影响时被归类为DMD相关扩张型心肌病。迪谢内肌营养不良的症状包括肌肉损失或变性、

肌肉功能减弱、舌和小腿肌肉的假性肥大、神经系统异常的高风险和寿命缩短。迪谢内肌营养不良与在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) Entry# 310200相关。贝克肌营养不良与OMIM Entry#300376相关。扩张型心肌病与OMIM Entry X# 302045相关。

[0103] 外显子剪接增强子(ESE):本文中使用的术语“外显子剪接增强子”或“ESE”是指基因、前体mRNA或mRNA的外显子内指导或增强将前体mRNA剪接为mRNA的核酸序列基序,例如如Blencowe et al., Trends Biochem Sci 25, 106-10. (2000)中所述,所述文献通过引用并入本文。可将ESE称为剪接特征。ESE可指导或增强剪接例如以从基因转录物中去除一个或多个内含子和/或一个或多个外显子。ESE基序的长度通常是6至8个核碱基。SR蛋白(例如,由基因SRSF1、SRSF2、SRSF3、SRSF4、SRSF5、SRSF6、SRSF7、SRSF8、SRSF9、SRSF10、SRSF11、SRSF12、TRA2A或TRA2B编码的蛋白质)通过其RNA识别基序区与ESE结合以促进剪接。ESE基序可通过多种方法鉴定,包括Cartegni et al., Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 13, 3568-3571中所述的那些,所述文献通过引用并入本文。

[0104] 框架:本文中使用的术语“框架”或“框架序列”是指可变区减去CDR的剩余序列。由于CDR序列的确切定义可通过不同的系统确定,因此框架序列的含义相应地具有不同解释。六个CDR(轻链的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)也将轻链和重链上的框架区分为每条链上的四个子区域(FR1、FR2、FR3和FR4),其中CDR1位于FR1和FR2之间,CDR2位于FR2和FR3之间,并且CDR3位于FR3和FR4之间。在未将特定子区域指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下,其他人提到的框架区代表单个天然存在的免疫球蛋白链的可变区内的组合的FR。如本文所使用的,FR代表四个子区域之一,并且FRs代表构成框架区的四个子区域中的两个或多个。人重链和轻链接受体序列是本领域已知的。在一个实施方案中,本领域已知的接受体序列可用于本文中公开的抗体中。

[0105] 人抗体:本文中使用的术语“人抗体”旨在包括具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本公开内容的人抗体可包含不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中,特别是在CDR3中。然而,本文中使用的术语“人抗体”不意图包括其中来源于另一哺乳动物物种(例如小鼠)种系的CDR序列已接枝到人框架序列上的抗体。

[0106] 人源化抗体:术语“人源化抗体”是指包含来自非人物种(例如,小鼠)的重链和轻链可变区序列但是其中VH和/或(例如,和)VL序列的至少一部分已被改变为更加“人样”(即,更类似于人种系可变序列)的抗体。一种类型的人源化抗体是CDR接枝抗体,其中人CDR序列被引入非人VH和VL序列中以替代相应的非人CDR序列。在一个实施方案中,提供了人源化抗TfR1抗体和抗原结合部分。这样的抗体可以通过使用传统的杂交瘤技术获得鼠抗TfR1单克隆抗体随后使用体外基因工程化进行人源化来产生,例如在Kasaian et al的PCT公开No. WO 2005/123126 A2中公开的那些。

[0107] 内化细胞表面受体:本文中使用的术语“内化细胞表面受体”是指例如在外部刺激(例如,配体与受体结合)下被细胞内化的细胞表面受体。在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过内吞作用内化。在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过网格蛋白介导的内吞作用内化。然而,在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过不依赖于网格蛋白的途径内化,所述途径例如如吞噬作用、巨胞饮作用、小窝和筏介导的摄取或组成型网格蛋白非依赖

性内吞作用。在一些实施方案中,内化细胞表面受体包含胞内结构域、跨膜结构域和/或(例如,和)胞外结构域,其可任选地还包含配体结合结构域。在一些实施方案中,细胞表面受体在配体结合后被细胞内化。在一些实施方案中,配体可以是肌肉靶向剂或肌肉靶向抗体。在一些实施方案中,内化细胞表面受体是转铁蛋白受体。

[0108] 分离的抗体:本文中使用的“分离的抗体”旨在指代基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合转铁蛋白受体的分离的抗体基本上不含特异性结合转铁蛋白受体以外的抗原的抗体)。然而,特异性结合转铁蛋白受体复合物的分离的抗体可能与其他抗原(例如来自其他物种的转铁蛋白受体分子)具有交叉反应性。此外,分离的抗体可基本上不含其他细胞材料和/或(例如,和)化学物质。

[0109] Kabat编号:术语“Kabat编号”、“Kabat定义”和“Kabat标记”在本文中可互换使用。在本领域中公认的这些术语是指对抗体或其抗原结合部分的重链和轻链可变区中的比其他氨基酸残基更加可变(即高变)的氨基酸残基进行编号的系统(Kabat et al. (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-391以及, Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。对于重链可变区,CDR1的高变区为第31至35位氨基酸,CDR2的高变区为第50至65位氨基酸,并且CDR3的高变区为第95至102位氨基酸。对于轻链可变区,CDR1的高变区为第24至34位氨基酸,CDR2的高变区为第50至56位氨基酸,并且CDR3的高变区为第89至97位氨基酸。

[0110] 分子载荷:本文中使用的术语“分子载荷”是指发挥调节生物学结局作用的分子或物质。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂连接或以其他方式缔合。在一些实施方案中,分子载荷是小分子、蛋白质、肽、核酸或寡核苷酸。在一些实施方案中,分子载荷发挥调节DNA序列的转录、调节蛋白质的表达或调节蛋白质的活性的作用。在一些实施方案中,分子载荷是寡核苷酸,其包含具有靶基因的互补区的链。

[0111] 肌肉靶向剂:本文中使用的术语“肌肉靶向剂”是指与肌细胞上表达的抗原特异性结合的分子。肌细胞内或其上的抗原可以是膜蛋白,例如整合膜蛋白或外周膜蛋白。通常来说,肌肉靶向剂与肌细胞上的抗原特异性结合,这有助于将肌肉靶向剂(和任何缔合的分子载荷)内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与肌肉上的内化细胞表面受体特异性结合,并且能够通过受体介导的内化而内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是小分子、蛋白质、肽、核酸(例如,适配体)、或抗体。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷连接。

[0112] 肌肉靶向抗体:本文中使用的术语“肌肉靶向抗体”是指为与存在于肌细胞内或其上的抗原特异性结合的抗体的肌肉靶向剂。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体与肌细胞上的抗原特异性结合,这有助于将肌肉靶向抗体(和任何缔合的分子载荷)内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体与存在于肌细胞上的内化细胞表面受体特异性结合。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是与转铁蛋白受体特异性结合的抗体。

[0113] 寡核苷酸:本文中使用的术语“寡核苷酸”是指长度长至200个核苷酸的寡聚核酸化合物。寡核苷酸的一些实例包括但不限于RNAi寡核苷酸(例如,siRNA、shRNA)、微RNA、间隔聚体、混合聚体、磷酸二酰胺吗啉代、肽核酸、适配体、指导核酸(例如,Cas9指导RNA)等。寡核苷酸可以是单链或双链。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个经修饰核

苷(例如,2'-O-甲基糖修饰、嘌呤或嘧啶修饰)。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个经修饰核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个硫代磷酸酯键联,其可为Rp或Sp立体化学构型。

[0114] 重组抗体:本文中使用的术语“重组人抗体”旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(在本公开内容中更详细地描述),从重组、组合人抗体文库分离的抗体(Hoogenboom H.R., (1997) TIB Tech.15:62-70;Azzazy H.,and Highsmith W.E., (2002) Clin.Biochem.35:425-445; Gavalondo J.V.,and Larrick J.W. (2002) BioTechniques 29:128-145;Hoogenboom H., and Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378),从人免疫球蛋白基因转基因的动物(例如,小鼠)分离的抗体(参见例如Taylor,L.D.,et al. (1992) Nucl.Acids Res.20: 6287-6295;Kellermann S-A.,and Green L.L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13:593-597;Little M.et al (2000) Immunology Today 21:364-370),或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这样的重组人抗体具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,对这样的重组人抗体进行体外诱变(或当使用人Ig序列转基因的动物时,进行体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列是这样的序列,尽管其来源于人种系VH和VL序列并与之相关,但可能不是体内人抗体种系库中天然存在的。本公开内容的一个实施方案提供了能够结合人转铁蛋白受体的完全人抗体,其可使用本领域公知的技术产生,例如但不限于使用人Ig噬菌体文库,例如Jermutus et al.的PCT公开No.WO 2005/007699 A2中公开的那些。

[0115] 互补区:本文中使用的术语“互补区”是指与例如靶核酸的同源核苷酸序列充分互补的例如寡核苷酸的核苷酸序列,使得两个核苷酸序列能够在生理条件下(例如,在细胞中)彼此退火。在一些实施方案中,互补区与靶核酸的同源核苷酸序列完全互补。然而,在一些实施方案中,互补区与靶核酸的同源核苷酸序列部分互补(例如,至少80%、90%、95%或99%互补)。在一些实施方案中,与靶核酸的同源核苷酸序列相比,互补区包含1、2、3或4个错配。

[0116] 特异性结合:本文中使用的术语“特异性结合”是指分子以一定程度的亲和力或亲合力与结合配偶体结合的能力,该亲和力或亲合力使得分子能够用于在结合测定或其他结合环境中将结合配偶体与合适的对照区分开。关于抗体,术语“特异性结合”是指与合适的一种或更多种参考抗原相比,抗体以一定程度的亲和力或亲合力与特异性抗原结合的能力,该亲和力或亲合力使得抗体能够用于将特异性抗原与其他抗原区分开,例如至允许通过与如本文中所述的抗原结合而优先靶向某些细胞(例如,肌细胞)的程度。在一些实施方案中,如果抗体与靶标结合的 $K_D$ 为至少约 $10^{-4}M$ 、 $10^{-5}M$ 、 $10^{-6}M$ 、 $10^{-7}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $10^{-12}M$ 、 $10^{-13}M$ 或更小,则抗体与靶标特异性结合。在一些实施方案中,抗体与转铁蛋白受体(例如,转铁蛋白受体的顶端结构域(apical domain)的表位)特异性结合。

[0117] 剪接受体位点:本文中使用的术语“剪接受体位点”或“剪接受体”是指位于基因或前体mRNA的内含子3'末端或跨越内含子/外显子连接处的核酸序列基序,其参与将前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且可被称为剪接特征。剪接受体位点包括内含子3'末端处的末端AG序列,其通常位于高嘧啶(C/U)的区域之前(5'-区(5'-ward))。

剪接受体位点的上游是分支点。通过分支点与剪接供体位点之间的酯交换反应形成套索环中间体结构释放了5'外显子的3'-OH,其随后与3'外显子的第一核苷酸反应,从而连接外显子并释放内含子套索。已知剪接受体位点中内含子3'末端处的AG序列对正确剪接至关重要,因为改变这些核苷酸中的一个会导致剪接抑制。罕见地,选择性剪接受体位点在内含子的3'末端处具有AC,而不是更常见的AG。常见的剪接受体位点基序具有[富Y区]-NCAGG或Y<sub>x</sub>NYAGG的序列或者与之类似的序列,其中Y表示嘧啶,N表示任何核苷酸,并且x是4至20的数字。切割位点在AG之后,其表示切除的内含子的3'端核苷酸。

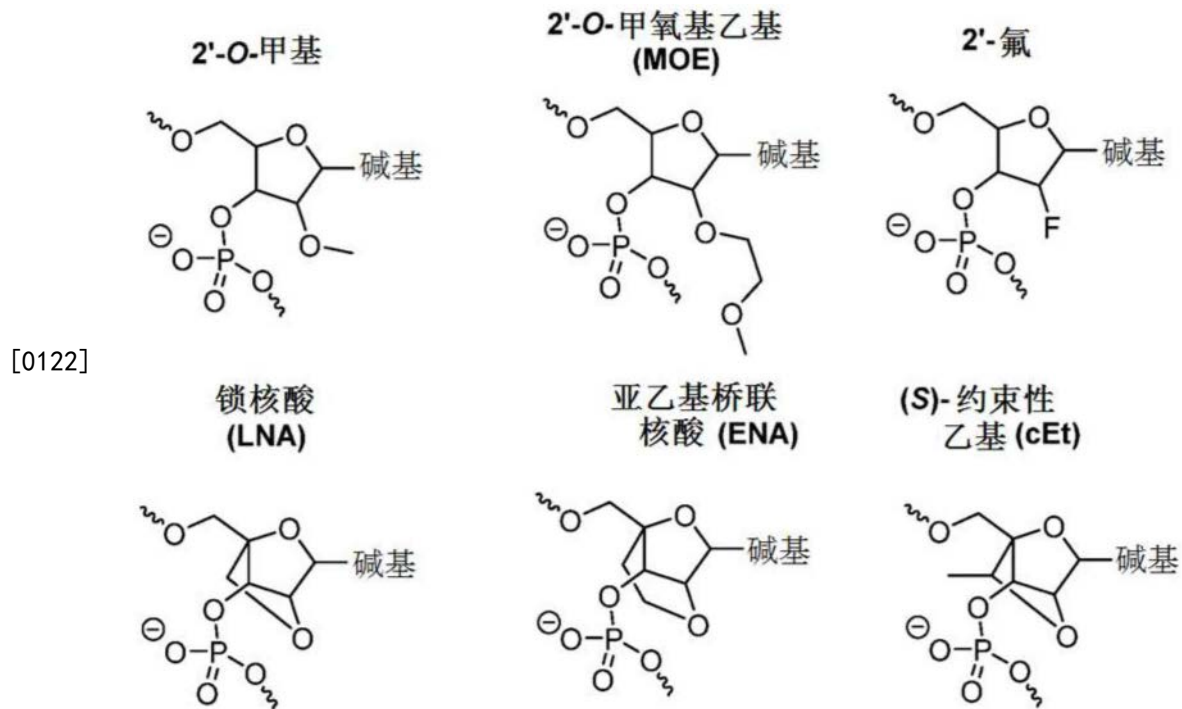
[0118] 剪接供体位点:本文中使用的术语“剪接供体位点”或“剪接供体”是指位于基因或前体mRNA的内含子5'末端或者跨越外显子/内含子连接处的核酸序列基序,其参与将前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且可被称为剪接特征。剪接供体位点包含在一个较大且相当不受限制的序列中的内含子5'末端处的末端GU序列。在剪接过程中,分支点内核苷酸的2'-OH通过对剪接供体位点内的内含子5'G的亲核攻击引发酯交换反应。G因此从前体mRNA上切割并改为与分支点核苷酸结合,形成环状套索结构。上游外显子的3'核苷酸随后结合剪接受体位点,连接外显子并切除内含子。典型的剪接供体位点具有GGGURAGU或AGGURNG的序列或者与之相似的序列,其中R表示嘌呤并且N表示任何核苷酸。切割位点先于第一个GU(即GG/GURAGU或AG/GURNG),其表示切除的内含子的5'-端核苷酸。

[0119] 对象:本文中使用的术语“对象”是指哺乳动物。在一些实施方案中,对象是非人灵长类或啮齿动物。在一些实施方案中,对象是人。在一些实施方案中,对象是患者,例如患有或怀疑患有疾病的人患者。在一些实施方案中,对象是患有或怀疑患有由突变的DMD基因序列(例如,DMD基因序列外显子中的突变)引起的疾病的人患者。在一些实施方案中,对象患有肌养蛋白病,例如迪谢内肌营养不良。在一些实施方案中,对象是具有适合于外显子45跳读的DMD基因突变的患者。

[0120] 转铁蛋白受体:本文中使用的术语“转铁蛋白受体”(也称为TFRC、CD71、p90或TFR1)是指结合转铁蛋白以促进通过内吞作用摄取铁的内化细胞表面受体。在一些实施方案中,转铁蛋白受体可以是人来源的(NCBI基因ID 7037)、非人灵长类来源的(例如,NCBI基因ID 711568或NCBI基因ID 102136007)或啮齿动物来源的(例如,NCBI基因ID 22042)。另外,已经表征了编码受体的不同同种型的多种人转录物变体(例如,如以下GenBank RefSeq登录号注释的:NP\_001121620.1、NP\_003225.2、NP\_001300894.1和NP\_001300895.1)。

[0121] 2'-经修饰核苷:本文中使用的术语“2'-经修饰核苷”和“2'-经修饰核糖核苷”可互换使用,并且是指在2'位置具有经修饰糖部分的核苷。在一些实施方案中,2'-经修饰核苷是2'-4'双环核苷,其中糖的2'和4'位置是桥联的(例如,通过亚甲基、亚乙基或(S)-约束性乙基桥联)。在一些实施方案中,2'-经修饰核苷是非双环的2'-经修饰核苷,例如,其中糖部分的2'位置被取代。2'-经修饰核苷的一些非限制性实例包括:2'-脱氧、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-O-Me)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙基氧基乙基(2'-O-DMAEOE)、2'-O-N-甲基乙酰胺基(2'-O-NMA)、锁核酸(LNA,亚甲基桥联核酸)、亚乙基桥联核酸(ENA)和(S)-约束性乙基桥联核酸(cEt)。在一些实施方案中,本文中所述的2'-经修饰核苷是高亲和力的经修饰核苷和寡核苷酸,其包含相对于未经修饰的寡核苷酸而对

靶序列具有提高的亲合力的2'-经修饰核苷。下面提供了2'-经修饰核苷之结构的一些实例：



[0122]

[0123] 这些实例显示带有磷酸基团,但是任何核苷间键联都考虑在2'-经修饰核苷之间。

#### [0124] II. 复合物

[0125] 本文中提供了包含与分子载荷共价连接的靶向剂(例如,抗体)的复合物。在一些实施方案中,复合物包含与寡核苷酸共价连接的肌肉靶向抗体。复合物可包含特异性结合单个抗原位点或结合可存在于相同或不同抗原上的至少两个抗原位点的抗体。

[0126] 复合物可用于调节至少一种基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的活性或功能。在一些实施方案中,存在于复合物内的分子载荷负责基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的调节。分子载荷可以是能够调节细胞中基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的活性或功能的小分子、蛋白质、核酸、寡核苷酸或任何分子实体。

[0127] 在一些实施方案中,复合物包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂,例如抗转铁蛋白受体抗体,所述分子载荷例如反义寡核苷酸,其靶向DMD以促进外显子跳读,例如在由突变的DMD等位基因编码的转录物中。在一些实施方案中,复合物靶向DMD前体mRNA以促进DMD前体mRNA中外显子45的跳读。

#### [0128] A. 肌肉靶向剂

[0129] 本公开内容的一些方面提供了肌肉靶向剂,例如用于将分子载荷递送至肌细胞。在一些实施方案中,这样的肌肉靶向剂能够例如通过与肌细胞上的抗原特异性结合而与肌细胞结合,并且将缔合的分子载荷递送至肌细胞。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂结合(例如,共价结合),并且在肌肉靶向剂与肌细胞上的抗原结合后内化到肌细胞中,例如通过内吞作用。应理解,根据本公开内容可以使用多种类型的肌肉靶向剂并且任何肌肉靶标(例如,肌肉表面蛋白)都可被本文中所述的任何类型的肌肉靶向剂靶向。例如,肌肉靶向剂可包含小分子、核酸(例如,DNA或RNA)、肽(例如,抗体)、脂质(例如,微泡(microvesicle))或糖部分(例如,多糖),或者由其组成。示例性的肌肉靶向剂在本文中进

一步详细描述,然而,应理解,本文中提供的示例性肌肉靶向剂并不意味着是限制性的。

[0130] 本公开内容的一些方面提供了与肌肉(例如骨骼肌、平滑肌或心肌)上的抗原特异性结合的肌肉靶向剂。在一些实施方案中,本文中提供的任何肌肉靶向剂均与骨骼肌细胞、平滑肌细胞和/或(例如,和)心肌细胞上的抗原结合(例如,与之特异性结合)。

[0131] 通过与肌肉特异性细胞表面识别元件(例如,细胞膜蛋白)相互作用,可实现组织定位和选择性摄取到肌细胞中二者。在一些实施方案中,作为肌肉摄取转运体之底物的分子可用于将分子载荷递送到肌肉组织中。与肌肉表面识别元件结合之后是胞吞作用,其可允许甚至大分子(例如,抗体)进入肌细胞。作为另一个实例,与转铁蛋白或抗TfR1抗体缀合的分子载荷可通过与转铁蛋白受体结合而被肌细胞摄取,然后可例如通过网格蛋白介导的内吞作用被内吞。

[0132] 肌肉靶向剂的使用可用于将分子载荷(例如,寡核苷酸)集中在肌肉中,同时降低与其他组织中的作用相关的毒性。在一些实施方案中,与对象内的另一种细胞类型相比,肌肉靶向剂将结合的分子载荷集中在肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂将结合的分子载荷以是非肌细胞(例如,肝、神经元、血液或脂肪细胞)中的量的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍高的量集中在肌细胞(例如,骨骼肌、平滑肌或心肌细胞)中。在一些实施方案中,当分子载荷在与肌肉靶向剂结合时递送至对象时,其在对象中的毒性降低至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、90%或95%。

[0133] 在一些实施方案中,为了实现肌肉选择性,可能需要肌肉识别元件(例如,肌细胞抗原)。作为一个实例,肌肉靶向剂可以是为肌肉特异性摄取转运体之底物的小分子。作为另一个实例,肌肉靶向剂可以通过转运体介导的内吞作用进入肌细胞的抗体。作为另一个实例,肌肉靶向剂可以是与肌细胞上的细胞表面受体结合的配体。应理解,尽管基于转运体的方法为细胞进入提供了直接途径,但是基于受体的靶向可能涉及刺激的胞吞作用以达到期望的作用部位。

[0134] i. 肌肉靶向抗体

[0135] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是抗体。通常来说,抗体对其靶抗原的高特异性提供了用于选择性靶向肌细胞(例如,骨骼肌、平滑肌和/或(例如,和)心肌细胞)的潜力。这种特异性也可以限制脱靶毒性。能够靶向肌细胞表面抗原的抗体的一些实例已经报道并且在本公开内容的范围内。例如,靶向肌细胞表面的抗体在以下中有描述:Arahata K., et al. "Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide" *Nature* 1988;333:861-3; Song K.S., et al. "Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins" *J Biol Chem* 1996;271:15160-5; 以及 Weisbart R.H. et al., "Cell type specific targeted intracellular delivery into muscle of a monoclonal antibody that binds myosin IIb" *Mol Immunol.* 2003 Mar, 39(13):78309; 其各自的全部内容均通过引用并入本文。

[0136] a. 抗转铁蛋白受体(TfR)抗体

[0137] 本公开内容的一些方面是基于这样的认识:与转铁蛋白受体结合的物质(例如,抗

转铁蛋白受体抗体)能够靶向肌细胞。转铁蛋白受体是内化细胞表面受体,其转运转铁蛋白穿过细胞膜并参与胞内铁水平的调节和稳态。本公开内容的一些方面提供了能够与转铁蛋白受体结合的转铁蛋白受体结合蛋白。因此,本公开内容的一些方面提供了与转铁蛋白受体结合的结合蛋白(例如,抗体)。在一些实施方案中,与转铁蛋白受体结合的结合蛋白与任何结合的分子载荷一起被内化到肌细胞中。本文中使用的与转铁蛋白受体结合的抗体可以可互换地称为转铁蛋白受体抗体、抗转铁蛋白受体抗体或抗TfR1抗体。与转铁蛋白受体结合(例如,特异性结合)的抗体可在与转铁蛋白受体结合后例如通过受体介导的内吞作用而被内化到细胞中。

[0138] 应理解,可使用数种已知的方法(例如使用噬菌体展示的文库设计)来产生、合成和/或(例如,和)衍生抗TfR1抗体。示例性方法已经在本领域中表征并且通过引用并入(Díez, P. et al. “High-throughput phage-display screening in array format”, *Enzyme and microbial technology*, 2015, 79, 34-41.; Christoph M.H. and Stanley, J.R. “Antibody Phage Display: Technique and Applications” *J Invest Dermatol.* 2014, 134:2.; Engleman, Edgar (Ed.) “Human Hybridomas and Monoclonal Antibodies.” 1985, Springer)。在另一些实施方案中,抗TfR1抗体先前已被表征或公开。与转铁蛋白受体特异性结合的抗体是本领域中已知的(参见,例如1979年12月4日提交的美国专利No. 4,364,934, “Monoclonal antibody to a human early thymocyte antigen and methods for preparing same”; 2006年6月14日提交的美国专利No. 8,409,573, “Anti-CD71 monoclonal antibodies and uses thereof for treating malignant tumor cells”; 2014年5月20日提交的美国专利No. 9,708,406, “Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use”; 2014年12月19日提交的US 9,611,323, “Low affinity blood brain barrier receptor antibodies and uses therefor”; 2014年12月24日提交的WO 2015/098989, “Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier”; Schneider C. et al. “Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9.” *J Biol Chem.* 1982, 257:14,8516-8522.; Lee et al. “Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse” 2000, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 292:1048-1052)。

[0139] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体以高特异性和亲和力与转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与转铁蛋白受体的任何胞外表位或暴露于抗体的表位特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的抗TfR1抗体与来自人、非人灵长类、小鼠、大鼠等的转铁蛋白受体特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的抗TfR1抗体与人转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与人或非人灵长类转铁蛋白受体的氨基酸区段(如SEQ ID NO:105至108中提供的)结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与这样的氨基酸区段结合:对应于人转铁蛋白受体(如SEQ ID NO:105中所示)的第90至96位氨基酸,其不在转铁蛋白受体的顶端结构域中。

[0140] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的抗TfR克隆8)结合TfR1中的表位,其中所述表位包含SEQ ID NO:105的第214至241位氨基酸和/或第354至381位氨基酸中的残基。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105

的第214至241位氨基酸和第354至381位氨基酸中的残基的表位。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的一个或多个残基Y222、T227、K231、H234、T367、S368、S370、T376和S378的表位。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的残基Y222、T227、K231、H234、T367、S368、S370、T376和S378的表位。

[0141] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的3M12及其变体)结合TfR1中的表位,其中所述表位包含SEQ ID NO:105的第258至291位氨基酸和/或第358至381位氨基酸中的残基。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105的第258至291位氨基酸和第358至381位氨基酸中的残基的表位。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的一个或多个残基K261、S273、Y282、T362、S368、S370和K371的表位。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的残基K261、S273、Y282、T362、S368、S370和K371的表位。

[0142] 对应于NCBI序列NP\_003225.2(转铁蛋白受体蛋白1同种型1,智人(*Homo sapiens*))的示例性人转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

**MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNHSHVEMKLAVDDEENADNNTKANVT  
KPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPA  
ARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNENSYPREAGSQKDENLALYVENQFREF  
KLSKVWRDQHFKIQVKDSAQNSVIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLV  
HANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNA  
ELSFHGHHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAELKFGNMEGDCP  
SDWKT DSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKLNIFGVKGFVEPDHYVVVGAQRDAW  
[0143] GPGAAKSGVGTALLKLAQMFS DMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY  
LSSLHLKAFTYINLDKAVLGT SNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWA  
SKVEKLTLDNAAPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARA  
AAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARG  
DFFRATSRLTTDFGNAEKTD R FVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPF RHVFWGSG  
SHTLPALLENLKL RKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF  
(SEQ ID NO: 105).**

[0144] 对应于NCBI序列NP\_001244232.1(转铁蛋白受体蛋白1,恒河猴(*Macaca mulatta*))的示例性非人灵长类转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

[0145] MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLGVD E EENTDNNTKPNGT  
 KPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPA  
 APRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFK  
 LSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGKLVH  
 ANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKAD  
 LSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSQSSGLPNIPVQTISR AAAEKLFGNMEGDCPS  
 DWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAW  
 GPGAAKSSVGTALLLKLAQMFS DMVLKDGFPQRSIIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY  
 LSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDV KHPVTGRSLYQDSNWA  
 SKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVAR  
 AAAEVAGQFVIKLTHTDELNDYERYNSQLLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSA  
 RGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFHWG  
 SGSHTLSALLESKLRQNN SAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF

(SEQ ID NO: 106)

[0146] 对应于NCBI序列XP\_005545315.1 (转铁蛋白受体蛋白1,食蟹猴 (*Macaca fascicularis*))的示例性非人灵长类转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

[0147] MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLGVD E EENTDNNTKANGT  
 KPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPA  
 APRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFK  
 LSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGKLVH  
 ANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKAD  
 LSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSQSSGLPNIPVQTISR AAAEKLFGNMEGDCPS  
 DWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAW  
 GPGAAKSSVGTALLLKLAQMFS DMVLKDGFPQRSIIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY  
 LSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDV KHPVTGRSLYQDSNWA  
 SKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVAR  
 AAAEVAGQFVIKLTHTDELNDYERYNSQLLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSA  
 RGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFHWG  
 SGSHTLSALLESKLRQNN SAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF

(SEQ ID NO: 107).

[0148] 对应于NCBI序列NP\_001344227.1 (转铁蛋白受体蛋白1,小家鼠 (*mus musculus*))的示例性小鼠转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

[0149] MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLA ADEEENADNNMKASV  
 RKP KRFNGRLCFAAIALVIFFLIGFMSGYLG YCKRVEQKEECVKLAETEETDKSETMETE  
 DVPTSSRLYWADLK TLLSEKLN SIEFADTIKQLSQNTYTPREAGSQKDESLAYYIENQFH  
 EFKFSKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVSGKLV  
 HANFGTKKDFEELSYSVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKFPVVE  
 ADLALFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GKMEGS  
 CPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGAQRDA  
 LGAGVAAKSSVGTGLLLKLAQVFS DMISKDGF RPSRSIIFASWTAGDFGAVGATEWLEG  
 YLSSLHLKAFTYINLDKVV LGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLYRDSN  
 WISKVEKLSFDNAAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQLNQM  
 VRTAAEVAGQLIKLTHDVELNLDYEMYN SKLLSFMKDLNQFKTDIRDMGLSLQWLYS  
 ARGDYFRATSRLTDFHNAEKTNR FVMREINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPFRHIFWG  
 SGSHTLSALVENLKL RQKNITAFNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNEF  
 (SEQ ID NO: 108)

[0150] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体与如下的受体氨基酸区段结合:

FVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFE  
 DLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSF FGH AHLG  
 [0151] TGDYTPGFPSFNHTQFPSSRSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GNMEGDCPSDWKTDSTCR  
 MVTSESKNVKLTVSNVLKE (SEQ ID NO: 109)

[0152] 并且不抑制转铁蛋白受体与转铁蛋白和/或(例如,和)人血色素沉着蛋白(human hemochromatosis protein,也称为HFE)之间的结合相互作用。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体不与SEQ ID NO:109中的表位结合。

[0153] 可使用适当的方法来获得和/或(例如,和)产生抗体、抗体片段或抗原结合剂,例如,通过使用重组DNA方案。在一些实施方案中,也可通过杂交瘤的产生来产生抗体(参见,例如,Kohler,G and Milstein,C.“Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity”Nature,1975,256:495-497)。目的抗原可以以任何形式或实体(例如,重组或天然存在的形式或实体)用作免疫原。使用标准方法(例如ELISA筛选)筛选杂交瘤,以发现至少一种产生靶向特定抗原之抗体的杂交瘤。也可通过筛选表达抗体的蛋白质表达文库(例如,噬菌体展示文库)来产生抗体。在一些实施方案中,也可使用噬菌体展示文库设计(参见,例如,1991年3月1日提交的美国专利No 5,223,409,“Directed evolution of novel binding proteins”;1992年4月10日提交的W0 1992/18619,“Heterodimeric receptor libraries using phagemids”;1991年5月1日提交的W0 1991/17271,“Recombinant library screening methods”;1992年5月15日提交的W0 1992/20791,“Methods for producing members of specific binding pairs”;1992年2月28日提交的W0 1992/15679,“Improved epitope displaying phage”)。在一些实施方案中,目的抗原可用于对非人动物,例如啮齿动物或山羊进行免疫接种。在一些实施方案中,然后从非人动物获得抗体,并且可任选地使用多种方法(例如,使用重组DNA技术)对其进行修饰。抗体产生的其他实例和方法是本领域已知的(参见,例如Harlow et al.

“Antibodies:A Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor Laboratory,1988.)。

[0154] 在一些实施方案中,对抗体进行修饰,例如,通过糖基化、磷酸化、SUMO化和/或(例如,和)甲基化进行修饰。在一些实施方案中,抗体是与一个或多个糖或碳水化合物分子缀合的糖基化抗体。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子通过N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、糖基磷脂酰肌醇化(GPI锚定附着)和/或(例如,和)磷酸糖基化与抗体缀合。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是单糖、二糖、寡糖或聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是支化的寡糖或支化的聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子包含甘露糖单元、葡萄糖单元、N-乙酰葡萄糖胺单元、N-乙酰半乳糖胺单元、半乳糖单元、岩藻糖单元或磷脂单元。在一些实施方案中,存在约1至10、约1至5、约5至10、约1至4、约1至3或约2个糖分子。在一些实施方案中,糖基化抗体是完全或部分糖基化的。在一些实施方案中,通过化学反应或通过酶促手段使抗体糖基化。在一些实施方案中,抗体在体外或细胞内被糖基化,其可任选地缺少N-或O-糖基化途径中的酶,例如糖基转移酶。在一些实施方案中,用糖或碳水化合物分子对抗体进行官能化,如2014年5月1日公开的标题为“Modified antibody,antibody-conjugate and process for the preparation thereof”的国际专利申请公开W02014065661中所述。

[0155] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含选自表2至7中任一项的任一种抗TfR1抗体的VL结构域和/或(例如,和)VH结构域,并且包含恒定区,所述恒定区包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的任何类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或任何亚类(例如,IgG2a和IgG2b)的恒定区的氨基酸序列。本领域中描述了人恒定区的一些非限制性实例,例如参见上文Kabat E Aet al.,(1991)。

[0156] 在一些实施方案中,与转铁蛋白受体结合的物质,例如抗TfR1抗体,能够靶向肌细胞和/或(例如,和)介导物质穿过血脑屏障的转运。转铁蛋白受体是将转铁蛋白转运通过细胞膜并参与胞内铁水平的调节和稳态的内化细胞表面受体。本公开内容的一些方面提供了能够结合转铁蛋白受体的转铁蛋白受体结合蛋白。与转铁蛋白受体结合(例如,特异性结合)的抗体可在与转铁蛋白受体结合之后被内化至细胞中,例如通过受体介导的胞吞作用而被内化至细胞中。

[0157] 在一些方面中,本文中提供了以高特异性和亲和力与转铁蛋白受体结合的人源化抗体。在一些实施方案中,本文中所述的人源化抗TfR1抗体与转铁蛋白受体的任何胞外表位或暴露于抗体的表位特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的人源化抗TfR1抗体与来自人、非人灵长类、小鼠、大鼠等的转铁蛋白受体特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的人源化抗TfR1抗体与人转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,本文中所述的人源化抗TfR1抗体与如SEQ ID NO:105至108中提供的人或非人灵长类转铁蛋白受体的氨基酸区段结合。在一些实施方案中,本文中所述的人源化抗TfR1抗体与这样的氨基酸区段结合:对应于如SEQ ID NO:105中所示的人转铁蛋白受体的第90至96位氨基酸,其不在转铁蛋白受体的顶端结构域中。在一些实施方案中,本文中所述的人源化抗TfR1抗体与TfR1结合但与不TfR2结合。

[0158] 在一些实施方案中,抗TFR1抗体以至少约 $10^{-4}$ M、 $10^{-5}$ M、 $10^{-6}$ M、 $10^{-7}$ M、 $10^{-8}$ M、 $10^{-9}$ M、 $10^{-10}$ M、 $10^{-11}$ M、 $10^{-12}$ M、 $10^{-13}$ M或更小的结合亲和力(例如,如Kd所示)特异性结合TfR1(例如,人或非人灵长类TfR1)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体以亚纳摩范围的KD与

TfR1结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体选择性地与转铁蛋白受体1(TfR1)结合但不与转铁蛋白受体2(TfR2)结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与人TfR1和食蟹猴TfR1结合(例如,Kd为 $10^{-7}$ M、 $10^{-8}$ M、 $10^{-9}$ M、 $10^{-10}$ M、 $10^{-11}$ M、 $10^{-12}$ M、 $10^{-13}$ M或更小),但不与小鼠TfR1结合。抗TfR1抗体的亲和力和结合动力学可使用任何合适的方法测试,包括但不限于生物传感器技术(例如,OCTET或BIAcore)。在一些实施方案中,本文中所述的任一种抗TfR1抗体的结合不竞争或抑制转铁蛋白与TfR1的结合。在一些实施方案中,本文中所述的任一种抗TfR1抗体的结合不竞争或抑制HFE- $\beta$ -2-微球蛋白与TfR1的结合。

[0159] 表2中提供了抗TfR1抗体的非限制性实例。

[0160] 表2. 抗TfR1抗体的一些实例

[0161]

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
3-A4	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPENGDT (SEQ ID NO: 2)	WIDPENGDT EYASKFQD (SEQ ID NO: 8)	ENG (SEQ ID NO: 13)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSED TAVYYCTLWLRRGLDYWGQGTSTVTS S (SEQ ID NO: 17)		

[0162]

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKSLLSNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSFTAFLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54T*	CDR- H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR- H2	IDPETGDT (SEQ ID NO: 19)	WIDPETGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 20)	ETG (SEQ ID NO: 21)
	CDR- H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR- L1	KSLLSNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR- L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR- L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPETGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 22)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKSLLSNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSFTAFLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54S*	CDR- H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR- H2	IDPESGDT (SEQ ID NO: 23)	WIDPESGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 24)	ESG (SEQ ID NO: 25)
	CDR- H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR- L1	KSLLSNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR- L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR- L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPESGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 26)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKSLLSNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSFTAFLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-M12	CDR- H1	GYSITSGYY (SEQ ID NO: 27)	SGYYWN (SEQ ID NO: 33)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 38)
	CDR- H2	ITFDGAN (SEQ ID NO: 28)	YITFDGANNYNPSLKN (SEQ ID NO: 34)	FDG (SEQ ID NO: 39)
	CDR- H3	TRSSYDYDVLVDY (SEQ ID NO: 29)	SSYDYDVLVDY (SEQ ID NO: 35)	SYDYDVLVD (SEQ ID NO: 40)
	CDR- L1	QDISNF (SEQ ID NO: 30)	RASQDISNFLN (SEQ ID NO: 36)	SQDISNF (SEQ ID NO: 41)
	CDR- L2	YTS (SEQ ID NO: 31)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 37)	YTS (SEQ ID NO: 31)
	CDR- L3	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	GHTLPY (SEQ ID NO: 42)
	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWGMGIFDGAN NYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSVTTEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO: 43)		
	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNFLNWWYQRPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS RFGSGSGTDFSLTVSNLEQEDIATYFCQQGHTLPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 44)		
5-H12	CDR- H1	GYSFTDYC (SEQ ID NO: 45)	DYCIN (SEQ ID NO: 51)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)

[0163]

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYCNWVNQRPGQGLEWIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 61)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRASNLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33Y*	CDR-H1	GYSFTDYY (SEQ ID NO: 63)	DYYIN (SEQ ID NO: 64)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYYINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 65)		
VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRASNLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)			
5-H12 C33D*	CDR-H1	GYSFTDYD (SEQ ID NO: 66)	DYDIN (SEQ ID NO: 67)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 68)		
VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRASNLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)			
抗Tfr 克隆 8	CDR-H1	GYSFTSYW (SEQ ID NO: 138)	SYWIG (SEQ ID NO: 144)	GYSFTSY (SEQ ID NO: 149)
	CDR-H2	IYPGSDT (SEQ ID NO: 139)	IYPGSDTRYSPFQGQ (SEQ ID NO: 145)	GDS (SEQ ID NO: 150)
	CDR-H3	ARFPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 140)	FPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 146)	PYDSSGYYSFD (SEQ ID NO: 151)

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
[0164]	CDR-L1	QSISSY (SEQ ID NO: 141)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 147)	SQSISSY (SEQ ID NO: 152)
	CDR-L2	AAS (SEQ ID NO: 142)	AASSLQS (SEQ ID NO: 148)	AAS (SEQ ID NO: 142)
	CDR-L3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	SYSTPL (SEQ ID NO: 153)

[0165] \*突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0166] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体是表2中提供的任一种抗TfR1抗体的人源化变体。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含与表2中提供的任一种抗TfR1抗体中的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3相同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且包含人源化重链可变区和/或(例如,和)人源化轻链可变区。

[0167] 表3中提供了本文中所述的抗TfR1抗体的氨基酸序列的一些实例。

[0168] 表3.抗TfR1抗体的可变区

抗体	可变区氨基酸序列**
[0169] 3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	VH: EVQLVQSGSELKKPGASVKVCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 69)
	VL: DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3 (N54S*)/Vk4	VH: EVQLVQSGSELKKPGASVKVCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 71)
	VL: DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3/Vk4	VH: EVQLVQSGSELKKPGASVKVCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ENGDTTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 72)
	VL: DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3M12 VH3/Vk2	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIMGYITF DGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDY WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 73)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNFLNWIYQQKPGQPVKLLIYITSRLLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGHTLPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)

抗体	可变区氨基酸序列**
3M12 VH3/Vκ3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTL <sup>SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWMGYITF</sup> <b>DGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</b> <b>LDY</b> WGQGT <sup>TVTVSS</sup> (SEQ ID NO: 73)
	VL: DIQMTQSPSSLSASV <sup>GDRVTITCRASQDISN</sup> FLN <sup>WYQKPGQPVKLLIYYTSRLH</sup> <b>SGVPSRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQPEDFATYYC <b>QQGHTLPYTFGQGTKLEIK</b> (SEQ ID NO: 75)
3M12 VH4/Vκ2	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTL <sup>SLTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFD</sup> <b>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</b> <b>LDYW</b> GQGT <sup>TVTVSS</sup> (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASV <sup>GDRVTITCRASQDISN</sup> FLN <sup>WYQKPGQPVKLLIYYTSRLH</sup> <b>SGVPSRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQPEDFATYFC <b>QQGHTLPYTFGQGTKLEIK</b> (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH4/Vκ3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTL <sup>SLTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFD</sup> <b>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</b> <b>LDYW</b> GQGT <sup>TVTVSS</sup> (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASV <sup>GDRVTITCRASQDISN</sup> FLN <sup>WYQKPGQPVKLLIYYTSRLH</sup> <b>SGVPSRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQPEDFATYYC <b>QQGHTLPYTFGQGTKLEIK</b> (SEQ ID NO: 75)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <sup>SCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIY</sup> <b>PGSGNTRYSERFKGRVTITRDT</b> SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE <b>DYYPYH</b> <b>GMDYWGQGLTVTVSS</b> (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMH <sup>WYQKPGQPPKLLIFR</sup> <b>ASNLESGVPDRFRSGSGSRTDFLT</b> TISSLQAEDVAVYYC <b>QQSSEDPWTFGQGTKL</b> <b>EIK</b> (SEQ ID NO: 78)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <sup>SCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIY</sup> <b>PGSGNTRYSERFKGRVTITRDT</b> SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE <b>DYYPYH</b> <b>GMDYWGQGLTVTVSS</b> (SEQ ID NO: 79)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMH <sup>WYQKPGQPPKLLIFR</sup> <b>ASNLESGVPDRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQAEDVAVYYC <b>QQSSEDPWTFGQGTKL</b> <b>EIK</b> (SEQ ID NO: 80)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <sup>SCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIIY</sup> <b>PGSGNTRYSERFKGRVTITRDT</b> SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE <b>DYYPYH</b> <b>GMDYWGQGLTVTVSS</b> (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMH <sup>WYQKPGQPPKLLIFR</sup> <b>ASNLESGVPDRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQAEDVAVYYC <b>QQSSEDPWTFGQGTKL</b> <b>EIK</b> (SEQ ID NO: 80)
抗 TfR 克隆 8	VH: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYP <b>GSDTRYSPSFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARFPYDSSGY</b> <b>SFDYWGQGLTVTVSS</b> (SEQ ID NO: 154)
	VL: DIQMTQSPSSLSASV <sup>GDRVTITCRASQSISSYL</sup> N <sup>WYQKPGKAPKLLIYAASSLQ</sup> <b>SGVPSRFRSGSGSGTDFLT</b> TISSLQPEDFATYYC <b>QQSYSTPLTFGGGTKVEIK</b> (SEQ ID NO: 155)

[0171] \*突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0172] \*\*根据Kabat编号系统的CDR被加粗

[0173] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含VH,所述VH包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,并且与表3中提供的相应VH相比,在框架区中包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)氨基酸变异。作为替代或补充

(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含VL,所述VL包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且与表3中提供的相应VL相比,在框架区中包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)氨基酸变异。在一些实施方案中,抗TfR1抗体的VH是人源化VH,和/或抗TfR1抗体的VL是人源化VL。

[0174] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含VH,所述VH包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,并且与表3中提供的相应VH相比在框架区中包含具有至少70%(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%)同一性的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含VL,所述VL包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且与表3中提供的相应VL相比在框架区中包含具有至少70%(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%)同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗TfR1抗体的VH是人源化VH,和/或抗TfR1抗体的VL是人源化VL。

[0175] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0176] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0177] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0178] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。

[0179] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。

[0180] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。

[0181] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。

[0182] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL。

[0183] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0184] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0185] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VL。

[0186] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是全长IgG,其可包含来自人抗体的重恒定区和轻恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的重链可包含重链恒定区(CH)或其一部分(例如,CH1、CH2、CH3或其组合)。重链恒定区可具有任何合适的来源,例如人、小鼠、大鼠或兔。在一个具体实例中,重链恒定区来自人IgG例如IgG1、IgG2或IgG4( $\gamma$ 重链)。以下给出了人IgG1恒定区的一个实例:

[0187] **ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSG  
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)**

[0188] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的重链包含突变体人IgG1恒定区。例如,已知在人IgG1的CH2结构域中引入LALA突变(来源于mAb b12的突变体,其已突变以用Ala234和Ala235替换较低的铰链残基Leu234 Leu235)降低了Fc  $\gamma$  受体结合(Bruhns, P., et al. (2009)和Xu, D. et al. (2000))。以下提供了突变体人IgG1恒定区(突变加粗并带有下划线):

[0189] **ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSG  
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA  
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 82)**

[0190] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的轻链可还包含轻链恒定区(CL),其可以是本领域已知的任何CL。在一些实例中,CL是 $\kappa$ 轻链。在另一些实例中,CL是 $\lambda$ 轻链。在一些实施方案中,CL是 $\kappa$ 轻链,以下提供了其序列:

[0191] **RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ  
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)**

[0192] 其他抗体重链和轻链恒定区是本领域公知的,例如在IMGT数据库([www.imgt.org](http://www.imgt.org))或[www.vbase2.org/vbstat.php](http://www.vbase2.org/vbstat.php).中提供的那些,二者均通过引用并入本文。

[0193] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:81中所示的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:82中所示的重链恒定区。

[0194] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83相比包含

不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及SEQ ID NO:83中所示的轻链恒定区。

[0195] 下表4中提供了所述抗TfR1抗体的IgG重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列的一些实例。

[0196] 表4.抗TfR1 IgG的实例的重链序列和轻链序列

[0197]

抗体	IgG重链/轻链序列**
<p>3A4 VH3 (N54T*)/Vκ4</p>	<p>重链 (具有野生型人IgG1恒定区)  <u>EVQLVQSGSELK KPGASVKV SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u>  <u>TGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW</u>  <u>QOGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u>  <u>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS</u>  <u>CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN</u>  <u>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP</u>  <u>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ</u>  <u>PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL</u>  <u>SLSPGK (SEQ ID NO: 84)</u></p> <p>轻链 (具有 κ 轻链恒定区)  <u>DIVMTOSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFOORPGOSPRLLIYRMS</u>  <u>NLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK</u>  <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u>  <u>VTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ</u>  <u>ID NO: 85)</u></p>
<p>3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4</p>	<p>重链 (具有野生型人IgG1恒定区)  <u>EVQLVQSGSELK KPGASVKV SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u>  <u>SGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW</u>  <u>QOGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u>  <u>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS</u>  <u>CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN</u>  <u>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP</u>  <u>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ</u>  <u>PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL</u>  <u>SLSPGK (SEQ ID NO: 86)</u></p> <p>轻链 (具有 κ 轻链恒定区)  <u>DIVMTOSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFOORPGOSPRLLIYRMS</u>  <u>NLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK</u>  <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u>  <u>VTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ</u>  <u>ID NO: 85)</u></p>

抗体	IgG重链/轻链序列**
3A4 VH3/Vκ4	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>EVQLVQSGSELKPGASVKV</u> <u>SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u> <u>NGDTEYASKFODRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW</u> GGGTLYTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 87) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTOSPLSLPVTGEPASISCRSSKSL</u> <u>LHNSGYTYLFWFOORPGOSRLLIYRMS</u> <u>NLASGVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPETFGGGTKVEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)
3M12 VH3/Vκ2	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> <u>SLTCSVTGYSTITSGYYWNWIRQPPGKGLEW</u> <u>MGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</u> <u>DYWG</u> QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 88) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGD</u> <u>RVTITCRASODISNFLN</u> <u>WYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLOPEDFATYFCQOQH</u> <u>TLPYTFGQGTKLEIKRTVAAP</u> SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH3/Vκ3	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> <u>SLTCSVTGYSTITSGYYWNWIRQPPGKGLEW</u> <u>MGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</u> <u>DYWG</u> QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 88) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGD</u> <u>RVTITCRASODISNFLN</u> <u>WYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLOPEDFATYYCQOQH</u> <u>TLPYTFGQGTKLEIKRTVAAP</u> PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
3M12 VH4/Vκ2	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> <u>SLTCTVTGYSTITSGYYWNWIRQPPGKGLEW</u> <u>IGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVL</u> <u>DYWGQ</u> GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 91)

[0198]

[0199]

抗体	IgG重链/轻链序列**
	轻链 (具有κ轻链恒定区) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLSLOPEDEFAFYFCOOGHTLPYTFGOGTKLEIKRTVAAP</u> SVVFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH4/Vκ3	重链 (具有野生型人IgG1恒定区) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIROPFGKLEWIGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNOFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQ</u> <u>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS</u> GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 91)  轻链 (具有κ轻链恒定区) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLSLOPEDEFAFYFCOOGHTLPYTFGOGTKLEIKRTVAAP</u> PSVFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	重链 (具有野生型人IgG1恒定区) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYINWVROAPGQGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92)  轻链 (具有κ轻链恒定区) <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDVDGYDNSEFMHWYQKPGOPPKLLIFRAS</u> <u>NLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISLSLOAEDVAVYYCQOSSEDPWTFGOGTKLEIKR</u> TVAAPS VFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	重链 (具有野生型人IgG1恒定区) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYDINWVROAPGQGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)  轻链 (具有κ轻链恒定区) <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDVDGYDNSEFMHWYQKPGOPPKLLIFRA</u> <u>SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLSLOAEDVAVYYCQOSSEDPWTFGOGTKLEIK</u> RTVAAPS VFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)

[0200]

抗体	IgG重链/轻链序列**
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVROAPGQGLEWMGWIIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASATAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGILVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92) 轻链（具有κ轻链恒定区） DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPLIFRA <u>SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLSLOAEDVAVYYCQOESSEDPWTFGQGTKLEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSSSTLTLKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)
抗 Tfr 克隆 8	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGVWVROMPGKLEWMGIIYPG</u> <u>DSDTRYSPSEFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMYCARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGILVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 156) VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASOSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLOS <u>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLSLOPEDFATYYCOQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP</u> SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSSTLTLKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

[0201] \*突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0202] \*\*根据Kabat编号系统的CDR被加粗；VH/VL序列带有下划线

[0203] 在一些实施方案中，本公开内容的抗Tfr1抗体包含重链，所述重链与SEQ ID NO: 84、86、87、88、91、92、94和156中任一者所示的重链相比，包含不超过25个氨基酸变异（例如，不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异）。作为替代或补充（例如，补充），本公开内容的抗Tfr1抗体包含轻链，所述轻链与SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中任一者所示的轻链相比包含不超过25个氨基酸变异（例如，不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异）。

[0204] 在一些实施方案中，本文中所述的抗Tfr1抗体包含重链，所述重链包含与SEQ ID NO: 84、86、87、88、91、92、94和156中的任一者具有至少75%（例如，75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%）同一性的氨基酸序列。作为替代或补充（例如，补充），本文中所述的抗Tfr1抗体包含轻链，所述轻链包含与SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中的任一者具有至少75%（例如，75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%）同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，本文中所述的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO: 84、86、87、88、91、92、94和156中任一者的氨基酸序列的重链。作为替代或补充（例如，补充），本文中所述的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中任一者的氨基酸序列的轻链。

[0205] 在一些实施方案中，本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的轻链。

[0206] 在一些实施方案中，本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO: 86的氨基酸序

列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0207] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0208] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0209] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0210] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0211] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0212] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。

[0213] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0214] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0215] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。

[0216] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是完整抗体(全长抗体)的Fab片段、Fab'片段或F(ab')<sub>2</sub>片段。完整抗体(全长抗体)的抗原结合片段可以通过常规方法制备(例如,重组地制备或通过使用酶如木瓜蛋白酶消化全长IgG的重链恒定区来制备)。例如,F(ab')<sub>2</sub>片段可通过胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化抗体分子产生,并且Fab片段可通过还原F(ab')<sub>2</sub>片段的二硫桥产生。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体的Fab片段中的重链恒定区包含以下氨基酸序列:

**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS**

[0217] **SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 96)**

[0218] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:96具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:96相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:96中所示的重链恒定区。

[0219] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含

轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及SEQ ID NO:83中所示的轻链恒定区。

[0220] 下表5中提供了所述抗TfR1抗体的Fab重链和轻链氨基酸序列的一些实例。

[0221] 表5.抗TfR1 Fab实例的重链和轻链序列

[0222]

抗体	Fab重链/轻链序列**
3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELK KPGASVKVCTASGFENIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u> <u>TGDTEYASKFQDRVTYV TADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTLWLRRLDLYW</u> <u>GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u> <u>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS</u> <u>CDKTHT (SEQ ID NO: 97)</u>
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) <u>DIVMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGOSPRLLIYRMS</u> <u>NLASGVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPTFFGGGKVEIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u> <u>VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ</u> <u>ID NO: 85)</u>
3A4 VH3 (N54S*)/Vk4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELK KPGASVKVCTASGFENIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u> <u>SGDTEYASKFQDRVTYV TADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTLWLRRLDLYW</u> <u>GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u> <u>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS</u> <u>CDKTHT (SEQ ID NO: 98)</u>
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) <u>DIVMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGOSPRLLIYRMS</u> <u>NLASGVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPTFFGGGKVEIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u> <u>VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ</u> <u>ID NO: 85)</u>
3A4 VH3 /Vk4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELK KPGASVKVCTASGFENIKDDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDPE</u> <u>NGDTEYASKFQDRVTYV TADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTLWLRRLDLYW</u> <u>GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u> <u>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS</u> <u>CDKTHT (SEQ ID NO: 99)</u>
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) <u>DIVMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGOSPRLLIYRMS</u> <u>NLASGVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPTFFGGGKVEIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES</u> <u>VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ</u> <u>ID NO: 85)</u>
3M12 VH3/Vk2	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSTITSGYYWNWIRQPPGKGLEWMGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWG</u> <u>QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT</u> <u>SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</u> <u>DKTHT (SEQ ID NO: 100)</u>
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNLYOQKPGQPVKLLIYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOGHTLPTFFGGGKLEIKRTVAAP</u> <u>SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</u>

[0223]

抗体	Fab重链/轻链序列**
3M12 VH3/Vκ3	重链（具有部分人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTCSVTGYSITSGYYWNWIROPPGKGLEWMGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWG</u> QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHT (SEQ ID NO: 100) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLOPEDFATYYCQOQHITLPTTFGQGTKLEIKRTVAA</u> PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
3M12 VH4/Vκ2	重链（具有部分人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVTGYSITSGYYWNWIROPPGKGLEWIGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWGO</u> GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHT (SEQ ID NO: 101) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLOPEDFATYYCQOQHITLPTTFGQGTKLEIKRTVAA</u> PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH4/Vκ3	重链（具有部分人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVTGYSITSGYYWNWIROPPGKGLEWIGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYWGO</u> GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHT (SEQ ID NO: 101) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLOPEDFATYYCQOQHITLPTTFGQGTKLEIKRTVAA</u> PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	重链（具有部分人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYINWVROAPGQGLEWGMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 102) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDGYNDFMHWFYQOKPGQPPKLLIFRAS</u> <u>NLESGVPDRFSGSGSRDFLTISSLQAEDVAVYYCQOSSEDPWTFGQGTKLEIKR</u> TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV EQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	重链（具有部分人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYINWVROAPGQGLEWGMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 103) 轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDGYNDFMHWFYQOKPGQPPKLLIFRA</u> <u>SNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQOSSEDPWTFGQGTKLEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)

抗体	Fab重链/轻链序列**
5H12 VH5 (C33Y*)/Vk4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYSFTDYYINWVROAPGOGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKCDKHT (SEQ ID NO: 102) 轻链 (具有*轻链恒定区) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDVGDYDNSEFMHWYQKPGOPPKLLIFRA SNLESGVPDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCOQSEDPWTFGOGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)
[0224] 抗 TfR 克隆 8 形式 1	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVROMPGKGLEWMGHIYPG</u> <u>DSDTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKCDKHTCP (SEQ ID NO: 158) VL: DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLOS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)
抗 TfR 克隆 8 形式 2	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVROMPGKGLEWMGHIYPG</u> <u>DSDTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMYCARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKCDKHT (SEQ ID NO: 159) VL: DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLOS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

[0225] \*突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0226] \*\*根据Kabat编号系统的CDR被加粗;VH/VL序列带有下列线

[0227] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含重链,所述重链与SEQ ID NO: 97至103、158和159中任一者所示的重链相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链与SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中任一者所示的轻链相比不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)。

[0228] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含与SEQ ID NO: 97至103、158和159中的任一者具有至少75% (例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%) 同一性的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含与SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中的任一者具有至少75% (例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%) 同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO: 97至103、158和159中任一者的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO: 85、89、90、93、95和157中任一者的氨基酸序列。

[0229] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的轻链。

[0230] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0231] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0232] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0233] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0234] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0235] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0236] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。

[0237] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0238] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0239] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。

[0240] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。

[0241] 其他已知的抗TfR1抗体

[0242] 本领域中已知的任何其他合适的抗TfR1抗体均可用作本文中公开的复合物中的肌肉靶向剂。表6中列出了已知抗TfR1抗体的实例,包括相关参考文献和结合表位。在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含本文中提供的任何抗TfR1抗体(例如表6中列出的抗TfR1抗体)的互补决定区(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)。

[0243] 表6-抗TfR1抗体克隆的列表,包括相关参考文献和结合表位信息。

抗体克隆名称	参考文献	表位/注释
[0244] OKT9	1979 年 12 月 4 日提交的美国专利 No. 4,364,934 , 标题为 “MONOCLONAL ANTIBODY TO A HUMAN EARLY THYMOCYTE ANTIGEN AND METHODS FOR PREPARING SAME” Schneider C. et al. “Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9.” J Biol Chem. 1982, 257:14, 8516-8522.	TfR1 的顶端结构域 (人 TfR1 序列 XM_052730.3 的第 305 至 366 位残基, 可在 GenBank 中获得)

<p>(来自 JCR)</p> <p>克隆 M11</p> <p>克隆 M23</p> <p>克隆 M27</p> <p>克隆 B84</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2014 年 12 月 24 日提交的 WO 2015/098989 , “Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier”</li> <li>• 2014 年 12 月 24 日提交的美国专利 No. 9,994,641, “Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier”</li> </ul>	<p>顶端结构域 (TIR1 的第 230 至 244 位和第 326 至 347 位残基)和蛋白酶样结构域 (第 461 至 473 位残基)</p>
<p>[0245]</p> <p>(来自 Genentech)</p> <p>7A4、8A2、15D2、10D11、7B10、15G11、16G5、13C3、16G4、16F6、7G7、4C2、1B12、和 13D4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016 年 5 月 26 日提交的 WO 2016/081643 , 标题为 “ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND METHODS OF USE”</li> <li>• 2014 年 5 月 20 日提交的美国专利 No. 9,708,406 , “Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use”</li> </ul>	<p>顶端结构域和非顶端区</p>
<p>(来自 Armagen)</p> <p>8D3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lee et al. “Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse” 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052.</li> <li>• 2008 年 9 月 11 日提交的美国专利申请 2010/077498 , 标题为 “COMPOSITIONS AND METHODS FOR BLOOD-BRAIN BARRIER DELIVERY IN THE MOUSE”</li> </ul>	

[0246]

OX26	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haobam, B. et al. 2014. Rab17-mediated recycling endosomes contribute to autophagosome formation in response to Group A Streptococcus invasion. Cellular microbiology. 16: 1806-21.</li> </ul>	
DF1513	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortiz-Zapater E et al. Trafficking of the human transferrin receptor in plant cells: effects of tyrphostin A23 and brefeldin A. Plant J 48:757-70 (2006)..</li> </ul>	
1A1B2 、 66IG10 、 MEM-189 、 JF0956 、 29806 、 1A1B2 、 TFRC/1818 、 1E6 、 66Ig10、 TFRC/1059、 Q1/71、 23D10、 13E4、 TFRC/1149、 ER-MP21、 YTA74.4、 BU54、 2B6、 RI7 217	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市售抗转铁蛋白受体抗体。</li> </ul>	Novus Biologicals 8100 Southpark Way, A-8 Littleton CO 80120
(来自 INSERM) BA120g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2005年6月15日提交的美国专利申请 2011/0311544A1, 标题为“ANTI-CD71 MONOCLONAL ANTIBODIES AND USES THEREOF FOR TREATING MALIGNANT TUMOR CELLS”</li> </ul>	不与 OKT9 竞争
LUCA31	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2004年6月7日提交的美国专利 No. 7,572,895, 标题为“TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES”</li> </ul>	“LUCA31 表位”
(Salk Institute) B3/25 T58/30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trowbridge, I.S. et al. “Anti-transferrin receptor monoclonal antibody and toxin-antibody conjugates affect growth of human tumour cells.” Nature, 1981, 第 294 卷, 第 171 至 173 页</li> </ul>	

抗体克隆名称	参考文献	表位/注释
R17 217.1.3、 5E9C11、 OKT9 (BE0023 克隆)	<ul style="list-style-type: none"> <li>市售抗转铁蛋白受体抗体。</li> </ul>	BioXcell 10 Technology Dr., Suite 2B West Lebanon, NH 03784-1671 USA
BK19.9、B3/25、T56/14 和 T58/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gatter, K.C. et al. "Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance." J Clin Pathol. 1983 May;36(5):539-45.</li> </ul>	
[0247] 抗 TfR1 抗体	另外的抗 TfR1 抗体 SEQ ID NO	
CDRH1 (SEQ ID NO: 984)		
CDRH2 (SEQ ID NO: 985)		
CDRH3 (SEQ ID NO: 986)		
CDRL1 (SEQ ID NO: 987)		
CDRL2 (SEQ ID NO: 988)		
CDRL3 (SEQ ID NO: 989)		
VH (SEQ ID NO: 990)		
VL (SEQ ID NO: 991)		

	VH/VL	CDR1	CDR2	CDR3
VH1	999	992	993	986
VH2	1000	992	994	986
VH3	1001	992	995	986
VH4	1002	992	994	986
VL1	1003	987	988	115
VL2	1004	987	988	115
VL3	1005	987	996	989
VL4	1006	997	998	989

[0248] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含来自选自表6的任一种抗TfR1抗体的一个或更多个CDR-H(例如,CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)氨基酸序列。在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含如针对选自表6的任一种抗TfR1抗体所提供的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含如针对选自表6的任一种抗TfR1抗体所提供的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0249] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包括包含任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的重链可变结构域和/或(例如,和)轻链可变结构域的任何抗体。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包括包含任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的重链可变和轻链可变对的任何抗体。

[0250] 本公开内容的一些方面提供了抗TfR1抗体,其具有与本文中所述的那些中的任何同源的重链可变(VH)和/或(例如,和)轻链可变(VL)结构域氨基酸序列。在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含与任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的重链可变序

列和/或任何轻链可变序列具有至少75% (例如80%、85%、90%、95%、98%或99%) 同一性的重链可变序列或轻链可变序列。在一些实施方案中,同源重链可变和/或(例如,和)轻链可变氨基酸序列在本文中提供的任何CDR序列内均不变化。例如,在一些实施方案中,序列变异的程度(例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%)可发生在不包括本文中提供的任何CDR序列的重链可变和/或(例如,和)轻链可变序列中。在一些实施方案中,本文中提供的任何抗TfR1抗体包含重链可变序列和轻链可变序列,其包含与任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的框架序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性的框架序列。

[0251] 根据本公开内容可使用的转铁蛋白受体抗体的实例描述于国际申请公开W0 2016/081643中,其通过引用并入本文。该抗体的氨基酸序列在表7中提供。

[0252] 表7. 已知的抗TfR1抗体的实例的重链和轻链CDR

[0253]

序列类型	Kabat	Chothia	Contact
CDR-H1	SYWMH (SEQ ID NO: 110)	GYTFTSY (SEQ ID NO: 116)	TSYWMH (SEQ ID NO: 118)
CDR-H2	EINPTNGRTNYIE KFKS (SEQ ID NO: 111)	NPTNGR (SEQ ID NO: 117)	WIGINPTNGR'TN (SEQ ID NO: 119)
CDR-H3	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	ARGTRA (SEQ ID NO: 120)
CDR-L1	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	YSNLAWY (SEQ ID NO: 121)
CDR-L2	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	LLVYDATNLA (SEQ ID NO: 122)
CDR-L3	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPL (SEQ ID NO: 123)
鼠 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQTSVTVSS (SEQ ID NO: 124)		
鼠 VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVITTCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYCQHFVGTPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 125)		
人源化 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQTMVTVSS (SEQ ID NO: 128)		
人源化 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPKLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYTCQHFVGTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 129)		

[0254]

序列类型	Kabat	Chothia	Contact
嵌合全长IgG1的HC	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP TNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARGTRAYHYW GQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVE PKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)		
嵌合全长IgG1的LC	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNL ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDFGTYICQHFVWGTPITFGAGTKLELKR TVAAPSVEFIPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 133)		
完全人全长IgG1的HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVVRQAPGQRLEWIGEIN PTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDVAVVYCARGTRAYHY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVE EPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVTCVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)		
完全人全长IgG1的LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPKLLVYDATNL ADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYICQHFVWGTPITFGQGTKEVEIKRT VAAPSVEFIPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 135)		
嵌合Fab的HC	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP TNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARGTRAYHYW GQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVE PKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 136)		
完全人Fab的HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVVRQAPGQRLEWIGEIN PTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDVAVVYCARGTRAYHY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVE EPKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 137)		

[0255] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含与表7中所示的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3相同的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含与表7所示的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3相同的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0256] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含CDR-L3,其与表7中所示的CDR-L3相比包含不超过3个氨基酸变异(例如,不超过3、2或1个氨基酸变异)。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含CDR-L3,其与表7中所示的CDR-L3相比包含一个氨基酸变异。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含QHFAGTPLT(SEQ ID NO:126)的CDR-L3(根据Kabat和Chothia定义系统)或QHFAGTPLT(SEQ ID NO:127)的CDR-L3(根据Contact定义系统)。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含与表7中所示的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3相同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2,并且包含QHFAGTPLT(SEQ ID NO:126)的CDR-L3(根据Kabat和Chothia定义系统)或QHFAGTPL(SEQ ID NO:127)的CDR-L3(根据Contact定义系统)。

[0257] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含重链CDR,其共同与表7中所示的重链CDR具有至少80%(例如,80%、85%、90%、95%或98%)同一性。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含轻链CDR,其共同与表7所示的轻链CDR具有至少80%(例如,80%、85%、90%、95%或98%)同一性。

[0258] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的VH。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的VL。

[0259] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的VH。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的VL。

[0260] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含VH,所述VH与SEQ ID NO:128中所示的VH相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含VL,所述VL与SEQ ID NO:129中所示的VL相比包含不超过15个氨基酸变异(例如,不超过20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、9、8、7、6、5、4、3、2或1

[0261] 个氨基酸变异)。

[0262] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体是全长IgG1抗体,其可包含来自人抗体的重恒定区和轻恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的重链可包含重链恒定区(CH)或其一部分(例如,CH1、CH2、CH3或其组合)。重链恒定区可具有任何合适的来源,例如人、小鼠、大鼠或兔。在一个具体实例中,重链恒定区来自人IgG例如IgG1、IgG2或IgG4( $\gamma$ 重链)。以下给出了人IgG1恒定区的一个实例:

[0263] **ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)**。

[0264] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的轻链还包含轻链恒定区(CL),其可以是本领域已知的任何CL。在一些实例中,CL是 $\kappa$ 轻链。在另一些实例中,CL是 $\lambda$ 轻链。在一些实施方案中,CL是 $\kappa$ 轻链,以下提供了其序列:

[0265] **RTVAAPSVEFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ  
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)**。

[0266] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是嵌合抗体,其包含含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的轻链。

[0267] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是包含重链的完全人抗体,所述重链包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的轻链。

[0268] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是完整抗体(全长抗体)的抗原结合片段(Fab)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:137的氨基

酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的轻链。

[0269] 本文中所述的抗TfR1抗体可为任何抗体形式,包括但不限于完整(即,全长)抗体、其抗原结合片段(例如Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv)、单链抗体、双特异性抗体或纳米抗体。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是scFv。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是scFv-Fab(例如,与恒定区的一部分融合的scFv)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是与恒定区(例如,SEQ ID NO:81中所示的人IgG1恒定区)融合的scFv。

[0270] 在一些实施方案中,可在残基不太可能参与与靶抗原(例如,转铁蛋白受体)相互作用的位置(例如,如基于晶体结构确定的)处将保守突变引入抗体序列(例如,CDR或框架序列)中。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的抗TfR1抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以改变抗体的一种或更多种功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或(例如,和)抗原依赖性细胞毒性。

[0271] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区中,使得铰链区中的半胱氨酸残基的数目改变(例如,增加或减少),如例如美国专利No.5,677,425中所述。可改变CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数目,例如以促进轻链和重链的组装,或改变(例如,提高或降低)抗体的稳定性或促进接头缀合。

[0272] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的肌肉靶向抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以提高或降低抗体对效应细胞表面上Fc受体(例如,激活的Fc受体)的亲合力。降低或提高抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc区中突变以及将这样的突变引入Fc受体或其片段的技术是本领域技术人员已知的。可被进行以改变抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc受体中突变的一些实例描述于以下中:例如Smith P et al., (2012) PNAS109:6181-6186,美国专利No.6,737,056,以及国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289、和WO 97/34631,其通过引用并入本文。

[0273] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期。参见例如国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631,以及美国专利No.5,869,046、6,121,022、6,277,375和6,165,745,例如将改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期的突变。

[0274] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以降低体内抗TfR1抗体的半衰期。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以提高抗体在体内的半衰期。在一些实施方案中,抗体可在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的第341至447位残基)(根据Kabat中的EU索引(Kabat E A et al., (1991)同上)编号)中具有一个或更多个氨基酸突

变(例如,替换)。在一些实施方案中,本文中所述的抗体的IgG1的恒定区包含在第252位处的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)替换,在第254位处的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)替换,以及在第256位处的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。参见美国专利No.7,658,921,其通过引用并入本文。这种类型的突变体IgG(称为“YTE突变体”)已显示出与同一抗体的野生型形式相比半衰期提高4倍(参见Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281:23514-24)。在一些实施方案中,抗体包含IgG恒定结构域,该结构域包含在第251至257、285至290、308至314、385至389和428至436位处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。

[0275] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸替换引入IgG恒定结构域Fc区中,以改变抗TfR1抗体的效应子功能。对其的亲合力被改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。该方法在美国专利No.5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。在一些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可降低循环抗体的Fc受体结合,从而提高肿瘤定位。对于使恒定结构域缺失或失活从而提高肿瘤定位的突变的描述,参见例如美国专利No.5,585,097和8,591,886。在一些实施方案中,可将一个或更多个氨基酸替换引入本文中所述的抗体的Fc区中,以去除Fc区上潜在的糖基化位点,这可降低Fc受体结合(参见,例如Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276:6591-604)。

[0276] 在一些实施方案中,可将本文中所述的抗TfR1抗体的恒定区中的一个或更多个氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体具有改变的C1q结合和/或(例如,和)降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。这种方法在美国专利No.6,194,551(Idusogie et al)中有更详细的描述。在一些实施方案中,改变本文中所述的抗体的CH2结构域的N端区域中的一个或更多个氨基酸残基,从而改变抗体的固定补体的能力。这种方法在国际公开No.WO 94/29351中有进一步描述。在一些实施方案中,对本文中所述的抗体的Fc区进行修饰以提高抗体的介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或(例如,和)提高抗体对Fc $\gamma$ 受体的亲合力。这种方法在国际公开No.WO 00/42072中有进一步描述。

[0277] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体的重链和/或(例如,和)轻链可变结构域序列可用于产生例如CDR接枝、嵌合、人源化或复合的人抗体或抗原结合片段,如本文中其他地方所述。如本领域普通技术人员所理解的,来源于本文中提供的任何抗体的任何变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)可用于本文中所述的组合物和方法中,并将保持特异性结合转铁蛋白受体的能力,从而使得相对于其所来源原始抗体,变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的与转铁蛋白受体的结合。

[0278] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体包含赋予抗体以期望性质的突变。例如,为了避免归因于已知与天然IgG4 mAb发生的Fab臂交换而引起的潜在并发症,本文中提供的抗体可包含稳定性'Adair'突变(Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody," Mol Immunol 30, 105-108; 1993), 其中第228位(EU编号, 根据Kabat编号为第241位残基)丝氨酸转化为脯氨酸,从而产生了IgG1样铰链序列。因此,任何抗体都可包含稳定性'Adair'突变。

[0279] 在一些实施方案中,对抗体进行修饰,例如,通过糖基化、磷酸化、SUMO化和/或(例如,和)甲基化进行修饰。在一些实施方案中,抗体是与一个或更多个糖或碳水化合物分子

缀合的糖基化抗体。在一些实施方案中,一个或更多个糖或碳水化合物分子通过N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、糖基磷脂酰肌醇化(GPI锚定附着)和/或(例如,和)磷酸糖基化与抗体缀合。在一些实施方案中,一个或更多个糖或碳水化合物分子是单糖、二糖、寡糖或聚糖。在一些实施方案中,一个或更多个糖或碳水化合物分子是支化的寡糖或支化的聚糖。在一些实施方案中,一个或更多个糖或碳水化合物分子包含甘露糖单元、葡萄糖单元、N-乙酰葡萄糖胺单元、N-乙酰半乳糖胺单元、半乳糖单元、岩藻糖单元或磷脂单元。在一些实施方案中,存在约1至10、约1至5、约5至10、约1至4、约1至3或约2个糖分子。在一些实施方案中,糖基化抗体是完全或部分糖基化的。在一些实施方案中,通过化学反应或通过酶促手段使抗体糖基化。在一些实施方案中,抗体在体外或细胞内被糖基化,其可任选地缺少N-或O-糖基化途径中的酶,例如糖基转移酶。在一些实施方案中,用糖或碳水化合物分子对抗体进行官能化,如2014年5月1日公开的标题为“Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof”的国际专利申请公开W02014065661中所述。

[0280] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种抗TfR1抗体可在重链序列和/或(例如,和)轻链序列中包含信号肽(例如,N端信号肽)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含VH和VL序列中的任一种、IgG重链序列和轻链序列中的任一种、或者本文中所述的F(ab')重链序列和轻链序列中的任一种,并且还包含信号肽(例如,N端信号肽)。在一些实施方案中,信号肽包含氨基酸序列MGWSCIIILFLVATATGVHS(SEQ ID NO:104)。

[0281] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体可具有一种或更多种翻译后修饰。在一些实施方案中,也称为焦谷氨酸形成(pyro-Glu)的N端环化可在产生期间在抗体的N端谷氨酸(Glu)和/或谷氨酰胺(Gln)残基处发生。因此,应理解指定为具有包含N端谷氨酸或谷氨酰胺残基的序列的抗体涵盖已经历由翻译后修饰引起的焦谷氨酸形成的抗体。在一些实施方案中,焦谷氨酸形成发生在重链序列中。在一些实施方案中,焦谷氨酸形成发生在轻链序列中。

[0282] b. 其他肌肉靶向抗体

[0283] 在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合血幼素(hemojuvelin)、小窝蛋白-3、迪谢内肌营养不良肽(Duchenne muscular dystrophy peptide)、肌球蛋白IIb或CD63的抗体。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合肌原性前体蛋白的抗体。一些示例性的肌原性前体蛋白包括但不限于ABCG2、M-钙黏着蛋白/钙黏着蛋白-15、小窝蛋白-1、CD34、FoxK1、整联蛋白 $\alpha$ 7、整联蛋白 $\alpha$ 7 $\beta$ 1、MYF-5、MyoD、肌细胞生成蛋白、NCAM-1/CD56、Pax3、Pax7和Pax9。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合骨骼肌蛋白的抗体。一些示例性的骨骼肌蛋白包括但不限于 $\alpha$ -肌聚糖蛋白(alpha-Sarcoglycan)、 $\beta$ -肌聚糖蛋白、钙蛋白酶抑制剂、肌酸激酶MM/CKMM、eIF5A、烯醇化酶2/神经元特异性烯醇化酶、 $\epsilon$ -肌聚糖蛋白、FABP3/H-FABP、GDF-8/肌生成抑制蛋白、GDF-11/GDF-8、整联蛋白 $\alpha$ 7、整联蛋白 $\alpha$ 7 $\beta$ 1、整联蛋白 $\beta$ 1/CD29、MCAM/CD146、MyoD、肌细胞生成蛋白、肌球蛋白轻链激酶抑制剂、NCAM-1/CD56和肌钙蛋白I。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合平滑肌蛋白的抗体。一些示例性的平滑肌蛋白包括但不限于 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、VE-钙黏着蛋白、钙调蛋白结合蛋白/CALD1、钙调理蛋白1、结蛋白(Desmin)、组胺H2 R、胃动素R/GPR38、转凝蛋白/TAGLN、和波形蛋白。然而,应当理解,针对其他靶标的抗体在本公开内容的范围内,并且本文中提供的靶标的示例性列表并不意味着是限制性的。

**[0284]** c. 抗体特征/改变

**[0285]** 在一些实施方案中,可在残基不太可能参与与靶抗原(例如,转铁蛋白受体)相互作用的位置(例如,如基于晶体结构确定的)处将保守突变引入抗体序列(例如,CDR或框架序列)中。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的肌肉靶向抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以改变抗体的一种或更多种功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或(例如,和)抗原依赖性细胞毒性。

**[0286]** 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区中,使得铰链区中的半胱氨酸残基的数目改变(例如,增加或减少),如例如美国专利No.5,677,425中所述。可改变CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数目,例如以促进轻链和重链的组装,或改变(例如,提高或降低)抗体的稳定性或促进接头缀合。

**[0287]** 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的肌肉靶向抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以提高或降低抗体对效应细胞表面上Fc受体(例如,激活的Fc受体)的亲合力。降低或提高抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc区中突变以及将这样的突变引入Fc受体或其片段的技术是本领域技术人员已知的。可被进行以改变抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc受体中突变的一些实例描述于以下中:例如Smith P et al., (2012) PNAS109:6181-6186,美国专利No.6,737,056,以及国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289、和WO 97/34631,其通过引用并入本文。

**[0288]** 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期。参见例如国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631,以及美国专利No.5,869,046、6,121,022、6,277,375;和6,165,745,例如将改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期的突变。

**[0289]** 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以降低体内抗转铁蛋白受体抗体的半衰期。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以提高抗体在体内的半衰期。在一些实施方案中,抗体可在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的第341至447位残基)(根据Kabat中的EU索引(Kabat E A et al., (1991)同上)编号)中具有一个或更多个氨基酸突变(例如,替换)。在一些实施方案中,本文中所述的抗体的IgG1的恒定区包含在第252位处的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)替换,在第254位处的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)替换,以及在第256位处的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。参见美国专利No.7,658,921,其通过引用并入本文。这种类型的突变体IgG(称为“YTE突变体”)已显示出与同一抗体的野生型形式相比半衰期提高4倍(参见Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281:23514-24)。在一些实施方案中,抗体包含IgG恒定结构域,该结构

域包含在第251至257、285至290、308至314、385至389和428至436位处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。

[0290] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸替换引入IgG恒定结构域Fc区中,以改变抗转铁蛋白受体抗体的效应子功能。对其的亲合力被改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。该方法在美国专利No.5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。在一些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可降低循环抗体的Fc受体结合,从而提高肿瘤定位。对于使恒定结构域缺失或失活从而提高肿瘤定位的突变的描述,参见例如美国专利No.5,585,097和8,591,886。在一些实施方案中,可将一个或更多个氨基酸替换引入本文中所述的抗体的Fc区中,以去除Fc区上潜在的糖基化位点,这可降低Fc受体结合(参见,例如Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276:6591-604)。

[0291] 在一些实施方案中,可将本文中所述的肌肉靶向抗体的恒定区中的一个或更多个氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体具有改变的C1q结合和/或者(例如,和)降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。这种方法在美国专利No.6,194,551(Idusogie et al)中有更详细的描述。在一些实施方案中,改变本文中所述的抗体的CH2结构域的N端区域中的一个或更多个氨基酸残基,从而改变抗体的固定补体的能力。这种方法在国际公开No.WO 94/29351中有进一步描述。在一些实施方案中,对本文中所述的抗体的Fc区进行修饰以提高抗体的介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或(例如,和)提高抗体对Fc $\gamma$ 受体的亲合力。这种方法在国际公开No.WO 00/42072中有进一步描述。

[0292] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体的重链和/或(例如,和)轻链可变结构域序列可用于产生例如CDR接枝、嵌合、人源化或复合的人抗体或抗原结合片段,如本文中其他地方所述。如本领域普通技术人员所理解的,来源于本文中提供的任何抗体的任何变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)可用于本文中所述的组合物和方法中,并将保持特异性结合转铁蛋白受体的能力,从而使得相对于其所来源原始抗体,变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的与转铁蛋白受体的结合。

[0293] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体包含赋予抗体以期望性质的突变。例如,为了避免归因于已知与天然IgG4 mAb发生的Fab臂交换而引起的潜在并发症,本文中提供的抗体可包含稳定性‘Adair’突变(Angal S., et al., “A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody,” Mol Immunol 30,105-108;1993),其中第228位(EU编号,根据Kabat编号为第241位残基)丝氨酸转化为脯氨酸,从而产生了IgG1样铰链序列。因此,任何抗体都可包含稳定性‘Adair’突变。

[0294] 如本文中提供,本公开内容的抗体可任选地包含恒定区或其一部分。例如,VL结构域可在其C端连接至轻链恒定结构域,如C $\kappa$ 或C $\lambda$ 。类似地,VH结构域或其一部分可连接至如IgA、IgD、IgE、IgG和IgM(以及任何同种型亚类)的重链的全部或一部分。抗体可包括合适的恒定区(参见,例如,Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, No.91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991))。因此,在本公开内容范围内的抗体可包含与任何合适的恒定区组合的VH和VL结构域或其抗原结合部分。

[0295] ii. 肌肉靶向肽

[0296] 本公开内容的一些方面提供了肌肉靶向肽作为肌肉靶向剂。已描述了与特定细胞类型结合的短肽序列(例如,长度为5至20个氨基酸的肽序列)。例如,细胞靶向肽已在以下中进行了描述:Vines e., et al., A. “Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery” *Biochim Biophys Acta* 2008, 1786:126-38; Jarver P., et al., “In vivo biodistribution and efficacy of peptide mediated delivery” *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31:528-35; Samoylova T.I., et al., “Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening” *Muscle Nerve* 1999; 22:460-6; 美国专利No. 6,329,501, 其于2001年12月11日授权, 标题为“METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING COMPOUNDS TO MUSCLE”; 以及Samoylov A.M., et al., “Recognition of cell-specific binding of phage display derived peptides using an acoustic wave sensor.” *Biomol Eng* 2002; 18:269-72; 其各自的全部内容均通过引用并入本文。通过设计肽与特定的细胞表面抗原(例如,受体)相互作用, 可实现对所期望组织例如肌肉的选择性。已研究了骨骼肌靶向并且能够递送一系列分子载荷。这些方法可对肌肉组织具有高度选择性, 而没有大的抗体或病毒颗粒的许多实际缺点。因此, 在一些实施方案中, 肌肉靶向剂是长度为4至50个氨基酸的肌肉靶向肽。在一些实施方案中, 肌肉靶向肽的长度为4、5、6、7、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或50个氨基酸。可使用数种方法中的任一种(例如噬菌体展示)来产生肌肉靶向肽。

[0297] 在一些实施方案中, 肌肉靶向肽可与和某些其他细胞相比在肌细胞中过表达或相对高地表达的内化细胞表面受体, 例如转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中, 肌肉靶向肽可靶向转铁蛋白受体(例如, 与之结合)。在一些实施方案中, 靶向转铁蛋白受体的肽可包含天然存在配体(例如转铁蛋白)的区段。在一些实施方案中, 靶向转铁蛋白受体的肽如2000年11月30日提交的美国专利No. 6,743,893, “RECEPTOR-MEDIATED UPTAKE OF PEPTIDES THAT BIND THE HUMAN TRANSFERRIN RECEPTOR” 中所述。在一些实施方案中, 靶向转铁蛋白受体的肽如Kawamoto, M. et al, “A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells.” *BMC Cancer*. 2011 Aug 18; 11:359 中所述。在一些实施方案中, 靶向转铁蛋白受体的肽如2011年5月20日提交的美国专利No. 8,399,653, “TRANSFERRIN/TRANSFERRIN RECEPTOR-MEDIATED SIRNA DELIVERY” 中所述。

[0298] 如上所讨论, 已报道了肌肉靶向肽的一些实例。例如, 使用呈递表面七肽的噬菌体展示文库鉴定了肌肉特异性肽。作为一个实例, 具有氨基酸序列ASSLNIA (SEQ ID NO: 975) 的肽在体外与C2C12鼠肌管结合, 并且在体内与小鼠肌肉组织结合。因此, 在一些实施方案中, 肌肉靶向剂包含氨基酸序列ASSLNIA (SEQ ID NO: 975)。该肽在小鼠中进行静脉内注射之后展示出提高的与心脏和骨骼肌组织结合的特异性, 以及降低的与肝、肾和脑的结合。使用噬菌体展示已鉴定了另外的肌肉特异性肽。例如, 通过噬菌体展示文库鉴定了12个氨基酸的肽用于在迪谢内肌营养不良治疗的情况下进行肌肉靶向。参见Yoshida D., et al., “Targeting of salicylate to skin and muscle following topical injections in rats.” *Int J Pharm* 2002; 231:177-84; 其全部内容在此通过引用并入。在此, 鉴定了具有

序列SKTFNTHPQSTP (SEQ ID NO:976) 的12个氨基酸的肽,并且该肌肉靶向肽相对于ASSLNIA (SEQ ID NO:975) 肽显示出提高的与C2C12细胞的结合。

[0299] 用于鉴定相对于其他细胞类型而对肌肉(例如,骨骼肌)具有选择性的肽的另一方法包括体外选择,这已在Ghosh D., et al., “Selection of muscle-binding peptides from context-specific peptide-presenting phage libraries for adenoviral vector targeting” *J Virol* 2005;79:13667-72中进行了描述;其全部内容通过引用并入本文。通过将随机的12聚体(12-mer)肽噬菌体展示文库与非肌细胞类型的混合物预孵育选择出了非特异性细胞结合物。在数轮选择之后,12个氨基酸的肽TARGEHKEEELI (SEQ ID NO:977) 最频繁地出现。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂包含氨基酸序列TARGEHKEEELI (SEQ ID NO:977)。

[0300] 肌肉靶向剂可以是含氨基酸的分子或肽。肌肉靶向肽可对应于优先与肌细胞中发现的蛋白质受体结合的蛋白质序列。在一些实施方案中,肌肉靶向肽包含高倾向性的疏水性氨基酸,例如缬氨酸,使得该肽优先靶向肌细胞。在一些实施方案中,肌肉靶向肽是先前未表征或公开过的。可使用数种方法中的任一种(例如噬菌体展示肽文库、单珠单化合物肽文库或位置扫描合成肽组合文库)来构思、产生、合成和/或(例如,和)衍生这些肽。示例性方法已在本领域中表征并通过引用并入(Gray, B.P. and Brown, K.C. “Combinatorial Peptide Libraries: Mining for Cell-Binding Peptides” *Chem Rev.* 2014, 114:2, 1020-1081.; Samoylova, T.I. and Smith, B.F. “Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening.” *Muscle Nerve*, 1999, 22:4. 460-6.)。在一些实施方案中,先前已公开了肌肉靶向肽(参见,例如Writer M.J. et al. “Targeted gene delivery to human airway epithelial cells with synthetic vectors incorporating novel targeting peptides selected by phage display.” *J. Drug Targeting*. 2004; 12:185; Cai, D. “BDNF-mediated enhancement of inflammation and injury in the aging heart.” *Physiol Genomics*. 2006, 24:3, 191-7.; Zhang, L. “Molecular profiling of heart endothelial cells.” *Circulation*, 2005, 112:11, 1601-11.; McGuire, M.J. et al. “In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo.” *J Mol Biol*. 2004, 342:1, 171-82.)。示例性的肌肉靶向肽包含以下组的氨基酸序列:CQAQQQLVC (SEQ ID NO:978), CSERSMNFC (SEQ ID NO:979), CPKTRRVPC (SEQ ID NO:980), WLSEAGPVVTVRALRGTGSW (SEQ ID NO:981), ASSLNIA (SEQ ID NO:975), CMQHSMRVC (SEQ ID NO:982) 和DDTRHWG (SEQ ID NO:983)。在一些实施方案中,肌肉靶向肽可包含约2至25个氨基酸、约2至20个氨基酸、约2至15个氨基酸、约2至10个氨基酸或约2至5个氨基酸。肌肉靶向肽可包含天然存在的氨基酸例如半胱氨酸、丙氨酸或者非天然存在或经修饰氨基酸。非天然存在的氨基酸包括 $\beta$ -氨基酸、高氨基酸(homo-amino acid)、脯氨酸衍生物、3-经取代的丙氨酸衍生物、线性核心氨基酸、N-甲基氨基酸和本领域中已知的其他氨基酸。在一些实施方案中,肌肉靶向肽可以是线性的;在另一些实施方案中,肌肉靶向肽可以是环状的,例如双环的(参见,例如Silvana, M.G. et al. *Mol. Therapy*, 2018, 26:1, 132-147.)。

[0301] iii. 肌肉靶向受体配体

[0302] 肌肉靶向剂可以是配体,例如与受体蛋白结合的配体。肌肉靶向配体可以是蛋白质,例如与由肌细胞表达的内化细胞表面受体结合的转铁蛋白。因此,在一些实施方案中,

肌肉靶向剂是转铁蛋白或与转铁蛋白受体结合的转铁蛋白衍生物。肌肉靶向配体可替代地是小分子,例如相对于其他细胞类型而优先靶向肌细胞的亲脂性小分子。可靶向肌细胞的一些示例性亲脂性小分子包括包含以下的化合物:胆固醇、胆固醇基、硬脂酸、棕榈酸、油酸、油烯基、亚麻烯(linolene)、亚油酸、肉豆蔻酸、甾醇类、二氢睾酮、睾酮衍生物、甘油、烷基链、三苯甲基类和烷氧基酸。

[0303] iv. 肌肉靶向适配体

[0304] 肌肉靶向剂可以是适配体,例如RNA适配体,其相对于其他细胞类型而优先靶向肌细胞。在一些实施方案中,肌肉靶向适配体是先前未表征或公开过的。可使用数种方法中的任一种(例如通过指数富集的配体的系统进化)来构思、产生、合成和/或(例如,和)衍生这些适配体。示例性方法已在本领域中表征并通过引用并入(Yan, A.C. and Levy, M. "Aptamers and aptamer targeted delivery" RNA biology, 2009, 6:3, 316-20.; Germer, K. et al. "RNA aptamers and their therapeutic and diagnostic applications." Int. J. Biochem. Mol. Biol. 2013; 4:27-40.)。在一些实施方案中,先前已公开了肌肉靶向适配体(参见,例如Phillippou, S. et al. "Selection and Identification of Skeletal-Muscle-Targeted RNA Aptamers." Mol Ther Nucleic Acids. 2018, 10:199-214.; Thiel, W.H. et al. "Smooth Muscle Cell-targeted RNA Aptamer Inhibits Neointimal Formation." Mol Ther. 2016, 24:4, 779-87.)。示例性的肌肉靶向适配体包括A01B RNA适配体和RNA Apt 14。在一些实施方案中,适配体是基于核酸的适配体、寡核苷酸适配体或肽适配体。在一些实施方案中,适配体可以是约5kDa至15kDa、约5kDa至10kDa、约10kDa至15kDa、约1至5Da、约1至3kDa或更小。

[0305] v. 其他肌肉靶向剂

[0306] 用于靶向肌细胞(例如,骨骼肌细胞)的一种策略是使用肌转运体蛋白(例如在肌膜上表达的转运体蛋白)的底物。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是对肌肉组织具有特异性的流入转运体的底物。在一些实施方案中,流入转运体对骨骼肌组织具有特异性。两类主要的转运体在骨骼肌肌膜上表达:(1)三磷酸腺苷(ATP)结合盒(ABC)超家族,其促进从骨骼肌组织流出和(2)溶质运载体(SLC)超家族,其可促进底物流入骨骼肌中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是与转运体的ABC超家族或SLC超家族结合的底物。在一些实施方案中,与转运体的ABC或SLC超家族结合的底物是天然存在的底物。在一些实施方案中,与转运体的ABC或SLC超家族结合的底物是非天然存在的底物,例如,与转运体的ABC或SLC超家族结合的其合成衍生物。

[0307] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是本文中所述的靶向转运体的SLC超家族的任何肌肉靶向剂(例如,抗体、核酸、小分子、肽、适配体、脂质、糖部分)。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是转运体的SLC超家族的底物。SLC转运体是平衡型的,或者使用跨膜而产生的质子或钠离子梯度来驱动底物的转运。具有高骨骼肌表达的示例性SLC转运体包括但不限于SATT转运体(ASCT1; SLC1A4)、GLUT4转运体(SLC2A4)、GLUT7转运体(GLUT7; SLC2A7)、ATRC2转运体(CAT-2; SLC7A2)、LAT3转运体(KIAA0245; SLC7A6)、PHT1转运体(PTR4; SLC15A4)、OATP-J转运体(OATP5A1; SLC21A15)、OCT3转运体(EMT; SLC22A3)、OCTN2转运体(FLJ46769; SLC22A5)、ENT转运体(ENT1; SLC29A1和ENT2; SLC29A2)、PAT2转运体(SLC36A2)和SAT2转运体(KIAA1382; SLC38A2)。这些转运体可促进底物流入骨骼肌中,为肌肉靶向提供机会。

[0308] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是平衡型核苷转运体2 (equilibrative nucleoside transporter 2, ENT2) 转运体的底物。相对于其他转运体, ENT2在骨骼肌中具有最高的mRNA表达之一。虽然人ENT2 (hENT2) 在大多数身体器官例如脑、心脏、胎盘、胸腺、胰腺、前列腺和肾中表达,但其在骨骼肌中特别丰富。人ENT2根据其浓度梯度促进其底物的吸收。ENT2通过转运广泛范围的嘌呤和嘧啶核苷碱基在维持核苷稳态中发挥作用。hENT2转运体对除肌苷之外的所有核苷(腺苷、鸟苷、尿苷、胸苷和胞苷)均具有低的亲和力。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂是ENT2底物。示例性的ENT2底物包括但不限于肌苷、2', 3'-二脱氧肌苷和氯法拉滨 (calofarabine)。在一些实施方案中,本文中提供的任何肌肉靶向剂均与分子载荷(例如,寡核苷酸载荷) 缔合。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷共价连接。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷非共价连接。

[0309] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是有机阳离子/肉碱转运体 (OCTN2) 的底物,所述有机阳离子/肉碱转运体是钠离子依赖性的高亲和力肉碱转运体。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是肉碱、米屈胍 (mildronate)、乙酰肉碱或与OCTN2结合的其任意衍生物。在一些实施方案中,肉碱、米屈胍、乙酰肉碱或其衍生物与分子载荷(例如,寡核苷酸载荷) 共价连接。

[0310] 肌肉靶向剂可以是蛋白质,该蛋白质是以靶向肌细胞的至少一种可溶性形式存在的蛋白质。在一些实施方案中,肌肉靶向蛋白可以是血幼素(也称为排斥性导向分子C或血色素沉着症2型蛋白),所述血幼素是参与铁超负荷和稳态的蛋白。在一些实施方案中,血幼素可以是全长或片段,或者与功能性血幼素蛋白具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的突变体。在一些实施方案中,血幼素突变体可以是可溶性片段,可缺乏N端信号传导,和/或(例如,和) 缺乏C端锚定结构域。在一些实施方案中,血幼素可以以GenBank RefSeq登录号NM\_001316767.1、NM\_145277.4、NM\_202004.3、NM\_213652.3或NM\_213653.3进行注释。应当理解,血幼素可以是人、非人灵长类或啮齿动物来源的。

[0311] B. 分子载荷

[0312] 本公开内容的一些方面提供了例如用于调节生物学结局(例如DNA序列的转录、RNA序列的剪接和加工、蛋白质的表达或蛋白质的活性)的分子载荷。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂连接或以其他方式相关联。在一些实施方案中,这样的分子载荷能够靶向肌细胞,例如在通过相关肌肉靶向剂递送至肌细胞之后通过与肌细胞中的核酸或蛋白质特异性结合。应理解,根据本公开内容,可使用多种类型的分子载荷。例如,分子载荷可包含以下或由以下组成:寡核苷酸(例如,反义寡核苷酸)、肽(例如,结合肌细胞中与疾病相关的核酸或蛋白质的肽)、蛋白质(例如,结合与肌细胞中疾病相关的核酸或蛋白质的蛋白质)或小分子(例如,调节肌细胞中与疾病相关的核酸或蛋白质之功能的小分子)。在一些实施方案中,分子载荷是寡核苷酸,其包含具有与突变的DMD等位基因互补的区域的链。示例性分子载荷在本文中更详细地描述,然而,应理解,本文中提供的示例性分子载荷并不意味着是限制性的。

[0313] i. 寡核苷酸

[0314] 本公开内容的一些方面涉及被配置成调节(例如,提高)肌养蛋白(例如来自DMD等位基因)的表达的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸被配置成改变DMD前体mRNA的剪接以促进肌养蛋白(例如,功能性截短的肌养蛋白)的表达。在一些实施方案

中,本文中提供的寡核苷酸被配置成促进DMD中(例如,突变的DMD等位基因中)一个或多个外显子的跳读,以恢复阅读框。在一些实施方案中,寡核苷酸允许功能性肌养蛋白的表达(例如,如Lee T, Awano H, Yagi M, et al. 2'-O-Methyl RNA/Ethylene-Bridged Nucleic Acid Chimera Antisense Oligonucleotides to Induce Dystrophin Exon 45 Skipping. *Genes*. 2017; 8(2):67和Watanabe N, Nagata T, Satou Y, et al. NS-065/NCNP-01: an antisense oligonucleotide for potential treatment of exon 53 skipping in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 13:442-449中所述)。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸被配置成促进外显子45的跳读以产生较短但功能性形式的肌养蛋白(例如,包含框内缺失)。在一些实施方案中,提供了促进外显子45跳读的寡核苷酸(例如,其可与相当多的患者相关,包括例如适合于外显子44跳读的患者,例如在DMD外显子7至44、12至44、18至44、44、46、46至47、46至48、46至49、46至51、46至53、46至55、46至57、46至59、46至60、46至67、46至69、46至75或46至79中具有缺失的那些)。

[0315] 表8提供了可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)和用于靶向DMD内靶序列的寡核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含表8中提供的任何反义序列或表8中提供的靶序列的互补序列。

[0316] 表8. 用于靶向DMD的寡核苷酸序列。

[0317]

SEQ ID NO	靶序列 † (5'至3')	SEQ ID NO	反义序列 † (5'至3')	SEQ ID NO	反义序列 † (5'至3')	靶位点
160	CUUUGCCAGUACA ACUGCAUGUGGU	400	ACCACAUGCAGUU GUACUGGCAAAG	640	ACCACATGCAGTT GTACTGGCAAAG	内含子44
161	UUGCCAGUACAAC UGCAUGUGGUA	401	UACCACAUGCAGU UGUACUGGCAA	641	TACCACATGCAGT TGTACTGGCAA	内含子44
162	UUGCCAGUACAAC UGCAUGUGGUAG	402	CUACCACAUGCAG UUGUACUGGCAA	642	CTACCACATGCAG TTGTACTGGCAA	内含子44
163	UGCCAGUACAACU GCAUGUGGU	403	ACCACAUGCAGUU GUACUGGCA	643	ACCACATGCAGTT GTACTGGCA	内含子44
164	UGCCAGUACAACU GCAUGUGGUA	404	UACCACAUGCAGU UGUACUGGCA	644	TACCACATGCAGT TGTACTGGCA	内含子44
165	UGCCAGUACAACU GCAUGUGGUAG	405	CUACCACAUGCAG UUGUACUGGCA	645	CTACCACATGCAG TTGTACTGGCA	内含子44
166	UGCCAGUACAACU GCAUGUGGUAGC	406	GCUACCACAUGC GUUGUACUGGCA	646	GCTACCACATGCA GTTGTACTGGCA	内含子44
167	GCCAGUACAACUG CAUGUGGU	407	ACCACAUGCAGUU GUACUGGC	647	ACCACATGCAGTT GTACTGGC	内含子44
168	GCCAGUACAACUG CAUGUGGUA	408	UACCACAUGCAGU UGUACUGGC	648	TACCACATGCAGT TGTACTGGC	内含子44
169	GCCAGUACAACUG CAUGUGGUAG	409	CUACCACAUGCAG UUGUACUGGC	649	CTACCACATGCAG TTGTACTGGC	内含子44
170	GCCAGUACAACUG CAUGUGGUAGC	410	GCUACCACAUGC GUUGUACUGGC	650	GCTACCACATGCA GTTGTACTGGC	内含子44
171	GCCAGUACAACUG CAUGUGGUAGCA	411	UGCUACCACAUGC AGUUGUACUGGC	651	TGCTACCACATGC AGTTGTACTGGC	内含子44
172	CCAGUACAACUGC AUGUGGUAG	412	CUACCACAUGCAG UUGUACUGG	652	CTACCACATGCAG TTGTACTGG	内含子44
173	CCAGUACAACUGC AUGUGGUAGC	413	GCUACCACAUGC GUUGUACUGG	653	GCTACCACATGCA GTTGTACTGG	内含子44
174	CCAGUACAACUGC AUGUGGUAGCA	414	UGCUACCACAUGC AGUUGUACUGG	654	TGCTACCACATGC AGTTGTACTGG	内含子44
175	CAGUACAACUGCA UGUGGUAGC	415	GCUACCACAUGC GUUGUACUG	655	GCTACCACATGCA GTTGTACTG	内含子44
176	CAGUACAACUGCA UGUGGUAGCA	416	UGCUACCACAUGC AGUUGUACUG	656	TGCTACCACATGC AGTTGTACTG	内含子44
177	AGUACAACUGCAU GUGGUAGC	417	GCUACCACAUGC GUUGUACU	657	GCTACCACATGCA GTTGTACT	内含子44
178	AGUACAACUGCAU GUGGUAGCA	418	UGCUACCACAUGC AGUUGUACU	658	TGCTACCACATGC AGTTGTACT	内含子44
179	GUACAACUGCAUG UGGUAGCAC	419	GUGCUACCACAUG CAGUUGUAC	659	GTGCTACCACATG CAGTTGTAC	内含子44
180	GUACAACUGCAUG UGGUAGCACA	420	UGUGCUACCACAU GCAGUUGUAC	660	TGTGCTACCACAT GCAGTTGTAC	内含子44
181	AUAAAAAGACAUG GGGCUUCA	421	UGAAGCCCAUGU CUUUUUUAU	661	TGAAGCCCATGT CTTTTTAT	内含子44
182	UCUUACAGGAACU CCAGGAUGGC	422	GCCAUCCUGGAGU UCCUGUAAGA	662	GCCATCCTGGAGT TCCTGTAAGA	内含子44/外显子45 连接处
183	UCUUACAGGAACU CCAGGAUGGCA	423	UGCCAUCCUGGAG UCCUGUAAGA	663	TGCCATCCTGGAG TCCTGTAAGA	内含子44/外显子45 连接处
184	UCUUACAGGAACU CCAGGAUGGCAU	424	AUGCCAUCCUGGA GUCCUGUAAGA	664	ATGCCATCCTGGA GTTCTGTAAGA	内含子44/外显子45 连接处
185	CUUACAGGAACUC CAGGAUGGCA	425	UGCCAUCCUGGAG UCCUGUAAG	665	TGCCATCCTGGAG TCCTGTAAG	内含子44/外显子45 连接处
186	CUUACAGGAACUC CAGGAUGGCAU	426	AUGCCAUCCUGGA GUCCUGUAAG	666	ATGCCATCCTGGA GTTCTGTAAG	内含子44/外显子45 连接处
187	CUUACAGGAACUC CAGGAUGGCAUU	427	AAUGCCAUCCUGG AGUCCUGUAAG	667	AATGCCATCCTGG AGTTCTGTAAG	内含子44/外显子45 连接处

[0318]

188	UACAGGAACUCCA GGAUGGC	428	GCCAUCCUGGAGU UCCUGUA	668	GCCATCCTGGAGT TCCTGTA	内含子44/外显子45 连接处
189	UACAGGAACUCCA GGAUGGCA	429	UGCCAUCCUGGAG UUCCUGUA	669	TGCCATCCTGGAG TTCCTGTA	内含子44/外显子45 连接处
190	UACAGGAACUCCA GGAUGGCAU	430	AUGCCAUCCUGGA GUUCCUGUA	670	ATGCCATCCTGGA GTTCTGTA	内含子44/外显子45 连接处
191	UACAGGAACUCCA GGAUGGCAUU	431	AAUGCCAUCCUGG AGUUCCUGUA	671	AATGCCATCCTGG AGTTCCTGTA	内含子44/外显子45 连接处
192	UACAGGAACUCCA GGAUGGCAUUGG	432	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUCCUGUA	672	CCAATGCCATCCT GGAGTTCCTGTA	内含子44/外显子45 连接处
193	ACAGGAACUCCAG GAUGGCA	433	UGCCAUCCUGGAG UCCUGUA	673	TGCCATCCTGGAG TTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
194	ACAGGAACUCCAG GAUGGCAU	434	AUGCCAUCCUGGA GUUCCUGU	674	ATGCCATCCTGGA GTTCTGT	内含子44/外显子45 连接处
195	ACAGGAACUCCAG GAUGGCAUU	435	AAUGCCAUCCUGG AGUUCCUGU	675	AATGCCATCCTGG AGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
196	ACAGGAACUCCAG GAUGGCAUUGG	436	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUCCUGU	676	CCAATGCCATCCT GGAGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
197	ACAGGAACUCCAG GAUGGCAUUGGG	437	CCCAUGCCAUCC UGGAGUUCCUGU	677	CCAATGCCATCC TGGAGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
198	CAGGAACUCCAGG AUGGCAU	438	AUGCCAUCCUGGA GUUCCUG	678	ATGCCATCCTGGA GTTCTGT	内含子44/外显子45 连接处
199	CAGGAACUCCAGG AUGGCAUU	439	AAUGCCAUCCUGG AGUUCCUG	679	AATGCCATCCTGG AGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
200	CAGGAACUCCAGG AUGGCAUUGG	440	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUCCUG	680	CCAATGCCATCCT GGAGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
201	CAGGAACUCCAGG AUGGCAUUGGG	441	CCCAUGCCAUCC UGGAGUUCCUG	681	CCAATGCCATCC TGGAGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
202	CAGGAACUCCAGG AUGGCAUUGGGC	442	GCCCAUGCCAUC CUGGAGUUCCUG	682	GCCCAATGCCATC CTGGAGTTCCTGT	内含子44/外显子45 连接处
203	AGGAACUCCAGGA UGGCAU	443	AAUGCCAUCCUGG AGUUCCU	683	AATGCCATCCTGG AGTTCCT	内含子44/外显子45 连接处
204	AGGAACUCCAGGA UGGCAUUGG	444	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUCCU	684	CCAATGCCATCCT GGAGTTCCT	内含子44/外显子45 连接处
205	AGGAACUCCAGGA UGGCAUUGGG	445	CCCAUGCCAUCC UGGAGUUCCU	685	CCAATGCCATCC TGGAGTTCCT	内含子44/外显子45 连接处
206	AGGAACUCCAGGA UGGCAUUGGGC	446	GCCCAUGCCAUC CUGGAGUUCCU	686	GCCCAATGCCATC CTGGAGTTCCT	内含子44/外显子45 连接处
207	AGGAACUCCAGGA UGGCAUUGGGCA	447	UGCCCAUUGCCAU CCUGGAGUUCCU	687	TGCCCAATGCCAT CCTGGAGTTCCT	内含子44/外显子45 连接处
208	GGAACUCCAGGAU GGCAUUGG	448	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUC	688	CCAATGCCATCCT GGAGTTC	内含子44/外显子45 连接处
209	GGAACUCCAGGAU GGCAUUGGG	449	CCCAUGCCAUCC UGGAGUUC	689	CCAATGCCATCC TGGAGTTC	内含子44/外显子45 连接处
210	GGAACUCCAGGAU GGCAUUGGGCA	450	UGCCCAUUGCCAU CCUGGAGUUC	690	TGCCCAATGCCAT CCTGGAGTTC	内含子44/外显子45 连接处
211	GGAACUCCAGGAU GGCAUUGGGCAG	451	CUGCCCAUUGCCA UCCUGGAGUUC	691	CTGCCCAATGCCA TCTGGAGTTC	内含子44/外显子45 连接处
212	GAACUCCAGGAUG GCAUUGG	452	CCAAUGCCAUCCU GGAGUUC	692	CCAATGCCATCCT GGAGTTC	外显子45
213	GAACUCCAGGAUG GCAUUGGG	453	CCCAUGCCAUCC UGGAGUUC	693	CCAATGCCATCC TGGAGTTC	外显子45
214	GAACUCCAGGAUG GCAUUGGGC	454	GCCCAUGCCAUC CUGGAGUUC	694	GCCCAATGCCATC CTGGAGTTC	外显子45
215	GAACUCCAGGAUG GCAUUGGGCA	455	UGCCCAUUGCCAU CCUGGAGUUC	695	TGCCCAATGCCAT CCTGGAGTTC	外显子45
216	GAACUCCAGGAUG GCAUUGGGCAG	456	CUGCCCAUUGCCA UCCUGGAGUUC	696	CTGCCCAATGCCA TCTGGAGTTC	外显子45
217	GAACUCCAGGAUG GCAUUGGGCAGC	457	GCUGCCCAUUGCC AUCCUGGAGUUC	697	GCTGCCCAATGCC ATCCTGGAGTTC	外显子45

[0319]

218	AACUCCAGGAUGG CAUUGGG	458	CCCAAUGCCAUC UGGAGUU	698	CCCAATGCCATCC TGGAGTT	外显子45
219	AACUCCAGGAUGG CAUUGGGC	459	GCCCAAUGCCAUC CUGGAGUU	699	GCCCAATGCCATC CTGGAGTT	外显子45
220	AACUCCAGGAUGG CAUUGGGCA	460	UGCCCAAUGCCAU CCUGGAGUU	700	TGCCCAATGCCAT CCTGGAGTT	外显子45
221	AACUCCAGGAUGG CAUUGGGCAG	461	CUGCCCAAUGCCA UCCUGGAGUU	701	CTGCCCAATGCCA TCCTGGAGTT	外显子45
222	AACUCCAGGAUGG CAUUGGGCAGC	462	GCUGCCCAAUGCC AUCCUGGAGUU	702	GCTGCCCAATGCC ATCCTGGAGTT	外显子45
223	ACUCCAGGAUGGC AUUGGGC	463	GCCCAAUGCCAUC CUGGAGU	703	GCCCAATGCCATC CTGGAGT	外显子45
224	ACUCCAGGAUGGC AUUGGGCA	464	UGCCCAAUGCCAU CCUGGAGU	704	TGCCCAATGCCAT CCTGGAGT	外显子45
225	ACUCCAGGAUGGC AUUGGGCAG	465	CUGCCCAAUGCCA UCCUGGAGU	705	CTGCCCAATGCCA TCCTGGAGT	外显子45
226	CUCCAGGAUGGCA UUGGGCA	466	UGCCCAAUGCCAU CCUGGAG	706	TGCCCAATGCCAT CCTGGAG	外显子45
227	CAGAACAUGAAU GCAACUGGGGA	467	UCCCCAGUUGCAU UCAUGUUCUG	707	TCCCCAGTTGCAT TCAATGTTCTG	外显子45
228	AGAACAUGAAUG CAACUGGGGA	468	UCCCCAGUUGCAU UCAUGUUCU	708	TCCCCAGTTGCAT TCAATGTTCT	外显子45
229	AGAACAUGAAUG CAACUGGGGAAG	469	CUUCCCCAGUUGC AUUCAUGUUCU	709	CTTCCCCAGTTGC ATTCAATGTTCT	外显子45
230	GAACAUGAAUGC AACUGGGGAAGA	470	UCUCCCCAGUUG CAUUCAUGUUC	710	TCTTCCCCAGTTG CATTCAATGTTCT	外显子45
231	CAUUGAAUGCAAC UGGGGAAGAAA	471	AUUUCUCCCCAG UUGCAUUCAUG	711	ATTTCTTCCCCAG TTGCATTCAATG	外显子45
232	AUUGAAUGCAACU GGGGAAGAAA	472	AUUUCUCCCCAG UUGCAUUCAU	712	ATTTCTTCCCCAG TTGCATTCAAT	外显子45
233	AUUGAAUGCAACU GGGGAAGAAAUA	473	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUCAU	713	TATTTCTTCCCCA GTTGCATTCAAT	外显子45
234	UUGAAUGCAACUG GGGAAGAAA	474	AUUUCUCCCCAG UUGCAUUCAA	714	ATTTCTTCCCCAG TTGCATTCAA	外显子45
235	UUGAAUGCAACUG GGGAAGAAAUA	475	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUCAA	715	TATTTCTTCCCCA GTTGCATTCAA	外显子45
236	UUGAAUGCAACUG GGGAAGAAAUA	476	UAUUUCUCCCCA AGUUGCAUUCAA	716	TTATTTCTTCCCC AGTTGCATTCAA	外显子45
237	UGAAUGCAACUGG GGAAGAA	477	UUCUCCCCAGUU GCAUUCA	717	TTCTTCCCCAGTT GCATTCA	外显子45
238	UGAAUGCAACUGG GGAAGAAA	478	AUUUCUCCCCAG UUGCAUUCA	718	ATTTCTTCCCCAG TTGCATTCA	外显子45
239	UGAAUGCAACUGG GGAAGAAAUA	479	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUCA	719	TATTTCTTCCCCA GTTGCATTCA	外显子45
240	UGAAUGCAACUGG GGAAGAAAUA	480	UAUUUCUCCCCA AGUUGCAUUCA	720	TTATTTCTTCCCC AGTTGCATTCA	外显子45
241	GAAUGCAACUGGG GAAGAAA	481	AUUUCUCCCCAG UUGCAUUC	721	ATTTCTTCCCCAG TTGCATTCC	外显子45
242	GAAUGCAACUGGG GAAGAAAUA	482	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUC	722	TATTTCTTCCCCA GTTGCATTCC	外显子45
243	GAAUGCAACUGGG GAAGAAAUA	483	UAUUUCUCCCCA AGUUGCAUUC	723	TTATTTCTTCCCC AGTTGCATTCC	外显子45
244	AAUGCAACUGGGG AAGAAAUA	484	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUC	724	TATTTCTTCCCCA GTTGCATT	外显子45
245	AUGCAACUGGGGA AGAAAUA	485	UAUUUCUCCCCA GUUGCAUUC	725	TATTTCTTCCCCA GTTGCAT	外显子45
246	AUGCAACUGGGGA AGAAAUA	486	UAUUUCUCCCCA AGUUGCAUUC	726	TTATTTCTTCCCC AGTTGCAT	外显子45
247	AUGCAACUGGGGA AGAAAUA	487	AUUUUUCUCCCC CAGUUGCAUUC	727	ATTATTTCTTCCC CAGTTGCAT	外显子45
248	AAUUCAGCAAUCC UCAAAAACAGA	488	UCUGUUUUUGAGG AUUGCUGAAUU	728	TCTGTTTTTGAGG ATTGCTGAATT	外显子45

249	AAUUCAGCAAUCC UCAAAAACAGAU	489	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCUGAAUU	729	ATCTGTTTTTGAG GATTGCTGAATT	外显子45
250	AUUCAGCAAUCCU CAAAAACAG	490	CUGUUUUUGAGGA UUGCUGAAU	730	CTGTTTTTGAGGA TTGCTGAAT	外显子45
251	AUUCAGCAAUCCU CAAAAACAGA	491	UCUGUUUUUGAGG AUUGCUGAAU	731	TCTGTTTTTGAGG ATTGCTGAAT	外显子45
252	AUUCAGCAAUCCU CAAAAACAGAU	492	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCUGAAU	732	ATCTGTTTTTGAG GATTGCTGAAT	外显子45
253	AUUCAGCAAUCCU CAAAAACAGAUG	493	CAUCUGUUUUUGA GGAUUGCUGAAU	733	CATCTGTTTTTGA GGATTGCTGAAT	外显子45
254	UUCAGCAAUCCUC AAAAACAGA	494	UCUGUUUUUGAGG AUUGCUGAA	734	TCTGTTTTTGAGG ATTGCTGAA	外显子45
255	UUCAGCAAUCCUC AAAAACAGAU	495	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCUGAA	735	ATCTGTTTTTGAG GATTGCTGAA	外显子45
256	UUCAGCAAUCCUC AAAAACAGAUG	496	CAUCUGUUUUUGA GGAUUGCUGAA	736	CATCTGTTTTTGA GGATTGCTGAA	外显子45
257	UCAGCAAUCCUCA AAAACAG	497	CUGUUUUUGAGGA UUGCUGA	737	CTGTTTTTGAGGA TTGCTGA	外显子45
258	UCAGCAAUCCUCA AAAACAGA	498	UCUGUUUUUGAGG AUUGCUGA	738	TCTGTTTTTGAGG ATTGCTGA	外显子45
259	UCAGCAAUCCUCA AAAACAGAU	499	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCUGA	739	ATCTGTTTTTGAG GATTGCTGA	外显子45
260	UCAGCAAUCCUCA AAAACAGAUG	500	CAUCUGUUUUUGA GGAUUGCUGA	740	CATCTGTTTTTGA GGATTGCTGA	外显子45
261	CAGCAAUCCUCA AAACAGA	501	UCUGUUUUUGAGG AUUGCUG	741	TCTGTTTTTGAGG ATTGCTG	外显子45
262	CAGCAAUCCUCA AAACAGAU	502	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCUG	742	ATCTGTTTTTGAG GATTGCTG	外显子45
263	CAGCAAUCCUCA AAACAGAUG	503	CAUCUGUUUUUGA GGAUUGCUG	743	CATCTGTTTTTGA GGATTGCTG	外显子45
264	AGCAAUCCUCAAAA AACAGAU	504	AUCUGUUUUUGAG GAUUGCU	744	ATCTGTTTTTGAG GATTGCT	外显子45
265	AGCAAUCCUCAAAA AACAGAUG	505	CAUCUGUUUUUGA GGAUUGCUG	745	CATCTGTTTTTGA GGATTGCT	外显子45
266	GCAAUCCUCAAAA ACAGAUGC	506	GCAUCUGUUUUUG AGGAUUGC	746	GCACTGTTTTTGG AGGATTGC	外显子45
267	GCAAUCCUCAAAA ACAGAUGCC	507	GGCAUCUGUUUUU GAGGAUUGC	747	GGCATCTGTTTT GAGGATTGC	外显子45
268	GCAAUCCUCAAAA ACAGAUGCCA	508	UGGCAUCUGUUUU UGAGGAUUGC	748	TGGCATCTGTTTT TGAGGATTGC	外显子45
269	CAAUCCUCAAAA CAGAUGCC	509	GGCAUCUGUUUUU GAGGAUUG	749	GGCATCTGTTTT GAGGATTG	外显子45
270	CAAUCCUCAAAA CAGAUGCCA	510	UGGCAUCUGUUUU UGAGGAUUG	750	TGGCATCTGTTTT TGAGGATTG	外显子45
271	CAAUCCUCAAAA CAGAUGCCAGUA	511	UACUGGCAUCUGU UUUUGAGGAUUG	751	TACTGGCATCTGT TTTTGAGGATTG	外显子45
272	AAUCCUCAAAAAC AGAUGCC	512	GGCAUCUGUUUUU GAGGAUU	752	GGCATCTGTTTT GAGGATT	外显子45
273	AAUCCUCAAAAAC AGAUGCCA	513	UGGCAUCUGUUUU UGAGGAUU	753	TGGCATCTGTTTT TGAGGATT	外显子45
274	AAUCCUCAAAAAC AGAUGCCAGUA	514	UACUGGCAUCUGU UUUUGAGGAUU	754	TACTGGCATCTGT TTTTGAGGATT	外显子45
275	AAUCCUCAAAAAC AGAUGCCAGUAU	515	AUACUGGCAUCUG UUUUUGAGGAUU	755	ATACTGGCATCTG TTTTTGAGGATT	外显子45
276	AUCCUCAAAAACA GAUGCCA	516	UGGCAUCUGUUUU UGAGGAU	756	TGGCATCTGTTTT TGAGGAT	外显子45
277	AUCCUCAAAAACA GAUGCCAGUA	517	UACUGGCAUCUGU UUUUGAGGAU	757	TACTGGCATCTGT TTTTGAGGAT	外显子45
278	AUCCUCAAAAACA GAUGCCAGUAU	518	AUACUGGCAUCUG UUUUUGAGGAU	758	ATACTGGCATCTG TTTTTGAGGAT	外显子45
279	AUCCUCAAAAACA GAUGCCAGUAUU	519	AAUACUGGCAUCU GUUUUUGAGGAU	759	AATACTGGCATCT GTTTTTGAGGAT	外显子45

[0320]

280	UCCUCAAAAACAG AUGCCAGUA	520	UACUGGCAUCUGU UUUUGAGGA	760	TACTGGCATCTGT TTTTGAGGA	外显子45
281	UCCUCAAAAACAG AUGCCAGUAU	521	AUACUGGCAUCUG UUUUUGAGGA	761	ATACTGGCATCTG TTTTTGAGGA	外显子45
282	UCCUCAAAAACAG AUGCCAGUAUU	522	AAUACUGGCAUCU GUUUUUGAGGA	762	AATACTGGCATCT GTTTTTGAGGA	外显子45
283	CCUCAAAAACAGA UGCCAGUA	523	UACUGGCAUCUGU UUUUGAGG	763	TACTGGCATCTGT TTTTGAGG	外显子45
284	CCUCAAAAACAGA UGCCAGUAU	524	AUACUGGCAUCUG UUUUUGAGG	764	ATACTGGCATCTG TTTTGAGG	外显子45
285	CCUCAAAAACAGA UGCCAGUAUU	525	AAUACUGGCAUCU GUUUUUGAGG	765	AATACTGGCATCT GTTTTTGAGG	外显子45
286	CCUCAAAAACAGA UGCCAGUAUUCU	526	AGAAUACUGGCAU CUGUUUUUGAGG	766	AGAATACTGGCAT CTGTTTTTGAGG	外显子45
287	CUCAAAAACAGAU GCCAGUA	527	UACUGGCAUCUGU UUUUGAG	767	TACTGGCATCTGT TTTTGAG	外显子45
288	CUCAAAAACAGAU GCCAGUAU	528	AUACUGGCAUCUG UUUUUGAG	768	ATACTGGCATCTG TTTTGAG	外显子45
289	CUCAAAAACAGAU GCCAGUAUU	529	AAUACUGGCAUCU GUUUUUGAG	769	AATACTGGCATCT GTTTTGAG	外显子45
290	CUCAAAAACAGAU GCCAGUAUUCU	530	AGAAUACUGGCAU CUGUUUUUGAG	770	AGAATACTGGCAT CTGTTTTTGAG	外显子45
291	CUCAAAAACAGAU GCCAGUAUUCUA	531	UAGAAUACUGGCA UCUGUUUUUGAG	771	TAGAATACTGGCA TCTGTTTTGAG	外显子45
292	UCAAAAACAGAUG CCAGUAU	532	AUACUGGCAUCUG UUUUUGA	772	ATACTGGCATCTG TTTTGA	外显子45
293	UCAAAAACAGAUG CCAGUAUU	533	AAUACUGGCAUCU GUUUUUGA	773	AATACTGGCATCT GTTTTGA	外显子45
294	UCAAAAACAGAUG CCAGUAUUCU	534	AGAAUACUGGCAU CUGUUUUUGA	774	AGAATACTGGCAT CTGTTTTGA	外显子45
295	UCAAAAACAGAUG CCAGUAUUCUA	535	UAGAAUACUGGCA UCUGUUUUUGA	775	TAGAATACTGGCA TCTGTTTTGA	外显子45
296	UCAAAAACAGAUG CCAGUAUUCUAC	536	GUAGAAUACUGGC AUCUGUUUUUGA	776	GTAGAATACTGGC ATCTGTTTTGA	外显子45
297	CAAAAACAGAUGC CAGUAUUCU	537	AGAAUACUGGCAU CUGUUUUUG	777	AGAATACTGGCAT CTGTTTTG	外显子45
298	CAAAAACAGAUGC CAGUAUUCUA	538	UAGAAUACUGGCA UCUGUUUUUG	778	TAGAATACTGGCA TCTGTTTTG	外显子45
299	CAAAAACAGAUGC CAGUAUUCUAC	539	GUAGAAUACUGGC AUCUGUUUUUG	779	GTAGAATACTGGC ATCTGTTTTG	外显子45
300	CAAAAACAGAUGC CAGUAUUCUACA	540	UGUAGAAUACUGG CAUCUGUUUUUG	780	TGTAGAATACTGG CATCTGTTTTG	外显子45
301	AAAAACAGAUGCC AGUAUUCUAC	541	GUAGAAUACUGGC AUCUGUUUUU	781	GTAGAATACTGGC ATCTGTTTT	外显子45
302	AAAAACAGAUGCC AGUAUUCUACA	542	UGUAGAAUACUGG CAUCUGUUUUU	782	TGTAGAATACTGG CATCTGTTTT	外显子45
303	AAAAACAGAUGCC AGUAUUCUACAG	543	CUGUAGAAUACUG GCAUCUGUUUUU	783	CTGTAGAATACTG GCATCTGTTTT	外显子45
304	AAAACAGAUGCCA GUAUUCUAC	544	GUAGAAUACUGGC AUCUGUUUU	784	GTAGAATACTGGC ATCTGTTTT	外显子45
305	AAAACAGAUGCCA GUAUUCUACA	545	UGUAGAAUACUGG CAUCUGUUUU	785	TGTAGAATACTGG CATCTGTTTT	外显子45
306	AAAACAGAUGCCA GUAUUCUACAG	546	CUGUAGAAUACUG GCAUCUGUUUU	786	CTGTAGAATACTG GCATCTGTTTT	外显子45
307	AAAACAGAUGCCA GUAUUCUACAGG	547	CCUGUAGAAUACU GGCAUCUGUUUU	787	CCTGTAGAATACT GGCATCTGTTTT	外显子45
308	AAACAGAUGCCAG UAUUCUAC	548	GUAGAAUACUGGC AUCUGUUU	788	GTAGAATACTGGC ATCTGTTT	外显子45
309	AAACAGAUGCCAG UAUUCUACA	549	UGUAGAAUACUGG CAUCUGUUU	789	TGTAGAATACTGG CATCTGTTT	外显子45
310	AAACAGAUGCCAG UAUUCUACAG	550	CUGUAGAAUACUG GCAUCUGUUU	790	CTGTAGAATACTG GCATCTGTTT	外显子45

[0321]

311	AAACAGAUGCCAG UAUUCUACAGG	551	CCUGUAGAAUACU GGCAUCUGUUU	791	CCTGTAGAATACT GGCATCTGTTT	外显子45
312	AAACAGAUGCCAG UAUUCUACAGGA	552	UCCUGUAGAAUAC UGGCAUCUGUUU	792	TCCTGTAGAATAC TGGCATCTGTTT	外显子45
313	AACAGAUGCCAGU AUUCUAC	553	GUAGAAUACUGGC AUCUGUU	793	GTAGAATACTGGC ATCTGTT	外显子45
314	AACAGAUGCCAGU AUUCUACA	554	UGUAGAAUACUGG CAUCUGUU	794	TGTAGAATACTGG CATCTGTT	外显子45
315	AACAGAUGCCAGU AUUCUACAG	555	CUGUAGAAUACUG GCAUCUGUU	795	CTGTAGAATACTG GCATCTGTT	外显子45
316	AACAGAUGCCAGU AUUCUACAGG	556	CCUGUAGAAUACU GGCAUCUGUU	796	CCTGTAGAATACT GGCATCTGTT	外显子45
317	AACAGAUGCCAGU AUUCUACAGGA	557	UCCUGUAGAAUAC UGGCAUCUGUU	797	TCCTGTAGAATAC TGGCATCTGTT	外显子45
318	AACAGAUGCCAGU AUUCUACAGGAA	558	UCCUGUAGAAUA CUGGCAUCUGUU	798	TTCCTGTAGAATA CTGGCATCTGTT	外显子45
319	ACAGAUGCCAGUA UUCUACA	559	UGUAGAAUACUGG CAUCUGU	799	TGTAGAATACTGG CATCTGT	外显子45
320	ACAGAUGCCAGUA UUCUACAG	560	CUGUAGAAUACUG GCAUCUGU	800	CTGTAGAATACTG GCATCTGT	外显子45
321	ACAGAUGCCAGUA UUCUACAGG	561	CCUGUAGAAUACU GGCAUCUGU	801	CCTGTAGAATACT GGCATCTGT	外显子45
322	ACAGAUGCCAGUA UUCUACAGGA	562	UCCUGUAGAAUAC UGGCAUCUGU	802	TCCTGTAGAATAC TGGCATCTGT	外显子45
323	ACAGAUGCCAGUA UUCUACAGGAA	563	UCCUGUAGAAUA CUGGCAUCUGU	803	TTCCTGTAGAATA CTGGCATCTGT	外显子45
324	CAGAUGCCAGUAU UCUACAGGA	564	UCCUGUAGAAUAC UGGCAUCUG	804	TCCTGTAGAATAC TGGCATCTG	外显子45
325	CAGAUGCCAGUAU UCUACAGGAA	565	UCCUGUAGAAUA CUGGCAUCUG	805	TTCCTGTAGAATA CTGGCATCTG	外显子45
326	CAGAUGCCAGUAU UCUACAGGAAAA	566	UUUCCUGUAGAA UACUGGCAUCUG	806	TTTTCTGTAGAA TACTGGCATCTG	外显子45
327	AGAUGCCAGUAUU CUACAGGAA	567	UCCUGUAGAAUA CUGGCAUCU	807	TTCCTGTAGAATA CTGGCATCT	外显子45
328	AGAUGCCAGUAUU CUACAGGAAAA	568	UUUCCUGUAGAA UACUGGCAUCU	808	TTTTCTGTAGAA TACTGGCATCT	外显子45
329	AGAUGCCAGUAUU CUACAGGAAAA	569	UUUUCCUGUAGA AUACUGGCAUC	809	TTTTCTGTAGAA TACTGGCATCT	外显子45
330	GAUGCCAGUAUUC UACAGGAAAA	570	UUUCCUGUAGAA UACUGGCAUC	810	TTTTCTGTAGAA TACTGGCATC	外显子45
331	GAUGCCAGUAUUC UACAGGAAAA	571	UUUUCCUGUAGA AUACUGGCAUC	811	TTTTCTGTAGAA TACTGGCATC	外显子45
332	GAUGCCAGUAUUC UACAGGAAAAAU	572	AUUUCCUGUAG AAUACUGGCAUC	812	ATTTTTCTGTAG AATACTGGCATC	外显子45
333	CAGAAAAAGAGG UAGGGCGACA	573	UGUCGCCCUACCU CUUUUUUCUG	813	TGTCGCCCTACCT CTTTTTTCTG	外显子45/内含子45 连接处
334	CAGAAAAAGAGG UAGGGCGACAG	574	CUGUCGCCCUACC UCUUUUUCUG	814	CTGTCGCCCTACC TCTTTTTTCTG	外显子45/内含子45 连接处
335	CAGAAAAAGAGG UAGGGCGACAGA	575	UCUGUCGCCCUAC CUCUUUUUCUG	815	TCTGTCGCCCTAC CTTTTTTCTG	外显子45/内含子45 连接处
336	AGAAAAAGAGGU AGGGCGACA	576	UGUCGCCCUACCU CUUUUUUCU	816	TGTCGCCCTACCT CTTTTTTCT	外显子45/内含子45 连接处
337	AGAAAAAGAGGU AGGGCGACAG	577	CUGUCGCCCUACC UCUUUUUCU	817	CTGTCGCCCTACC TCTTTTTTCT	外显子45/内含子45 连接处
338	AGAAAAAGAGGU AGGGCGACAGA	578	UCUGUCGCCCUAC CUCUUUUUCU	818	TCTGTCGCCCTAC CTTTTTTCT	外显子45/内含子45 连接处
339	AGAAAAAGAGGU AGGGCGACAGAU	579	AUCUGUCGCCCUA CCUUUUUUUCU	819	ATCTGTCGCCCTA CCTTTTTTCT	外显子45/内含子45 连接处
340	GAAAAAGAGGU GGGCGACA	580	UGUCGCCCUACCU CUUUUUUC	820	TGTCGCCCTACCT CTTTTTTC	外显子45/内含子45 连接处
341	GAAAAAGAGGU GGGCGACAG	581	CUGUCGCCCUACC UCUUUUUC	821	CTGTCGCCCTACC TCTTTTTTC	外显子45/内含子45 连接处

[0322]

[0323]

342	GAAAAAAGAGGUA GGGCGACAGA	582	UCUGUCGCCCUC CUCUUUUUUUC	822	TCTGTGCGCCCTAC CTCTTTTTTTC	外显子45/内含子45 连接处
343	GAAAAAAGAGGUA GGGCGACAGAU	583	AUCUGUCGCCCUA CCUCUUUUUUUC	823	ATCTGTGCGCCCTA CCTCTTTTTTTC	外显子45/内含子45 连接处
344	GAAAAAAGAGGUA GGGCGACAGAUC	584	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUUUUUUUC	824	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTTTTTTTC	外显子45/内含子45 连接处
345	AAAAAAGAGGUAG GGCGACA	585	UGUCGCCCUCACCU CUUUUUU	825	TGTCGCCCTACCT CTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
346	AAAAAAGAGGUAG GGCGACAG	586	CUGUCGCCCUCACC UCUUUUUU	826	CTGTGCGCCCTACC TCTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
347	AAAAAAGAGGUAG GGCGACAGA	587	UCUGUCGCCCUCAC CUCUUUUUU	827	TCTGTGCGCCCTAC CTCTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
348	AAAAAAGAGGUAG GGCGACAGAU	588	AUCUGUCGCCCUA CCUCUUUUUU	828	ATCTGTGCGCCCTA CCTCTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
349	AAAAAAGAGGUAG GGCGACAGAUC	589	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUUUUUU	829	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
350	AAAAAAGAGGUAG GGCGACAGAUCU	590	AGAUCUGUCGCCC UACCUCUUUUUU	830	AGATCTGTGCGCCC TACCTCTTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
351	AAAAAGAGGUAGG GCGACAG	591	CUGUCGCCCUCACC UCUUUUU	831	CTGTGCGCCCTACC TCTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
352	AAAAAGAGGUAGG GCGACAGA	592	UCUGUCGCCCUCAC CUCUUUUU	832	TCTGTGCGCCCTAC CTCTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
353	AAAAAGAGGUAGG GCGACAGAU	593	AUCUGUCGCCCUA CCUCUUUUU	833	ATCTGTGCGCCCTA CCTCTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
354	AAAAAGAGGUAGG GCGACAGAUC	594	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUUUUU	834	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
355	AAAAAGAGGUAGG GCGACAGAUCU	595	AGAUCUGUCGCCC UACCUCUUUUU	835	AGATCTGTGCGCCC TACCTCTTTTT	外显子45/内含子45 连接处
356	AAAAGAGGUAGGG CGACAGA	596	UCUGUCGCCCUCAC CUCUUUU	836	TCTGTGCGCCCTAC CTCTTTT	外显子45/内含子45 连接处
357	AAAAGAGGUAGGG CGACAGAU	597	AUCUGUCGCCCUA CCUCUUUU	837	ATCTGTGCGCCCTA CCTCTTTT	外显子45/内含子45 连接处
358	AAAAGAGGUAGGG CGACAGAUC	598	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUUUU	838	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTTTT	外显子45/内含子45 连接处
359	AAAAGAGGUAGGG CGACAGAUCU	599	AGAUCUGUCGCCC UACCUCUUUU	839	AGATCTGTGCGCCC TACCTCTTTT	外显子45/内含子45 连接处
360	AAAGAGGUAGGGC GACAGAU	600	AUCUGUCGCCCUA CCUCUUU	840	ATCTGTGCGCCCTA CCTCTTT	外显子45/内含子45 连接处
361	AAAGAGGUAGGGC GACAGAUC	601	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUUU	841	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTTT	外显子45/内含子45 连接处
362	AAAGAGGUAGGGC GACAGAUCU	602	AGAUCUGUCGCCC UACCUCUUU	842	AGATCTGTGCGCCC TACCTCTTT	外显子45/内含子45 连接处
363	AAGAGGUAGGGCG ACAGAUC	603	GAUCUGUCGCCCUC ACCUCUU	843	GATCTGTGCGCCCT ACCTCTT	外显子45/内含子45 连接处
364	AAGAGGUAGGGCG ACAGAUCU	604	AGAUCUGUCGCCC UACCUCUU	844	AGATCTGTGCGCCC TACCTCTT	外显子45/内含子45 连接处
365	AGAGGUAGGGCGA CAGAUCU	605	AGAUCUGUCGCCC UACCUCU	845	AGATCTGTGCGCCC TACCTCT	外显子45/内含子45 连接处
366	AGAGGUAGGGCGA CAGAUCUAAUAG	606	CUAAUAGAUCUGU CGCCCUACCUCU	846	CTATTAGATCTGT CGCCCTACCTCT	外显子45/内含子45 连接处
367	GAGGUAGGGCGAC AGAUCUAAUAG	607	CUAAUAGAUCUGU CGCCCUACCUC	847	CTATTAGATCTGT CGCCCTACCTC	外显子45/内含子45 连接处
368	GAGGUAGGGCGAC AGAUCUAAUAGG	608	CUAAUAGAUCUG UCGCCCUACCUC	848	CCTATTAGATCTG TCGCCCTACCTC	外显子45/内含子45 连接处
369	AGGUAGGGCGACA GAUCUAAUAG	609	CUAAUAGAUCUGU CGCCCUACCU	849	CTATTAGATCTGT CGCCCTACCT	外显子45/内含子45 连接处
370	AGGUAGGGCGACA GAUCUAAUAGG	610	CUAAUAGAUCUG UCGCCCUACCU	850	CCTATTAGATCTG TCGCCCTACCT	外显子45/内含子45 连接处
371	AGGUAGGGCGACA GAUCUAAUAGGA	611	UCCUAAUAGAUCU GUCGCCCUACCU	851	TCCTATTAGATCT GTCGCCCTACCT	外显子45/内含子45 连接处

[0324]

372	GGUAGGGCGACAG AUCUAAUAG	612	CUAUUAGAUCUGU CGCCCUACC	852	CTATTAGATCTGT CGCCCTACC	外显子45/内含子45 连接处
373	GGUAGGGCGACAG AUCUAAUAGG	613	CCUAUUAGAUCUG UCGCCCUACC	853	CCTATTAGATCTG TCGCCCTACC	外显子45/内含子45 连接处
374	GGUAGGGCGACAG AUCUAAUAGGA	614	UCCUAUUAGAUCU GUCGCCCUACC	854	TCCATTAGATCT GTCGCCCTACC	外显子45/内含子45 连接处
375	GGUAGGGCGACAG AUCUAAUAGGAA	615	UCCUAUUAGAUC UGUCGCCCUACC	855	TTCCTATTAGATC TGTCGCCCTACC	外显子45/内含子45 连接处
376	GUAGGGCGACAGA UCUAAUAG	616	CUAUUAGAUCUGU CGCCCUAC	856	CTATTAGATCTGT CGCCCTAC	内含子45
377	GUAGGGCGACAGA UCUAAUAGG	617	CCUAUUAGAUCUG UCGCCCUAC	857	CCTATTAGATCTG TCGCCCTAC	内含子45
378	GUAGGGCGACAGA UCUAAUAGGA	618	UCCUAUUAGAUCU GUCGCCCUAC	858	TCCTATTAGATCT GTCGCCCTAC	内含子45
379	GUAGGGCGACAGA UCUAAUAGGAA	619	UCCUAUUAGAUC UGUCGCCCUAC	859	TTCCTATTAGATC TGTCGCCCTAC	内含子45
380	GUAGGGCGACAGA UCUAAUAGGAAU	620	AUCCUAUUAGAU CUGUCGCCCUAC	860	ATTCCTATTAGAT CTGTCGCCCTAC	内含子45
381	UAGGGCGACAGAU CUAAUAGGA	621	UCCUAUUAGAUCU GUCGCCCUA	861	TCCTATTAGATCT GTCGCCCTA	内含子45
382	UAGGGCGACAGAU CUAAUAGGAA	622	UCCUAUUAGAUC UGUCGCCCUA	862	TTCCTATTAGATC TGTCGCCCTA	内含子45
383	UAGGGCGACAGAU CUAAUAGGAAU	623	AUCCUAUUAGAU CUGUCGCCCUA	863	ATTCCTATTAGAT CTGTCGCCCTA	内含子45
384	AGGGCGACAGAU UAAUAGGA	624	UCCUAUUAGAUCU GUCGCCCU	864	TCCTATTAGATCT GTCGCCCT	内含子45
385	AGGGCGACAGAU UAAUAGGAA	625	UCCUAUUAGAUC UGUCGCCCU	865	TTCCTATTAGATC TGTCGCCCT	内含子45
386	AGGGCGACAGAU UAAUAGGAAU	626	AUCCUAUUAGAU CUGUCGCCCU	866	ATTCCTATTAGAT CTGTCGCCCT	内含子45
387	GGGCGACAGAU AAUAGGA	627	UCCUAUUAGAUCU GUCGCC	867	TCCTATTAGATCT GTCGCC	内含子45
388	GGGCGACAGAU AAUAGGAA	628	UCCUAUUAGAUC UGUCGCC	868	TTCCTATTAGATC TGTCGCC	内含子45
389	GGGCGACAGAU AAUAGGAAU	629	AUCCUAUUAGAU CUGUCGCC	869	ATTCCTATTAGAT CTGTCGCC	内含子45
390	AGAUUAUAAGCAG GGUGAAAG	630	CUUUCACCCUGCU UAUAAUCU	870	CTTTCACCCTGCT TATAATCT	内含子45
391	AGAUUAUAAGCAG GGUGAAAGG	631	CCUUUCACCCUGC UUAUAAUCU	871	CCTTTCACCCTGC TTATAATCT	内含子45
392	AGAUUAUAAGCAG GGUGAAAGGC	632	GCCUUUCACCCUG CUUAUAAUCU	872	GCCTTTCACCCTG CTTATAATCT	内含子45
393	AGAUUAUAAGCAG GGUGAAAGGCA	633	UGCCUUUCACCCU GCUUAUAAUCU	873	TGCCTTTCACCCT GCTTATAATCT	内含子45
394	AGAUUAUAAGCAG GGUGAAAGGCAC	634	GUGCCUUUCACCC UGC UUAUAAUCU	874	GTGCCTTTCACCC TGCTTATAATCT	内含子45
395	GAUUAUAAGCAGG GUGAAAG	635	CUUUCACCCUGCU UAUAAUC	875	CTTTCACCCTGCT TATAATC	内含子45
396	GAUUAUAAGCAGG GUGAAAGG	636	CCUUUCACCCUGC UUAUAAUC	876	CCTTTCACCCTGC TTATAATC	内含子45
397	GAUUAUAAGCAGG GUGAAAGGC	637	GCCUUUCACCCUG CUUAUAAUC	877	GCCTTTCACCCTG CTTATAATC	内含子45
398	GAUUAUAAGCAGG GUGAAAGGCA	638	UGCCUUUCACCCU GCUUAUAAUC	878	TGCCTTTCACCCT GCTTATAATC	内含子45
399	GAUUAUAAGCAGG GUGAAAGGCAC	639	GUGCCUUUCACCC UGC UUAUAAUC	879	GTGCCTTTCACCC TGCTTATAATC	内含子45

[0325] 表8中提供的任一种寡核苷酸和/或靶序列中的每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地被尿嘧啶碱基(U)替代,和/或每个U可独立且任选地被T替代。表8中列出的靶序列包含U,但考虑了DMD靶向寡核苷酸与RNA和/或DNA的结合。

[0326] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD

序列的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD RNA的区域(例如SEQ ID NO:130的Dp427m转录物)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含DMD RNA的互补区(例如,SEQ ID NO:130的Dp427m转录物)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD RNA的外显子(例如,SEQ ID NO:131、954或972)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD RNA的内含子(例如,SEQ ID NO:958或967)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD序列的一部分(例如,由SEQ ID NO:955至957、959至966、968至971和973中任一者提供的序列)。以下提供了DMD序列的一些实例。以下提供的每个DMD序列包括胸腺嘧啶核苷酸(T),但应理解每个序列可表示DNA序列或RNA序列,其中任何或所有T被尿嘧啶核苷酸(U)替代。

[0327] 智人肌养蛋白(DMD),转录物变体Dp427m,mRNA(NCBI参考序列:NM\_004006.2)

```
TCCTGGCATCAGTTACTGTGTTGACTCACTCAGTGTGGGATCACTCACTTTCCCCCTACAGGACTCAGATCTGGGA
GGCAATTACCTTCGGAGAAAAACGAATAGGAAAACTGAAAGTGTACTTTTTTTAAAGCTGCTGAAGTTTGTGGTT
TCTCATTGTTTTTAAGCCTACTGGAGCAATAAAGTTTGAAGAAGTTTACCAGGTTTTTTATCGCTGCCTTGATA
TACACTTTTCAAAAATGCTTTGGTGGGAAGAAGTAGAGGACTGTTATGAAAGAGAAGATGTTCAAAAAGAAAACATTCA
CAAAAATGGGTAAATGCACAATTTTCTAAGTTTGGGAAGCAGCATATTGAGAACCCTCTCAGTGACCTACAGGATGGG
AGGCGCCTCCTAGACCTCCTCGAAGGCCCTGACAGGGCAAAAAGTCCAAAAGAAAAGGATCCACAAGAGTTCATGC
CCTGAACAATGTCAACAAGGCACTGCGGGTTTTGCAGAACATAATGTTGATTTAGTGAATATTGGAAGTACTGACA
TCGTAGATGGAAATCATAAACTGACTCTTGGTTTTGATTTGGAATATAATCCTCCACTGGCAGGTCAAAAATGTAATG
AAAAATATCATGGCTGGATTGCAACAACCAACACAGTGAAAAGATTCTCCTGAGCTGGGTCCGACAATCAACTCGTAA
TTATCCACAGGTTAAIGTAATCAACTTACCACCAGTGGTCTGATGGCTGGCTTGAATGCTCTCATCCATAGTC
ATAGGCCAGACCTATTTGACTGGAAIAGTGTGGTTTTGCCAGCAGTCAGCCACACAACGACTGGAACATGCATTTCAAC
ATCGCCAGATATCAATTAGGCATAGAGAACTACTCGATCCTGAAGATGTTGATACCACCTATCCAGATAAGAAGTC
CATCTTAATGTACATCACATCACTCTTCCAAGTTTTGCCCTCAACAAGTGAGCATTGAAGCCATCCAGGAAGTGGAAA
TGTTGCCAAGGCCACCTAAAGTGACIAAAGAAGAACATTTICAGTTACATCATCAAATGCACTATTCTCAACAGATC
ACGGTCAGTCTAGCACAGGGATATGAGAGAAGTCTTCCCCCTAAGCCTCGATTCAAGAGCTATGCCTACACACAGGC
TGCTTATGTACCACCTCTGACCCTACACGGAGCCCATTTCCTTACAGCATTGGGAAGCTCCTGAAGACAAGTCAT
TTGGCAGTTCATTGATGGAGAGTGAAGTAAACCTGGACCGTTATCAAACAGCTTTAGAAGAAGTATTATCGTGGCTT
CTTTCTGCTGAGGACACATTGCAAGCACAAGGAGAGATTTCTAATGATGTGGAAGTGGTGAAGACCAGTTTCATAC
TCATGAGGGGTACATGATGGATTTGACAGCCCATCAGGGCCGGGTTGGTAATATTCTACAATGGGAAGTAAAGCTGA
TTGGAACAGGAAAATTATCAGAAGATGAAGAACTGAAGTACAAGAGCAGATGAATCTCTAAATTCAGATGGGAA
TGCCCTCAGGGTAGCTAGCATGGAAAAACAAAGCAATTTACATAGAGTTTAAATGGATCTCCAGAATCAGAAAAGTAA
AGAGTTGAATGACTGGCTAACAAAAACAGAAGAAAGAACAGGAAAATGGAGGAAGAGCCTCTTGGACCTGATCTTG
AAGACCTAAAACGCCAAGTACAACAACATAAGGTGCTTCAAGAAGATCTAGAACAAGAACAAGTCAAGGTTCAATTTCT
CTCACTCACATGGTGGTGGTAGTTGATGAATCTAGTGGAGATCACGCAACTGCTGCTTTGGAAGAACAACCTAAGGT
ATTGGGAGATCGATGGGCAAAACATCTGTAGATGGACAGAAGACCGCTGGGTTCTTTTACAAGACATCCTTCTCAAT
GGCAACGCTTTACTGAAGAACAGTGCCTTTTTAGTGCATGGCTTTCAGAAAAAGAAGATGCAGTGAACAAGATTCCAC
ACAACIGGCTTTAAAGATCAAATGAAATGTTATCAAGTCTTCAAAAAGTGGCCGTTTTAAAGCGGATCTAGAAAA
GAAAAGCAATCCATGGGCAAACTGTAATCACTCAAACAAGATCTTCTTCAACACTGAAGAATAAGTCAAGTACCC
AGAAGACGGAAGCATGGCTGGATAACTTTGCCCGGTGGGATAAATTTAGTCCAAAAGTGAAGAGTACAGCA
CAGATTTACAGGCTGTCAACCACCCTCAGCCATCACTAACACAGACAACCTGTAATGGAAAACAGTAACTACGGGTGAC
CACAAGGGAACAGATCCTGGTAAAGCATGCTCAAGAGGAACTTCCACCACCACCTCCCCAAAAGAAGAGGCAGATTA
```

[0328]

CTGTGGATTCTGAAATTAGGAAAAGGTTGGATGTTGATATAACTGAACTTCACAGCTGGATTACTCGCTCAGAAGCT  
 GTGTTGCAGAGTCTTGAATTTGCAATCTTTCCGGAAGGAAGGCAACTTCTCAGACTTAAAAGAAAAGTCAATGCCAT  
 AGAGCCGAGAAAAGCTGAGAAGTTCAGAAAACGCAAGATGCCAGCAGATCAGCTCAGGCCCTGGTGGAAACAGATGG  
 TGAATGAGGGTGTAAATGCAGATAGCATCAAACAAGCCTCAGAACAACGAACAGCCGGTGGATCGAATTTCTGCCAG  
 TTGCTAAGTGAGAGACTTAACTGGCTGGAGTATCAGAACAACATCATCGCTTTCTATAATCAGCTACAACAATTGGA  
 GCAGATGACAACACTGCTGAAAACGTTGAAAATGAAAATCCAAACCCACCACCCATCAGAGCCAACGCAATTTAAAAGTC  
 AGTTAAAAATTTGTAAGGATGAAGTCAACCGGCTATCAGGCTTCAACCTCAAATTTGAACGATTTAAAAATTTCAAAGC  
 ATAGCCCTGAAAGAGAAAAGGACAAGGACCCATGTTCTCTGGATGCAGACTTTGTGGCCTTTACAAATCATTTTAAGCA  
 AGTCTTTTCTGATGTGCAGGCCAGAGAGAAAAGAGCTACAGACAATTTTGGACACTTTGCCACCAATGCGCTATCAGG  
 AGACCATGAGTGCCATCAGGACATGGGTCCAGCAGTCAGAAAACCAAACCTCTCCATACCTCAACTTAGTGTACCCGAC  
 TATGAAATCATGGAGCAGAGACTCGGGGAATTTGCAGGCTTTACAAAAGTTCTCTGCAAGAGCAACAAAGTGGCCTATA  
 CTATCTCAGCACCACGTGTGAAAGAGATGTCGAAGAAAAGCGCCCTCTGAAATTTAGCCGGAAATATCAATCAGAATTTG  
 AAGAAATTTGAGGGACGCTGGAAGAAGCTCTCTCCAGCTGGTTGAGCATTGTCAAAGCTAGAGGAGCAATGAAT  
 AAATCCGAAAATTTGAGAATCACATACAAACCTGAAGAAATGGATGGCTGAAGTTGATGTTTTTCTGAAGGAGGA  
 ATGGCCTGCCCTTGGGGATTGAGAAAATCTAAAAAAGCAGCTGAAAACAGTGCAGACTTTTAGTCAGTGATATTGAGA  
 CAATTCAGCCAGTCTAAAACAGTGTCAATGAAGGTGGGCAGAAGATAAAGAATGAAGCAGAGCCAGAGTTTGTCTCG  
 AGACTTGAGACAGAACTCAAAGAACTTAACTCAGTGGGATCAGTGTGCCAACAGGCTTATGCCAGAAAAGGAGGC  
 CTTGAAGGGAGGTTTGGAGAAAACGTTAAGCCTCCAGAAAAGATCTATCAGAGATGCACAGAAATGGATGCACAAAGCTG  
 AAGAAGAGTATCTTGAGAGAGATTTTGAATATAAACTCCAGATGAATTCAGAAAAGCAGTTGAAGAGATGAAGAGA  
 GCTAAAGAAGAGGCCAAACAAAAGAAGCGAAAGTGAACCTCTTACTGAGTCTGTAATAGTGTATAGCTCAAGC  
 TCCACCTGTAGCACAAAGAGGCCTTAAAAAAGGAACCTTGAACCTTAAACCACTACCAGTGGCTCTGCACCTAGGC  
 TGAATGGGAAATGCAAGACTTTGGAAGAAGTTTGGGCATGTTGGCATGAGTTATTGTCTACTTTGGAGAAAGCAAAC  
 AAGTGGCTAAATGAAGTAGAATTTAACTTAAACCACTGAAAACATTTCTGGCGGAGCTGAGGAAATCTCTGAGGT  
 GCTAGATTCACCTTGAATAATTTGATGCGACATTCAGAGGATAACCCAAATCAGATTCGATATGGCAGACAGCTAA  
 CAGATGGCGGAGTCTATGGATGAGCTAATCAATGAGGAACTTGAACATTTAATCTCGTTGGAGGGAACTACATGAA  
 GAGGCTGTAAGGAGGCCAAAAGTTGCTTGAACAGAGCATCCAGTCTGCCAGGAGACTGAAAAATCTTACACTTAAT  
 CCAGGAGTCCCTCACATTCATTGACAAAGCAGTTGGCAGCTTATATTGCAGACAAGGTGGACGCAGCTCAAATGCCCTC  
 AGGAAGCCAGAAAATCCAATCTGATTTGACAAGTCTATGAGATCAGTTTGAAGAAAATGAAGAAACATAATCAGGGG  
 AAGGAGGCTGCCCAAAGAGTCTGTCTCAGATTGATGTTGCACAGAAAAATTAACAAGATGTCTCCATGAAGTTTCTG  
 ATTATCCAGAAAACCGCAATTTTGGAGCAGCTTACAAAGAAAGTAAAGATGATTTTAGATGAAGTGAAGATGCACT  
 TGCTGCTATTGGAACAAAGAGTGTGGAACAGGAAGTAGTACAGTACAGCTAAATCATTGTGTGAACTTTGTAATAA  
 AGTCTGAGTGAAGTGAAGTCTGAAGTGGAAATGGTGATAAAGACTGGACGTCAGATTGTACAGAAAAGCAGACGGA  
 AAATCCCAAAGAACTTGATGAAAGAGTAACAGCTTTGAAATTGCAATATAATGAGCTGGGAGCAAAGGTAACAGAAA  
 GAAAGCAACAGTTGGAGAAAATGCTTGAATTTGTCGTAAGATGCGAAAAGGAAATGAATGTCTTGACAGAATGGCTG  
 GCAGCTACAGATATGGAATTGACAAGAGATCAGCAGTTGAAGGAATGCCTAGTAATTTGGATTCTGAAGTTGCCCTG  
 GGAAGGCTACTCAAAGAGAGATTGAGAAAACAGAAAGGTGCACCTGAAGAGTATCAGAGAGGAGGAGGCCCTTGA  
 AAACAGTTTTTGGGCAAGAAGGAGACGTTGGTGAAGATAAACTCAGTCTTCTGAATAGTAACCTGGATAGCTGTCAAC  
 TCCCGAGCAGAAGAGTGGTTAAATCTTTTGTGGAAATACCAGAAAACACATGGAACCTTTTGACCAGAATGTGGACCA  
 CATCACAAGTGGATCATTGAGGCTGACACACTTTTGGATGAATCAGAGAAAAGAAAACCCAGCAAAAAGAAGACG  
 TGCTTAAGCGTTTTAAAGGCAGAACTGAATGACATACGCCAAAGGTGGACTCTACACGTGACCAAGCAGCAAACTTG  
 ATTGCCAAACCGGGIGACCCTGCAGGAAATTAGTAGAGCCCAAACTCTCAGAGCTCAACCATCGATTTGACGCCAT  
 TGCACACAGAAATTAAGACTGGAAAGGCTCCATTTCTTGAAGGAAATGGAGCAGTTTAACTCAGATATACAAAAT  
 TGCTTGAACCACTGGAGGCTGAAATTCAGCAGGGGGTGAATCTGAAAAGAGGAAGACTTCAATAAAGATATGAATGAA  
 GACAATGAGGGTACIGTAAAAGAATGTGTGCAAGAGGAGACAACCTTACAACAAGAAATCACAGATGAGAGAAAAGCG  
 AGAGGAAATAAAGATAAAACAGCAGCTGTACAGACAAAACATAATGCTCTCAAGGATTTGAGGCTCTCAAAGAGAA  
 AAAAGGCTCTAGAAATTTCTCATCAGTGGTATCAGTACAAGAGGCGAGGCTGATGATCTCCTGAAATGCTTGGATGAC  
 ATTGAAAAAAATTAGCCAGCCTACCTGAGCCAGAGATGAAGGAAAATAAAGGAAATTTGATCGGGAAATGCGAGAA  
 GAAGAAAGAGGAGCTGAATGCAGTGCAGTAGGCAAGCTGAGGGCTGTCTGAGGATGGGCGGCAATGGCAGTGGAGC  
 CAACTCAGATCCAGCTCAGCAAGCGCTGGCGGGAATTTGAGAGCAAATTTGCTCAGTTTCAAGACTCAACTTTGCA  
 CAAATTCACACTGTCCGTGAAGAAACGATGATGGTGTGACTGAAGACATGCCCTTTGGAATTTCTTATGTGCCCTC  
 TACTTATTTGACTGAAATCACTCATGTCTCACAAGCCCTATTAGAAGTGGAAACACTTCTCAATGCTCCTGACCTCT  
 GTGCTAAGGACTTTGAAGATCTCTTTAAGCAAGAGGAGTCTCTGAAGAATATAAAGATAGTCTACAACAAGGCTCA  
 GGTCGGATTGACATTTATCATAGCAAGAAGACAGCAGCATTTGCAAGTGCACGCCCTGTGGAAGGGTGAAGCTACA  
 GAAAGCTCTCTCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAGTTAAACAAAATGTACAAGGACGACAGGGCGAATTTGACA  
 GATCTGTTGAGAAAATGGCGCGTTTTCAATATGATATAAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAGCTGAACAGTTT  
 CTCAGAAAAGACAAAATTTCTGAGAAATGGGAACATGCTAAATACAAAATGGTATCTTAAGGAACTCCAGGATGGCAT  
 TGGGCAGCGGCAAACGTTGTGAGAACATTTGAATGCAACTGGGGAAGAAATAATTCAGCAATCTCAAACAGATG  
 CCAGTATTCTACAGGAAAATTTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGCTGCAACAGCTGTGAGACAGAAAA  
 AAGAGGCTAGAAGAACAAGAATACTTGTGAGAATTTCAAAGAGATTTAAATGAATTTGTTTTATGGTTGGAGGA  
 AGCAGATAACATTTGCTAGTATCCACTTGAACCTGAAAAGAGCAGCAACTAAAAGAAAAGCTTGAGCAAGTCAAGT  
 TACTGGTGAAGAGTTGCCCTGCGCCAGGAAATTTCAAACAATTTAAATGAAACTGGAGGACCCGCTGCTTTGTAAGT  
 GCTCCCAAGGCCAGAGAGCAAGATAAACTTGAATAAAGCTCAAGCAGACAAATCTCCAGTGGATAAAGGTTTC  
 CAGAGCTTTACCTGAGAAAACAAGGAGAAATTTGAAGCTCAAATAAAGACCTTGGGCAGCTTGAAAAAAGCTTGAAG  
 ACCTTGAAGAGCAGTTAAATCATCTGCTGCTGTGTTATCTCTATTAGGAATCAGTTGGAAATTTATAACCAACCA

[0329]

[0330]

AACCAAGAAGGACCATTGACGTTTCAGGAACTGAAATAGCAGTTCAAGCTAAACAACCGGATGTGGAAGAGATTTT  
GTCTAAAGGGCAGCATTGTACAAGGAAAAACCAGCCACTCAGCCAGTGAAGAGGAAGTTAGAAGATCTGAGCTCTG  
AGTGAAGGGCGTAAACCGTTTACTTCAAGAGCTGAGGGCAAAGCAGCCTGACCTAGCTCCTGGACTGACCCTATT  
GGAGCCTCTCCTACTCAGACTGTTACTCTGGTGACACAACCTGTGGTTACTAAGGAAACTGCCATCTCCAACTAGA  
AAGTCCACTTTCCTTGATGTTGGAGGTACCTGCTCTGGCAGATTTCAACCGGGCTTGGACAGAATACCAGACTGGC  
TTTTCTGCTTGATCAAGTTATAAAATCACAGAGGTGATGGTGGGTGACCTTGAGGATATCAACGAGATGATCATC  
AAGCAGAAGGCAACAATGCAGGATTTGGAACAGAGGGCTCCCCAGTTGGAAGAATCATTACCCTGCCAAAAATTT  
GAAAAACAAGACCAGCAATCAAGAGGCTAGAACAAATCATTACGGATCGAATTGAAAGAATTCAGAATCAGTGGGATG  
AAGTACAAGAACACCTTCAGAACCGGAGGCAACAGTTGAATGAAATGTTAAAGGATTCAACACAATGGCTGGAAGCT  
AAGGAAGAAGCTGAGCAGGTCTTAGGACAGGGCCAGAGCCAAGCTTGAGTCATGGAAGGAGGGTCCCTATACAGTAGA  
TGCAATCCAAAAGAAAATCACAGAAACCAAGCAGTTGGCCAAAGACCTCCGCCAGTGGCAGACAATGTAGATGTGG  
CAAATGACTTGGCCCTGAAACTTCTCCGGGATTATCTGCAGATGATACCAGAAAAGTCCACATGATAACAGAGAAT  
ATCAATGCCTCTTGGAAGAATTCATAAAAAGGTTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAACTCATAGATTACT  
GCAACAGTTCCCCCTGGACCTGGAAAAGTTTCTTGCTGGCTTACAGAAGCTGAAAACAATGCCAATGTCTACAGG  
ATGCTACCCGTAAGGAAAGGCTCCTAGAAGACTCCAAGGGAGTAAAAGAGCTGATGAAACAATGGCAAGACCTCCAA  
GGTGAAATGGAAGCTCACACAGATGTTTATCACAACTGGATGAAAACAGCCAAAAATCCTGAGATCCCTGGAAGG  
TTCCGATGATGCAGTCTGTACAAAGACGTTTGGATAACATGAACTTCAAGTGGAGTGAATTCGGAAAAAGTCTC  
TCAACATTAGTCCCATTTGGAAGCCAGTTCTGACCAGTGGAAAGCGTCTGCACCTTCTCTGCAAGGAATCTTGTTG  
TGGCTACAGCTGAAAGATGATGAATTAAGCCGGCAGGCACCTATTGGAGGGCAGCTTCCAGCAGTTCAGAAGCAGAA  
CGATGTACATAGGGCCTTCAAGAGGGAATGAAAACCTGTAATCATGAGTACTCTGAGACTGTACGAA  
IATTTCTGACAGAGCAGCCTTTGGAAGGACTAGAGAAAATCTACCAGGAGCCAGAGAGCTGCCTCCTGAGGAGAGA  
GCCCAGAAATGCTACTCGGCTTCTACGAAAAGCAGGCTGAGGAGGTCAATACTGAGTGGGAAAAATGAACTGCCTC  
CGTGACTGGCAGAGAAAAATAGATGAGACCCTTGAAGACTCCAGGAATTCAGAGGCCAGGATGAGCTGGACC  
TCAAGCTGCGCCAAGCTGAGGTGATCAAGGGATCTTGGCAGCCGTTGGGCGATCTCTCATGACTCTCTCCAAGAT  
CACCTCGAGAAAAGTCAAGGCATCTCGAGGAGAAAATGCGCCTCTGAAAAGAGAAGCTGAGCCACGTCAATGACCTTGC  
TCGCCAGCTTACCCTTGGGCATTAGCTCTCACCGTATAACCTCAGCACTCTGGAAGACCAGAACCAGATGGA  
AGCTTCTGAGGTGGCCGTCGAGGACCGAGTCAGGCAGCTGATGAAAGCCACAGGGACTTTGGTCCAGCATCTCAG  
CACTTTCTTTCCAGCTCTGTCAGGGTCCCTGGGAGAGAGCCATCTCGCCAAAACAAAGTGCCTTACTATATCAACCA  
CGAGACTCAAAACAATTTGCTGGGACCATCCAAAATGACAGAGCTTACCAGTCTTTAGCTGACCTGAATAATGTCA  
GATTCAGCTTATAGGACTGCCATGAAAATCCGAAAGACTGCAAGAGGCGCTTGGTGGATCTTTGAGCCCTGTCA  
GCTGCTATGATGCCTTGGACCAGCACAACTCAAGCAAAAATGACCAGCCATGGATATCTGACAGATTATTAATTG  
TTTGACCCTATTTATGACCGCTGGAGCAAGAGCACAACAATTTGGTCAACGTCCCTCTCTGCGTGGATATGTGTC  
TGAACCTGGCTGCTGAATGTTTATGATACGGGACGAACAGGGAGGATCCGTGCTCTGCTTTTAAAACCTGGCATCATT  
TCCCTGTGTAAAGCACATTTGGAAGACAAGTACAGATACTTTTCAAGCAAGTGGCAAGTTCAACAGGATTTTGTGA  
CCAGCGCAGGCTGGGCTCCTTCTGATGATTTATCCAAATCCAAGACAGTGGGTGAAGTTGCATCCTTTGGGG  
GCAGTAACATTGAGCCAAGTGTCCGGAGCTGCTTCCAAATTTGCTAATAATAAGCCAGAGATCGAAGCGCCCTTCT  
CTAGACTGGATGAGACTGGAACCCAGTCCATGGTGTGGCTGCCCGTCTGCACAGAGTGGCTGCTGCAGAACTGC  
CAAGCATCAGGCCAAATGTAACAATCGCAAAGAGTGTCCAATCATTGGATTACAGGTACAGGAGTCTAAAGCACTTTA  
ATTATGACATCTGCCAAAGCTGCTTTTCTGCTGAGTGTGCAAAAGGCCATAAAATGCACIATCCCATGTTGGAA  
TATTGCACTCCGACTACATCAGGAGAAGATGTTGAGACTTTGCCAAGGTACTAAAAACAATTTGCAACAAAAAG  
GTATTTTGGCAAGCATCCCCGAAIGGGCTACCTGCCAGTGCAGACTGTCTTAGAGGGGGACAACATGGAACCTCCCG  
TTACTCTGATCAACTTCTGGCCAGTAGATTTGCGCCTGCCCTGCTCCCTCAGCTTTCACACAGATGATCAATTA  
CGCATTGAACATTATGCTAGCAGGCTAGCAGAAAATGGAACAACAGCAATGGATCTTATCTAAATGATAGCATCTCTCC  
TAATGAGAGCATAGATGATGAACATTTGTTAATCCAGCATTACIGCCAAAGTTTGAACCAGGACTCCCCCTGAGCC  
AGCCCTGATGCTCCTGCCAGATCTGATTTCTTAGAGAGTGAAGAAAGAGGGAGCTAGAGAGAATCCTAGCAGAT  
CTTGAGGAAGAAAACAGGAATCTGCAAGCAGAATATGACCGTCTAAAGCAGCAGCACGAACATAAAGGCCTGTCCCC  
ACTGCCGTCCCTCTGAAATGATGCCACCTCTCCCCAGAGTCCCCGGGATGCTGAGTCAITGCTGAGGCCAAGC  
TACTGCGTCAACACAAAAGGCCCTGGAAGCCAGGATGCAAAATCTGGAAGACCACAATAAACAGCTGGAGTCAAG  
TTACACAGGCTAAGGCAGCTGCTGGAGCAACCCAGGAGGAGCCAAAGTGAATGGCACAACGGTGTCTCTCCTTCT  
TACCTCTACAGAGGTCGGACAGCAGTCAGCCTATGCTGCTCCGAGTGGTTGGCAGTCAAACTTCGGACTCCATGG  
GTGAGGAAGATCTTCTCAGTCTCCTCCAGGACACAAGCACAGGGTATAGAGGAGGTGATGGAGCAACTCAACACTCC  
TTCCCTAGTTCAGAGGAAGAAATACCCCTGGAAGCCAAATGAGAGAGGACACAAATGATGGAAGTCTTTTCCACATG  
GCAGATGATTTGGGCAGAGCGATGGATCCTTAGTATCAGTCAITGACAGATGAAGAAGGAGCAGAATAAATGTTTTA  
CAACTCCTGATCCCGCAIGGTTTTATAAATTTACATAACAAAAGAGGATTAGACAGTAAGATTTTCAAGAAAATA  
AATCTATATTTTTGTAAGGGIAGTGGTATTATACTGTAGATTTAGTGTCTTAAAGTCTGTTATTGTTTTGTTAA  
CAATGGCAGGTTTTACACGCTATGCAATTTGTACAAAAAAGTTATAAGAAAATACATGTAAATCTTGATAGCTAA  
ATAACTTGCCATTTCTTATATGGAACGCATTTGGGTGTTTAAAAATTTATAACAGTTATAAAGAAAGATTGTAA  
ACTAAAGTGTGCTTTATAAAAAAAGTGTGTTATAAAAAACCCCTAAAAACAACAAAACACACACACACACATAAC  
ACACACACACAAAACTTTGAGGCAGCGCATTGTTTTGCATCCTTTTGGCGTATCCATATGAAATTCATGGCT  
TTTTCTTTTTTGCATATAAAGATAAGACTTCTCTACCACCACCAAAATGACTACTACAGACTCTCATTGAG  
AACGTGACAGTGTGAGTGGGGCAGGCTTGGATTTTCAATTTATATATCTATATGTCTATAAGTATATAAATACTATAGT  
TATATAGATAAAGAGATACGAATTTCTATAGACTGACTTTTTCCATTTTTTAAATGTTTATGTCACATCCTAATAGA  
AAGAAATTTACTTCTAGTCAGICATCCAGGCTTACCTGCTTGGTCTAGAATGGATTTTCCCGGAGCCGGAAGCCAGG  
AGGAAACTACACCACACTAAAACATTGTCTACAGCTCCAGATGTTTCTCATTTTTAAACAATTTCCACTGACAACGA

AAGTAAAGTAAAGTATTGGATTTTTTTAAAGGGAACATGTGAATGAATACACAGGACTTATTATATCAGAGTGAGTA  
 ATCGGTTGGTTGGTTGATTGATTGATTGATTGATAACATTCAGCTTCCTGCTGCTAGCAATGCCACGATTTAGATTTA  
 ATGATGCTTCAGTGGAAATCAATCAGAAGGTATTCTGACCTTGTGAACATCAGAAGGTAITTTTTAACTCCCAAGCA  
 GTAGCAGGACGATGATAGGGCTGGAGGGCTATGGATTCCCGAGCCATCCCTGTGAAGGAGTAGGCCACTCTTTAAGT  
 GAAGGATTGGATGATTGTTTATAATACATAAAAGTTCTCTGTAATTACAACATAAATTATTATGCCCTCTCTCACAGT  
 CAAAAGGAACTGGGTGGTTTGGTTTTTGTGCTTTTTTAGATTTATTGTCCCATGTGGGATGAGTTTTTAAATGCCA  
 CAAGACATAATTTAAAATAAATAAACCTTGGGAAAAGGTGTAAAACAGTAGCCCCATCACATTTGTGATACTGACAG  
 GTATCAACCCAGAAGCCCATGAACTGTGTTTCCATCCTTTGCATTTCTCTGCGAGTAGTTCACACAGGTTTGTAAAG  
 TAAGTAAGAAAAGAAGGCAAATTGATTCAAATGTTACAAAAAACCCCTTCTTGGTGGATTAGACAGGTTAAATATATA  
 AACAAACAAAACAAAATTGCTCAAAAAGAGGAGAAAAGCTCAAGAGGAAAAGCTAAGGACTGGTAGGAAAAGCTT  
 TACTCTTTCATGCCATTTTATTTCTTTTTGATTTTTAAATCATTCAATAGATACCACCGTGTGACCTATAATT  
 TTGCAATCTGTTTACCCTGACATCAAGTGAATTAGCTTTTGGAGAGTGGGCTGACATCAAGTGAATTAGCTTTTT  
 GGAGAGTGGGTTTTGTCCATTATTAATAATTAATTAATTAACATCAAACACGGCTTCTCATGCTATTTCTACCTCAC  
 TTTGGTTTTGGGGTGTCTCGATAATTGTGCACACCTGAGTTTACAGCTTACCCTGTGCCATTGCGTTATTTTCT  
 TTTTCTTTATAATCTTTCTTTTTCTTTCATAATTTTCAAAGAAAACCCAAAGCTCTAAGGTAACAAATTACCAA  
 ATTACATGAAGATTGGTTTGTGCTTGCATTTTTTCTTTATGTGACGCTGGACCTTTCTTTACCAAGGATTT  
 TAAAACCTCAGATTTAAAACAAGGGGTACTTTACATCTACTAAGAAGTTAAGTAAGTAAGTTTCAATCTAAAAT  
 CAGAGGTAATAGAGTGCATAAATAATTTGTTTTAATCTTTTTGTTTTCTTTTAGACACATTAGCTCTGGAGTGA  
 GCTGTGATAAATTTGAACAAAAATTGAGAGCTTTATGCTGCATTTAAGCATAATTAATTTGGACATTTATTTG  
 TGTGTGTTCTTTATAACCAAGTATTAACTGTAATCATAATGTAAGTGAAGCATAAACATCACATGGCATGT  
 TTTGTCATGTTTTTCAGGTACTGAGTTCTTACTTGAGTATCATAATATATGTGTTTTAACACCAACTGTAACAT  
 TTACGAATATTTTTTAACTTCAGTTTTACTGCATTTTACAACATATCAGACTTCACCAATATATGCCTTACT  
 ATTGATATAGTACTGCTTACTGTGTAATCTCAATAAAGCAGCAGTTATGTTAC (SEQ ID NO: 130)

[0331]

[0332] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录物变体Dp427m, 外显子44 (NCBI参考序列:NM\_004006.2 的第6535至6682位核苷酸;NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127547至1127694位核苷酸)。

GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAG  
 CTGAACAGTTTTCTCAGAAAGACACAAATTCCTGAGAATTGGGAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAG (SEQ ID  
 NO: 954)

[0333]

[0334] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子44靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127547 至1127601位核苷酸)。

GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAGATA (SEQ ID NO: 955)

[0335]

[0336] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子44靶序列2 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127595 至1127643位核苷酸)。

AAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAG (SEQ ID NO: 956)

[0337]

[0338] 智人肌养蛋白 (DMD) 外显子44/内含子44连接处 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第 1127665至1127724位核苷酸)。

GAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAGGTAAGTCTTTGATTTGTTTTTTTTCGAAATTG (SEQ ID NO: 957)

[0339]

[0340] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127695至 1376095位核苷酸)。

GTAAGTCTTTGATTTGTTTTTTTCGAAATTGTAATTTATCTTCAGCACATCTGGACTCTTTAACTTCTTAAAGATCAGG  
 TTCTGAAGGGTGATGGAAATTACTTTTGACTGTTGTTGTCATCATTATATACTAGAAAGAAAATTATCATAATGAT  
 AATATTAGAGCACGGTGTATGGACITTTTGTGTGTCAGGATGAGAGAGTTTGCCTGGACGGAGCTGGTTTATCTGATA  
 AACTGCAAAATATAATGAATCTGTGACAGAGGGAAGCATCGTAACAGCAAGGTGTTTTGTGGCTTTGGGGCAGTGT  
 GTATTTCCGGCTTTATGTTGGAACCTTTCCAGAAGGAGAACTTGTGGCATACTTAGCTAAAATGAAGTTGCTAGAAAT  
 ATCCATCATGATAAAATTACAGTTTCIGTTTTTCTTAAAGACAATTTTGTAGTGTCTGTAGCAATATTTCTATATATTCT  
 ATTGACAAAATGCCTTCTGAAATAGTCCAGAGGCCAAAACAATGCAGAGTTAATTGTTGGTACTTATTGACATTTTA  
 TGGTTTTATGTTAATAGGGAAAACAGCATATGGATGATAACCAGTGTGTAGTTTAATTTCAACTTGTGGTGTCTTTGA

[0341]

ATATGCAGGTAAGATAGATTAGATTGCCAGGATATAAATTTGGTTGCTAAATTACATAGTTTAGGCATAAGAAACA  
 CTGTGTTTATTACACGAAGACTTAATTAATTTTTGCATCTTTTTIAGCTCAAATGTTCATGTTGCAATAGTCAATCA  
 AGTGGATTGAAATGTAAGCAATTTTAAATGCCAGAAAATACGTATTAAGACAGATGAGGGCAAAAACACCCAGTA  
 GTTTATTAATACTTTAGATATTTCAAAATGCTGGATTACAAAAGCAGTATCACATTTGACTTTACAAGTCTTCAT  
 TCTCAAATATGTTCCATAGTAAATATGCCCTTTAATATTAAGGAGTTAAGCATTAAACACCTATTTATATGATAA  
 GCTATTTAAACACAGAAAATATTTTTAAACCTTGTGTAATTAATATGTGTATCAATCAAACCTGGCATGCACACCAGC  
 GTTGGCATTGTATAGAGAGGAAATGTATGGATTCCCAATCTGCTTTAATATAGAAGATACATTTTAAAAATAGCAC  
 TGAAGTGAATTTGGGCTAATGTAGCATAATGGGGTTTCTGCCGAGAGGCAGAAACATATTAGAGTTATATAAAAT  
 GTTTGGGGTAGATATAGAAACCACTTGCATTTTCAATGATATCCAACCCAAGGTAGTTATATATTTCAATTTATA  
 TTTTATATCAAATTAGTACTTATTGTGAAAAAATCAAGTAACATAGAAATTTGTAAGTACCTCCATTCTACTC  
 TTTGGAGGATAGTTGTTTCAGTATGAATTTTGTCTACATATTTAGGCTGGGTTTCTTGGAAAGCCATTGTAAATGGA  
 GATTTGTATGTAGAAGTTAACTAGGGAGTACTTTACGATGAAGCAATTTGTTTTGATGTAACCTGGGTAGTTTT  
 CTTTCATGTTTTCTGTTCTTGAAGTCAGTTAAGCTCTTGAATCTGTGCATTTAACATTTTCATCAAATTTAGAACCTT  
 TCAACCATTTTTTAAAAAATGGAACCCAATTGTACATTTATAGGCTCCTTAAAGTGCCCACTACTCACTGA  
 TGTTATGTTTCATTGCTGTTTGGTCTCTCTTTTCTGTGAATTTGTTTTATATAATCTCTATTGTCAAATTGACTAA  
 TCTTTTTCAAAGTCAATCTATGGCTAAATCCCATGTAGTATAATTTTTAACATCAGACATTTTCATCTCTTAGAAG  
 TAAAAGTTGGGCTTTTTTATTTCTCCATGTGCTACTCAACATGTTTCAGTCTTTACTTTCTTGACTATATGGAATA  
 CAGATATAATAACTGTTAGAATATTTCTCTACTAATTTTATCATCTGTGTCTATTTCTGGTAAATTTAAATTTGAT  
 TTTTTTCTCTCATTAAAGTGTGTTGTTTAACTGCTCTTTGGATGACTGGTAAATTTTTGACTATATGCCAGACAT  
 TGTGAATTTAACTTAGCGCTGCTTGATACTTCAAATAAATTCAAATATATTGAAAATAAATATTTCTCAAACCTCGT  
 TCTGGAACACAGTTAAATCACTTGGAAACAATTTGATCTTTTGGAAATCTTCTTTTATGCTTTGTATGACCAGAA  
 CAGTGTAAAGTTTAGGGCTACTTTTTCCCCACTACTGAGGCAAAACCTTCTGAGTACTCTCTCTGTATGCTGTGAA  
 TGATAAAATTTTTCACITGGGGCTCGTGGGAACAGGTGTTACTAGCCACGTGTGAGCTCTGGTGATTGTTTCTCT  
 TAATCTTTTGTGAAGTTCTTCTTAGCTTTGAGTGGTTTTCTTGCATACATGAACATGATCAAGCTCAGATGATGAAG  
 AATAAAATAAAGCTTTCTACAAATCTCCAAAATTTCTCTGTGTATATACCTCTCTGGTATTTTGGCCTGTGAT  
 CACTAGTCAGCCTTGGGCTGCTGAAACTCTCAGCTTCATCTTTTAAACAAAAGCCTCTGGCAAGGATCACTGTCTT  
 CAATGCTGTATGTTCAATGTGTTGAAAACCGTTGTAGCATAIATTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAAGT  
 GTTTCAGGTGTTTCAGGCAGGAGATTAAGTTTACGCTCCTTTTACTCCAACCTTGAACCAAGTCCAAAACAACTATT  
 TTGATGTAATTTGAICTTTTAAATACATTAACATTAACAATTTTGTGAATATATCATAATTTAAAAATTTTCAGAGAA  
 TTGATAATGGTCCCTCATTCTTGGACAGTGGTTTTAGTTGAAACTGATGAACATTTTATCAAACCTTTTCCCTCAA  
 TTGGATACTTTTTTTTTTTTGGATGGAATTTTGTCTTTTGTCAACCCAGGCTGGAGTGGCATGATCTCAGCTCACTGC  
 AACCTCTGCCCTCAGGCTTCAAGCAATTTCTCTGCCTTAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCACCCCCA  
 CACCTGGCTAATTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACGAGATTTACCATGTTGGTCCAGGCTGGTCTAGATCTCCGACCTC  
 AGGTGGTCTGCCCTGCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATTGCAGACGTGAGCCACCATGCTGGCCAACCTGGATAAT  
 TTTAAAAAGACCAATTTATTTAGTCTATTTTTCTCAATATAGATGAGATAAGAAAAATCATTCTAGATGTCCAA  
 GAAAAATTTCTTTCAGAAAAGAGCTGTGAATGATATCACAACACCCCAACAGTTAAGGTATTTCTTTCTGTGTTA  
 TTTTATGTCCAAAATCATGCATATGAACATGTGCACACACATGACCGTGCACACACACATGAATATACATACACGCA  
 CATAATGTACCTTAGGTTATCTTTCCATCTGAGTAAATATCGTAAAAATGGGTAAAAATCAACCCCGTAAGATACCTT  
 CATCGATAAGGCAAAATCAAAGCTTTGGTAATTTCTGCTATCTTGGCCTTTGTTGATTGACTAATAATGAATAAGAGA  
 ATGAGTTTCAATATTTACTATGAATTAATTTAGAAGACAGGATGTAGACAGTGGCTGTTAGCAGGCAATTTGTTGG  
 CATGAGCCAGTAAATGGTTACTGTGAAAAAATCAACCAAGCAGCCCATATATTAACAAACACACGCAGAGCAGCT  
 TGGAGTCTGAAGCCCATATGTACAAATTTTCAGTAAAGAAATACTTTAGATAGAAATAAACAATAGATATATG  
 TTGTAACCTTGTCCCTATGATTTTTGATCAAATTTGCATCAIATTTTTTCACTTTAAAGAAAGAAATTTAGTGGCTTT  
 AACTGAGACTTAGTGTATCATTCAAATAATACTGACTGCCAATAGCAGTAGAAAGATAATCTGGTTCCATGCAACT  
 CTATTTTTTTTCTCTGTCGCAAGTAAAAGACAAAATTAAGTACATGAATTAGTGTCTTTTGAAGATATTCAGAGC  
 AATATACCATGCCACTATGGAGAACCCTCTAAAAATATCCATTTTTTACCTGAGAAAAATATTGATCATGTTAT  
 ATGCCACTCAAATTTGGTTTATTAATTTGTTGAATGATATCAGCATCTCTTAATGCATTCACTAAACAAGCAGTAAT  
 TGAGTGCATATACAAAGTTTATCATCCACCAAAACAGTGACAATCCACATGAGGCTCTAATAGAAGTTTAGAAAGG  
 GGGTTAAGTGGTTAAATGCTGGACTCAGAAAAGATTGGATTCAAATCCCAGGCTCTTIACTTAAATAGTTGTAGAATC  
 TTGTGAAAAATATCTTAAATCTTTTTCATGCTCTGATTTCTCTTCTTAAAAATGGAAATATAAATGAGATGTGTATAA  
 AGCCACTTGGAAATAGCATTGTCACAAAATAAATTAATCAATTAATGTAAGCCCTATTATACTAATCACTCTTTAT  
 AAGTGATTAGTTCAATATCAATACAACTAAGACTTATTTACTGAATATATCGTCTTAAACATCCACACTGCAGAAAA  
 ACCAACCTGGAAATTCATAAAACCTTATTTTTATGTAGTATAATTTCTTCTCAAAGCATAAGGGCTCTTGGATTAG  
 GAATTGAGGAAAAATCCAAATTCAGCCAAACGCATCTGTTTTCAGATAGCTGACACTCTGCTACTCATTTCCTAGCT  
 AACAAAGAAAATGTTAATGGGAGTTTTCAAAGGAAAAGCTGAACACCATGAAGGAAAGTGACACAAAATAATGTTAG  
 CTCATATATTGACAGGGTGAATTTGTGTGCTTTCAAGTCCCTTCAAGTAAAAATAGGAAAGTAGAAAATATAAAATGC  
 CCTAACATTTAAAGCTAGCATGTTCTTGGAGACTAGGAAAAATAAGTTTTAAACATGGGCTATGATAGAATGAGA  
 TGGAAAATGTTTGTAGTTGCCAGTAGAAAACAATAACAATTACCATTAGATTAAGTATTTAAACCAGCTGAATATTTT  
 TATTAATGAAAATGGCATCTGTTTTATGAAATAATGCTGCTGAATGAACCATATAAAAATGACCAGTATTTCTGTC  
 AGAAGCTTGTGCGACACATCAAGCCTGAGACCCATAAATCTTAAAGTATTTCAATTTGAAATCGACCTTAAGACATT  
 AACAGTAGTGGTATTTGTTAGATGAAATTTTTAGCTTTAAATCAACAATGTAAAGCAGACATGGGGAGCCGAAAC  
 ACCAGTGTGTTATTTGACATGAATAAACTGCTGTTTTTAGGAAAAAATATAGTCTTGTAAAGGTTAAGCTAATTTG  
 GTTTCTGGTATCTTTTGAATGTTAGTGTGTTTTACTGCTCCATAACCTATGTTATATGGTAAATGTGCAATATAT  
 TATATATGTTGCTGTAAGAAAATGTAATAAAAACTGTTTACTTTTGTGATATGAAAGTAAAAATTTATTCATGTCT

[0342]

ATTGAGCATACAGAAGTAAATATGGATTACATATGTCATATTTTAAATGTTACATGGTCCCACCATCAAATGTTGAA  
AAACTTATAGTTTAAACGTCATATTCTATTGAAGAAAAATACACTCCCTTTTCTCAAATGTGAAATGTCCAGAGAGAA  
TGGAAAAATACATATAAAGCATGTAGTTATAGCATGGTGACCCTGCTGTGATCTCTCAGATGAGGAACAAAAGGGAG  
AAAGAAAGAGCACACTGGTGCTTTGGAGTTGAGAGAAGGCCAAAAAAGAGTACAAAAATGTCAAAGCCAAGTTTACG  
TGCTCTCAGCTCCCTTTAGCTGCTCTTCAGCTTACCTTACCATGGTTATTAGTGAATGAAGAAAATTTCAAAG  
CACTTTTTAAAGGACCCAATTCTGAAGAGTTTAGATTTCAGAGAGCACAATGGAGTTGGAGTGACTCCTGCTCAAAAAG  
TTTGAGACAAGCGAGTCCATGAAAAGACCGTCCCTCTTAAATGGAAAATACCCAGGTTTTCTCATTCTTCTCGCCTT  
GCTTTCAGCACTCGCAGCCAGAAAAGCCCTTATCTAACAGGTACTGCCGTTGAAAGGTCAATTGACTTGTACAAAAAT  
GATGAGTGCTGAATAGATGTGCATAGGTCACAGTATCTGCTACAGAGAATGAGTTTTCTGATTTTTATTAGGA  
TACACCTAACATGGCAATCTACTGCCCTCAAAGAATCTATAGGAGGTAAGTGAATTTATATTAATACAGATTGAATT  
AAAGGATAATCTAGAAAAAGGCATATGATGTAAAAAATCAGACACAAGTATATTTCTGTATAGTCAGTTTTTACA  
TTGTGATTTCAACAGCTGGCTGCTGAGTTTACGGCTTCTTAAACAGCCACACTGCTGAGATTTCAAATGCTGATAGAA  
ACTTTGATGGAAAAATCACTGGAGTAAATATTTCTACCATCTGTTGCCCTTCACTGGGACCCTAACGTTAAGAATAA  
TTCATAACCATTGCTTGTCTTTTATATTTCCCGCAGCAGTAATAAAATTTATAAGATTTTGTGTTTGGTTCACAAAAGC  
TATCCTGGTTTCTGTAACTAGAAGACATACACTAGCATAAGGGAAATCAGCCGGAATAATTTACTGCTAAGAGAAATTTG  
TCTCTAGTCACTTACTTTAAGGTTACAGCAATGTGTAAGTGTGGGAATACATTTTAAATGAGCTTTTCAAAGTTAT  
TAGCTGGTAGTGGCATGAGAGTTAAGTCTCTTAAACAGTTAAACAGTTGGGCACTTCATCTTGGCCTAAATATTGT  
TACCCTTTTATTGCTGCTTGGAACTCCTCTGCAACTTTTGGCCCTATCCATCTTTTCAGAGTAGTAAATAACC  
AATTTACTGGGAGTGTGGTACCAGGCAGAAAATCCGAGAGGGGCTTTCAATCCTTGCCCATCAAGTGTATCTTTCAG  
AAATAAGTATATTAATAAATTTGGATAATTTACAGTGGCTTGTATTAGACTTCCGTTGTCCAGCATGGCATGTTTAA  
GAAGATGACAGATTTTACATACATTATGGAAAGAAAGCAAGAAACAAAAAACAATACTTACTGTAGTAACCACGGTAA  
AGAATGCTTAAATGCAGGATAAACATGTCATCCCTAAGGGATTTCCATTCTTAGAGCATGAAATTTCAAGAGAG  
TAAGAGACTCAAAAAATGAGAAGAATGCTGATGCAAAATCCAAATAGAAAAAATCAAACAAAATGCGCCACCAT  
CAATCTGGAAGCAATGAGAAGCAGAAATTTGTCATTTAATGAAATGTAAGATTAAGTTAATAGAAATTTTTCATG  
AAATAATATTTTGAAGGACGATGTTCCAGCCATATTGATCTTCGTTTCTTTTTCACATCCCTTCTTACTGTTCC  
CTAGAATGCTTGTCTTACCTTTAAATTTGCTTTTCTCTTACCAGAGGGCTCTACCCTATCTCCAGTTTCTCACCA  
TGICCCAACTACTCCCTCTCAGAAATTTTGTACACTTCCCTTTTATATATATTTGTGCTCAATTTTATATTCACAG  
ATATGCCCTTTTGAACCTCCCCATCTTAAAGAAAGCACACACGTCACGCACACATGCACACACACAAAATTTGAACCT  
TCTGGGAGATCTGCTTAACTTTCTTATAACTCTGTCACCTGCTGAAACTGTAGTATGTGTTTCATGTTTATTAT  
CTTTTCCATTAGAAATGAACATATTTTGGGTACTTGGTCTTTCTCGATCACCATAACCTCGGTACGTAGAAAAT  
GATTCATATATTGAAAATGTAATATTTCAGTAGAACGAATAAATACATAAATAAATTTAAATAATGATACTTTTTATTGT  
ATTACCTGAGACAAATGATCCCAAGTTTGTCTTGTCTTTTCAIAGCCAAAACATTCTCTCTTACATTGAGCTTCCCT  
TCACCCTTCTGTGTACAGAGCACTTAAATTTTACATTGCCTGATACTTTAACAATAIGATGGCCCTGTCTCTT  
ACCCATTGGAGCATATGTTAAATACCAGAACCCTATGTAACAAACATATATTGTGATCCTACTGTGTGCAAAGCAGAT  
ACTGCTTGCTGCTAGGAATACAGAGCTGACTAAGAGCTCTCTTTCTTTATGAGCTCAGAGCTCATAGGTTCAAC  
GCTTTAAGGCACAACGCTTAAAGCAAAGGGCAGTAGTAACACATCCAGAAAGTACTGGATCTGGCCATGAGTAAAT  
GGTGGGTTGTTTTTCCAGCTGTTATTTTCTGCCCCCTAATTGACAGTCTCTCATTACACCTCTGGGATACCTAGT  
CTGACTTGGGAAAACCTGACTTTGGGAATCAGAGGCAGTCTCTCTTGTCTTATATATGAGGAACCTAATGGATACTT  
ACTGICATTAGAGAAACTCTGCTTCTAGCCTGGCTCCTTTTGTAAAGAAGGTTGAGTCCCTTGGAGAGCCTGCAGA  
ACATAACCATTGCTATGTAATGAACAGTTTGTAAATCTTTGAGATTGATGTGCAATTTCTATTTGACAAGGAAAAA  
CAATTAGGATTAACCGTGGTCTGATATCCAGAATACCAACGTTGTITCCACACTCTAAGTGTGTTGGGTCATTAT  
ATGAGATTCATAAATTTGCTCTGTTGTACCCAGTTTGCATTTACCATTGAGTCTTAATTTAATACCTTATTAATAA  
GTTTTTTGGTAATTTGTCTTATTGCTACTCAGGCATTAATAATGCTGAGGCTGTGAAAATGAATAAATTTAATG  
TGGCAGCATAGTTCTCAAATCCTGGCTTTACAACCTCATAGTACAGGCTTGTATTGTAATCCTAGTTAACATGGAT  
TTATTTGAAAATCCAAITTTACTGCTAATCTTAAATAACACATTTTCAAACATTTTATCCTTGAATTTCTATTTTT  
TTATAATTTATGGCTGTTGTATGATTTACAAAAGGACAATGTGTGACTTTTTAAATACTAGTAATGGATTGCTGAA  
ACAACGTAACTTTAAACAATGCAATTTGTTAAAAAATAAATGTCAGCCTGGCTTAAATGGAGGCTTATGAACAT  
ATGATTAAGATATATGCTATAATAAGCAAATTTCACTCACTGATAGTTTATAGGAATTTCAAATTTAATCTCATAA  
CCAGTGTATCCTTCAAAGAAATGGTCAGGGCAATTTAACAGTACATGACCACGCAAGATAATTTCAATTGAAGAGTG  
GCTGAACTGTTGAAATATTTCTAGTCTCCTTGGGATATCATTAAAGAGCAGAAAATTTGAAATGGAAATGTAATGAT  
GTTCCAGAAAAGATAAGTAGGTAACCTCTTAAATAGCTTTTGTGCTGCTGTAACAAAGTACCCTAAGACTAGGTAATAA  
TTTGTAAATGAACAAAAATGATTGGCTCACAGTTCTGGAGACTAGGAAGTCTAACATTAAGGTGTCAGCCTCTGGCG  
AGGGCCTACTTGATAIGTCATCACATGATGGACGATTAGAGGGCAAGAAAGATCAAAGGGGGCTGAACTCCCACTT  
TTATAAGGGAACCAAAACCCACTCGTGGGGTGGGCCCTCAATCTTAAATCACCTCCTTAAAGCTCCACCCTTAAT  
ACTGTCACAATGGCAATTAATAATTTCAACATCAGTTTTGGAGGAAAAACATTGAAACCATAGTATGATGATACTGACTA  
CTACCACACAGGGCTTGGGAGGCTACCCTAGCTGTTGCACCCAAGAGATGAATCTTCTAATGTGATTACCTTTATCA  
TTTTTTTTACTTTTATTAATAACTTTTTATTTTACATGTATACTTTTGTCTACCCACCATTTCATGTCTGACCCTG  
CTACTACTATGCTCCTIAGCATAACATTTCCATACATCCTTAAACCAGCAAGGGTGGAGTTCATCTTTAAAACTA  
AACAGGCATTTTGGACAACACATTTTGGCAATGGAAATCTGGACAACATTTTATCAAACATGTTAGGGAAGGTTCTCA  
CTCTGCTATATCAAACGACAGCCAGATATCAACTTACAGAAACGAAATCAGATGGAAAATTTTAAACAAATTTGT  
TTAAACTATTTTCTTAGAGAGACTTCCCTCCACTGCCAGAGATCTTGAATAGCCTCTGGTCAGTCTCTGGAAGCAAT  
TCTTACATAATTTCACTGAACTTGGCTTCCACTTTAGGAAGAGAACCACCTTTTTCTATACTTGTCTGCTTTTTGCT  
TTAAAGTCTTCTACAGAACTAGGTCCTTTGGGTGTTTTAGGAGTTTTCTTGTGTTTGAAGGATCTTGTCTTTTGG  
ATCTTGGTGTGACGGTTTTGAGTCTTTTCCATTCCGATTTGACTTTTGTGCTTTTTGGCTGGGAGTATCTCATATA

[0343]

GATTTCTTCACTGGCGCTTTTTCTTCAGTTTCCCTCATCATCAAAATCATCATCATCAAAATCATCATCTTCATC  
 AGCAGCAAGTTTTACTTTTTCTGTGGAAACCTTGCTACCACCTCCAGGAGCAGATCGCTTTCCAGATATACTTATGA  
 GTTTCACATCCTCCTCTGTTCTGCTCTCTGACTCTGTATCTTCCCTCCCAGCTAC TAAATGCTGTCCACTCACATGC  
 ACTGGCCCTGAACCACACTTCAACCGTAAGACCCTGATGGTGTATTTCAAAGCCCTCAAGGGAAACCATGGGCTG  
 TACAGACATTTTCAAAGCTGCCAGTGTACTTTAATTGGACTGCCCTTTGTAACCTATTGCCCTCTGCTTCAACAATGT  
 GCAATTTATCCTTTGGCCCGAGCCCTTAACTGACCGTTCCTTAAAGATAAAGTGTGGTCAATTTCAATTTATTTCCACC  
 TTAAGTGATCATCTTTGTGCGCCTTTAGTTTCAACCCAAAAGATAGTTTTGGGGCCTCAGAGGACTCATGTCCAT  
 CATCGTCCATCAGGTGGCAGGACGCCTTAGGTGGGAGAGAAGGCAGATGATGATAAAGGACCCTGCTCAAGAGAA  
 CAGCTGTGAGGACAGAATCACACCAGGGAGATTACCTTTATCTTAGAAAACCTGAACATCTTGTGTACTTTGACAC  
 TTCTCTACATTTACCTAACCTTTAACATCAACACATTTATTAGAAAACTTTTACTTTTTGGAGCTGCTCTGTGTCA  
 GGCTCTATGCTAGGTGCTCAGGATATGAAATTGATAACAATCCTAACCTATTACATATAATCCAAGGTTTGTGAA  
 ATTGTAGGACATTTAAACAATTGAAACATTTAAGTTGGTATAAATTAGCAAATGGACATTTAAGCCATAAAAAATAGCAT  
 CTAATAGATATAATAGAGGTCGGTACACCATTGATGAGTCAGAGCAGAGGCAACCCAAAAGAGTAACTAGCCAGAGA  
 ATTGGGAAAGCTTCATAGAGAGAGCGATATGAAAATAAGGGAGAGAATTGTAATCCATGAAAATGAGAAAAAGTTG  
 AAAAGTGATGGTGTGCAAAAACTTTGGTATGATAATGACAAGATGAGAGGAACCTTTGGTAAGCGTGTGGATGC  
 ATGGAAAGAAATGGCACAAAATAATGCTGAGGACATTTTTATTTTTATGTTGGTTTTGTTTTGGTTAATTTCAATTT  
 TTTAAATCTAGTATGCTAGTGTTCATTTGTCAAACGTGAATCATAAACTCAGTTTGTGGATCAACACCCGGCCTTTG  
 ATTTTTAGTGAACAAAATAGAAAATATCAGCATTCACACAATAGATGTTTTACAGATTTTTTGTTTTAAATTTGGC  
 ACTGTGTGTGTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
 GAGATGGCTTGGATGTTTTATCACCTCCGAATCTTATAATGAAATGTGATTTCCAAATGTTGGAGGCGAGGCTGGTAG  
 GTGTGATTTGGATCATGTTGGTGGATCCTTCATGAATGATCCCTTTGGTGACAAGTTAGTTTTCATGCTATATGTGGTTG  
 TTTAAAGAGTATGAGACCTCAACCCCCACCTGTTTCCTGCTCTCCCTTTGCCTTCCACCATGGTTGGTTGTAAC  
 TTCTTGAAGCTCTCACAGAAGTAGATGCCAGTGACATGCTTCCTGTACAGCCTGCAGAACCGTAAAGTCAAAGAAA  
 ACCCTTTTTCTTTTTAAGCACCCAGTTTCAGGTAATTTCTTTATAGCAATGCAAGAGGGAATCAACAGTTGTATG  
 TGTATGTGTGTGTGGTGTGTTTTCTGGTTGAGTGTGACAAGGTTGTAATATGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
 AGAAAATTAAGAAGCCAGTTTCAGAAAATCAACTTTTGGAAAATAGTACAAAATCAACTTTACAAGAATATACACA  
 GAAAGATGTAATACAAGATTTATTTCAATGTCAGTAAATATAAAAGTTGGTTTTAGTGCCCTTGCTTTTTGCATGCTGTTT  
 TAAAAATACCAAGAATATGACTTCAATGTGATTTTTGAAATACTCCAGCAAGATAGGTAGAAAAGGTATTCTTATAA  
 CTCTTAGACAAAATTTCCGAAAGTTTAAACGCTTTATCCCAAATCATAAAGCTAATAAATGAAGAATCTGGGATTC  
 AACACCATATTTTTTACTGTTTCAATCAGCTAGAAGTTAGAAATGTAAAGCCAAAACATTAAGTCACTGCTCTGCTGC  
 CTAATAAATCTTTGAGGAAAATAATAAAAAGATAATACCCTGACTACAGGACAAGGTTCTTCCATAAGAGACCTTAAA  
 TATATTAAGTGATGAAGATGAAACTCTTTTATTCATAAAAAATGTTATTTAGTTATGAGTAGAGCTCTAATTAACCT  
 TATTTTATATTGTCACTAGTAAAGTTGAGACATAACATATTTTATAATATAATTATAATTTGACCCATAGTGTATTA  
 AAAGAAAGGATGTTAAAGGAGTTGTTATTAGAGATGATGTTAGGTTIGTTGATGATAATAACAGTAGTCATAACATA  
 ACAAGCACTTCATAATTAAGAAGTGCCCTTCAATTACATTTGTTACTCTCATGGTAACTCTGTTTGTATATATAGAT  
 TTGGCGGATCTATATCACTCTAAGACATAGGTTACTGAGGTACGGAGGAATTTAGCAAGCGCTGTCAAATGGAG  
 GATGAGCATTTGGATTTGTGTATGGCAAGGGCTGATGCTCTCTAAGAAAAGCCTCTTGGTTTTCCAGGGCAGAAGCC  
 CTTTGAAGATCATAGCCAAAGGATTTAGTAATTGCCCTCCCTTTTCCAGAAATACCCTCAAGAGAAAAGGCCACCATAAGAC  
 ATGGTTCCCTACAGGCAAACTGCTTTTTCTTAAAAATTTACTGTTCCCTGAATATCAGCCTTCTTTGGCTCATTCAA  
 CATAGTTTTCTTAAGTTTCAGGACAGTGTGCTGCAGACCAAAAAGTTTCAACATTTAGGAAAACAATACTACTTGTGAG  
 TGACCTACCTCAGTCAGGGAGGCAGATGCCTGCCCTTATGTGAGGGAATAAGGAATCAATCATATTTCCAGCACTC  
 AAGAAAAGCCAGTCTAGTGCAGGGAGAGATAGATAACAACCTCAAAGTTATGATATAGCATAATAGTTTTAAATTT  
 CCATAATAACTGTATTTTAAAGTTTTTAAAGATTTTATAGAAAAGAAAGAGATGACCTCAGCTTGGAAAAGCCAGCTGGAGAATG  
 GCAACCAATATTAAGTGGCAAAAGCTTTGGATCCAGGCCTCCAGATGGAGGGTGATAGCATGGGCCAGACAGGTA  
 GGTTAGGAAAACCTTTGCAAAGGACATTACACGGTACACAGACAAGTCTGTGTTTTAGCCATAAACCACAGTTGCAG  
 AATGTTTGTGAGCAAAAGGCTTTTGGGGATGAGATTTGCACTTTTCAAGATTTAAGTTTGTGTTTAGGATACTTACGGTT  
 TGCTGTATACTTCTGGGTTTTTACATTTATAATTACGGTTTTGAACCTTAAAGGAAAACCTGCAGTTTAGCATACTTGA  
 AAGAGTGCAACTTCAAGTCATGATTGGAGACAGATATTAACAGATTTTGTGATCCTGTGTATGCTTATTTCTTCTC  
 AGACATACCACATGACAATCATTTTTAAACAGTTTATTTCTACTTTAGCATCCATCIGAAGGTGTTGTGTATGTTTT  
 CTGCTTGAAAAATAAAGCAGTGGGCTGGGTGCGGTGGCTCACGCCGTGAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGG  
 CAGATCCTAGGTCAAGAAATCGAGACCATCCTGGCCAAATGGCGAAAACCCATCTCTACTAAAAATATGAAAAT  
 AGCCAGGCGTGGTGGTGCATGCCTAGAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGTATCGCTTGAACCCGAGAG  
 GCGGAGGTCGCAGTGAGCCAAGATCGTGCCACTGCACCTCCAGCCTGGCGACAGAGTGAGACTCTGTCTCAAAGAAA  
 TAAAAAGAAAATAAAGCAGTGAATGCGATTAAGTGGATTTATATGATCATAAAGTACTCAGGAGTCTTATTTTA  
 AAAGACAGCATTACTGTAATTAATAATAAGGAAGAAACTAATGCTGTTTTGCGTATCATTCTCAGCTCTCTCAA  
 ATCAGATATTAAGCTCTTGTGCCAAAGGAGACTATACTGCACGGTGTCTACCTGCATAAACTTTGAGAGGGTTGAA  
 TTGTGCCAAGCAATTCCTCAATACATAAATAAACCATAATTTGTTGACCTACTGTGTGACAAGTATTATTTCCAGG  
 AAATAAGAGATCCAGCAATGAAACAAGTATGGCTTCTTATAGAGTTCCCAAAGGAAAATAAAGGATATACGTATA  
 GTGATATCCCTGAATTAATTTCTCTTTTGAATAAATAAATCTATCATAAGCTGTAACCTGCCAACACTTCAATACT  
 CATTAGCAGCTTTTCCAGGGATTTGTACTTTTGTACTTATGAGAATTTGGAAGTCTAATGTATCATTTGCCCTGGAGT  
 CTTAAAGAAACAGATAAGCGAATGACTTTGCCGTATCATGTTGACTGTACTTACAATCAGAAAGGGCCACAGGAC  
 AGATGCCAGGCGATTAAGTGGACAGCCATAAATGGAAATGGTAAGAAAAGAACTATAGTGGATTTGAAAAGTTCC  
 TTCAGCATTTTCCCTAGACAACTTTGGCTGTGTTTTGCATGATCAGTATTTTCAATCAGAGGATTTGAGCTCTTGTAT  
 ATAGTTCTCAAACCCAAAATGAAATAAGAAGTCTACTCTTTATTTAAATTTCAATTTCCAGAGAGTTAAGTAACTTT

[0344]

CCAGGAGGTAATCTAAATATGGCCTCCTTGTGGGGGGGGGGGGTGTGTTGAATTTGCATATAAATAGTCTCACCC  
TAAAGGAAAACCCACAGATGGTGGTAATGATGAGTACATAATGTACATCTCCACAGTGGTGGAAACAAAATATCCACA  
GTTTTGCTTTCCCCAGTTTCAGTACCCATGGTCAACTGCTGTCTGAAAATAGGTGACTACAATAAAGATATT  
TTAAGAGAGAGAAAGAAAGATCACATTCACATGATTTTCATTACAATGTATTGTTATAATGTTCTATTTTTATTCA  
TGATTTTTAATCTCTAACTGCGCCAAATTTATAAATTTAAAATTTATCACAAGTACATATAGTTTATATAGGGCTCA  
GTACTATCTGCAGTTTCAGACATCCACTGGGAGTCTTGGAAATGATCCCCCTACAGATAAGGGGTAAACCCACTGTATC  
CTATTTGTGTGAATGCTACAGGTGTTGTGAGCTCATAACAATATGACATCAACACTGAACATAATCCAGGATTTGGTA  
GTGAGAGTGTATTTGCAAGGAGTGAGACGTGGTGCCTCATCCAAGCAGAGAAAATAATTTGAAATTTGCCTGAC  
AATAAAAATCACAAATGTGAGGTCTCTCTTTAGAGCTGCAAAGTCCAATTCAGTGCCCCCTAGCCACATAAGATACTG  
AGCTCTAAAAATGCGGCTAGTACTAATTTAGATGGGCACTGAGTATAACACACATGCCAGGGTTGAACTACTAGAA  
CCAAAAAGGAAGTAAATGCTCATTATTGCATGTTAAAATTTATGGTTTTATTATAGTTGATTAATAAAAATATATAA  
TTAAATTGACTTTCATTTTGCTTTTAAAAATGTGGCTATGAAAAATTTCAAATATATATGTTGTGTGATTACATATGT  
GTGTTTTACATATGTAACGTATTTACATGTGAAATTTGATTGTACATGTGACATGTAAAACACGTTACCTAACAC  
GTGCATATGTATGCAACACATATGTAACGTGTTACATATATAACACGTTACATATGTATTGTTACATGTGTGCTTGC  
ATTACACACATGCATAATATGAAATTACATGIAAATTTCAAATTACATGTGTATAATTTGAAAATTACAAATACGTA  
TTTTGTTATTTTTGCTTTACAAAGTCAAATTTACCCATTTTAATAAAGCATCATGAGTTTTTTATAACTAGTAAACT  
TTGAGACTTTTGTAGGAGAATAAATAATGCTTATATAAAAACCTGATTTGAAAAGTGGAGTGGAGCAGGGAGCGGGAG  
GAAAAAGGACTAGAGATCACCTTTCTCCAGCTCCGCTCCTCCTCCCAACCTTTTTCTTTCCATTCTCATCCCA  
ATTCAAAGTGCAGAGTTTACAGTTGGTGTGCTGATTTAGAAAAAGATATAAACAAGCCCTAAATTTTCTCCAGG  
CTTTTACAATGAAAAGAAAGTTCAATATCAAAGTAAACAATAAATCTGTGGAAAGGTATAGGGGGCTATGTTTTTGA  
GGTAGAAACTATAGGTGCTCCTGGCCAAGCAIGGTTGGTTCAAGCCTGTAATCCAGCAGCTTTGGGAAGCTGGGGCGA  
GAGTATTGCTTGAGCCCAGAAGTTGAGTCTAGCTGGCCTACAGGGTGAACCTCCACCTCTACTAAAAATACACAC  
ACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAC  
CTACTCAGGAGCTGAGGCGGGAAGATTGCTTGAACCTGGAGACAGAGGTTCAGTGTGAGCTGAGATGACCCACTG  
CACTCCGACCTGGGTGACAGAGTAAGACTGTCTCAAAAAAAGAAAAAGAAAGTATAGGCCTCTTATATG  
CAGCTGTCTCACACCCCTCCTCCTCACACCCCTCCCTCCTCACACCCCTCCCTCCTCCCCAAATTTGCAAGGGGAA  
AAATGTGTGTAATTTGGCAGTATTTAGTGGCGTGAACCGTGAGTCAATCAGACTGCACATCCTCACTTCTGTAGTGG  
CTCAGTACCCAACAGCACTCAGTGAACCTAATCATTTCAAAGGTGAACCAAGTGAGTTTGGCCACCAGGGAGTG  
TTCAAACTGTCTGAGTCTGAAGCAAATGTGGAGGGTGTCTGTAGTTTGTTCAGGTTGATTTTGTGGTCCAACCC  
TAGCTGAACCTACTAATTTAATAATCTGTCTGTGATGGTGGCTCAGGAGAAAGCTTCTCAAAGGGAATCAATGTTCAA  
ATTATAGTAGGTATCTTGGCCATGGAAGTTATTGAATTTAGCCAATACTTGTACTCTTTTCATTTATAGTGTGAGA  
ATGCAGTGAATGAACCTGACTCTCACTGTCCIGACTTGCCTTTCTCATCGCATTCACAATAAGCACGTCAATACGT  
ATACACATTTCAATTTCTAAAGTTACTTTATTTCCCTATTGTACATCGCTGTGCTGTGATGGAAGAGAAAAGGA  
AAAACACTATTGATTGCAAACTGTTTTATCTTTGGTGGCTTAGATTTTTTTTGTATGATATGTAACGTCTTGCATA  
CCTAAGGCAACACGAAAGCTAAATAGATTGCAATAGCATGTATTTTTCCAATTAATGTTTAAATTTTGTTCAGAG  
TACTTGGGGACATTTTGAATAATGGAGAAAAGTACAAAAGAAAATTCATAATTCIACCAGTTTTCAGCAGCAGTAAA  
TTTTATGAAGAAACATAATTTTCTATGTAATCATAGTGAACCTCACGGTAGGTTTTATTTAATACAGTAATTGGAGAG  
CTGGTAGGAAGACAAAAGCTGGTTCAAAGAGAAATACAAGAAACAAATGCTTCTATAATGAGTGAATTTTTAAAAAAG  
TATTCTGGAATAAGATTAGTGAATAAGATACTAAACTCGTTGATACCCTACAGCCCTTGGGGTTATATCCTCTACTG  
GGTAAAAAGTCAATTTACATCATATCAGTTTTCTAAAAATTTGCATTGAACCTTCATAGCGTTGTAACATGTGTGGGCC  
AAATTAATAGTAAACAGTAAGAGTTGCTTTACTCTGAAAATATTGAAGCTCTTGTGAGGGTGTGAGGAGTTTGTGATG  
AAAACACGCTAACCTATTTTTGAACACACACAGCATCTTTTTGTTTTACTTCAAGTTTTGGATAATTTTTCTTA  
AATTATCTTATTTATCTTATCCATTTCTTAAATTTCCCTAACCTTTTAAATGTTTTCTCCTAGGCCTTTTATTGATTT  
TTGGAATATAGTTGATATGTGCTGAATTTTTATCATCCAGTTTTAATCTACTGAAAAATCTAAAAGATGTTTATCA  
ACTACTATATTTCAAATGCATACATCCCTTTTCATGCTAAAGAACTGTATGGGAAACACAGTCTGACATTTTCAGG  
ACCTGGTATCATTTAAAAGTCTTGACACTGTTAAAAATTAACAACGCCTTTTTTAAAATCAAAGGATACAAAAGGGCT  
GTGTTGGTCAGAGGATACAAAATTTCAAGTTAGATAGGAGACATAAGTTCAATGAGATCTTTTGTACGACATAGTGACT  
ATAATTAATAATAATATGTTTTCGAAAATTACIAAGAGAGTTCGATTTTAAAGTGTCTCACCCGAAAAAATAGTATG  
TGAGGTAATGCATATGTTAATTAGCTCATTTTAGCTAGTCCACATTTTTCAATACAATGTGTTGATAAATACGTGAT  
ATATACAACTTATATTTCCAATCCAATAAGTAAAAATAAATGTAATTAATTTGAAATAAATAAATGTGAAGAAC  
ATCCACTTTTCAATGCAATGAGATATTTCTGTAAAAGATTAATGTCATAAATTTTTGATGTTAACAGA  
AACAAAATGTTTTAATAATTAATACATATTTGCATGCTATTGACCCCTGAAGTTCACTGCTGGGCTAAGTGAACC  
AACTATATCTTAAGTCAAAAATGCTGAAATCTTCCCAATCCCAAAGCTCATGAAAACATAAACAGAAAAATTTCC  
AAATAATTTACAGGGAAAATAAGACACACTAATTTGATCTGATCAAACAACGGGATGATTATGGTTAATAATGAGTT  
ACTTGTACATTTAAAAATAACTAAAGGAGTGTGATTTGGATTGTTTGTAAACACAAAGGAGAAATGCTTGAAGGGATGG  
ATACCCCGTTCTCCATGATGTGATTATTACCCATTTGCCTGCCTGTGCAAAACATCTCATGTACCCTACAAATATAT  
ACTCCTACGATGTACCCACAAAATTAATAAATAAAGAGAGGGACCCGAAGATAAGCTAATTTTAAGCTCATCAT  
ACTTATTAAGATAAGCAATACATACCGAAAGTAAATAGCATTTAAAACCAGATGTTGGGGAGGGTCTAACTTGTTC  
ATTAATAATCAAAGTACCTGTCTGTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT  
CTCTGTCAACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCGCGATCTTGGCTCACTGCAAGCTCTGCTCCCGGTTTACGCCATTC  
TCTGCTCAGCCCTCCGAGTAGCTGGTACTACAGGCGCTGGCTACCACGCCCCGCTAATTTTTTTTTGATTTTTTAGT  
AGAGACGGGGTTTTACCGTGTAGCCAGGATGGTCTGATCTCTGACCTCGTATCTGCCACCTTGGCCTCCCAA  
AGTGTGGGATTACAGGCGTGGCCACCGTGGCCAGCCACCTGTCTGTTTTATCATGATCCCGAGAGTATATATGT  
ATGTGTACAGCTCATCTAAACCCTTTTTCTTTCAACATGATCAATAGATTGAACATTTGGAGATATTTTATAAGAAAT

[0345]

[0346]

AATGAAGACAACCTCAATCAGCACATATATATATATAATGTGGAATCTATAATGATTCGGAAGCCTGAAGCAAATAA  
ATATTCAGTAATAGGTTCTTTTTTCCATGGTATATCCATTTGAATATATAACATAAATGCCTTACATTTGTTTTAA  
CTATTTAAGGTTTATGTTGTTAGTGTGATGAAATGGCTGGCAAAGTCAGAAACTCAGGAAAGTTTCAGGCCTATAT  
CTGGAGCCTGGTTTTCTTTCTCAAGGTAGAACCCTCTGTGAAGTGAAAAATTTTTTTATATCTGGAGCAATAATGT  
AGAAGCTAAATGATATCCAAGTTGTCATAAGCCTATTATTTCTTTACATTACTGAAGTGAAAGACAGCATAAT  
GGCTAAATGCCATACITGGCTATAATTTATATTTGTTTAGGACTGGAAATGAGCCTGAAATGTACATTTTTTCCAAA  
ATAGTTCATGTAATATTTGAAACCTGACAAGTAACCTGATGATTTTCATGGAATACCATCAAATATAAATGTGAAGTT  
TTAAAGACACAGGGAAATACTCAGAATAAACCCCTAACCACAGGCCAGCAGAAGAACTAGACTTGAGAAAATGAAT  
GGGAAGATAGATAGTAACAAATGACTTCTTTGGCAGCCTTATATATGCTTAGTCTTATAGACTGTTTTATGGATGCT  
CTGCACCTCTATTTCCAGCAAGTATGGCATTGGAAACAGGACCACAGAGACAAACTATGAGTTCACATTTCCACAAA  
CTGCACAGATAGAAAGAGGGAAACAACAGAATACICCTTTCTTCTGAAACAATAACTTCTGTTGAAGCTCACTGGC  
TTCTTTTTCAGTGTITCTGCTAGCTCCTCCTCCGCTCTTGACCTCTAAGGCAATGCTCTTCAAATTTTCAAGACTG  
CTTTCTAATTGAAACAAAACCTTATAAGCACATTTCTTCCCACAAAATGTACATTTATTTGTAATCATATATGAATA  
TGACTAAGCATGTAACGATGTGAAAATAGAAATCAATAAATAAATGCAAAACAAAATAGAAGCATTACAGTT  
TTCTTTTGTGTCAGTGTGTTTCCAAATTCCTCGGAGGTAGGTATGTCACAGTTTGAGACTATACCTTCAATCC  
TAGGGTTTCTGGTTTCGCTCTCCTCCTAGGTGATAGCATCCATTTCTACGGACTTAACTGCCATCTTTAGTTGAATA  
ACTCCTCTATCTTCCATCCCATAATTTCTCTTGTATCCAAACCTGCTTGTTCACCTGAGCATATGACACAATTCATT  
GGCTGCGCACATGCAGCTTTGACATTTTATTTAAAAATCTTCCCTTCCCCAGCCTCATCTTTACAGTAGTA  
TCTTCTTCTTATCTACTTGATTGGTAAGCAGAGTCCACATGATTCCATCATTTATCTCCATTTTATATCTAATCTA  
TAAGCAAGTAATGCAATGCAACTTCTGTCTCCAAAATTTATTTTGAATTTGCCTTCTCTCCTCTGCATCTCCCC  
ATCTTAGGCCAGGTCACCTCTGCCCTCTTGCCAGATAGGTCACATTTCTTIACTACTGTTGTTATTCTCTTCCAT  
TCAATCCTACACCGCAGCAAAATGGATCTTCTCAAATGTACAGTAGATAAAGGCATTTCTGTGCTTAAGGCCCTCA  
TGGATTTATCTTATAGGATGAACACCCAACCTTTATTTAGGCTTAGAATACAATGAATACAACACATAATGAAT  
ATATTATTTCTATCTTTACCATTTTCTTCTTAAAGTCAACCTTCTCAATCCATATAGGATAACATATAATTAGTCT  
TCCTCACTTTCTAAAACATCTCAGGGCCTTTGCACGTTTCTCTGTTCTTAGACCCAGAATGCTCTTCTCTTTCTC  
TTTGTGTAGCTAGGIGCTTCTTTCCATTTACGTATCAGATGAAATGCAGTCATTCCTCCTCCTTCCCTCACTACCT  
CACAAAAGTTGATGCCCTGTAAACCATGAATGGAATTTTACTCGGCAGTGAATAGAGGAAAAACCAATGGTAAA  
AGCAACCATATGAATGAATGAATGTCAAAAATATATGCTGAGCCAAAAGTCATAGACACAAAATATGGGTATTTACA  
TGAAGTTAAAGCACAGCAAACTCAATTACGGIAATAGAATTAAGAAAGTGGTTACCTCTGGGTGAGGGTTGAAT  
GAGTGACAGAGGCATTAGTGACTTTTTCGGGGTAAATGGAAATGTGTCTATTTTGTTCAGGTGGTGAATACATAGA  
TACATTCAAATGTCAAAAACATCCATCCAAACACTTAGACTTTTGCACTTTATATATGCAAAATATGCCCAACT  
GAAAAAAGTTTGTITCAAATTTATCAACAGITGAAATCTTTTAAAGATTTGATTCAAATGAGATTAATCTGT  
ATCCATCATGATGATGATAGTTTGTATGTAGTTAAGGTTATGGAGATAAATGAAAGTTATACTCACAGAAGG  
CTGCATAATATGAAGTTTATCTGCCCTGATCTTTAATAGCTTTTCGCGATTTCAACTTCTTACAGCTCTGTAAGAAG  
GCAGTGTGGCATGTTGAAGCAAGCATGTGTTTAGAGTAAACAGAGCTGGIATACAACCCCATGTCTACCAATAT  
CAATGATGTGGGATGTTGCTGGATCTCAATAAATCTTCCACTGTGAAATGGAATGTAACACCTGACTCACAAACGCAA  
AGGTATTTACCTTAATGTAATATAATTCCTGCGATCCTGGGACCTCCCTTAATCCCATCCACAGATGCCAGGTTAAAG  
ACCCCATCACAGACTAGAACAAGTTGGGATGTCAAAATGAATAAATATTAATCGAAGGGCCTATTGTGATTGAACAC  
CACGCAGTAGGCACCTCTAATACCTACCGTCTCCCTCCTTTTGGGGGAAACATCTCAAAATGTGCAAAAAATAAAG  
GGTATTTGCTTTCTGGCACTTGGGATCGATTTATTTAGGATATGTTAGCAGAACAGCAAGGTTGAAACATAAAAAG  
CACCATCAATACAGCCAGAGGTTGAAGCCATAAAGCCTTTATTTTAAATTAATGCACAATATAAGAGGTTATG  
TTAGAATGAACGTCATCCCTGAAAGGATAACGAAAGACTTCATAAAAATACATGGGCACTGTTTTCTTAATGTT  
CAAAATATGTTTTAATTAGTGTATTATGAGTTTATTCATGTGTCTGTGTGTGTGTTATATTAATCTTTTCTTGCA  
TTGCTATAAAGAAATACCTGAGACTGGGTAATGGATGAGAAAAGACACTTACTTGGCTCACAGTTCTGCAGGCTGTA  
CCGGAAGCATAGCAGCATCTCCTTCTGTGGAGGCTTCGGGAAGCTTCCAGTCTGGCAGAAGGCAGAACGGGAGCAG  
GCACTTACCTGGCTAGAGCAGGAGCAAGAGAGACAGAATGAAGTACCACACAGTGTAAACAGCCAGATCTCAGAG  
AACTCACTCATCATGAGGATGGCACCAGAGGATGGTGTAAACCATTCATGAGAAATCCACACACATGATCCA  
GTACCTCCCACCAGGCCCCACCTCCAACACTGGGAAATACATTTCAAGATGAGATTTGGGGGGGACACATATCCA  
AATGATATCCATGTTAATCAGAAAAATAAAGTTAACAGTAACAGTGAATTTACTTTGTAGACCTTTGCTAATGGC  
TGAATCTAGCTCCATTCGGAGAACAGCCTGCGGTACACATTTTGAAGATAGTTGATTAATATGAAAGAAGCCTTA  
TCTGTAGTCTTAAGGCCATTATGGTTTACATATATGAGTAAATATCCAAAGTAGCCATGCCAGTTAACATATATC  
CAGAGTCTAAAGGCCACTGGGCGACAAAAGTAAAGATACATAGCAATTTGTTACTTTATATCACAGTAATCTTGTA  
TATTTTAAATGGAATATTTGCATTTGAGGATATCCACTTAAGAGTTAGGTACATGGCTCTTACATTTAAGTAACATTT  
ACTTAAATTTCTGGCTGCAGCAATCCACATAGGTAGAAATGAAGTCTGAAITGAGTTGGGGGCTTTTGCAGTGTCT  
TCTCTGTTTATTGGCTATTTTGACAATGCTGAGAGATGTGGTTAGCCATTTCTTTTCAATTTCAATTTGGAACCTAG  
AGAGCAATTAAGCCTTCTCCCTTAACTAGATGATGTTTTACTCATTTCTGGATCTTTATGGCTGACTTTGAATCC  
TAGCCTGTGGTAGAAAGCATGGTGTGAGAAGGAATATGAGTTAAGACTATGCATACTTGGCTTTGAGTCTGGGTA  
TCATACCTCCCCTCATAGAGTGAAGGAACCAGGGATTTCTTTGAGGCCAGACCCGGCATCCATGTTAAGAATACT  
GTGCAATTTGCTTCTGATATTTAAGGTGAAAATGCATGTTGGGTCATTTGAGGATTTGAGATTTACTTTT  
TAAATATAGGCCCTTATATATGCTCTCAIAGTTTCAGGCAACACTTGTCTGATTTGTAACCTCAGTTTTAAGCTG  
TAATGTTTCCATCAATGTCCCTCTTACCTGGTACAGGGGCTCTTCAATTTCTGGATTACAAATCTGTGAATGCAAC  
CATGCATCAAAAATATCAGAAAAACAATGAATGCCATCCTCTGTACTGATGATTTATAGGTGTTTTCTTGTGCTATT  
ATTCCTTAAACAGTACAATGTAATAAGTATTTATATAGCATTACATTTGATTAAGTATTATAAGTAATCTAGAGAT  
GTTTTAAAGTATAIAGGAGGATGTGTGATGGAAATAGTATGTCATTTTATATGTCACCTGGAACATTTGT

GGATTTGCTATCCGTGGGGATCCTGGAACCAATCCCCATGGATACTGAGGGACAATTGTATTATAAGCAGCAAGAG  
GGAAAGGAATCTGTCTATTTTGCCTAAAATCGTGTTCCTGGGACCTAGCATAGCTCCTGGCAAGAGTATAACAACA  
ATATGCATTGAGGAGAGAACAGAGGGAACCATTATCCCTTATCTCGCTGTCTCCTCATGTAATGAATAAACAGTC  
AAATCTTACAAGAGATTTTAAACCAGTCAGAGAAAAGTTGGAAGTTAGTTAGTTGTTTATACATTGAGAAGCCTCGA  
CGCTGTGTCTATCTAGGTAATGAAAGATCTAGGGAAGTTAGCAGGGAGAAGAAGAGAGATGATAGTTGTCTTCAAAT  
GTTTGAAGGACTGTTACGGACACAAAAATTTAAACTTGTGTCGAAATAATTCCAAGAGGTACACAGTCTCTCGATAGA  
AGCTAAAGTGGGGGTGACATTTGACTCAACAAAAAGCCATCTAAATATCAGAACTTTCAAAAGCAGGAACCTGGTGC  
CTCAATTAATAGTGTGTTTCTAGCACTTATGATACCTGATCATAGGCAAGATAATGAAAAATGGGACCTGGGAGT  
TATACATGGGAATTTGTTTATCAGTTGGGTGATTAGGAGAGGTTGCCTTAAAGTCTGTTGTTGTTCTAAGAGTCTGT  
GATTCTGAGTCTTATTTCCCAACAAGAGAGGTACAGAGCAGAAGATGGGATTGGGAGAAATAGGATAAAGATACCAG  
GAAATCCTAAAGGTAAGAAAAGGAAGGCAGACCTGAAGCTAACCTATACTTCCAGGTGCTTGCTTAGAGCCAGCCCT  
ACCTACTTAGAGAAATGTTGAAGAGCCAGTTAAAAACATCTTTAACACGGATGTAACAAAAACAAATCAAAACCTGAAG  
ATTTGGAATGTTCTAACCTACTCGTCAGTTGGGCTTTTTTCCAAAACTTCCAGTAAATAGGCATAAATTTATTTTT  
TAATGATAGAAAATATCTCTTAAAGAACTTATAACTGTGGATAAAAAGCACCACCATAAAAAATCTGTGGTGAAATAT  
ATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATAT  
ACACAGAGACTCTTGACAAGTCCCATGTATACACTATAAAACTTTAAGTTATCCACTATTCACTCACTAAGCTTATA  
CTTAATGAGTGTCTGCTGTGTCTACTTATTGCGGAAGGCACAGGCGGTATAGCATTGCACAAAAACATATGGTCTCT  
GATGGAGTTTTTTCAGTCTAGTGGTGAAGCAGTGAATGGGTGTACAGATGTTAAATAATTGTACAATTAGTTGTCATG  
TGTAACAGTCAAAGTTCAGAAGATGACAATTGATCTACGGCAATGTTTCTCAATCTCTGACGTTTTGAGCCAAATAC  
ATCTTTGTTGTTGGTGGACTGCCCTGTCCACTATAGGATGTTTGGCATCACAACCTGACCTCTGCCATTAGATGCCAA  
TAGTACTCTCTTCTTAAATCACAAATTTGTCCAGACATTTCCAAATGTCCCTTGGGGAGCAAAATCATCCCTAGTT  
GAAATCACTGGTCTAGGGGGAGGTTCTTATGAGGAAGTAACATCTAAGAAAGCTGGTATGTTTACATATAGCTACA  
GCTATTACACATGATACATATGTAACAAGCCTGCATGTTGTGTCACATGTACCCTAGAATCTAAAGTATAATAAAA  
AAAATGTAACAAAAACAAATACAGTATGATAAGTGCATGGGTGACAGATGTTAAATAATTGTACAATTAGTTGTCATG  
TCATAGTTAGGCTTTTTGGGGTCAAATTTTGTCTGAAGATATTTGCCACCCACGTGACCTTTGGCAGGTGACTTAGCT  
TATTCATGCCTCAGTTTTATCCAATGTGAAATGGGGCTGGAAAGTCCCATGTACTTCTTAATAACTTTGCGGAAATA  
ATATGTGGTTATATAGGAAAAAATAAATCCTAGAAGTAIGCTGCTGCGTAGTAAAAGGAGGAGAAGGATAAAA  
GAGAAATCTGCATTTTTCTTCTGTAATGGGGCAGATAGTAAATATTTAAGTTTTGTGGCCAAAATAGTCTCTGTC  
ACATTTACTTGATTCTGCAGTTGTGGCATTGGAAGCAGCTATGGACAATACTTAAATTAGTAGGTGTGCCTGTGCTT  
TCAATAAAAATTTTTATAAATAACAAAGTTTGCAAAACAAAGTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT  
AAAGAAGCACCATTGTCAACGTTAAAAATATCAAATTTTTATTTTTTCAAAGTTTTCAAATTTGCTTTGCTTGGTCT  
AGCTCATGAAATAAGTCAAAGTAGCAAGACCTCCACCTCTAAAATAATAATAGTAATGATAACCTCAAAGGAAAG  
AAGAAATATTTTTAAAGAAGAAAAATATTGTTAAATAGGATATTGTGCAGAGAAAACCTAGGAGACTCAATTTTA  
AAATCTGTGAAATAATTTTTAAAAACTTTATGAATAGATACATAATAGCTTTTATTCAIATTAATGACTATAAATG  
CAAATGAAATATTTTCACTTACACTGATGACAATGTATAAATTAAGGAGGAATAAAAATTTAGACCCTATAGGTGA  
AAAGCATAAAAATATACATAAAGAAAAAGCAAAAATTTGACTACGTAGGATGTTTTAGGATTTAAGATTTAAGATTA  
TAACTTGCAATACCAGCCAAGTTAACATTTGAATTTAATACAGTTATAATCAGAATGCTTTTGATGTGTTGGGGG  
CAATATAATTTCAAAGGAAATAGGCAATGATGTAATTTAAAGTTTATATAGAAGGAAATTTGTGTGCGTGTATGTGTG  
TGTATAAATTTGAAACAATTTTTATTAATAAGCATAATATGGCAGCAACATACACTTCCAGATTTCTACTATACTTTG  
AAGTAATTTGTGATCAAAACCACAGTGTGCTGGCATAAGGCIAGAGAAAATGGGTTAGTGGTTTTACAAGTGAGAGTCCA  
GGAAAACATCCAAATAAGATTTGGATTTTTAGTCTGTGTTGATAGCCTATTTCACTTAATAAATAGTGTCTCGTAA  
TTGACTATTCATGTAACCTATAAGTTTAACTATAGCAGCAAAACGCCCCTACTAGATTAAGGAGCTAACTAAGAAATA  
TAAATTCATATAAACAATAAAGGAAAGTGTAGGACTTTATAAGCTTCATGGGAGACAGATTTTTGGTAAGTCAGGAA  
GCCTGGAAGACTTAAAAACATAAATTTGGCAGACTGAATTAACIGATAGTTTAAAGCTTCCATAGAGCAAAATAAATC  
ATAAACCAAGTTTTAAAAATATATAATGGATTTAGAGAAGGTATTTACAAAAATATATGACTAATGGAGGTTAATAAT  
AACAAATATGTAAGAAGGATATGAAATGGCATTTTACTATAAAGGTCAAACAAATGACCTATAAGCATAATAAATCAT  
ATTAATCTCCACTAGTAATAACTACACACATCTACATAATAIAGATGTTACGCCTGCATTGATTTACTTTATCTGT  
CTTTTGGCAGAACATTTTGTCAACAGATAAAAAATTTCTATAICATTACCAGAAAGGTATATATTATAATGTTTATT  
ATGTTGCAAGTTGTAAGAAATAACAGCTTTTCAATGTTTTACAAATCCTATAGAACATTTACTGAAATACATTTAC  
ATTTTGTGGCAAACITGGATTTAAATACCCTGTTGCTGTTTTGTTTTATGCCGTTTTCCCACTTTTCTCCAGGAAT  
TTGATTTGCTTTCATGAAAGCTAAAAAGAAAAAATAAATCTGGTTTTGGTTTTAAAAAATAGGTTAGGGGTT  
AAAAAGTTGTACGTTGTCTTCTGTAAAAATAAAAAACAAGTTTTCTTTGTTTCTTGGAGGCTTTATATTAATGGAT  
TTTTAATTCATAGACAGCATATTTGTGATGAAATTTCCCATGAGCTTCACATTTTGTTTCAATAGCAGAACTAACT  
TGGTTGCAAGTTACGCTTCTGAGAACAGTGTCTGGAATAAATTTGACATACATATGATCTCTTTTTAAAAACAT  
GTGTTAATCTTTTTATAAAGAAAGTTTTCCAGCTGTGTCACTGTGACTCCAACCTTTTGGGGGGACAGGGATATG  
AGATGTTGGAAGGGAATGGCTTGAAGAAATAAAGTGCAAAAGACGTAATGCTTTCCTGTGGTAGAAATGTATTGAGT  
GACCCTGAATGACCTTCTACTCTGTCCCTTCAATTTTCCCAAGATATGGTCTGGGCAATATAAAAAATGACAT  
TTGCAGTGGGCTCTTCTGTAAGAGATGCTCAATCAGAAATGATTTATTTAGAAAAAGAGATGATATAAACAATATAT  
ATCCCTGTCTCGGAAGTGTGAAGTTGAAAAGCAAGGAGATGATCTCAAAGTGTCTAAAAATATTGATTTGTAACA  
TCGTTTTATGAAAGTGCIIICAGATTTATTTTTTTTCTTGGATGGCCCTTATGCTTTGGTCAAGTTGATGCTAAAATCT  
GAACCTCTTTATTTTTAAAAAATCTTTAATTTTTGAAAAAGGAAGTTACAGGTGCTGTCTAAATCTTTTTTATAGATG  
CATTAAATGTAATGTAAGAGTCATTTCTGAGAACCACATCTGCTGATATGTTCCGTTAAATTAACAAGTTCTATGTGTA  
TTTTGCTTTGCTTTTCAACAATGAATCTTTTACTCTCTTCCCACCTGCCAGAAATGGCCCACTCAACGTTTCATA  
AAAGGTCCATTTTCAATCGCTATATTTATTTTCAAGAGCAGAGATATCATATATTTCAAATTTTAGTTACTTTCCAATA

[0347]

[0348]

TCAAGCTAATAACTCACACAAATAAACTCAAACACAGCAAAACAGCAATCTAGCATTCAACAAAACCTCCCAATGC  
 ACATATTTCAAGCTGTAGATATGTATCATCCACCATGCTGAAATAATGTACATGTTCAAATCAAATGGAAAAC TAGA  
 ATCAAAATGTTGATTACTTCTTATCAGGGCATTATTATATATTAAGAAAAATACAAATTAATCATTTCAGGAA  
 GCAATCCTTCTGGCTAAGATTTTTTTAGCATAATGCTTAAAGTTAATTGTTGATCTTTATCTATAAAATCAAAGGTG  
 GACTAAAATGCAGAAATCAATCAGGTAGTCCATTTGCATCAGGTGAAATATAAAAGCATAAAACAGCGAGTTACA  
 TTTCCATAACAAATGAATTACAGTGTAGTAAAAGTGACAGGACAAATGCATTAAAGAAAAGATCGACTGAAATGGATA  
 GAGTAGAATATATGCATCTATAAAACACAGTCATATAATAACACTCATTTTTTTTCTTACGAGTGTGAGATTAATG  
 GAAGAAAACAACAATAAATAACAAAACAGTGTGATGTGTGATTTACCTTTTAAATTAATAAATTTACTCTCAG  
 AGGGGAATTTCTTTCTGGGTTAGCTCAATCATGTCAGATCTGTTCATTTAAAAGGTCAGTTACTTGCCTCTCG  
 AGGTTTTGTTTTGGGAAAAAGAAAAGAAAATAGATTTTCATTGGTATCCTGGGTAGAATTAATTGTTTTATCATT  
 TTTTAAGATCTCCGAGAGGCAGAAAAAGGGGAACGTGCAACCTTTTGTCTTCTGGATCTCAAATGAGGGATA  
 CATTCTGCTACATGAAATGTGGAATTAAGACCATGATGCAACATGATAAAACAACACAAATTTGGGGGTGCTCTGTG  
 CTATACATTATTGAATTTTTCCATGCTATACACTTTTTGGATGTGTCTGTGCTATTTATTAGTTTTTTTTAAATAAA  
 AGTTTTGTAGACTAAATGCCCCTCTACTTTGCATCGTTTTTGAACAAAGGATTTTCAAGACTGATAAGCTCAA  
 TGTATCATTTATTGTATCAAGTAGCATTCAATTTTTCTTTAGAAGTATAATTTGTAGATATTTAACACAGAAAAC  
 TTGCAACACTGCTCATGATAGGCCTTATTATATTTTTTGAAGACTATATGGATAATGATTCTAACTTTGACTT  
 TCTCTGTTTTGCCTTCACTTTAGAATTAAGCAGAGAAATCAAATCCATATTCCTGGGGCGATGCTTGGACAACAGTA  
 TCTCTTTAAAGATCTTTGTGTGAGTCGAAGGTGCAGCCAGACTGGGAGTTATGTGAAGAAAACAGATTCAGGAAGGT  
 TGAGAAAACCTGCCTAAGGCTAATCAGATAGTTACTGGCAATGTTGTTTTCTAAATCACTGTTTGGCTCCCTCATTCAA  
 TGAATCTACACTATGTGGGACTGCCTCTTGTCTCTGCATCTTTTGTCTGCTGAAATAAATGAACTCAAAGCCTAGAA  
 GGTAGAAAAGAGGGAGTTTCAAGATATATTCAGGCACAAATACCAATAAGGCTATTGCCCCAGAACTGCAACTTCT  
 CTTGGTTTAAACAGATAACTATTTAGCTGTGAGGTACAACCTGAGGAAGTGGACACACAAGTTATCAGGAGATTCTGAT  
 GTGCCAGTTTATATTTCTTGTACAGGTAATGATTCGAAATTTCTTAAACAGCTGCTCTCACAGTGGAGTAACTG  
 GGAGTACATGAAGGCATTTCAAGGAGTAGGCACAGATAGTTTTAAGGGAATTTATTTCTAGATCTTCTACTTTATTT  
 TGTACTCTTCTGAAAACCTGAATTGCCTGAAAAAAGACATCTGTAGTCAAGACCTCAGGCT  
 GTTCTCCTTTCTAACCCTTGCCTTTCTAACCCTTCTCCCAATTTAAGAAAAAAGCCTTATATTTTCAATCCAAC  
 TCTGATCTTACIAAGCCTTCAAACAAAAGAGCATGAATGACTTTCATGACAGGGCAACATAGCTTTTTTGCAGAAAG  
 AGTGGTTGCTAACTCTTTGCTTTCAACTGAACCCGAAGAGAAGACCTGATAAGTTGTGAGCCGATAGATCATAAAA  
 ATACGTTTTGGTAAGCAATCATCATGTACTTTTAGCATATGCCATAGCAGGAGCACAATGATTAAGCAATGCTACT  
 ATAATACAAATCCCTTCCGTTTCTTCTACTCACCTTATTGAAATAAGATTTTTTCAATCATTTTACATCTATACAGACAAA  
 AATTAGGGATAGAATTGATGCTGAAGCCTTTCCAATGTAGAATTAATTTATATTTCTTCTGAAGGTGTATAAATTGT  
 TAAATACCATCCATCTTATTAAGAGATGATTTTCAATAAAATTTATTTTTATGTTTTATCAAATTTTATAATATA  
 CATATATGTTTTGGTCAATTGCACGTTAATAATGTAAACAATACCTCAATGAAAAGGTTTGTTTTTTACATTTAG  
 GACTTACAGTAACAGAAAAAAACACTCATTGTGTATACATACTGTTTAAAGAAAAGTATACTAGGTGATCAATAAGA  
 TTTTTTCAGGCATAAACATATATCTTAGTTTTAAGATATCGATATTTACAATGTCCTCAAATTATATTTTTCAG  
 TCAATTAAGAAIGAAAAGTACATTTTGAATGCGGATTTTAAATCTGCAAGGGTTGACTCATTTTTCAAGAGCTTTT  
 TAGGGGATACAGAAGCAAGAATGTTTGGAGTTCCCTGATCAGTATCTTTAAGAGAAGGATTTTGTGGTAGTTCTTA  
 GCAATTTCAACAGCCTGATGCTACTTAAAAGATAATAGTAATTTTAAATAATGCTTCTGATAAAAAACATTCA  
 TGCACACTCAGTTTTAAAAGATATTTAAACATTTGTAGTTGTAGTTTGGGAACCTCATGATACAGTACAGTCTGTAA  
 ATGAAGCTCTTAGTTGCAAAATCAGAGATAAGCTATTAATAATGCAGAAATGAAATTTGCCCTGATATATGCATAA  
 ATTAGTGTATCTCCATCTTGTGAGTTAGAGTATTTTTAGATCTCTCTATGTATACATACATATATATATATA  
 TATTTATAIAIATAIATAIATATTTGTGATGCTGIGCATGTGTATTTGGACIAATGGGTCAAAGGACAGTACTAACC  
 CAATTCATAAATTAAGAAAAATAAATTTGAGAATTAGCTTTATGGTAATTTGTTGACTTAAATGAGTAGATCAGA  
 GAAGAATAAGGGCTTTCCCTTATTTAAACAAGCTTCATTTTTTTATCCAAACATTTACTTAGCTGATTAAGCTTCAC  
 TTGTTTTATTTCTTCAAAGCATTCAATTCAGGTGGTACTGAGTAAACTGAAATATCACACCAGGGAACCTTCAACACC  
 ATCCAAGCTTAAAGGCTTCACTTGTTCACAGTTGGCATTTAGTGAATGCTTAGGCTACTGATAATATTGTGAGTAA  
 GTTGGCAGGGATCATAGAATGATAAAATACAGTCTTGAATAATGTTATGGTTTGGAGAAAAGATCTATGTTTGGGA  
 ATTAGACTGACTTGGATTCAAACTCTGGCTGTACCTTTGGGACAAGGIGTTCAGAAAACCTAGCCATGTTTTTTTT  
 CTGCAAAATGATCCTCTTTTCCAGGATCTCTGTAGAGATTCAAAGATATGTGAATGTTTAGAAAAAGAATAGACTTT  
 TGATCATTGTTAATTTCCCTTACTTTCCCAATTAGACTTGTAAAGACTGGGAAGAAAGCTACACAAAAGATTGAACAA  
 ATTATAGCTGACAGACCATAGCAAAAGATACAGGGCAAAACTTAAAGGGGAAAACCTACACATAAATTTATTTAAAC  
 CATTAAATAGCACTAACTTTTTGTGAGATATTACACCAAAACACCCTCAAATTAAGTAACTGAATAAAATGCCTG  
 TTTTTTCTGTTTACTGATGTTTTTCATTTGCTTCATTTTATTTGGAAGATATAAAATGTTTGTAGACTGTAGG  
 TCTCTGACAGTGGAAAGAAAAGCTAGAGGGAGAGGTGAACAAGAGAGGGAGCATAATGGTTAAACAATTTGATGCC  
 CAAACCACCACTTCAATATGTCAAATCTGACAGGCCTCCATTTTAGGTGTGCTGTCATTGAAGCTTTTCACTGAC  
 CTTGCCCTGTGGCTAGGCTATTTTCAAAGATTAATAATGCGAAACTGGAATTAATGCAACTTAATTTCCCAATTTAAA  
 TTTCCATTTATTTTGAAGATAAAGATTAATAAAGAAATGTATAATTTGCAATTTCTGGTGGAAAGGTAATTTAGGAA  
 AGGTGGGATGATTTCAAGTGGGGATATAGCTTACTGCAGCAGAGAGGAATCTAAGCTATCATTCTTTTGAATTTG

GTCTGGAAATATGTTTTACATGGAAATATACTATATTTTTAGGAATTCCTTGTCAATTAATCTGTATCCTTTCT  
GTTAGAAATATAAATTCGAATTCCTATTCCACTGTAGATCTGCCTCCGATTATATTAGCTCTTCTGAAGTTATCAA  
AAAATATGAGATATACAATATCCATATATGICAAAGCAATATTTTTAGGTAAAGTAATAACCAATGACCTTTA  
ACCCGGTAATATCTGGGTTGTTCCATAAAAAAATATATTCAGGTAATAATGTCTTTCCACTTAAGCAACTGAAAA  
ATACACAATACTTAACATTTGGTTAATTAATACCTACTCCAGACAAAAGGATTTCTGTTTTCAAGTTATCTTAGC  
AAGCTGAGCAGGAAGCAATGATATATCCAATCAGAAATATCCATGGGAAGCTCTGCTACAGTTTTCAAAAAGTTCTCATC  
AGGCAGCTTTTTAAAAATGCCTACTCTGAAAAATGGTCCAGGTTAAAGAACAACAGCTTCCTCGTCAGATAGCAGTATTG  
CTTGGCCATGTTTTCTTCTAGCACAAAAAGTACCTGCTCTTCTCTGAGTACCTACATTTCTAAGGACTATGGCTTAC  
ATAAACAGCATGGGTGGGGCAATTTCCAGCACACTGCTCACTCTCGAAAACGATATGATGCAGGTGAGAGTAATGT  
TTTTGTTTGAATCTGCTTTCACTCGTGGGAAGATGAAACTACTTGCAAAAGATCTGTACTTTAGCTATTATGAGTAACA  
AAAGACTCTAAAAATATGCACACATTTGGGGATGGAGAACCATCATCTGGGATTTGAAGGATCCTATGGTTTTGG  
CTTTGTGTCACCACCAATCTCATTGGAATTTGAATCCCAATCCCAATGTCAGGAGAGAGACAGGTG  
GAGGTAAGTGAATCATGGGAGCAATTTCTCCATGCTGTTCTCTGATAGTGAGTGAGTTCTCACAAAGATCTGATTG  
TTTTATAAGGGGCTCTTCTGCTTCACTGGGCCTTCTTCTGCCACCTGTGAAGAAGGTGGCTTGCTCCTCTCAC  
CTTATGCCACGATGGTAAGTTTCCCTGAGGCCTCCCGACCAAGCTGAACTGTGTGCAATTAACCTCTTTCTTTTA  
TAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTTATAGCAGTATGAAATGGACTAATAGAGACGTGTCTCTCAGAAGTCACA  
GTGATGCTTGAACGGATCCAGAGCTCCTTCTCAGGAAGGTCCCACTCATTCTGAAGGGTCTCTCAAGCCACCT  
CTCTCTGTAATAAGGAAAGTTTTACTTTGAGCATAAAAACCTGCCAGAATTCCAATTTCCCTAAGAGAGACAGGTG  
TAAACACCTACTCATTTAGTATCCAAACCAGGCTGTATTTCTCAATTAGAGCTCACCAGGCTTTCATCATAAAGTA  
GAGCTTCAAAATGTCGCAATCCCACTCCTATCAAAAACCTAGAAGGAGGTAATTTTCCAGAGTAATACTATAACCA  
GATGACCACATCTAAGAAACTGCTGACCCTACGATGTAACCTTCTGTCCATTTTCCCTTTGGAAAGTCTAGGATCT  
TTCTTATACCAGCAAGTTACAAGCCTGGACTACACTAATTTGCTTTCCGCAGAAGAAAACACCATGAGTTCTGTTT  
TCATATTAAGCACTTAGTCTCCATCAGACATCAATCGAGAAAAATCATTAAAAATCACATTTATATTTGATGTAT  
TTTTCTCAATAAATCTATGATTTAGTTTCAATTTTCTTACTGTATGAAGAAATACCCCAAGACGAGGTAATTTTAAGT  
AAAAAGAGGCTTAATGGACTCACAGTCTCACATGACTAGGGAGGCTCACAAATCATGGTGGAAAGGTGAAGGGGTAGC  
AAAGGCATGGCTTACATGGTGGCAGGCAAGAGCGTGTGCAGGAAAATGCCCCTTATAAAAACCATCAGATCTCCTGA  
GACTTATTCACIGCCATAAGGACAGCACAAGTATTTAGCTCCCTCAGCACAGAACCATCCCGTGATTCAATFACCT  
CCCACCAGGTCACCTCCATGACACATGGGGATTTAGGGAGCTACAATTAAGATGAGATTTGGATGGGGACACAGCC  
AAACCATATCATCTATTTGGATGATCAATATTAAGGATGCTCCCTGAGGGGGCGTCTTTTACCATTTAA  
CTCCAGGACAAAAGTTTATTTCTTTGTAAGGACAGTGTATTTTCTTATGGTCCATTTTCTCTAAGATCCAGACA  
CCAAAATGGCCATCTATCATTGACTTAACTCCGAAATTTGCTTAGAGTAACAGATTTAGTGAATCTAAATATTTTC  
TGGCTGTGGAATGTTAATTTATACATGTTCAAGTTACCTTTGATTATGTGACAGTTTGTGCCAAAACACACTCATT  
ATCAGAACTCAGATCATATGTTGGCTCTTGTTTTCGTTACTAAAGGAAGAAAACAGTTTCTCAAAAAGAAAATTC  
TGATACCTAGGAAGACCATTATACCTCACTTTTTCTTTATCTCATACCACATCCAATATTTAAAAAGAACTTACA  
AAGTAAAAAGAAAGGTGTTCTGTAGATGTAGCCCTGGCTTGTATGGTAGCTTAAATGAACACAGCTAAAAATATTT  
TATGGCTAGTGTCCAAAACAGTCTGGCACCAGACAAAATAAGAAATTTAAAAATATAATTTTAGACTTACTTTAAGA  
GGAAGGGAGAGAGAGATGTAGGCAGGAGGAGGAGCAGGAGGAGAGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA  
GAGAGAGAGAGAGAAATCGGGGTTTCTATGGAAGGGCTAAGAATATGTAGAAAACAGTTTACAAAGAAATATGGTCC  
AAGAATCGTGTGTACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAC  
AGAAGATCTGTCAATTTGTCACATGGATGGACCTGGAGGACCTTATGCTAAATGAAATAAGCCAGACCAAGAAAAG  
AAAAATATGATGATCTCACTTATATGGAATCTTTTTAAAAAAGGTCAAATATATACAGATAGTGAATATAA  
CAGTGTGTACAGGCTCAGGGTAGTTGTGAGGAAATGGGGCAATGTAGGTATAGGATAGGAAATGATTAATAATAT  
TAATATATTAAGAATATAATATACATCATGAGGACTACAGTTAATAATAGTGTGATTTCAAGATTTTTGATAAATG  
AATAGATATAGCTGTTCTTGGCACAGAGTGAAAAATGGGTAAGTGTGAAATGATAGATATGATAATGTTCTCCACA  
ATGGTAACTATTTTACACTATATATAAATATCTATGCATCTTACACCATTATGTGGTATCCCTTAAATATATACA  
ATAAAATTTATTTTACAAAACATATTAGGAATGCATATTTCTGATTTTTAACAAATAGTTAACCTCATTATATATTT  
CACACTATCATTTCTAGTGTACATGAAAAGTAGTTTATTGACATTAGTTGTAAAAAATAAATAAATGGTCTTGAGAC  
TTTTGGGTCAGAGAATGTTCTGGCCATAAGGTAGGTTTCTGCTTGCCTACTAGATAICTTAACTTCGATTTCTTGAA  
CATCCCATCACTTCCAGAACTCTCAATCCTTTCTAACATCCGCAACATTGTTTTCTTTCTGCAATTTCTTATATTGA  
CTGATGGATTTATAATTCATTTCTGAAAAACCCTGCAGTTATCATATATCCCTATCCATCTGGCTCTTTATTG  
CCCAAAATCTCTACCAAAATCCTGTGACACAGCCCTCGAAATATTTCTCAAAGCAATTAATAATCTGGCTCTCATCAA  
CATTTC AACACTCTGTTTTATCATTCCACTATTTTACATCATTTCATTTTCAITTTTACCACAATCACTCATCCAA  
CAAATAAGTATTTAGCTCCCTCAGTAATTAGTATTTATTTATTAATATAACTAGATGCTGAGCATAACAGAGTGA  
ACATGACAGACATAATCCAGCAGGGATGTCAGACTTTATGCAAGTAATCAACCATGATGAATCTCATGAGATTTCTG  
AGAGAGAGAGAGAGAGATTGAGAGAGAGAGAGAAAAGGGGAACCACTGGTGTCCGAGTTAGAAATTTGAATTAGTATC  
TGGGTCACAAAAGCTTCTGTGAAGAAGTGATATAGACTTGGCCACACAAAACACCGTGAAGGTGGTGGAAATTTT  
TCTATGCAGAGTACCACATTTAAAGAGCTAAGCCTGAGAGTGTGAGAGATAAAGGAACAGAAAGAAATGTGACAGCAG  
ATTATGTTTGAAGAAAGATGTTCAAGAGACCAAGCTAAAAGAGGAGATGGGGCTAGAACCCTGGAGGGTCTTCCGGT  
CCTGTTGGGAGTTTTTCTCTGCCAGAAAGGGCTTTGTACAGTGGTTGTGAGGAAAGAGTCAATGATAGAGCTTTGA  
TTCAGAGACTTCTTTCCGCTGAAGTGTGGAGAAAGGTTTCAGAGAGAAGCAAACTGAAATGGACAAAAGAGGTTATAT  
TGTAATCTTGGCAAGAGCGATGGTGGTCTTGGACTAAAATAGTTCTAGTGAGAAATGTGACAAACAAACCTGAGAAAA  
TACAGGAGACGTAATGACGGGGGTTAGTGTAAAGTTGAACGATTGACAGAGTTGAATTTGAGGAAAGGTGTCATATAT  
CATTCCAGTTTCTGATGTATACACCTCTGGAGATAACACTGCCATTTCTTTGAAATGGGAAAATAAATAGTGAT  
CAGTAAGTACGATTTGGATAAAATAATGAATGGTTAAATGCATAAGGGGAGAGGAAAAGAGTTGCAGAGAAAAGAGAG

[0349]

[0350]

TAAACGTATTTGGATGTGTTAATTTGAGATACCTTTGAAAAATCCAAGTGAGGGGTTGGGTAGTCAGAGAAATGA  
 ATGTGGATGTCAGGACGAAAGGTGACCGTGATGAACTGTATGCTCTCCTCTAAGCACGTTATACAGCTTCATGTCAC  
 AAGTGACTCACTTTCATGTCACAAGTGACTCACAAGGTCACTTGTGACAAGCATTGCTGCTTCCATCCCTAACCC  
 TCCCTTCTATACTCAGCTAAAATGTCACCTACAATACTTCTCCTTGACTCCACCGTCCCACTTTACTGATATGA  
 ATACATTTTATAAAATGATATAAATGCTTAGTTGTAACCTAATGTTCCCTCAAGTGGTATAAATATCTGATTT  
 GTATGTGATCATCAACCAACCATATAGGAGCACCTTGAAGGTAGAAGATTAGGTTTCAAGTCTTAAACCCACATCT  
 GGACCACTGTGGATTAACTTTCTACAATGATTGTATTCAATTAATATATTGGGTGCCACTATATCCAAGTAATAT  
 CCTGCACACTACGTACAAGGAAGCATAGGTCCCGTGTGCTCATGAACTGTAATTTAGTAAAGCAGGGATAGGATAC  
 AAACGAGAAAGGAAAACAATTTAGAAAGTGGGAAATATTATGCACAGAATTAATAAAAAAGAGAAAAATCTTGAAA  
 AAGTCTTCAATACCTCACTTGAAGGTGATTTGAAGAAGAACTGATGGACAAACTAGAGTCAGCCATGTAATGATG  
 TAGGGGCAAAGCATTCCGGGCACAAGGGACAGCTTATGCAAAGACCTTAAAAATGAACTAGCTTTGTATGTTGGAGA  
 AGGATAAAGAGAACTAAGGTATCTATAAGGTAATTAGGAAGGAGATGAGTTATTAGTCCCTTAGTCTTTGAAGCAC  
 ATTATCTCATACTTCAATTGAGTTTATTCTTAGTGTCACTTCTCTGGATGCAATATTGAGATAAATGTCTTAATGA  
 ACGTTCACCTCCCTCCGTAGTAATGCTGAGTGTACAAAAACTTTTTTTGTTTACATACGTAGCCATCTAATGGAA  
 ACATAAAATAGGAATCAAAGTTGAGTTTCATGTACAAAAGGTAAAGACTGTACATGTGGTCTATAACAATCAAAA  
 GCACCTGAAGGTAACCTTAAAGGAAGATACAAGGCTAGGAAATATCTAGGATCCATGAAGACAGACTTACTTAAGG  
 TCAATGTGTGTCAGAGTTGGTTCCCGCCGGTGGTTCGTGGTCTGCTGACTCAAGAACGAAGCCACGGACCTCT  
 CGGGTACTGTTACAGCTCTTAAAGGTGGCACGAACCCAAACAGCGAGCAGCAGCAAGATTTTGTGAAGACAAA  
 AGAACAAAGCTTCCACAACGTGGAAGGGGACCCAAAGCAGGTTGCCGCTGCTGGCTGGGTGGCCAGCTTTTATTCCC  
 TTACGTCCCTCCCATGTTCCATTTCTGTCTATCAGAGTGCCTTTTTTCAATCCTCCCAAGATTGGCTACTTT  
 TAGAATCCTACTGATTGGTGCATTTTACAGAGCGCTGATTGGTGGCTTTTACAACTCCTCTTGTAAAGACGGGAGGTT  
 CCTGATTGGTGCCTTTACAATCCTCTTGTAAAGACAGAAAAGTTCCCAAGTCCCACTCGACCCAGAAAGTCCAGC  
 TGGCTCACCTCTCAATAGCATTAGAATATAGTTTACGAGCATATATGAATCAAACTTACATTTGCCAATTTTA  
 TTTGCTTGTTTATGTTTCCAACATGCTTGTCTTAGGCCAAATGTTCCCTAGAGAATAACTATTTCCAATATC  
 TTAGTTGCTGATTTTATGCAACCTTCAACTCTCCATACTAAAATGTCTCCAGAATAGAAAATAAATCTTTTCAAA  
 GTTTCAAAAGAGGCTCTCTATATATCCCTTAAAGTACCAGGCAGACATATTTCTAGGTTTCTAACATTGCGTGT  
 TGCCAGGAAGTATATCAAACCATACAAGTTATTCATGTAACCAAGCACACTTATTGGAGTCTTCTGCTTCTGTT  
 CTGCTTGAATTTGGAAGCTCCTTCCAGGAAAAAATATCTATAGAAGGGGAAAAAAGTAATTTTACTTTGA  
 AAATAAAATACAGTGAGCAATAGTTTATTCTGTTTTAATTTACCATAGCTTCCAAAGACAACATTTGTTTATAG  
 TAGGGTTAGCAAGTGTTTCTGTAATGTAACGTAAAGGGCCAGAGAGTAAATATTTAGGCTTTGTTTGTATAC  
 TCTGTTGCAACTATTCAACTCTGCTGTTAGAATGTTGAAGCAGTCATAGACAATAGAGAAATGAAGATGTGTCATTG  
 TGATCCAATAAACTTTATTTACAAAATGGCAATGGGCTAGTTACGGCTTGAGGGCTGCAGTTGCAGACTCTCAC  
 TTCAGAGCTAACAGTTGTTGTCAGGAGTCACTTGTTTTGGAAACCTACAATAGGTTACTATAACACCAAAAAGAGT  
 TATCCCTTCTTTTTCTCTCTCACTTTTTGAATATGAGAAGAAATAGAAATGTAGTTAATGATAATGTCCAACCAG  
 TGTAATATACTTGTAGAAACACAGCTGGAAGCCTGTTGTCAGTCTTATTCTCCTCTGIGATCCTCATTTTCAG  
 AGGTTGAAGTCATAAGTTTGCCAATGCTACTTTCTGACAGGGGAATATAAATAATGTTGGAGTCACTTTTGTG  
 ACTTTGACAATGCTTCACTGACTTACTCACAATTTTCTAATTTTTATGAAGACTTTTTGCGGAAATGTAGACTCAG  
 TCTTCTCTTGTCTACTCTTTCTATAACAATTAACAATGAACTTATTTACCTTTTTAAACATCTTTTTAAAAATTTT  
 CTATACACCTTGAAAAATGTAATACAAGTAATGCTGCATCATGTATATTGCCATTATTCACACATAGCCTCTTATGG  
 TATATCATATAAAATGGAACAATACAGCAACAGGTTGAATGAACAGTAATCAGGTAACAGGAAAAATGAGATGTCTT  
 TAATATTTCACTTAAAACTCAATTTCCATAAGCATACATATAAATATTGGAAGTATAGTTAGAAGAAAAATATCT  
 TAAAAATTTTTAATTTGATTTAGTCTTATTTATAAGATAAATTTTTAGGAGGCTGGTTGCGGTGCTCACACAAATTTT  
 CCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCAGATCATGAGGTGAGGAAATCGAGACCATCTGGCTAACACGGTGAAAC  
 TCCGCTCTACTAAAAATACAAAAATAGCCGTGCATGGCAGCGCATGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGA  
 GGCAGGAGAATCACTTGAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAAGCCGAGATCGCGCCACTGCCTCCAGCCTGGTGA  
 CAGAGCTAGACTCCGCTCAATAAATAATCATAATAATAAATTTTTAGGAAGCATCAGAAATATAAAGAAAA  
 AGATATTTCTTAAATGCTTTTACTAAAAACACCTCTATGATTTTTCAAGTAAACTTGATTTCTATGTCATGTGTGA  
 GIGTATCTGCCTCTCTTGGGAIACACTGTACTCATGAGGAGTGAATTTTTTCTCCAACGACCTCTTTGTCAAGTC  
 AACAGGTACAGGAATAGTGTACCCTAAAAAGCCACTGCCACATGCTGCTGAAAATGTAAGTACACACATACAC  
 ACACACACACACACACACACACACACACACACACACCAAAATCAGGTATCACAAGCTGAAAATAAATTTAGTCCAA  
 TTTTTTTAATTTAGCAGTTAATGCTTAAAAACAAAATCCATACTGCAACAAAATACTTACCCAGATCATTTCTGA  
 TACCTCCAAACTGTGGTGTATTCCAAGATACCTCTATGATCTTTGATTTGATCCACAGCTTTTCAAGTTATCATGCAA  
 ATACCTTCAAGTTTATCTCATTTCTCAGTGCAAACTCATTAATAATTTTCAAGTGAATTTTATAAACATGT  
 TGTAAATGCTCTTTATATAAGCAAGGTTGTAAGGAACCTGGCCACATAAACAGAAAAATGAATAACATATGGTTTC  
 TGGCCTTAGTGATCTCATGTGTGAGTTAGGCATATGGGCAAAATCAGAACACTATAGAGTATAAGTCTAAAATGGTA  
 GTATTTTATAATAGAGGATGAAGAGGGTGTGTGGATCATAGGTGACAGATATAACTCCCGTTGTGGACTTGAGA  
 AAGGCTTACAGTCTGAAACATTTAGTTGCTATTGAACACAAAATAAGACTCACTGTTGAGAGAAGGGAGAGGGAG  
 GGCATTTCAATCAAAATTAAGATTCTGTGGCATATTCGGAACCTGATGTTTTTAAAAAGAGTAAATGTTTATTACATTC  
 CTCTACATAAATTTATTTCTATGTAATATGAATGACAAAATTTAACACAAAATGCCCTATAACATTTGAATGAA  
 ICCAICATATGACCTGTTAATCTATTTCCATTTCTTTTGTCTCATATCATTATGAACAATGACCAATGATAAATTTTT  
 ATAAGACTTTGCTGAATTAGTAAAGGATTTAAGTTTGAATGAACAAAGCTGACCAATCATTTAGGCAAAATTTGA  
 CCGTTTTGTTGCTGCTTTTTCTTATTTCTGAAACCATACAATTCCTGAAATGAATAAGTACATATTTGATAACTTCC  
 TAAATTAAGGCTCAAAACACGGTAAATCTACTGGCTTTCAATTTGTTCTCTATTGTTCTAATCCTATCTATATTT  
 CTTTATATGAGCTATGAAAAATTTAGATTTATTAAGTTGTCCTTTATCTTAATAGAGAAGAAATGTTTTCTATGACA

[0351]

TTAAGAGGAATTTGATTTTTTTCTTTAATGATCTACTTTTAAATTTTGGTAGAGTAGCATTGATAAGATCAATATTAC  
ACATTGTTAAGTATGCATTACATGTTGATAAGATAAATATTACTTAAAATATGTTTATCAAATGTATGAATGATA  
AAAACGAATCTGAAATGATATGGGAAAGATCTTGAATAAAGGCTATGTACATTTCAAGGATGTCTACATATGCAAAA  
TTATCATAATATAATAACTATTGAATATGATTATCTTCACATACTTTCTTTATTTTTTCATCTCTTAGATGAAATTGG  
GTATTGTTTTCTTATAGCTGGAACAAAGCATTACAGAGAATCTTAGTGTGATTTTCATTGAAACTCACTGTTATATG  
AGTTCAACAAAGTTTAAATTAGTCCATGACTTAATCATCCTTTATAAATCCTATCAGATGTTTCGGTAAGGACAAA  
GTCAATAAAAAATTAGCAACGAGAGCATTAAAAGAAGGATTAATAAATACAAAATAAGGGATGTGATATCTTTACG  
TATTGCTGAGATGTTAGTGCTAAGGAAAACTTCCCTGTTTCATAATGTGAGGTGGGAAAAAGAAGACTATTATTGT  
ATATTTCTCCTCTCTAAAACGCTTATCTGACTGTGTTTTTCTGTGTGAGCCGTTAATACAGATGTTTAAATTTACT  
CACTTTAGTATATAAGGCATCATAATGTATGAACTATTTCAAAGGCCCTATGATGGCTAATAAAATAAAATATATT  
AAATATTAGCTGGACAAAATAAATATGTATTAATTTTGGAAAAAGTAGATCAAGGTTTTGCAGATCTTTTCATATC  
AATATATTCATTTGCTGAATAAGCTTTTATTGTTTACCAAIATFACTAGTTTTATAGAGATGTAGATATACCCACAG  
TATGACTAATTTTATAGGGACACAGATAGATAGATGTTATTTTTATTCCAATCTTATTTTTACATATAACAGGTATAA  
ATATGCGCTTGAAGGAGTATATCACTTAGGAGTCAGTCAGAAAAGTAAAGATCTTCTAGTCAATACAGTGGTTCT  
CAGCCAGGGGTGATTCIGCIGCAGCTGAGGGATAAATIGGCAATTTCTGGAGACATTTTIGGTTGTGACAAATGCA  
GGAGTGTACTGGTATTCATTTGGTAGAGACAGAGATATTGGTAGACACTGTACAGGACACAGGAAAGTCTCTTACA  
ACAAAGAATATTCTGTCCAAAATGTCAGTTGTTGGTAGGTTGGGAAACACTGGTCTGGAAGAAGGAATTTACTATG  
AGAACTAGTTACGAAAGTATAGAGACATTTAAACAAGTGAACAAAGGATAGTGAATGGCTCAGAGATTGCAACT  
GTGGCATGAAGCCACTACTACGTTTAGGTAAAAATAAGCTACCATTTATTCTTATAGTAATAATAATAAATATTATT  
ATTATTATTATTGAGATGGAGTTTCGCTCTGTTGCCCGGTTGGAGTACAAATGGTACAATCTCGACTCACTTCAAC  
CTCIGCTCCAGATTCAGCGATTTCTCTGCTCAGCCCTCGAATAGCTGGGATTACAGGTGTGCACCACCCCTC  
CCAGTTAATTTTTGTATTTTTGGTAGAAAACGGGGTTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCA  
GATGATCCATCCACTCAGCTCCCAAAGTGTGGGATACAGGCATGAGCCACCACACTGGCCCACTCTTCTTT  
TTAAATTATTGAGAAAATATAAAAAATATGTCAAAAGTAAACAGGTGTGGTGGAGTTACAGCATGCACATAATGGGATC  
AGCCCATTTATCTAATCTCAGATGGAACTAGAAAAAAGAGAAGATCTTGTCAAAGCACAGATTATGTGAAAAAT  
CATTTAGAAAAATAGCTTATCACAACTTAAATTAATCTTTAGCTGATCATTTTTCTTGTATTTTTTTCTTTT  
AAAATTGAGAAGACAGTIGAGTTTTTTTTCTTTATTGTICATTAATCTTGATGTCAAAAAATAATAIGCACATTATAAGT  
GGGAAAAAAGATAAGTCGAAATGAAATGAAACAATGCGAGGAAAAAATGTCAACAACCTTTCAATTAGAAAAAAT  
GACCCCATCTTTCTCCAAATAGAAATGACGTAACGAAGTAGTGGAACTTCTCTTCCATGGCAACTCTAGAGAA  
GGGGTAGATGGCATGGGATGTGGACAGATGGACACAGAAAAGGCTCATTATTGTTATGTAAAACCTTTTACT  
TCTAGTAATAGTGACACCTCCTCAGCATTTCTTTATCAATGTCAATATTTTTTGGATCACCAGCATCACCTTCTA  
TATGTATGTCTAGAAACCTCCTGTTATGAATTTACTTCTCAGAGTCAAGACAGAAATGCTGTGAATTTGGCGATA  
AATAAAATACCCCTTTTATTGCTTGTCTTTAAAGAAAGATGCCTGTTGGGGGACTATGAGAAATGCTTT  
GTGCTTCTGGACCTCAAGGGACAATCTATAATAAAAAATTATGCATAGTGTAGAGAAATATAATAATGCAAGTTTG  
TAGAGATCAGTTAATCTATCTGTCTAGGCAATTTCTTAAACAATGATTTCAAATCATTAATATAATATAGCCC  
ATTCATACCCCTCCATTTTTGTCAAAATCCCTGTCCACTTCAAGGACTTGGCCATCCCATAGGCTGCTTTTAAAT  
AGAGGAAGATGCTGTAACCTTTGGTACCATTGCCAGTTATGAATTTATCCATTAATGAACATTCATTAAAGGCATA  
GGTTTTATCTCCTTCTCCAGGTATGAACCTGCAGGATTCCTACCTGAAGCTTAAGGGAGAATAAATCCACCTGGGACA  
ATCAAGGACAGATCAACCAATCAGCTCAAAGCAGGTGTGAATACACAGTTTATTTGAGTGAACAAGGTAGCTAAAGC  
AGGGATAATAAAGAAGGGAGTGGGTTGATGTGGACAGACGAACATATGGCTTAGGAAATTTGGTAGGGACTGAAAC  
ATATTTTGTGTAATTTATGTGGGCTAATAGCTTTTGAACATGTTTTACAAGACCTGTGTAAGTGGTACTGGCATAT  
CTAIGCATGAGAAAAACATCAAGGGAAAACTTAAATGTTCAAGGAGGTGACAAAGAAGAGCAATTAATTTTCA  
CTAGCCGTCAAAGCAAGAAAAATAATCAGCTTGAGCCCTTCGGGAAAAAGATAGGTTAAATATAAGTAACAGTTTG  
TTATTATTCGAAGTGTTCCTTAAAGTTGCTCCACACTTTCTGTTTTCTCTGAGGGAAATTTAGTTTTTTTGTGG  
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTATAACIGTCATTGGTCAGAGCTTGATTTGATGCCAGTCAAATTTTTTAAAGAGATTA  
TGAAAACCTGCTTAAACTCTTCCAAAGGGAAGATGGGTCATTTTAAACATGTGTTTCAAGAGGAAGAGCATAAGAGCA  
TTATATGGTAAGGCTGAAAGCAGATATCAGCGTTTAGGGCCATGAAGAGGTAGAGCTCACATTTGGTAGGATCATTG  
ACTAGAATTCAGAGATCAAAAATTGTATGTTAGTCTAGCATTTGGGGAGGACTGTAGCTAGTATCTTCATTCTAGCT  
TGGGAGCCTAGGAATCAGGTTAGGCATCTTGCACAGGAATGGGCCGATGGGCTAAAATCTCCTTIGAGAGAGATGATT  
AATCCAGGACAAACCAAGCAGTCAATGCAATGAATTAATTAACAGGGTACTTCATATCCATCCTTTGGGCAGCA  
CGGCTTTCAGAGATGGGGCAGGCCAGGCTGCAGTTGAGATTTATAAATCAAGGTCAAAAGATGCAGCAGTGAA  
GAAGTCATGCTTATCTTGTATAAATCATGTTTTCTTTTCTTTTAAATGAAAATGTACATTTAAACACATTTTAAACT  
AAATATTGACCCTAAAATTTCAACCAAAAAATGCTACATAAGTGGTATTTATTTTTGAATTTCCCTCATGCTCCTCC  
CACGTGGGGACAAGGAGTGGTGGTGGAAAGAGAGATCTTTTAGCAACCTGTGAGTAGAGAATTAGAAGGTAATGGG  
AGGAAGGTAAGAAGAAAAACATCATAGATGGATAGGCTCACAAACATTAAGGCCCTTCGTGCTGTCTTTCATGCCTA  
TTCATCCCTCTCCAGTATGTGAATCAATGTACTTGTAAATATTCATTACCTCACATATTTAGCATTAAACCGTGTA  
TCAGGGACGTTGTTAGACCGTTGGTTACGATGATGTGTAATAATATCATTGTAACCTCAGACTAACTGGAAGTGTCT  
AATATAATAAGATGTAATGTTATGGAACACTAAGTCTGTGCTGAAGACTTATCTCTTTAATCTTAAACAATCCTG  
GTGGTAGTCTCAATGATCATCTCCAAGTCAAGTGTAGGAAATTAAGGCTTCAAGAAGTTAAGAACTGGACCAAC  
ATCACAAAGGTAGCATCAGAGTGACAGTTTGAATTTCAAAGTGTACTTGACTTCAAGGCCACATTTCTTGCACGTT  
TAATATTGCTTTCTCAGGTAATAATACCATTAATGTGATACAACCTTAAGCATTGTAATTAACCTGACG  
AGTTAAAACCAAGCATTTTACACTATACTTCACTCGTTTTATAAGTGAACATTTATTTTTGTGGACTAACCTATGAA  
ATGTAACCACATTGAAATCTCTGTTAGGTACAGGTTTGGTGTATCCAGGGAATAGAGTATGACTGAATGCACAGGT  
AGGGGTGAAGTGAACCCGGTCAGAAAATTTAGAGAGCATCGAGCAGATCATTAAAGCAGCTGTCTTTCAATGTGCAG

[0352]

AACACAACTCATTTGTAATCTAGGGACTATCTGTATTGATTCTTCCCAGGGAAGTIACTTATTTTATACATATGTG  
GTGTGTTCTGTCCATAATACCATTCTACATGGIAATGCTCAACTTTATTATTTAAAAAACTGCTAATAATGAGGTT  
TTTCTTTGTATCACAGAAGCAGCAGGAGCAAGTTTCTTTTTCTTCCCAGTTTTTTTAAAGTACTGCCAAGGAATGT  
GATTTTGTGACACTGTATTTCTTATTAAGCCAATCTGCATGACTGTTCTCTACTAGCTTTACCTGTTCACTCAT  
TTATTAATTCATCAATAATTTGTAGAGTGACTATTGTGTGCCACATACTAATAATAGGCACAAGGATAACCAAAAAACA  
GACAAAACGCTGTCCCTTCAAGGAGCTCATATAGTAATGGGAAGTTAGGAAAAGGAGAAAAATAATATGTGGTATTTCA  
AATGGAAGTATTAAGTGTAAAGAAGAAAAGAGAAAACTAACAAGATAGGGAAGAAAGTGACAGGAACATGATGTTTTTA  
TTTTTATTTATATATATTTTTTGTAGACAGGGTCTCATTCTGTGTGCTAAGCTGGTGTGCAGTGACGTGATCATGGC  
TCACTGCAGCCTTGACCTCCCTGGGCTCAGATGATCCTCCCACATCAGCCTCCCAAGTAGCCAGGTCTACAGGCATG  
TACCACGATACCCAGCTAACACGTTTTCTTTTCTTATAGAGACAGAGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGTTCTTGAA  
CTCCGGGGCTCAAGCAGTCCACCCACATCTACCCTCAAGGTGCTGGAATTACAGGCATGAACCACCATGCCAGCC  
GAAATTTGATGTTTTATATATGGCAGTCTGGGCAGACCTTTTGGATGTGATATTGAACAGAAATCTCAAGAGAGGGA  
GTGTATTAGCCCCTTTTATACCGCTAGAAAAGAACTGCCGAGATTGGGTAATTTATAAAGGAAAAGAGGTTAATTG  
ACTCACAGTTCAATATGGCTGGGAGGCCTCAGGAAACTTAAAAATCATGGCAGAAAATGAAGGGGAAGCGAGGCACC  
TTCTTACAAGGTGGCAGGAAGGAGAAGTACTGAGGAAAAGGGGAAGAGACCCCTATAAAAACCATCAGATTTTGGGA  
GAATTCACCTACTATCATGAGAACAGCATGGGGGAAGCCAAACCCATGATTCAATACCTCCACATAGCCTCTCCTT  
TGACACCTGGGGATTATGGGGATTATAAGGATTAACAATCAAGATGAGATTGGGTGGGGACACAAAGCCCAACAT  
ATCATTGTCTCCIGGCCCTCCCAAATCTCAIGTCCCTTTTCCACATTTCAAAACCAATCATGGCCTTGACAACGATC  
TCCAAAGTATTAATTCATTTAGCATTAAACCAAAAAGTCCAAGTCCAAGTCTCATCTGAGACAAGGCAAGTCTGTT  
CTGCCCTGTGAGCCTGTAAAATCAAAAGCAAGTTAGTTACTTCTTAGATAAAAATGGAAGCACAGGCCTGGGTAAATA  
TACCCATTACAAATGGGAGAAATTAGCCAAAATGAAGGGGCTACAGGCCCAAGCCAGTCCAAAATCTATCAGGGCA  
GTCAAATCTTACAGCTCTGAAGTTGTCTCCTTTGACTCCATTTCTCACATCCAGGTAACACTGATGCAAGAGGTGGG  
TTCCCATGGTCTTGGTAAGCTCCACCCTGTGGGTTTGCAGGGTAGAGCCCTCTCCTGGCTGCTTTTACAGGCTGG  
CATTAGTGTCTGACGCTTTTCCAGGCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG  
TGGCCCTCTTCTCATAGCTCCGCTAGGCAGTGGCCAGTGGGGACTCTGTGTTGGGGCTCCAACCCACATTTCCCT  
TCCACACTGTCTTAGCCGAGGTTCTCCATGAGGCTTCTATTCTGCAGCAGACTTCTGCCGGACATCCAGGAGTTT  
CCATACATCCTCTGAAAATCTAGGCAGAGGTTCCCAAACCTCAATTTCTTGAATTCIGTGTATCCACAGACTCAACACC  
ACGTGGCAGTTGCCAAAAGCTTGGGACTTGCTCCCTCTGAAGCAATGGTCCGAACCTGTACCTTGGCCCTTTTATCCA  
TGGCTGGAGTGGCTGGGACACAAGGCACCAAGTCTGTATGCCGCACACAGTGGTGGGGTGGGGGGGGACCTGGTC  
CAGAAAACCATTTTTGCTCTAGACCTCTGGGCTGIGATGGGAGGAGCGCAATGAAGGCTCTGACTTGCCTG  
GAGACATTTTCCCATTTGTCTTGCCTATTAACATTTGGGCTCCTTGTAAATATGCAAATTTCTACAGCCAGCCTCTC  
CAGAAAATGGGTTTTTCTTTTCTACTGCATTGICAGGTTGCAAATTTTTCAAACTTTTATGCTCTGTGACCTTTGA  
ATGCTTTGCTGCTTAGAAAATTTCTTCTGTGATACCTTAAATCATCTCTCAAGTTCAAAGTCCACAGATCTCTAG  
GTCAGGGTCAAATGATGCCAGTCTCTTTGTTAGTCAATAGCAAGAATGACCTTTACTCCAGTTACCAATAAGTTCTT  
CATCTCCATCTGAGACCACCTCTGCCTGGACTTCAGTGTTCGTATCACTATCAGCATTTTGGTCAAACCATTC AAC  
AAGTCTCTAGGAAGTTCAAAACCTTTCCACATTTTCCGCTCTTCTGAGCCTCTTAACTGTTCCAAACCTGCTCT  
ATTACCAGTTCTAAAGTGTCTTCCACATTTTCAAGTATCTTTATAGCAGTACCTCACTACCTCAGTACCCTGGTC  
TTAATCTCTGCGCTCAAGCGATCTGCTTGCCTCCACCCTAAAGTGTGAAATACAGACATGGTCCATTGTGCCGA  
GCCAAAATGATATTTATGTATGACACTCTGGGCAGACCTCTATGAGGTGACATTTGAACGAAAATCTCAAGGAAG  
GGGAGAAAATATCCATTTACATATTTGGGAAAAGAGCAATCCAGGTAGAAGAAAACAGAAAATCCGTAGTCTTGAGGA  
ATGCCGTGTATATGCAATTTTTTCAAACCTTGTATTTGAAATACATATACACTTACAGGAAGTTGCAAAAGTATT  
AAGAAAGATCAATGATACCTTCACTCATCTTCCGCTAATGGTTACATCTTACATAAATATATGTAATGCAAAAGCC  
AGGAAACCAGGAAATGATGTTGATACAATCTATGCTTTATTAGATCTCACATCTTACATAGCTATGCACAATATA  
AAAACCAGGAAATGATATTAACACAATCTATGCCCTATTAGATCTCACCAGCTTTTACATGCACTTATCTGTGTC  
TGTCATCTATGCAATTTTATACCATGTTTAGAGTCAATATAACAACTACCCCTATTTTATGATACATGGTACTGAATAG  
TTCCAGCGTCACAAAGGAACTATCTCAAGCCACCCCTTAATTTGTACACCCATCCAATCTCCCATTTACTTCTGTA  
ATCACTAGCAACCCCTAATCTGTTCTCCATCTCTATGATTTTGTCTTTTCAAGGGAGTTTTCTAAGTAACTCATT  
GGGAAAAGAAAGGAGATGAATTTCTAGCCACGGAGTGGGAGAACAGAGAGTAAAGATACCTATTGAAGCAGAGGGA  
GTCATTGCAATAATTCAAAATGAGAAAATAATGGTGAATCTAAACCAGGAAGCTTTCAGTGAACAACATGAGAGGTACA  
TGGATTCTGGGTAATTTTGGAAAGGTAGCACTACCAGGTTTGTGATGAATGGGGTATGGGGTGGGAAAGAAAGAGAA  
GAGCCAGGATGAGTCCAAGGTGGATAAGGTGAATAGAATGAGAAAATGGTAGAAGGATCAAGTTAGATGGTAGAG  
GGGTAAGGTGGAAGCAATAATTTGTTTTGGAATTTGTTAGGTTTGAATCTTGTAGACATCCAGTAAAGTCAACA  
AAGAGTGCAGTTGGATGAAAGTATGGGATTCAGGGAAGAAGTATGTGCTAGAGATGCAGATTTGAGAGTCACTGTG  
TGGAGGTATTTTCAAATTCAGTCCCTTGGAAATGAATGGCTATTAGGCAAGGCTTTTCAAAAATGCTTTGTTG  
ATGCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGTCTGAGGTGGGTGGAACACTTGAAGTCAAGGATTTGAGACCAGCCTGATC  
AACTTGGTGAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAAAGGTTAGCTGGGCGTTTGGCAGATGCTGTAA  
TCCCAGGTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATGAGCCAAGATTGTGCCATTGCATCCAGCCTGGGCAAGAGAG  
CAAACTCCGCCCTCAAAAAAAGGCTTGTGCTTCAAATTCATGTGACTGTGAAAATTA  
CTCTGGGAAGGCAGTACAAAACCTGCACTTTGACTACGATGTTTCTGGTGACCCATCTCATGTAGTATGAGAA  
AGGCATGCTCTGAAAATCTCTGAGAGTCTTIGATACAGCAAGAACATAAGGATAAAATCTCTTATGTTTATG  
TTGTAGAGGATCTTGAATGTTTAAATGGCAGAAATAGCCAGATCACACTCTGGCACTTCTGTATGAGAGGCTGAGGGAT  
GTTACTGATTACCCCGAGAAATTTTACTACTAAGGGGACAGAGGCAAGGGGATACAAGACTTACCCTGAGCTG  
TAGCGCTCCCTCCTTCCCTATCCTGCTTTCATCTTTCACATTTGTTTCTTCTTCTTTTTTATTATTACTTTAA  
GTTCTGGGATACAGTGCAGAATGTACAGGTTTGTACATAGGTATACATTTGCCACGGTGGTTTGTGCAACCCATC

[0353]

AACCCGTCATCTAGGTTTTAAGCCCCACATGCATTAGGTATTTGTCCTAATGCTCTCCCTCACCTTTTCCCTGTGTC  
CACATTGTTTTCTTTCTTTTGAAGCCTCTCATTCACTAGGTTTCAATCCTGCCTTGCTAGTGTCTAACTCTAAGG  
CCTAGGCAAGTTATTTACCGAACTTAGCCTCAGTGTCTCATCTGCAAAATGGATAGTTTTATGATATCTTCAGCC  
CTTAAAGTCAATGGTTCTGACAGCTAGGGTGTACTATCTTCTGGATATCAGTCATCTCAAGCAAGCCCTCCTTTTT  
TGGACCTCTTTTACACACTTCACATACCTTAGAGAACATAATACACATCCTCTTTACTCAGGGCTTATCTTTAT  
AACAGGCTTCCTAATCAATTAACCTAACTTTTCAAAAATATTAGTGACTACTGTGATGTAATAAATTTGCATTTT  
ATAGGGTCTTAGTAACCCAGAAGGGAGTGGGAAAAATTAATATATATTGAGAGTTTATTAAGTCTAGGTACTGTA  
AATATTTCTTGTATTTAATCCTCCGAGTAATCTACAACAAAGATATTATCATTGCTATTATGTAATAAAAAGAAC  
AAAGTAGAAAAGAACCCACGGTCTGTATAAGCTCCCTAGTTGGTGGGTATTGAAGGGAGTATTTCAATCTTTGGT  
AGCTTCGAGTTTTTGTCTCTCAGGGAATCTGCCAGATGTCAGGGCACCTGCCAAACCTATGAGGCTATAAGAA  
AACCATTAAGGGTCTTAGATTACCCAGCTTTTTGGGAGTTAGAATCTGAATGAAATTTAGTGTCTGCAGCTACA  
AAGGAATTGAGTTAGGGAAGTGATGACTTTATCTTTAGCTACATGGTTATTTTCCTTATAATACTCTGGCTTGGT  
AGATTAGAGGCAGCCGAGTAACCCAGAATCGCTAAAAATAGAAGTGCGAGCTATTGCCGCTGTCTTCACTATGT  
TTGCATATAGGAAGCAAGAATAAAACAAGCATAAAAATAGGCTAACTAGCTTGTGAGAGCTTTCACACCAAGTCTTT  
GTGAGTTCCAATAAGACTGACTATTATTAAGAGACAGAGACTCCACATAAGTAGGAATTTATTGTTTTCTTTT  
CAGTCACCAAGGACAACTCTCTGCATAGGTTAGCAAAAATGGTACTGATCCTATAATCTTAATATTAAGTTTA  
GATTTGGCAAGCTGTACATCTTATGTTGTTCAATTAACAAAAACAATATTGATTGGTATCTTGTACTATAACTTGTA  
CTGTGGGTCAAATCCAATACAGCAAATACCATTGCAATAACAATCTACAAAACCTACATCAAAAAACCTTTCATG  
TTTGAGCCAACAGCCTGATAGTGTCTAAGGACTTTGAGTACAGTATGCTAGAAGATTCTTAACAGTTATTTGTCTCTGG  
ACAACAAAGGTTGACTCCATTAACAAACATAGCCATCAGTGTGGGATTTTCCAAATCAAGCTTTTGGAAAAGTCAA  
ATGAAAGTTTGAAGCAGGTGGGGCATGGTGGTTCATGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGATGCTGAGGCAGGCGGA  
TCACCTGAGGTGAGGATTCGAGACCAGCCTGGCCAACGTGGTAAAACCCCACTCTACTAAAAATACAAAAATTA  
GCTGGCTTTTGTGGTGCATGCTTGAATCCAGCTACTCAGGAGCCTGAGGCACGAGAATCACTTGAACCTCGGGAG  
CAGAGTTGCAGTGAGCCGGGATCATGCCACTGCCTCAGCCACATGACAGAGTGAGACCTGTCTTCAAAAAAG  
CAAAAAACAACACGCAAAACAAAAAACAACCAAAAGTTGGAATGCAATAAATGTTCAATGAATACTGAA  
TAGGGAGTTTTCAGCTAATCCACTCAAAATAGTGTGAATTTCCAGCTCTAAGGTCAATGCTTGGCATATATCTCTG  
AAGGAATGAATGGACACAGAGTAATTTTTTTTCTAAAATGCAAAATCAATTTATGTCACTTCCCTTCTTAAATCCTT  
CAGTAGCTTCCCGTAGCCTCCAGCATATTTTTGAATAGTGTCTTCAAACCTTTGATGTGCATCAGAATCACCTGG  
GGATTTCTTAATTAAGTGTGCTGATGCTGAGTGGGATTTGTCTGAGATTCTGCATTTCTAGCAAGTGTCTC  
AGGTTTATAGCAATGATTTTGGCCTGCAGACCATACTTTGGGTAGCAAAGACATAAGCCACTTAACTGACATAAAA  
ACTGTTTAGACCCTTAGTTTTCTCTCTCGCTTTTCCCAATTTGAGCTTTTGTCTCCGTTCAATGTTTTCTCTGAA  
AATACCGTGATCTTACATTGTCTGTCTGGATGCTGAATTTTCCCTAATTTGCGCCTCCATGTAGTTTTAGGTTTGA  
CATCACAACCACCAAAAGATTTCCCTTCTCCCTTAATCTTGGTTAATGTCACTCTCATGTATTATACTGTTAATGA  
AGCATTGAGGACATAAAACTTATCAAATATTTTATCACAATCAATGATGGCACCAGTGATAACATCCAAATGCCTGG  
GTGAGTAAATAAGAGGAGAATAGGGGACTTGTGTTAAACTAAGTTTGCAGAGAAAAATGTACTGTTATAAATTA  
ATTGATGTTTTATTGTTATGACAAAAAGGAGTACAGTCTTTTAAATCCACCCTTGGCACCAGCTTCTTATCTCT  
TGTAACATACGTTTTGATTTCCCATGTCTATTTCTTCCATATGGGAAATTTAGCTCCCTAAACATCACCAATACAAC  
TGTTGATAAGACAAAGTTAAATTTATGCTTACTATGGTAAGAAAAGACCACAGCCTGGACAAAGCTTTGGTAGTATT  
TCATAAGGAGAAAGGTGAGTTGGATTTTATTGGGAGTATGAAGCTTGGTTTAAAGATTGGTCTTTCAGTGTGGGGC  
ACAATTAGGATTGGGTAAAGGATCATGGTATTACAACTTAGTTTGGTGGAAACAGCACAGTGAAGATTTCTAGCCAAG  
AGGCTCAGAGCTATTAAGGTGTGAACCTTATTGATGTTTTTTGTTGAAGAGTTGATGGGAGTTTGGGGAGTTACT  
TTAGTGAACAGTCAAAATTTTGGCTGGCAAGAGTTATCTGTTAATAGGAAAGTTATGCTAATGAAGCAATGGAA  
GGTAAACCATGTTAATGTGACAGCCAGCTATGTGAGCATAAGGGGTAGGTAGCTTTGGTCTCCATGTTCCAAACTG  
TTTGTAGTGGTAAGTGTCTTCTTCTCACATAGATTGAAAGCTTCTGAGGACAGGGCAATGTCTTTGTTAACTTT  
AAAATATCTATGTCTGCACATCCTGCGTAGACAAGCATCTAGTAATTGACGGTTGGGTAGATACTGAGGGAAA  
ACATGCACCAATAAAAATGGCAATAGGACACAAATCCTATCATTGGAAGAATAACAGTGTTTTCCACTGATAT  
TTGCTACACACAGTGGGGTCCACAGAGCAGCAGTACCCTTGGGAGCTTATTGGAAATGGAGACTCTCAGGCACCAC  
CGCAGGTTCAATGAATTAACCTCTGCTTTTTTTAAGGTCAATTTGATTCAATTAATTTTTTCTTTTTTCTTTTAC  
TTTTCGATGCATTTTTCTTTATTTGTTTTTGGAGTGGGGTCTTGTCTTTTTGCGAGTCTGGTCAAAAACCTCTGAGC  
TCAAATGATCCTCCACCTCAGCCTCCTAAGTAGCTGGGATCACAGATGTGAGCCACCACACCTGGCTTGTATCACA  
TTAAATTTGAGGAGCAGTGTCTTAAATATCTATCCATTCTCATCACTTGATGAGGTATTATTAATCCACTTATGG  
ATGTGGAAGTTGAAGCCAGAAAGTTAAATGACTTGTACAAGGTCAAACAGCTTACAGGTAGTTGAGCCAAGAGGCT  
CTCAAGTCTTCTGCCCTCACAAACCCCTGTTCACTGTCTGCCCTACAATGGAATAAAAATACTAATCCAGAGGGGA  
CAAATATGCTAAAAATCTCAATATTATACACTTTGGAAAGTGCAGGTGCATTATCTTCAATTTCTAATTTCTCTTT  
AAGTTTTCTGATGCATAAAAAATGAACAGCAGGTCTGAGCAATGTTTAGATGCCGTGCTTTGATCCTTTTGGCATT  
CAAGATGTTTGAATTTGCATTCTGCCAAGGAATGTCTGGTAACCTCCATGATGCAGACCACACCATTAGTCAAGAGAG  
AGCTGACGTACCTTCATCTGAGAGCTGGCTGGCTGTGAGCTGCTCAGAGGGAAAGGATTTCTATTTACAAATGTAT  
CGATTTTATAAATAAAAAGTTCCCTTGTCTTCTCAGTTGTAATACTGCAAGTTAGAGAGTGGGGAAGAAGATCA  
AACTGCATACATTTGCATCTGCCAAGCCTGATAACTAGTTCCAGAATTACAGAAATGGTGTGAAATAGCACCTCA  
AGTCCAGGCTCTATCAAATTTAATCTATCCATAAGGCAACTGCCAATTAATTTTAGAGAAAAATGTAGACTGAA  
AAGATAGACAATCCAAGTAGCAACTCCTGTAATAATATATGCCATAGGAGCAATCTTGAAGATATAAATATTGGTA  
TGTTTTCTCTTCAATTTATCTTATCTGATCATTGACAAGTATTTATTGAATGCCTGTTAAGGGTGTAGATATATG  
TGGTGGGCTGCAGGTGAAGTAGGCTTTCTGAGGATATGCATGAAGTTGATGTTTATAACTTGGAGATGTGTGTA  
TACAGACTGAGGATTCCTTCAAGTGGATTAAGAAGTGGAGTAATAGGCAGTAAAGAATACACTAGTCAAGTTGGT

[0354]

ACATAAACACGTCAGCACCACTTAGGTATTAACCTCCTGTTTTGTTTGTGTGTGCTTAATTACGCTGTTTATTA  
CAAGCACATCATAATCTGCAGATATTGTCATAAACAGCACAATAAAGCCTGCCACATCAGAATGTCATCTATCAAA  
TAGGTGTGTTCTCAGCTGTCCCGATAGGCACACACCTGTGCCGTAAATAGGCGCTTGGCGGAGATTGCTCCAGG  
TGTGGATCTGTTGGGCGACCTTGGGATGTAGGGCACTTTGGAACCTTTTCCTTAGCTTCAGGAATTAACCTCTGGG  
CTTGGTTCCATGCCAGCTTGCATTTTGTCTTGGGACAGTAACATGTAAAGAATATGCCTGTGAATTTAGGGTTACTG  
AGAAGCTCATAGAAGAAGTAAATTTCTTGGAGGATGGGAGTCTTTTATCAATCCAGGTTAATGCAAGGCTT  
GGTGAACAGCTCCAGAAGGTTAATAATTGCGTGCCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
TGTCATTCAAAGTATACGTATACACACACACCTGTACAGCTGATGATAAATATACATTGTATCAATGAGTCAAAT  
GAAGTGTGCTATTTCATCTACTGAGGAATGGGCTATTATAATGAACTATTATGATATTAGAAATGTCAGGGCAATA  
GCAAATAATACATACGTTTCAACAACCTTTCTAAGTATTGTTATCAGTGGGTTTGCTTAAATCTTTTTTACAAA  
TTTTATTATTTTTTTGAGACGAAGTCTCGCTCTGTCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGAATCTCGGCTCACTGCAA  
CCACTGCCTCCCGGTTCAAAGATTCTCTACCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGAGATTACAGGTGTGCGTCACCATG  
CCCATCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTTACCATGTTGGCCAGGACAGTCTCGATCTCTTGACCTTG  
TGATCCATCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGTTACAGGCGTGAGCCACCCTGCCAGGCAATAGCCCCATTGC  
TCAGTGAATGAATAGCACACTTTATTTAACTCATTGATATAATGATATTTATCATCAGCTATACAGGTGTGTGTG  
TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAATGACAAAAGGATACACACACACACTCTTATTAACCCCTC  
TGGAGCTGTTAGCAAACTTGCATTTTTACTTTTATTACAGTGTGTAATAATTTAGCAAATTTAATTTGAACC  
TGATATCAATTGAGCATTTAATATTTAGCCAAATATTTATCAAGTGTGACTGTGTTCTAGATGCTGGGCTGCAAT  
TTCGAAACAGACCTTGGGCTCATGGAGCTCACAATAAATGATCTTCTTAAAGTATCAGTCTCTGGTTTGT  
ACCGTATTTTTTAAATTTGTTAAGGAAAGAAAAGGCCCTATCTTTTGTAGACAAAATGCCCTAAGTGTCTCCAGA  
AATAATCTCCATCAGGTAATGCAGACTGTGTGTGGAGTGAATTTAGTCCAATCCATGATCCAGCAGAGTTTACGCC  
CAGGATTTCTTTAGAGCCTTGTGTACACACAAAGTTGGCTGATGTGCCATTACAGCATCCAGCAGCTCTTCTCTTC  
ACACTAGCAATGGCAAAGCTTTGTGCGGAGGCATTGTGGCTGCTCTGAACTAAAAGCATCCGTGGGGACCGAAAGA  
GGTTTTGCACACCTTATTAAGGTAGGCAAGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGCTAAAAGCTGGAAGACATCTGTGA  
AGGAAAGTGTCTTCTGTGGGCTGGCAGCTTTTCTGTAAGTCTTCTATTCTGATCGAGGACGCTGTGAGCAGTGG  
GTGGGAGGAGATGCTTTGGTACTTGGAAATGCTGAGGTCCGGATTAAGTGGTATTGTAATAGCTAGTTAGAGGCAGAA  
TAAAAGCTGGGAATCAAAGCATTAAAAATGCATCCTTCCATTATTTGCTCTCAAGTTAAACCATATTCTCTAG  
GGGAAATTAACAAAAAAGGCAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAA  
TCCAGCTTTTGAAGTCTTCTACAGCCAATTTGTTGGCTCCTCTGGAGGGGGCAATTCATATCCACTTCCCTCTCC  
TGGAGCATTTCTTCTTCTATACCTCAGGGAACAATAGAGTTAAACAGTAAACAGGCAATTTTTTTTTTTTTCA  
AAGCTTGTGCCTCTCTGCTGTTTTAAAGGTGTTTTTAAAGAGACTCCTGCTAGGGGAATCTTGGCGCTGTGTGTTA  
AGACGGCAATTAACCTTTAGTATCAGTGTCTTACATTAATTTTCTCTCTTCTGCTTTACTAAAAGCAGTCATTA  
TTCAGTGTGAGTACCATGAACTTTATCATAAAACCTGCTTTGCTTAGAGAACCTTGATTGTTTTCTGAAAGCAGC  
CTTCTCAGTTTATATATACATAGCTGCCCTTCTTGAATATCAAATGCTTTGTGTACATTAAGAAACACTAGGTT  
GAACCTCTATACTGTGTTTTATCTGAGAAAAATACTACTGCAAAAAGTTTGAATTTGTTCAAGTTTATAGGATGAA  
TTCTTTGTAACAAGTTATTTGAGTTGCATACTATGTCATGATATCTCTTTAGTTCAAGTAAATTTGCAATTAACA  
TACGGTTATGTAAGAAGATAATGATTTTTTTTTTATTTATATTTTTTAAAGTTATTAAGTGAAGTTTCTTCCAG  
TAAGAGTTTAGAAAAATAGCCAGAACAAGTAACGGACTTGGAAAGATAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAA  
CTTTGTACACTTCGGTTGTGATTTAATCATTGAAATGCCCTGCTTTGAAGTAAATGCATCACTTATGGTGTATGCT  
GTGTTTTAATAAAGGAAAAACAGTTATGGGTTCTCTGTGACATTTGAATGTTGTTATTTTTGCTGTATTTAATA  
ACCTCTTTTTCTCTGTGAGGTTTACTTTGGAATGAGGCATGTTCAAAAATAGGCTGACATTCAAGTTCTATGTT  
TTAATTTAAATGCTGTCTGTGTTTTATCACATCTGGAATGTGTTGGGAGAAAAAGATAACCAAGTTTATTTATTTA  
TTAATTTAGATAATTCAGATTGATTTTTTCAATGCAATTTTCAATATATGTTTCTGCCATTGGAGCAGCGTGAAGG  
TTTCAGGAAGATGGAGTGGTGAATTAACAGGTGCGCACGTTTCAATCCTTCTGGCTAGAGAAAGCTTCAAGTT  
CTTCTCAGTGGCCATTCGTAAGCTATAAATATCTAAATTTGTGTGAGCCAGAAGTACACAGAATGGTGGCTCT  
TTTTGAGTTCAATTTCAATGCACTGTTGCTTTGGCTTGTGAGGAAAGCTCTGAATTCCTTAGGATAGCTTGGTGT  
GAAGTTCAAAAACAAAATATCAAATCATTAAAGGATTAATTTAAAATACATACTTCTTTTCAAAAATAGATGAT  
TGCAGTAAATGGATTATAAATTTTTTTTTGCTTTATTTCTTTAGAGCTCCTTTTTTATTTTGTATGATCAAGA  
TTATAGCTGAGATTTTGGTGATTTTTTAAAGATTTATGGCTTATGGTCCATCAGTCTCCACTACTTCAAACC  
TGTGTACCCTGTATATATCTGCAGTACTGGAATGTTTGCATTGTATGTGGAAGCTATATACGATTTGGTAAAAA  
TAACACTTAAAGGCTTCGCTAAGAGTGTCTATTTAATCATTAAATATCCCTTAAATAAATAATTCCAGAGATATT  
GTCTGTGTACAACTTAAAAAAGAGAAATATAAATACTGTGATGTGAATAAATGTATAGCAATACACTCCAATA  
ATACCATTCTTATGTTTTCCCTTGTCTCAACTGAAATAACTAAGCTAATAGAGACGTCAGTAAAGGAATGTGTTGTT  
CTTCTATAACATACTACAACTCATCTGATAAGAACAACCTGAGAGTGAACGTTAACTTTCTCATTAGAAAGATT  
CAATTTAACACATATATACAAATACATTTTTAAGATAATGATATTTGAGAGTTTTTGTATTCTATGGAGTAAAGGA  
GAATTATCACATATTCAAAGTAAAGGTATAAATAACATCTTAATGTTTTACTTAAATTTTTAAGGGTCCAAAATATA  
CTAAAATGTTTTTCTAATTTCTTCTATGTTTTAAACGTGCCAGAGTCATTGGAAATAGGACATTCTTTTTCTTAAG  
AAGATTTGCCCAAAATATTTAAACTATTTTCTTTCCCTTGATTTTACAATTTCAATATTCATGGATTTTTCTAC  
TTTAAAAATAACAGTAGTTTTTATGATCTTAAACAAATGTTTTAAGGGCACTTTCCGCTCTCTGGAGCTATACCATC  
CAGATATTTATATCAGCAAAAGAAAGGGCAGGGCATACTTTTTATTGAAGTTGAGTATAAAAATGAGTCTGTGTG  
GAGTGTATTAAAAAGATAAAGTGAAGAGACAAATATAGAATCCAGGAACATTTTCAGCCTGGCTTTTACTCTCTTA  
AAAATCAATGAAACCTTGGACATCTTATCTCAAGGTACATTAGGAACGTCCAACACTATGATCCGATGGGAG  
ATCAGTATATTCATATAAAGAAGAAAATTTGTTGTTAGTGAAGTCAAGTCTTTTAAAAAATAATAGTTACAGCAT  
TTGCAATATAAAGCATAATAGATTTACTCAACGCCACCCCATCTTTAAAAAATCAATTTCCGACAGTTGTCTA

[0355]

CTTTAAAATTGAACATATTTGCTACCTGGAGGGAACATTGTAATGTAGCCCATATGTGGTATGCATCCTGAAGAAAA  
 CCTGAAATATAGAGGAAGTTATCCTGCCTTCTTCTTCTGTTGAATGAGTTAAAAATATATTAACAATTTGCCTTTC  
 ACTTTGTATTTATCATTGTTGATCCTTTCATATTTACATATACATTCATGTGTACAAGGGCATATATACTCACAGGT  
 CAGGGCTATTTAAACAGCTATTTATTGAAATATGCCAGGGAAAACTCCAAGATATAAAGAAGCAGTTATTAGATAC  
 TATGTCAGTATAGAATTAACAGCCATCTTTTTAAGATGGAAGAGAAAAATTAATTAATTACATACAATTTCTAACCT  
 CAAGACATTTTCTTCTGGAGACAAGGAATACTGAGGTGCTCACGATAGTGAAGACTCAACAGACCCTAATAAAAA  
 AGATGAGGATAAGTAAACTACAATAGCCAATAAAAAACAAAAACAATAAACCATGTTTCGCTGGCATGTTGGTGA  
 GTATCTCTGTAATATCTGTCAATAAGGGTCTCTGTAGATTTGGAGTAATGTTCCAGGAACTACCTGTACTAGAGAAGA  
 CAGTGGAGAGGACTCCAGTGGCTAAATCTGCTGCCTTTGCTTCCAGAAATGTAATAATAAGGAGGTATTGTGGCA  
 TTTCCCTGGAAGCAGTAGTCTTGTTCATGGTCTGACTGTATAAAGATGCCTAGAGAAACATAACCTCAGCTGACTAA  
 ACTCCCTTGATGATTGTCACCTTTGTCACCTGACCTGACCATAACCTTTTGCTCCAGAGGCAAAAAGACGGGTGAGGA  
 AGTGATCTCCTCATCTGGTTTTTAAACAAGTATAAATACTAGAGAAGTGGATTATCTCCTAAACCCTCTTGTCCCT  
 GGAAAAAGGGGAGTCACTTACCTTACCTAAAGATGTTTCAAGCAAGGGCTCACATTTTGGTAGCAGAAGACACTT  
 TATTTCTTTTCTTACCTTGGCTGGGTTTTTAAAGAATTTATTTTAGTTTAATCAAAAATAATATTTAAAAGGTAGT  
 AAGCCTCTCATAAGCAGTTTGATCTGTTCTAAAATAACTTCAATTTTCTTTTTTAAACTTCTTTTATCTTACAC  
 ACAAGTATAATAGTAAATATGTACTACTAGAACAAATGAAACAGGATGGAGTCACATAGAGAAATATATCATATTC  
 TCCCTATCCCCTCCCTTAATATTAACATTTAGGTGTCATGTGCTTCTCCATTAATTTTCATTGCAAAGGCCTAAAT  
 TTCTTCAAGAGTGGAGTAGCAGCAGCGTAGTTTGGACCTGATATAGCTCTCTTCCCTAGCCTTTTGGCTTAAGT  
 GCTTTCCCTAGGGCTGACTTTACTTACCTAAAGATGTTTCAAGCAAGGGCTCACATTTTGGTAGCAGAAGACACTT  
 ACTGATTGCTCTCACAATAATTTTGAAGGAATGTCAAAATCTGGGAGGATCATGAAAGAAATATCAGAAATTTCC  
 TTTCCAGCTGCCATTTCTCTTAATACTGTTATCAATAAATTCAGCATCTCATATGTGATAGCAAAAAGGTGCTGCCT  
 TTTGTTCTTGCATCCTGAGGTTCTTACCTAATACCATGGTAGCAATAAAGATGGTGAGAAAATGCTTCTTCTATGG  
 TGTTCCAGTCTGAACGAGCACCCCTCACCTCCACAGACGGTGGCAGGTATTCAAGCATTTCAGACATTTGGAGTTA  
 AATATAGCAGTGTATTCTAATTTAGGTATGCCACCACCGCCGCACTGCAATAGGAAAATGATTGGCA  
 ATGCCAGCTATCTGATGTTTTCATGTGCCAGGTGCTGTCACTTCTCACAGTATTACATTTCCCTCACAACAAGA  
 GAGTGCCAGTGAGTGTGTGTGCCAGTGCCAGGCTAAGGGCTTTGAACACATTACCCTGTTTTATCCTCATAA  
 CTTTCCACGTTATTTTTATTCTGAATGAAGAACAAGTTCTCTGTAGAGATGCTGTCAATTGATCCACTCATATCCT  
 TTCACATCCGTTTAAACATTTCCCTGCTGTGCTTTACTCCCAACAACCTAGCTCCCTAATCGCTCTGTTGGAGGGTG  
 GCCTTGAGGCTGCCAGAGCCTATTTGGTCTGTGTAAGAGAGAGATGGATCTATCCTGGAATTTATGCTCCCTGTGTG  
 TGGGAAGCCCTTAATCAATGACTGCTGGTTGCAGACATAAATACGTGAGCTTCTTGTGCCAAGTGGAAATTC  
 AGAAGTGTGAATGGCCTGCCACCCTGGGCTTTTATGCCATATATGTGTTTGGTCTGTTTCCCTTCCCAATCTCACT  
 TCATTTCCCTTACCAGTGTCTTGAAAAACACATCCCATTAGATCATTTTTGCATGAAGCTTCATCTCAGAACCTC  
 CATTTAGGGAACCCAACTAAGATATCTCTAAAATAGAACTTTATTGATAAAGTTTCCAACTGTCTTAGTAGAT  
 GGCCAATATAAGACCAGCCAAATCTTCTGGGTCAAATCCCTGTCTTTAATTAATAGACTCCATTACAACACAT  
 TCTTCAATCTTTAGTCAGCAAAACACTTACCACGTGCCATTTTTATGGCATATTTATTTATACCATAGTTAGGATAT  
 TATGGTTCATGAATATTTATATCTGTACACCTGAAATCTATTGACCTCTCTGGGCCACAGTTTTCATCTGTAAA  
 ATCAGCACAAATAATGCTACTTATCTCATAGAGTAGACTTAAAAACGAATGAAATGATATATGCCAAGTGTGAGAAT  
 CACAATTGGCAATTACTCATGCTCATTAAATATTAGCTGTTTTTATGAGTATTGTTTCATTTTCGGTGCATAATATC  
 CTATGCAAGAACAAGGATTTGGTATAGGCATTGAACTTGAAGCATAGAAGAAAAGTTAATTAACCGGTGCC  
 CACTAGATGCCTCTAACTGCTGGCTCCGTGTATCCCTTAGCCTTGGCTCGTACGAGAAAACCTTGGAGACATTT  
 TGCTGGACTCAGCAGATCAATTTAAGAAAAGATGAATGACATTTTCTTGAATGTATTGAGTCATAGCTGCCTTTT  
 CTACTTTTATATTTTGGAGTTCTTAGAAAAAATTAAGGACTCCTTTTTTAAAGAAAATGGTATAAAGAAAATGCA  
 TATCATTGTCTATTATTATTGTAACCTCATCAAAGTATTCCAGTGTAAAGACAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGT  
 TAATGCTCGGAAACCATTTAGCAATGGTAAAATGCTGCAATTTATATTCGTCAAAATGTCATGATTTGACTTATTT  
 TAGAAAAGTTATTAATCTCTGAAGAGAATGCTTCAGAAGCATTAAATGAGTACAAGTTATCACCAGTGATATACAT  
 AAATTTCAATTTCAAAATATACTTCTAGAACTGTACTTAGTTAGCTATAGTATTGTACAAGGATTAATCCATTT  
 CATTTGTAGGAATTTATTTATGAATGTCTATGGCCTGCCAGTGAAGCAGACTTAGAGCATCATTTTTACAATA  
 ATCTTTTTTTTTTAAATCAAAGGGGAGATATCTGGTAAAAACAAAAACAAAAACAATAAGTTTATTCTGCATTT  
 TTATTAAGTCCCTCTGTAAGTCACTCCCTGAAATGGGATATGTAGAGTCTTATATTTATTTATTCTCAGAAGCTTAT  
 TGGAGGTGATATGAAGGATTTAAGACCCTACTAATAACAAAAACAATAAATTTAAAATTAATTTCAAAATACCTTA  
 ACAATCTTATTCTCTTATTTTCAAATCTTTAAACAATGTTTTCTTATTACTAACATAATATCTTCTGAIGTAGT  
 CATAATAATATCTAAAATGACAGGCTAAGTAACCTACATGGATTAATTGAGTCTTCAAAATAGTAAGGTAGATGGC  
 ACTATTACTTCTATATGAGAAAATGAGGAAGTAGAGGTATAAATAAGAAAATTTTTGGCCGGGTGCGGTGGCTCACGC  
 CTGTAATCCCAGCATTGGGAGGCCGAGGCGGGCTGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCGAACACG  
 GTGAAACCCCGTCTACTAAAAATATAAAAAATAGCCTGGCGTGGTAGTGGGTGCTAGTCCAGCTACTCGG  
 GAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGGCCACTGCCTCCAG  
 CCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAGAAATTTTTTGGTGTATACAGTTAGA  
 AAATGGCAAAATGGGAATTCAGACCCAAACAGTAAGACTCAAGGATACCTTTCTTATCAGTATGCTAATATGAAAAC  
 CTAAGCATACTAGAAAATCTAAGTCCAGTGGAAACCAGAATTAACATTTTGGTGTGTAACCTTCTGGCTGCTTTT  
 TCTATGCTAACAAACATATATGACATACAAAAATACACACATACAAAATTCCTGTTCACTACTCTTTTATGTAA  
 CATCACAATGTACCCTACACAGCTGATATTTTTATTTGATTTTTCATATTTTTTCTAAAGTCAAGTATTGTCAA  
 ATATCAACTTATCTATTTAATAGGAATATGGGATGATCTTGTCTATACATACATACATATGTATATAAAAAACAAA  
 TCAAGTATTTAAGCGTTCACCAGAAGTCATATGTCAATCAGTAAAGTATATAATTTTTTGTGCCAATGACATATA  
 TCATAAAAACGCTACCTATCATAGAAATGAAATGAAACACAGCAATATTGGGACACCTATTCTCAAGCAACAGCTTT

[0356]

GTGATTATTAGCTATCTCACATGAAATAAECTCATTAACTTGGTATTCCAAGCAGCAAAAAGAAGGATCACTTAGGTC  
ACTTGCAAAAATAATACAAAGCTAGGTTTAGGGTGGGTTGCGCTTGGTGGGATGTAGATGAAACCATATGGGCCCTT  
GAGTTTATAATTGCTGGGATCTGCATGGTGGGTATATGGATGTTTATTACAGTATGCTAGTGAGTTAAGAAAGA  
GGAATATATTGACTTACATCATAGAGTTTATGCAAAAATTAACGATAATTTATTTTTAACTCTAGAGGTATAG  
GTACCATCATGAAGGGACCCACAGAACTGATGTAGCCAGTAATTTATGGAGCTGGAACAGATACTCTGCTGTCAGT  
GTTCTGGTTTTGTGGTCATTGTTCTTGCCTTTGCAAGTTACCAACTCTAAGACCTTGGGCAATACTTTAAGTCTTGG  
TTGTCTCATCTGATAAATGGGGAGAGCAGTAAGTGTCTTAAAGGTTTATTCTCATGTTATATGACTTACGGTATGTA  
AAACATCTGCGTTTTAGACACATAGAGGGTGCTTAATGGATGATTGCTCTCATTATTAGGCTACATCTAATCTATGAA  
TTTTAAACTGTATAGAAATATGTGACAGATTCTTTAAGAGCCAAATACCAACTACAGTGAAAAATACTTAACTT  
GCTGAGCTCTTAGTATGTGTGAGGCTTAACTACCTTAAATGCTCATAGCAATCCTATAAGATAGGTACTCTTGTATC  
CTATTTTATATCTTCTAAAATTGAAGCAAGGGAAGTTAAATAATAGGACAAAGATCATACGCTATCTATCCATATAT  
ACCCATCTGGCTGCTACCTGTCTCCTTCCATCCATCCATCCACTATTTCATCTACCCATCCACTCCACTCAGTACT  
TCTCTCTCTCCACCATCCCTTTCCCTTTCCCTCTCCCTCTCCCTGTCTCTGCTCACTCTCCTTTACTTATCTATCTA  
TCGATGGATCGGTTTTATCTATCATCTATCTATCTCTATCATCTATGTATAGTTGTTAATAACACTAACATTTTATAA  
ATTACAAGACTGAAAAATGTTTTCTAATTTACAGTTAAATTTAATATGGCTTCCAATAAAAAATAGTATGGTTAA  
TAAATATCTTGACGCTTGCTCCTATAATCCTACCGATAGTTTACAGTAATTAGTAAAAATAAATAATAGGAAAAAT  
ACCTTTGATACTAGTATTAATTTATAATCATATCATTAGGTAATTTCAATTTGTGATTTTCAAGAACTGTAAATATG  
GTAGCTTCTTCTACTGACATGTTGAATTCATTTAAGGCTTATAATTCACAAGTAATCTATATATTATCTAAAAT  
GTAAATGCACATTCACATGGAGATAATAAATAGCGTGAAATGGCTGTATTTTGTCTCTATAATTTTTAACATACA  
GGAAATCACTGTTGTCTCAAAAATCAAGGAAATATAGTATTTGAGGTGAACCTATTCTTTCTACTATTAACACATTT  
TAATATAGTCTCTCACAGTGCAACAGAGCAAGAAGCTTTCAGACACATTTGCTGTGCAAGGAGCATGCTGTGCTG  
AACTTAAAAACACCTTCCCTTTCAAATCCTTGGGACTGTTTTTTTCCAAGAGACTTCAAATGCATAAATTTAGCAT  
CCGTTGGAGGCACACCCAGGCATATTATAGTGAAGCCCAATAAAGTGAATGTGTACCCTATTACCAATGTTTAT  
GTGTGTATATGCCTTATCTATGATGATTGCAAAATACAAAAATGTGTTATTATTACAGTAACAAAAACACTTCC  
AGCAAAATTTCAACAGTGATCTCTTTGAAATAACTTACATACATGTGTATGGGCTTAACTTTGTCTCTTTAT  
GTTTCCATCATGTTGTTTTAGCCAGTGAGGGTTTTGTTGGTTTTTCAATTTATGATTATATACTTTCAAAAAATAGAT  
TTCAAAGTGTGAATTTGATTGATTGACTGATTCAATTGAGACGGTGTTCCTCTTGTGCCAGGCTGGGGTG  
CAATGGTGCATCTCGCTCACCACAACCTTACCACCCAGGTTCAAGCGATTCTCTGCCTCAGCCTCCCTAGTAG  
CTGGGATTACAGATGTGCACCACCACGCTGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGGTTACCATGTTGG  
CCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAGGTGATCCACCCTCCTCAGCTTCCCAAAGCACTGGAATCCAGACGTGA  
GCCACCAGCCAGCCCGTGAATTTATTTTTGAAAGACAAGAAATGCTTGCCTAATTGCATAATAGTTTAAACATC  
ATGAAGACTAAATATGCTTTTTAGCCATGACAATTTATTTATATTGTTTTTCAATTTTAAATTTTCTCAAAGATCCT  
CATAGTACTCTTTTTGGTCTTCTTATAAGCGTATTTTAAACAGGACATAATAAAGATAAATCCCACTTTTT  
AAAGTTGATCCGATGTATTACTTTAAAGTGCTATTAATATAAACGAATTAGAGGCACTTTTATTCAATCAGATT  
TTAAGTAATTTTACCAAAAATATGGCCTTGATAATGTCTCTGTAACAGGTTCTCTGTAATATACATGCTGAGGATTG  
GTTTGTCTTTGCTTTTGTACTATTTAATTAGAAAAGTAATGGGAATCCAGACCTTCTCATTTAATAATCCAGA  
GAAAAATCAGTCCATGTTCTAATAGTTTAAATTTTCTACTAAAACCCATGTGAGAATCCATATGAGTGGAAATGGAG  
AGGAGTTCAGTCTCAAAGTTGGCAGATTTGAGATGATTCTATGGCAACAGAAATGTGCTTGGAGGAAATCAGTTGCG  
GCATCTCTATAATTGTGCACCTAGATTTGCTTAGGATTTCTAGATTTCCATAGAACATTTGACCTCAAATG  
CTTTATCTTAATAAAGAAATAAAGCAGATTTAGAAGAATTTTGTGCTACAGTTTGTGGGAGATTGGGCAAGCTTAA  
GAGTTTATTAGGTACCCAGAACGAAACATATTTTCTTGGGCTCATAATCACATTGAAATACAAGGATTTAGTTATA  
CACAGTGACCAGTTAGTGAATGACAGTCTTCAGTATCTAGTAGACAGTAAACATATAAAGATGATTTGTGGCCGGG  
CACGGTGGCTCACGCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGCGGGCGGATCACGAGGTAGGAGACCAGGACC  
ATCCTGGCTAACACGGTGAAACCTCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAAAAAAAAATAGCCATGCGTGGTGGCGGG  
CGCCTTGGTCCCAGTACTCGGGAGGTTAAGGCAGGAAATGGCGTGAACCGGGAGCGGAGCTTGCAGTGAGCA  
GAGGTACGGCCACTGCATCCAGCTTGGGCGACAGAGGAGACTCCATCTCAAAAAGAAAAAAAAAAAAATGTTATT  
TTTACTTTTAACTACAGCGAGAGACCCTGGCAGCTACAGCATAACAATTAGTGTTCATTATTAGATTGCATGGATT  
TAATGTGAGGGGTCAATTACTTGTCTAACAGTGAGCCTAGCCTTTGCTCAATACTGCCTGCTTCATGAGGGTGAA  
CTGTGCTGGAGAAATATATTACAGGATTATCTGCAGATTTTTTTTTAAATGAGTGGTTAAGTCAAAGTTCTTGTGAA  
AATTCAGAGTAATAAATATTATGAAGTTGTGTAACCTAGGTAAGGATAGTTTCTTTTACACGGGTAAGATTAAACA  
TGAGGAGGAAACTTTAGCAATGGCATTAAATCCATTCATATATTATATTAGCTCCTTTAAAAATACAGGGCC  
TTGTGGTGGGTGCTGAGGACAGAAACAAAACCAAGTAATACATGAACATAACCCCTTGATTTTCAATGACTAGTAGACC  
TATAAAAGTTGTGATATCTGATGAAAAGAAAATGGTAAAGATATCCAAACAGTGTATGCAAAATCCAGAGATAGGA  
TGGAGGGGCTCTACCTGAAGGATGATGATAAGAAAACCGTGTGAGTGAAGGGTGATTTGTGGAATTCAGATAAAT  
ATCAGTCTGAATGTGAGTGAATACTCAATGATTGACTAGATCCCATGGACAGTAATTTCTCAATATGACGATG  
CTAGTGTATTGACTATAACTATCATTCTCCATGCCAGGCACTTTGCCATTTGGTAAATGTATAGTGTGCTATTCTA  
ACAAGCATGCACAGAGCTTTTACTTTAATGTATCCATGAGTTTATGGGGTTCAGAATTTAGTGAAGCTTTGCAAGG  
TCGTAGCATGGAGTAAAATATCTGAAATTCAGACCATATCTAACTAAGTTCAAAGACTGTACAGATATTTCTCTC  
CTTTGTGCAGAGAAGGATAGGAATGGTCCATATTATCATGGACTTAGTCAGATGTTTTAAATATAATGTCTGT  
GTTAATGAAGAAGGGATGATATTCAGTGCATATTTTAAACCGTACTTTGCTTAAATGCTCTCGACTTTTCTGTGAGA  
TGGATAGTGTAGATAAAATCCCAAGGGGACTCAGCAAGTGCAAGTAAACAAATGAACTTTAAAGCCCTTTGTCAA

[0357]

AACCTCTCTTTTTCTCAGAGGATGGAAGGGCCGTAAGGTTGGTGAGGAAGGATGGACCATTTCCTATGTAGTCTTC  
TGACAATATTCAAACAAAAGGAGAGTCAGCAAATCCCCCTTGATGTGGGAAGTTTTAATACAATTTGCAGAGTGTCT  
CTCTGGAGTAGACATCCTCCTCTGCAATCGTGTCTTCTATATAGCCTCAGGGCTTTGGGTAGGTAATCCTCTCCAAG  
GAGAGTCTGGAGAGGGCTGTCTACCCCCCTTGACCATCCTCTAACATTATCTATAGCTCAGCTCCTGTGTTCTG  
TTTTCTGCCTTGTTTTGTCTGAGTCTGCAATTATGATGAAGCACCATGAAGGAAGGTATGTTGCCAGTGTGTTGCA  
TCAGCATATCCCCGTGTGTAGCAGCGCAAGGGATATAGTAGCCCTCAATGTCTATTTGTAGAAAAAAGAATGAAC  
GTATCAACGAAATCTGATACATATTCATTGTGTCTGTTATCTCCATCTCTCTTGCTGCCTTGTTATCTTGCCATT  
TTCACAAAAGGCCCAAGGCCATCATTTCTTGTTGTAACCTCCAGAGTGTTAATTTTTAAATTAATAAAGGCTTT  
CTACATGAGTGTCTATATTTGAGAAACCATGCAAGATCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTGTGTGTGCACTCTATATTATATGAATTCTGGATTTTTCTATAAAATAAAATTTAAAAATAGTTCTTTAAAA  
ATAGGAATAAGATGTTTTAGGAGGCACAGAGAGCAAAGGAGAATAAAAAATGCAGGTTGGGGTGTGCATACTAAT  
TGCCATTGAGTAAAGAGACACTGAGGCCATTTAGAAGAGAATTAACGTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTT  
TTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCCTCTGTCCAGCCAGGCTGAAGTGCAGTGGTATGATCTCGGCTCA  
CTGCAACCTCCACCTCCCGGTTCAAGTGATTTCTGTGCCTCGGCTCCCAAGCAGCTGGGATAGAGGCGCCACA  
ACCACGCCAGGCTATTTGTTTTTTTTTTTTGTTATTTAGTAGAGACGGGTTTACCATGTGGCCAGGCTGGTCT  
CGAACTCTAGCCTCAAGTCATCCACCCGACTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATATAGGTGTATCCACTGCACCT  
GACCTATTTTTATTCAATTAATAATATTAATGTACTGCATAGGGAGTAATGGGCTTAACAATGAGGTGACCAAA  
ACTCTATGTACCATGCAGAGCAATGTATCAATGTTTTTAACTATAAACTTCTCAAAAACATAAACCTAATTTGTTT  
TGCAGCTGCAGGTTATCTGCCTTGTTTGGACAAAATTTGGTGGTGAAAATGCCTTGCTTCCATTTTTCTTCAAT  
AACTGATATGGTTTTGGCTGTGTCCCACCAATCTCATCTGAATTCTACTCCATAATTCCTACTTGTGTGGGA  
GGGATCCAGTGGGAGGTCATTTGAATCATGGGGCGGTTTCCCCATACTGTCTCATGGTACTGAATAAGTCTCAC  
GAGATCTGTTGGTTTTATCAGGGGTTTCTGCTCTTGCCTCCACATTTTCTCTTCTGCTCCATGTAAGAAGTGCC  
TTTCACCTCCCACCTGATTTCTGAGGCCCTCCCCAGTCATGTGGAACATAAGTTCAATTAACACTACTTTTTCTTCCC  
AGTCTCAAGTATGCTTTATCACAGCATGAAAACGGCATATAACAATAACCTATATAATTTGAAAAGTACTTGTCT  
AATAGACTTTCACAATAGAAAATATATCCTTATCAACTTTGAAAAGTCATTGCTTAATGCCTTTGGATAACTGAATT  
TTCTAAGATTATTTAAATTTTGAAGTTAAATTTATCCCAGTGTGACGATTTTTGTATGCTACTTTTTAAAAATATT  
TTGTCAGTGATTTATATCTATGGTCAATCTTGTAAAAAATTAACAATGCAAAATGTGGCTAGACCATTTAAAAATCA  
ATATGTTATAATTCAGCCATTTAATCACTTTAGTTAAACATCTTAGGAACAACCTCAGTCCATTTGAGAGAAGACA  
CAGTTTTCTAGATGTGTGTTGTGGCATCATATTGCTTTACAATATCTTACATAAGGTGAATTCAAATCATATCATTG  
AATCTGTTTTAAATTTCTGTATAGCTTAAGATTAGACTAAAATATTGGCAGGTTTATGGAACTAGGATGTAACAA  
GACAAAAACAAGGGTGAACAAGTAATTTTAGTATATTATCACTTGCACAGAGAAAAGTCATTACACCTTCTTCA  
GTTTTGTGAAGAAAATAGACTAAAATCCTGTTGATATAGCAACTATGTTTTCCGTTTCTTGTATAAAAAATAAGAAA  
ACTTCTATTAGGAATTAGCCAGACATTTAAATTTCTCTCTCTTCTCTATTTCCCTTACAGTCTCTTTGAAGG  
CAGGCAAAATTTCTATAAAGTTTTAAGAATGTTTTAAGATTTTTTATTGTGAAAATATTCATAGACTCACAAAGGAT  
TGCAAAAAACAGTACAGAGATTTCTGTGTATACATAACCAACTTCCCCAGTTACATATTAACCAAAATACAGTATA  
TTACCAAAACCAATAAAGTACATTTGGCACAGTGCATCAACTAGACTGTAGACCTTACTTCCATTTACCTGTTTT  
TGCACATGCTCTTTTACTGTGAGTCATTATCTGTTATTCTATGACATTAACCATGTCTATAGATTTATATAGTTACT  
ACCCTATCAAGATAAAGAAGTGTTCATCACCACAAAGTAACCTAAAGGATTTTTTATAAAGTAATGACAAATG  
TGTCAAAAGCCATTCCTGTGTTATATAGCAAGTATGTTTTGAGTTATTAACCTCACTGATCATGCTTTTCAAGTGC  
ATAACTTTGGGTTTTCCCTCCCTAACTATAATAATCCTGATGAATTACAGTTGATGAATATGAGAATATCCAACCTCT  
CCTGACTCTATAAATATATTGACTGAGATTGTAATATTTATGGTGTCTTAAAGGGCGCTGTTTTATTATGATGATG  
TGAACATGTTGAGAATAGTAAGAACAGCCAGTTTAGCAAAACAGGATATGAGTCTTATATCCAGTCAATCGTTG  
CCCCAACAGGGGACATCTGCCTTTGCTACTTAAATTTCCATTCTGGAATAATGGAAGTGTATGAGAATGAATAATCG  
TCTCCGATTTTCCAGCACATAATAATCTGAGGAGAGCAGGTACAGCAATTTAGGAGCTGTTTTCTTTTGGTTTCCAA  
AAAAAGTTCCTGTCAGTGGTCTAAGTTAGTCGTTTACTAAGTATAGAGCAATTTGGCTATGCTTTTTGAAACGGACTG  
ATAATATGTGGATGCAGCAAAATAGGATATAGACAATGCATCTACTCCATTACAGTAAAAAGACTCTGATAGCAGT  
TAATCCACATACCAGGCACTTAGCTTAGGCACAGTGTGGAGGAAATGGAATGGTAATAGACTGTAGTATGGCATGACA  
GGAGCTGTAGCTTGAGATTCAGAATTTCCAACCTCTGCCCTCAATATTTGAGTCTCATGGCCAAGATATGTAAGTG  
CTCTGTGCAGGCTTTGGCAACCATCCACCACACACTTAGTATGCAATATCTATCTTTATTAGTCAAGGATCTGGAAA  
GCTAGTTGATGAGACAAATGATAGAAAACAAGAGTTCATTAGATGAAATAAAGTAATAAATGATGCAAGAATTTAAAA  
AAGATTAGAGAAGGAAAGGGAACAGAACTCACATGCAAGTAGAGCAACTGTGTATCAGATAATGTGCTAGCTGAGT  
TAGAAACCATGTCTCATATTACCTGAAAATAATTCTGCAAAGCTGTAGGTGTTATTTTTTTCATTTGACAGGTGAA  
TTCATGAAGGCTTGAATATAGGGTTAAGTGAGTTGTTCAATGTAGTTATTGATTCAAATCAAGATCTGAATGACTC  
TAAATATGGTGTCTATAGAGATTTGAAGTACAGGCTTAGAATAATAGGATTTGAAAAAAGAAAAAATATATAGGGAAAGGAA  
GGTACTGTAGCAGTGTGATAAATGAAGCTTCAGTTGTGTGATTTCCAGATGATGATGTGAGGCCTAATCAAAACAG  
CTTTGTGGAATCAAAATTTCTGCTCTGTCTCCAACCTGGGGACGAGTTGGCTCGGGATTAAGGTGGGCGACCTTGGG  
AAGACTAGAGTCTAAGCAGGACTTTAGTCCCTCATAGAATTTATGAGGATGATATTTGCATACAAATTCCTGGG  
CCCACCAGATCTGCCAAATTTGGAATGTGTGGTGTATCACCAGGGAAACATAGAGAGCTGTTATAATTAGTCATG  
AAATATTTAGTACTGAAATATAGATTTAGTTAAATAATCACTTATAGGGGACATAGCAGGTTGGCAGGTTAAACCA  
TACAGCAAAACAGGTTGTAAGTACAGGCTTAGAGAATTTCAAGAGGCAGGAATTTCTGCAGAATGAAGGCTGGTCT  
CATGCAGCACCATGGACAGCTCCGAGGCACTCTGTTTTCTCAAAAACTGAAATCAAAAACCTTTGCTTTTTCATCAT  
GCAACATACCCATGTAACAATCTGCATAGGTACTCCCTAGTCCAAAATTAAGTTGAAAAAATAAATACTACTTTC  
ATTTGAATACAGTCTCTTCCGCTTACCAGCTTACTCTGGAAAGGAATATCTTTTACTCAATGAAAGGCCATCCCC  
TGTTAATGCCTGGCCAGGTTCTCCTTATCAGTCATTTACTATCTTTGTGTGTGAGTACTAAACATATAATGCTATG



[0359]

TCAGGGAACCTAAATCCAACCATGGTTTTGCTGCTGACTGATTGCATTCAACTCAAATCTATCATTAACCTCCTTG  
 TGCCTCATTATCCTCATTTCACCAAATAAGAAAAATGAAATATTCCTCCTTCCCTACCTCAGGATGTTGTGGAT  
 TAAATGTGTGAGAAGTGCTTGAGATGCATAAAATTTGATGGAGTGTTTTATTCATGAATCAAGGCATCTGAAGTA  
 ATTTGACCATGATGGACAGTTGCTTCCCTGCACATTTTTAGAGTGACATTTCCGTTACTGACCACCCATTTATGC  
 AACATGTTGCCTAATCTAAATTTAGGTCAAAAACAAATGACCTTATAGGTAAGCATTATATCTATTAATATTGTATT  
 TTTGTATTATTTATAATATTCATCATTCACCTATTTCTCATGCAATATATGTTACTGAACACATATAGATTAATA  
 AGCCTTCATCCCTAAATAACAATGATGGGACCTTCCATTTTTATATCCCTCTGGCATTAAAAATGTGCTTTTATAGC  
 CATCATCTCCATTGATCTCTCAGTCCCTTGAGGTTGATATGACAGATATGCTTTTTCCATTTAAAAATTACGGAAC  
 GACAGTCTCAGATGACTTTACCCTCCAACCTACTGTGTGAAGAAGCAGGGTCTGGCACTGAGGCTTCTGACATCCAG  
 TGTAGAGCACTATACTTCACAATATGGCCATTGGCTTACTTTATACAAGCACTAAATATTTCCACTGAATACGTA  
 ATACCTAGAGGAGAATGTCGTGTAACAGCAGCAGTAGAACAGAGGATTAATGACCCATTTCTTGAAGTTATCT  
 TAGTTTTAAAGGTTTTCTTTCATCATAATGACCATCCCTGACTAAGAAATTTCTCATAATACATGATAATAT  
 CTGCGTTTTCCAATGGCACAAGAATGTAGGATGCTATACATGATCTTGACAATCCCTAGCTCCATCACAATGTGT  
 CCAATTCATTTTTATTGGCTAGACAGGCATGTAGTCTTACTTTCAATGGTTGGCTCTGCTGGATGCTATGTGATCT  
 AGAACCTGTCACCTTACCCTTCTAACTTCAGGAATTTTTATCCTTAAGATAACAAGAAAACCTCGTACCTGTTTCA  
 AAGAGCTGTTGTTCAATCACCTATCCATTGATTACTTCTATATGCCAAATGTTTTCTAGGTGCTGAATTACAGG  
 AATGAATCAGAAGCAAAAAGTTCTTACTCTCAAGGATCTTATATGCTAATGAAATAGATGTTAAAAATAACAATTT  
 TTGTTTCATTTTATTTTATTTTATTTTGTGGAGACAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAG  
 TCTGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCGGTTCAAATGATTTCTCCTGCCTCAGCTACCAGTAGCTGGGATTACA  
 GGCATGCGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTAGTAGAGATGGGGTTTACCATATTGGCCAGGCTGTTCT  
 CGAGCTCTGACCTCAGGTGATCTGCCCTCCACGGCTCCCAAAGTCTGGGATTACGGGCATGAGCCAGCGCACCT  
 GGCATTAAGTAATAACAATTTTTAAATATCAATATGCTTATACAGAAAAGTGAGCAGTGTGGTAGAGTGAAC  
 TGGAATGTGAGTTGAGACATAACACCAGACAGAGAAGCCAGAGAAGGACTTTTTGTTGAGGAAATGACATTTGAAAA  
 GGAACCTGAATAGTGACAGAGGCAGATACCTAAGAATATGTTCCAGACAAAGGAAACAAAAGCGTGCATTTGCAT  
 AGTCAACTTAGCTTACTTGAGGAAAAGTGTGAGTGGATTTGGTGATGGAGAGTAAGTCCAGGAGTGAAGGGGAG  
 AGATCTGGCATGCATCAGATGATGTGCAGTCTCCGGGACGTTGTAAGAGTTGGGCTTTTTTTGTTTATAAATTA  
 ATGTTAAGCCATTGGGGTTTTAACCAGAGGAGTTATGTGATATGATCTATAGTTAAATTTATGTTGTTCTTGGATG  
 GAGTGTGCATTATGGGAATTTATACAGAAAACAAGATTTACATATATATATATAAAAACCTCAGTGTCAATAGAAAA  
 TAATAAAAACAAATTTATCCATTGATAATCTGGCATTGATAGTAGTGGGTATGGTGGTAATAATTTGTGTGTAACA  
 CTCAACTTTCTGAAAACCTACACTTGATCTGTAATCCAAAAGTATATGTAGCAAAGCCATAATCTGCTCTTATT  
 TCTGCACCACTGCACCACTGTGGAGTGAAGGCAATTTTCCAGGCACCTGTGTAAGCCTCAGTGTCCCTCACCC  
 CTTGTTATAACTCTCCACTAATATTACATTGGTAAAAGACGTCCTGACCTATATGTCACTGAGACCTCAAAGAAAA  
 GAGCAAAGCTAAAGCGTAAGGGGGAAAAAGCCAGCTTAAAAGACTTAAAGGTTTCTGGGACCAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAGCTTTGAAAAATGAGAAAGGAAGGATAGAAGAAAAGATTCTCCTTTGGTCAATCTGGCAACCTTTGGAAAT  
 AAAAGTATTGTGTTGCAGCTAATAACTATTTGTCAGTGCAGGCCTGCTGATGCTGCCCCTTAAAAATGACCCAA  
 ACTCGTTGGCCTCGAAATCAGAAGCCAGGAAAAAATCTGGACATAATGTTTTCTGTAGAATTACCAATTTCTCT  
 CTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCCCTCCCTCTCTCTCTCTCTCTCCATATCTATATATATATATATATATATAT  
 TTTTCTGTAGGAACCTACCAATTCCTATCTATAGGGACTGATTGAGAAGTCCCTTATAGCAGTTTTTCTTTGGCTTT  
 AGGATGCAATGATTATGGTGAGAATAACTCTTTCATTTACATTTGTCATTGGCTTATTTGAATGTAATCCTGATT  
 CAATCGTTATGATCTCCTTTAAGTAGGAAGAGAAGCTGGTATTACATTGTAGGATTTAATTTTGTACTCATGAAAC  
 TTTTGA AAAACATTACTCATACTCTCTGACTGTCAAATTTGGCCTCTAAGAGGTCCACATCTCAAGAGGTATCAAGC  
 ATTTGGTAACTATTTTTGGTGTGTTTTCTCATCATAAAATGACTTTTATTAGGTGACTTTGGAAATTTTATTGAA  
 TCAATGCATGACACTGCCTCATTCTAGTAATCTGATGAAGCAAGCTGAAAAACAAAATTTGAGGATTTGCTAGATA  
 TATACTTTTATTTGCAGTCAAGAGTTATGCTGCAAAAATGGTTTATTGAAGTAACAAAATTTTAGCTGATATATTA  
 TCTGAAAGATACAGTATACATTTTTAGTATGGAAAAGATGAGGAAAAGGAGGTTCTCTTTCCCTAGGTATCTAGAG  
 CAAACTGTAACCTGCTCTGGTATTTAATTTTTGGCTAAGGTAAGTACTGAGATTAGAGGTGGGGCCTTAGATATGATTAAT  
 TGTCAGACTGATAAGCTAGATATTTCAATGAGTTTCTGTTGTGCTCTTTCTTTTCCAGATCCTCTGTTGATGCTTTGT  
 TATAAAGATTTGGGCATTTCAAATCTCTCCATATCTGGTGTCTTTCAAACAGCAGGTCATAGACTTTACACAAA  
 GAGGAACGACACAGGTATAAGTAGAAGTGTAAAAACCTGAGTTCCATTTTCAGTTTTGCTTTCTTAAACATATT  
 TTCCTTATGTGATAAATGCGAGTGTGAATGGTGATAAATACCACCCATAGGCTTTAAAGCCTAAATGTTGAATTTG  
 ACACTGAGAGTTTAAAGGCATCATGAAAATTTCTCCAGAACTAATGTTCAAGCAATTTAGGTTTTACAGGCAACTCA  
 ATAGTTTTGAATGATGATGATTTTTGAAAAAGTACCATAAAAACGCTATGTTTAGGGAATTTGACTTTGCATTTA  
 TCAGAAGATTGTAATGTCAATCGATTGGCTTGCTATTTGGAATATAATTTTTTAAATATAGTTCAAATCATTAGG  
 ATTTAATTCATGATTTTGTACTACAACTAAATCTATGAAAAATATCAGATATTTATTTAAATTAGAGGCATGTAA  
 AGAAAAATAAAATTTTGAATGCCATTTTACTGGATTTTTCTCTTTCAGCCACCCTAGGCATTTGTTACATAAAAAT  
 ATTTCTGAGGAAGTCTTCCACTGATTTTGTAAACAAAATGTTTTATTGAACAGTTCTTTGTTGACTAGATTAACAT  
 TGACCATTGATGCAATGCATTCTCAAATCTTAGAAGCTGGTTTTCTTTTTAATCATATAATTTTACTTGTTTTAC  
 AGTGAATTAATGCATGTA AAAAGTATACCTATATAGAAAAGTAAAAGAATATGCTAACTAGTTACTATACTTCCA  
 AATTGGCTATTTCTGTGCTTGCATTGGACAGTAGTGATTACCTCTAAAAGAAAATGGATGGTCTTTGTTTCATTG  
 AAGGTGGATAATGGACATAACTGGCATTCTTGACAAATGCAATGCAAAATACATGTCTTTGCATTTATGGTCCAA  
 TCATCTCTACTATGATAGCATATAATGAAGTTCAAATGAAATGAAATGAAATGAAATGAAATGAAATGAAATGAAAT  
 AAGAAAAATAGAAATACTTTCAAAGCTACCTCACATACTAATGGTAGAGTTGTTTGGAGTATTTAGGTGATTTAACA  
 AAGCTGATGATTTTTATGCTTGATCATTGAGGAAAATTTATTTATCGGAATGCTTTTGGAGAGCATATATATGT  
 CAGAGATAAACACAGCTGGATATTAAGAGGTA AAAACAGATTTTATTCAATACCTCGTGAATTAGGGGAGAGCTG

[0360]

AGATCCATTCTAATTTGTGCAGAGGCGACTTGGTTGTTTTAAGGCAAGAAGGAGGGAGAAGGAGTGGGGGTTTCATTC  
GAGTTAGAGAAGTAAAAAGTACAAAGGGCTGGACAGTGTAATGTGATTAGGCCAGCTGTGTTAGCTGGAAGTTAT  
TGAAGTTAGGATTCTATCTTCCCACAGAGAACAGGAGACAGAGGACTTATCCTTCTTGATGATGTCATTTGAAAAA  
ATGGCTTTCAGGTCCTTGAGTGAGAGACACTTCTGATTTCCAAGAGCTACATGTTCAACAATTGTAAGCCCTTTGAG  
TAAATGTTCTAAGAAACGGAGGTAAGAGTCTATCAACAGATGTGTGTTGGCTAGAACAAACATTAATTTTCCCTGG  
CAGCACTGAGCTTTCTCAAGCAGGCACTTAAGGGAAGGCTAGGGTCATCTAGGGACATGGCCCTCTGGGGCTAGAA  
ACCATACTAGAGTTTAGTCAAGTCTTAGTGCAAGGTTGGACAGAGTTGTTAAGTGTGAGAGTCTGTATTCTC  
ACTGTCACAAAGGAAGATCAGAAGCTCCTGATACTTTTTTTCATCAGTACAATTGAATATATAAATCCTATACACAAA  
AATAAACTAAGCTTATACAAGCATATTGGTCAAGGAATGTTGCTGGCCTTATTAATTAGATAGCCAGTTAAAAGAA  
GAATTTTTTAATATAATTAATGTTAAAGTAGGATGATAGTATATAAAACGTGTCTACTGTCTGAATACAACTAAA  
CTGTTTGGTTTAGCATTACCTCAAGATCTCTTAATATCCCCAAAGGGTCCCTAAAACCACAACCTTATCTTTGTGC  
TCATGAAGTAGAGAAGAGACAGTTAATAGACATTTCTAGCTGATAGACTGTTGTAGAGCAGAGAACCCTCTGTGTTT  
TTGAAAAATAAACATATGAATTTGCCCTCTTCCCTATTAAGGAAGAAGAGTTCTTAATTGTGCGAACACATCAA  
GTGAACATTCAATTAGATTTTTGTGACCCAGGGTATAAACATCTGGTTAAGGTTACATATTTCAAAGGAACAAAAC  
ACTAGAACTCTTGGTTTTAAATCTCATGGCTGGAGGATAATTTGCAGCAGAGATTTATCTGGCAAGCATAACAGAA  
TGCTGAGACTGTTCTAAAGATGTAAGTGTGGGTGTTGTGTCTGAAAAATAGCTGTTTACATCTATTAAGTGGATAC  
CGATGGTTGAAAAGTGCCGCTATGTCAAGTTTTTACCAAATCAACTTTTGCCCTACTGTGTGACACCATTTTACCTA  
ATCAACTTGGACTGCTAATGTCTTTCCCTGGCACCCTATCTGTCTCTTTTGCAAAGCAGAAAACGGCAGTGCAT  
GATTGTAGTTTATAAACACATGTACCAATGTGGTCTAGACTTCTGTTGAGTTGAGAGGCTCAGTTCTGTAAATC  
TCTTCTGGCACAGAGTCAAGAACAGCTTCACTTTCCCTCTGCTACCTCTCTACCCGTAAGTGTGAACCCATCACTTT  
GCTAACACTCAGGAAGGGGATTACACAAAATAGAGCAGGAGCCCTCTGACCTGAATATGCATCTGAGCCCTAGCCAT  
AGAGCTCTGATTACAGTAGATCTGGGATGGGGCTAAATATTTGCAATTTTAAAGTGTATAAGTGTGATGCTGATGCTGC  
TGGTCCAGGACCACATTTAAGAAATATCGATAAAGGTGGAGAATTAAACTGCAGCTCAGAAGACCTGAGTTCTTG  
CCCCAGCTTGACTTTTACAATCTAGCAAATGGATAAAACTCGCAGGACTTCAAGTCTCTTCTATCACAGTGTG  
GTTAGATTGGCTTTGTAATTTAAAAATAAACAGGGTTGATTTCTGATTCACTACACAAGGTTCCAAAGGAAGGAA  
TATCTCTTTTCAATTTCTCACTTTGTCTTCTGTCCCTAGGTAATCTTATCTATGTTTCTGATTTAACTAACTAATG  
TTTCTGCAAAGCTTCTAATATTTACATCTCCAGCCCTGAACTCTCATTGAAATGCTAGTCTTATATACATACCCCC  
CTGCCATAATTGACATCTCCACTTAAATGTATCAGAGGCAACTCAGACTCAACAAGGACCAAACTGAATGTTCCGACT  
TGCTCTCAAACCCGATACACATCCAGGTTCTCCATCCAGTGAATGACACTATCCAGTTAAGCAAGCCAAAAGTC  
TGGATTTTTTCTCTCACTTCTCCCTCACTGTCCGTCACCTACCATTATTAATCTGTACCTGGTCTACTGATTTA  
ACCTTCTCAATATCTCTACAGTTTTCTTTATGCCCATTAGTATCCCTAGTGCAAGCTACCATCGTCTCATTGGAA  
TTAACACAGTAACCCCCCTACCCACCAGACTGTTCTGCTACAGATAGTGTGATTTAATAAATAAATACTAGCC  
TTGGCTAGATTTCTCTTCAAAGGTTACATTAATTTAGCCTTAAAATGGTGTGCAAAGCTTTGCATAGTCTGTC  
CTTTGCTATGTTGGCAGTATTTTTTACTATCCCTCTCATCTGCTATTCTCTGTACTCCAACACTACTAATTTGTT  
TTTTTTTTTTTTTAGATTTCTCTAACTACAGTGTGTAATCTCTTTTTCTTTGACAGTACTATTCCGTTTGTGAGG  
GAATCTGCTCACTGTCTCCACCCTCCACACACTCAGTTTTCTGCCCCGCTTACCAGTCTGATCGGTTGTCCAC  
TTGCTCAGGAAGGTTTTCCCTGGTCAACCCCTCCACAAATGAATTAAGTCTCTGCTGCATCTGCTAGTGTCTC  
TTTTTTTTCTCTCCTCATCTTAATTCAGTTTGAATACATGTTATTTGTGTGAGGATTTGATTATTATCTGTGT  
CACCCACTAGATATTGGGCATTCTTTACTTACTCACCCTGAATTCATAGAACCACAGTAATTTGACACAACAATA  
TTCAAGAGAAATTTATGAATTGATGAATGAAAAGTTGTACCTTAACATGTTCCGACATGTATCCAAAAAGAGCT  
CCCCTTTGGGGTCTATTAGGACTTTGGACCTAGGTAACGTAACCCTAGTTTCGCTCAGGTTTAAACAGTAGAAAAGT  
AATGGGCTCTTTTTGTCATGTGGCTTTCTTAAGGGCTAACCCGTCTCTCGGAATGAGTCAATACAGCAGAGCTGTG  
AAAGCAGACTTAGCTTCGGACAACGTTGGTCCGAATCATGGTTCCGTCATTCTTAGTGTGATTTAGATAAAA  
TTAATGTTTTAAAGCTTTGATTTCCCTCTCCTTAATCTGGAGATGCTAATAAAGCCAACCTCGTAGAGGATTGCGA  
TGAGTAAATAAGCATAAATTTGCTGTAAACACCTTGCAGATTGCCTGTTGTATGCTAACTAATCAATAAATGAAGCT  
CTTAACATCATTATATTAGATATTTCCAGCATTGAGTATACTATCAGGCATGTGGTAGAAGCTCAATATAAAGTTTT  
GTTAAATGAATAGATTCATATATGGTATTTCTACAGCATTATGCTCCTTATTTAAGTGTCTTAAGTATTTTTTA  
AGTATCACCTCACAAAAGACAGATGTTAATTCATTACACATGTGAATGTTTTAGATAGAAAAATAAAAAATAA  
TCAAACATTGAAATCAATAGTGTACCTTACCTTAGGATTACACATAAAATTTCACTAATCGAGAATAAAGTGTAC  
AGTCTATTTCCCTTTCTAATACTTTTTAACGCAACAAATGTTTATTGAACACTTACTACTTCTAATCTATGACAGAT  
AAAGATGAATAAAGCATGCCACAATGTTAAAGGAGCTCACTATATCATAAGAAAGCGGATTACACAGACAACCTCT  
ATAAGATAAAGTGGTAAATTTAGGCTGGCCTGTGAAACAAAGGATTATAGGTATAGTTAAGAGGTGGAATTTATTT  
ACTTCGAGGATTTCAAGTACCTTTATATCTTTGTCTAACCTTTTCATGTTTCTCTTTCTTCAGAAACAGAGCCTT  
TTTTCTGACACATTCATTTCCCTTATGGAGTAGAGCAGTTGTTTTCAAAGTGTGGGTCCAGATCAGCATCACGGG  
GATGGTTAGAAATGCCATTCTTGAGCCTCACACAGACCTGAACAGAAATCTTGGAGAGTGGAGCCCGCAG  
ATCTGTGATCAAGCCCTGTAGGCAATTTAAGCAGCACTCAAGTTAAAGAACCAGGGAAGAAAGGTCCATCTGTGA  
ACAAGACAGATTTTTTTCATTAGCATCAATTTTGATCATTATATATATATATATATATATATATATATATATAT  
ATATGCATGCTCACAAAACCATTCACCTTACTAGGTTTTAGTATCCCTTCCCTGTATTTCATGTGGTATGTATGTAT  
ACAAGATGAACACACATTTACCTGAGACAAGGTAAGACTACACATGTCTCATTGGGGACCAGAGGCTGTAATCTTA  
CTCAAGGTCAAAGCGTCTTCACTGCTTTCTTTCACTGCTTTTCAAAGTAAATTTCCATGTAGGTGTCAATTTGTT  
TCTTTTTGTGTTTTAGAAAACCGATTAAGGGGTGAAGTCTGGCTAAACTTAGTGTGAGGATTTACTTAGATAAAA  
TTATTTTTAATTTATCTGTAATGTTCAATGTGAGAGAAAAGTCTTATGAGTAGTGTATTCTTAAATAACAACAA  
TTTTAAAACCTACCCTGAAGTCTGTGAGAGTAGTTTTGCCTCATTGTCTAGATAAGAGAAAAAGGTTTACATTAG  
GGATTGCAATTTGTCTGCCAAGTGCAGTTTTATTTATCAGAAACATTTAGAGAGGAATGTGTGAGTTCTGTTGCAG

[0361]

GCACTGTGCTGTGACGGGGAGCTCAAGATGATCTCAAAAAATTTTACAGATGGGGTGGGCAGGGGGCACAGAGAGAT  
 GTATTTAGTGGTTTCAGATACTATTTAGACTGTGGCCAGCATTCTCTAAATGCAATCCAGATAACACCTTACAGAAT  
 CATCTGGGCAGCTTGATAAAAGCTGTAGACTCCTACCCTTCCATCCCAAACCTATTGAATCAGTGTCTGTGTGTGAAG  
 ACCTAGATTGTGACTGGTAATTATACCAAAGTCTTAGAAGCAACTCTAGGCCAGTAATACTCACATCAGAATCAGCT  
 GGAGGGTTTGCTATACCACAGATTGCTAGGTTAGCCTTCAGAGTTGCTGGTCCAGTAACTTTGGTGCAGGTTCCAGAT  
 TTTGCATTTCCAGCAAGTTACCAGGTGATACTGATGTCTGGCCTTGATCGTGCTTTGAAAACCACTGCTTTAGCT  
 ACGCTATAGGAAAAACCATATAAGGCTTTTATACTGGCCAAATGACTTCACAGGCCTGAATTTTAGAAAAGCCCTTC  
 TGCAGCTTGGCCTATAGATTGGAAGGAAAACAGAACTAACACAAGAAAAGCTAGTTAGGAGCTAGTTAAAAATCATCCT  
 GACTTGGCAAGGAAAGGTGCTGAAGACCTGGGTCCAGAGCAAAATGCAAAAACACTAGGACTTTTGCCTTAGTTACC  
 ATTAATCAACTTATTTCTCTTACCCCTCATATCACGTTTACTCCTTACTTTGTAGTGGTTGGACAAAAATCAA  
 AATAATCTGAGAATTTAAAATGCACACCCCTTGTTTATTTTCTAACTCAAATATGCCACTGTTGTCTGTGCTCTGTC  
 AAGATTTCAACACATCTTTTCTCCTGTTTGTCTTTTCTTTGGCATATAGTGAGTGTGTGTATACACACACACACA  
 CACACATTTTTTTTACTCCTTCCAATGCCCTTCTGCTCTCCGCAGATACACTTCTGCATTTGAAATAAAACCGAAT  
 ACATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATAT  
 GAAAGCTTTGGAGGAAACGTTATTTAGCCACTTAACTGAGTCTTTTACTGAGGGACTTTTTGTCGTCCCCTAAGTT  
 CCTGTCAGCAGTCCACAGGCAGCAGGAATAATGTGGGAGAAAGATCAACAGGCTTATTCAGGAGGTGAGGGGCCAGT  
 GCCACCACCTGCAGGTGGAGACATCAGAAGCAGGAAGCAGCCACCAGCTGCAGGGAGAACTCCCCACAGAGCCATA  
 CCAAGATGAAGGGACTTGAAAATTTCAACCCTCCCTTTGGCTTTGTGCTAAAAATGTGAATATTGAGGTTGCCCC  
 TGATTAAGAAGTAGATACATTCTCCTTGTGACTGCCACACTCTTAGCGTATTCATTTTTTGTCTTTGCATCTCA  
 AGTTATTTATTTTCAAATGCATTGCACGTATCTACCATGGATAACCATGCAATTGGAAGGAGCAAAACGTTTTGTATGT  
 TTACTTGACAAAAGAGAAGTGAAGTGCCTAACGACACACAGATTCTGCACAAATCAGTAACTTCTAACGAACGTTTGA  
 CTTCCGGCTTGTTCTTACCTATTTAGTTCGATGCAATTTGTATTATTACTTCAAACCTCAAATACTAATAATGCCT  
 CAATCAGGTTGCAATTGGGATTTGAGCAGCCAGAAATTCAGAAATTTGGTTTTGGTCCCATATCTGTGACAGGTCAGTA  
 AATCAGAGAAGCAAGGTTTGGTTGCTATTATAATACATTGCTTACCTATCAATTTAGTTATCAGCCAAAGGGTTG  
 TATCATCCAAAGTGGCTCATTAACCACCTTGGAGACTCAGTATACAATTGCAAGTAACTTGGAAATTTGAAATAA  
 TCCCAACTGAATTTGTATGAGTTTGGTAAAGTTAAGTGGAAACCAGCTGCTTAGGGCCTTGATTATAAATGAAGTTA  
 GGAGTGGAGAAGTAACAAAACCCAGGCAAATTCATTAACATTTTTTCCCTTCACTTTATGCTCACGAATGTGT  
 TGAGACTCTTCTGAATCCATAAAACCTTTCCAGCATCATCTGGCAGCTTGATAAAGGCTGTAGACTGCCTGCCCT  
 TCATCCAAAACCTACTGAATCAGTGTCTGTGTGTGAAGACCTAGATTCTGACTGGTAGTTATACCAAAGTCTTAGAA  
 CCAACTTAGGCCAGTAGTACTCACGTGAGAATCAGTGGAGGTTTGTATACCACAGATTGCTAGGCTAGCCTTCA  
 AAAGTTGCTGGTCCAGTAACTTTGGTGCAGGTCAGAAATTTGCATTTCTAGCAAGTACCAGGTGATGCTGATGCTG  
 CTGGCCTTGATCATGCTGTGAAAACCACTGCTTTAGCTAGGCTATAAGAAACCATAAATGGACAAGGCAAAATGA  
 AAAGGTTGGAATTTCTTGAATCCCAACACATTTGTGAGCATAAAGTGAAGGAAAATGATTCTTCTGAATCCAGA  
 CACATTTGTTAAGGATAAACTGTTTTTCTTCTGAAAATTTAATGTCTGATTCTCGTTTCAATTCATTCATCAAAAAG  
 TTATCAACTATCAACTATAGGTAGGAACTGTGCAATATGTGGTGATAAAGAGATGAAAAGACACAGCCCCTCCCTTC  
 AACCAGCTCTAGTTGAGGTGGCAAGTCAGTGTATAATCAAGTAAATGCAAGACTGTGACTGAAAAGGGTGACCA  
 CAGGGTGTGATGGCCACCCAGGGCTGTGGAATCAGTCCCAAAATGAAGAATGAAAGCAGGGAAGGGTAATTCAGAAA  
 GAAGAAACAGTTCGCATAAAGACCCATAGATAAACATCAATCAGATGTGGTTAAGACAAAAGTAAGTTTCTGGAGGC  
 TGAGGACCTTCTCAGCTATATGTTTGCAGTGTGGTATAGGGCTTTATGCATCTACATGGAAGACAGAAAGGGCCA  
 CATCACAGTGGACAAGGCAAAATGAGAAGGAGGCAGTATCAGAAGATGAGGGTACACCGGAGATCCTAGTTATATATG  
 GGCATTGTGTTTCACTCAGGAGTTACTGAGTAATGGGACCTTGACTCAAATGAATCTCAAGTCTGTTTTTGGCCTAAT  
 CTTGGTTTTAGGACTAGGATTAGCATAACAACCCGACTAGGAGCTAGTTATACGAAAGGCTGCATGCGGACTGTAT  
 ACAGTTCAAATACATACTGTACCTTGCAAATAGGTTACGTTTACTTCTCAAGACTGCCAATCTCTGTGCTATAA  
 TCCTTTTGGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTGTCTCACTCTGTCTCCAGGTGAAGTGCCCTGGGATGATCTAAGC  
 TCACTGAAAACCTCCGCGTCCCAGGTTCAAGTGATTTCTATGCCACAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGTGCTC  
 TGGCGCCACCAGGCCCTGCTAAGTTTTGCATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTTGCCAGACTGATCTCAA  
 ACGCCTGACCTCAAGTATCTGCCCCTTTCTTTGGCTTTTAACTATAGAGCAAGGGTCCCCAGCCCTGGGGCC  
 ACAGACCAGTACAGGTCAGTGACCTGTAGGAACCGGGGCCCCACATCAGGAGGTGAGCTGCAGGGCCCGCCAGCATT  
 ACCATTGAGCTCCACCTTCTATCAGCTCAGCAGCGGTATTAGATTTCTCATAGGATCACGAACCTATTGTGAACCTG  
 TCCACACGAGGGATCTAGGTTGTGTGCTCCTTATGAGAATCTAATGCCTGAAGATCTGAGGTGCAACAGTTTTATCC  
 CCAAACCATGCTCTCCACGCACCTCTCCCCACAACCCACCCGCCCTGATCCATGGAAAAATGTCTTCTCTATAA  
 ACCAGTCTCTGGTGCCGAAAAGGTTGGGGATTGCTGCTATAGGGCGATGGTTTTCACATTTGATCCTGCATCAAAAT  
 TTCCAGGTGACTCATTTAAAATACTGATTGCTGTGCCCACTCGTAGGAGTTCTGATAAGGTAGCTGTGGGGTGAGAC  
 CTGAGAATTTACTTTTCTAATAAGTTCAGGTCATGTGATATTGCTTTGATAACCAAAGCAATATCAGCTTTGGT  
 TATCAATATATAACCAAAGCCACATAGAGGGGGAGAAGTTCTTGGGTTTAGCCAGGTTTTACTGCGACCACCAAAA  
 ATTGCTGGAGCTTAACCATGGCTCAGAGAGTTATGTTCTGTTCACTCTGTAGGCTGCTATTCCTGTACCTTTTGA  
 ACTATGATGGAGGGGAAGAGCTGCCAGCTCAGGAGATTTCACTTTTTTCTCTGCATAATGAAAATCCAGAAACACA  
 GGGTTTTGGGAAAGCTATAGAACAGATCATCAGTATCAGTGTTAATAAAGTAAAGCAATAAACTTTACTGTGTAA  
 AATAGGATACTTTATATATAAAATTTTGTCCCCTTCCCCACCTCACAGGCCAATAAAAATAATACTTCTTGTCCC  
 TGGTGTAATGTTATTTGAAACCTTTGAAATGTAGGAGAGGCTGGGCTTGTAAAGTTGCAGAAAATGCTAGCCTAGG  
 ATGAGAAATTTATGGATAATCCAAAATAGATGATTTTACAGTTATAAGCCTACGTGAACCTTGGAGTGAAGAAAC  
 ACAATGCCTTTATAGTCTTCTCAGTTGCTCCACATGCCCTCTGAGATTCTGTTCTGCCAGCCTCTCTGGTTGTAC  
 ATCTCTGGGCATTAACAGAAAGTTACATACTCTTTGTCTCTGATGATAATCCTTCTAGGTCATATAGAAGATCCC  
 TATCCAAACCATCCCCAAACAAACCTATTGGTTAAATATTTTTCTCCACGAAGGCACTTTCTTAGATTCTAAGTGC

[0362]

CCTGTAGGCAGGCTTCCCTCTGATTGGGAGAGTACAAATTGCGACAAGGTTAAATCATAGCCTGGGAATTTGACC  
TAAATTCACCTCTTCTCCCATATGCATTTCATGAACCTTCTGCTGGTTTTTAAAAGAAGCTACTTAATGTCAGCTCGA  
AGAGGTTGGAAGGGGTTAAAACATGAGCATGGCAGTAAGAAGATTTATGAAGGATCTGAGAAGATTATGACTTGAT  
CAGATGGTATTTTGTACAGCTAGCCACATTTGTGAAGACTTGAAGACTAGGGAGGCTTGTCCCTTCAAGAGGGGGCAC  
TGCTGGGACCTGGATTCTGTGGAACCGTATTAGTAGAATAAACAATAACCTTTGCTTGTATCAAATGAACCTTCTATT  
CTCATGTGCTTTTGACATATTTTATTAATCATATCACTGGGACCTCCTTGTGAAAGATATCTCCGTTCCCCATT  
CTGATGACTCCCAACTAGGAGTGAGATCAAATGAAGATGGCATGGACCATTTCTCCATGTGACAGCTCTCTGTGGTT  
GCCTTTTAACTTCTAATGCCCTTTCTCTAAGAATTCCCATTGTGCTGCTGGCACTGGTGTGTGATCAATAAAAA  
ATGTAATGGAGTGAGGCTTAGAAACATGAGGAAATTTACTCAAGCTATCCATTTATGATGTGCCATTTGTGTGT  
CAGGGAAGAAAACTTTTCACTCCCTCTTAGGTTCACTTGGGGGGCTGCAAAATAAAGTACGACAGATAGA  
TTGGCAATAGAAAAGACAAAAGTTTATCAGAGAAGTATGTGGGAGCTCACAGAAAACATAGCTCAATGAAGTTAGAA  
TTTGGGCTTATGTACTATTTAACAAGGTTTTGAAAAGAAGAGTGTAGAATTTCAAGCCCAAAGTTGGTGGGA  
AATATGAAAAGAACTAATGAAAAGTAAATGTTTTGTTTAGTAAAGTCTGTTTATGTAATTTCTTTTCCAGCGACAA  
CTTCTCATCTCTGGTGACAGGAGTCACTCTTACCCTGGTGAAGAACTTTCTTAAAGGAGGATTTAAAACAGT  
TGAATTTTCAAGAACTTTGCTTTTAGGCAGATAGGGGAGTACAGAAAAGCCCTTCCCGTATCTGTTGATCC  
TCAAATGGCTTAGCTCAAACAATTTTACATCAGATGGCATAATGTAGATCTTCAATGTGTTCAATTTATCC  
ACAGATATTTGTGAAGTACATGATATATGCCAGGTAAGTGGGATACAAGAATACATAAGTATGTCCCTAGTCTCGTA  
GAACCTACACTCTAGTAGTGAGCTAGAGAATAAATGATATTATTTATATATGCATACACATATGATTTTCAGATAGT  
GATCCATATTTGAAAATAAAGCTGGTTAAGGGAATAGAAAATGATATTGAAGGTGGACTTGTTTAGATTGGGTGGAT  
GGCATGGCTTCTTAGGGGGCAGTATTGAGCAGATATGAGAGCAGATATTCTCAAATTTGGGCAAAAACATTCCAG  
GCAGAGGAAAACAAGGGCAAGGGCACTGAGTTCAAAAGAGACTTGACCTAGCCAACAATAGCAAGGATTCCAGTGTA  
AGAGAAGTGGGGAAGGAGGAGGTGCAAGTATAGCAAGGGCAAGATCACACGGGATCTTGCAGGCCGTGATAAAA  
GAATTTAACTCTTTCATAATTTTGACAGGACATCATTGAAGAATTTAGAAAAATAGAGTGGAGATACCTGATCTGCT  
TTCTTCAAAGAGTTCATTCATCTGCTGAGTAGAGGTTAGACTGAAATGGAAGCAATAGTGAATACAGGGAGATAG  
CACAGGAAGCCAGTTACTAGTCCACATCAGAGGTGGTTCCAGACTAGGGTGGAGTGGTGGGTCAGTCCAGATACTCAGGAGCTG  
GTATTTAGGATACATTTTAAAGACAAAGCTGACAGGATTTGCTGTGATGAATTAGATGTAAGTATGAGAATAATTG  
AGAATTTTCTAAGTCTTTGCTGGGAAAAGTGGAGGAGGAAAAGTTAGGGTACAAGGTGTGATGAAATCAAGA  
GTCTCTCTTATTATCAGAGTCTCATTAGATATCCAAGTGGAAATGCTGGAAAGAAAGTGGGTAGATCAGTCTGAAG  
CTGAAGACAGATACTGTGACTGGAATAAATAACGTAAGAGTTGGCCGGACACAGTGGCTCACTCTATAATCCCAGCA  
CTTTGGGAGGCCAGGATAGGAGAATTACTTGAGCCAGGAGTCCAAGACCAGCCTGGGTAACACAGCGAGACCTCGC  
CTCTACACACACACCGCGCAAAAATAATCGGGTGTGGTGGCAGATGCCTGTAGTCCAGATACTCAGGAGGCC  
GAGGCTGAAGGATCACTTGAGCCTGGGAAGTCAAGGCTGCAGTGAAGCCGTGATCACACCGCTGCACTCCAGCCTGGG  
CAACAGAGTGAGACCCTGTCTCAAAAATAAATAAATAAATGTGGCAGTCATAGGCCCTTAGATGGTTTTTAAAGA  
CATGGGACTGGATGAAGTCTTCTAGGAGGAGAGTTTGGGAAAAGAGCCCGAGAATTGACTGCACCTTTCAAAACAGG  
AGGAAGAAAAAAAATACTCAAAGGAGACAAAAGCAACTTCTGTGATTTATAGAGAAAACCAGGCAAGTGGGATGAAG  
AAAGTCTTCATGATAGAATCAAAAACAGTGTCAAATGTTGAAAATACAATTAGACAAAACAAAAGAAATAGACCAT  
TGGTTTTGCAATATGGAGCTCATACTTGACCTTGATAAAAAGACATTTTCACTGGGAAGCATCAAAAACACTATT  
TGTGGTAGGTTAAAATGTAGTAGGAGGTGAGGATATACAGACAGTGGCTTTCCTGTGCAGATACTGCTGCTCATGC  
ACTAATTTAAAGACATTTGTTGAGTATCTACTATGTTGTATCCATTGCTAAAATAGTAACAGCTGGGTTTAGTCAGGT  
AGAACAGCATCAAAATCATTATAGTATCCCAAGATAGGTACAGTAAAATCTGTGAAGGAATCAGAGTAGTCTCTTCT  
CCAACAGAGCGTAAGACCCAGCTTACCGGAGAAGTGGTAGATTAGCTCATCTGGGAGGCTGAGTAGAAGCTTGTCA  
TTATAGAGGGAGAACATCAGAAGTGTGGACAACAGCTTGAATAACCTTGAAGGACAAAAGAGGACGGTCTGCCCTG  
GAAATATTAAGAAGTCTCAGATGATTAGACACAAGATATAGGGGAAAAGGCATAAGGTGAATGAGTCAATGAGGTC  
AAAGAGAAGCTAGCTGGAGGAACAGGCGATCATAAAATGAGTAAAAGTATATATTCAAAGATCTTTTTAGAAAGGGC  
TACACAGGATGGATAAGGGGAGAGAGAGTTGAGGCACAGAGACAAATTGGAAAGGTGCAATCATAACCAGAGACA  
TGAAAACCCATAGAAATCTGATGTAGATTATGTGGTCCCAAGGTTGAACAATTAAGTACGCTTTCAGTTGTTATG  
CCCATGATATTAACATATTTATAACTGCAATAAGTGCTGAAGCTAAAAGATAAATACAAAACATGTAATCTTATTC  
TGTGAGAAAATGTTGTAGCTGGAAGTTAAACATGTTCTTAGCTAAAAGAAAATATGTTGTGATCTGGATTACTTAA  
TGTTATAATTTAGCAACAAAATGTTGACATTTAGCCTTGCAATAATCAAAAAGTAGCTATTCAATAACCACATCT  
CAGAAAAAAAACAAGAAAATATTAGAAAACATGATAAATATCGTAGTAATTTAATTCAGTATTCTATTGTTTTATT  
TGGATTTAGGAAAGGCAGAAATGTTGAAATATTAATATATATCCCTGTAATAATATAATTTGTGCTGAGAGGTAGG  
AATGAGGGCATGAGGTCAAAGTTGATAATGAACCTCAAAGCTATAACTATGATCAGGAAATAAAATGGACAATA  
AATTCCTAGAATCGTCAGGAGTTGCTTGTGAAATCGAGAAAAGGAAAGGATATACAAAAATAAAGAACAGCCAAATG  
CTCTCAAAGGAGTCTAATTTTATAATAGTCTTCTGTGTAGAGCTGAACCTTCTGGTTTAGAAGGACACTCTGTT  
GCCTGGAAAATAGGGCATGGAAAAGTCAATCAGAGTCAAGTATCTTCTTCACTTCTCCCATGAACGAAATCAGAGCCCT  
GAAAAGTCACCTGTGTTGCTGTATTTTATTGCAACTAAGATGTGCATTTTAAATGATACATAATAATTGTACAT  
ATTTGTGGGATACATGTGATATTTGATGCATGCATACCATGTGTAATTATCAAATAAGGATATTTCTGTATCCGTC  
ACCTCAAACATTTACCATTGCTTTGTGTGGGAACATTTACAGTATTTTATTATAGCTATTTTGAAATACAAAATAG  
ATTGTCATTAACATAGTCAACCCTACTGGATGCACCTTGTTTTTAATTTCTGAAAACAGATACGCTCATAGGTTG  
ATGGTGTACAGCTGTGCATTAGTTATTTGCTGTGCAGGTGCAACGTAACCTATTTCATATTGTTGTCAATTAAT  
TAAATAGTTACATTTATATGCGTTTATTATACATAAATAACACAATATTGAGATAGTTGAGCTTAGTGTGTTGAC  
TCTGCTGTTAACTAGCTGCGTTACTTTAATTTACTTAACTAATTTGGCTTTCAAATTCCTGATAAGTAAAATTACAA  
CATGAGTTTCTCTGCTATAATAGCCTGAGAAATCGGTGAAACACATGAATTCAGATGTTGATGCTATTTAATAGCG  
GGATTCAGATATCTACTTGCCATTATGGGAGGGAGAGGAGGTGGACTGGAGGCTGTGATTTCCCTAGGAGGTTG

[0363]

TTAAAATTGGCCAGGTGAGGAAAGCTGAGACAGACCATAAATATGAAGCATGATACCTAGCCCTCAGTGTGAAAAGA  
AAATCAAATCTCATCTTTGTGGTCTAAATATCAGTATGATACAACTCTCTGTGTAGACATACTCTGCCCTATTGT  
TTTCTTTCTAAAAGCTAAAGCCCAGGTGTGATCAGTATCCCTCCGTTATTTACAAATTTCTGATGATGATGATCTTC  
TAATATCTACATTTCCATTACCATTACCATGATGTCCAAAACCTATTATAATCTATTTCGCTCCCAAGTGCCATGTTGTG  
GTCACCCTATGCACCCCTAAACCCACCATATGACCTTCCCGCTGCTACTTGAATACAGTIGGCCCTCTACCTCGTT  
GTGCTTTGTCATTTGCCATTTAATTCGCTTTCCATTTCTCTAAAATCAGTCTTTTCGCTGGACCAGCAACATCAGCACCA  
TCTGGGAATTCATTAGAAAATATAGATCCTCAGGCCCTCATCTCAGACCTGCTTGATCAGAAAACATTGGAGAGTGGAGA  
TGAGCAGCCTGTATTTTATCAGCCCTCTAGGTAATTTGATGCACACTAAAGTTTGAGAACCCTGGTCTAGAGCAT  
TCTTCTTAACTCTCTCTAAAATTTATTAGAATGAATTCGAGGGACGGGATCTCCTTGAAAGCCAAGAACATTTCT  
TTGTCTCTTTCTGACTTCAGGGCGTAGTACACTTTTTGGCCATAAATTAAGCTCGATAAATGCATTCTATGCCAA  
TAAATCAGCTAATCAAATATATTATTCATGCCCTTGAGGTAATCGAAAATTTGTTGTCAGAAATGTAATATATAACTAT  
AGAGTAAACAGAGAATAAATTTATTGCCATAGATAATAAAAACAATATCCTCTGTATAAATAAATCTAGCCCTGCTCA  
ATGGGCAAAAACGGGACTGGGGTTTCAGATTTTTAAAAAGATTATTGGTAATTAATCACCTGGAGAAGCATTGCTG  
CAGAGATGGGACTTGAAGCATCATAATAAATGTTGTTTATTATGATTCCGTCAGAGCTGATGGAATCACAGGGATT  
GTGTGAGGTATGGAAAGTGGTTGACATTGAATTCAGGCCTGACAGTGGGACTTGATATGATAACAAAAAGAAAAG  
AATGCTGGGGTGGTAGCAAGCTCTAAATTTAGACAATCTAGGCTTATCTTAAGGAGAATATAGATACAGATAACTG  
AAGTTTGTATAAAGGAACTGGTGTATCACAATAGTAAAAAGCTGTAGTTAGTCTATGCAGCTATCAGTAGCCA  
CATAAATCTTTTGGGCAAAATACATTATAAACCAAAAGAAATGACATGGCTTATCTGTAAACAAAGTGGCTCATTTGTT  
CTTTATTCTACTGTTATCTTAAGAAAAAATTTTAGTAAATTTGTTATGCTATACTCAACTTCAAGAAGGGATAGC  
GCTTATAAAAAAATTTGTTAAAGAAAACAGGCCATTTCTCTTTGGGAGAAGCCACGGAGAACGAAAAGAAATGGAAC  
GTGTGTTCTGCCCAGATGGCAATAAATGTAGGGTAAATTTCTGCTTTTAAACTGTATTTTCCATCCCTCTG  
TATATACATATCTTAGGACTGTTATAAAATGCTGCAATGCGIATGTGAAAATGGAACCTTATTTGGGCTGTTTGTG  
GACCTTTAAAATATATTTGTTGGTTTGGGGTACATACTAGCTATGCAATATAATCCGCATTATTTCTTATGTAAACA  
AGGATAAAGCTTTTCCAGTCCAGACATTTATTTGGTACAGTGTGTAAGAAATTTTGTAGAAATGTTCTATTTTACTTCTGAAT  
TGTATTCCAGAGATCTGCCTTCAATGTTGGATACTTCCACTGTAATATTCTAGGAGATGCTCACTTTCTTTTTCAGC  
ATCTGACACAGTACCATCTGCCTCCTCTTTTCTTGCCACAAGTAATAACAATTTATAAAGGAGGATCACATTACAG  
AATTATAGGTGGTAAACTTCTACCACCAGATTTACCAAGAACCTGAAACACATTTTTTCAAAGGAAATAGAATG  
TCCTTCTGTGACTACATCGGAATTTGCTTGCAGCATTAATGCTTTTTTTTTCCCTTAGTGTAGCTAGCCATGTGG  
AACTGAAGCCATTAGCCAGCTCCTCATCTATAAATGCTATTTACCTGGGAAAAGAGGCAGAAAATATACTCTCTTCT  
CCAGTTAGAGCTTAAAGGAAGAGAACAATATGGGTAGTTGGTGTGTTTACCACAAATTTGATAGAATCTCTTTTAA  
TGCTAAAACCAATAAATCTGTTTATATGACTTCAACATTGACTATCACACACTGTTGATGATAACAGAGTGAAAAC  
TACCTCTATTGGATTTAAGTGGGGAATCTATGCTCATTCTCATCTTTTTTTTACTGTGGAACTAGTTGATTCCAG  
GATCAGCCTTAGCTCCAACCTTGCCACACTTTGAGTTTTGGTTTTTCACTTGCATTGTACAGGAACTTCTATAGGA  
TAAATCGAGGAAGATTTTACTCTGCAACGTGTTGCAGAATTAACATTTAAAGTGGCAAAACCTTCGTGTGATAGTT  
GCTCCCAGAGAAATGTAATAATGAATGAAGGCAGCACCTAATAGGTAACAGCAGCCAATCAAACAAGAACAAAT  
GAAATTTGACTGGCAAAATCAAATGAAAATGATAAACGCTGAATCTCAGAATATAGGAGGATGATAGAGAACTAAG  
CTGTACTATTATAAAGTATAGCCATTGAAAATAATGACTGGTTAATTTGGTTTTCTTTTACCTCATGGATGTGAA  
TGGTTAGATTTTGAATGTTGGTGTATTTGACGTGTGTTTGCAGAAAGTTGCCTTAGTCCGCTCGCATTTAGGATAA  
AAAAATATTTTAAAGAAATGTTTAAAGAGATTATGTTGGAGACATTAGAAAACAAATAAATATGACAGAGGGCAGGACT  
ATCAAAATATAATAGAAAATTAACCCGCTCTTTTATGATTTCCCTCTTTTTGGCATTAAACACAAAACCTTTATGAT  
TACACACACCACGCTCCAGAAATGCTTAAAGGAAGATGAGAGGAAAATCAATAGAAGTAGCAGGCATTTCTGTG  
AGGACAGCAGAATGATCATTCTCTGTATTTTTTTTTTCAAAATTTCTGTATCTGTAACAAATGCTTTTCCAGC  
TCTAATATTCTGTGATTTGGTAATTTCCGCACTCAGATTTTCTTAAATGAATTTGTATGATAATTACCTATTTTTAT  
ACCAGATATTACCTGGCTCTAATTTCTTTTTCCACCTAGGAAAATAAAGTATCGGGTGAATTTCCCATTTTCTTATG  
TTATTGATACAGGCTCTGTTGGATATCCCCAGGATTAACCTTTCCTGCAGCATGTTTCGATGTTGGCTTAAAGAAGAA  
ACCATGTATCAGAGCCCTTGTCTATATAGACTTTTAGATAAAGAGAAAATACATATCACAGAAATATTCTGGGCGCA  
TAGAGTCTCTAAATGCAAAAAAATTTGATTTGATGCTGTTGATCTTCTCAGATAGATTGAGTGTAGAGAGAGAG  
CATTCCAAAAATGAGCAGAAGAAAACACAGTCTGAATCAAATAACATGAAATTTAGCTAACAAAGTAAATAACACTT  
TTTTCAGAATATGCAATAAATATTGGTTTATTATGAAAAATGATAGGCTGATAGATGAGCATAGAGAAAAAATAT  
AAATATCTCTTTAATATCACTTTCCCGCAAAACACTTTTAACTTTTGTATACATTTTCAATGTTCAACATTTCC  
TAATAGTCTTTTTTCCGTATATAAATATGAATTTTAAACATTCGTATGTTTATGAAAAGGCAATAAGATACTGCT  
CTTTTATAACAGGCTTTCTGAACTTCAACATGCAGTGTATTTCAACATGCTCCTTGTGTTCTTAACTAATAAAAA  
ACCTCAGCTTATTTAAAAAACCTCTTAAACATAATATCCATTAAGAGAAGAGGTTGGGGTAGAGAGTTTCAGACT  
ATCAATATCAAAGTTATATTTTCTGTAAGTATTTTAAATTTTAAAGTGTAGCTATAGGTATATGATATAAACAAT  
AGCAGAGAAAAGATACCACCTTTGAAATATAGTTTTCTTGGTTCCATGAAAATGGCCTCCTTTCTTTTTGGCAGTCC  
CTCAGTATCATTAACTCATTTTTCTGTAAATGCCATCATTTGATCAGATGCTCAGGAAAAGGCCTTTTCTCTTT  
TAAGCTAGTGTGTTGTTCTGTTCTAATTTTATGGCAATTTAACGAGTAACAATCCTGTTCTATAAATACTGTTTCC  
TAATTAATCTATTGCAATCTATCCATGAGAATTTAGATGACTTTCTTTGTAAGAGAAATCTCTGTAGCATGAGATTC  
TTCTTTGCTCTTAAATTTCTTTTACATTTTACATTTTAAATGACCTGATAGTATTTGTTGTAATTTGTGATTTT  
TTAACCAATCTTACCITGTTGAACATGTAAGTTGTTTCTAATATTTGCAATGATCAAAATGTTGATCCAATCTCACT  
AAAGCGTTAAGAATCTAAAAAACAACAAAGAACAAGTTGGCTGTCTCTGCTTGGACCACCCGTTAGTTACT  
ATTTCTTGTGTTCCGGTCAAGTTCATCTAAATCATTTTCAGTACAAAAATGTTTTTAAAGTTTGGGACAGGGG  
TAGAGAAATGCAATTAATCTCCTCAAGGCAGTCAATAGAGCAATGAGTATCATGTGAAATAGTTGTTACTTGTAAAGT  
TATGGGCATCAAACCCAGTCAATATGTTTCTGGAAATGAAAAGTCCCTGGACATTCTAATGATACTGTTGTTTCC

[0364]

TTTGCACCTACTGTTACCACTACTTTGATCTGTCAACACTGCCCGTAATGGTTAATTTTGTGCATCAACTTGACTGG  
GCTACAAGGTGCCAGATATTTGGTCAAACATTATTTCTGGGTGATTCTGTGCAAGTGTATCAGATGAGATTAACAT  
TTAAATGGTAGACTGAGTAAAGTAGATTGCCCTTCTAATGTGAGCAGACTTCATGTAATTAATTAAGGCCTGAA  
TAGAAGAAAAACACTGACCCTCCCTGAGCAAAAGGGAATCGTTCTGCCCGACTGCCCTTCAAACCTGGGACATGGGCT  
TTTTCTGCCTTCAGACTTTAACCACAATATTAGCTGTTCTTGTATCTCAAGTCTGCTCTACTTCGATTGGAACACTAC  
ACTATCAGCTCTCTCGGGTCTCCAGCTTGCTTGTTCACCCCTGTATACCTTGGGAGTGTGTCAGTCTCCATAGTTGCCT  
CCATAATTGCATGAGCCAATTTCTTACCACATACAAAACACACACAGAGACACACACACACACACACACACACACACA  
CACACATATAATTATATATGTGTGTGTATACATATTCTCTTATTCTTTTGTCTCTAAGGAACCCTAATATACTC  
CTTATTACTCTTTCTACTGCCTTAGAGATCTTCAAGGCCAAGAGCGTAATCCTCCATCTGGCTCTTTTCTCTAATC  
ATTAATGATCAACTCATAGCCATTTAGCTCAACTAAAAATAATTTGTTTCATGAAGCTTTACACTCCACATACTGAG  
GAACGTGGTACCTAAGATCAAACAGTCACTGCCTCATCAAATGCATTCTCTTCAACCCCATACAAATGTCCCCAGA  
TGGACTCACACCAAAAAATATTAGATCCCATTGACTTTTCTGCTTTCTCAAGGATCATTGCAGAGCTTGAAAAAG  
ATGGCTCCTCCTTTGCTTAAGCAGGTTAACTTGGTGTAAAAGTACATGTAAGATTTGGCACAAAGGAAAAATAATC  
AGTTTTGCCTGGGTCTAAGAAACATTTCCCTCTGCCTCATGGTAATGTACCTGCCAGTTGATTGCATTACTCAAG  
TGGAGACCATGAAGTGAAGTGGTAGAACAAGAAGAAATCCCTATAATTTTATTAAGTATGGTAAAAATACAGATAT  
GTAGAGAAATGACTGGGATTAGATGGAGCAAAACATAATTCGAGATCCTGATACAAATGTACTTCTGGCTCAAGG  
GAGGGAGCAGAACATTTCCCTGCTACATGGGAATAATAATAATGCCTGATAAAAAATGCAGATATATCATAGACTACA  
GAAGCTGAAGTGGATTCTTATGGTCCCCTACTCAGACAGCCTCTCCTTCAGATGAAGAACTGAAGCAGAGAAAGCT  
CATCCTAGTGTTCATATTGAAAAACCCATTCAAGTCTATTTTAAATAACCTGTTACCAAAAATGAGGAAAAATAAT  
AACTTTAATGTTTCACTTTGCATTACCCTTTTCTGACTAGACTTCTATCCTTTTCTTGAGTTGAGCTCATTAACTA  
CTATGAAATATGGTTATGGGTAGAGGTTAATTTTATACCTGTCCATCTTCTGGCATCTTATTTACTATAAAATCA  
TTTTTAAATGGCTTCATTTAAAAATATATTTCAGTTGACATTTTAAAAGACACATCATTATGTACTACAGAAT  
ATGCATTTTACTCTCCTTTATTAATTTTATTTTCCAGGTAGACCAATCAAATGAATCAGAAATTTCTGGTTA  
GATCTATTAGACAGCATAAGTATGTTTTCATCATAAATTAAGATGAAAACACAATTTTACTTTAAAGTGTGAC  
GTTTCCAGCCTTTATAAAGTCAACACTTAATCACACTGAAATTTGCAGGAAAAAATTTTGAAGCCTTCAATTTAT  
AACATTTTTCGGGAGAAAAAGCCACTTTGCCGCAGAACTTTCACTTTTCTCTCGTGAATTAAGTCTGATACAAAT  
ATTCATTATGGTGAAGTTTAAACATAATAGAGTCTAGCTACTCCACAAAAATACTATTCAATGAGTTTCTACATTG  
ACATCTAACTGACCTTGAATTAATGTTGTACACGATCCTTTTATATATGCTGGATTATCAAATATGACTTATAG  
CAGTATAAAGACACAAAGTTCTGAAATGTAATTTATAGCCATGAAAAGGAAGTGGACTTTGTGTGACAGTTAAATTT  
GAAGAGATCAGGTGATTATTATGAAGCATGAATAATAATGCATATTAAGTCAAGTGTGTTTAAATCATTAAAT  
TATGTTTATAGAAGAAAGTCTACCTCTATCATATGGGCAATAAAAATGTGTATAAGAGCAAAATTTGTGTATGTGAA  
ATAACTCAAATTAACCAGTTTTCCACATTAATCTTACAGTTTTTAAAATTTAAATCATTAAATGTATCACACAT  
AGCTTTATTCATTTTAAAGCTATAAATGTTACAATTTCTGTTTAAAGCTGTTAATATAAGCTTTGTAAGAGCAATCTG  
TATAAATATAGAATTGTCATTATTTACTAATAGCTACCATTTATTTAGTGTCTGTGAGTGCAAAAGTACTGCACTG  
AGATCTTTGCATATGTTCTCTTAATGTTACAATTTTACCTGAGGCATTTCTGTTTCTGCTGGAATATGGTCTCTCT  
GAATGAAACAAGGGAGGCATTTTGGTGTGTTATGATGAAAGGTGGACACTGCTGGCACTAACGTGTGTTGGTAAGCG  
AATAGACTCTTCATGATGCGTAAACAGTGTTCCTCATACCCCTGCACATTCAAATAGAGGAAAAACCTGTTTATAG  
TTAATTTCCCCTAGAATGTAATCCATTTAACATATAAACACAAAAGCGTGTGTTTGTGTGGATGTTTTTACTGGAGC  
AGGGAGACAGGAGAGGAAATGCAGTTTGTATAGTTGCTGAATTTTCAAGAATGCAGCAATTAAGAACAATTTCTA  
GAAGTTTCTAGGAGCTCTTTCCATAGCAGAAAAGTACAGCTTAAATAGCCTTGCAGACTCATGGTACTGAGTGTTC  
CATACAACCTACCTATATTAGGGGACATTTGAAAAATTTACATTAAGGGGATTTTAAACATAGGCGCAAGTGTCT  
TGGCATCTCAATAGGTCTTCTGGTGTGGCCATGAAAACATTACACAGTTTCAAAGTATTTAAAAATAAAATAAAAC  
ATATATGTTGTGTTATGAATTAATTTCTTTCTTTTATATGATGGTTAGATCACTGTGCAGACAAGTTTATGAGA  
TCTATTCAATTTCAATTCAGGGTGGTAAATGAGGGTGTACTAAATGTTGGTCTAAAAAGGGAGACATTGGGTATTA  
CAGAATTCAGAACAGCTCTAAGCCCTGTGCACATTTAGCATTAGAGGACACAGGCAAATCTGGCCTCCAGTCTGGC  
AGCTTCTTCACTATGTATATGATGTTGGGTGGGTGCTTTACCTCTCTAGTTTTACTTTTTATTCTAAGCTAGGGC  
TATTCATAGTTCTTTATCATGTGGTTACTGTGAAGTAGCAAAGCACCTGACATAAATAGAGCAGATAAAATGCTCAA  
CAAATATGCTTATCAGAAGGATTATGTATTACCTCCGAAATACATCAAAAATATATTTTCCAATTCAAAGAATAT  
GTAGTACAAAAATCATGCCTAAATTAACAGAGTTGCAGTAGCCCAAGGAGAGAAGATAAATCATTATTGATTTCTTCT  
TCCTTTTGTGTAAGCAGTTCTCTGTCTCTGCCTCCTCAGTTGTTGTCCATCCCACTCCCCACTCCCAAGCCCTGAA  
CTCTGAGGGGTTTGTGCGGTGGCCGTTCTGTAGTCAATGCTGTCCAATGATGAAAACACAAAATACTGCAACAGA  
ACACTATGCCTGTCAGCTTAGCTCCCTTCTTTCTGCTAAATGACTCAATCTTATTCTTTTGTCTAAAGGATATC  
CTAAATGAATAGCCACTGGGGGAAAAAAGGTTATATAAGATTGTGCACTGTGTGAAACTGATGCAACCAGATCAAT  
GATGTGAATTTCTCTTAACTATTTACTGGGATCTAGAAAACAGGCTCTCAACTTAGCAGTGTTTACGAATATAATAG  
GCCTTCCCTTATACATACATCTGAAGCCAATCTGAGTCAGGAAGAGTCTGTTGATGATAAAATATTTGAAAACCTGCA  
TTTTGTTCTATTAAGCAAACCTGTTTATTAATAGTGTGCCTTATTTTTTAAAGCAAACATTTATAAACAGTAGTCAT  
TACAGGCCTTCAGTGTACGGAGTGTCAATGTTAGACCTTTAGGAATCGATTGTTTCTGTTGAGCTTCGGCTTATA  
ATTGAAATGTCATCAGAAGGAGTGTAAAGACATAGCTTCAGGAGAGGCCATTTATGCGCTTTTGTTTTCTAGCTAAGT  
ATAGAGTCACTGTGAAGAAAGATTCTTCTTCTAGTAAAAATCCTTTAATGGTTGGAATAACACTTGATATTTAAT  
ATTTCTTTCTACTTTATATCCACATTTATTCAAGTGTCAACGCTGTGGGGCAGCAATGAAGCACTTTATTTCAACA  
TATAGTCTCATATCTGCGTATGATATTTTTCTATTCTAGTATGATATATAATGATGACTTTTAAAGTACAC  
TGTATTATATTTCACTGGAATAATGATTAGCTATTAATAATTTGAACACTATCCAGGAAATTAAGTGAACATGTCTTAC  
AAGATAAACCTCGTATGATATTGTCTCAAATAACAGTGTCAACCAAGAAGAGTGTACCAAGTTCAAAGTAAATCA  
CAGGGAGTAACTAAATGCAGCTCCGTTGGGTTAAAAATAGTTTCTCTAAATTAATGTTCCCTAAGTTTGAGATCG

[0365]

ATTTCTACAAGGGGATAAAAATGTTTTTATAAATCTCAGTGATAAGTCATGTGATTAAGAACCCCCAACTTTTTTTC  
 CAAAGACATTTGCATCTCTGATCAAAAATAACAAGATCCAGTCTTAGTTATAAATTTGGGGAATTTTCATCAAAAATAAG  
 GAGCTACTCGTTGCATAAGAAGACTAGTACAACCTAAAGCCAATTAATTTCAATGAATGCATGATCAGCTCCATTG  
 CCAATTGAGTGTTTTTCTTATTCATCAGAAGATGGGTTCATCATCGTGTTCATATCAACTGTTCTCAAACCATATT  
 GCCCATTTAAATAAATATAGATTTGTCTCGAAATCTAAATTCATGTCAATTTTATAAATAGCCTATGGTCTTATT  
 TATTACTTTAAAATATATAGATATAAATTTTTTATCTAAAGTAACTGTGTTATACAACCAAAATTTATTCATTTAAA  
 TATGTGACTTTTTTAAATAAGTAAATGACTTATTTAAGTAAAGTCATTAATAATTTCCAGTCTGTCTTCATCCACCT  
 GATCTTTGAATGAGTTAGGAACAATACAGGAACTAATACAACTTAATTTTGATACAAAAGATGAAATCATTCTG  
 TTATTTATCAACACACTATGTGTCAATAAAATCTTATACTGTGAAAGAATTCGTCTAAGTCCATTTGCTGTGTCTT  
 GTAACAGAATACCTGAAAATGGGTAATTTACAAAGAAAAGGAGTTACTTCTTACAGTTACGGAGGCTGAGAAGTCC  
 AAGGTTGAGGGGCCACATCTGGTCAGAGCCTTCTCCATCCAAGTACTAACCAGGTGCAACCTCACTTAGCTTCCAA  
 AAGCAGATAAAGAGTGGCGCGCTTTAGGCTGGTGTGGCTGTAGACTTGTAGAGCCTTTTGTAGAGCCTTTTGTAGAGCAGC  
 AGAGCCCTGAGGCAGTGCAGGACATTACATGGCAAGAAGGCTGAGTATTCTAATGTGTTTCTCTCTCTCTCTGTT  
 CTTATAAATCATGAATCCTACTCCCATGATAACCCATTAACCTATTAATTTATGAATGGATGAATCCATTTCATAAG  
 GGCAGAGCCCTCATGATGCAATCACCTCTTAAAGGCACAATCTCCCGGTGCTGCCACGTTGGGGATTAAGTTTCCAA  
 CACATGAAATTTGGGGGACACATTTAACTATAGCAAAATTTGTAATAAATGTTATATAGAAGCAATGTTCTTACTG  
 ATTATAATTGTTATATTGGTAAAGTGTAAAGTCTTAACTAAGGGATATATTTCAGCTTATTATAATAGTTTTTAA  
 TTTACAATTCAAATATGAATAACATCTGGTAAAAGTCTTTTCAAGAAATGGGAAAATTAGAAAATGTTTAGAAGAAAA  
 TAATTCATAAATATTAAGTTCAACTGGATTCTAGTTTATGTGAAAATCTGGGAACCAATGCAAGGGGAGAAAA  
 TAGTTACAATAGCAATGGTGGAGTGAATAAAGAGCAGGTATCAACGTTAATGAGGGTGTGTATAGTTCTAATC  
 GTGCTATGCCACTACATGACTTTTCCCTGTGTGAGGTTCCGAGCTTCTTCGTAGTAATCCFAAATTGAGCTGGAG  
 AGAGGCTAGGGTAACCTACTCACGCTCATAGAGCCATAGAGTAGTAAAACCTGTATTTGAACTCTGGCCTGTCTGAC  
 ATCATTCTGTGGTCTTTAAACCACCCTGCTTCTCCATTTAAACTCCAATCTAGGTGAAAAGAAGAAAACTCA  
 GAACATGTTCTGCAACAAAATATAACAAAATATAAATGATATAAACAATTTATACATAAATCTACTTACTTTACT  
 ATGAAAAGACTCTGATACGAACATTTTACATAATTCATGCAGAAGTGTAAATCACATTGTCTGTGATGAGCTGTGTA  
 TGTATCTGATAAAATTTGGCAACCAGACATCACTCGTAGGCATAGATCTGTAACTAAATTTGCCTCGAGAA  
 ACTTAAAGAAATAAAGCAAAATGAATGAATAGGAACATGGAACGTAGTACAAGATAAAATCCCTAAAGCAATCGA  
 TGTACTTGCTGTGCGTTATTGTTCTAAGCAAAAAGAGCATGGCGAAGGGAGATGTGAAGCTAAAAACAGAATGCTT  
 AAGAGGAGATGATAGCAGGAGGGAAGCAAAGATGGGACCAAGCTCCAAAAGGCGGGCTTTGAACAAACAAAACAGA  
 AGCCTAAGCCTTTGACGGATGCACGGGATGCAAGAACTTTAGTCAAGAAAGAGGAGGCGAAGAAAAACCTCCAAA  
 GAAAAGGTGAACAATATTTAATAGGCAAAATGACAGATAGCAAGAGATATATACCATGCTATGTTTTCTCATTTGCA  
 GCTGAAGCAAACTGGGGTTATTTATGCTTTGAAAAAGCGTAAATCTAAAAACAATTTGGGAGGAAGAAGCGATGA  
 AAACACGTGTTAATACAGAAAACATGGCTCCAAGGCTTTAAACTTCCTTGTGAGATAAATGCATTTACATTTCCGT  
 AGTAGCTAATATATATATATATATATATATATATATCTGGGAAAATAATACACAGTGATTTTCTTTCTTTTTT  
 TCATCTACTTATGTGAGAAAAAGTAGGCTATCTGAAAGCTTTTCAGTAAATGAGGAAGAAAGTTAGGTGATCTTG  
 TAAATAATATATATGTTCAAGATAAATGTAAGGCCCTTGTGTAGTTTTCAAAACTTATCTTTAATAGCAGTTCTCT  
 GGGGATGGGGTAGTTCAAAGTTGAAATGTTAGAAAAGATGTTAACTTTTTTCTTTTACTTCTCCCTTTCAGGATG  
 GAATTAACAAATTTGATTACAAATAGATCTCAGAGAGAGGCAATGCATTGAATCCAGAAGTAAACATAAATTAGAT  
 CATGTTTATGTTATGCCAGAGTACATGGTGATAAAAATGAGGATAAACTGAAATGTCTGTGAGCCAGATTAGTTT  
 ATTTTATGCCAGTCTTAGGAAAAGACACATCATGGTAGGATATACATCTTTTTTTTTTTAATTAATTAAGTTTT  
 AGGTTACATGTGCACAGTGTGCAAGTTAGTTACATATGATACACTGTGCCATGTTGGAGTGTGCACCCATTAACCT  
 TTCATTTAACATTAGGTATATCTCCTAATGTCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCT  
 TGTTCCCTTCTGTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCCATTCCCACCTAAGAGTGAGAACATGCGCTGTTTGGTTTTT  
 TGTCTTGGCATAGTTTACTGAGAATGATGATTCCAGTTTCATCCATGTCCCTACAAAGGACATGAACCTCATCATT  
 TTTTCTGCTGCATAGTATCCATGGTGTATATGTCCACATTTTCTTAATCCAGTCTATCATTGTTGGACATTTGG  
 GTTGGTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGAGCCGCAATAAACAATATGTGTGCACGTGTCTTTATAGCAGCATGAT  
 TTATAGTCTTTGGGTATATACCCAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTATTTCTAGTTCTAGGCCCTGAGGAA  
 TCGCCACTGCCTTCCACAATGAACAGACACTTCTCAAAAAGAGACATTTATGCAGCCAAAAACACATGAAAAAA  
 TGCTCACCATCACTGGCCATCAGAGACATGCAATCAAAACCACAATGAGATACCATCTCACACCAGTTAGAAATGGC  
 AATCATTAAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGCTGGAGAGGATGGGGAGAAATAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGG  
 ATTGTAAACTAGTACATTTTAAACATCAATTTATCTTAAAGCAATGTTTCATAGGGCACACTGTAGGCCATAGATT  
 TGCCTCACAAATTTAAAGGCCAAGCCCTCAACATGCACAGCAGTATACTCAGAGACTATTTGTAAGATGACGATT  
 CTGGAACCTTTTAAATGACCCCAATCATAGCAATGATTAATAATTAATTTCAACATTTCTATATTTACCAAGGCAATA  
 AAGTAGACTAATCTATTTTAAAAGGGTTTTAAAATGAAGAGATGAAACAAACCAATGATTTTGATTTAACTTCAT  
 GAAAACATAAGTTGCATTAATCAGGTGATTTTGTTTTATGAGCATTCTGATTGAAGTGATCATAATTTAGCCCCGGA  
 GAATAAGAGAAGGTAAGTATGGGTATGGCACTGAATTTACTGAGATGATTATATGTTTGGTAAAGAACTTGTA  
 TTAAGAAACAAGTATGTCCAAACATTTGTGCTAGGAGCAAGCAATGCTAAAATACATGGGTAGAAAGAGAGAATGA  
 AATATCTAGAATGAGTTAGAAACATCAGTGTTTTCCAATGTGGAGCCCTGACTTCACATGAAAATTTCTATTTTCAA  
 ACAAGGTAGTTTATGAAAACCTGGACTATTAGCAAGACAGGTTGGCATGCCATCAGTATAGTACCTGGTGTAAAAC  
 AGAAATTTAATCTTTTGTGCTTTTCAATTTTATAATCAGTAAAATCCAAGGTAGGACAAAATTTTACTTTTTCTGTAT  
 AATGGACTGATATTTGAATTTATACCCAATTTAATTTTTTGGCCAGAAATATGCTTTATTGTTTCTCTAAAATGGTA  
 CTATAGATCTTTATTTATTTCTATATATTTATATGATTTTTACATATATGTGCATTTACATGTATATACATCCATAA  
 ACTATATACATATATACACATAAATTACAAATATGTGTACCTACGTACATATATATGCATATATACAGCAAAATACAG  
 GCACATTTTCAATACCCCTTTTTGATTTTTTCTTGAAGAGCATAGCATCTGAATTTATTATGGATTTATTTTTAA

[0366]

TTTATGGTCATGTTCTTTGAGTGCTTTTGGTGTATCTGGTTGCCCAAACCTCGCTAGCATTGTAAGAAGATGTG  
CAAAGCCTGAATCTAGACTGACTTTTCATATTGACTTTATTAGTCAAAAAAGTAGATGAAAATGTAACAGTCCGTGT  
TAAAAATGGGAATAAGACAGATGTTCAAGCCCTAGCTTCAGCAGTTTTTAGCTGAGATTTACTGGAAGAAAACATTT  
TCTGAACGTAAAACATGCAAAATGCCCTACGTGACAGACTTCATTAAACATTATTAATGCTATGATATAGTAAAAGA  
ATTTGTAACCTGTCAAGTGCTTTGTCAACATTAGGAATTTAGTTATTATAGGTATTTCCATATACATGTTGTATTTA  
GAATTCCTTTAATTTTATACTTAGGGTTGATTTGTATTTAACTAAGTCACTTTATATATCTGGTCCCATTATACA  
AGTATACTTTTCCTTAGGATAAGAAAAGTATCTTTTATATATGTTTATCAACCCAAATGCCCATCAGTGTGACTGG  
ATAAAGAAAAGGTGGCACATACACACCATGGAATACTATGAATCCATAAAAAAGAACGAGTTTATGTCCTTTGAAGG  
GACATGGATAAAGCTGGAAAGCCATCATCCTCAGCAAACCTAACACAGGAATGGAAAAACAGACACCGCATTTTCTCAC  
TCATAATTGGGAGTTGAGCAATGAGAACACATGGACACCGGGAGGGGAACATCACACACCGAGGCTGTGCGGAGGT  
GGGGGGCAAGGGGAGGGAGAGCATTAGGACAAATACCTAATGCATGCGGGGCTTAAAACTAAATGACGGGTTTATA  
GGTGCAGCAAACCATATGGCACATGTGTACCTATGTAACAACTGCACGTTCTGCACATGTTCCCGAAGCTTAA  
AATTTAAAAAACTTTAAAAAAGAACTGTAGATACTGATCCAAAAAATGTTTCAATTAATGGGGTTAAATGATTAT  
TTCTAAGTAGACTACTCTTGAACCTTGAATCTTTAAGAATTTTCTTTGCTATTGAAGCCATTCAAACCTATTTTTA  
TTAAAGCTGTGCTTATTCTAGTAGATTTTAAACAGTAATACCTGAATACATTAGAAAATAGCAAATCTGCATTACAT  
ATGGCATCTGCAGAGCAGAGGAGTTTGGTCATCTGGACTCATGCTAAAGTCTCCGAAAAATCCGCTTGTCTTAATGA  
TGGTTGACTCGCTAATGCTATGCGTATATAGTCTTATTTAAGTGATTGAATGATGTGGCTAATAACCCCTCTGTTA  
GATGCACCTCAGAACCCTCACCTACCTGGTCCCTCAGCTCTCCAGTGAATCTCTACTTTAAGTTTATTTCTTAACATG  
GTAAGAGCCTTCAGTTTATGTTATGCTCAGGCCCTCAGCTGTGAATAAAAATATTAGAAATGGACTTTTTTTTTTGT  
ATTTTTTAAATGGATCCCTTGAACCTTAAAAAATTTATTTTGGAGCTTTCTACTGTTATCACAGTGTCTCTCTAA  
GCATGGCCTCCCGTTTTTGTGGTAATATAATCTTACGTTATTCAAATTAGTAACCATTATTTTCTCATGGCTA  
GAATTCGTGAAACTATTAGGAAATCACTGAGCATAATGAATGGCTGTTTATTTGAGAGCTATGCAAGGCAGCAT  
AGAGTTGTATTTCTTGCAAGGGCTCTGGAGTCAAAGAGCCTGGGTTCAAACCTTGGCTCCACCATTCTTATCTGT  
GGGGCATGGGGCTGTACATTTGTGAACTTTTGTCTCCATTTGTAAGTGAGGTTGGGGGATGATTAACCA  
CAAACTCATGTGAAATTTAATGGAAATGATTTGGTAGGGGATTTATTATTTTAAATTTGGATTGCACATGAC  
ACATGTGAGGGATCATGCTATGCATTTGGATAGAAAGATGGCTAAGATATCATGCCTGACTCTAAAAACTTACCT  
AATGGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACATGGCACATGTATACGTGTGTAACCTGCATGTTGT  
GCACATGAACCTTAAACTTAAAGTATAATAAAAAAATACTTATAATCAACTGTAGTAGAAAGAGATCTGAATGG  
CTTGCCATTTAGCTAGGCACATGGTATATGTGCTTAAATCATACTAGCAGCCACTACAGTTGTCTGATTAATAATG  
AGTTCCAACCTGCACAGAATGCTTTTAAATCCATAGAAAATCAAATCAGAAACAAGTTTTTGTAAAAATTAATGTGAAA  
GGAGCAACAATAAAAATGCAAGATTGACATTTATTTCTAAATTTGGTTCTATTTTCTTACATTTACAAAATTTAT  
AAGAAAATTTCTTTATTTCTATGTGATATAAAGAAGTAAATGTACTTTGATGTGAATTTATTGTTGCCAGTGTCTTC  
AACTTTTATCCATAATTTACTAAGCACCTACATTTAGACAAAGGCATTATCCATCCCTTTGGGGAGGATTTTCCAGATG  
ATTCATACACAGACCTGGTCTCGAGGAATTTAAGATTTCTTTGGGGAGGGAAATTAAGGACTTTAACCAACTCAAGA  
GTACTTAGAGAATTTCTGAAAAATAATTTATCAATGAAAACTTGTATATTAAGAAAAGTGTCACTTCTGACTTCC  
ACAACTTAGGCTTGAACCTATGGATAACGAGATATTTCTATTACTCTCACTCAGTCACTTTTCAAAAAGTGA  
GGTACATTTTAACTAGTGAAGAATAGAGGAAATGGAAGTAGCTCGAGGCAGTGGACGATGATTCAAAAAGCACAGGG  
CCCTATTATTTGATCAAGTTATGCAACGACTCTGGGCTGTTTCTTCACTCTGGAAGGAGGAATAATCTCCAAGCC  
CTTTCAGACTCTTTTGGTAATTCACCTCCAGCACATCTTCTAAATGCCAGCATTAACTGTCTCTGATTTGTCTCAT  
GTTTTCTAGCCCCATGCTCTCCTGTTCGCCATTTACCTCATGCAAGGTACAAATACACCCATCATCACAAGACA  
CTTGCTCAAGTCCCATTGCCCCCTTGAAGACCTGCCACACTACTCTCTCAAAAACCATCATTTCTGAAAGTCCCTA  
TACAGCTCATTTGGTATTTACAGTGTACTGCCACAAGCCACTAAGCATCGTTTTGTGAATACATGACTTACAGACTT  
AGCTTGAGTAAAGATACTTGAATAAGAACACCATTTCTGGCTATCTTCTTATTTGATGTACCTTCAGGCTTATG  
AATTTTAGTATAATAGATAACCAATAATTTTCTTGGTTCTTTCTGCACATCTGAATAACCCATGCAAAGTGAT  
AGAATGTTTTTCTATAAGGAGGCTCTACTGGAGATTGTGTATTTCTTAATGCTGTGGAAGGAAGAGATGTGTATC  
TAAAAATAATAGACTCTAACAAACATTAATTTATATTCTATTATCTGTTTTGTGATTGAGATATCTCACAATAAT  
AACTAAACATTTGGCATTATTGATATTACATATTGGCCATGAATATTTGTAATGAAGAAAAATATATATACATCA  
GTAATTTCTTGGCAAACCTCTCAATTATGCAATATTGTTACATAGATTACATATCTAAGTGAACACTGGAGTTTTA  
ACAATATTGTGTGTTCTATAAATGTTTTATTTATTATGGCAATTTCTTATTGGCAATTTCAAGAACTATGTATAAG  
TTGTTCTAAAAACTATTAAAGTATAGGTGACCATGGTCACTACTGCCTACTTTGGTAAAGGCCAAATATGTGAAGAC  
TTTTTAATGTGTTAACAAACGTTGAAGGTTTTTAACTGTTAACAAATCAGTAGGACTCTTGAATTTATTTCTTAAG  
AGAGTAAATTTACAACCTGCAAAGCATGATTAACCTCTTGTAATATAAACCATCTCTGTAGTTATGTAGCATTT  
TGTTAATGAGCAAAGAACCATTGTGGTTCTTTTTACATTTCTTAAAAATAATCTCCGTAACCTCATTGATATCTCC  
AGTAAATTTAGATAAGCTTTTTTTTTTAAAGGAGGGTTAAAAATGACATTTAAACTAATTTTTCTTGTAGTTATAC  
AGATTGAACTATCTGAGGGTTTTATTGACAGTCAAAAAAATTTGTTATTTTCTGTGAAATATAGAGAATTTAAT  
CATTATCATATTATAATCTGTGGGCCATTGTCTTAAATCTAGAGGCACAAGCTGTTTTTATCCCACTGAAATAGA  
GGAATCAAAGTATGTTCTGTCAAAGCACAAAAGTGACATACTACATAGTATGCTTCTTGGAGTAGTCGTAATCT  
CATGTGTTAAATTACATCCCAAAGATTTAGATGTTTATGACTTTAATAATTTATGGTAATTTCTAATCTGGCCT  
TTGTTGACCTGTCTTGTCTTTTAAATTTTATGTTTTTCGACAAAATAATTAACATATTTAATAATCTTCAAAGGT  
GTTTTAAATGGCATTGTATAGAGATAGCTGAAGGCTTTTGGCTTCTGTGTTGTAACACTTTCTAATAAAACATG  
AATTTGCTACAGATGATCCAGCAATCCACTACTGGCATTATCCAAAGAAAAGGAAATCAGTATCTTTGAAGAGA  
TAGCTTTGTTCCCATGTTTACTGCAGCACTTTTCTACTAGCCATGATATGGAATCAACCTAAACGTCATCAGTGG  
ATGAATGAAAAGAAAATGTGGTATGAAAACAGAAATGCTGCTTTAATTTATATTAACACACTCATATTCTTCTCA  
GCTGTTAAGTATTGAGTTATAGATTTAAGAATTTCTATTGTGAAGACTAAAGTGACTATTAAGTAAGAAATTTATTT

[0367]

TTCCATTATATTTAACTTATTTCACTTTAATGTTAGCGCCAATGAGCAAGACTATTGAATACAAAACTAATTA  
AGTAGTGGTGATAGTACAGTATATAAGGGAGAACATTCTTTTAGAAAAGGAACAATAACAGGGAGCAATAGAAACAAT  
GAATGAGTGAAGGTCCTTAGTGTAAAACAGCTAAAATATAGTACAAATAAGTTGCGTTTTAATAGTGATTTTAT  
ATAATTACACCTTGATGTTTTATTGTTTACAAGAATTGTCCAGGAAGATTTCTCTAAAGACCAAGGCCTCTCCC  
CTAAATAACTCCAAAGCCAGTCTGTGTTTTCTATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTGAATAA  
CGTGATGAACATTTTTGAGGAAGTATAAAACCAAACTCCACTGCATAGCTGTTTCTGCAGGTATTGTATTGATA  
TATTACATTATTAGCTTTGGAGTCTCCACATCCAAATGTACATCACTCTAAATTAACATGTATAGATAAATG  
AAATAAATGAGATAGCATATGAAAATCTCATAGCCCAGCCCCTGCACTATTTAAATAGAAATACCAAGAATTGTA  
TTCTCATCTGAAAGCTATTTAGTGGTGGTGTTCAAATAAAAATTCATCTACTGCTGTTGCTCCATTGTATCTT  
TTTCTCTGCGGTACTGAAAGAGAAAGAGACCCAGAAGGGCCTTGCTGAAGTGTCCCTCTTTAAGCTGTTGCTGC  
TTAAGCACAGGGTGGACAAAATGTAATAGGAGTTTCATAAAGGTGGAATAAACACGCGGATTACGGTGTGGGTGAAT  
ACTTTCAGATGTTAACCAGGAGCTCTGCTTGCATGCTGGGAGTTGCCATGCCCTCTCTAGATTGAGGCACATTATC  
ATGCACAACCTAACTCCAAGAAATCTTTAAACCCTGGAAAATGAACCCAGAACATGTCTCTAAGCCAGCCTTTTC  
ATCCTGACACCGAATCATAGCATGAGCCAGTCTGTGAGGGATGCTGCTGCTCTAGGCAAATTTAAATGTTGAAA  
TAATGAATCATGTTTTCTGAAAACCATGTACACCAAGAAAAGTTAGTCATTTTATAGATGATGAATATTAACATT  
TTCTTAGACAATCTGATAAATTATCAGATCTCACTTTGGCTCTTTTAAAGACAGTTATGCCTCAGAAATATTAATA  
AACCCEAAGCCCTTATACTGATCAGTATGTTCACTACTAGCTATGAGAAATCTTGAAGTCTTGTAAATATTGTA  
TTATTTCTTACTTTTCACTTTTATTAGTATGTGAATAATATTTTAAAAATCTAGTGTATGCTTGTATATATTTTA  
ACAACATGACTTTTAAATTAATGTCTTGATAACATTTCTCTAGTGTATGTTTTCCAGTAACATGATTAATGACTGTA  
CTTTAAAAACCTGTGGATTAGATGGGACCATTTTAAATGTTTTTAAACCTGGAAAATCTGATGGCTTTAGGTTTGT  
TCAAGCTATAGATCACCTGTGGAGAAATGGAAGTCCAAAAAATAAGCTGTAGCAGCCCTTGTAGTATTCTAAA  
ATAGGGATGTTATCCAGAGCATTGGTTTCTAAAGCTTCCATTATTATTGATGTTGAGCTTTCAGGATTTAGCTACA  
ATATTTACTCAACATCTAAGCCATGCTTTTTATCAGTCATGTTTTATATCTTTTATAATCAAAGTCTTATCACTG  
AAAAAATATATAAGTTTCTATGTATCTGGAAGAATCTCTGGTGTCTCTTAGATATGGATTTGATGTGTGGAATA  
AGAATTCAAATCAAGGATAACAGAGATGTTGTCCGTAAGAAAATCGAAGAAAATCAGCTTTTCTTTAAACATCTGTC  
AAAGCTCTGACTATTAGTTTATCAGCACTGTTTTGCCAAAAGGTGCTTCTCTCTCTTTTAAAAAATCATCT  
GCTGCTGTACGCCGAAGTGTGTTCCCGCTGTGCTGAGAAGATGTGTGGCATAAAAAATGGGCATGGCCTGAGT  
TAAAGTGTACATTTAAGCCAGAGCTGGCTTATTTATAGTTGTCTAATCATAGGAAAATGACAGAGCATGCTTTT  
CTCTTGCAATATCCGTTGCTGAAAATTAACACATGAGCAGAGCTTTCAGAGAGGTTGACTGGCCTCTCAGACAGCA  
CCTCATAGGATGGCCTGTGTTGAAGCATCTCCTTTAACCAGGCTGTCCCTCAGCATTGGGTTGGCTCACCTAGAT  
TGGATTGTCCAGCAGAAAAAATAACCCAAAATTCAGAATCATATCCAAACCGGAATACTTTTCAATTCACATTAC  
TTGTACTACCTTTTCAGAAAATGGATACTGAGTGTGTGAGGGTAACTTAGAAAATCTCTCATGGTTAGAAGTTTT  
AGAATTAGAGAGCGATGATCATGAAACGGACTTTCATGATCAGAAGCAATGGAGCAAGGAATGAGATGCTTTTGAGGA  
GTATTTCCCTGAGGCTGTGGATAACGCTGACGAATAATCCCCACCTTAAAAGTGGGTTGACCCTCTAGTAGCTGTA  
AGGTGGGAGGGTTCTTTCTCAGAGATAAATCTGTGCTTTCCTACTTGGCCATTTCCAGGTTTTCATGTAGGTAGAA  
GAAACACCTGTAATCTGAAGACACTCTCCTTCAGCTTTGTTAGTACAGGGATTTAAATATGCTTTTCACACATTT  
TCCTTAGATAGTTAAATTCACTTTTCTGTTGTTTTCTCTGAAGGTATTCTAECTCCCTCCTAATGACTTCT  
AGAGCTTTCTAATCTATGCAATTTCTGTTGATTTGTTCTGTTAAACTTTGAAGGTAATCTCTGATTCAACTTCTG  
GAGATTCTATCATGTCATCTCTGTTTATTAACCTTTATGTTACTCATGGTTTCTTGATGAGGACTCATTAAACATAAT  
GTAAGTAGAAAATATTAACACTACATAATTTACTACGGGTTGTTATTTCTGATAGTAGCTAGCTGTAAGATTCCAA  
TTGTTCTTCAAATCTTTGTCTCAGTATCTCTGTGTAGTTCTTGACTACTTCAAATAACTTCTTAGAAGGATAGGGA  
TTAATAATCTCTTAATAGGAACACTTAACACACTGCTGGTGGGAACGTAATAGTTGCGTGTGAAAGCAGTGT  
GGTATTCTCAAATAACTTACAAAAGAATTACCATTGACCAGCAATCCATTATTGGCCATATACCAGAGGAA  
TAGAAATCATTCTACCATAAAGACATATGCACGTTGTGTATGTTTCAATGCAACACTACTCACAATAGCAAAGACATG  
GATTCACTTAAATGCCATCAATGAACAGACTGAATAAAGAAAATGTGGTACATATACACCATGGAATACTATGTG  
GCCATGAAAAGAATGAGATCATGCTCTTGCAGGCAGATGGATGGAGCCAGTGGCCATTATCCTTAGCAAATCTAT  
ATGGAACAGAAAACCAATACTGCGTGTCTCACTTATAAATGGAAGCTAAATGATGAGAACATATGGACACAAAAG  
AGGGGAATAACACACTGGGGCTACTGGAGGGTGAACACAAGTGGAGGGAGAAGATCAGGAAAAATAATTATTG  
GGTACTATGTTTAGTACTGCGTGAGAAAATAACTTTACACCAAACCCCGCAAAATGCAGTTCACTGTATAGCA  
AACCTGACGCTGACCCCTGAACCTAATTTAAAGTTATAAATAAACGTATCTTATTTTCACTACAATACACCACA  
GAGTAGAAGGGTTAAAAGAGATTGCTTCTGAGGAGGTGAGATGGGGTAAGGACAGCACAAGAGCATTTTGGGGGGT  
GATGAAGCTGTTCTGTGCTTGCCTGCGATGATGGCTACACGACTAAGCCCTTGTGAGAATCAGAACTTTACTT  
CAAAAGGAGCGGATTTACTACACATCAATCCAATAACAAATACTTTGTCTTTAAGCAAAGGGATACCTAAATATA  
CGGTATTGAATGGATCTCCAGAAAACACATTTTTCAGTTCATGTTTTCAGCCTAGGCCTCATCTCATCCAGGAAACC  
TTGTCTTGCCTTGCCTTTACATACATGTGGCAATCAGTAGTTTCTTTAGGGCTCGGACTGAACACTCAATGAACCTC  
AATCTTAGCGCTTGTGCTAGCAGATTGACATGGTTTTATTATATGTGTCATTCTCTGTAGTAAAAGGAAAGGATCAA  
GGCCATTCACTTTTGTAGTATTGTGCATGGCAGTATTTGGCACATAGTAGATTATTAATTATGGAACCTCTGTTTT  
CACACACACACACACACACACACACACTTCAGAGCTATTTTCAATTTAAATATTGCTTTAGTCTCCAAAGC  
CCCTTGCCCTCAACCAACCCCTTCTATCTCATTATTCATCAGCTTTTCTCCTATTACGAACTACTTAGGAAAGCC  
CACTTATTAGCTTATGATGGCAAAAATAAATATTGTACTTTTTTTTTTTTTTTTGTAGTCATCGCTTCATAGAACAG  
CCTCTGCTCTGCTTATGCCATGTCTGAATATATGCTGGAGGTAAGAAAGATTTCTGGTTGAGAGCTTCAATTTGA  
GAAACTATCTGAGATTACTTTCCAGGTTCCACCGTGGAACTGTCTGACCTTGAACAAAATGACCTCGAACAAGTGGC  
TGAAATCTCTTCTATTTCTGCAACTGTAATAATGGGGGAAAACCATGTCTATCTCATGGGGTTTATGTGAAGGTTAAG  
AAATTGCTTATTCAAGTGTTAGCACAGTGCCTGATATGCATAAAGCTCCTAGGAATATTAGCTGTTATTGTATTCC

[0368]

TTAAAGAAGCCCATAGCTCTATATGCCCTTTCATTATATGTTTTAGTAGCCCAATTTAAACATATGGATAAAAATATTT  
TTAAGTTAAATGATTTGCTAATGGATTGTTGAACGAGTGGCAGACACCCATATTATAGACGAAGGTCAAGTCCATAA  
CATACAGTACATTTCCCACTTTTCATTCCCATACCAAATTCATATTCTCCTGAGAACTCATTATAGAATCA  
TGTCAGATTCATCTGTGTGCCAGCAGTGCCTTATATCCAGAAATAACACTGAGTCATTGTCTAGATGTAGCAGA  
GGTGGAAATCCTCAAAGAGAAGCCTCAGAGTGGCCAGGTTGGCCAGTATAGGGATGCCTTGATTACTGGCCTTACT  
CTTTAGTCTGTGAATTCCTAAGTTTTATTCTCTCCTGTAGTGCATAGATTGGCTTTAAGCTACAAGCTGAAGAGAGA  
GAAAACCTCTCCACCTCGTTGGAATATGTCTCTTCAATCCATTTGAGCCAATTTAGGACATGAGACTGCTCTTAGT  
CTAGAACCAGTCATCAGGAGAATCCAGGTCTGATTGACTCGGACTAGCGGTCAATATCAGGGCAAAAATCCAAC  
GCACAACACGATGTATCAGTAAGGAGAACCTCAAAATATTTCTTAACTCCAGATCATGTTCTTATTTTATATAT  
CTATTTCTCACATAAGTCATTAATATGATGTACCTGTGCGGGTCTTTAATGATACTCAAAGATCTTGAATTATAG  
GCTAATAACTAACTTAATAAGCTGCAGAAATTAACATTTCTGTACGTTTATGTAGCATTTCACCATGTACTTCA  
GAGGCTTGAGAAAAGCCCTGAAATAATGACTGAATAACAGCTTTACTCACTTAATTTCAAATTTGTTAATTTCTCT  
GGGAAATACCGTCAACATCCATTTTTATTATTTTTCTCAATTACATGTACGTTTCTACATCAGTGGATAAGTTAAGGA  
GAAGAATCCCTCATGATAATTTTTTTCATGCTCGAAAATTTGAAATCAATTTTTTATTTTACATTATACTCTTTCT  
AGTCATTAGAAAGGGAGTGGTGGTTAAGATAGGCAAGAATGCTTTATAAGGATACTACTCTCGTTTCAATTTAAC  
ATCAAAAACCTTAAACAGTGTGTAGACTATAAAATAAAATATCTAGGGATCAGAGCATTGTGCTGAACTTTGCAGGTT  
TTTTAGTCAATAATATATATGACGTGTTACAGAAATCTTTGTCAACAAAGTACTTTTGGAGCTCCAGGCCATTTAA  
GTTGGTTTTGTACTTTTTCTTTTTCTCGGAAGACTTTTTTGTCTATTTACCTGGAAGTGTCTTTTTTTGGTA  
CTGTGAATTAATAATGAGACCAATCTACTAGGCAGGAAAAACCTTAATTAGATTGTTGACACAGACAAAATAAGAAATG  
TCAATTAGCATCTACTGTCACATGCCCTCCAGACTGCTTCTAGGATGAGTGGCCTCAAGCAGCTACATCATCTTTA  
TACTCCTAAAGCATCAAGGAACTTGGAGTGACAATTCATATCATGAACACATCCACAGTGATGATTGTGCTTC  
TTCCCCCACCACAAACAAAGGATGAATGCCAATTAATGTATTCAGTTTTTTCGCTCAAAGGCTGGATCATTGT  
GCAATGAGGGTAATCATCTGACCAGACAGGCCATACAATCCATATTTGTGTGAATTAAGATAATATGCGTGAACA  
CCTTACTCTGGATGTGTTTCATAGCAGTAGCAAAAAGATGAAAACATATGGTATGCTAACATTTAGAGATCTGACT  
CTATTTTAAATAATTTTATAAAAAGTGCATATAACAATAAAAAGTGCAGTATCACAGTATATGCCCTCAAAAATTA  
GCCAGTCAATGTAATCAGCATCCACTTCAAGAAAGAAAAACAAACAGTACCCCTGGTTCCTCTTTGCAATCATTAGTC  
TCCAAGAGTAATCACCGATCTGATCTGTGACAGCATAGATTGGTTTTGCCCCTACTATATTTTTGTGTAATTATA  
ATATATGCTCTTAAATGCTGGCTTCTTAGTGCAATGTATTTGTGTATCAGCTATCTCTTGTGTGTAGTTATTA  
CAATCATTTTATGGGCTGCATAATATCCATAGGGTAAATATAACAGTTTTATTGATAAATTAGCTATTACAAATAG  
TGCTGTGCAGACATATATCTATTACATGCTTTTTGGTATAAGAATTTACACATTTACATGGGTGTATACCCAGA  
ACTGAGATTGCTAAATATGGGGCACATGTATACATTTTTGATTAGTAGATAAGATATGCCAGATATCGTAAATG  
CACAGTTTGATAAATATAGAGATTTATACTTTTTCTAGAGAAAAGCCATCAATATCAGTGTATGTGTATATATAC  
GCGTGTGTATATATACGTATATATATACGCGTGTGTATATATACGTATATATACACATATATATACGTATATATG  
TGTATATATATACGTATATATATACACATATATACATATATGTGTGTGTGTATATATATATGAAAACAACCTCAGAA  
GCAGAAAGATAACCCATGTTCTCACTTATAAGTGAAGACAAAATAATGTATAAACATGTACACATGGACATAGAGTG  
TGTAGTGAATGAGACTGGAGACTGAAGTGTGGGGGTGTGCAAGGGAATCAGTGATAAATTAATGGCTACAATGTACA  
TAATTTGGGTGATGGATACACTAAAAATCCAAAGTTCACCACTATCCAACATACACATAAATAAAAATGGACTTGT  
ACCCCTTACATTCATACAAAATAAAAAATATTTAAATAAAAAATAAATATGTGTATATGTATGCATACATACATATGC  
ATATACATATGTGTTTTGTGTGTGTATATAAATTACTTAAAAATAAGCATGGATGCTGCAATGAATGCTCAATTT  
ACAAGGTTGTCCATCCAAACTTGTGGCAAGTATCTCACCTCTCAAGTTGTTTTCTTTTTCTCATATATTTCTTG  
CTTTGTCTAGGAAGGAATAATTTGGCTTGCTTTCAAGAGTGTACAGTCAGCATGATAACCCAAAACACTTAAGACA  
CGTGTACCCATGTGGATCCCTTGAGAGAAGGAAAAACAGTGGTCTTTTACTGGGCAGATAGACCCGGGGCCAGG  
TTTTCGTGCTTGAAGATTTAGCTTCTCTGCGCCTCTCAGCTCAGTGCCTCTGGAAGCAATTTACAATTTGTGAGGC  
CATACTCAAAGGCCCTGTTATTAATCCCGCCTTCCGAGACCCCATTTAGAGGATCTCAATGCTCTCAGAGTGA  
ATTTACTGTTTCTGAAATCCGTAATCCCAATAGCAGGTCTGTTGTCTCATTAGATAGCTTAAAGTTAGAGTCGGCA  
GTGTAATGGCAACTGAGCTACTAAGTATCCAATGCTTATGTGGAAAATATGTTCCCTATTGCAACAACCTGATAT  
CATATTCAAATTTGGCACCATCATCTATCTATAAAGCAGATACTACTTGTGTTTATTAAGTTTTATCCCAAATAATTA  
TTTTAGTAATAATGCTTGAATAATAGGCCCTGGTCAATTTGCATGCTGTATATGGCATATCTGAGTCTTTGTATGTA  
TTAGAAAGATCACTCGTTTTGACTTGATGGTTAATAAAAAGATGTCCTCACTTTGGGCAGAGACATTTGAAAAGG  
CACTCCAACCAGGGACCTAAGAGGTGAATGAGATGCAGCTCTGAATCAGGTACACCGCCTCAGGAAGGAAACATCT  
TGGTTTTACATCCCTCACTTCTCGATGTATGTGCAATACACAAATGACCCCTCAACACACACACAGGCACATACA  
CAAACACACACTCACTCACTCACTGATTTGCTCTTTCCCTGACTAAGTCTTCTACTAACTCAAGCTCTAAAGCT  
TTTTACTTACCTAAGGTGAGTGTGTGAGGATTTGAGGTTTCAATATAAAATTCAGAAAACATTTAAAGTTCAATTT  
AAATATTAGTAAAAAAAATCTTGACAAAATACAATATAGACAAAAGAAAATTCAGAATATTTGGAATTTAAGGT  
TGAGGTTACAGCCCTATTATGAAATATAGAAAGAAAATGCTGGAGAGAATAAAGCAGGTTTTATGAGTCTGATAGA  
AAGCATAACCAGATGATTATGCATATATTTGCATATGCAAAAGCTTTCTAGGCAATCTGAACATTTAAACCTACAAAT  
GTGGCTGCGATGAACAGCCACAGAAGAGCAGGCTAGAACAGAAGAGGAGGCTAGAACAGAAGAGCAGGCAGAAGTTG  
TAAATGAAATGTTAATTTCAATGGTTGATCTCCCAAGTACTGGAACAGATTTGTGCTGTTTTCAAGGTTTTGGTTC  
AAAGAATCCAGTAGTGTATTGAATGTTTTGTGGCACTTCCCTGTTATTTGCTTTGTAAGCTACCTCAATCCATGA  
AGTGGCTATGAGCCCTTATACAACACTGTTGATTTTTTTTTCTTATCTACGCAAAAAGATTTTGTATTGAGGCGCA  
GGCATGGTGGCTCAGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGCCGAGGCAGGCGGATCATGAGTTCAGGATAGAGAGA  
CCATCTGGCTAACACGGTGAAAACCCACTCTACTACAAAATACAAAAAATCAGCCGGGCGTAGTGGCATGTGCCGG  
TAGTCCCAGTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCGGTAGCCGAGATCTGCCACTCCACTCCAG  
CCTGGGCGACAGAGCCAGACTCCATCTCAAAAAAAGAAAAAAGATTTTTTATTAGGTTGGCTATCAGACTC

ATTAAATAGAAGCCTTAGGTTAAGTTCACGGGTTGCTAGTTGGAAGCCTCCATGGACTATGTTCCATAAAAATAATAGA  
 AAGGAGTATGCAGGACTTCTTGAATGTTATTTAAAAAGTCAGAATAGGCCTTCTATTACTTGTCTGAGGTCAAAT  
 ACATGTAGTGCTTTCTGACCATTTTCATCCAGGGTGTAGCTAGGACAATAAGAGGTGCTTAAAAATTATTAGATTGA  
 GTAAATGAGAAAGCCCTTAGAAACATAGGAACAGAATGACCCTTGCTTTGGATCTAATATTGACTCCCACGCCATAA  
 TCCCTTTGGAGAATCCTTTATTTCTCTTCCATCAAGAGCAGGTATAAATAAAAACACCTAAAGGGGCCATCT  
 AGCTCAGCTGAAGCTTTCATCACACATGTAGGGGAGGTATGGTTGGGAGGGATCTTTTATCCTTTAGGCTTCAAT  
 TTACATAGGACTTTTGAATAATCAAATAGCCCCAAAGAGCTGATCTTAGGACTAGTTGTAATTGAGACTATTTCTCC  
 ATGGGGTAGAAAAATCTAGTTGTAGGAAAACCTGAGAAGTAGATGTATGTTAACCTCAAAGGCTGTTTTTACAAAGG  
 ATGTTAAAGCATCATCTTGTCTCAGAAAGGGAGCAATAAAACAATGAGTGGAAATAACAAAAGGAAATAATGGCCA  
 GGTGCAGTGCCTCACACTAGTAATCCCAACACTGGGGGGCTGTGGTGAAGGATCGCTTGAGGCTAGCAGTTCAAGA  
 CCAGCTGAGTAAAAATAGGCCTCATCTCTACAAAATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATA  
 GATAGCCGGGCGAGGTAGTGTGCCCTGTAGCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGATGGGAGAATCGTTTGAGCCCAT  
 GAGGTCAAGTCTATGGTGAGCTGTCTCCCTCCTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGATCCTGTCTC  
 GAAAACAAAAGGCATACTTTTTAGATGTAATGGAATAGAGTACTTCCAAACCIGGCTGCCTGCTGGAGTTGTATTGG  
 AAGAGGTGACAGACTTCAGTGGAGATGGCCTAGATGCCTGCTCAGCAGTCACTAGTTAAAGCAACTAAGAACATG  
 TAATATGAAACTGCAAAAAGAGATCGTGTACGTAATAATCACTCTGGGCTCCTCAGATAGAGTAATAAACACAACCTC  
 TGACAGCCAAATAAAAAGAGAAATAATACAGCCCTGACTTCTTGGTIGCTTIGACATACTAAGTAGGTTTACAG  
 GTTGGGTTCTCTGGGAAACAGACTCTAAAACATTTTTATTTTTACTTTATTTGTTGTTATTTATTATTATTATTA  
 TTTTAGACAGAATTTTGTCTCGTTGTCCATGTTGGAGTGTAAATGGCACAATCTCGTCTCACTGTAATTTCCGCCCT  
 ATGGGTTCAAGTGATTTCTTCTGCCCAAACCTCCCAAGTATCTGGGATTACAGGCAAGTACTACCACGCCCTGGCTAAT  
 TTTGTATTTTATGATAGACGGGGTTTCATCAITGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAACACCCGACCTCAGGTGATCCACC  
 CACTTCGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTACGCCCGCCGACACTCTAAAATAAAGTTAATA  
 TGCAGAATACTTATCAGGGAATGCCACTGGACCAATACATATTCAAGAGAGGGCTTAGAAGCAGGATGGACAGAA  
 AGAGAAGTTGAGCTGTAATGCAGGCCAATAACGCCCTTAGTGTAAAGCAGGCTGAGAGATTGAGCAGTTAATGAGA  
 CAGTCAACCCAAACAGTTTTATAGGCATCAAAGTATGATCAGCATGGTGTGACGTTTCTGTGTCACTTGTCCACA  
 GTATGATACCAAAATTAAGAGACCAGATGACATGCAACACAAGCAGTGTGCACTCTGTTGTTGAGAAGCCAATTC  
 GTCATGCAATTAAGCAGTTTTTATACTCTGCAGCTGACTTTAAGGGGAGCTGAGATGGAACATCATATGCTCACCA  
 TAACCAGAAAGGCAGATGAGAAATGTTCTATCGCCACCTCCCAAGGTAAGGGACTTCCCTAAGATACAGAGGTG  
 GGTGGAATATTGCTTGGTAGACTTCTCTCAAGACTGCCTATCTTCCATGTTGGAAGGATCACAGAGCATTGTG  
 AAGAGTGGGTCATCTGCAGTTGAACTTTGTTGATGTGGCCTATGTGGATACTTATAATATCATTGGGCTCCCA  
 TAGAGCTGTTTCCCAATTGACCAACATATGGGAAGCTTCAGAGCTTCGAATGACCCCTCAGAGTAGTCTGAGAAC  
 AGTGAGCCTTACTACTCCTGCATTAATCAGTCAITGGATGATAGCCTTCTCAGAAATAAGTCATGACCTTGTGCAAG  
 GGGGCTCTTCATGGCTGGGACCACCCCTAAAACGAGAGCTGAAGGCTGTCTGCCACCAGCCCTCCACCTGCTGGG  
 ACAAGTCTTTATTGAAGGGAAATCTGAGTAGTTCATCAGCGTCCATCACAGTAGTCAAGCCGTTTATTCTTCTTC  
 TTATGACAACTTGTGCTTATTGTTATGTAATCCCTTCCAGAACATTTTAGTTAAGTTTTAAAAATAATGATAT  
 AAATAGACAATTCAAATACTGGGGAAAAAAGCTTGCATTTATTTATAGAAATGTGCACACTTAAAGAGCTGA  
 TTTCTTCTGGGTATTTACATACTTTATTTAAAAATCCATCCATTTTTAATTAGCTGTTTTAATATGCAGTTAGCT  
 AAGATATATAAGCCATATATTAGGCTAATGGACATTTAACAGCTTAGTTAAGTCTTTTTAATGGAAATGCTGACAA  
 ACCTTTGCTGTAATATAGCAACACTGIGATTACAGAAGGAGGTGCCCTCCTCTGTTGTTGAGCCCTAAAATTC  
 CATGTGGCTATAAGTAAACAAGTCCATATTAGATAAACACAAGTCATACTTGGCATTACTTGCATTACTCGTCTCC  
 TTGCTTTATTTGAATCATTTTTTAAAGTTGTAAGTGTTTTTCAAACCTCAGAATAGTGGCCAGTTAATAATATGAT  
 TCCCTTTAATATTAGATTTTTAAAAAATAGTTCACGTTTTCGGTGGCCCTATACCCATTTGGCAAGTCCTAGCC  
 ATTGTGAATTAAGTAAACAATTTCTTTATGGAATTTTTAATCCCTAAACCCATAAGTTTTTATTATCATGTGAG  
 GTCACITGTCAAAGGTTTAAACATTCAGAATTCACAAAAGTTTATCAAACACCTATTACAGGACGTGCAATTTTGG  
 GCGCACITGGGATTTACGAATTAACAATCAAGATATGATTTGTATCGACATGGATATTACATTTCTCTCACAGGAGAC  
 AGAAAACAAAATAACTAGAAAATATACATAAAGAGACTTTAAAATGGGGTAAAATACAGATTGTGACAGGATGACC  
 ACTTTGGTTCAGAATATCTAGGACATTTTTCTTTTTTTTTTCCCTCCCTCCCTCTTTCTTTTTTTCTTTTTCTT  
 TTTCTTTCTTTTTCTTTTTCTTTCTGCTTTTCGGAGTCTTGTCTGTGTCAGGCTGGAGCGCAGTTGGTGCAA  
 TCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCCTCCATGTTCAAGCTTTTCGTGTGCCCTCCGCTCCCAAATAACTGGGACTAGA  
 GGCATGCACCACCAGGCCAGCTGATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTGACCATGTTGCCAGGCTGGTCT  
 CAAACTCTGACCTCAAGCGATCCACCCGCTCAGCCTCCCAAAGTGTGCGGATTTACAGGCGTGACCCACCAGGCC  
 CAAGCAAGGACATTTTTTCTGAGCCATGTTATTTAAACAGAGATCTGAATGACAAGAAGGGGCCAGCTCTGTGATG  
 TAGGGGAAGAAAAATATGTTCTTCTACCTTCTTAGGCTGCCAGCTGGAGTCTTACAAAGTTAGAGTGACAAAAGA  
 CAGATTAACAAGAGGAAAAGCCTAGAAGTTTATTAATAATTCAGTGACATACACCTGGTAGAAAACCTCAGTGATGA  
 GTAACCTAAAGGGGTGGTTAGAATGTGGGTTTTATATAGCATCTGAACAAAGAACAGTAACTTGTAGAGAAATGAC  
 AAAACAAGAAAAAAGGGGTTAGGTATTTAGGTTGCCAACTGTAGGAAGGTAATAATATGGGAGAAACATGGAG  
 TATAGTTTGTATTATGCCAAGTCTATCTTGAATCAACTTTTCGTATTCTTCATGGCCATAACAATTTCCAGGAGAG  
 AGGGCTTATAGCAGTTATCATTCTCAGAAGTTTCTGCTTTTTATTAGACAAGGGAAGCACTGGGAAGGCTCTTTTT  
 TGCTTATATGATTTACTTGCCTTAACATAAAGTAATCTTATGTCAAAGTGCATATTTGGAGTGGTATATA  
 TTGATCTCCATAAATAACAATCAAAGGAACAGTATCTAGGCAAGGAGTACCCTAATGCATAGTGTGGTGTAA  
 GACAAGTTAACAATATTCATGGGGCAACAACAATAAGCCAATATGGCTAAGACATTGAGGATGAGTGTGGAG  
 AAGTAGGCAATGGCCAGCTCATATAAAGACTTGTTCGTTTTTATAAATGTTTAGATTTTATTGTAATTATGGTGGC  
 AAGTGTATGGAGAGTATTAGCTTCACTTTGACTGGCTTATCGAAAACGGAATGTAGGGGGTGAAGTGAATAAAAA  
 GACCAGTCAATTAATTGAGTAGTCCGTGTGAGAGATGATAGTGGCTTGGACAAGGACGATTGTACTGGAGAGATTGAA

[0369]

[0370]

GCGACTGATTTAGATTGTAGTCAACAAGGCTTAATTTGGTAGGAGAAAAAATAAATCAGTGTAACTCTTTAATG  
TTAACTTGAATAATTATGATGAGGGTATTACCATTATTGAGATGTAGAATATTATAAAGTAAGAGCAGATTTGTT  
CAAAAAGTATCAAGAATCTTTATTTGGACATGCTAGTTTGGGGATGCTTATTAGAGACCCTAGGAACTGAATATAA  
ATGTGGATTTTAGAGAAGAGCTTAGGGCTGGCAGATGCACATTAAGGATCTGTCTAGAGCCATGGCGCTAGAGACCT  
CCAGGAGAACATAAATAGTCTCAAGATCAAGCCCTGAGACACTCAGATGTTTGAAGTGAACAGAAAGAGGGACATC  
CAATATAGAATACCAAGAATTAGGAGGGGAATCAAGAGAGTGTGCAATATGAAAAGATACAAAAAGAGTGTGAAGG  
GAGGGAGTAATTAATAACCAGCATGTTATGAGGGGCTCAGTATAATGAAAAGATAAGTGACTATTGGATTGGCAAC  
ATATAATTTTTGGTGATCTGGACAAGCAATTTGAACAGAATGATGGATATGGAAGGTCCAGAGGAGTAGGCTGA  
GTAAATAATATAAGGTGGGAAAATAGATACAAAGATTATAGACAACTTTTTCAAGAAGTTTTACTGTGAAGGGGCAC  
AGCAAGCTGAGACAGTGAAGATAAATAATAGACTCAAGGATGGTAACTTTAGAATAAGAAATTTCAATCTGATGGGA  
TTTAAGTGTAGCAAGGAAGCTTTAAGAAGTTATTTCCCCATTAGAATGATCTGAAAAATGTTTTAGAACATTCCT  
CTTATATTCTATTTTATCACATTTATATAACTTTAGAGAATGAAAGAGGTATTAAGTTATTATGAAATTTCTGA  
GATTAATAAGATAACAATTATAGGATGTTTTCTTTTAGTTGAAATACACCTACTCAGCTAATTTTTATAACTTCTT  
ACTGAAGTATAATATACTTCAGTAGAAAAGCATGCCTAATAATAAAGGTGCAGCTAGATGAATTTGCACAACTGAAC  
ACATCCCTTAAACCAGCACTTAGATTAAAAACAGAACCTTGATGATACCTCAGAGGCCCTTCTGCCCTTTTCAG  
TCTCTCCGTGCTACCCCATGGATAAGCATTATCGTGATTTCTAATACCATAGATTAATTTTGCAGTTTTTGAATT  
TTATGCAATGGATCTATTTACCTAATTGTAATATATAACATTGTCATAGCAAGGCACCTATTGCCTTACACTGA  
AAATTACATTGACTCTTTGCCACAAGCTTAGACTTGCTTTCTCATTTTATTATCATCAAGCCTATAGCTTTACACT  
ATACCTTGTTCTGCTCTCCCTACTCTATTTCTTGGTAGATATTCTATATCAGTCTTAGAGTGCAGTTTGAGAGAAC  
CCCTCCATCAGAATCTCCTAGGGAGCTTGTTAATAATGCAGATTCTAGGCCCTCCCATGGTTTATGAATCTGAGA  
GTGAGGCAGACAAGACTATACCCTCTCATGCCTCTATAATGTAATAATGTCTTCTCTAGAATGTTCTTTGCTGCATCT  
CTTATTAAGAAATCTTATGGGCCGGCAGGGTGGCTCACGCCGTAAATCCCAGCACTTTGGGAGCCTGAGGCGGGC  
GGATCACATGGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACCGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATATAAAAAATT  
AGCCGGGCGTGTGGCAGGCGCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAAAATGGTGTGAACCCGGGAG  
GTGGAGCTTGCAAGTGAAGTGAAGTACAGACACTCCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCTGTCTAAAAAAA  
AAAAAAGAAAAGAAAAGAAAAGAAAGTCTTATGTTTCTTTTATGGCCAGAGCACAACATTGTCATGAAGTCACTA  
AAATTTCCCACTAGAGGTAACATCTCTTCCCCTGTCTAGCTCTTTTAAAGCATTACCTCCATTGCTTGTATCAT  
AGCTGCTTGTACACCTGCTGTCTTTCCGCTGAGGTATAATCCCTGAGGGTCAAGACTTTGCATTCTTTGTGT  
CTCCATTAGCAGCCAGCACAGTGCCTTGCATACTGTTAGTCTAAATAACTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTTTTT  
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTGTTCTGTCCAGGCTGGAGTGCAGTGCATGG  
CATGGTCACAGTCACTGCAACCTCCCATCGTGGCTCAAATGATTTCTCTGCTCTGTCTCCAGTAGCTGGGAT  
TATAAGTGTCTGCCACCAGCCTGGCTAATTTTTGTATCTTTAGTGGAGACGGGGTTTACCATGTTGCCAGGCTG  
GTCTCGAATCCTGGTCTCAAGCAGTCTGCCCTACTCGGCTCCCAAAGTGTGAGATTACAGGCGTCAAGTGTCTG  
GCGCATCCCTAAATAAACTTTTTTTTTTTTGGCATGAAATCTGTAACACTGAAAGATGTTATTGCCTTAGAATAAT  
TAAGAGATTAATGTAGAATCTCAAAAAATTCATTTTTTCCATGAAAACCTTACCAGGCCCAAGGGATAGGAAA  
ATTAAGGTTACAGAATTGAGAATCTGAGGAATGCAAGATAAACAACGGTTTACAAGAAAAGACCTTGTGGAGA  
GTTAAATTTTCCAGACAGTTGTAATAACTTCACTTAAAGTTTTGTCAAAAAATAAGTATCTGCATGTTTTGTTTGC  
TTCCAATGCCCTCATTTTATTTGATTTTTTCCCATAAAGTAACTATAGTGAAGCAGCAAAATGTGTTTCTGTGTTG  
TGTGCTGTATGTTAATTTGACTGTTTCTATTGCATTGTTATTGCAGAACCCTAGGCACGCACTCTGTAGGCTGGG  
TGCTTTCTCAACTGAAAAAATCCTACATATGGATAAATATTTTTACAGCCAGTGTAAATTTTACAAGTGGTCC  
CCCTCCTTCTGTTTTAGGATGGCAGAGAGAATACATATTTACTTACCATTACACTTACTCATGCTTTGAGCTTGA  
AGGAAATGAGACAGAAAAATGAAGTAACTTACTTCTCTGGAATGTTTCTCATATTAGAGCTTTATCTGAG  
GATTTCACTTCTCTCTTCAATGCTTTGTTCCCTCCAGTCAATCAATGCTCTTAAAGCAGAAAGTTCGGAA  
CCTCTTCTGTGACTTCAGGAGAGCATGAGAATGTAATATAAGTTTTAGGACTAAATTTTCAAAGACTTTTTCCAC  
TCAGCTCTCTTTTCCCTCTCGGTTTGTGTTGTCGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG  
TTTTTCCCTTCCACTCCGTAACAGCTCTTAGGGTCCATCTGGAATCTGATTGCAATTAATAAAAAAAGTTT  
ATTTTTACCTCCTTGTACGTGCTTTCTCCTAAAGCAGGAGTCAGAAGCCTTTTTTCTTTGAAGGGCTAGTTAGTAAA  
TATTTTAGGCTTGTGCTTTTGTGCAATTACTCAACTACGCTGTTGTAGTATGAAAGCAGACAATACATACCTGAA  
TGACCATGGTTTTGTTCTAGCAAATTTACGCACAGAGAAATTTGGATATCGTATAAATTTTTATGTTGCAAAAGT  
TGTATTATTCTTTGATTTCTCCCAACCATTAAATATGTAATCCATTCTTAGCTTGTGTGCCATACGCACACAG  
GCAGCAATGCGAGTTGTCACACAGGCTATAGTTTCTGACTTTATGTCTTAAAGTAAACAGTAATAATCATTCTCTT  
TTTCCAAACAGTCCACTAATCTCCCTTGTATTACGCCCTTGCATAGTAAACGCCGTTTCTTCATCATCTGATTTT  
TATTCTGAGAAAATACTGTATATTGTTCCCATGCCTAGGGTTCGGGGAAATTTAAAAGGATGTAGGATCTCCTTTT  
CATTTGGTCTAAATGCACTGGGGAGGCAGGTCATGTTTATGAACAGATAAATAGTATCATATAATAATCATGCAT  
TTCTATGGCTAGCATTAGAACTATAGCTTTTGTATGTCTAGTGGTTTTATATGTTGATTATTTTTTCTTATTTA  
TAAATGAAAAGTTTGAAGATTTTTTCTCTCCTTAAATGATTTCCCTTATTTGAGGGAAAAGTATTACCTACTACA  
TAGGAATTTATCTTAAATTTTTCTTTGTCTATCTATTTTTATGGAATATAATCGAGCAACTATTTACTAATTAATA  
CTTTAATAATCATTATGAAAATGTTCTCATATTTTTAACCTTATAAGATCAGATAAATGCTATGCCAATCTATGGTTG  
AAATGGGTTCTTATACTTAAACGCTATGCTCTTCTTCTGAGATGTAATAATGTTTAAATCAGAATTTATATAGGT  
GTCAATTCAAAATGACAGTGTCTTATTTTATTAGTATAAATGTTTCAACTAATTTCTATCTTATCTATTA  
AGTCACCAATAAAGTATATTTGTTTTAAATATTTAAGCAGTTTAAATATTCTTTGAAAACCTATGAGCTTAAAGTA  
AGAACAATTAACCCATTCAATTTGCAAGTGGGATAGTTGAATTTTACTTGCAATCCAGGGATTTTTGACAGTTTGA  
ATATACATACATACCATGTATGTTTAGGAAAACATTTAAAAGAGGGGGTGTAAAATAATAATAGTCTTCCATGA  
TTTTTTAGCCATAATGTTATAATATAAAATATGTACTCTTGTATTGAATGTAGTATGTTCTAATTTACCAGA

[0371]

AGGCAAGAGAATAATCTGGAGAATTCTCAAGGCATCTTCGAACCTTTTGATTATTGCTCACATATAGTAATTTG  
 CCAATGACGCCCTAGTGAAGTAAAGAATTAATGCCCCGCTCTAAGTCACTTTCACCGAGGGACTGAAAACCTGCA  
 GCATTTTGCCAATTAGAGGAGGAAACAATCTACCTTGAGAGTCAAGGACTGGATAAAGGAGCTAAGAGTGTTC  
 TTTTTTCCCCTTCTACTTTAAAAATCCCAATTCATCCCATGTCTTCTTAAAGGCTAAGTGAAGTAGTAAGTACG  
 TTTTGGCAACATACGAATTTAGCAGACTGGCCTTGTGTTATTTTTGGCCGGAACCATTACACTTATTTCCAACCT  
 CTCCTTTATTTGTTGGTTGATAATGGGCTAATTTGAATCTTACTGTCAAAGAACAATTAAGAGAAGCAGCCCTGC  
 CTGCATCGCAGGCTATGTCTGTCTTTGCCGAGTATTAACACTAAAAAATAAAGAAAATAAAGAAAATAAAGAAA  
 AAAGCATTAAAGAAAATAAACTAGATGTTAAAGGAAATGAGAAAATAGGAAAGGATGCTGTACCTGGAGTGATTTT  
 TTTCCCAGGCTACCTAAGATGATCAAAAAGAGCTAATTTCTCTTAGGTTTCTATTAAGGAATTACTAGAATATCG  
 GGCACACCAGGAACTTTATCAGTGGACCTGTCTGAACCAATTTCTTAATGATATATGATAATTTGTTACCAC  
 ATCCCAGATTATTTACAGGAATTAATAATATTTGAAACACTGACAGGGAATAATGGGTAAGACATTGATAGATAC  
 TACAATCTGACTTGAACCTGCCTCAAGGAATCGTGTAGTCAAGAAAGAACAATGACTGTGGGCCCTCTGGGT  
 TTGAAATTTAAATAATTTCTGATAAATGCCAACAGAAATAGAGAAAATCAATTCAGAGCAATTACAAACGTTGCATT  
 TTTGAACTCTTTTGTAAAGCATTTTTTTTTTTCCCAAATAGAAGATATTATTTTTGAAAAGGTAAATAAAAAAT  
 CTTTGTCACTATATAGTTTCTCTCAAGGAGTAAATTAATTTATATAAAATATTGCAATATAAATAACAATTTAA  
 AATCTCAAAGAGCAGTGTTTTTAAAAATAATGTAGAAACATTAAGAAATGACTTCAAATGATAAGAATGTCATTGGA  
 GAGCAAAGGGTTTTTAAATATACATATCGTGGCAGTATATCAGCACCAACCCTCAAGATACAGAGTCTTTACA  
 AAAATCAAACAGAAGGAAATGTGCCACCTTGTTCATAAACTATATTTAATAATAAGCCAGGCAGATAAAGTCACTTT  
 CACAAATAATGAGCAAGCCCATGGTAATATAATTCATTTACAATAAGATTTATCTCATGGAATTTCTAGACTGTGCT  
 TTGAAATTTAAATAATTTCTGATAAATGCCAACAGAAATAGAGAAAATCAATTCAGAGCAATTACAAACGTTGCATT  
 ACCTTTCTAACATTAATATTTCTCTCATAACATATCATTGAAGAGAAAATGAGGATGGAATAAAAAAGATCAGGTA  
 ATATATTTGCTTTCTCATCTAGGGTTGTATGATCTCAAGATGAAGTTTTATTTTTTACTCTAGCAAATGATATT  
 CTTTTTATTTTAGTTTTATTTATTTTCTGTAAATTTATGGGGTACAGGTGGTATTTGGTTACATGAGTAA  
 GTTCTTTTTTTGATATTTCTGAGATTTTTTTTTTATTCTACTTTAAGTTTTAGGGTACATGTGCACAACGTGCGAG  
 TTTGTTACGTATGTATACATGTGCCATGTTGGTGTGCTGCACCCATTAACCTGCATTTAGCATTAGGTATATCTCC  
 TAATGTATCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCT  
 TCTCATTTCAATCCCACTATGAGCGAGAACATGCGGTGTTGGTTTTTTGTCTTGCATAGTTTGTGAGAA  
 AACCACGAGGTACCATCTCACGCCAGTTAGAATGGCGATCATTAAAAATCAGGAAACAACAGGTGCTGGTGGAGATG  
 TGGAGAAACAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACTAGTTCAACCATTTGTTGAAGTCAAGTGTGGCGAT  
 TCCTCAGGCATCTAGAATAAGCAATTTGACCCAGCCATCCCATTTACTGGGTATATACCCAAAGGATTATAAA  
 TCATGCTGCTGTAAGACACATGCACATGTATGTTTATTGCGGCCTATTACAAATAGCAAAGACTTGAACCAACC  
 CAAATGCTCCGACAATGATAGACTGGATTAAGAAAATGTGGCACAATACACCATGGAATATCTGCAGCCATAAAAA  
 AGGATGAGTTCACGCTCTTTGTAGGGACATGGATGAAGCTGGAACCATCATTCTCAGCAAATATTGCAATGAGTA  
 AGTCTTTAGTGGTAATTTGTGAGATCTGGTGCACCCATCACACGAGTAGTATACACTGCACCATATATGTTATCT  
 TTTGTCCCTCGGCACCCCTTTTCTACCCCAAGTCTCAAAGCCCATTTGATCATTCTTATGCTTTGCATCCTCA  
 TAGCTTAGCTCCACGTATCAGTGAGAACATATGCTGTTGGTTTTCCATTCTGAGTTACTTCACTTACAATGATA  
 GTCTCCAATCGCATCCAGGTCATTGCAAATGCTGTTAATTCATCTCTTTTATGGCTGAGTAGTATTATATATATA  
 TATATAGACACACGTACATACATATGTATATATACCGCAGTTTTCTTATCTACTGTGCGATTGATGGGCATTGGGT  
 TGATACTGCACACACATGTTTATAGCAGCATAATTCACAATGCAAGTATATTCTCAGGAAGCATGATGTAAGTG  
 ACAGAGACTTACTTTGTAGACTGCACTCATTCACTTGTCTCTGAATGTGCTCTAGGCAGCTGAGTTTCTACTATG  
 TCAGTGTACATAGATGAGAAACCCATGGGTGGTTTCCACAGAGGCTGCAATACTATTTTTGATACCAAAAAATCTG  
 TTTGGTTTTGTGAGCCAGATGCCCATGGAATACTGAAGTGTGATACCTCTTTGTAGCCCTCTGATGAAGTGC  
 ATGGTTACCTTCTCAGCAGTTTGAGCGGGTGGGAGAGCGCCTGCTTCCTAGCCATCCGATTGGCCTGAATCAT  
 CAAAAATGCTATCATGAAACAGGTTCTGTTTATCTGCTCCAGATTACACCCATCATGTTCTAGAGTGGTTTCAT  
 GCTTGAATCTAGATCAAGCCTGCTTCTCCCTGCTGTACTCCCTGTGGCTACCTACAGTCTGCTGCTGACAGA  
 TAATCTAAACCAATAGCACCTAATTAGCCTATTTGCTCATGTGTTTTTCCATCGTGGTATAATGCTCTCCTGTGCA  
 ATTTAGGGTGAATAATGAGCAACACGTTGCTGATGGTTAATTTCTGGAATGCAGGTAATGAATGTGTTTTGCTTA  
 TCCAAGTCTCCCATCAGATGTCAAATATAGAAGAACAGTGTTCAGAGGTCCTAAATTTAAATTTGGAGTGAGAAAT  
 CACAGCGCCCTGAACTCAGGCAAAATGCACTCTGACAAGTCAACCAGATATTCACAGATGGTCTGGAGGATTTGAA  
 GCCTAATTTGGTGAATAAAATTAATGAGTGAAATGATGCACTTAATCTATCACCATACTAAAATGCTTTC  
 ATTGAAATTTCTTTTACTGCTTCAAATGAAAAAGATCAAACATGTTATAGAAAAGCATTCAAACCTTACATAA  
 CATAGATAAAACTTGGTTGGAGACTTACAGAATTTCTCTGCTGCTTCGAGAAAGTTACAGTGCCCAAAATCTATT  
 GCTATTAGAATATTTTATTGATTCAACACTCAATTCTACCATAATATGATATAGAAAAATATTTTTACTTATA  
 AAATAATTATTATTACCTTTTAAAAATCTGACATTCTTCTTTTTTCTAAAGAAACATATTTAGATTTAGCTTTTAT  
 TTTATTTTGTGTTGATACATAGAGATTGTACATATTTCTAAGATCTAGTGTATTTTGATACAAGCGTATAATGT  
 GTAATGATCAAATCAGGGTAATTTGGGATATCCACCATCTGAAACACTTATCATTCTCTTTTCAATGCCATCATA  
 CAAAAGGAAGTAAATAGAATTTCAAATATAAGGACAGCCATGATTTACATACATGCCTACGATTCCACCACAAACC  
 ATAATTACGTCCCCAAACTTTTAACTTTTCAAGTACTTTGTCCAGGATTTTCAATGATAAGGATTTGGCTATGACT  
 CTGTTACAGAAGGGCCAAATGACTAAAATGTCTCTGAACAATATTGATTGCAAATATTCTACCAGTTGTGAGGTCA  
 ATATGTTCCAATTCGGAATTTATAACATTGTATCTTACTCCCAACCATCCAATCTCACCTACCTCACTTCCATAT  
 TATGTTGGGTGACTCAGATTATATTTAAGTCAATGTTACTGTCAAGTAGATATGGAGTTTAGCTAACTTTTGA  
 AATTTATGCTGATTAACCTTCTCATATAGAATTAAGTAGGAGTTCCTCAAGTTTAGATTTAGCAGGAGTTTTT  
 TTCAAATCACTTAAAGTTATATTTTTTTAGGGCATTGAACAGGTTTGAATCTTACCAAGATGTCATGTACACATA  
 GACCAATAGAACAGAATAGAGAACACATAAATAAACTGCACAGCTACAGCCAACTGTTCTGTCGACAAAGTCAACAA  
 AAAATAAGCATTGGGAAATGATTAAAGATTTAAATGTAAGACTTCAAGCTATAAGAATCTTAGAATAAAATCTGG

[0372]

GAAATACCATTCTGGACATTGGCTTGGGAAAGAATTTTGGACTAAGTCCTTAAAAGCAATTGCAAAAAAAAAAAAA  
 AAAAAAAAAATGACAAGCAAGGACTTACTAAAATAAGAGCTTCTGCATGGCAAAAATAAATGATCAACAGAGTAAACAG  
 ACAAACACCAATGGGAGAAAACTTTGAAGTTATGCATCTGACGGTGGTGAATATCCAGAATCTATGAGGAACC  
 TAAACAATTGAACAAAACAAAAATCATAAAACATCATTTAAAAAATGGGCAAAAGACATGAACAGACATTTCTCAAAA  
 GAAGATATACACGCAGCCAATAAACATGAAAAATGCGTCACATCACTCATCATCAGAGAAATGCAAAATCAAAACCGC  
 AAGGAGATACCATCTCACACCCGTCAGACTGGCTTTGTTAAAAAGTCAAAAGACCCCAATGCTGGCAAGGCCGAG  
 AGACAAGGGGATGCTTATACACTGTTGTTGGGAATGTTAATTAGTTCAGCCACTGTAGAAAAGCAGTTGGACATTT  
 TCAAAGAACTTAAAATAGAACTATCATTTGACCCATCAATCCCATTACTGAGTAGATATCCAAAAGAAAACAAATGG  
 TTCTACAAAAAGACACATGCACCTCATGTTTGTACAGCACTATGCACAATAGCAAAGTAATGGGATCAACATAG  
 GTGTCCGTCAACGTTGGATTGGATAAAGTAAATGTTGTACACATACACCATAAAAATACTATAACGCCACGAAAAGAA  
 GAAATCATATCCTTTGAGCAACATAGATGCAGCTAGAGGCCATTATCCTAAGCAAATTAACATAAGAACAGAAAA  
 CCAAATACTATATGTACTCAGTTATGAGTTGGAGCTAAATGTTAGGTACTTATAGAATTGAAGATGGCAACAGTAGA  
 AACTAGGGACTAATAGAAGGGGAAAAGGAAAGGGGAGACAAGGGTTGAAAAGCTGCCTATTGTGTACTATGCTTACT  
 ACCTGGTTAATGGGATCATTTGTATCCAAAACCTCAGCATCACGCCATATATCCAGGTAACAAAACCTGAACATGTAC  
 CCTCTGGATCTTAAAAGTTGAAAAAAAAGATGTCATATAAATATTCGTGGTCACTAAAAGTATCTAATGTATTATA  
 CATAAAAATAAAAATGGGTGAATTGGAAGTGTATTCTTTGTATCAAGTCATGTCGGAGATCCTATTCTGCTTTGAT  
 CACAGTGTGAATTTCTTTGCATTTTGTACCAGTCACTTCTTTATTTATTGAACTAATAATTACATATTTCTGATAA  
 TCTGTGAGAAAGATAAAAACATTTCTTGTCCATGTGTCTGAAAATTTTAACTATTTTCTAATGTTTTAAGTGAG  
 AAGACATGTTAATACTGAAATTTGAAGCAGTAGACTGAAAAATCATCCCAATCCATGGGTTATATATTGAATTTGCT  
 TTTAACTGTATTACTAAATATTAAGCTTAATTTATTTTATTCTACATATCCCCATTTCCACTATAGGTGATTTGTA  
 TGAATTTAGGAACCTCCTTCTCTCATCCATTTTATATTAACCTCAGACTTTCTAAAACAATATTTCTATCCATCC  
 ATCGTTGGTAACATGTACTGACATGTTTGTGTCAATCCGAAAAATGTTAGCATTAGTTTGTGCGCACAGAAGTAAT  
 CCAGTCACCATATGATGAGCTGATTTATTTTTCGTAAGTGTGTTTATTATTTATCTCTCAGCACCCAAATAT  
 ATAGGGGACTTAATGATACCTACAAGTAAAACGGAAGACAAAAACGCCCTGCTCTACAGAGGTTAAAATGTTTT  
 TGCAACAGGGCTCTAGATCTCAGCTGTGAAAGTAGGGACAGATGAGGCTAGGCATGCAGTGTCAATATAATACAAT  
 ATAATCAACATGTGAGCATCTAATGCAGGTGTGCAAAAACAAAATGTACACATGGGTAGTCAGGTAACAGAAAAGCA  
 TGAAGTAGTAAGGGCTATCTATGCAAGAGGTTCCAAGCTGACTATATACTGAAATATTTAAACACTATGTGGGGCAA  
 ATAAAATGGACATTAGAACAGTTCGATGGTCAGTTGGGGACTTCTGCTCTTCTTCCAGTCTCTGAACATATCTTAA  
 AGCCACAATCATCTATTTTATTTATTTGTTATACATTTATTTATAAGCCAGCACCCCTGTGATTTAAGTTCCTGTTGA  
 AATGCTGAGTTGGAAAAGATCGATGGATGGGGGAAATTTAGTGCAGAGGTTTTGCCCCAGGTTCAAATCCTTTATA  
 AAATATTAATACATGGAACAAATATTGAACAATTAACCACTGATAAGTTAATCAATCTGATTCAAAGTACACCTGT  
 GAAGAGGGACATGGCAAGAAAAATATTACAGTAAGAAGTAAACATTTCTTTCATGGCTGCTTGATATGGATATGTC  
 ATGTTTAAAGAAATTTCTTTTAGACTGTTGAGATTTTTTTTCTGACAAAGAAGATTCAGTGTGAGGAAAGAAAG  
 AGGTACTGTGAAATTTGTTATTGAAAACATGCACATACTTTTGTGAGAATGAGTTAAAGAGTGAACAAAATGTGCT  
 ATTACTTACGTGTTGTGCTGTTTTAATCAAGATTAATAATTTAAAGTCCACAGACAAGACCCTTTTATATGAAT  
 ATTATTTTCTGCTTTATTGCTCAATTTTATTACCATTTCAAAACACCCGTTGCTTTCTATGCCCCAAGATGTTTT  
 AGCATTTTCAATGGTTATACTTCTGTACAGTCCAAAATACAACACTTACTTTACACATACACAAAACATCCAAATGAT  
 TTTGTTTTCTGTCAAGTAAAGACAATGTCTGTGTTATTAAGTTAAATGTCATTTCAAATACAGGATATGTTGATAT  
 TAGAATGTTCAACTTTATTTCTCATTTAAGCAAATTACAGTGTGAAGAATGTAAGTGCAGCAATTTATAAAAATCA  
 TATCATAATCAATTATGAGAGCAAACCTGTTTTGTAGACTTGAAGTATGTTCAATTAATCTTGAGTTATCATTTCA  
 AAAATCTAAACAGAGAGAAAATACGGAGTGAATAATGGTAGGTTCTTTGGGTAAGCTGCTTCCAGGAAAAGAAAAGCA  
 ATTTATATGTTTACATAGCACTGACAAGGAGAAAACAAAATTTGGACGGCAAGAACTTGCATTAGTCTTTTGGAC  
 ATGTTCTGTGGTGTGATTTATTACGTAGACAATCAGCTCAACTTCTCAAGTTTGATATTTGATAATTTGAAA  
 TTTAAATTTAATGAAAATTCATTAATTTCAAGGCCAAAAGAAGTATTCTAATTTGCTTTTGAAGTATGACTATGA  
 AAGAATTTTGGCAAACTTGCACGTCTTTTCTCTTTTATCATTTGTTGCTTCTGTAGGTACTTAATTGAAGTCTCT  
 CTGATTATCAGCACGGGCTGACATCAGTTCACTCCATGCATTTTAAACAGTAGCCAGATGTTTAAAGGATCAGCTG  
 AAGCATCGATAGCATGCTAGGGTGAATAAAAATTTTCAATATCTACAAGAAGCAAAATAAAAAGCATAAGCATTTT  
 CCCCATTTACCTGAAGGAGAAGATGAATGCCAAGCAATTTAAGAATGGGTTGAGTGTGGCCTGTGGGAAAAAT  
 TTGGGTAGAAAACCTGTAGTTAGCTAATGTATATACTGTTGCTCTTTAGTCCACCATATCCCCACACACATGGGC  
 ATGCATGCATACAGACAGACACATACAATACACACAACAAACAGGAAAATTCAGATATACTGAAGAAATGATTTAAG  
 GGATTACTAAGTTTTTGTAAATAAAAATCCTTTAAGATGCTGAGAAACAATGGAAGAGAAGTAGGACATGATGGCTCA  
 TACTTTGTAATTTACTTGTTTAACGTTTGCCAAGGTTTAAATTAATGTAGATGTTTTGTGCTAGGATTAATGAT  
 CTAACAGTTTGAATAAATAGGCATTTTATCACCTAGAAAAGCCGAAAACCCAGCATGCAAAAATTTCTGGTATGTC  
 TGCATTTTACACTTAGATATAACAGAGAAATGACAAGTAGTCAAGTGGATAGAGAAACGAATGATTTCTCACACATG  
 CACACACACATAGAAAATGTCTTTTTAATAGTATTTAATGTAAACACATTTATGCATAAATTTCTCCATAGTTTTAT  
 CTTATAGTGAATATGTGATGAATAGTCTCTAACATTAGTGGTTTTATAGATTTAAACATAAATTAAGGCTTTATATATT  
 AAAGAGTCAATTTGGTGACATTTCTAATATAAACATGTTTATCTCATATACATTGAAATATTAGATAATTCATTGCTG  
 AGAATAAATCGAATGAGTCAAAACCTTTAACTCCACTTTGAGCTTTGTAATAGTATCCACTGAAAATATTTCATGAA  
 AATTTTAAAGTCAATTTCTATTTATATATTCACTCCAAACATCTCACAAGTTTTAAAATGTAACCTCAAGAATAAAT  
 TCTGTATTCTACAATTGGAAGCATCCATCATATCAGATGAACATATATAGTTTGTGAAATTTGCAAACTTTCTGTT  
 TAGTAAATCTTAATGTCAAAACATTTTAACTCCAGTGTCTTTCTTTTCAAGTTTAAATATCCGCGATCTTTGTATA  
 CTCGTTGAATGGATTTCAATAAGTAACCCACAATATATATACATACTATGTACCTACAAAAATAATAAAAAGTA  
 AAGAAATCGACACTTATCCATACCTGTCCCATAGTAATAAACTATTCATAAGTATATTTGAAAGATATGAGAAATCAT  
 AAAAGTTCGTGTTTGCACCTTTTGTGCGTGGAAATCCTAGGTTGCATTTTGTGGATCTAGACTTTTGGAGTGTGG



[0374]

CATGTAATGATCTTGGGCTTTTTTTTTTTTTTTAATAATGGTTATCCTAATCCGTGAGGTAGTATATCATTGT  
GGATTTGATTTGCATTTCCCTGGTAGTTAGTGATGTTGAACATCTTTTCATATAACTGTTGGTCATTTAATGTCCT  
CTTTGGAGAAATATCTATTCAATTCCTTTGTTTCACCTTAAAAATGGGTTGTTGCAATTTTTGTGTTGTTGTTATT  
ACGTTCCCTCATGATTTTAGATATTGACACCTTATCAGATATATGGTTTGCAAACCTTTCTCTCATTCTATAGGTT  
GCTTTTAAATCTGTTGATTTGTTCCCTTGCTTTGTAGAAAGCTTTTAGTGGATATATTTCTGCTTATCTAGTTTTG  
TTTTTGTGGCTGTCTTTTAGCGTCATATCCAAAAAATTTATGTGAAGACCAATGTCAGGAAATTTTCCCTTA  
TGTTTTCTCTATGAGTTTCATAGTTTCAGATCTTATTTTTAAGTCTTACTCCATTTCAATTTGAGTTGATTTTA  
TGTATAGTTTAAAGTAAAGGTCCAATCCATTCTTTGCAATGTGTATATCCAGTTTTCCAGCACCATTGGTTGAAG  
AGGATATCTTTCCAGTTGTGTATTCTTGGCACCCTATTGAAGGTGATGCTAGGTTTATTTCTGGGATCTCTATT  
CTGTTCCATTGGTCTATATGTCTGCCTTTATGACACTATCGTGCCTCTTGACTGAGGTAGCTTTGGTAATTCATT  
TGAAACTAGCAAGTGTGATGCCTCCAGTTTATTCTCTCTCAAGACTGTTTTGGCTATTTGGAGTCGTTTGTGGT  
TTCATATGAATTTAGGAAATTTACCTTATTTCTGTAAAAAATGCGATTGGGATTATGATAGGAATTACACTGTATC  
TGATAGTGGTTTGATATATAGACTTTTAAATGACACATCAGATGATTTCCATTATTTTTGTCATCTTCAATTTCT  
TTTCAACAATATTTTCATAGCTTTTCAGCACACACATCTTTACCTTCTTGGTTGGGTATTTACTAAGTTATTTATTCT  
TTTTATTGCTATTGTAAATGAGATTGTTTTCTAAATTTCTGTTTTTATGTTGCTAGCGTATAGAAACGCACTGTT  
GAATGATGACTTTGTATCTGCAACTTTGCTGAATTTGTTTATTGGTTCTAACCATGTCTCTGTGTGGCGTCACTCT  
TAAGATTTCTACGTATCAGATCATCTAATTTGCAACAGATATAAATTTACATCTCTCTTTCCAAATTTGATGTAT  
TTTTTTCTCTTTCTTATCTAATTGTTCTGGCTAGTACTCTGGTAGCATTTTGAAGAAGTGGCAAAAGTGGCA  
TTCTTGTCTGTTTTCTGATCTTAAGGGAAAAGATTTTCAGTCTTTTGCCATTAATGTGATTTCACTGTGGGTTTT  
TCATATACGGTTTTTATTATGTTGCGGTAATTTCTGTTCTATTCCTAGTTTGTGTTGTTTTTATCATGAAAGTGT  
GAACTTTGTTAAGCGCTTTTTCTGCAGCTATTGAGATGACCATAGATTTTTAGCCTTTGTTCTGTTAATGTTGTGTA  
TCACACTGATTAGTTTTCAATAATTGAACCATTTTGCAATCCAAAGATAAATCCTATATGGCTCTCGTGTATAATC  
CTTTCAATATACCTGTTGAGTTTCAGTTTGCTAGTATTTAATGAGTTATTTGGCTCTATATTTATCAGCGGTATTGT  
TCTGTACTTTCTCTAGTGTCTTTTATTGACTTTGATATCAGGATACTGATGCCCTTGTAGAATGAGCTTGAAG  
TGTCTCTCTCTTTAATTTTTCTGAAGAATTTGAGAAGGATTGGTGTAAATCTCTTAACTGTTCTATTGATTT  
CACCAGTGATGACATTTGGTCTGGGCTTTTTCTTTGTTGAAGGTTTTGGACTACTGATTCAATCTCCTTACTAGTT  
TCGGCCTACTCAGATTTCTATTTCTCAAGATTTCAATATTGGTAGATTGCATGTTTCAAGGAATTTGTTCAATTTT  
TTCTAGTTAACATACAGTTGTTTACAGCAGTGTCTATAATCATTGCAATCTTTTTGGATACCAGTTGTAATGTC  
TCCTCTTTCAATTTCTGATTTTACTTATTGAATTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTACTTAACTACCTAAAGATT  
TGTCAAATTTATTGATTTGTTTTTAAAAAACTCTAGCTTTGTTGATTTTTTCTATTGTTTTCAATTTGTTG  
CTTTTTCTGATCTAATCTTAATTTTTCTTCCCTCTGCTAATTTGGGCTTAGTTTGCCTTCTTTTTCTAAGTCT  
TTGAGGAAGAAAATGGCAAGGACATGACTTTCTTTAGCAGTTGGAAGGACAATGCTGTAAATACTCAAAAAATTAAT  
ATTTTTATAGTGACAAAAACAAAATAAAAAACACTTCAAAGCAAAATGAAAGTTTATCATTTAATTTATCAAACTACT  
AAGCAGACTGCTTGATCAGAGAGAAGATACTCATATGATCACATAAACTGAAAGATTAAGAGGTAAGGACATTCA  
GTTATCATTACATCTAATTTCTTATTTCCAAGATGGAGAACTGAGGGTTGGAGAAAAGAAAGATTTCTTTGTTA  
GATACAAAACAGACAGGACTAAACTCAGTATAGCAGCTCCTAAATCCAAAGTATCATGACTGTGATTTTATGCA  
TTCTTCAGAAAAATAGTAGGCCACTGGATTCTGGCAAAGAAGTTATATAAAATGTCAAGTTCTCCTTTGCCCTCAG  
AAATGAAGTTTTATGTTCCAAAATGATTTGGGAAGTTCTCCTTATACCTCACATCAGTCTACTATTTTACATTGTT  
TACTTTTTGAAGAATTTTTTAAATGACAAAATAATAATGTACATATTCATGGAGAACCTAGTGATTTTTTATATAT  
GTAATGTATAGTGATCAGATCAGGGAATTAGCATATCCATTATCTCAAACATTGGTCATTTATTTGTGTTGGGAAC  
ATTCACGTTCTCCTCTAGCCATTTGAAACTTCTATATTGCTAACTATAGTCACCATTAGTCTGATAGAGCA  
CTAGAATCTATTCTCCTATCTAGCTATAATTTTTTAAATAGCTTTTTGAACTGTGTTACTATAAAATGAAATGT  
CACATCGTTTTGAAAAATTTCTTAAATTTATGCTCAACAGGCAAGATTACACACCTGTGATAATATCTTAAATTA  
ACATTACTCTGTTTTAATTTACCAGAATATGGAACCCTAGTCATTTTAGAGGTGGAGCAAATTCAGTGATAATCTAG  
TGCAAATTTCTCATCTTATGAATGAGGAGATTGAGTCTGATATAAGGGACGAGATTTCTGTCATGAGCAGCTGTT  
AACATTAGCTCTGTGATAGAACACAGGCACTTGTCTCCAGGCGGTTTCTTCTACTCTATGATGGGCTGTTTT  
GTTGTAGTTTTTAAACAGCAGCATTTTACCATGCATAGTTTTCTTCAAAGTTTCGTTCTTAAACGTTTTTGCACAGA  
ATAACTAGATTTTGAAGTAGAAAAAGGAAATTTCTTTGCATCTTGTATCTCTGTTATTTTTCTTTGCTCTTGA  
TCTCTCTCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCT  
CCCTCTCTCACACATTAGAGAAAGGTTAAGGTTAAAGAATACATAATACTATTAATTTCTTCCATAGAGA  
AAGGAATGAAAAAAGTAAAAATGGTCTCACCAATGTCCAACTTCTGTAGGTCATTTCCATAGTATCAGCAAT  
GTCCTGTATGGTGCCTCGGGGATATGTAAGCAATGAGCAAGTGGTTAGCTAATTTCTAGCTTTGGCAAACACTGTT  
ATGGCTTACTTGAGGAGAAGTCACCTTCTCCAAAGTAAAAATATGTGCACAGGTCAATTAGAATTTTTTGTAGAAA  
AGGAAAATACTTTGTAGGACATGGATGAATCTGGAACCATCGTTCTCAGCAAATTTGCAAGGACAAAAACCA  
AACACCGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTTGAACAATGAGAACACATGGACACAGGAAGGGAACATCACACAC  
CGGGGCCGTGTGTTGGGGGGGGGAGGGTGGAGGGATAGCATTAGGAGATATACTTAATGCTAAATGACCAGTTAAT  
GGGTGCAGGACACCAACATGGCACATGTATACATATGAACAACCTGCACGTTGTGCACATGTACCCTAAAACCTTA  
AAGTATAATAAAAAAAAAAAAGAAAATACCTCTTATGTCTCTGACTTATTTCTTTTTGGTTCTCTAGTCTCT  
TTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT  
TACAATGATTAAGGATATATGTGAATAATGAAAGCTTCTGTGTATAGATTTAGAAGTCTAATGGACAAAACTCAA  
TATTTTCTATGTGCAATTTAATTTCCCTTTGATTTAGGTATATAGTCTTTTTTAAAAAAGAGAAAAAAATTAG  
GTGACCTTAAAGTATAGATCTTACTTTCAAAGGTTTACAGAATAGGGAGAGGAACATGGACAAGATTTAAAGAAC  
TATTTTAAAGCAGAATAAAATGTGATTTATGAACAAAGCATATATTTTGTGCGTATGTGTGTGTGCCAACAAAGAT  
GCAATTAGGAGATTGCACAGGGAGATGTCATTAGAACCAACCTTAAACGGGTGAGAAGTCTTTGAAGACATTTAGAAC

[0375]

ATGGAAGATCTCTGACAGAGGGAACAAAGGCATAGTGACAAAAGTCAAGGGCATAATTTAGGACTGGAGAGTGGTATG  
 TGTGGCTTGAGAGTGGGCGAGAAAAACAACAATGCCTCTGTAAATAGGAAAGTAGACAGAGGCATGACATTAAGAGC  
 TTTGCCAGCTGTGCTAAAAGTAGTGAACAAGAGCTAACAAAGTGAAGAAATGTACCTTTTCTGATGTGTATCATTCC  
 CTTATTCTATATACTTCTTGAGGGGAAATTCATTCTGTGTTGATCTAGTAAACTACTACAGGACCAAAATGATAAAAA  
 GAAAGTATAGGAAAGAATGTTTCAGCATACTTTACGAGATAACTTCCTTGTAGCTATTCTCCATAGTATTTTGGACAT  
 CACAAGCAATGAGCTGAAACTGTCTAAGCCAAAATGACTTGTCTATCTGTTAGGGATGCTTATGAGAATCTAC  
 ATTTGAGAGCTTCTTAGATTTCATTGACCACATATGCCATTCTAAGATCCATGAATGCGTGACCTAACTATTACACC  
 TTCTTTTAGTCTGATTGTCAATTTTGTATTTTCAATTTGTGCAAGTTTCTAAAACATTTTATAGGAAAGATAAATCTAGC  
 AGTGGTGTGGGAATAGACAAGAGAGAAGGGGAAAGACTCTTCAGGAAACTAAACTCACAATTTATGAGTATTCCTTA  
 TTGCCAAGTCTTCCCAAAGTCTTTCATCAAGAAAGAGGCATTGCAACTCTCCTTTTATAGTTTGTATTTATTCTGG  
 AGCAGTGTGTTTGGTGGAGTTGTTCTCAGTGCCTAATTAAGGGCCTATGACAATTACAGTTTCATCTCCTGCTG  
 CTAAGGTACTGCAGATATTTGGATCTACTACTCTCATTCTTCAATTAATGTCAGCTTTAGATTTCTTCAAGTA  
 TGCTATGTTATAAAATTTGATTATCGTTGTGCCACCTTCCCACTTAATTTCAAGCAGGTTTCTCGATTACCTGACT  
 AAATAATGAAATCTGACTAACCCAATATCTGTGGACAGTAGTGTGATGTTACTGATTTTTGTATGATTAGTCAAGT  
 CATATTCATGCCACGTTTTCATATAGTACCATAAAGGATATTCTTCTCGTGGTCTTTTCTTTTATTCTGAACATAC  
 AATGAGAAGACCGGTAAAGTGGGCTAGGAAATTAAGAAAAATACAAATGGCAAAAAATATGGGTCACCTCGAAGTCT  
 AGAATAGAGAGCACAAATCAATTTGAATTAAGGGGTGATAAGGTGATTTGGTCAGGTGACTGGTGAAACAGGAAAGA  
 AACTATACTTTTGAAGTGTTCATCCATGTGTTAAGATTTCATTTGGGGTCAAGAAATCAAAATTCATATCCCTGGG  
 AGTGGAACTAAGTAAAAAATAAATATGGACCTTGGTTTAAAGCTAGAGGAGCAAGAGTGTATCTTTATGTGAC  
 TTAATCTATGTGAAAAGTGAACCTTAAGATTAATTTATGGGGAAATTTACTTACTCAGGTTCTATGCCTAGATGG  
 TCTGCCAACTAAGAAAATCTATTTTCTGTTACTCCATCTATTTTTCATACTTTTATACTGCACTTGCAGAAAAG  
 CATATATTTCTACCCAATACGAAAATTCCTGGGAACATATTTTCTACATTTCCCAAATTTACTTCAAAAAGTAAACT  
 TAGGTTATTTCAATGATCTCCATTACAATGGACAGGTGGCCTTATGAATGTTGCTGTGAATACAAAGATCCAGAG  
 TTTAAAGAACAGGTTGACTTGCATCTCCCACTTAGGTTGCTTGTGGTGGAGAGAGAACTAGTTGCTTAAAG  
 GATGACAGTGCAGTGCACCAAAATATCTGATATCATTAAAGTCTCATATTTGTCTTTCGTAACCTTCTTAGGGCTG  
 TCGATGACAGGAGACCCTTAACCTCTATGCCTTGATTATGTGAATAAGCACATGAAAATATTTAGTTATCTTAGTT  
 CACTTTTAACTAAGTTCAATTATCACTAGATTCTAAATATCATCATTGAGCCGTTCTTAAGGAACTGATTTCTA  
 CATATTCATTCACCTTACCTATATCTAGTGTGTCTACTATTTGCCAAGAAAAATTTACTCTCTTAATTCAGCATTCC  
 ATATACTTAACATCATAAAAAGTAGGCCATTTTAGTTTCTAAATATTTTATTTAAACATTTCTTTAAATTTACAT  
 TCTATCATTACACTATATTTCAACACTACAGTAAGCAGCCTATTTTGTGATTTTCTTATATAAAAATACATAATTG  
 AAATTAAAAATGAAGTTACCAAGAGCCATTTTCACTCTGGGGAATGCACATTTATAAATTTATGGGGTTATTTTCT  
 TCATCAGCTTTCATATTTAACTTTGTCTCTTCATAATTACAGAGATGACTAGACACAGAAGGGAATTTAACT  
 TGGTGTGCAATTTGTCTAACCTATACTTTATGTTAGAAAATACATTTCCATTTGAAAAAAATCAGTAATTTGGGGT  
 TGATCAAGAGGGCAGCCTGAAAGTCCGGGTGATGTGACTCACACCTGTAATCCAGCATTTTTGGAGGCCAAGGTGGG  
 ATTTATCGATTGAGCCCAGGAGTTCAAACCAGCCTGGGCAACACAGTGAAGCCCTGTCTCTATTAGGGGAAAAAA  
 AAAAAAGGGAAGTTAGCCTGAGGCAATGTAATGAAATACATATTTCAAGGATATTTATACATGATTCACGTTATT  
 CATATAAAGATGTGCCAGAGAAGACTATAGGTACGTTATTTTACACTATTTTGTAGGATTTTAAAGAAATCAATGT  
 GTTTTTATTTAGTTAACTTAGAAAATTAACCTAATATACTTCTCATGGACACAAAAGTTTTTAAAGATAGGATC  
 AAAAAAGCCACATGGTGAAGCATTTTGAACTGGATGAAAAACATCTATTATCTTAAATTTTATGATATTACTGAT  
 TGTAATAGACTCCCTTTTAAAGAAATCATTCTTTATAGAACATAAGGTTTACATTTACAATCAACAATTTCTATCT  
 TACTACAATAAAGGCACATATAAAAAGTACAGTTGCATATTTAGCAGGTTAATTTGATACATTTAATGTAGAAATCA  
 ATTCATTTCTTTCATTTATCAGCATTATACAGTGAATTCAAATTAAGCATAGGTAACCTTGTATAGATAAATGAT  
 GTACACAGCAGTTAAATTTTATTTTCAATTTATGTAGTAATTTGTATAACCTAGGCAGTATAATTTGTAACTTTGTAT  
 TTTATTTATGCTTCTCCCACTTGGCATAAGCACAACTTCTTAAAAGCATAATTTTCTATAGACTTAATAACTC  
 CCTAAAACTGTTTTGGACCCTATACTATTTGATATAGGCAGAAAAAAACATAATCCATGCTCAAATTTGAAAA  
 ATGACTGGTCACATTTGGTATAATACTAAAGGTAATAAATCAAGAGTCTATGAACATTTCCGGACCTGCACATTT  
 GTTTTTATAAATGCATAATTTGCTTTAGTGTGTTTCTATTTGTTTATACTCTACTGATTTTAAATAAAAATACCAA  
 AATACGTTTATTAAAAACCTGTCAGAACTAAGTTGTAAATATACTTAACTAGGAAAGTAACTGTTTAAACGAGAT  
 AATTTATAGAGAAATGTGGTGTATTGCCAATTAGATGTCAAGATAACAATACTGATAATGAAAAAGTAGCATTTT  
 CTTAGGGATGGAATACAGTGAAGGAACACCCAGTAAAGATACAAAAATTTACTGAAAAAAATCTTCTCTCTGAA  
 AAACCAAGTGCCCTTCAAGTGCAGAACCTCATCCAATAATTGTAGGTATCACTAAAGCCTGATACCTTCAATTTT  
 CTGGATCATTCAAGCTGTATTTTGGAGTCTTATACTAGAGGAGGTAAAGAGCTATAAAAACCTTAATGGTATCTG  
 ATGTGAACGTGGATCACTTTGACCCATCACTTCTACGTCTACATCTTGGATAAATCCCATTGTTGTGCATAGATTG  
 TACAGGTTAATGGTGCCTTTGTGGAGGGGCTCGCTTATAGAAAATGGAGACTCTGAAGGGAATAGGAATAAATGT  
 ATCACTTCAGGTCTTTTATTTGAAATTTGGGGTCCAGAGAGCCTTTTGTATCAGACTTGTCAAACCATTTCCATTTA  
 GTAATTATATATGCACTAGCACTTATCTACTTACCTCACCTCTTTATGCCATTTCTTGTAGTTGCGGTTATGC  
 ATGAATAATTTATTGCACCCCTTACCAACAATGGAATAAATCTCCATTTCTGAAAGCTTTCCATACTCATTCCAAT  
 AGCAATAGGGTTTTTTTAAACGGACGTATTAACAATGTACGAGTCAAGTGAACATAGTATTTCTCTTTGTAAGAACTC  
 CAAGTGGATGCATGCTGTGTCTCAAATCTCAATTAGACATTTGCTTTGAGGTCCTTTCATTGCCAGTCATCTGTTCT  
 CTTCCCTGACTTGAATTTCTCCAGATATAGATAAATCAATTTCCCAACTCTGTGTTCCCAAGAACTGACGTTGG  
 CTTTCATTCATTTTGTGTTGTTGTTGTTCTTCTCGTTCTCAAGTATCCCGCAGTCTACTGTTTCTTCCCTCCATT  
 CGTTTGTCTTTTCAAGTTTCAAATCCAGCATAGGTAATTTCTTAAAATGTCTTACCCTTCACATACACACACCA  
 CTTGAGACCCCATCAGCCTCTGTCCACACAGTTTGGTTACATTCATAGACTATTTTATAACATAAAAATTTGAAA  
 ATTTTAGGGTAAATCTCAGTAGTCATTCTTTTGTCTTATTCAACCAATACTAGTCAATCAGCCTGTGCCAGGTT

[0376]

TTGTTGCAGGTACCAGGTATCCATCCATAAAGAAAACAACGTCCCTTTGTTGTGGAATTTACATTTTAGCAGGGGAG  
GCAAAGAACCCAATAAATATGATAAAATATCAGATTAAGTACGATGAAAAAATCATCAGGGTAAAGGAAAAAGG  
GAAGCAGTATTTTAGCAAGAGTGGTGAAGAGAGGAGGCTGAGAGTGTGACATCTGAGCAGAGACCTAAATCAAGTCA  
AGGAATGAAACATGCTACTATCTAAAGAAATGAGTCAGGATAAGGAACTAGTAAGAGCCGAGGCCCAGAGATGTGAA  
TATGCTGTTCCAGGAACAGCAAAGAGACTGGTTGATATGATGTGAAAAATGAGAAGAAACCTTATGATATGTGTCAA  
GAGAAAAAAAATTTAAAGCATGCTTGGGAACGGAGCCCTCCAGATGAAAAAAAACACAGTTCAAATCCTTG  
TTCATGCATTTAGTTTGTCTTGAATCTTGGGCAAAATGTTAAATTTCTGTACGTTTTATCTTCCTCATTTTTAAAA  
TAGGCACAAGGACATCTACTTAATAGGTTTATTGTGAGGAGTAAATGAGATGATATATCTAGGATGCCTGGCATTAT  
ATCATACTTAATAACTACTGAATAAATAATAGTTATGTCTATTTATTTCCCTATCGTTTTATTATTATTCAA  
TGCACAGACCTGTTTATAAGATAATGATAAAATATTAGTGGCAGAACTGAAGATGTTATAAATTATTAGGAGCGGG  
ACCCTCAGTTCAATGTATCTGTTTTAATATAGTCAGCAAAGGTGGAAGATACCAACAATTAATTTCAATGCATT  
CTTCCATTTCACTAGTTTATAAACTGATGAACACTAGCAATGTCATGATGAAATTCATACACTTCTTAAACAAA  
CAGATTTGCAAAATTTATGTGATAAATAGCCCTCAGCCTTCCAATTTGTTATTGTCATATTTTATGAAATACATAA  
TCTGTAATTTTTGTTTTAATGATATGTGAACTGCCTAAAGTAGAGTCTTGGCAACTACTTTCACATTTGCTCCA  
GAGATAGTGGATAAAGTGTCAATAAATGAACACTCTATATTCATAATCACAGGCAAGGGACAAGGAACAGAGTGG  
TCACAAAATACCACAAAATTAAGGCACATTTCAAATTAATATATATGTTTTATTACAGATAATGTTTGCTAGACT  
CTTTCTAATATCTGCAAAAGATTTTAGGAATGTTTTAATGTTTTAATTTTACACACCTGTGTATTTCAAGTTCAGT  
TATGACTCTTTTGTCTATAGTATGTAAAAACAAGAGTAGAGACATCATAAAAAATATAGTAGATGGGCATAGGGA  
ATGAGGAGAGATAATGTATTTTCAATCAAAGTAAAAATATTTCTCTGTTTCTATCTTTCTCTTCTGTCTATTTT  
ATCATCTATATCCAGGTATCTATGCACCTATGTAGACTAGCATTCAATGAACCATAGATATTATTAGTAGTAGAATT  
GTTACTAATATTAATAAAGAGTATTAAGAAGAAACATGTCTAAAGCATAAAGGTCAATTATTAATCTCATGTTT  
TTTGGCATAATGAAGCCTAAAAAGTGTCAATTTCAAGAGAGTATTAATAAAGATGTGATAACTGAAAGGTTCTGTCT  
TGAAATTTTGTGTGGTCTTACAAATATATAAACTTAAGCATTTCAGTGAGCCAACTACTGACTAGGCATATGTCT  
TATGACTCTTTTGTCTATAGTATGTAAAAACAAGAGTAGAGACATCATAAAAAATATAGTAGATGGGCATAGGGA  
ATTACGCAAAAATAATTTGTAGATTTAATGTGAAACCAAAACATCTGTTCAAGTCAATTTCCACAGGTCTATGTGGCA  
AAGAGTATGAGTTCAGACTGAGGAGAGGAAAAGGTTGTTCTTCCACAGGGAAATAAAGTGAAGTGAATAAACATAA  
TTTTCTTCTTAAGCATTATTTAAACAAAAAAAATGCCATTAATCTATCTTTCCCTGCCTCTTATCAATGCTCC  
CTTCCCTTACCACCTGTTTTCAAACCTCAAGCCTTGGGATTTTATTTGGCTTTTTGCCTTAATGTAACATAAAATG  
AGAGCATCACAATAATGAAGCTCATCAATAAATTTAGCAGCATTTCCTGTTTTTAACTTTCTCTTTGGAAACGT  
AGATTTCCGAAATTTAAGGGCCCAAAATATGAAATGCAATTAATAAGGCAATTTGTTAGGCAATTTGTTCACTTCA  
AATAAATAGTATTGAACTTTAATGCAAAAAGAACAACAAAAAATAAGAACTCTCCACGAAGAACTTTTCAATGTTT  
GCATTTCTGTGTGAGGAGAAGGGTAAATGAATGTGGGAACCTTAATGGAATCCATGTTCTTCCAGTGATGACAAGGGT  
CAAAATGGAGAAAAATGGTCACTTTCTACCCAGTACATTATATTAGTCTATGTGGACAACATAACATAGCTGATG  
CTGGTTTTTCAGGCCATAAATGTAGGTATGTATTTTCTACTATTTATAAGGCAAAATTTCTATTTGTTAATGATTT  
CTATATAGGTAGATTATCTGTCTTTAGGATTA AAAACGACCTGTAGACCAAGAGACTTTCTAATGTCCACCTTAGA  
GTTATGCTTTTTACTGTTACAGTTTTCCATTTCCCTTTGCTTGGCCCTTTGAGAGAAGGAAAGGAGACATTTGGGATA  
CATACTCAATGAGGAGCTATTAATGAATAAATGAATGAAATTTGTCAGTCAATTTATCCACATGATCATCAATTGCC  
AATAATTTTATCACCTCTGTGGGATTAAGTAGAGGTAACAGTTTAGAAATTTGATTTTTTGAAGCATTAAAAATGT  
TCAAATATATCACTCTGGTAACTAAGGGAAAGTGTATATTTTCTATGCTTAGTCTATTTTGGTTTTGCCTTTTT  
AATTTAAATGAACTTATATCAAAGAGCTTGCAGGATTAATAATTTGAATTTTTGAAGCAAAGATCATTTTCTTAA  
CATCAACAAGAGTAGATACAATAGGAATAAAATCGGCAGAAAAACAAGAGTATCAAGGACAGACGGGGAGGGTGG  
GTCGTGTTAGCATGTATGCTATGAAGAAATAGCCGAGACTGGGTAATGTATTTTAAAAAGAGCTTTAATGAGT  
CATGATTTCTGCAGGTTGTACAGGAAGCAGGACACCAGCATCTACTCAGCTTCTGGGGAGGCCCTCCGGGAGCTTTTAC  
TCATAGTGAAGATGAAACAGGAGTAAGCATGTACATGGCCAGAGCAGAAGCCAGGGGGAGGTTGCCACACATTTA  
AAAAAAAACAAAACAGATCGTCAAGAACTCAGCTGCTATCATGAGGACAGCATCAAGCTGTGAGGGATCCA  
CCTCCGTGACTCAAACATCTCACACCAGGCCCAAGTCCAACACTTGGCATTATATTTCAACAAGAAAAAAGTTTA  
ATTGGCTGATGGTTCTGCAGGCTGTACAGGAAGTGTGGCACAGGCATTGCTTGGCTCTGGGGAGGCCCTCAGGGAG  
TTTTTGTCTATGGCAGAAGGTGATGCCACACACTTTAAAAAAAACACAGATCTCATGAAAACCTCACTACTACACT  
GAGGACAATACAAAACCATGAGGGATCTGTCCCATGACCCAAAAACCTCCCGCCAGGCCCCACCACCAACTTGGG  
AATTATATTTCCACTTGAGATTTGAGTGGCGGCAAAATATCCAACTATATCAGGGCTCATGTCCAGTTATATGTCAA  
CATGCCTGCATTCGAAACATCCTGTCCAAATCACTGCCTTGTCTAATAACTTATATTTTTCTTTATTGAATACGAAC  
ACAAGAAGATTAATAATAGCATTCTACTTTAAACAGTGGGCACCATATTAACATTGGAATAATAGTAGTAATAA  
CGATAGTAATAACAATGATATAGGCTGGGTGCGGAGGCTCACGCTGTAATCCACAGCATTTGGGAGGCCAAGCGCG  
CGGATCATGATGTACAGGAGATCGAGACCATCTGGCTAACACAGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAA  
ATTAGCTGGGCATGGTGGCAGGCACCTGTAGTCTCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCTGG  
GATGCAGAGCTTGCAGTGAAGGAGATCGTGCCACTGCCTCCAACTGGGCGACAGAGCGAGACTTCATCTCAAAA  
AAAAAATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA  
CATAAATAGGCATTGTGATTTAGGGATATCATCAAACTCTGGTCTTAAGACATCCCCTATTGAATAGGAAGGGC  
TTAAGTTAACTTCTCATGAGCCACAATTTCTGATATATGTTTGGTGTGTGTAATAGCCACCTCAGTGTATGATTT  
GATTAGCCTGGACCTTACATAATCATTGAAGTATACCCATGTTCTTTATATACTCTTTTAGTGTGAAAGCTCAA  
AATTAAGCAAAATAGTCCCCTTGATAATGTTTAGATTCTTAACATTTGCTTTCTAAAGCTGGCAAAATCTCTCTCC  
CAGTGTATGAAGTTAAATAACATGTTGCTTAGTGAGGACTTTAATGTTGCCATGCCATAGGAAGACCTTATTCGAA  
ATCCCCTTACCTGGGAGAATGTGAGATTATACCCCAACTGTTTAAACATTTTAGGATTTTAAAGGTGTTTACA  
TTTGTATTAGAACAATACTATTGAGAAACATTTCTAGAAAAAATATCTTTCAAATTAATAACAGTGGTATGT

[0377]

AATGTAGGAGTCTGATTATAATGATTAATAACATGAGGCTTTGGGCATACTGCCTAGGTGAACTCCTGGTTATTG  
CATCACTATTAGTATAACCTATGGGAGTTAACCTACGTAAGCCTCAGTTAATTTTTCTCTCAAATTGATCTAATAAT  
CGTCTCTCATAGGCTTGTGGTATAGATATTTTCAGTGTATATAATACTTAGGACAGTGCCTGATATCAGTAAGTC  
TCCTTATATGCTATTTTTCTTTCTATTTAATTATTTATGCAAGAGAACTATTATGCTTTAACTCAATTAATAATA  
AATGCCCTTTGATTTATTCATGTCAAAGGAAATATGCAAGTATGCAATTCACCTCCTAGGTGCCTTTTTGAATTGAG  
CTTTGCAATGGTTAGTTTGTATAAAAAGTTTCAGTGAACCTTCTCATAAATGATTTTTATTGAAACATATGGAATCCATT  
AAGTGTAGCAAAAAGTCACTATCCACTGAGCTGTGTCCAGGGGCTGACAGTTATGTCTATCTTTGCAAAAATAAAC  
ACATACATAAATGCCTAAGACGTATATTACCTGTCTGTCATCTCTTAGAGCATTTCCTTTTTCTTTAAGTTTTTT  
CTTTCAATGGGTTTTTTATCTTTGTGAGTACATGGTAGGTGTATATGTCAACGGGTACATGAGGAAGGTGTATATA  
TTGATGGGGTACAAGAGAGGTTTTAACACAAGCATTCAATATGAAATAGTCACATCATGGAGAATGGGTTATCTATC  
CCTTCAAGCATTGTGCTTTGTATTACAAACATTCTAATTATACTCTGTAGTTATTTTTAAATGTACCATTAAGTT  
ATTACTGACTATAGCAACCTATTGTGCTATGAAACAGTAGAGTATTCTTATTCTTATTTTTCTAACATCTTAGAACATT  
CCACAACACTACCTGCTTGTAAATATACCTATTCTAATCTTCATATAATCAATTACTTTTTCTCTAGAATGTA  
CTATGACACATCCATGGGAAAATGTAGTAATCTAATTAAGACTATTTCTCTCATTTTTATATTAAAAGAAATGTGC  
TCTATCAATTTATTTACTTGTACAGCCGTAGGCAACCTCTAAAATATTTAAAGTTCTTAAAAGTCAGATATTTTCAGT  
TAATATTGTGATTATATAGTTGATTTTGTATGAACATGTTTCATCTACCAGAAATAAATATACACACACATGATATG  
GTTAGGCTTCTGTCCCACTCAAATCTCATTTTGAATATAATCCCGTGTGTCAAGGGAGAGACAGGTTGGAGGC  
AATTGGATCTTGAGGGTGGTTTTGCCCATGCTGTTCTCTGATAGTGAATCATGAGATCAGATGAGTTTTATAAAGGG  
CTCTTCCCTTCCCTCCTCACTCATTCTCTTCTTGGCACCTGTAAAGGAGGTGCCTTGCTTTCTACTATGCCCT  
TTCTACTATGCCCTTCCCTTCTACTATGATTGTAAGTTTCTGAGGTCTCCCGCCATGCTGAACATGAGTCAA  
TTAAATCCCTTCCCTTATAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTATTGCACATATATGTGTGTATGTGTATGT  
GTGTGTGTGTATATGTATGTATATATGTATACATATGTGTGTATATGTATGTATATATGTATGTATATATGTATA  
CATATGTGTATATGTATGTATATATGTATACATATGTGTGTGTATATATGTGTACATATATATATATATATAT  
ATATATATATATATATATATGAACAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG  
AAGAGAGAGTAATAGCCTAAATAGAAATAAACTAGCTCCAAGTACAGGTTTCGTCACACTCTCCTATCATAACCC  
ACCAAAGTTAATGTTAACCACTTGGAGCCCTGTTCTCTTAGTTGTGGAGTACTTTAGCAAAATTTAAATCTAAT  
TATGCCTAATCAACGACAGTGTAAATTTGAAAGTGTAGAACTGAAGACCTATAATAATAATGAGAGTTACAAAA  
CATAAATAGTGAGACAATGATGAATGTAGTGGATGCATGTACGAGGGCTATCATTGACAGTAGAGATGATGCTCAA  
GGACAGACAATGAGTCTTCAATGTGTGGAGAATGTGCTGCTGTACAGTGTGTACAGGAAAGAAACAAAACTGA  
GGAAGTATCAGTAAACAAAACACTCAAACATATGAGTATAGCTAGAATAAAAGCAACAGTACTAGATGACAATAA  
GCCAATGTTAACTCAGAAAGCAGAAAGGTTTTTAAGAATTTGGGGAATACTGTGGCTGATGATACTTATGTCTCAAG  
CCACAGATGCCATATGGGCTCTGCGCCAGTTGAATCGGCACCCTGGCAGTAAAGTGGGCAGGTCCACGACTGCCA  
GGACATCCCTTCCAACACTTGTGGAGATCACCAGGAAGGGGGGAGAGACCTGCCTTGACAGATTTCAATGTGGCG  
AAACAGGTCTATTTTGAGAAAAGATGTTCAATAGAACATATGTAGCAAGGAAGAGATGATGCTTAGTTCTAAA  
GCTCCAAAGAGCTGGCTTACACTCCAACCTTGGGAAAAATGCATCCGGGAAATGCAAGATTAATCTCATCTTAGCCAT  
TCTTTTGAATGGATGGACATGACCCCTTCTACTTGAAGACAGAAAACATAACCATATTGATTTGAGTTTTCTTCA  
TTGGTTTTCCATTTAGGATTTCTTCTCCCATCTCTTCTGTGTAGGCATCCAGTTCCCAAGTGTTCATGAAGCAC  
GTATGGCCTTCAGGGGATGTGCTGTATACATTGTTATCTTATGGATGCACGGTTTTGTCTGCACCTTGGTTCTGAA  
TGTCTTACTCTTGAGCATCTGCCATGGGTCCCCTTCTCAAGGCTCAATTTCTTGAGTTTAACTGCATGGCCC  
ATGCAGCTTTTTCAGTTAAGCATCTCTTGTATGACCAACTCTTTTCTCAGTCAACTCCCACTCTTTTTCAGGGAC  
AGGAAAAATGTAGCCACTTGTGGCTGCCTCTGAGGCCCTCAAGAAATTTAGTGAATCTGCCTTGGCCTTCTGTCT  
GATGAAATCTGCCACATCAGGCCCTCTTCCGAAACCTACAAGCATCTAATTTCTTGCTTCTCCCACTTTCTTCA  
TTTTGACTCCCCCATCCAGAGAGTTCTTATGTCTACTGTACTAGGAAAAACTCATTCTTAAAGGTATGGTTTTCA  
AATCATCTCTGGTCTGGACTTTAGTACGGTTTTAAATGAAGAAACAACCCAGAGCCAAAATATAATGAACTATT  
TCCTTCTCCACAGAGTGGAACTGCTTTGGGGTTAAAGGGCCAGTGAACCAATAGAAAAGGATCTCAGGGAACAC  
AGATTGAAGAGAGAGAAGAAAAAATGAAGGCATTGTTGGTTCTCTTTTGTAGTTAAAATCTAGTGGGGATTGTAA  
GCACACACATATACACACACACGCTTACACACACACACAGTGAAGTTATGAAGGATTTTGTCACTCCAACGACC  
TTGAATTTGATTATCTAGGTGAGTTGTACCAAAGTGGAAATGTACATGCCCAATAATATGCGTGTCAAACAGTTGGG  
GTAGTGAGAAAAAATACTTTTTATTTATCTTGTCTCTAGAAATTAATTTTTGATTGTATATTTTATAGTGTATGT  
GATGTGTAAGTTGTGTCTACAAAACAGTGTCAATGTAATTTAAAATACATATGTCTGTGAATATATATTTATATA  
GGGTACATGCTTAAAATGTGTTACTTCTGAGGTACATGAACATTTTCCCCAGGCACAGAAAGACAAAATACCACA  
TGATGTCACTTAAATGTGCAATGTAAAGAAAGTTGAATTCATAGAGATGTAGAGTAGAATCATGGTTAACAGAGGCT  
TGGGAGGTGGAGTGGGAAATAGAGAGTTACTGTTCAAAGATTCAAAGTTTCACTAGACAGAGGGAATACATTTT  
GAGATCTATTTCAGGAACATTTTGGACCTCCTCTAAGTAATAGGAAATCATTACTTTAGTTAAACATATTGAAAT  
ATGAGTTGTGATGTTCTATATCGTTTATTTGGATTCTACTAACCACACCTAGATTTTTATGGCATTACCTTTTTAC  
TCACTGTGAATATCCTACTCATAGACAGATGCCCTGGAACTTGGACTTGAGGCACCCAAGAACTGAGACAGTGA  
TTTGGGGGCACAAGGATCTATGGATAAGTTCATCTTAGTGATGATAAAATCAATTTGGCATGTTTACGGACAGTGT  
GCATTTTGAAGGGTAAAGACTTGGAAACGGGATATTTTGGAGCCCAAGTGTTCCTAATAATAGCTGTATAATTT  
GAAGCAAAATAATTGATTTTTTGTCTCTTTGTGCCCTCGCCTGTAAAATGGGAGAAATGTATTCCTTTCTCATCTT  
CTCATGAGGCCATTGAGAGTATCTAATGAGATCAGACTGTGACATAGCATAATAAATCTCATTCTTGAAGGCCAT  
TATACACTTGTCAAGCACTGTATGTGTTGTTTCTACTTCTCTTGTTCGTTTTTCTGGAATAAATATCCCCCTCC  
TTTACATTGGATTGCCATTATTCACCCTGTAAGGAAGGCTTCATGGTTCTCATTTCATCTGAGAAAACCTTAGGCTC  
AGAGAAGATCAGTAATCTATAAACACACACATACACACACAGACATATCTATGCCCATATCTTAACTAGTT  
TCTCTATTCAGGAGTTATCTCTGCTGCTCTGCTTCTGATTATAATCTGTGTAAGCTGATCCAAGTGACACGATTAC

AGGGAAATGTAAAGCCCTTTGAGAGCAGAGACTACCTATTGATATCTACATTTTAAAATTTGATTTTAGCCAACTG  
 TTTATATGCAATGACTAACAGGTTAGTTTACTTGGCAATAAATATCCAAATCCTAGACTAAGTAAATTTATTAATG  
 TAATGATTTAACTTGATTTTTTTCATTGGCATGTTCCCTGAAGTCGTCATGCAAAATGAAAAAAGTATAG  
 TGTGTGATCTAGATTGAAATTCAGGAATCCTCCAGGGTTACCTTGTGTTTCCAAATAGTTCAGATTGCTTAGT  
 CTGACCAACAAGGTCCTGACACTTGGAACTCTGTCTATCCCTTAATTGACTTTGTCCCTGATGACCTCGCCAGA  
 GATACTCTCACCCAGCTATACTGTGTTGCTAGAGTTTCTCTGATATCCCATGCTATTGTTTCCCTTTGTTCTCTTC  
 ATAAGGTACCATTTCCACCCGCCAACTCCTGTTTTTCTGATGGACTTTTGTTCACCTTACAAGATCATTGCTAAT  
 GTATTTATTTGAGAATAAAAAGTGTAGGAAAGGTCACGGGACAAAAGCTGTACACCAGACCTTTCCAGACGAACCT  
 AGTGTATAATCTCCCTAGTCCAACATCATGGCTTAAAGGCAGTCGATAGATCCGCTTAAATGTCCTTTTGGAGTTTC  
 TACTATTATATATAGGATTTATTTTTGTCTGAATCTCCCTAGATTGTCCTAGAGAGCAATGACTATTACAG  
 TTTATTCCTCTTTGTATCTCTTATGTTAAGGCCAGACCTTGGCACATATTCTAGCTGATTAGAAGACGTTTGTGAA  
 TGACCAAGTGATTGAACAAATGACCATGTGCTCTGCCACAGTCCGGTCAGTTCTACTTTGGTTTGGTTATGTGTTG  
 CCACATTAAAGTTGTAGCCTGGGAAGTTTCAGTTGTGAGATGCTGCAGAACATGAAAAATGGAATAATGAGGTTAT  
 TTCTAAAATGCTATAATTTAAAATAAATAGTGGTTTATTCCATATATGAATATACACTGGAACAAGAAATTTCTA  
 GAATACTGGAGATTCAATGATAACATCATTGAAATTAATAAATAATAGGATTATGCTAGTTACTTTCTAATTTACT  
 AGAAATGACCGTGTGCATGGCACGTATAATGAGTATCATGGGATAGTTACAAAAGTGGTGCCTAGTGAGTTCTG  
 TGGAAATCTCGGTACCAATAAAACGGAGGATTCCAGAAATCGATATTCCTCAAAGCTTGACAGTATTTATGCACG  
 GTTACACTTTGTGTGCTTTTCGTTTGAATCAATGGAAGGAGGCTATAACTGAAAATATTGTTTTAGTGTATTATAT  
 CTTTAAATAAAGAGTTTAAAGAATCTATCATTAGAAATAATTTCTCAATTGTAATTCACAAATTTGAACAAA  
 AATAATGCTCTGTGTCTATCAGTTAATCTTGCCCATGAAGATTTAATAAAGCACGCTAGTTTTTACAAATGTGATTT  
 TAGAGATGGTCATTACTTGGTAAAATATTTTGTGTTAACACTTCCATGAATATGTTCTGTGGGAATATACTGCCTCC  
 ACATTGCTTGCTCATGAAGACATGATTTTTACATCATCCTATCAGTATTTTGAGAAAGAGATTGATCCCATATTCT  
 ATGAGCATTTGAACATTCTCTAGTATTTTTGTTTTAATCATTAAAACAACCTTGAAGTCTATGTGCTACACTGGTTA  
 TTTCCCTTGTACTTTCCCTTACAGATAACCCTCTATCATAAACAACCTATCTATATTGTTGTCTCCACATCATGT  
 TGCCAGCCCTGCTTTAACACACTGCACATTGACTTCTAGCAGCAAAAGGCTCATGGGAGGTCATCTCAAGACAC  
 TGATGGTCTCATGTTGCTAAAATTTGGTGGTCTCTACAGTCTTTATCCTAGTTCACCTTATTATGGACCACTGTC  
 AACTCTGTCTGCTTAAAACACTCTGTTCCTTGTCTATATGACTCTACACTCTTAACTCCTTTGTGAATTCCTCATC  
 TGCCCTTCCATTAAGTATTGACGACATCCTTCATAGTTTTGATCTAGGACCTCTTTCCCTCTACTTGACATTATGT  
 GGGTAATCTTGTCTTTGAACGCAATTACCATTCTATGTTGATGACCCCTAAGCTATAATCCAGCCCAAAATCATT  
 TTCTGAGGAAGCTACAAGAATACACAAATGTCTAATAGATCTCTATTAGATGTCCTCAGGTGCTTCAAGCTAAA  
 ATACTCACCTGAGCTATCACCTCATATAAATCTGCTTCTCCTCCCTGGCTCCCTGATTTTAAATATGATGACCA  
 CCATCCACTTAGTTGAATAAAGCAGAAGCCTGGACACCATCTATACCTCCAATTAATCACTAAGTTTTGTTGTTAAA  
 TACGTTCTTACATTTTCTCTCTAGAATGTCTTATTTCCCATCTTTACACCCAAAACCAAAAGTCAGATGACCCCTG  
 ATCTCCTGCTTAGATTTCAAAACACTATCTCTTGCTAGACTCTGGAATTTCACTTGTCTCCTCCTCAATCTATTT  
 CTACACCCCTAGACTCTGGAATTTCACTTGTCTCCTCTCCAATCTATTTCTACACAAAAGCTAGAGTAATTTTTAA  
 AAAACAAAATCTGAATGTGTTTCAATTTCTGCTTAAAGCCTTCAAGTAACTCTTATTTGTTCTTCCAGGGATAGAGT  
 AACAACTTTCAGACCTAGTTTTATTAGCTAGTTCTTTAACACAAAAGGACTCTCCTCACTTGTCTACTCCCCCTAACAC  
 ACTTCGCCCTAACCTTTGCCATTCTCCCTTTCCCTTTCCCTTCCAGATGGACTTAAAGTCTTTTCAAGATTCTTAAA  
 TGTTTTCTCTCCAGTCTTTACATCTCTTTTCCCTGTAACTCTAAAACACTACTAGCTTACGCAAGGAAAAAGGTC  
 TGTACAATTCGGGAATCAGCGATCCTAACGTTCCCTGTGTTTTTTCGTTGGGACATGAATTCATTACAGTGGC  
 TCTAAACATACCACCCCTGCCTATCTCTCCATTCTACTTTATCTGAGCTTATCCATACTCTTGAAGACTTACAT  
 ATTTTTTTCTACCAGGAAATCATTACTAGCCTTATATCCACTGTCCAACCAATAAGCTGATAGGTATCTGT  
 ATATATTAAATTAATCTATATGTGTTTTTCTAACACTCTAGTAGAGGAGAAGGTGATTTTTCTGTTTTCTAGAA  
 GCCTGTATTTCTGCTATTATAGCTCTAAGGAACCTCATGCAATGCCTACTAGAATGTAAGTTACGGTAGGATAA  
 GAACGGATCAGTCATATCACACATCCACATATAGGACCTAGCACCATATCTAACACACAGCAGGTACTCAATACAT  
 TTCTTTCCAAATAACTAAAGAGTTTAAACAAAACCAAAATGATTAATGAGAAGTAACTGTTTTGGTAATCTTGTG  
 TCCTTACTAGAGTCTAAATGAGTGATTTTTATATCATCAGTTTATACTCCCCCTTTCCCAACCCCAATTTCTTTCTT  
 TTTAAATTTTTAAATCAAATATGCCTTAAAACCTCAGGATCAGTTGAGTAAAATGATGCTTTTGTGCTCTTTGCA  
 AAATAATTGATTTTCAAGATTTTGAATTTAGATATTATAAACACACCTAAAATAATAGCTTTAGTCTTAAAGATGAAGT  
 GCTTCTTAAACTCCCTAAGATGGGTTGGACTATGGATATGAACATGGACAATATCACATTAATTTGTGTACACAGTT  
 CTAACACAGGGTCTGGCATATAAGAACAAGTCAGTAAATAGTTGTGAATGGAATGAAAATTAAGTAGCAAATAA  
 AGTATTTGACCTACAAGCAAGAAATCACATTTTCTTTTTGTGACAGTTCCTTAGGAAGATAATTAATTTTTTAG  
 TATTTAAGGATGTTAAATATTTATTTTATGTTCTATTTACTAGGCTTCTTTTTATGAAAATTAATGGTGAATAATAG  
 CGTACATATCTTCTTTACCAGAACATTTACATTTTGGGCAGTAACGCTGGCTTTTGTAAAAAAGCAAAATATGTG  
 TGAATTTATGTTTGGAGTTGATTTCAATGCATTACATTTCCATTTTAAATCTCTTTGAAAATCTCTTTTTTGACA  
 CCATGAAACTGTATTAGATCTTAGTATGTTAGCAATGTTTTGCAGTTTTAGAGCCATAATTAATTTAATGACCACTT  
 TCAGCATATACGTTTTCTACAGGAAAATAATCTCAAGAACATGAAAAGTGAATCTATATTTTGGGTTTCAAAATG  
 ATACATTTAGCTAAAATATCATAGTTTTAATTTCTCAGTGAAAATATAGTGTGGTAATTTATGAAGAGACTCAGT  
 GTTAAAAATATGACTCTATAGTCAAGTTTATGTTTATAGGACATAGGTTATTCAATTACATTTAAAATAATTAAT  
 TTAGAAAATGTGATCAATGTAACAAATTTTACCTGTCTTTTTCTAAAGCTAAATTTGTTGTTGAAGTGTCTCTCT  
 AAAATGCTAATGTAACATCAATTTAATTTGTTGAGCTTAGGTTAGAAAATTAATATATTGCCAGAAAATAAGAAAC  
 AAATGGATCCCAAAGATTACACATTAGAAATGTATGCCAGGGAAATGCTTTTGAATGTGTTCAAGTCTATGGCTTC  
 TAACTCGTAACTTATAACTTGTGTTATGTCTGGCTTCATTCCCTTAAAGAAAAGGAATAATAATGCCTTCGGAGAGC  
 ATCCAGCTGTAAGAGCTATGCATTGGTGTCTAAAAGCTTCTACTCCTCATACCATCCTGGTCTGGGAATTTAA

[0378]



[0380]

AATAAGGCAATTCCTGGGCTTCAGTATGTTCAAAACAGAGCATTAAATATTATTATAGACTTTTGATGATTTACACAA  
 TTTTAGCTTTTGGCAAGACATATTTACTAGTACTAAGTAAAAGCAGTGTGACTTTCTAAAAAGAAAATGTGTATGT  
 GAGGATGAAGAAAAAGAAAGTGTGTTTGTGATAATATAGCATTATAACACTGCACAAAAAAAATGGTATATGCA  
 GAGACTTCCATCACTTGCTTATGATGCCGCATTGGGATCTCATTAAATAAGACACTTCCCTCAGACACTTCCCTTGTGT  
 TCAATAAATTTCAATTTCCCTCCTTTCCCTTCAGTTCACCTCAAGAAGGACGGCAGCAACTTTCTTGTGGCAAACCTG  
 ACAAATGTTTTTAGTGTGATTATACTCGAGCATTCTGTAGCAAAATGCTGTGGGTGAAAATGCCCTCCTTCTTAA  
 GGAATTTAGCTTCTGTAGTACCAGAATCTCCTTGTGTAATGAACATGTACTGCCTAAGTCTTAGTAATCCCTCCTT  
 TTTGAGCCATTTTCTGGCATCTCTCCCTTTAATATTCTCAAAAAGTTGGATTTTCTGGACTTTTCATATTACA  
 GACTTTCCCTTTGGTCATCCTCATCCATTCGGTATTCCAACCTACATTTCCCTCCATCCTGGCATCTTCTTTCTCC  
 AGACTTGATATGCAACTGCTTCCATTCATACACTTGACCAACCTTTAATTTCTATAAGATCAAAAACCTCAGCTCA  
 CAAGCTTTCCCTACCATCGAGCGGGGTCTTCTTTTGTCTTCTTGTTCAGACAATGGCACCACCATACTCGAGTA  
 AGGCAGTTCATTTATCAGGTCTACCAATCTACAATAAATCTCTTGAATTTATCCACTTGTTTTCATTTGAACA  
 GTCATTTCTTACCTGGGTAGCCTGCACCTTCTACTCTGATTGATTGAGCAGTCTCTTACCCTGGCTCTCCCTCC  
 CTCTCTGCCTCTCTTCTTGTCTCTCAATTTATTCTCTACTCTTCATAGTGACTTTTATTAATGCAAAATATGACCT  
 TATAACTCCCTTGTCTAAAGACCCACTCATGTTTGTCTTTGTATCCATAACTTCCGGCTTAGGGCTTAACGCATAGC  
 AGGTGCTCAGTAAATCTGTGGTAGATGAAAAGAACAAGTTGTATAAATACTGAATGGTCTGATGTGCTCTTTGTGTG  
 TCAAGAAGGACATTTTCAGTTCAGGATAGCTACATCAGTCTTTAGTAGGCATTTGACAGCACTCGCATTATTCCTC  
 AAGAGAAGATGGATGTATTGATTCTGTATTCAAATGACATAACTTTTGTGAAAATAAGAGGCTGCCACGGTAATCTG  
 AGGGATCTCTCAAGTTCAAGGGACTCCACAGTGTCTTGTGTAAGGTAACAGGCTAAAGGGTTCAGTCTTAAACTTTT  
 TTAAGACTGTAGTTCAGGGTCTTATGGTGGGGCTATAACCTGAATTACATCTCTTTTCAATTTTCATGCTGATAATG  
 AGAATACAAACCAAGGGTATTAGGAAAGAATCCAGGTTTGTATGCAGGGAAAAATAAAAACAATGATAATCTCTA  
 GTGTCCCAACTTCAAGAATTCCTTTCTTTTACACCAAGCTTTTTTCTCTGCCAGGACTTACTTTGTCTCTAC  
 ATGTTTAAAGGGAGAAAAATGAGTTAACAGAAGGGGAGGTACAGCATTTCTATTTACTTAGATGCTAGAGAACAAGGAT  
 GAAAGGTATGAAAAATATGAAAGTCTCTCTCTCTCTCTCCAGCCTTCCCCCGCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT  
 CTTCTGTGTGTGTGTGTGTGTGCACGTGCGTGTGTGTGTGTGTGCATAATACTCAACCTTTCTTTTCTTCAAGCAT  
 ATGTTGTGGCAGAGACAAGTGTACATCAAAATTCGTGGTCCCTTTTCATAGTATAGAGTCTTGTCTAGGATCCAGC  
 TGCAAGCCAGCAACTACATTTCCAGCCCACTGGCATCTAGTTAGAGCCATGTGACTAGTTGTGACCAATTGAATG  
 TGAGTGGGAGTTATGTTGCAGGCATACTTTCCATCTTCTTACTTCCCATTTGCTAACCTTATGAAAAAGAGTCCC  
 AAAGACCTAGGAGATGAAAAAGCCTAAAATGGAAGGACTCAGAGTCCCTGAATTACTGGGTAGAGAAAAGCTGTTTG  
 CAGATGGGAATGCCATTTGTAGTATCTTTCTTTTCTTAAAGCCACTAAAATGTGGGACTCTTTGTTATAGCTA  
 CTGGCATTAACTCTTACGTATACATACAGCTATGTCTACAAAGAGGAATAGATACATTTTTTAATCGTTGAAAGG  
 GGAGAAAGAAACATATTTAGGAGGAAAAATAATTTAGTCTCTACAATGAAAAGTGTTTTATGAATAATATTTTGT  
 TGGCAGCATATTAATCTCAGGCAGTGAACCTACATTAATTTTCAATTTCTCTATATATGTTTTTGTCTTCAGGGTTT  
 AGTAACACTGATATATAACAGTTTCTTTCTTTTAAATTTCAAATTTAAATGTCTAAGTTGCGCTTCTAGGCAGAAAT  
 TAAGTCCCATTGTGGAAATGAGATTGGATCAACACTTCACCAAGATCATTTTAGTCTTTGTAATCTTAAATGAAATA  
 AGCTAATAAAGCTAAATTAGCATGTTGTAAACTTCGTGAAGTTTAAATAGTCTTAAAGTGGCAGCTCTTAGCT  
 TATTATCTCTAAAGCTAAAAGTAAAAATAAATGTCTCAGTTGATGAAATGGAGATGAGGCAACATTTTATCAAAATTA  
 ACAAATATTTTATATCTGAATTATAAAGTCCAGATTATCTAGTAATATCATATAAATGTATTTAACCAGACATGC  
 ATTTTTCTCTAATCAGTAGCCCTGGAGTCTTTGGACCACAAATGTGCCTTATCTCAAATGCTTTAACTGTGACATTT  
 TGCTTTAGACTAGCTCGACTACTTCTACAGAAATATACACTTCATTCACATTCATCCAGATGAAAAAATACATGT  
 AGAAATGATCATAATAAGTAACATTTGTTTAGGATTTAGAGTTTACGAAGGGTTTTTCTATTCATTTCTCACTTG  
 TTCTCATGTAACCTGGTTTGGTGGCAACTGTCATTATCCCTGTTACCTGGAGCCCTGGGTCTTAGGGAGACTTCT  
 TTGACTTCTCAAGGTCAAGAGGTGCTAACTCTGACCGTGTTTTATTCCTACTGTGCCACACTTCTCAGGTAAGAAA  
 TCATATTGCAGACACTTTAAGAGAAGTACTTAAGAAAATAAATCCTCCAGAGAATTACATTTAAGTTGTTTCATTA  
 ACTGCAGTGCATAAAGAAAGGAAAAGTGTTCCCAAACCCATGTAGTATTTGCTATTGCTTATGGTAATATTCTGCA  
 CACCTAATATTGTCAGCATAATTTCCATGTAACAAAATGTCTAAATCAGCAATGTCCAATATAACTTTGTGTGAT  
 GATAAAAATGTTCTGTCTGTGTGCTCCAATACAACAGCCACTAGATACACATGACTACTGAGCAATGGTAATATG  
 GCCAGGACACTAAGGAACTAAATTTTATTTAATATTAATAACGTTTAAATTTCAAAGCCGCATGCGGCTAGTG  
 GTTGTCACTCAGATACTGCAGTTATAGAAAATAGAAATTTACCTTTTAAATACTAAACCTATTTTAAATAGTAGGAT  
 TTTTAAATTTAAATAGTTCTAAGTGTCTTTAAGTGATACGAAGTCAAATGCAAGATTTCTGTTTTAATAGTACTCTC  
 AACCCAGAGACAATCTTCATGCATCCTTATACATGTTCTTTGTTGCCTTATTCTAGTTTTATTTAACATTAATGC  
 CTCTGTTCTACTTGATATTGACTTGTCTCAGAGAACCAAGTATAGTGGAAAGAAACACACATGAGGACTTGAG  
 GCTACCAACCAGGTTCAACTAAATGCACTCTGATTTAATTGTAGTATTGGGATCCCTGTTGCATTTATTGAAGAAG  
 AAAAAAATTTGCAACCAAAAAGATATTTGAAAGCACTGTTCTTCTTGGACACATGATCCCTCATAAAGTGGGGCT  
 CCTGCTTTTCAGAGACTTAATTTCTGTTCAATTTCAATTTAGCAATAGTAATAATGATGATGGCGATGATGATAAT  
 AATCATGATGATGCCTAAGTGTGTAGTAATGCTTCTTCTGAGCCAGACGTTAGTCAAATTAATTTCTCTACATTA  
 TTCAGGCAATCATCACAACAATCCCACAGGACAGGTTTATTATTACTTATTAGCTAGCAAATGATATACTAG  
 GTTAAGTACTTGCCCAAGGTCACTGCCAAGACAGTGGCTCTAGTGTCCCTGCTTCTGACCATATGTTATGCTGC  
 CTATCTAGAGCTTTTCTTCTTAAATAGTAAAATAATATATTCTTTGTTTGTTCATACTTTTTTTTTTTTTTTTT  
 TTTTTTGAGAGGGAGTTTCGCTCTTTCCGCCCAGGCTCGGAGTGGGTGGCGCAATCTCAGTGTACTGTAACCTCGCC  
 CCCACAGGTTCCAGTATTCCCTCAGCCTCCGAAGTACCTGGGATAATAGGTGCCACCACCATGCTTGGC  
 TAATTTTTGTGTTTTTTCAGTAGAGACAGGGCTTCCCATGTTGACCAGGCTGGTCTCGAGTCTCTCAGCTCTGGCAGT  
 CCGCCCGCTTGGCTCCACAGTGTGGGATTACATGCATGAGCCACTACACCCGGCCATAATAAATTTTTAA  
 GCGAAGTACACATGCATGATCATCACTTTTAAATAATTTCAATTTAACTGTTTCAAAGAATGTAGTATGAGGTTT

[0381]

TCTTTTTTCTTTTTATAAATTTCAACTTTTATTTTTAGATTTCAGCGGGTACATGTTCCCTGGATATAGTGCATGATGA  
 TGAGGTTTGCATATGAATGATCCCACCACCAGGTAGCGAGCATGGTAACCCTAGTTCCTCAACCCTTGCCTGTT  
 CCCTTCTCCCTCCTTCTCTGTAGTCCCAGTGTCTATTGTTCCCTGCTTTTATGTCATGTGCCTCAATGTTT  
 CTCCCACCTTTAAGCGAGAACATGCAGTACTCGTTGCTGTTCCCTGCGTTAACGTGCTTAGGATAGTGGCCTCCAA  
 TGCATCCATGTTGTTGCACAGGCCATGATTTTGTAGTTTTTATGGCTGTGTAGTATCCATGGTGTATACGCGCCA  
 CATTCTTTATCCTGTCCACCATTAAATGGGCACCTAGTTGATTGCATGCTTTGGCATTGTGAATAGTGTGTGATG  
 TTATATGTACTTTTTGGTATATTTCAAAGAGAAATGCTATTTTCCCTCTTGACATATTTATGTCAATTTAACATATTTA  
 TGTCCCTTTCTTTTTAGGAGCACCATTCTCTTCCCTTAAACATTATAAAATAAAATATTTTTGCTTTTCTGTTTTG  
 TAAGTGCAGTTTTATTGACAGAGTGTGACATACACGTCGATATTGTACTAGCTGCATGCTTCTATTATTTAGAGG  
 TCTCACTCAAATGTAGATTATCAAATCTGTAGTGAAGAGGGTAGAACAGCAGAACATAATGCTGGTTTCCCTTCTCT  
 AGCATTATTTGATGATAAACTAAGATGATAATACCCCCAGGTCTTAGATACCTGCAGTAGGACAGGCACCCTACAT  
 TTAATGCTCCTAGGAATCCTTCAAAGTGTATAGCATAGTTATTATACAGTAATTGAGAAAATGATGTTTATAAGTTA  
 GAAATTTTCCGAAGTTGCAAAGAAAGTGAATGGAAGAATTATACCAAGTTCTGGCCGGGCGCAGTAGCTCATGCCCT  
 GTAATCTCAGCGCTTCAGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCATGAGGTCAAGAGATTGAGACCATCTGGCCAACATGGT  
 GAGACCCCGTCTTTACTAAAAATAGTAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCACGCACCTGTAATCTCAGCTACTCGGGAG  
 GCTGAGGTAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGTTTGCAGTGAAGGAGATCGTGCCATTGCACTCCAGCCT  
 GGGCGACAAGAGCAAACTCCGTCTCAGAAGAAAAAAGAGGATTATACCGAGTTCTCTTTGATT  
 CCAAGCCCAAACTCCTTTTTGCAATATATGACATGTTTCCCTGTTTGCATTCCCATCTGTGTATCACACA  
 TCCGTGGCCTGATCAAAATTCATTTTTCAGATTCTGAATTTATTTTCCATTGAATCTATATAAACTATAAAGACAGA  
 AGATATATGTATGTGTATATCCACGTTTCTCTTCCAGTGTCAACTGATAAAAAATAGATTTCAAAGTCTCAATAAC  
 CTTAATTTCCCTTTTTCTCTTAAAAATCTTTAGAACTGTACATGACATTCTGACTCTAGCAGATTTAGAAAACA  
 GAGAGGCCATTAGATATTCATACCTTACTATTAGATGAAGTATTCATGCTAAATATGTAATTTATCTGCTTTGC  
 AAATTTGATGGTCAGATTGAGTTCACAAAAGGAGAGATAATTTTTAATATAGGCATTCTGTAGCTTCCCTAATTATT  
 GAATAGTTTAGAGCAAAATCCTTAAATGTATCGTTGCTATGCTCAAATTTGTATACTGTCCACGTAGGCTATA  
 TAGAAAAGAAAACAGAGAAATTAATGTAATAGGATACTTTATTTAGCCTAGTATATCAAACTCAACTCAGATTGGCCTTTGG  
 GAAAATCCAGGCCCTTTTCTGGATTTTTAGAGCAGATTTAAAAAAGTGATTCTGTATATGTGTTGAAATTAACCA  
 CATCTCATTGCTTTTGAATGATTGAGGTAATGTATACCTACTACTTTAAAAAATGACTTACTTAGAAGGTGTCCA  
 TAGTTTTATAAGTCCATTGAACTGGTTTATATTGATTTAGAAAAGAAAACACTCCTTTTATCCTTAAGGGTGAA  
 AACCTGGATTTTATTATACAATTAACACATATTTATTTTTATTATGAAATATATCAAAATAAAACGTTTACAGGG  
 AGTGTTTAAAGTGGTGTGTCCAATGGAAATATAATGTGAGTCAAATACGTAGTTTCAATTTTCTACTAGCCATA  
 TAGAAAAGAAAACAGAGAAATTAATGTAATAGGATACTTTATTTAGCCTAGTATATCAAACTCAACTCAGATTGGCCTTTGG  
 AATGTAATCAATATAAAAAATTAATAATATGATTTAACCTTTTTCTTTAGTAAGTCTCTGAAATCTAGTGTATATTT  
 TACATTTATGGCACATTGCAATTTGCATTAGTCACATTTGAATTTCAATAGCCACAGGTGGCTAATGGCTACCGT  
 GTTGGACAGCACAGGTTTAAAGAATAATATGAACATCTGTGTTCCAACATTCTGAGTTTCAAATAAGAAGAACACCA  
 TCAGTATTTGGGAGAAGCTCCCTATGTTACCCCTTGCTAATCACCTTCTTCCCCAGAGCCAAAAGTAACCATT  
 ATCTTGAATTTCTAGTAAACAATGCTCATTTTTTAAAAACGTATGTTCAACACCTGATTTTGTATCTTTAAAGAGT  
 AGCTAGTTTTAGTTTGGCTGGATTTGAACTTTATATTAAGGGAACCAACCCCATCTCTAATCTTCTGTGAATTTCTT  
 TTCTCTCAATACTATGTTTTACATATTTACGTTTATCAATGTGCAACTCATTGTATGTATATAACACAATGTATATA  
 TTTTACATGCGTATGGACATTTGGGTTGTTTTTATGTTTTTGTTCATCACAACCACAACACACATGTGTTCTTGTA  
 TATGTTTTATAGTGCATGTTAAAAATTTCTCAACAGTATTCGCTAGTAGTATTGTCAGGTATAGGGTATGCACAC  
 AATAATAGAAATGATTGATTAGCTGCAATTTGTAGTGCACACATATTTGCTATGTAAGTGTATCCATGTTTAAAGCTT  
 TAACCTGAATTTAAAAAATATTTTATTTGGAGCCAATCAAATGAGCTAAGGGTTGTATTGTTTACATAAGCAAGAT  
 TACACTTACTGGGCTCAATTCGGTTGATTAACTTTGGATATATAAAAAATATATAGCTAGTTGTTAAATAGATATAATTA  
 TTAATTTGGCATTACTTTTGTGTTGTATATAAAAAATTTCAAATATCCATGACTTAAGCAAGGTAAACACCCACTGGGT  
 GGCTTAAGCAACAGAAATGATTTCTTGCAGTTCGGAAAGTTGAACGTCTAAGATTAAGGTGATGACAGGGTTGGTT  
 TCTGGTGAAGTCTCCCCATTGGCTTGCAGATAGCCGCTTCTCCTTCATGACCTTCTCTGTGTATGTGCATCCC  
 TTGTAGCTGTTCTTCTTTTATGAGGACATTAGACTTATTGGATTAAGGTCTACCCATATGAACCTCATTTAACCTT  
 AATTACCCCTTTAAAGGCCCTACCTCCACTTGCAGGGGTTAAAACTTCAACATATGAATGGGGTTGAGGAGACCTAC  
 TTCAGTCCAATAACAGTTTCTATATTTCTGAAGATGGTCTTTAATTAACATAACAGTTAATGTTACTTTACTGGGAATG  
 TCTTTTGGATGGGGGAATAAGCTGATGATATGAGAAGGGTGGTGAATTTCTCATAAGTGTGAAATTTGTTGGGCCG  
 GCCCAGCATGATTTTCAATCAAATACGCTTTGGGGACAAGTAGGTTGAATCACTACGAGAGGTTTAAAAGAAAGCAA  
 GTTGTAAATGCAACTTTAATTTGAAAGAAAGACAGGCTTTGTTGATGTGCCAGCAAGACTGATAACTGGCTTTAAGC  
 TAGATAGTAAAGCAGCAGATTCAATCCACTGATCGTATCTACTAGTGAATTTCAAAGCCTTATGCAATAGAACTAC  
 AAACCTTTTCTTGGCCACCTTGCAGGTGGATCCATAGGCAAAAATGAACATTTGCAAAAAAGCCGCTATGTTTTCAGA  
 ATTTGTGCTAGGGCTTTAATATCTATAATTTCTCCAACTCCTCAAAATTTAAGAATTAATCAACTTAGCCCCATGA  
 ATAGGGTGAATAATCTGAGATTTAACAACTAAAATAAGTTATCTGAAGACAGACAAATAGAAAGAGTTGAGATATT  
 CTATTTGAATGTAAAATTTCAAAGTAGAATGACAGCGTCAGGAATTACAGTCTCAGTGTGAAACACAAGACTTA  
 GGAACAAATTTGCTGCATGTAATTTTCTTGGAGTGGACAAAGTACAGCATACGTAAGGAAGTTTTAGAACAAATAA  
 GATAATTTTACGAGCTTTGAAACATGTGTAAGAAAGATACGAATAAAAGTATAATCACTTTGACTAAAACATG  
 AATACCTTAAAACCTGAAAAGCACTGAGATATCATTATAAATTTGAAATTTTTAAACCACAATGCTTTGGGAGTG  
 CACTGTAATTTTAAAGTTGGAATTTTAACTTACTGTCTAAAAAGTAATGTACTTTGTTTTAAATTCAAAAGATTA  
 TCTTGTAATTTAGTTCGATCTATTGAAAAAATATAAAATTCGGCAAGAAAGCAAGAAAGCAATTTATGTAGCTC  
 AAGATAATTTAAATTTTCTATGTTTGGCTTTAGAAATATATTCGTCGTGACATAGTACATGGTAATCTAGTGAGCCAG  
 ACAAGTAGTTTTCTTTTTTGTCAAAGGAACAATTTGATGCGTGTCAAGTTGCTTAAATAAAATTTGTATGTGC

[0382]

TTTCTCATCACAAGAGAACAATATGATTTTTGAAATTATTTTTACTTTATAAAAAGAAAAAAAAAGCCCTCACAGAG  
AAAAAGAAAAAATGATGATGTCTTTGAAAAACAAAGTTAATACAGCTTTACATATATTTGACCTACATCAGGGTT  
AATATTTTTCAAGGTGAAACATTAGATGCTGGAACCTGCAAAAAACAGGCAATCCTCCTTTAGATGAAACGGACTC  
TAAGGGTTAATTCATTCAGTACGACCTATTGTGAAGTAAGCCCTACAGAGACTGAAAAAGTTAAATGCAACTCACAA  
AAGTTGCTAGAAGAGTCATGATGTTAAAAATAAATAAGTACACAATGTATGCTGCAAGTATACTTAGAGCCATGCTA  
GGTCCGGTTGAGAAGTCAATACAGGTCCAAGATAATAGCTGCTTCTCCTATAGAACATGCTTCTCATTGGAGGGA  
TAAGACCTGTGTCTATGAAACAGGCGTAATTACATAGCTCTGGAACATATATATGCCGAAATAAATGAGACAGTAAAGT  
GTTATTGTACTATAAAGAATGAAGAAATCATGATGAGAAGTAACAGTAAATGAATGTTTTCTAGAAAAGTAGGATC  
TGAATTGGCCTTAGGTTGTAAGCAGAGTTTATAGATAGAGTAGTGGTATGTCAGAGTCACCTGCGGTGCTTAAACAT  
ACAAATCCCCAAGTCTACCCAAATGTGTCTTCAGATGAAAGGAAAAACAAATGACTTGAGCTCCCCCGCAAAGAA  
CACGGGTGGTATATTGAGCAGCCAAGGAGTGACCAGAGTGGCAGGCCATGTTGAGGGACAAAAAGAGGACAATTAGA  
ATATGATTAATACAAATTTACAGTGGGATGAGTTGTTAGCCTGAGGAGCTTGAATGTGAACCTCTGTGCAAAAAGGA  
GTCATTAATAACTTTTTGAAAAAGGTGGGATGGGAAGAAAAATGACATTCCTCAAGACAATTAGATCGAACAGTATTAAG  
CATGCTGACTTATTAAGTTATGCACCTTGAGAGGGTGAATGAGGGAAAAGGGTCTTTATCTGGAGTAAGACAGGAA  
GAAGCTAAGCTGTAATCTTACTGGACTGTAATTTATGTGCAGATATATTATCTGTCATGTTCTGTTGGGCGCATCTC  
AGTACATAGCACTTGAAACAGGTACTCGATAAATGTCAAATGGATGCATGGAGTGATTTCCATGCAAAATCTAATA  
TTGTATAGTATTAGAAGGGGAAAAAAGCATGGCATTATGCTAGCAGAAATGTCATTTGGTATTGAGGATGAAACAT  
TTTTCAAGTTTGCAAGCCATCCACTCAAACATTCTGTCACTTTCCAATAATTTGAAGGATGTTCTTTCTACTTC  
TACCTTATTACACAATGAGTTGAGTAAGATAAAGAAGTCATGTGCAACAAAAACAGAGGGAGATTTCTGAAAAGGCAC  
TACACCAGGAAGTTGTTGACTCTTGCTTTCATCTTGCCATCTGGATATACTTCTGGCGCTACCTCCAGGCCAGTTC  
CTCGTTACATATGTCATTTACTTCCCACATGCTAGACTCACCGAGTTAATCATTGCTGTCAGTTAACACATTTTAG  
CAGAGTGTAGGTTTATGGGTGAGAAGGAAATCAATGATGTTTCAATACAGGGTCTTTTCCCATCCCCCTTATTTCC  
ACTTAGAACTGTCTCAAGTCTTAATTTGCCTCTAAACTTTTTCCAGCTTACATTTCTTTCTGAAAAATGCAAC  
GACGATGCCAATGTTGTTGACCTGAAATACATTTGAAACATTCATAACTTTGAGCAGAGCTTCCAACCTCCCA  
TTTTGCCCTTTTTATCTCCCTTACCTTGCCCTTTTTGAAAGCAATGTGATTTAATCCGTTTCTATTGTACTGCTC  
AAAATTATTGAAAACTGGTAATTGATTTTTCCCTTTACTTATCAGTTGCTAGTTGACAATGAGTGTGTTGCCAAA  
CAATAACCAATCAAAAGGTAAGGAGATTCCAGACATATCTGAGAAGAAATCTTTGGAAGAAGCCCGTAAATGG  
AATGGGAATCAAAACAAAGCCGTTTCCAAAAGAAATACTAAATGGTCTCTAAATGCAAAAGGATGCTCCCCAAGCA  
TTTTATGGGAGCATAAAAAGCTCCCAACACATTTTATGACAATACTTCTACTCAATGACTTCTGTGTTGACATATT  
TGTGCACTCGACGTTAGTATTTACAGCTTCTTATCCCAATTTACTTAACTGAAGCCCTGATGTTTTTAAAAAC  
TTTTCTCTGTGTTTAAACAGCCCATTTACAGAACTTATTTGTTTCTATCAGGCAGATATTTACTGAGAACTTGCAA  
GTGCCATATATTCTAAAAATGCTGATGATAAACTGTGAACACAATAGATTCTCATGGTGTCTATGGTCAGGGCTAG  
CACACACTTGTGAAATGATCAGTATGATCAAAGGCATAAACACTACATTTGGAAGAAATACCGAGGGATCCAGA  
AGTATCTTGAAACACTAGCAAGTATAGCAGATGGTGGGATTGGTGCTTCAAAGAACTTCTGTGGAAGATGTACG  
TATGTACCTTCTCTGTGCCAGGCACTGCTAGGAAGTGTGGAGAGAAAAAGATGTGCTAGATACCGCTCTGTCTTA  
TGTGCTGTGCTTTGTTGGGGAGGTGAGTAGGATAATCCCAGTTCTCATGCAGTGAATGAGTACCATGACGGAAATG  
CACTCCAAGAAGTACGCAGCATGACCAGAGATAGGACATTTGAGAAAGACTTCACTCGGGTGGTACTATCTTAGTCT  
GGGTGCTAAAATAGATGTGATAGATGAGTAAGGGTGACCCGGAAGCAGGAGGGAAAAGGGAGGGGCTTTCAGAAACAAC  
AAGTGCAGGACATTAAGGTGAAATAGAGTATAATAGTATTTCCAGATCCTTGGGATTGTTCTCCATTAGGCTAAAA  
CAAAGTGTTTTTCTCTCTTTAAGATTTCTATGACTGCAGATTGCATAACAGAAGGTCAATTAATAGACCTCTAAACT  
GAAGGAATCTTGAATTAATCACAACATATCTCCATGGCCAGAGAAACCATTGCCTCCTTATGTCGACATTACTA  
ACAGCACCAGCACCCTGCTGCTCAGGCCAGCGGGAGGGTGGGTGTTGCTGCTTAGGTAATGCTACCAACTGATGTC  
CTGCCATGAGTATTTGCCAAGTTCACAAAAAAACTTAGTGTCTATCAGCATCTTCCAGTAAATACAGTACTTATT  
AGTTAAATAAAAAGAACTATTAGATAAGGAGCAGAAATGAACAACACAATCCATCAGCTTGGTGAATGGTATCAGAT  
GGTTTTGCGGTGCTGGGCGCTGTGCATCCAAGTAGACAGGGAGAAATATATATGTCCTTTGCCTTATGTACTGTTT  
CTCTAATCCAAAGGCACAGCAATCCGTGGAAGCTGCTATGATAAGGTGTTTAGTGGTGAATAATGCTTGAAAGCCAG  
TAGATTATTAAGTGATGTTTTTAAAAATGCAGATGGAGAGTAAGTACTTTTTATCTAGAGTAGTAGTTCTCAAAGG  
GAGTCCCAGGATCAGCAGCGTTAGCATCACTTGGGAACCTTAGACCTGCATGGGCCCTCCAGATCTCACTTGAA  
AACTTAGGGGGTGTAGCCCGGCAGTCTTGTGTGACACAGCTTCCAGGGGTCTGACACTCCAATGTTCAAGT  
TTCAGAACGCTACTCACAGGCCATCATGCTCGGCATCACCTGAAAGCTTGTGAACTAGAAAGTCTTGGCCCCACC  
CCAAGCCTACTAAATCAGAGTTTTTGGGAGTAGGGCCAAGAAAACCTGTGGGTTAAACAAGGTCTCAAGTGATTCTTA  
TTCATGTCAAAATTTGAAAAGCGTCGATCGAAGCTTGGTCTCAGCTTTGATTGCGTATCTGAATCACCTGGGGAG  
ACAGTTGAGCTATTCGGGGCCAGATCACATCTAGACCAATGAAATCAGAATCTATGGAGGCAGGACCCAGACATCA  
GTATTTAAAAATTTCTTGAATGATCCAGAGTGTAGCTAAGGTTGAGAAACACTGTTCTAGGATTAAGGATTA  
TGTGTTTGAAGATATGTTAAGATCTTAGGCAAAATCAACAGGGTGTAAAGAACTACCATCTTCCGAAAAGGAGAATGT  
GCCTCAGATATTCTGGTACTGCTTTGATTTTACCTTCAGTAGTCTTACCTATTTGAGTATGCTTAGTAGTACTAAT  
ATGAGGCTTATTACTAATATGTTAAAATTTGTCTTTAATTAAGTGGGTCTAAACGTTTTAATCTTAACTCTGAC  
CCAAC TAGAACTTTTCTAAACATTTTCATAATAGTCTCCACCTGTCTTCTGACCTTCACTTATGTTCTTTAGGGT  
TCTTCGTGTGTTACTAGTAATAGTAATGGCAAGTGTATTCTTGAACACTTACTATGTGAAGATTCTAAGTGGCTTTA  
ATAATCACATCAGCTCTGGGAGGTAGAAGGTAGGATCTTCTTGCTTATCAGGTGAGAAAACTGTACTATAGAGAA  
GTAGCAACTTTTCCAGGTCAATAATGTGACAGCTAAAGGGAGCATAATGGTTGGAATAAATAAATCTACTCTA  
GTTGTACCGAAGGCTCATATTTGTCTCACGTACTTGATTTGGTTCGAGGCCCAAGGGTCAATTTCCAATGCTTGGAT  
TCCTGGATATGTAGAGTGTATTAATAATGCTAAAAACCTATTATGTATCATACAATCATAATACATACCTAAAGTA  
TTATGGAATGAATCTGATATTATAAGGGAAAAAGGCCTGTGTGAAGAACTGAAACTTCATTTAATTGAAAT

AAATAACATGCATCATACTAAAAGTGCACGTTATGACCCCATGAATTACTTCAGGTGGCTTTGATTTCATGTTACA  
TACTACTAACAAATATAGAAGAGTGATATAATGCTTCTTAATTACTACTAATGGAAGTTTACTATTTAACTGCTTCT  
TATGTAAGAATGTAATGTTTTCTGAAATATCAGAACTTTTCATTAGGAAGCACTTTTAAAAATAGCAAACTGATA  
TGCATATGATTTCCATATACATTAATTTGAACCTTGTAATATGATGTTATAAATATAGAAAACCAAGGGGATGTTCAA  
ATTAGATATTTGCTAAAATAATCATGTATGGATTGAACAAACTACTATTGAGAAAATAAATGATTCTCTTTCTTCT  
AATTATCTAGGATTCCTGTTTTATCTCTTCAGAAGCAAAATGCTTCTGTCGGTTTTATTTCAGTTAAACATTTCT  
CAGATTATGTAATAAGTTAACTTCCAATCCTCTTATTTCTGTTTATCTCACCCTCTTCTAATTTAGACGTGATCA  
ATATCTTATCTTTTTGCATTTTCATAGACATCAGGATCCAGAATAATGAGTGAGCTCAAAACAACAATGGCAAGAAT  
GATGTTTTTCAGAAAACCTCAGCAATCATTCGTTTTAATAAATATTCATTGCCTACCAACTATAAGCAAAGTATTGGCTA  
GGCCATGTGGGGTATACAAAAATGTATTAATATGGCTCATTCTCCCTAAGAACTTACACCTATTAGACAAAAGTACA  
TGCATAAAAAATTATAATGTATAATAGAAAATAAACAAGCCCTAGAATGCACAGTTGAAGTACGATTTGCATTTAT  
TATAAAAAGAAAAGATGAATTTGGCTGGGCACGGTGGCTCAGCCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGTGGGC  
AGATCACGAGGTTCAGGAGTTTCAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACTCTATCTCTACTAAATATACAAAAATTA  
GCCGGGTTTTGGTGGTATGCACCTGTAATCCAGCTACTTAGCAGGCTGAGGCAGGAGAATTGTTTGAACCTGGGAGG  
TGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCTGGCCATTGCCTCCAGCCCTGGGCAACAGCAAGATTCCATCTCAAAAAA  
AAAGGAAAAGAAAAGAAAAGATTAATTTCTGTTAGCTAAATCAAGGAAGGCTTCATGGAGAAAAAATATTTCACA  
CACACTTGACGTAGCAGTGGGATCAGGCTGATGTTAGGGAAGAATGAATGACATTTCTACTGAGAAAAGAGATATT  
AGTATATATAGAAAGCAGTAGAGAACTAACAAAGTGGAAATAGACTCAATTTACAATCTGCTGAGGCAAGTGGG  
CTCTATACGTTGACTGTAAGTTGCAGTTTACTCAGAACAATCCCACTTTCTACTTGTGTTATCTATGTAATCATTTA  
TTGGGCCCTCTTTTTGCTCTCAAAAAATCCTTGTGTTGGATAATAGATTATCCTCTGTTCCCTAAATGAACCTGCCCTG  
TGTCTATCCAGTAAAAGGGTGCATTCGGGCCCTTCGTAACGCTCCACTACATGGTTGATTGAAACCAGAGCTT  
GGCATTAAAGAAAGTTAGCTGAACAATCAGATTTCTATTCTTGGAAAACCAAGAATTTTCAAGATAGATACAGAAGCTG  
TATAGCTTTAATAACATGACAGAGTTGTAGCCTTGAAGGCTATGTACAATTCAGAATTATGAGGGAGAAGAAATGA  
AGAAACAGTAGCAGCCGGTAAATGCAGAAACAATGACGGAGACACTAGGGGGTGAAGGACAAATAATGGA  
GAGAAGTGCAGTGAAATGCTTGAACCTTACTGATGAGATTTCTACTGTTGCCTTGAATCCAGGACCACCTATATG  
TTCATTTCTTGTCTGCTCAGAGTTATGACAGATGCTGTTATTGAATTTCCCAAGAGACTCCCTTATCGTCTCACCTC  
AAACCTTACAATAATCCCTTCTATCTTCTATCCATCCAAGCTGGCTTAAGTAAAGTCTATGATCCATATTCCTAGT  
AAACAGAGAAGGGAAAGAGACTGAAGGCAAAAGGCCCAATTAGTAGGCTATTGCAATATTTTCAGGGAAAAGGCAATG  
GCCATCACATTTGTTGCCAGGAATGAGAATAGAAATGAAAGAAGATAATGAAAGTTGAAAGGACTGGGGGGCTTG  
ACAACGTTTAGACTTGAGGAGTTCAGATAAAAATAGGAAGCCAAAGATAATTCAGAATATTTTGATTTTGATTTTCT  
CACCATAAAGATAGTAGTACTATGAAGAAAAATGGTTAAAAACAATAATAAATAAGAGAAGCTCTCCAAATAGT  
ACCAAGGGAGGGAGTTAATAGAGGAAATTAATTCCTAGGTGATGAGAGTCTGAGAAGCCAAACGAGAAAAGATC  
AAAACAACCCAGGGATTGGCAGTCGAGGAAGCTGTTCTCATTATGGCTGGGGCTTTAAGCACAAGGTGACATGAG  
ATTTTCAAGATTTGAAGTCGCTGGAGGCAGCTAGGATCAGGTGGGGCTGTCTGTTCCGGCAGGACCTGCAACCACA  
GGAGGAGGATGCGTCAAGCAGAAAAGTTGGAACACAAGAGGGGATTCAGCCATAAGCCACAAAATACCTTCCAGAGCA  
GAGAGAAGGAGAAAATACCCCTGAATTCGGTATTTCCCTGCCATTTAGTTCCTGCTATTGGCCACACATTTAGCCTATT  
CCATCCAGAGAAGTCCATTGGCATAATGAGTCTGGGAAATGTAGTTCAGGGGGACATGATCTTAAGGGAAAATAGAC  
AATGACTGGTGAACAACCTGACCTGTGTGAGGCAGGAGGGAAAAACAGGAATAATATAGTTTTTCTCTAGATCCCT  
TCATGCACAAAGATGCAAAAGAAATGTGTTGGCTTAATGAGCCATTCGGGTGGCCCTGTAGGTGGCTGTCTACGA  
ATAAGATTTTTAGACAAAACAGAGATGACTTCAAATGTCAACAAGAAAAGTATCAGACAGGAATTAATATTGACTTGA  
TCTGTACAGGCGTCAATGATTTGCATTAAGCCACAGTCTTCATTGTTAATGCTGGGAAATGCCAGCAGCATT  
CGACTACTTGTGTGGATTAGTGTAACGGATTCGCCACTAAGCTTCAGGAAATCATGTTCAGGAAATCATGTTCAGG  
TAAGAGTGGTTGTGTCTATTACTACATTTCTGGACTAATAACACACTTAGCCTTCTGAATTTGCCAACATGTACA  
AAACCAGATTGGGGTTTTTTAGTTGTTTCATGGAATATCATTATTTGGGTAGCTCCTGTAGAAGCAAGATACAGAAA  
CTCTAATTAGGAATAAGACAGTCCCTGTACTTCAAAGAGCTCTCAGGGGAGGCACACAAGTAAACAAGCAATTTATA  
TCATACGTTAGGATAATACCGTCAATGGTGATAACCACTGAGTGATAGCCAAACACATGGAAGAGGTACCCAAGTCTA  
ACTTGGGGTAGTCAGAGACTGCTTCAAGGATATCCGAGTAAGTGTAGCTAAGACATAGTACGTATTTCTAGGAGG  
GAAATTTTCAAGGCAAGGTGGAGATTGTGTCAGTGACGCCAGCCAGAGCTGGATTATTTGGTACTGCTAGTATTTT  
AATGACTTCAGCAAAAAGTTGTAGAGAAGATAGAAGACAACAAGTATAAGCAGAGGCCAGATAATGAGGACCTGGAA  
CAGTGGTTTTGCTGGTAAATGTTTAAACAAGAGGCTCTTGGCGGGGAGAGAGAGTGTCTGATTTGCAGCATTGCGCAA  
TTTTGTTGCACAAATGCTCCAGCATAGCCAATTTCAAGCTACCAGTGTGACGTCATTGAATGCAGAATTGGAAGAA  
ACGGGCAGTAGCACAGCATTGTATAGTTATTTTCATTACCCAGATATAATAGATAAAAATATCCAGATGGTATTTAAT  
AGATATGGATGCAAAATTTAAATATATGTACATTCATGTGCTTCATGTTACTGAATGCGCACAAACATTATTATCCA  
TTCATTACGTTGTTAATTTAACAACATTTCTGAGCCTCTGCTCTGTGCCAAACGCACTTCTAGCTGAGTGGAAATAC  
AGCACTGAAAAAATAATTTGTCTCACTGAGGTAAGACAACAATTTATTATGCCCATTTTACAGCTGAGAAAATTAAG  
ACATATGAGGATTAAGCAGTATAGTTAAATCACACAATTTGGTACATGAAGGAATCAAAGAGGAAAATCAGCTCTCAG  
ATTTTAAATCCAGGGACTCGTTTTCTGCTATACCATACTACCTACCTAGTTGAGCTGGATTTTATCATGGTTTTCCCTA  
TTTTTATCACCATGTGGTTGGATAAGTAAAATAAATATATGTGACCTTTCAAATAAATTTGGGTCATTTTTCTTGG  
AGCTCACTGGTGTGAACTTTAAAATACTGCAATTAATAATGATTATAATACCTGGAACCTGTAGCAACCTCTTT  
TGAAGAACTCCAAGGAGCCTCTAAATGTATCAAACCTAAGTCTTCAAGTGAATAGTTATCATCTGAGAGTAAATATA  
GACTTTTTAAAAATGCATTAATTTGATTAACCTTTTCAGGCCATAGACTTAAAGTGTGTTCTTTCTCAAATAAAAAATA  
GTAATCTCTGTCCATTTCTTTAGAGAATAATGAAGTAAATTTTCATTGAATATGTAGTCAACATAATTACTTCAATT  
CAATCGTGAAGGATTTTAAAAATTTATGTCTACTAACTTAAAGACATGCATAGATTTCAAGAACTTAAAAATGC  
ATATTGCCCTTTGGCCATGCTCATAAAAACAAAATATGATAACGTTGTGTGTACAGAAAAACGCACTGATTGT

[0383]

[0384]

AATGAAGGGTGCCTCAAAGGCCATGAACTTGGAAAGCAACTTATTACAGAGACCCCCAGCAATAGCAGCTAAAAGA  
TTGACTGACTCCCTTTATTTTCAGTTATCCTTCAGACACTTTTGACCTCTTCCTGTGCCCTTTCTAGTCATGTGCAAT  
CTTGTGGATATCTCTTCCCTCCTCTTGTATTTTCTATTTTCTCTGTCTTCTATTTGTTTTCTAAAAATAATCATGTTT  
GAATATAGGATTAGCTTCCCTCCCATCTCCCATACCAATCTCTCACTATACCGCTATGTTATTAATCTTCCCTGAG  
AAATATATCAGGTTTATTACATTAGTTACCAGCTCAAACGATCAGTGGCTTTCTAGTCTCACAGGCTCAAGTTA  
ATCTGCATATCTGACTTTCATATTTGGGTTTCATGCAAACTTTCAACTTTCCCTCTTATACCTACTTAGGAGGAC  
CCTCAGGTTCCATCATGCTCATGTTTCAAGCCAGAAGTTCTCCTGCCTCTTCCCTCTATGTAGACTCCACATAGACTA  
TGATATCCTGCTTCTCTTTAATCCTCCATCTTTCAGTCTCACAGCCACACTCCTCTGTGAACAGTTAAATGATTCTCC  
CACCTCTTACCTCCTATAGCACTTATTTTTCATGCAGCACTTTTGGAGACTTAATTAATCTACAGTTTTAAAAATG  
TTTTTCTACCACAGTCTCTTATTCATACTAAAACCTTCAAGTCTATCCATTTTGTCTATACAACCACACCGTTAGGT  
CTTTTAGGTCCAAGAATAACAAGAAATGGCAAAGCACGTTGTTTACATCCACACATACTGTGTAATTCAGGTAATT  
TTTTTAAATCCTATGATCCTCAATTACCTCACCTGTAAAATAGGTACTACTACTGCAGAATCTTGTGGAATTA  
AAATAAATGAGTGTATTAATAATGCTCAACAAGATTGGCACAAAATCGGTACTCAGTAAATGCTAATCATTATTCC  
CTTTCTCTCAAAGCTCCACAATTCTGTATTCATATCACCTCTTTATATCATTGCAAAAATGTATCCTATTCCAA  
CTCTTTCCACCTAGCCTCAACATTTACAACACTCCTGGTGGGAAGGGAAAGCTTTGAGGAGAGCACATCTATACT  
CATTACTTCTCAGGGATGCAAGCTGCCCTGCTTACTGAGGGCATAATGTTTCATAGTCACACCGAGCCCACTGTCCC  
CTTATACTCTCAAATGGGCAGTAGCAAAATCATCTTGATCGGTAGTAATGACCTGTCTCTAAATTTTCACATGCATCA  
GATAATTTCTTTTTTAGTAAGTGTATCTTACATATATGCCAAAATACACCATTATATGGAACACTAGCTGAAAAGA  
AAAATTTATCAGTAGTCTTAATTTTCTAGCTAACATAAAATCTCTCCATTTTCATCATGTTAGATTAAGACTT  
TACTGTTAGCTGAATATTCAGAGACTTTATTCTGATTTTTAAAATTTATGAGGTTCAATAATGTTAAGACTTCAAGGG  
TGAGCTGTTTGTGTCATTATAATGCGTACTAGACAGTAAGTAAATGGATTGTTGACTTTACAAGATTTCTCC  
CCACCAGTCCCCCAAACCTGTGCTGCTGTGATTTGGCCTGAAATCTTTACTTCTAGTCAATCTTTGGACCTAAA  
GCCTACCAGCTTTTAGCATCTTTAAGATTGACGTGTCTCTGGGAGACCAATAGATGCTAAACCAAAATTCGTATGC  
ACTTGGCAATATAGGATAATAACAACCATACTCCCTGCAATGTTTCTTAACACAGATGTAACAAATACCACAAGC  
TGGGTGGCTTAATAGACATTTATTCTCTCAAAAATCTGGAAGCTAGGTGTCCAAAATCAAGGTCAATATCCCTCTG  
AAGGCTCTGGGGAAGAATTCTTCCCTGCCTCTTCCAGCTTCTGGTAGCCCCAGGTGTTTCTTGATTTCAAGCAGCAC  
AAGTTCAACATCTGCTCCTGACCTCACATAACCTCTCTTTGTGTGCTTTCTGTGTCCACTCTTTCTTTTATTAT  
TATTATTATTATTATTATTATTATTATACTTTAAGTTTTAGGTTACATGTGCACAATGTGCAGGTTAGTTACAT  
ATGTATGCATGTGCCATGTCTGGTGTGCTGCACCCATTAGCTCATCATTTAGCATTAGGTATATCTCCTAATGTATC  
CTCCCCCTCCCCCAACAGTCCCCAGAGTGTGATGTTCCCATTTCTGTGCTCATGTGTTCTCATGTT  
TCAATTTCCACTGTGAGTGTAGAGTATGCAGTGTGTTTTGTTTTGTTCTTGCATAGTTTACTGAGAATGATGATTT  
CCAATTTTCATCCATGTCTCTACAAAGAACATGAACTCATCATTTTTTTATGGCTGCATAGTATCCATGGTGTATAT  
GTGCCACATTTCTTAATCCAGTCTATCATTGTTGGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGTG  
CCGAAAAGGACACCAGTCTTTGGATTAGAGCCACCCTAAATTCATGGTGTATGTCATTTTGAATTTCTTAACATA  
TTACATCTCAAAGACCCTATTTCCAAATCTGGTGACATTCAGGTTTCAGGGACATGTGACTATTCCAGGGGAACT  
ATTCATCCCACCATCCCCCTTGAATAATCTGGAATAATGTAGTAATAAAGGCTTCTGATAAATAGTGTGGAAGT  
ATTCACGGTTATAAATTAATAAAAGTCTCACTGTGAGCTTTAATCAAAGGCCCTATAAAAACATTTATTTGCTTG  
ATTAATACTACACATCCGATATTTTGGTTTTGGATTTATTATTATTTTATAGACTTGAATAACTATTTTATGTGAAA  
TAGATTCATAACTGAAGCAGCATACCTCTCAATTTCCCAACATTTATTTTATTATTTTGTCTCACACTACTTA  
ATAACTGAGGAAAAATCATTTAGACCAAAGTTCACCTTGGTTGACACCATCCAGACAGCTACAGGAAAAACAAATGG  
AACTAAATCTCTAAGAAAAAGATCTTTTCATGTGAAATATTGCAGAGTTGATTTAGATATATAGCTGTTGGAAGA  
ATGGATACTATTACATAGATATGGCAGAGTGGTATCCAGCACTTTCAACAAGATCTTTCCAGAGTCACTTATTA  
TGTCTGGGAATTTACCAGGGCTTAGGTGCTTTTACTGACAATCTAACCACCTGCACCCCAACCCAGCTTCAAGC  
TAAAGTTTATTGGAAGACTTAGGAAATCAGTCTTCGGAATGTTTCTGAGACTGGTACACCCCACTTCAATAAAGT  
GCTTCACTTCACTTCTTAGACAAGAAGTAAAATACTTGTGAGGAAATTTTATAGTACCATGTATATGGGTATCT  
TATTTAATACTACTTAATGATGGTACTACAAGTTATAAAAATGGAGAAATAAGTCATCAAGTTGACAATAATGAT  
ATTTGATATTATCATTATCTTTTTTATTCGTTCCCAAGAGTACTCTGTTATTGGTTTTAGAAAAATGATATTTGAT  
ATAATAAAGAAGGAAAAGGTGGTAATATCTTTATTTTTTGTATCTTTATACCCAGCTCTTTACCAATCTCCCC  
ATCTCTGAGTTCTCCTCTGGTGTCCCAAGCAGTGAATTTCCAGTGGTTAGGGAACATCTCATTGAGTAAGTT  
ACATCAACATTTCTTACATTTTCCAGGACAACAGGAACAGTGCCTAATCTAGCCCATTTGTTCAACTCTCAAGCCTTA  
TTATCCTAATAACACATCCATCCCAAGAAAGAATTCATCAAGATCAGAGAGGAATACGTATAATTTTTTATAGTACA  
GTATTTAAAATGAAACAGCTTTTGGCCCGCTGGTCTCAGTGGGCTCAAGGGGAAATTCAGGATGCTAGCTCATCT  
CACACCAAGTTAATAAAGGGTGTCTATAAAAAGCTAATTTCTTGTCTGGTAAATTTGCTTTTTAAGTAATCTTGCT  
GTTGCAAGAGACCCATTCATAGCGCTGACACTGGGAGCCATGTTGGAAAGGCTAGATATGCTCTGGGAGATAAGGTA  
AGATCCAGGTGGAATCTTCTCTTTACAGAATGACAAATGTATATAGCTAATATTGTCCTTTGAGGCTAGTTGATGC  
AGTTGCTGGTATGGCACTGCTCAGCAGCCTGCTGCAGATAAGAATGAGTGTATGATGCCCTAGATTTAATGGAACCT  
TTAGAGTGCATGCAGCAGTGGGTTGCTCTTTCAGCAAAGAAAAACGAGCTGACTTGCAGGCATGAGAGATCATCAA  
GAAAGATAAAGAAATAGGACATCCACTCTAGGTTAGGCAAGGCTTTTATAGAGGATAATATGGAATGAGCAAGAACC  
AATTTAATTTTTATAATGCCACTCCATTTAACTTTAAAATAACAAGGTCAAGGTACTGTGTTTTTTCATAATGATTTAAA  
GATTTGGAGCACTCTTTCTGTTGAAACATACTGCATCTGTTTGGCAGAAAAAAAAGTGACAAAAGATAAAAACCTGGG  
ATCAGAGAACAACAAAAACATATTCTGTCACTTGCCTAACACAAGTTAAAAGCAAGGAAAAAGAGACAACTCTGA  
TGGACATGTTTCATCCTTATCCCAACAGAAGGATTTATTTACCTAAGGTCCTATTATTTCAAGTTACTTTGATCCCAG  
GATGGTAACATAAAATGTACATTTTAAAATAAAATGGAAGTATAAGATCAATAAAAACACATATCTGTGGATAAAA  
CAGCAGATTCATCTTGTGGCTGAAAGTTGCTTTAACCAACATTTGGTAAACTATTCACTCTGTAATTTATTTAAA

[0385]

AGACATACTGTTATTATAAAAATCTCAGTTTGCATCTTGTGGTTCTGTCAAAAATTCATCTGCTAATTCTCAA  
CTTGTAATATCTCTGATATACATGATTAATCTATTTTAGGAATAAAAACAAAACACTACCTTTATCTTACGCATTCTA  
GGAAGTGTTTTAGATGTAAGTAGGGGTAATTGTAGTATAGTGGAAAGGATTTGAACTTGAAGCCAGAACATATG  
TCTCTGCCAAAAACTAGGTGTGTGACCTTAAATAAGTTACTTAGCTTCTGAACTTAGTTTTGTTAGCTTTTTTCT  
ATAAAGTGGCACACCTATCCACATCACAGTTTTGTGTCAAAAATAAATAAAATACTATATTAGAAAGAAACTTTA  
GAAAGAAATTTATAAACTGAAATGTACTATACAAGTTTAAATCATCTCATTATTTCTTACCCATAAAATTTGACC  
TTATTTTTCTTAGCAAAATGGCTGAATCTGTAAAATTTAACCCCCACGCAGCATCTGGATTCAAGAGAACTACGGTCA  
TTTCTTTATACAGAATACTAATTATACACATATAGCAAAACACAAGTTTTTCCAACTACTCTGTGTTTTTAAAGAT  
TCAGTGTGGGCAGAAGGAATTTATCAACTATGTTAGGGGAAAAAAGTCTGAAGAAATGAAAATAATGAGAAAAAGC  
ACTGTTGATTTAAGTGCAGGAACATAAAAACCTCAAGGCAAAATGTGAGGCCAACTGAGTTCATATATATCTCTCAAAA  
ATGATTTAGTTAATTTAAAACTTTTCTAATAAGCAACACAGGTAATCCCAAATCTATCTTTTATAGCTCTAAGAG  
TCCCCATAATTTATTCAGCAATTTTACCACCCACTTATTATAAGAAAAGCCCTGGGATAAGTCTTGAGAAGAAAC  
TAACAAAAACAAAACCTGATTGTTTTGCTCTCAAAAAGCTGGGTCTAAAATAGGCAAGGTAAGATTTGTTTTGAGGA  
GCCCCGATTTTCCAGCACTGTCCATTGTAACATTTAAATAGTTTGCCAAAATCTCACTCTGTGGGTGATTTGCCT  
AGGGTGTCAAAATGCTTAAAACTTTGTATTGCTCAACTAAAATCACTGAATAGTAAACAGTAGCATTAGAGAT  
GGCAGAGACATTAGGTGTCATGCAGTTCAACTGCTTACCTAGCAGACAAAGACATTAAGTTCATTCTTAAATTT  
AACTACTGTGTTGAGGATACACAGTAGCAGAGCTAAATCAAGAACTCTTGGGGTAGAGTTTTGTTTTATGCATTA  
CTTTGTTTTGGAATTTAAAAACAGTGCCTGTTGCTAAGTTAAATGAAAATATGCTCTGAAGGAGAAAAACAGCTAT  
AAAAATAGACTTAACTTCCAACTATGGATCACAATAAACTAAAGAAAATAATTTCTGTAGCAATAAACTCCAACACT  
TTCCATAGGACCAGAAAGGCTTGAGAAAAGAGGAGAAACAAAAAATGCTTTGGGGCTTACCATATATATGGAGAAAGC  
TAAATGAATAAACAGTTGAAAGACAGCGAGTTATACTAGTAAACAAATATTACTGATATCGGAGCTCTCACTTATAAA  
TTGTATATTATGATCATAGTGACTAGGTACTTTATATCTGCTTTCTCATTCTCTCACATTAATTCACATGTAGG  
ACAGATTACCTCTTCTGTTTCTATCCAGAGCCCTAGAGCTCAGGCCCTCATCGAAGACAGACAGAGCTATCATCTTT  
ATTCTAAAAAAAACCTAAGACCCCGACATAGCTGTGCTACTTATAGACTAGAATGTGAGAGAAAAAGACAAGCTTT  
CATCATGGGCTTAAACAACTGAAACACTTCTTCAATTTGAGATTGAGAAACTTAGCTAATGCTAGGTGTAAGATG  
ATATGCTACCTTCATAACCTTGGTGAGGAGAAATAGCATTTCTCTCAGTCTTAGAAGGAGGATGACCATGAAGGTC  
TTCATTCTTTGAGAAGATAATCAATGCTTCACTGCCCTGTTAACGGTTTACTCAATATTCACCAAGAAAAGTAGA  
TGGGATTTATTTGTCAGACACTTATACGGGTAATTTATTCTGATAAGCAGAGACATACCTTTAGTGCATAAAATGTT  
CCTTTTGTGCTCTTTGTAATAAACATCACCATAGAGAACAACACGAAGTAATGACATTTAATTAAGACACCATA  
GAGGCAACAGCGACTGGAATTTGTGAAAGTAAAGGATAGTGCAAAACAGTTGTGCGTTGCATTCTGCTGAAGATT  
AACAGCTGGGTGAGGCTTTGACCATCATGATGAGCAGGAGATTTTCTAATGGAAAATCCCAATCAAGTTCCTGCT  
GCACCCAGAAAGGAACGGCTTACAGAAATCTTACATTTCTTTGCACATACCAAATGCTTGGCATATTCTATCACAA  
GGTTTACTTTCCAGGGAATGTGATCAAGAAATCATGATCCTAATTCCTAGTTAACCCCTCAAAGTTTCTCAGAACAGT  
CAGTGCATCACTGTCAACTTTTGTGCAATGTGGAATCAGAATGGTGCACAGTTTTTCCGGCCACTGTTTTAGATT  
CATATAATATTAGTAAATCATGTCCAGACTGGTATAGCCATGAATTTATCTCATGAATAGGCCTCAATAAATAG  
TGGATTAATCGACCGATTTGATTTTTTACCTCCAATAATTTCAAAAATATCATTGAAGACAAGGTTGTTGAGCTGT  
CACTTTTCTGCTGAACCTTTGTTGTGCCAGGAGGAACAGATGGTAAAATCAAAAAGTGAATTAGAGAATCAGTGGGGT  
GGGGGTGAGATTGGAGGGGAGAGGCTTCCCAGTGAGACCCGCTAGCGTCTTCCCTGAGCAGTATGTTAACCCAAGA  
CAATTTAGAAAATCTGTGCCCTAAGTTGCTTGACATCCAAAGCACACTTGATGCATCCTACATTTCTAAATATTT  
TATTTGTTTCTCGGTAGTAATCATCTGGTTTAGTCACTTAAAAGTCAAGGATGAAATTTAAAATGCAATAAAA  
AGTGCCTACTTTCTCTTTTCCAATTCCTTTTTGTTTTATTGAGGTATAATTTACATGCACAAAAAATGCCTTTT  
TAAAGTGTACAGTTTGTAGTTTTGACAAAACATATGCAGTCTTACAACCAGTCCGTTGATCAGAAATAGGAATATT  
TTTATCACTTCAAAAAGTTTCTTGTACTCCCGTTGCAGTCACTCTCTGCCCCACCCAGCCCTGGAAACCACTG  
ATAGGTAAAAGCACTTTAATCTGAAAGGATTTAATGTATGGCAGTGTGAGTGGTAATAATAACAAGATTTATTCA  
TTGGTTCACTGTATTTTGTAGCACTTATATGTGCCGTTGTATGCAACCCATTATGCTCAACCCCTGCCCTCTCAC  
CAGGATAAACTAGTGGCAGAGATAGACAAAAGAAGCCGCTCTCTATACCCCTATCTTATAGAACATTTCTCAATG  
TTAGAAAATGCAGTATAATGTGCCATTGAGAACTGAAATGTGCTTAGTGGGAATGAAGAAGTGAAGTTTTAACTTT  
ATTTAATTTCAATTAATTTAAATTTATATAGCCACATGTGGCTAATGACTATCCCACTGGAAAAGTACAGCTTCTATA  
CAATATGATAATATGATACATTATAACGCAGGAGTTAAACCAAGTGCTAAAGCTTTACTATCACCAGGGTCACTGGT  
GTTATGTGAAAAGAAAACCTTACAATAGAAAAATAAATCCTTTAAATAGTACAGACCTGAGAAAGTTTCCCTCTCAA  
GGGAACACACATTGGCTCATTCAAAGGAGGTTAAAACTAGCATTAAAGGTAATTTTCAATGAAGCTTTTCTTTGGATT  
TCTCATGCTTATTGTATACATAAATAGGCAATTTTCGATGGGACCTAATAAATCACTGTTTTTTATTTGAACATTT  
AACAAAATATCAAACAGCATTGCATTTATGTTCAACCTATTTGTTCTGAGAAAAGACAACGATTAAGTAGAAGTCA  
CAAAGTTACCAGAACAATTTTGTCTTATGTTTTAGAAAGGCATTGAAGGTGTTTAAAATGTACACTTATAGAGTCA  
GAGTACTATGCAACTGTGGCCCTTATAGTTTATCCGTCATGCATCTAAAGCCATTGTTACATCTGTTTCTAATTTGTG  
CATGGATTGTCCAAGATACACAATTTGAAAATCCATTTTATTTATCAATTTGAAGAGGTTTACCCCATGTGGTCACT  
ATGATCACTATGGAGTCACATTAATTTGAGAAGTCTCCAGAAGTTGCAGTATTTATTTAAAATTTCTAACTTTCTTCA  
GAGGAACAAAATCTCCATTTCTGGATTCTGAATCCCTATAGCCATAAGGTTGTTGAAGAATTTGCAGCTAATAGG  
AACACATCTGGGAGAGACAGTTGAAAAGTAACTTGGTTCTGAGTGAATTTATACAGAGACAGTTTCTACTTTCAG  
GTGGTGTGCTAATGAAGCTATCATGGTAATTTTAGCCCATATGATCCCTAAACGACTTCAGAACCACTTTTCTATCC  
ACTAAGAACCCTTCAACCCTGCCAGTTCACTACCACAGTATAATATGGAACACCCTCTGGAATTCAGTAAGTA  
ACTTCTTAACTATTGGCTATAGAGCTTTGCCTTTGTAAATTTCTTCTTTTGCAGTAAAAGAGATTGTTTCAAAGT  
AATCCAATTAGTCCCTAGGCATGTCTAGAAAAGGTAGAGTCAACAACAGTAAGGTAATAGTCTTTATAAGATATGTAA  
GAAATTCAGTCATTTACTTTAAAATAATTTGTACACTTTTCTTTTATATGGTTCTTCTATGTTGAAGCCAGTGG

[0386]

TCATCCAGTGATTAAGATTAGCCAAACTCAAAGGCTAAAACATAAATCAAATGGTATTATTTTGCCTTAAATTTAT  
GCAATGCATGTATTTAAATTTTCATGAAAGTTTCGTATGGCATTGCTATCAATTCAGTCAGGATAAAATTTCCCGTG  
AAATAATCCACAATTTTCAACTGTACGTTGGGTACAGGTAAGGAAACACCCCTTAAGAGCTTATCCAGTTATTAGCTG  
GTATTATAAAATTTCAAGTAATTCATGTTCATTAATAAACAGTTACTTTAAATGGGAAAGTATGAGTCAAGAGTTA  
GTACAAAGGAGAATCTTAAAGATGAACATCAAAGAATCTTACTATTGATTTGTTGGTGCCTTTGCTTGACATCTTC  
CAAATGACTTGACGTTTAAATTTGTACTGATAATCATCAGAGTCAAATCTGCTTTTAGGCAAAAAGTATCCGCCTA  
GTTATTTCCCTACTATGAAAGTGATGAGATGAATTTGATCATGTCTCCAGTGTATGGATGGATGCTTTTGAGGAGAC  
CTACTGACCTTATGTTTATCTTCTGTCAGCATGGTGTGACTATGTGGAGAGACAGTGTCTATTGCTAAATACTTTGT  
TTTTCAAATAAAAAGATTTACAGATTATGCATTGTAGAATTTATAAGTATCTTTTATGTCTTTGAATGTGCCAAT  
ACAATTTTATGAAGTTGGAACATTTTATCTATTTTAAATGAAATTTGAAGCCTTCTGTGAATCTTTTATTAATTT  
TATTCTGAAGAAAATCTGACCAGGTTAGGGAATCAGGTACAGTTACGACGTGATCCCAGTGGAAAAGCTGAACTGT  
GGACTGTGATTTAAATAGGGAAGAGTACTGAAGTGTGTTTTATTTTGTTTACAAATCAGCCTTTCTAACTAT  
TATGTACTCCCATCTTCTATCTTTTCTCCACCAGAACGTATTAACAGGCATGCATATAAATTAATGCTTTTCTTGA  
GATAATATTAATAAATTAATCTATCTGTCAGGCCGCTGGGCTAAAAGTACACAGTCAGATCTGGGTAACATTTGAGT  
TGATGTAAATATGCCACACATACTGACAATGCTTACCATTTATGTGTGAATGAAAAGCAGTGTAAATATTGTTG  
TTCTACTAGGGAAGCTCCACATTTTAAATCAAACCTTGACCCTTCTTAAATGCCAGAGCATCTGGAATTTGTTAAA  
GGAATGATAGTTTTTGTGTTTTTAACTGTTAGGATACTTGAATCCAAAGGGTAAAGAAAATCAGCTGATTTATAC  
GTTTCTTCTCTTTTAAATTTAAATGTGATAAAATGTAGTTTTTGTGCATGGGCTGACAAAACAGTGGTAGACTACTAAC  
TCTGCGTTTGTGGGTTAATCTTACCCTCTCAAGGCATGGAATGGGAGCTCACTTCAGACCCAGCCTATGCTTCACT  
GTCCACTGCCTTCTCATGGATATAGTGTGAACATTAATAGATGAATCCATAAAAGTGTCTTAAAGCTCTTTGGAGAA  
AGATACTCGCTGCATAATTATTCTTAACTCCCATACGCTCTTATGATATAAACCATCTGCCAGGAAATCCTTTTA  
GGGATTACTACTTAAATGAAATTTTCATTTATAAAGCAGGAAGAATATACATCTACTGACAGACGAAAATGTGCT  
TAAGGCGACTGCTTTTAAATAGGCAGAAATCCTGAACTATGGAGCCATCCATGCTGAAAATACTGAGTAATAATGA  
AAACTGGTAGCAAATTTGGAATATTAATCATCATTAAGTTGCAAAGAAAAAATAACAAGCCACATGCCCTTTA  
AAAACTGCTGCACAAATCTTTATTTCTAGAAATATATAAATTTAGGCTTAAAAAGTACAAAAAGTAAATTTATTTAT  
GGCTCTGAAAGTATCCTTAAATTTACTCAGGTGACAACAATTAGTGTTTAAAGAGTTAGTTTTCAATCTTAGCTACAA  
GTTGGAATTAATCTGGAAGCTCTAAAAAACAACAAAAAATAAGAGATGCCTAGTTCACCTGCAGAAAT  
TCTGATTTGATTTTTCTGGTGCAGACCTGAGAATAGGAATTTTTTAAAGCTCCCTAGTGATCTAGTGTGCCAC  
CTAGGTTGCCCTAAGGTAACCTCATATTATGCAGAACCTAGCAATCACCTATCCTGATTTTTATAGACGAAGATCAT  
AAGACCAAGAGGGCAAATTTGATTTATCAAGATTGAATATACAAATGATAGAAGATTCACATAAGATCCAGTATAC  
AGAGTGGCTTGTGGATTCTTGCCAAATGCAGGCAGCAGAAATTTCTTTAGGGTTCAACAGTTCCAGCCTTTTGC  
AGCAGCACTTGACTAAGGTTCTTCTGATTGGATCATTATATGGGCAAAAAGAAAAAGCTTAAATGAAAAGAGCTGAA  
CCCACATTGTGGAATGGAAGATATACAGTTTACACGTTATAAATGATTAATATTCATGAAAGCATACTGCCCTTCC  
TCTTCCCTTCCCATAGATGACATCATTGCATTGGTGTAGTTAGGTTGGTGGTTTTCTGTTGTTGATCTTGGTCTGA  
CACAGTTCACTACTTATTATCCTGGCTTATTATCTACTTCTACATTCATTGTTCACTCACTCACTAATTAATCAAC  
ATGTTTTTTATTGTTTTGGACCGTTATATGCCCTGCAACGCTACGTAAGGCTGAGGATATTAACAATGAACAGGAAAC  
AACCTGAAAGTTAAGGTATCAAGCCTTTGAGTTACTGTCTTTTATCATAGCTGATATAAATTTGAAGCCCCACTTT  
TTTTGTTTTCAATTAAGTAAATCAGTGCTAAAAAATGTGGATTTTTTCAACTAGATAAAGTACTACAATTAG  
GTTTCCACTGACCTTGGCTGTTTTTGTCCAGTTGCCATTACATAAATCTGTGCCACTCACAATTAGGAAGGGTG  
TAACATTTCTGTAAATAGTTTGCCTTCGAATAGTGTGGATTCAATCTGTCCTCGCAGTTTGAATAATGACC  
ACTGAATAATCAGTGTGGAGACTAAATTAGTGTGCAAAATCCCTCAAATACCTACTGTTCTTTCCCTGTGCG  
ATGTATCCTCATATTTCACTATGATTTACCCTGAGAAGAAAGATATTTGAGAACCATTACCTACTCGAAGTTTTG  
GATTTCAAAGATTTCACTATGTCATGTTGATTACATAGCATAAATACTATTGGCAGAAATTTCAATTTACGCTTA  
TTTTCTTTTTTCCAATTTCTCTCCATGCCTATGTGTTGTCCCTTCGCAGCTATAAAGCCATGGCCGATTCTGGGT  
GCTTTTTGTTAAGGCGTTGAGCAGTCAGTTTGTAGATTTTTGAATGGGACTTAGAGCCCTTTTTTGTCTTTATGTA  
TTTTCTATTTCTCAGCAAAGGAAATGCAGACATGCAAGAAATAGTGATCAAATGTCTGTGACTATTGTGGGTGT  
CATAATGGTATAGGGAGAAATAGAAAATAGTTGCAAAGATGCATTTAACAATAAACGAGGCTTGTAGATTACCA  
TGAATGTGGCCCTTCTATGAAAAGTAGTTAACAATCCAACGAACTGCAAGTTGTACTGGATCAGTTGACTTTAACCTTT  
AGCTAATATGAAAATATGGAATTTGTGGTGGTGTCTCACAAAAAGAAAATCAATTTTTCTTAAATATCATCAATTA  
ACATGTACTGACTACCCATGAGGGAAAGTTAATTTGCTCTTGTAGTGAACAGTTATTTGCCCTATTATTTCTCCCT  
TGCTTATTTCCCTCTCCCTCCCTCCCTTTCCATCAACAAGAAAAATAGATAAAGCAATTTCTGATTAGCCAG  
TGAAAGCCTTAACATAAAAATTTCCAAAGATGTGCCATAAATATCCACAAAATGTAAAAATTTCAATTTTGGTTT  
GCATTTCTTTTTTCTTATTATAAAGGTAATAAGTGTCTATTATAGAATTTGAAAAATATAGGAAGTTGCACGGAAAG  
AGCAATAAAATCAGCCATAATCTTACAAACCTATTGACACTGTACATATGTTTGTATCTAATGCACTTCAATTA  
GATAATGCATCTTTTTCAACCAATAGAGTAATCACTGGTACTTCAAAATTTGCTACTCATTTTTCAATCTGTGGAC  
TTACTTTACTACCTCTTGCCTTTTTTCAGTAAATGAATAAATATTTAAGTAAGTAAATACAAATGTAATAACTTATG  
CGCTCAAGCACACAGATACACACAGAGAGAATTTGAACTTCGGAAATGCCATCTCTCCCTAGGGCCGCAAGTGAG  
TTGATAAGCACGTAAGGAAGGATAATCAGGGGAGCCTTCTCGTATTGCCAGATGGCTCAAAATTCGTCTCTAC  
CAAACAATATTTGGAGCTTTGAAGAAATATCCATGACCCCTTTGAATTTCTTCACTTTCTTTGCGGTTCACTTTGAG  
AACCAAGTGACAAGTGAATTTCTGACTTGGTCTTTTAAACCTGTTAGCGCAGTTCCATTGAGATTTGTGGGCACA  
AGATTGCAATGAAGAGATCAACAGGGAGAAATTCATTTCCCTATATATGTGCGATTAATCCGGAGTTCTAAGGGCAG  
ATATAAAGCAGGTGCCACTCTGTATAACTTGGAAATAAAACCATTTCCAAAGGCTGATGATCTCAAGTCTTGTTC  
TGCAAATGACTGATGTATAACTTCAGGCCAATTTTTCTCCAGTTAGTCTGTGTCACTGGGAGTCCCATTTCTCGGGG  
AGCAGCCCATGCTTTGTCAGGTGCGGAGCCACAGAAGGTTAATGCGAAAAGAGGCCTTGTCCAGACTGTTTTT

[0387]

CAGATGATACGTAGGGTTATTAGTTTGAGCTCCTTAAGAAGATTTTCTCACCTGTCCTACCAACTTATGTTTATTT  
CATTGGTGTAGAGGGTTTCAGTGGCGGAAGTAAATATTTAGCGGGGAAGGGACAGCGTTCATGGGAATTTTGCCCT  
AACTTAATTTTGTATCTTTAGCTCATTTCGTAGTCATTGTACTTTGTGTTTTGTCAACTGAATTTGTTTGCATACAA  
AGGCACAAAATGTTTGCCTTCAGACCTGTCACTCTATTTTATAGCATGGTTAGACAAAACCTGAGATGCTTTAATTGT  
CTAACTTATCCCAGTTTAAAGTGTGCAAAAATCTCCAGGCAATGTCATGGGCAACTAAGGGATAAAAATCAGAGATTT  
AAAGGTGCCAGGTTTCCACGCTTCTAACAGTTGGCGTTTTGGGTGTATACAATCCCTCAGCTTCTTCTTTAGTTT  
ATGGAGTCTTGTGGAGGAATAGCAGGTTTTAGCTAAAATTTATCATGCTGTGAGTTGGGTCTTAGTGCACTCCTG  
AAGAGCTTGCATTATTTACAGAGGCTGGGCTATCATTTTAAATCCTGATGCTTCAATGCCGTTATCATTCTTGACA  
AACTCTCCAGCCCGTGGTCTGTTTTCTCTGTTTGTCTCCATTTACTTTCTGAGCAACCAGCTGAGCAAAGATTT  
ACATAACTTTTGTAAAACAAACCCTGTACAGTTCACCTTTTACGCCAGTATGTAACACTTTTGTAGACACAGTTAC  
ATTTTTCTATTTTAGTCCCAGATTCTGTTTATTTGCTACATTTTTTGTGCCACATTTTTGTCTTTGTTAAGTCTCT  
TACAGATTACATGAAAAACGAGAAACCGTGGCTGCTCAAAAGTCATTAATAATGAGATTTTAGTACTGTTTCTG  
CTTGTAATTTCTCATTTCACATAATACAGTCTCAAAAGGCCACAGAGAATTCAGCCTCGTTATCTCTGTTGCA  
GATGATGGCTTCTAGCCTTACCCAATCCCAGTGCAGCTTGTGTCATCCAGGAGTGAATTTGTTTCCATCTGACA  
TTAGCGTATTAAGAGATTGGAGATCAACAAGCAACAATGTTCTTGTAGAAAGGTAATCAAGGTTTAGAGCCTGTGT  
GTCATGAGACTCCTAGCATTGAAACCGCTAAGGGTTGACCACCATTGTCCCAAGCACCTGTTAAGATTCTTTCC  
TATGATAAGGGACCTAAAGTGATTAGCATACTGATAAGATTTTCTAGATAAACCTATTTATTTTCAGTATTATCTT  
TCAAATCTTAATACCATCTTTTCTTTACCCAGGGTCTTCTTTCTACCTCTACGACATTTAATACCATATATTC  
CCCAACCTGTACCATAATAAATTTGAATGGAAGTTTTATAGGTAATTTATGGAGGTAAGTTTGTGAGGAAAGTTT  
ATGTTCAATGAATGCCCTATTTTGACAAAAGAGATGACTAAATGTTATTGAAATCTTTTTAATCCACCACGCTTCTG  
TTAGATGTAATGCAAACTGTCTTTACATTTGTGATTGAATTGAACTTGAAAAGTACCGCATATTGATTCCTTC  
TGCAAAATAAATAATAATACATTTCCCTAAACTTTCTACACTCTCCCAAGAGATTGGCTGGCTTGTATTGTAGATT  
TTTGGTGATCACAGAGGACAATGCATTATCATAAGACCAATAAGATTTATTTTTACCTTGGTAAAGAATTTAATTT  
ATTTCTAGTTTCATTTTATATCCATCTCTTCTCACCTCTGCTCTACAAAAGTATATAATGACTATATAAAT  
GAAAAAATATCAAGTCAAAAATACAGAAAATAAATAAATAGGTTATTTAGTGGAGGAAAGTTTGTGTTGTTGGA  
GGAGGAGAGGAGTGAGCCAAGAAAAACGAGGGACCATACTGATCATATTTTTGCAGCTATTTAAATGTTTGTGT  
ATATACTTTAAAATATTATAAAAATAAATTTAAGTGCAATGCATATTTGGAGCCAATGATGAGGGATAAATTCAGA  
AACGTAGCATCATCTAGTGCTTTTCATAGTCTTTCAACATTCCAGATAGTTTAAATGGCTGCTCATGGAGGC  
AATGCCCTAATTTAACATATCTCTTCACAACTCTGATTTCTTGCTTCTAACATTAATGTCTTCAAAGCTTCTTT  
CACCATAATCTTATCAAGAGGATAAGCCAGTTATTTCTTTAAGAAAAACTAGCTACACAAAACCGTAAGTCATT  
CCAACATAAATCCTTCACTATCCTCTCTATAGATTTGGTTTTGATTCTCTCTGCTGAAATCAACCTCTTTCTT  
CAGCTATCCACACGCTTACCCTCTAACTTCCCTCAGGAGTGTCTATTAGCTCCCATTACAGTGACCACAGTAATAT  
AGTAATCCCCTGCTGTTCTCACTCTCCACTTCCCTTACACTGCGTTTTAAGTCTCTTCATATTCTTTATCACCTTGTA  
TCATGCATCGGTTTTCTTAGTTGTTATTTATGTTGCTTTCATAAATCCATGAGAGCTCACTGCCGTATCTTTAG  
AACATGGAACAGTGTGTTGAACATAATGGGCATTCTTAAATAGCTGTAGAATAAACTTTCAAAATCAACAATAATG  
TATTTGCCAAATCCATTGGCTTCTGCTGCAATTTATCTTGTTCATACCCTGCGATATCCCCTTCTTTTTTTTTT  
TTTTTTAAAGTCTGTAAACCCTTTAGCTTCTGTAATATCTTAGTTTTTATTCCTCTCATGTGCAAAATCATCAGT  
TGAGGCTTATTGTTTTCTCTTTCTCACTCTGACCTCACCTTTGTTTACATCTCATCTTCTGGCTTTGGCTATCCTGT  
TTTTTATCTGTTCACACCTGTATTCTAGCCCTACTACCTGGACATGACATGTGGATATCCTCGTATGACCGCAG  
TTTCCATAGACTTTGCAAATTCATCCCTGCTCTCCCTCCAAAGTCATCCCAACATGACTTCTGTCTCTTCCA  
ACCTATTAAGGTTCAAACCCACTTTTGTCTCTCTTTGCAGGCTACACTTTTCTTCTCAGTACCTTTTTTTTTTCC  
AAGTCTTAGATAAAAGTCATAGTACCTTACGTTGTAATGGCACTGGTCTGGTCTTTCTGCTGCTTTCTCTTCCA  
TTTGTAAATCACATTTCCATTCCAATCCATTTATAAATCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
GTCTCTTAAACCTGTAGTAGATCCCTCTATTTACAAGATCTGGTATAAAATCACCTTCTCTGATATTCAATCGC  
TGTTTTAATAATAATCTCAATATTATGCGTCATAAATCCCTGTGTCTTGCCTTTTATTCTTATAACATCTCAT  
CAACCATGCTTATCAACTCTCAAACTGTATTGGTTTTAGGAAAACCTCATAAATATTCTTTGTAGACCTTTT  
GTTTGTATCTTTGAAGATCTCTCTGAACTACAATATTTGTCTGTATAATCAATTTGAAAATTCATCAGGATTT  
GAAATGACATGCTTCTATTGCTTGAACATTAATTAACCTTTATTTGACTTTTTATATGCTTACATCTTGTTT  
CCTCAGGAGTGTAACTACTAGAAAGTAATAGTTTAACTTATATTTAATTCAGATTTAGTAGCATACTT  
TACAGTGGTAGGATGTGTAACCTGCCTTACACCTTGTCTACGTGAGTTAATGTTTTCGATATTTAATCTGAGG  
ATGTACTAGCAATGTTAAACTGTACCGCATGAAATGAGTAATGAACTATTTGTTTTAATGTGTTGCTTAACTT  
ATTGTACCATTTTCTCATAATCACAGCTCAAGTAACTTTGTGGTGTGACGTATATTTCTTGTGAAATGCCAACAA  
ACTTAGAGCAAGGAAAATAACAGGTATAATCATACTATAAAGGCAACCTTAACTAGCATAGTCTTTAGCTCATA  
TGGAATAACAATAATGTACAGTGACAAAAGAGAATATGTACTTTCTTAGCACACACTTTCTACTACTCTACTGTT  
GTGGATAAAAACAGACATACTTTAGGAGAACTATGTTATTTCCAAATAATGCCTTAAAGTTACTCAGGAAAAGG  
CATTACATAAACTATCTAGGAAAAGAACTTTTTAAATAATATAAAGAGCTCACCCAAAAGGACTGAAAGTGTTAGT  
TGAAAAAAGTAAAAATGTCGAAGACTTTGAAAAATAGTTTCTTGCAGTATATTTTCATCGCTTCCACTTACGTTAT  
GAAGACATTAAGCGCTAGTTTATCAAAAATTTTTGTACATGCTTCTAATGACAGAACAAATGTCAACATGATTT  
TCATCATTGAGAATGCGTAAAGAAACCCTTTGTACAGTTTTTCTATGAATGTTCCCTAAGATTAAGCAAAATTC  
CAACACGAATTAGGCACTCCGAAAGGAGGAGGGGAGGGGAGGCAAGTGTGCAAAACTTCTGTGGGTACTAT  
GTTCACTACTGGGTGATGGAATCAACAGAGCCCAAACTCAGCATCAGCAGTATACCTTGTAAACAACCAACA  
CATGTACCCCTGAGTCTACATTAATAATAGAGATTAATAAAGGAAATCAGTATATAATCTAATAAATACCTTCAA  
GCTTTCTCATTTTTTAAATAAATTTTAGATTATTTTATAGGAATAAATAGGCTTCTCATGTATATAAGTTTCAT  
TTCTGAGTTGCAAAAATCCTCTCTTTATGTTTTTTTCCCGTATTAGCATGTTTTTCTCTGTTTTTCCCACTCAA

CTTGGCTGCCAATCAGAAAGCACAAAGACAATTTTTCTTGGCGCTTGTAATCAAAACCTTAGCATCAGACAAAA  
 TAACIGCTCCAGGTCTGTCAAATAGATTCAATTTGAGCTTTCTTCATGCATTGAATACGGCAGAAATTTCTGACCTGAA  
 GAAATC TAGCCTTTTCCAAATTTGCTTTAAGAACAATTTGCAATAAATTTAATAATAAAGGAAAAACACATCA  
 GGCTAGAATTTGGAACCGATTGTTATTAATAATCTCAAGTCTATCAATTTAACTTCAACAAATTAATTTCTGT  
 GATGGTTAATTTTCATGTGTCAACTTGGCTGGGCCGAGGGTACCAGACATTTGGTCAACAAATTAATTTGGGTGTGT  
 TTATGAGGCTGTTTTCTGGAGAGATTCACATTTGAATCAGTAGAGGGAGCAAAGCCGATTGTTCTCCCTTGTGGGT  
 GGGTCTGATCCAATCAATTGAGGACCTAAGTCCAATCGATTGAAGACCTAATCAAAAAGCCGATTAAAAGGAACTC  
 CTGCCGTAGACTAAAGCTGGAACACCCATCTTTTCTGCCTTTGAGCTTGAATTGAAACCTTGGGTCTTCTTGAGT  
 CTTAAGCTCCAGTTCTGGGGCTGGAACCTTAACGTCATTGGCTTTCTTGGTTCTCATGCCTTTGGACTCAGACAGGA  
 ACTACATCATTGGCTTTCTGGGTCTCCAGCTTGCTGACTGTAATCTTGGGACTTCTCCAGATTCTGAATGAGCCA  
 ATTTATTACAATAAGTCTCTCCCTCTCTGGTTTCGAGAGAGAGAGAGAGAGACAGAGAGAGAAATGAGAGCACAA  
 GAACGTGAGTGTGAGAGTGCCCTAATATAAATTTCTCAAAATATCACTGGTTACTCTTCAAAGTTATAAAATTTGGTAT  
 AAAAGGTGACCTCAATTTTTTCATGGAGTTAATGTATGAAAGTCACAATTAAGAAGGAAGAAATTAGTTCTGGTGTCTT  
 GAAAGTTATTTGAATAAATTAATATGCTATGGAGGCTTTAAATACTATGAAATTTAATATTGTATTATTCTTAGT  
 GTTGCATTTTTAAATAGCACATTTTTCTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGATGGAGTCTCACTC  
 TGTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCACTGCCCGGGTTCACGCCATTCTCTT  
 GCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGGCCGCCACCACGTCGGGTAATTTTTTGATTTTTTTTAGTAGA  
 GACGGAGTTTACCCTGTAGCCAGGTTGTTCTCGATCTCTGACCTCATGATCCACCCACCTCCATCCCAAGT  
 GCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCATGCCCGGCTTAAATAGCACTTTTTCTTGTGAGTCACTTTTTAAATATTGT  
 GCAACCTTGTGGCATTCTACTCAAGCTAATACTTAAACCGAGGACATTATAACATTTCCAGGAGTCAAAACTTCA  
 GACACTAACATAGTATCTCAGGTTTCATCCATGTTGTCATAAATGACAGGATTTATTTCTTTTATATGACTCAATA  
 ATATCCCATTCATATATATGCAATTTTTCTTTTATTCATCCATTATTAACACTTAAGTTGATTTCTATATCTTGGC  
 TATTGTGAATAATGCTGCAATAAACATGGGAATGCAGATATCTCTATGACATACTGATTTTTATTGGCTTTGCTCTG  
 TCCCGAGTAGTGGAAATGCTGIATCGTATGGTAGTTCTATTTTTTAAGTTTTTCGAGGAACCTCCATCCGTCCTCAT  
 AATGGATGTACTCATTACATTCCCACCAACAGTGCATAAGGGTTCCCTTTTTCTCCATATTCTTGCCAACACTTTTT  
 ATCTTTTGTATTTTGATAATAGCCATTCTAACTGGAATGAGATGATATCTCATTTGTGGTTTTGATTTGCATTTTCTT  
 GATAGTATGTTGAACATTTTTCTATGTTGTIATTAACCTAAGCCAAACACAGAAAGACAAATGCAGCTTGTCTCA  
 TTCATATGCACAATCAAAAACATCGATCTCATAGAAGCAGTAAATGGACGGTGGTCACCAAAGAAATGGGGGAAGTA  
 GGGGAAAGCAGGAAATGGGGAGAGGATGTCAATGGGTCAAAAGTCACGATTAGAAAGGAAGAAATAGTCTGGTGT  
 CTTGATGATAGTAGGAGACTATTGTCAACAGTAAGGTATTCGCGTATCTCAAACGGCTAGAGAGAGGGTTTTGA  
 AGGTTTTCTACCCCAAATAAATGGTAAATGTTTGGAGGTGATATGCTAAATTTTTCTTGATTTGATCAAGTAAAGGTCTTA  
 ATTGTTGGCAATTAAGACTCATGAATACAAATAAAGGTCTTAATTATTGGCAAAGCATGCTGAGTTTTGTAAACA  
 ATTCAGTAGTATTTTTGAGAATAGGTCAATAGCAATATTAATTAATAATGCTTCTTATTTATGACCTACAGCTAGA  
 TGGTAAACAGATAGATAGATAGATAACTGATAGATAACTAATAGATGACAGATAAATGATAAATAGATAAATAT  
 AGATAATCGAGAGAGAATACCTTTCCCTTCACACACGTCATATAGGCACACTCCATTCTATCATAGTTACCAGGA  
 TTACAGCAATTTTGTCTCACTATTTTTCTCAATGIGAACATGCATATAGGAATATTATAGTTTTTGTCTGTGCCCAT  
 TTTAGTTCTTTTTTAATATTTTACAGCAAAGGCAATATGGCGGTTTCACTTTGTTTTTCAATTTTTGCTTATACTTT  
 TTAAGCTCAGTGTAGAAAAGTTTGAATAACACAAAAGTATTAATTAAGACAGCTGGGCACAGTGGCTCACGCCCT  
 GTAATCCCAGCACTTCGGGAGGCCAAGGTGGGTGGATCACGAGGTCAAGAGATCGACACCATCTTGGCCAACATGGT  
 GAATCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGAGCATGGTGGTGTGTGCCGTGATGTCAGCTACTCGGGAGG  
 CTGAGGCAGGAGAAATCGCTTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCGGGATCACACCACGTATTCCAGCCTG  
 GTGACAGAGCAGACTCTGCTCAGAAAAAAAACAAAAACAAACAAAAAAGCACCTATAGTCTTTCTCCCATAG  
 TTTGCTTCTTAATGGGTTTTACACCTTTTGTATGTTTTCTTGTAGTTCTGTGCCATTGCAAGTATGTTTACAAAA  
 AAAATTTATCATCTTTTATTTAATATTTTATTGATGTTAATAATTAGAATTTATTTAAATTTTATATGTCAATTT  
 AAAAIGCAATACAATATAGTAAACCTCCAGATGIGATTGTAATAATTAATTTCTCCCATTTATGGGCATTGGGA  
 CTGCTTCCACATTTTGGTCACTGCAGTGAACATCTTGTACATGAATCTGTATGTTGAAGTTGATTTCACTCCACAC  
 TCCCTTCAATCAAGGGGCTCCAACCATCTCGTTTTCTTTCAGCTTCTTTATATCCAGGCATATAAAGTTCCCTTCC  
 TGACICGGGAGCGTCATACATGCTGTTTTCTCCAICTGGATAAGTAGTTAATTTCTGTTCTTCTTTGTGCATCTCCCG  
 TTTTCAGTAACTTCATCTCCAAAGCCTTTCCAGGTCATTTATGCAAGTTACACCATAATCTGCAAAATCCCTCAACT  
 ATTGAGCATTATTAGTCTCCGTTATCATTATTTCTCCATTATTCTCTGTGAAAGCATCCCGTGATTTTTCTTTGTCCC  
 TATTACCACAATATGTTTATTCCGTGTATGTACATCTTTGTTGTTTATTGTTTGTCTATACCTGCAATGAAATG  
 CCTAAGGTCAGGAACGTCTGATGCAGGATGCAATGCGCTCAATAAATATTTACTGAACAAATTAATTCATTTGCTC  
 AGTCTTGCAGGCAATGGTACTTCTGTATATTTAAATATCTAAATGAAAGCGTTACTCGTTACTGTTGGTTGTCAA  
 TCAAAATTTAAATGTGATGTTTAAAGCGTGAAGACCTCTGTCAAGTTAATCTGTACTTACCAAGGCTATTATGT  
 AGAAGGCACATAAATATTTCTTAAATGTTGATTTTTCATATTTAAGAAGACAATGAATGTTTTCAAAGCATTTTCTT  
 CTACACAGCTATTTATCTGGAGAGTGGGGCATATGTTCTTAATATGTTAAATTTGGCAAGGGGATACTGTTGCT  
 ATATACAAAGAACACCTAATCATCATGCAGACGTTTTGTTTCTGGCTCTCAGTTATGAAAGCAGAGATTTTAAAA  
 GTTACCTTTATATGTAAATAGGAATGGCAGAAGGTAATATCTAATGTTTATAAGTGGTCTTCTCTGAGTCCCTT  
 GGTTCATGTTTATGAATTTCTTTTTTGAAGAAATATAGTTATTAATACCAGGCTATTCTTTTTACATTGTTTC  
 TAATCTATGGTGATCTTCAAAATAGAGTATCAATTTAAATACTTGGGAATGAAATATTCTTCCCATATCATTCT  
 TTTGTATGGCATACTTGTGATTTGTTGCCATGATTTGTTTCTCAGTATGACCTGTTACTGCRAAAACATATTGAGAT  
 AAATCATCCACATACTCTCGGCCAGGACAGACATCACACTGTTGCAGCAACACTTCAGATGAGCCCCATTCAACCT  
 TGTGTTTTTATAGAGAAGGATGCCACATGTTTATATCATTCTGAAGATTGGCTCATATTAATTTATTGAACATAC  
 TAGTTTTAAAAATCTGTCCATTTATATAACACCTGGTCTATCTACATAACTTGAATTACATAAATATAAACTAAACT

[0388]

[0389]

TCCCCTCTTCTCCAGTGTATAGCTTGCAAGCAAGTGCATGTGAAATAAATTAAGCCTTGTTTTGTGTTTTTTTCATC  
 ATGTGAGTACAAGACTTTTCAATAAAAAATGAATTACTTTTGAACATATTTGTTTGACAACAAAACAAGAGAAAAGAT  
 CTATTTGATTGATAGTGGACAGAATTTTCATTAAGTTC AACAGCAGAAAATACCACAATTGCATCATTACCTTCGTG  
 TATCAAAAGAAAACAGAAAATTAGATGTGATGAACTCTACACAAATGTTCACTATGCATACTTTACCCATTAAATAC  
 ATTATCAAGAATCATGTCAGCATGACATTCTAATATAGCAGCTTTACAAAAACATGTAATCTAATCTAGGGATGCTG  
 TTGTCCTCTTTAAATCAGCTTCAAACATATTTCTGGTTGATATTTCTCATTCTTTTTTGATCCACATTGTTTTATTCA  
 CATAATGATTATATTTAACTGAAGATAACAGCATTATCAAAGTGAAAGACAAAATAGATGTTTAAATAGGAAAGTGAG  
 TATCGAATCATCTTTTTTCTACCAAAAAACATCTATAATTATGAAGTATTTGGTTAATTATTTTCCACAATAATTTAAA  
 AGTGTACAACCTTGCCGATTTTTTTGACTTTCTACTTTTCATGTCTCGCATATATCTCTTTAATATCTAAGTATTTG  
 AGTCAGAAAAGAGCCAGTACCGAATAATGGGAATCTCACTGAAATGTGATAACAATCTGGGGCTGGTCTCGGGACC  
 TTTATCTGCAGGACAACCTGGACAATAATTTAGACCCCAATTCCTCGTCTTTACCTAGGAATAATAACACATTTT  
 TCTGACCTCATACTCACGTGGATCTCAAATGGACAATCATCTGATAGCATTATGAAGTATATGAAGCAATAA  
 ATTTATCAATAAGATAAATGCAATTTATCTTTGGCATAGTATTAGTGATGTCTTTATCTGTCTGACAAAAATCAACA  
 TTTCTGTATGGTAACTGCCTTTCTTGTTTTTAACAGAAGATCATGCCAGAAAAGATGAGTAGGTAGATACTTAACTT  
 GTTGTCTCTGAATCTGGAATGTATTGCAGATGTCCAGACTGATCTTTGTTCTTTTTTTTCTTACAAATTTCTTTT  
 CACATTGACAGTGTGATATTTCTTTAAATGTGCAATACATAGCTAACCTTATTTGTTTGTGTTACTAATTTAAATA  
 TCTAACTGCTTAAAGGAGAAAATTCAGTTTTAAAGTTTTATTGATTTATACCCCTCTTCAATCCACATAGGATTAGG  
 GTAGTATGTAACAAAATTTCAAACATAAATGAAATTTGAGTTTTGTATTAAGGCCAAGGATGAGGAAAAAAAAG  
 TAAGTATATATGGAAAAAGAAATGGTATTGAATGGGAGTTTTGATGGAGCATGTTGACATCATGATAAATACCCTATTAT  
 CTTTATATTTCTGAATGTCAGAACAAAATTAGAGCAATTTCCCTTATTTCCCTACAATACGCTGTCTTAAATAATTC  
 TAAGCTTTCTGATTTCACTAGTAATCTGTATTTTGCAAAAGGCAGCATGTTTATAAGATATCAAGTAACTAAGTT  
 TATGGAACCTGTAACAGCATTTTTTAAACAACATTTCTCCCTAGATAGTTCATGGTAGACATGAATTTATTCAAACATA  
 GTATGTAGAAAAATACCATTAACAAAAGCTCTGAAATATATTAGAGGAGCTGAATAATGTTACTTGAGAAAGAATA  
 AAATGTTATTTATGATTTTTGGTATCTTTTACCCTATATATGGCCATATCTCTGAAAACATTTAGTAAATATGTAC  
 TAATGCAAAATATGGTAGTAAATTTATGTCTACAGGTGATATACCATAGTAGATAAAAGTATGATAACTTTATTTTAAA  
 ATATCATATTTAAATAATTAATATACAGTACTGGGAAAGACTATTTTATCTATTCTCTCACTCTGAATAAAAAAAT  
 CCAGAAAAAATACCTTGTTTTTGGTAAAGATTATATCAATTTATTTCCCAAATGGGTAGAGGGTTATTTTTTTCTGAT  
 CATAAAGCTATGTCTCTCATTATAAAAAATCCACTAAAAGTGATAGAAGAAAACCAAAGAAATAAATGTAAACAATG  
 ATGCCATTTTCAA AAAATCACCTTCGACATTTTTCTGGATATTGATACAGTCTAAATCTCTTTTTCGGAAGACTCCCT  
 CCTGTGATAGTTCCCAACTACTCTGCAATCTTATTTCTCTTTGTCTGTTCTGTAGAAAAGGAGACCCATTGTCCAC  
 CATGTCAAATAACACAAAATGGTGACGTATAAGATCATTTGTCTCTGTCCATTATTTGCCAGAGGACCTCAAACCTT  
 TTCAGGTGGTGGGCAACTGGATGTCATGCTGCTCCTTGTACAACAGAACACAATTCATTATTTATATGGTTATTTCA  
 TTTTAAAGAAAATTTAACTTTCATTAGCTGGAAAAAAAAGAAGTGGTTTTTAAAGTGTTTAGAAATGTGAAATCAA  
 TTTTCTACTGCAAAAGAGATTCAACTGCAAAACACAGGCACACATGTCTGGTGTAAAGAACGAGTTGTCATACAAACC  
 CAAATAGCTGCCTCCACGTTGTCTTTGTTAAACAAGTGTGTTGTTGCTCCTGTTCCATCATTCAGAAATGCTCTTT  
 AGCAGGAATTGATGGAAACACAGTGCAGTGCCTTTCTGTCTTTAAAAATCGAGATGACATTTGCCATTTGCCAG  
 TGTTAAACATAGTTTCCCAAAGACCCTGACAGTGGGGTAGGATGTATTGCGCAAGTTCTCTCATTTTCCCTAGAATA  
 TAATGGTCCAGGGCCAGAGATTTTAGCTCATTAGAGCAGCAAGGTGCTCTTTTAAATTTCCCTCACCTATTTTGG  
 GCTTCAATTTCCCTTATACGGTTATGCCTTTTCCAGTCTGATGAACATTCTCCTTGACAGAGCAGACAAGCAAAGGA  
 GCTGCACACTGCTGCTTCTGTGTGCTCTATCCCTAACCTTCTCCCTTCTGCCCAATCAGTGAACCTTCGTCTT  
 TCTGGTTCTTCTTCCCAAATGGAAGTAAAAAGGCCCTGAATGTTGTCTTTACCATTATCACGAGCCTCAATTCAT  
 TCCAAGCTCAGCTTTTCCCTCACTGTTTATACAGTCTATATATTGTTCTTCTAATAATTTGCCCTCAGTTCTCTGTCCCT  
 GCTTTCTTCCCATGTTTCACTCTATTAGAATCTGAGCACCTTTGAGGTTGTCATACAGTGGCACACATCTTTGTT  
 TTATACTCACTGGGATGATTTGCCATTATATTGTCAAAATTTTATTCTAAAGAGCTTTTACAGGCTTTCTTGAGCCA  
 TTTTCTCTGAAATTCAGATCGTTGAATCTCTACGCTTTTTCTTCTTAATCTAATAAACATACACCCCCACATAC  
 ACACGTGTGTTTCCGAAAGACAGATGCCACTTGACTCGTCTTATAGATTGTCTAAATGATCATTGTGTGTGGGGAT  
 AAAAGGGTGAATGTATAATATCCCTGATGGTTACGAAGTCTGTTCTGTATAACCTGATTAGTCTTCTGAACTCT  
 TTTAAATCTGTCTGCAATGACTGAGGTTGGCAATCAGCCTATTTCACTTAGTTGTTTTCTGCATAAGAAGGGT  
 CCATATGTACTGTGTGAAGTAAGAGAGAGAAAAGTACTTAGATTTGCTGGATGCCCTGATTTAGCATGGCTAAGGT  
 ATTTGTGAAGTAAGGAGAGCAGTTAAAAATGATATTGTTTTTATTCTTAAATGAGGTAAAAATTTATATAAGATGA  
 AACAGACTTATTTGGGAGAGGAGGAAGAGTTTGTCTTACATAACATTTCAACCTGTCATATTTAGTTGAGAACTTC  
 AATCTGTCAAGATACTTTGTATAATATTCAGATTTGCCATCTAATATATTTTCCACGCTTTCTTACTGGGTGTGAC  
 AGTAACCTTATACTGTGGCAGGTGTATAAGTTAGTAAAGATATTTAAATGCTCAATCTGTTAACTTTTGTGAAGTGGTC  
 CCACTGATAAAAGTGACACCTCAATAAAAAATAAAATTTCCATTACCTCAGAAAGCTTTTTCTCATGCTACCTCCAGTCA  
 ATTTCCAGCCCAATAGGCACCTATTCTTCTGATTATATACCATAGATTAGTTTTGTCTTTTTAAAAATTTGTAT  
 AAATGAAATCATACAAAATGTACTATTTTGTATCAGCATACTACTTTTGTAGATTCACTCATGTAAGTGTATCAGCTGT  
 TCATTCTTTATTGATGATTAATATCTATTGTATAGATATACCACAATTTATTTATCTATTCTCTTTTGTATGGAC  
 ATTCAGGTGGTTTTCTAGTTTTTGGCTGTATTGAATAAGATGCTGTGGACATTTGTGTACAAGCCATTTGTGAGCATA  
 TGTTTTCAATTTAGTTTGTAGTAACTCTGTAGAAGTGAATGGCTGGGTGAAATGTTTAAATTTATGAGATATTGTCAA  
 ACAGCACCTAAACAGTTTTCTAAAGTGGTTGTGCCATTTTGAATGCCACCAGTGTAGGAGATTTCCAGTTACT  
 CTACATCTTTGTCAATATTTGGTCTTGTGCTGATTTTAAATTTTGTCTATCTTACAGAATATGTAGGTATATTGTTG  
 TGGTTTTAACTTATATCTCTGATTACTAGCACTATTAAGCATCTTTTCTGATTTATTGGACATTCATATAGAT  
 TATGTGTGTTGAAGATTATTACCTTTATGATTATTGGGTGAAAATAGTATCATTTTGAGGTCATTATATAACTTGA  
 AGACTGGGAATGACAGACATTTTCTGTTTTGTTCTTTTCTTTTACTTTATCTGAAGAGTCTACTAGAATGCGAT

[0390]

GTTGCTGCCTGAGCAGCAGGGCATTAGCTTTGTAAAAGCTCTGTTCCCTGGCAACCCACCCTAATATGAAGTGCA  
 GAACATTTGAATTGTCTTTGACCAGCTTCAGCATCAGCACTATTTTTTTTTTTTGGCTAGACCCCTAGTAGGTATTTA  
 AAAGTACAGAAATAGAATTTAATCATGCTTTTTACCAGTGTGCTATGCTCTTAGAGATTCTTTCAACGTGCATAAA  
 AATTCTGCAGTTTACCACATACCAGTAAAAGAACTCAGTCACCTATTTAGCCATTTAGTAAAAGAACAATTA  
 CTGATGAGCATAGTGGAGACCTCAAAGGTAAAGAAGACAATGTCCCTGAAATAAAGACAATCATAAATTTTCAATCA  
 AAATAATGAAATTTAGGCTGGGCATGGTGGCTCATGCCTATGATCTTAGCCTTTGGAAGGCTAAGGTGGGAGGATT  
 GTTTGAGGCCAGGAGTTCAAGACCAGCCTCAGCAAAAAGTGAGACCCTGTCTCCACAAAAAATTTAAAAATGAT  
 CTGGGTGTGGTGGTATGCACCGGTGGTCTCAGCTACTCAAGAGGCTGAGGTGGAGGATCACCAGAGCTCAGGGGTG  
 GAGACTACAGTGAGCTATGATTGTACCCTGCCTCAAATTTGCATGACAGAATGAGTCCTTGTCTCTAATAATAAC  
 AAAATTTAATTTTTATAGACTGTGAAAACCATTATGTAGATACAGTTCAAGTACAGTATGATTTATAGGATAGAT  
 AACTTTTGCTTGAATGTATTCCCAATTTATAGGATAGATAACTTTTGCTTGAATGTATTACAATAGAGTTAG  
 TATTTGGGGCACACCTTTATCCATTTAACAACATGTTTTGAGCACTGCCAGGTAGCAACACGTTACTAGGCACTAG  
 AGTGAGAAAAGATTACAGTTCTGTCTCATGGATCTCATGGTCTAGTCAACTGGAATGAAAGGATTACATAAGTAG  
 AGGTAAAGACACACATGATGGAGGATGGAGAATAGTCAAAGGTCTGGAGAATGACCAGGACGTCCTGTGAGTTGTC  
 TAATTGCACTGAAGCATGGATGAAGAATGGAAAGTCATTGTAAGAAGCCTAAAAAGGTATCTCTCAGGGATGCTAT  
 GAGGTTCTGAATGTTATGTACGCTATTTGGGCTTCAACAGGCAGGCACTGAGTATTCAGTATAAATTTTTGAGCAGG  
 GAATCCACCAGAAGAACTATGCATCTGGAGGATTAATCTGGAAGATTGTGTAGAATGTTATGCAGTGAAGAGTCT  
 GAGATGAAACAGTTAGGAGGGTGTATTAATAACATAGGTGAAGTGAATGAATAACCAGGCTGGAGGAAAAGCAATA  
 CAGATGGAATCAACCGGCAAGAAGTATAACAATTAGGATCAGTAAAATAGAATTTGGATTGGAGGAATGAAAAA  
 AAGGGACAAAAACAAGTTGAACTGTGGTATCCATACTGAAAAATACAGATGTCAATCAAATAAATAATGTAATGAA  
 TATAAGAAACCAGTTTTAGGAGTGAAGTGGATGTTGGCTTGAATATTTCCCTTTGAGGTTTCAATGAAAAG  
 GTCCTGAAATGCTACGTGGTAGCCTAAGAAGGAAGCCTCCTAGAGAGAAAAAATAGAAAAGATTTACATTTGAT  
 AATTTAATCTTTTCCCTCATACAAGTAAATGATAAGAAAGTAAAAACCTATAGTTTTACCACCTCTTTTACAATA  
 TCCCTAACCTTTTAGATATTCACATGAATAATGAGAAAAATCTAACAGATGACTTGCTTATGTCAATTTGTCTGCT  
 TATCTTATAGTTCTCTGGCTTATATATTGTTCAATAAATAGCAGATCATTGATATTTGACAATGACTACTGATAATGG  
 GGAGTGAATCCATGCTTGTGCATTCTTTTTTTTTTTTTTTTGTATTTGCAGAGGGCGTGCCAGTCAACAAGAGAG  
 GCACAATGTTTTTATCATCACCTCTTCTCATCTAATCCATGAAGGAGAGTAGTATTACCATAACAACAGATAATGA  
 GTTGGAAAACAAGAAACCTAACCTCAGAACTTAAGCCTTGGGGAAAAATAAAGAGTAATTTGTGTTAATGCCTGT  
 ATAATTGGCAAGAGGGACATATAAGCCTTAGTGATGCCCAACATGTGCTTAGATGTGGATTGTTAGTTGATGCTT  
 GGGGTTCTGTAATCTAAGCTAAATGCTCAAAATCAATTAATGATGTTAGACACAGAGATCTGCTTTGATCCCTCT  
 TATCTGATTTCTAGGCTTCCCATTCTCAAGAGCCTGAGAAACGACAGCTTTCCCTAAATAACTTGTATTTGTTGGT  
 AGGAGATGAAACTTTGATAAAAAACAATATTTTTTAAATGTCTCTTTTTCTACTCTAGGCTGTTGTATGATTTCAA  
 AAAGTTACTTTTGACCCCTTTCCAGAATGAGAAAGCAATCAAGAAGATTATAATATCTTGCTTAGTTTTCTGCTCAAT  
 TTATCAACAAATATTTCTTAAGCAATTTAAGCTGAGCAGTGCTCAGCGCTGTACTTGGTGATATAGGAAATGGGG  
 AAAAGACTGTCTTTAAGGCCTTTATAATAGTAATTACCTCAACTGTCTGTTTCTTTTCCCTTACCATTTCCGCAAT  
 TCATTGATCTATCTTGTCTCAAAGCAATCGCCATAGTTATATTTGTAACACAGCATTTTCTAGGGTGTCCCCATTA  
 TTTGAGAGTGTGACAAAGAAAATACAGCTTATTTATCATTGTAAAACCTTGAGACACTAGTAGTTACCTAAATTA  
 AATATTTGTTGGAGTCACTCACACTAAAAGAAACACTTACTGCATTGAACAATTTACCTACATTAGACAGCATTAA  
 AGACTATGCCACAGCAAAGGCCCATGGAATTTCTGTGAACACAGAATAGAAGTGTATTAAGGAACAAGCTTAATCT  
 GTTCTCTTAAAGCACAACTTTCTCAAACATATTTGAAATCACCTTTGACCATTTTTTTTTAACTAATAGGTGGG  
 TGGGAGTTAGGGTAGGAAAACACAAGCAGCTTCATCAAACGATATTTCTATTTCTTCAAATTTGTGGGGAATCATA  
 CGGCTCTCAATTTTACATTATGCTAATATGATATTAATCTCTCTGCCAGCAATGAAAATAATACATATTAGA  
 TTTGCAAAATGTCAATAATGACAAAAATTAGTCATCTGCAGATACTCAGGGATTCCCAAAATATGTTGGATTATGA  
 TTGCTAGCTTTGAGTTTGGCCAGAATCGTTTCAATAAAAAAAGGGGACTCAAACACATTTGGAGCAAAAACACATC  
 ATAAATTTAGACATAGCTCTGCCAATAATGCTCTCAGTTATATTTTCACTCCTAATATTTCTCTGAGTTCCAGAC  
 CAGTATCTTCAACTGTCTGATTGATACTCTCTCTCATTCTGTCTCCAATGCATTAAGTCTGTGATTTACTTT  
 CCAATGCCACTTGGTTCCATGCCTCTCTCCATTTCTGCCACTGACTCCTCCTCAATCCAAGCGACCATCTTTCC  
 TCCTTTAACTACCATGATATCTCTGCTTGGTCTCCTTACTTCTATTTCCCGGGCTCCTCCAATCCATTCATCTCC  
 AGCAGAGAATGACTAGCACCCTCCACAGTGTCTGGCTAATAGGAGTATCCAATCAATAATGACTTACAGAGT  
 GAAAATATAGGCATGGCAATACCAGTAGAGAATCAGGGTTTTAGAACCAATGACATATAGTACTTCCATGAAAT  
 ATTTACAGTGATAATCAAGTTGACTTGCACATTGTCTTATTTTTGAAAAACAATTTGTTGGCTTTTTCTATATGC  
 ACACATACATATTGTATCACCTCTACCCGCAAAATGGCTTTTGAAGAAGTATTTATGTGGCTCCAATTTGATAATA  
 CCTCTAGAGAGAAGAGAAAATAGAAAATTTAAAATGACCTATGCTTCTTTCGAATATCACGCTCTGAGACAGTGT  
 TTTTGAGTTACGTGCAATATGTTCCACGATGAAACATTTAATGTGTTTCAAGGGCATGCTAGTAAATCATGTAGAAA  
 ATTTATGCTTGAAGTACATGTTCTATAACCCAGGATCACTTAATAAGAAAACAAGTACAGCTGTGGACAAGATGCC  
 TTTTTATCGGGAAAGGCCAAATTTGTTTTCTTTGCAAAATCTAAGTAAATGGAGAGAAAAACAACCCAGCCCTTAAATGTT  
 TTCTATTTGTCTGAAAGTTCTCATGAATGAGTTAGAAGGCGAGAAGGATTAATAAATCCTTGAACGTAGAGAGAGC  
 TAACATTTATTTAGCAAATAAACCTATTCGCTTTGCAAAGTCTGTTCTGTACTTTGTAACAACAGTTTTCTTT  
 AAAACAAGAGCCACCAATTTCAATGCCTTTACAGAATGATTGAATGCTTTTCATGCCCCACCTAAAGGCATTCAATC  
 ATTAATCAAACAAGTTCTAACGCCAAAACATGCTGGGACCAGATTTAAAATGTAGCCCTCAGTTTCAAGAGGCGAA  
 AAATTTAACAATTTATTTTTCTCCTACTTTAGGTAACACTGATTGAATCTCTGCTTGAATTTGAGGACACGTTGA  
 TTTTTCTTTTTGGCCAGGGCAGCATTTCTTGGAAAGAGAAAAAACAACCCAGATACCCTTACAAAACATGTA  
 GTACTTAAAGCTCTTTATGATGAATTAATTTGGTATACACATTAATAGCAGTGATAATAACAATCTATATATATA  
 TATATAATGATATGAATAAGATAAATACATCAAAGGAAATTTCAATACAATTTGATATTAGGTAATGTCCCAT

AAAATAAATTGCTACTGTACATAATTTCTTCCAGTTCATTGGCAGGATGTTTGCCTTGGAAAAATAACAGTCTATT  
 TCTAGTTTTAGAAGGAATTCTCATTATTCTTTTATAGCAACCATTATCAGGAGCAGATGGGAAAATTGTACCAAGAGC  
 ATATCTACTATTATACCTCACAGGAAAAAGAGAGTATTAATGAAATCTAACAAGGCCTGCTCCTGACTCTAGTTCC  
 TGTAACAAATGAACACACACATTTGTATGGTTTCAGCATTGTATAGTAAGGTACAATAAATGTTTACTGAAATTG  
 AAAAAAAAAAAGATAACAGGAGAAAAGAGGGCTAAAAAGGTGCATTTTATTCTGATCGTTCATTGTAAGACTGC  
 TCCTTTTTAAAATAACAAATTTTATTTATATACAGAGGGTACATGTACAGGCTTGTACAGGGGAATAGCGCATG  
 ATGCTGAGGTTTGGGGTACAGATCTCATACCCAAACAGTGAGCATAGTACCTACCTGATGAGTAGTTTTTCAACCA  
 ATGCGCACCTCCCTCCTTCCCACATCTACTAGTCCGCGGTATCTGTTGTTTCGCATATTTACGTCCATATATGCTCT  
 ATGTTTAGCTCCCACTTATAAGTGAGAACATATAGTGTGTTTCTTCTGTTCTGCGTTAATTTGCTTATGATTAT  
 GGCCTCCAACCTGCATCCGTGCTTCCGCAAAGGACATGATTTTCATTCTTTTTATGACTATGTAGTATTTTCATGGTGTA  
 TATGTACCACATTTCTTTATCCAATCTACCATTGTTTCCAACTAGATGGATTCCATGCTTTTGTATTGTGAATA  
 GCACAAGACAGGACCTTTTATTGACTGAGTTCCTTGCAAACTACTAATAAAAGATCTGGAGGCTCTTAGTTAAAA  
 GTTGAATCTGTAGTCCGTTCAAATTTAGAGATGTATTTCTGTTCAAGAGAAGAAAGCCCTCATTCCGGTCATGCTT  
 AATATTCACTGTAAAGTCCAAAACATATGAGAATGACACAAATGGAAACATTTATAAATACCTATACAAAGGAGG  
 GGCCTTAGTTCCCTTAGGCCTCTTAAAAGTCTCTAGAAAGAGGGTACTTTTATGCTAACTATTAAAGATGAGTAA  
 CGAATTTGTCTATACAACCTAACAGTATCGTCAAGGAAGTAGAAAAGTTACTCAGTTTTACTGGGCATTGGAGCTAA  
 GCTTGAAGTGTAGGAGGAGAAGCGGCAGGAGACGGAGCCGAGAAGGCAGTGGGGAGAAGAGGAGGATGGTCCCTTCC  
 ATGCTCCCTGTGTTACTAACATGTTTGGATATTATCTTATACTTCATATATGGACTGGATTCTTGTCCCTTCTCATT  
 TGAGCTCTCCTTGACCTTGATTCTTACCTCCTATAACTTTTCATTCTTTCTTACTCAAAAAAGGCCATTTATTTCA  
 GCCATTTTCACTGTTTTCTTATCCTTCCCTAGTTGCTTTTCTATACTATTTTTCCACTCTTTTTTTTTTCTATACTA  
 TTTTGCCTTCTCTCCATTTTCTAACTGCTAGATTTCCCAATTTAGCCATCTTCAATTGTTCTGACTATCCTC  
 AGGTGCTCCACAAAGTTATCAGACCTTCCACCAGACGGAATCCCTCAGTCTATGGACAGGCTAAGTTGAATGGGT  
 CCTGGTGTGTGCTTAGCATATGCCTTGAGTATTTGTGCATTTATTTGCTTCTTACAAAAATCCATCATCCGATA  
 GAAGTTGAAGAAACTTGCTGAAGCACATTAATCTCTGAAAAACAGTATGGCTATATTTCTAATAATTAGCATG  
 ACTGGTTAACTTGCTTTATTTATCATTGAAAAAGTATCAGAAACTGTATATCAAACTCTGAATTTTGGCACTGA  
 CGAAGAGACACAATGAGAATGACCTTAGGATAAAAAACAAGATAAAGCACCATATTTGTAGGAAATGACCATAA  
 AAGTCTGTTTCAAACTCTCCAAATTTCAATTTATTACATCTTTCTCTTGACCAATCAGTAACTCGGTTAATGA  
 TTTACCTGTCTCAAAATAATTCATGAACAAAATTAACAAGTAAATCTCAGTATTTGGATTCTTGAACATCTCCTTGT  
 CAATGAAGTTTCTTTTTCTTCCCTCTATTTCCCTGTATTTATCTTTTCTTCCAGTTGCATTTTATCTTCTCTGTTT  
 TTTTCTTGTCTCCCTAGTTTGTGATTTTTGGCAATTTTTTATTCCTACATAATTCATCAATCTGCTCATTTGTAC  
 AATTTCTTATAACTGCTTCTTAGCTTATTCCTTTTCTTCAATTTGTACATTTCTATTTTCTATTGTGTTTCTAT  
 GCAGTTTTGGAAGTTTTACAAATAGACTTTTTAAAAAATGTACGTAATGTTTTCATAGAAAAGGTAGTGGTTTCTT  
 TTTCTTATATCCTTCCCTGTATAAAAAATAAAAAATGTAGCAGTCTTTCTTTGCTTATGTTTCTTCTTCCCTTCCCTC  
 AATTTGACCAGACTTGAAGGACTTAGATATGTAACAGTGTATTTTCTATAATTTAGGAACAGCTTTTGTACTAAAA  
 AGCAGAAGAGAAGTTGAAAATAATATAGTAATCTACATGCTCTTCCCTGCTTCCCAACTCTCTGCACATGTTTGTAA  
 ACCAACCATATAACAGCTACTACTTTCTGTTTGGTACTCCCTTATTTTCTTTCTTATGCTTATCTATCTAGTAAGG  
 AATCTGGGCTTTTTATTTTTGAAAAGCTCCCCACGGAGTTAGATATGCACTTCTTATTAAGAATGAATGCTTAAT  
 ATTGGAATCAAAACACAATAAGCTTTCTAACTATGATGAATAATCCAACAGATTTAATTATGATTTTCTTTTTGTCC  
 AGAACCAGACTAGATGTTAATTGCCAGAGAAATAGATAAGAATGCCATGACAGCAGTACATTAATATGATATCAA  
 AGCTTGGAAAATTTATTGGTAATGAATAATTCAGTACTTAAAAATTTAGAAAGCTATAGAATTAATAATTAATG  
 TTGTTCACTGTGTGAATAAAGTTGATTGAGATTTACATTTAATTTGTAAACCCAGTGTATCTTTTCCAGCTCAG  
 AAAACACCATATAACAGCTACTACTTTCTGTTTGGTACTCCCTTATTTTCTTTCTTATGCTTATCTAGTAAACTCT  
 CCTTGAGCAGGCCATGCACTGTAAATATTTCTCCTGGTTGCAAAACCTTCTCATACAAATGCAGTAGACTGTGTAAT  
 GAGCTCTTCTTTCACAAAATTAAAAAACCTGAAAGCCCTGATTTGCGATTCTATACAAATGAGATTTAGATCTAAC  
 AATTTTAAATTATTGCTTCACTCTTAGCTGTTCAATCTATCTCTTATTTGGGAAACCGAAATAATAAAACCATGTC  
 TGATTTCCACAATTAGGTTGTAAGTCAACGCTAGCCATCAGCCATGAAGCAAAAGTGCCAAGATCAAACTACAAAG  
 CAAAGAGGCTGAGATAAAAAATGCTGCAGCATTAGTTTATAGCATTATAAGCAGCAATAAGAATTCCTTGATTGCTTA  
 ACAAAGACTCAAAAGGCATTTACTCCATTACCTTACAACCTCAAAGAGGTATTCTGGACCAGCAGTATTGGCATT  
 TTTGAAGTTGTAGGAAATGCAGAATTTTGGTGCCTCCACGGACCTAATGCAGCAGAACTTGCAGTTTAGTAAGATC  
 TCCAGGAGATTTGTATGCGCATTAAAGTCTAGGAAGCACCCTATGGTATACATCTGATGTGTGCCATGCATTTT  
 TAAAAGTATGAAGTAATAGTTGTAAGTATTGGACTCTTGAAGGAACAAATAAGAGCCATGGTCTTTACTCTCTAA  
 ATACCTCCCTGACATCTATGTTTTAGGCAAAATTTTTTCCCATTTCAAGTAGTCACTGATGCTTGCACGATGCAGTT  
 TATTTCAAAACAATGGTGATTCTCATGTAATAGTTCATGTTGCCCTAATAATTTACGTTGCCCAAGTTCTCTGCC  
 AGGCCCAATATACACCGAGGGCTGTACTCCTCCCTAACGCCCTGCTCTCATACAGTGGCATAGAGCCAGTTTTAT  
 GCTCTTGGTACATCATGGAGATTGCACACCACAGGCTTTAACTTCTGCCGACTCTCACTGCCTCTAACCTCCAT  
 ATGCCTAAGTTCTACGATTTTAAATTTCAAATTTGACCCAGAAGTCTCCTCCGCTCATCTTTTCACTGAGATCAT  
 CCCTCTTCTGGCCTACCATTGTTGATCACCTTGCTTTTTTTTTATCCTACTGATGTAGTATAACAAATTCATCT  
 TGCAACTGTGCTTATTTTTCAACTAGATTATGTACTGCCTAAGACCTAGAAAATTTGTGCTTATTTATTTGAATCT  
 CTAGGAGGATCAGTAATGGGTATTAATACTAATGACTCCATGGTGTATGATGAGCCTGAACCTCTCCTTCTCTCT  
 TTCTACCTCTCCTTCTCCTCCTTCTTTCTTCTCCTCCTTCTCCTTCTCCTTCTCCTTCTCCTTCTCCTTCTCCTTCT  
 CCCTTATTCATAGATTCATGCGTTCACTCAGCAATGCTTACTGAAACCTTCCATGCATCAGACATTGTAATAACA  
 ATAGGAACTATCATGAATAAGACACAATATCTGACCTCAAAGAATTTATGATATAAAAGTAATGGCATAAACCGTG  
 ATTACTTTGCACCAACCTAATATATAGACACAGTTGTTATGACTGGTGTCTTATTACTAAGCAATGACTGTCCAC  
 ATGCAACGCTGATCTGAACAGGTGGTAAAGAGTGTAGATGTAAGCAATGGAGCAAAGCCAAGTACAGGAAATA

[0391]

- TCACATGTTTACTAGAGCACATCTCATGGGCATTCAAGAGAGTATGGCCAGGACAGCTTGTGAATAGTTCAGTAACT  
GTGCATAGTTTTATATTCATTGTGAGGCACCGTGTCCACCGTTTTGCTGATTTACAGAGTATTTAATTGCTAACTGT  
ATGCTACCAAATTTCCAGTATTCGAAAATAATTTTGTCTGAATGTAGAAAAGAAAAAGCCAAGAAATGTATGTG  
AAACGAGAGTCTAAGGGAGCTTTACCTCAGTCTCAGAAAACATGCATTCTTCTTCATTTAGGAAGCATGTACTGG  
GGTCTACTGTGCTGCTATTGTGTCAAGGAGTAGGAGAATACAAAAATATTAGAGAATATGAATCACATCTATTA  
GGAGAGTTTTCTACATACGCACATTATTCTGTCAAGTACATAAGGATTTGAGTCATTTCAGATTTAAATACGGTAGGT  
ACCTCAAGTCTCAGATATTATTTTCATTTCTAAGGTTCTGATTTTAGTAAATATGTTATTTAATGGCCTTACAAAT  
TCTAGATTATCTTTTTAAAAAGTTAAATAGAACGTAATTGCCATTTTTATTTAATGGTAAAAAGCATTTTTTGTTTT  
TGTGTGACTTGGTTGTAATATTCTCCTTTTCAATTGAGCTATTTTTCTGATACTTTACTCTTAAATTTTCATTGAG  
GAAAAAGTAAACAATATTTAAGCTTGACAATCATAAAAATGCTCTGGTGACTATAGATTATTTTAAAAATTTATTAC  
TGTAGCTTAGGGATATCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGCAATTAATTCAGTTTTTTGTGGCTTCTAATGCAAAAT  
ACATTTGACGCAGACAGAATTTGAAATGAATTTCTTCTAATATAGCAATTAATTTTTATTTAAATATCTCTAGAGTTT  
TTTTTAATACTGTGACTAACCTATGTTTGTCTTTTTACCTCTCGTATCCACGATCACTAAGAAACCCAAATACT  
TTGTTCAATGTTTAAATTTACAACATTTATAGACTATTAACATGGAACATCCTTGTGGGACAAGAAATCGAATT  
TGCTCTGAAAAGGTTTCCAATAATTGATTTGTAGGACATTATAACATCCTCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAA  
AACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGTCTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGTCTTTCTGTCTGTATCCTTTGGATAT  
GGGCATGTCAGTTTTCATAGGGAAATTTTCATAGGAGCTTTGTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACATGCATGTGGT  
AGCACACTGTTTAACTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAG  
(SEQ ID NO: 958)
- [0392] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127695至1127744位核苷酸)。
- [0393] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1127695至1127744位核苷酸)。
- [0394] **GTAAGTCTTTGATTTGTTTTTTCGAAATTGTATTTATCTTCAGCACATCT (SEQ ID NO: 959)**。
- [0395] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列2 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1375846至1376095位核苷酸)。
- TGACAAGCTTACAAAAATAAAAAGCTGGAGCTAACCGAGAGGGTGTCTTTTTCCCTGACACATAAAAAGGTGTCTTTCT  
GTCTTGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTCACATGGAGCTTTTGTATTTCTTTCTTTG  
CCAGTACAACATGCATGTGGTAGCACACTGTTAATCTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTG  
CCTTTTTGGTATCTTACAG (SEQ ID NO: 960)
- [0396] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列3 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1375985至1376035位核苷酸)。
- [0397] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列3 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1375985至1376035位核苷酸)。
- [0398] **GTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACATGCATGTGGTAGCACACTGTTTAAATC (SEQ ID NO: 961)**。
- [0399] 智人肌养蛋白 (DMD) 内含子44靶序列4 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376035至1376075位核苷酸)。
- [0400] **CTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTT (SEQ ID NO: 962)**。
- [0401] 智人肌养蛋白 (DMD) 内含子44/外显子45连接处 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376066至1376125位核苷酸)。
- [0402] **TTTTTGTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAGGAACCTCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA (SEQ ID NO: 963)**。
- [0403] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录物变体Dp427m, 外显子45 (NCBI参考序列:NM\_004006.2的第6683至6858位核苷酸NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376096至1376271位核苷酸)。
- GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTGTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATAATTCAGCA  
ATCCTCAAACAGATGCCAGTATCTACAGGAAAATTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGTCTGCAAAC  
AGCTGTCAGACAGAAAAAGAG (SEQ ID NO: 131)
- [0404] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子45靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376124至1376176位核苷酸)
- [0405] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子45靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376124至1376176位核苷酸)
- [0406] **AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATAATTCAGCAATCC (SEQ ID NO: 964)**。
- [0407] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子45靶序列2 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的1376154至1376220位核苷酸)

[0408] GGGGAAGAAATAATTCAGCAATCCTCAAAAACAGATGCCAGTATTCTACAGGAAAAATTGGGAAGCCT (SEQ ID NO: 965) 。

[0409] 智人肌养蛋白 (DMD) 外显子45/内含子45连接处 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376242至1376301位核苷酸) 。

[0410] CTGCAAACAGCTGTCTAGACAGAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA (SEQ ID NO: 966) 。

[0411] 智人肌养蛋白 (DMD) ,内含子45 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的第1376272至1412382位核苷酸) 。

[0412] GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTTTCATGAG  
AGATTATAAGCAGGGTGAAAGGCACCTAACATTAAGAACCCTATCAACCATTAATCAACAGCAGTAAAGAAATTTTT  
ATTTCTTTTTTTCATATACTAAAATATATACTTGTGGCTAGTTAGTGGTTTTCTGCTATTTAAACTTGAAGTTTGC  
TTTAAAAATCACCCATGATTGCTTAAAGGTGAATATCTCAATATATTTAACCCTCAACAAGCTGAATCTCAGTTGT  
TTTTCAAGAAGATTTTAGAAAGCAATTATAAATGATTGTTTTGTAGGAAAGACAGATCTTTGCTTAGTTTTAAAAAT  
AGCTATGAATATGACTATGAAGCTAAAAAAGTGATAGTGTCACTTACCCTCTAGTTTACCACATTTGTGAATACAT  
CTTTGAAGGGGAACCTTGAGCCAAAGAGGTACAAGTTTAAATGGGGAAAAACAAAACCTCAAAAAGGTTACTGTCAAAT  
CAATCATCAATTTAAATTTCCCTTGGAAATGATTGAAGGCACAGAAAGCCAAATGCGTGTCTGCTGCAGTTGGAAAGCC  
TAGAGAGTTTATAAATGGGATTTTGTATTATGCTTCCAGTTGTTGATGTTAATGTGCTTGTTCGTTAAAGGAAGAC  
TTGGCCTTTATTTACCAAATGAGACTATTGTTATGAACAATGAAAACCTCGTTCTTTTGCCAAGCTCTTGATCCCA  
CCCATCATCCACATAATAGGTGGATTTTAAATATTCAGGAAGCTAGAACAACCTCATTGATGAATATCTTTTCGTTAAGA  
TGTATTTAAAAAGAAGATTTTGGAAATATGTCAGTTGCTTTGCCACCTCCTCTTTCCCTCTTTATTTCATGTTACAT  
TATTCAGAAAGTAGATACAATTCATATTTGTACAAAATAAACACATTAGTTGACCTAAACACACACACACACACAC  
ACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAC  
GATATTTGAATAATTAAGTCTTGGTTTTGAAAATCTTCTTGATTATAGATAGATAAAAATAAAGAAGTAAACTTTGT  
AGTTAAACTACTTCCCTTAGGTAAGTCATATACTTTTTTCCCAGATTGAAATTCCTTCTTAAATCATACAAGTATTTT  
ATTATTTAGATAACTGATGTGCTTATACTATGAACAGGTATAAACCTGTATAATGTCAATTTCTGAACTAGGCTCAAT  
CTAATCCAAATTAAGATGGTAAGAAATGAGAAAATTAATAAATTTGAATACCATACTATAAATATATATATACGGAG  
AGAATTCATAAAGTGGATTAATCGACTGGAAGATTTTCTATAATATAAAGTATGTTTCCCTATTTTAAAT  
GTCTTACTCATATAGTATTTGAATAGAGTGTATTAACATCCCTCTGATAACTCTAATTCACCTGAAATTTCAAAT  
CTTGTITATCGTTTATTGGGCTCTAAAGGCACATTATAATTTATAAACAAAGATGTAGCAATATGCCTGTTTCCACCA  
ATAAGCTCTAAAATTTTAGATCTTCTAATTTTATAAGAAAGTGGTATATGCTGACTCTGTGTGAAATAGTATACA  
AATTTAAGTTAATTACAGCTAGGGATTTGGCTGTAATTAGGAAAAAATTTCCCATTTAAACATGTTGACCTACA  
TTAAATATGCACTTCAGTGTCTTTAAAAAGTCAAGTTCAGCTTCCCTTGAGTTTTTTTTTAAAGCTGAGCTTTAAAG  
TTGTCTATTTACGCTACATTTTAAAAATAAATGTTAACATATTTAAATTTCCACTGAGACCACCTTTGTGGCATA  
TTCCCTCAGGATTTTTATATCACTTAAATTTTATGAAATGTAATAAATGTAATAAATAAAGTACTGGTTCTACCAAT  
ATACTCATAGCTATTTCTAAGCATCCAGTAGCAAATCAAGTAAAAATTAATAAATAAATATTTTATGAATAAATATGT  
TAACCTAACAAATTAATTATAGAAGGGCTGTAATCACGAACCTATTGCTAATCAATAGTGTACTCTCAGTGCAACGCA  
AGCAGATGTTAGAAGGGAATAGAAGTTATTTATGACCCGGTGAAAAATATAAAGATGCCATTTCAACTTAACAAC  
AGTAGCTTCGTTTGTAAATGGACTTTAAGTACAGCGGTTAGAAAATTTAACATTTTTTAGTCCAGGGACATCAATG  
AAAGAAAGTGTATAAATCAAGCTAGATGTCTATATGGAGCCCTGTAGTTGCAAAACCTTAAAGTCTTCTGAAATTTT  
AAGATATTAGAAATAGGAAAAAATCTCAAAAGTTCAAATAATAGTGGACATCCAAGAAGGTTAGTCTATGTTGGA  
AGCAAATGAAGTGTGAAATGTAGTCAGTTAGCGATGCAGTTAAGATAGACAATTCACTACAGCTTCAATATATGTA  
CAGAAGAACTGGATACATCTATAGGCTTAAAGCATGATAAATAATGAGTTAATGATGGCGTAGCCACCAAACTGTCT  
TTGTACACGAAGGGGTGCAAAATAAAAACCTATCATCGGCTGTAAGGGGAAGTCATAGGTTGATACAAAGCAAGCCT  
GTGTACAAGTCTTTAAGCAAGCGTCCATGAATAGCAAGGGGCGCCATGCTCTTCACTGGAGAAGAAAATACCTATT  
TGCTTTACTAACCTCTAACTGAAATTAAGCATTCCTTTTCATTTTGAAGTAGGCAAAAAATCACAGTAGTACAA  
TCAGTACCTATGAAGTCACAGATATGTACACATCTCATTACAGTTATAATAAATATATCAAAAATATCATTATGCTT  
ATCACTACTTCAAACTGCAGTACTTATATATGTGTACAGGGTCTTATGTTGGGCTTTAAAACATTATTTCTGAG  
GAATGTCAGGCTTCAACAGATTGCCAAAGAAGTCCAAGGCATAAAAAATGATCCTAGCCAGCTGTCTGTTTATCTG  
CCCAGAATCTCATCCTAATTTACTATGGTTTTCAGTCAATTTAATGTGCAGTCACTATCTTCATACACTCCTTTTCTT

CTGGAGTATTCTAGGAGAAGACATACCAGTCGAGGGGTTCTGGGGAGCCAGGCCCTCAAGCAATGGATTGCTGACAA  
CATAATGAAGAGGATTTACTTAGAATAATGTCAGTTGATAAAAAGTTTGAATGGGAGACGGAAGCAAGGCAGTGGGA  
AGTGGAAATTCCTAAATTTAGGAACCTCTGAATCATAATCCTTAGCAATAATAAATTAAGATTTCAAACATTATAATT  
CTTTCTCTTTTAGACAAGTCTGATATTGCTTATCCCATATCACAGATAAGGCAATTATTCTACTAATATGCATTAA  
GGAATAGTGGTTTTAATTTAAGTGTACCTTAATGAAAAATAATTTGAATTTTTCTCTCCCAAGTCTTTTTGTGA  
AAAAATTCAAACATATAGAAAAATIGAAACAATTCGAAAAATATGCCCATTACACTGTTTTCTCCCCCTAAAATT  
CTTAGAGTCAACAATTTGTTAACATTTTGCCATATATGCTTTTTTCTCTCGCTTCTCTACCCCTCTTTCTGTATCTC  
TCATATATAGGGCATCACACACACACACACACACACTTTTTAACATTTTTGCAAATAAGTTATAAAT  
ACCATTATATTTTACCCTAAATAATTCAGCATGTGTCGCTTTGAAATACAGACATGCCATATATAACCATGCCTGT  
TTATTATGCTCTCCTCCAAATTAATATAACTGCAATTATGTTAATATCCATTCCATATTCATATTTCTTAATA  
GTTCAAATAGTCTTTTATATTTGTCAGGGGAGTTAGTACCAATATCTTATCATGGCTCATGCATTACATTTGGTTA  
TTATTATTTTTCATCCTTCTTAGTCTAAAATAGCCCTCCACATTTTTTACCAGATTTGAAATTTGAAAAATGTC  
AGGACGCTAGCCTCAAAAAATGTCATCTTTTCAGGATTTGTTTTATTTTTTTCCCTGATGGGATGATTTAACTT  
GTTCTGTAGTCTCTGAATTTCTAGTAACTGGAAGTTAGGCTCAAATAAGACTTCAAGAGATGCATGTCAAACATGT  
TTGGCGAGAATACTTTCATATGAGATGCTGTGTATTTGTATTAGTCCATCAGGAGGTCATCATATGAAGTAGTC  
TCACIAAATGCTGCAAAGTTTTTATTACTTGTTCAGGTGGTGACTGACAGATCTTGCAATTAATGTACATTTTTT  
CTTCGCAATTAATAAATCATCTAATGGCTTTAGTATCCATTGATGATCCTTCCCTAACTCAGTATTACACTGGGGC  
TTGCAAAATGGAGTTTTCTTAATCTGACATGATCTTAACATTTACCAGTGGCTTTCTTCTGTTGAAAAAATAA  
AAAAAAGGTTTTTCTCTATATTTATGTCAAATGGACTCATAAATTTTTATTATTCAATATATTATTATGAAT  
TACAGTTATTATTCTGCCCAGAGCTTCCTGCTCAATGTCCCAGGCTCACCTTGGACTTTGCTATCCCAGATTTA  
GAATTACCCATTTTTTCAAGGAACCTGTTGTTACTTTTAGAGGTGAATAGTACGTAGAAACGTACATCTGGGTAGTA  
GCCCTTCTCAATGGAAATGTTGTCACCTTTCTGGCAAGCAGTCCAAAGGAGATAATTTTTAGATTACCTTGGAA  
ATGATCTTGACAAATCTCTTTGAGAATACATGGAAGTTAAAGTAAGTCTAGACATGTTAAAAAGCCCTTCTGTG  
TGAGACTTCATGTACGGTCAATTAAGTTACTACTCTTTAAACCTCTACTTCTGAAATCTTAAACCAAAATGTA  
AGTATATAATCTATGCTGGTTTGCCATGCAAAATTAATGGTGTAAATAAGATAATGGGAGGCATTCGTAATGTACTT  
AAAGGAAGAAATTTATGTTAAAGACCTTAGCTCATTGTTTGCATGCAAAATACAGCTGTGATGATAAATGAGCCT  
TATCTAATTCATTAAGTAGGCCCTGGTTGGTCTCTTCTGAAAGTCTCCATTAGCAATTCATATTGCTCTATGCGC  
TTCTTGTAAAGACAACGTGTTGCTCTTAAGTTTTCTTTAACTTTGGCTTCTTACAAATTCAGACCCACCCCAACC  
AAATAGCTTTCAACCAATAGCTTTTCAGCATCTTATTTCTTACAAATTAAGAGCAATTTTTAATGACTCAAATG  
GCCTTTACAGTGTGTGCAATATGTTAAATGTACCAGTATATCCGTGTGAACCAAGTTCACAGCTGCTCACACA  
TTCACATTTTGGCCCCAGGATCTGTCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
GACCTTGACTCTCCATCCAGCCCAGAGTTTGGAACTGAGTACCACAGGCTGAATCCTGAAATGCATGCAGTATTTT  
TGCAATAGCCACTGTTTTTAAATAATTGACAACCTTTAAAAATIGAGAGACCTCATTTTTTAAAAAATATGGATTC  
TGCTTCTTTTGAATAATTAGATCTGGCTACTAGGCATCTACTATATTTTTCTCTTGGCCACCATCACCTACAAC  
GAGTAACAGATGTTTCATTTCTTGCTACTCAAAGTGTGGTCTCTGGTCCAGAGCACAGACATCACCTGGGAGTTC  
TAAGAAATGCAGAATCTAATAAATAACAGTCAAGCATTAAAAAATGAGATTTCCAAAGTTTCCAAAGTATTGAGG  
ATTAAGTTTGAAGAAGCATTGCCGTTGGGTAAGCAAGCTTTGCTCAGTGTGAGCAGCTGCTCCACTTTGCTCATT  
TATATTAATGCTTTTCCATAGATATTTGATTTTTATAGTACCTCATGCAGACCTTTGATGATGATGACGGTTAGGG  
IGGIGATGGAAGTATGGTGAATAACTTAATATGCCATGCACTGTTCCAAGTGTTTTACGTAGCTCAATACTTAT  
AACACTCTATGAAATAGTTGCTATTCTCCTTTAATTTTACAGGAGGGCAACGAAGGCACAGACTGATAAACTCT  
TTGCCCAAGATTGCACAGCCAGCAAGTATTTGAACCAGGATGCAGTCCCGCAGTCTGCTCCGGAGTCTTACTCTA  
GACAGATTTGCATTTTAAATCCAGTTTTGCTCATTAGGATTTCTGTTATACACTGCAATTTCTTCTTCCAA  
CCTTCTCCTTACCTTTGATGGCCACAGTGTAGTCAAAAGAATGAACATAGAATCTGTTCTGACCTATCTTTCCAA  
CCCTGTTTTTCATAATTTCCACTATTTCTGTTTATGCTGAAAGCTTTGAATGACCTGAAGTTTTCTGTTCTTACGCT  
TTTGCAAAAAATAAATAAAGAAACAAAGAAACAAAGAAACAAAGAAACAAAGAAACAAAGAAACAAAGAAACAAAG  
TTCCCTTATTTTTTTCCAAATCTTACACATCCCTTAAAGACTCATCTTAACTGCTATTACCTCAATGAATTTG  
ACCTGCTCTTCTCAAACATAAGCAGTTTATTCTCTAAGGTTTTCTTGGCCCTTTTTATAACTCATGTAATATTG  
TATGATATATCATGTATCATAACCTATTACATATGCTTTTTCCCCAGCAAGATTAAGAGCTTTCATGAGGGCAGAG  
ACTCTCTTATTGTTATCTCTATAACCCACAGTACTTACCAGAAAGCCTGATATATTGTAGATGGCCAGTAAGTACTT  
TCTTAATTTAAATCGTAAGAATTTTATTCACATTCAGATTAACCTGAAGATTTAAATCTTTTACTTGCATTATTA  
TATAGATTAATAATAGATCTAAAGAGCCAGACCAATTTTCTGTTTTATCATGTTATCACATTTCCATGGATACGT  
TTGCAATCTAGAAATGACCTTGATCCCTTCTAGTCTTAAAAAATGGAAGGAGTTGGTTAATAATATTTTAGGT  
ATCTTTCAGAATTTAGTACATTTAAGAGACAAGTAACTTCAATTTATTTAGCTAGTTATGGCAAAAGCAGCTCTTT  
GATTCAAACATTTTGTACATTTGTTTATCTACTCTCACIGTATCTCAACTAATACCTTTTAAAGTAAATTAAGCAGG  
AATTAGCCCTGAACTGAATGTTTTAGCCTCATCTACATATAGCCACAAGATGTTTTAGATGCAATCCATATCACC  
AAAGAGCTATTTTTAGATTGATCAGAGAGAATCATACAGATATTTATTTACAGGTGTCAATGGAAAAGCTGGTCT  
CTTCCCATCTGTTCTCTGATGACCTTGAAGGCTTTCAAGGGCATTACATAATCTTTCATCAAAAGACTATGAAAA  
TCAGCTTCATAGTTAATTTGTTTTATGTCATATTTTATTTTTTCAACTTGGCTAGTTCTAGTGAACAGACTAGCTGG  
CACCAATATGTTGTTGATTTGGCIGGTAATGATGATACCACGTGTGGAGATATACAAGTGAATGTACTTTATTTG  
TGGCTTCCATGAACTTTATGTCCTGGGAAAGTAGGAGTTAGGAGAGTTTTGTTAGGGAACGTGATCTCTGGGATG  
GGTCTTAAAGGATGAGAAGAGGCAATGAAGAGTAAATGGACATGCCAGAGAGAAAAAGTGACAGGAGCAAAATCAC  
TGAAGCAAGAAAAATGGCCTACATGAAGGACTATACACAGTTAGTATAAAAAGGCTCTGTTAAGCAAGCACCAT  
TGACTTACCCTAACTCTTCAATTTCTACATATAAATGCCCCAATTCCTCACTCAAACCTATTGATGGATATTAGTA  
ACCIATTGATGTTTTTGAAGGTTTCAAGTATCCTTTCTGGTACCATGTACCTTGGCTCCACCAATTTGAGAGTAT

[0413]



[0415]

GAACAATAAGAAAGTGAATATTCGCCACTACATTTATGATTTATTTGCCAGTTTAAACAGCTTCAAGCCTGTGCTTC  
TCAGATATGTGCTTCTCTTATGTCTAAGGAAAAGTACTATAATTTGATATGCTTTTATGAACTTCTTTTTGAGAT  
GGGGTTCTGGCTCTGTCACTCAGGC TGGAAATGCAGTGGCATGATCACAGTTCCTGCAGCCTTGATCTCCAGGTTT  
AAGCGATCCTCCAACCTCAGCCTCTGAGTAGCTGGGACCACAGACACGGGCTACTACACCCAGCTATTTCTTTTTT  
TTTTTTTTTTTTTTGGTAGAGGCAGGATTTCACTGTGTGGCCACCTGGTCTCAAACCTCTGAGGTCAGGATGATCA  
CCCACCTCAGCCTCCAAAAGTGCGGGGATTACAGGCATGAGCCAAATGTGATTGGCCTGAATTTTTAAATTTAATTT  
TATTGAGGTAAAATAACCTCTATAATAAAAGTAAATAIACCTTTACCATTTTTAAGIATACAGTTTCAAGTGGTA  
ATAAGTAAATTTATGTTATTTTTCCCTTTGTCCCTCTCCCTACTCTCTTATTTCTGATCTCTGGTAACCCAAAGGT  
AGTGTCTACTTTTCATGAGATCCATGTTTTAGCTCCCATGTGAGTGCACACATAAATATTTGTCTTTCTGTGCC  
TGGTTTACCTTACTTAAAAAATTTACCTCCAGTTCTATCCACGTTGCTGCAATGACAGGATTTACCCCTTTGTATG  
GCTGAATAATATCCCATGGTGCATATATATATACATTTTTCTTTATCCATTCTCTATAAATTTAAATGGTGT  
GGAATTTGGAGAATACTTAAGGAAAATGACGATTTGTGAAAAGGAAAAGTATCTACAAAAGCAAGGTTTATCTACCC  
CATAAAGATAACAAGAGAATCTGTGAATGTGGATACGGTTTCTGGAGTGTTCAGAGGTTGAAAGATTGTGAAGAAC  
TGGATGGGTATAAAAAAAAGTGGAGGAGAAGAAATGAAAGTTCTGGAATGTTCTGTAAATGTAGATGAGTTCCT  
TATATTAATTTTAAATGTAAATIGAGATTATAATTTTTTTGATGATCTATTTTGTCTGGCTGATTCTCTGTG  
GTGTAACCTTTAACGAATATGGGTACAGTGGGACCCTGGATTTTATTAGAATTACATGTGCGAATCAAATTTCAAC  
TTTTAGGCCAATATAATGATTTGTTTTAATGATAGAGTCTATCCATGACAAAACAGCTTGTTTTCTCTCTACTG  
ACTIATTTGGTGTTTTTCTTGCTAATFAGCCTTTATACCTTAGCCAGTGTAAATCAGAGTACTTTGACTTCAAGTTGGC  
CATTACATAAACCTGGCAACTAAATGCTGGTAATAATCACCTATCTTCCACCTGTGTTTTATTACCTTTGGAAGTA  
TGTAACATGGTATCTTTGCGTTTTATTTTTAATTGTTCTTTTTCTCTTGACCAGCTACTTAAATTATCTGAGC  
TTCCITTTACTAATCCAAAAAIAAAGATAATAGTACATAIITATAGAGATGTTGTAAGAGIAAGAGGTAATGTAAAT  
AAATTTGGCTAGCTCTATGCCCAGCACATGAGTAGGTGCTTAGAAGTTAGTGTCTGGGTACATGACTTCTGGGGATGA  
TAAAGTGAGTAGCTCGATAAATCTCCCAAGAATCAGTAAATGGGACACACTGGAGAAAACATCTTATGACCCTGG  
ATATCAACCAACCGCATATGCTAAATTAATAAGTGTATTTTTATAAAAAGTACTAAACTTGTATATGAACAAATATG  
AATTTGTTGGTGTATTTGCCCTGATTTGCCCCAGTCCCACTCCAGCTTGGTCAAGCATAATAGTTCTATCAAGGTA  
GAACAAGCCATGGAATAAGCAGCTTCATCACACAGGGACTGATTTTATTTGAAGCAGAAGTTAAAACCTCATGT  
CCAGAAGCATTGTGAGTAAACGGTGGAGACCTTAGGGGCAAAACAAAAGGCAGAATAGCAACTCAGCTGGCCTAAAGT  
TGCAGTCTTGATTGGAACAAGTAAC TGACTGGCAGACTGGCCAGAAATTTAATTTAACAGCATAATCTGCAAAATGA  
GGCAGCCGTAATAGGCTCAGTAAGGACTCCTTGTGCTCTCTTTCATGAAAACCTAAAATGTGCTGCAATGTGAATA  
TACCITTTAACACATATAAAGAACCCTTAGCAAACTTGGAAAGTCTTACTGGCTTTGAGGTTATTAAGTCAACTGCT  
GGCCAATATTGACTAATGCAAAATTAAGCTATGCTTACCCTTAGGAAACTAGGCATACAGTTTGTCTGTGTTG  
ACAGAGAAAGAATATCAACAGCCACACACTGTGGGAAACAGATTCCACAGATTTCTATCTAGGCAAGTTATTA AAC  
TTCAATTTAAAAACGCTGGGCATAGAAGGAACATCAGAATTTGGGGCTCCTTAATATGTATTTAAAAATGTCAA  
ATTTTCAAGAAAAATTTACGATACGTTCAACTGTGACCCATTCTCATGGGGAAAAAGCAGTCAACAAAAGTTGTCTCT  
GAATTTGGCCAGGTATTTGGCAGATAGAGACTTAAAGGCTCCTACTATAAATACCTTCAAACACTGAAGAAAAGCAT  
GTTTTAAATAATTAAGTGAAGTATGGTAACAATAACTACAAATAGAGAATCTCAACTAAAAGATACACACTATATAA  
AAGAACCAAATGAAAATTTAGAATTGGAAGTAGAATAACCAAATTTAAAAAAATCCTAATGGGGCTCAAGAGC  
AGATAGTAAGACAGAAAAAAAATTCAGTAAATTTGAAAATAGATAAATAAATAATATCCAATCTGAATGTGAG  
AGGTAAACAGTATAAAAAACGAACATGAGTCATAGCTTTGGTGTGAAAACATTGAGCATAICATATGTAGATGTTACA  
AGAGTTCCAGAAAAAAAGAGAATGTTGTTAAAGAGGCAGAAAAATTTATTTGAAGAAAATAATGGCCAAAACACTTCACA  
AATACGGTATAAGCTCAACAAAACCCAAATAGAATAAACACGAAGAGATCAATACCTTAAAACATAAGAGTCAAACATA  
TTGAAATAGTTTCAATTTGAAATTTATGAAAAGCAAAATGGGAAAGTCTTTAAAACAACAGGAAAAAATGACTCCTCA  
TGTACAGGGATCACATGATTGATAGTTAATTTCTCATATAAACCAATAGAGGGCCAGAGGTATTGAAATGACATATTC  
AGAGTTCTCAGAGAACAACAAAATTTGCCAACCAAGAATTTCCGCATAAAAACAAAACACTATCTTCAAAAATATAGGTA  
ATAAATATATTAACCAAGTTGAGAATGAGAATATTTCTTGTAGCTGACCTGACTTACAAGAAAAAACTAAATAAAGT  
CATTTCAGGCTGAAAAGAGTGATATTCAGTAACTCGAACCCAAATGAAGAGATAAAGAATCACAGAACTGATAAATA  
TGTAGATACATATAAAGACTGTACAAATATAGATATAGTTTTCTTCTTTTAACTTCTTTAAAAGACCTAAGATT  
GCATAAAAAATATAACATTTGIGTTTATGTTTATAAGCAGGAGGAGCAAAAATGGAGCTTAGCAGAGAAAAATATC  
TAAATTTTACTGTGTTAAATTAGITTTGAACTTAAAGTAAATTTAGATCAATTAAGATGCATATGTAATCTTTAGAGCA  
AGCACTAAGAAAAATAATAGTTAAAAACAAAATTTAAAATTACACACTAAAAATAACTAACAGACAGTGCAGTAAA  
GGAGAAAACAGGAACAAAAAAGACATGAATAAGATGTGAAAAATACAATATGGCAGATGTAATGCAACTAAAAGTT  
GAGAATTTCCATTAAAAAAATCTGAAATTTGAAATGCTCTAAAATGTGAACTTTCTGAAAGTTGATATAATACCAC  
AAGTGGAAAAATTTACACCTGACCTGTAATGAGTCACAGTCAAAACACAGCCAAAACCTTTGTTTCATGCAAAAATTT  
ATTTAAGATACTTTATAAAAAATACCCTCAGGTTATATGTAATAAGATATCTTATTAAGATATATAATATACATATA  
TATATATACATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATAT  
TCCTATCTCCAAGATATTAGGTATATGCAAATTTACAAAATCTAAAAGAAATCCAAAATCCAAAACACTTCCAATCC  
CAAGCATTTGGATATGGGATACCAACCTACATATCAATAGTTATAGTAAATGGGAGTGAACCTAAGCATTCCAATT  
ATAGGCAGAGATTTACAGACAGGATTTTAAAAATATCCAACCATAGTTTGGTTTTAAAAGAGAAATGTATTAGAGCCAA  
AACCATATAATTTCAAAGAAAAAAGAGGTTACTATGCAAATTTGTTACATATAAAAAATGAAGTGACAATACTAATGT  
CAGACAAAAATAGACTTTATGACAAAAATATGTAACAGAGAAAAAGACATTTTTAATATATAAGGGGCTCAATTAAGC  
AGAAAAATAACAATTTATAACGTTATATAATTAATAGGAAAGTCCAAAATTTCTATGATGACAGAAATGACAGAAATC  
AAAGGAGAAGTACACAATTTCAACAATTTATTTATGGAGACTTCAAAACCTACTCTCAATAGCTGGCAGGCCAATTAGA  
CAGAAAAATAGCAACAATATAGAAGAAATTCACCAACACTATCAACCAGCTTGACCTAACATACTTATAGGAGACG  
CCACCAAATGAAAGCAGAATACATATTTATTTAAAGTGCACATGAAATTTTCTCTGGGATAGATTCTATGCTAGGTC

AAAAAACAAATCTCAATACACTCAACAGGCTTGAATTCATAAAAAATATGTTCTTAAATATGTCAGAATTAATTTG  
 GAATTCACAGAAAGGAAATTTGGAAGATATCAAAAATTTTGAATTCACCAACTTCTAAATCCATTGGTTAAAAAC  
 TAAATCACAATAGGAAATATAAAAAATTTTGAATTCGAATAAAAAATAAAGCACAACATGTCAGATTTATAGGATGT  
 AACTAAAGCAGTGTCTACAGGGAACTTCTAGTTTAAATACCTATTTAGAAAAGAATAAAATTTTAAATCATT  
 ACTCAAGCTTTCCGCATAAGAACTAGAAAAAGAAGAACACAGTAAGCTCGAAGGAAGCATAAGGAAGAAATAACG  
 GGGGTTAGAGCAGAAAGTCAATAAAAAAGAAAGAAAGAAAGAAATCAATGAAACCATACATTAATCTTTGAAAAT  
 ATTTTTTACATGGAGAAGCTTTAGCTAGACTGACCAAAAAAAGAAATTACCAAAATCATAAAGGAAAAAGGGGTA  
 ATTACTACCAACCCTACAGAAATAGAAAGACTAGAATGTAATAACATGAACAACATTGTCAACAATTTCTGCAAAA  
 CATATTAATGAAAAATTTCTTAGAAAGACATAAATTAACAAAACCTGATTCAGAAAAAAATAGACATATGAATAGA  
 CCTAACACAAACACAGAACTGAATTAGTAATTTAAAAATTTTCCAACAAAAAAACCCAGGTCAGGAGAAAGATAGG  
 AATCCGAGGCATCCACAGTATAGAAGAAGAAATGAACTCTCTTTATTACAGACAATACAATCCTGTATGTAGAAA  
 AATCTGATAATCCACAAAATAACTGCTAGATCTGATAAGTTTCATGAAGCTTGCAGATAATCAATATACAAGAAATAA  
 TTACATTCCTGTGTACTAGCAATAAAAAATGAAAATGATACTAAGAAAATAATTTTCATTCTTTGTAGCATAAAAA  
 GATTAATGGTCATAAATTTGAAAATATAAGTACTAAACCTGTACTCTGAAAACCTGTAATACATTGCTGAGAGAAAT  
 TAAAAATCTAAATAAATGGGACCATAATCCATGTTTCATGAATGGAAAGACTCAATACTGATAAGGTAGTGATCTCC  
 CCAACTGTCTATAGATTTAATGCAATCTCCATCGACATCTTAGCAGATGTTGGCACAATTTGAAAAATGACAAA  
 TCTTGGCACAATTTGAAAATTTGATCCACAATTTATATATAGCAATTCAAATGTACCAATAGCCAAAACAATTTG  
 GAAAAAGAAAGAAATTTAGAGGACTTTGAAATCAGGACATTTACCTGATTTCAAAATCTTGATGTAATCTGCAATG  
 ATGAAGACAGTGTGGTACTGTCATAAGGACAGGCTTATAGATCACCTGTAGGTTTAGGAAACAAACCTATTATAT  
 TTTTTCTAAATCTACTAACTGCACTCCTAATGTTGACAATGGAAGAGACTCGATAGTCCAGCAATAAACTCTTATA  
 TTTATGGTCAATCAATATATGACAAGGTTGACAAGATAATCCAAATAGAAAGAAAGCTTATTATGGGTAGCTTATTG  
 TTAGTGTACAGAAACAGAGCTGATTTAATACAACTCAACAGGAAAAAGGCAATAACTTGATTTTTAAAAATATTT  
 AAATATATATTTCTCAAAGAAAGACATAGAAATGGCCAACAGGTATGTGAAAAGGTGCTCAGCATCACTAGTCATCA  
 GGGAAATGCAAAATCAAAACCTCTGTGATGAACTATCATCTCACCCTGTTAGGATGGCTACTATAAAAAACAAA  
 CAAAAACAAGAGATAAGAAATGTTGTTGAGGATGTGAGGAAATCGGAACGCTAGTACACCATAGGTGGTAAATGGAA  
 AAATGATGCAGCTGCTATAGAACACAGTAGAAAGGTTCTTGAAGAAAGTTAAAAATAGAATACCATATGATCCAGCA  
 ACCTCACTCCTGGGTATATATCCCAAAGAAATTAACCAGAAATCTCAAAAAGATATCTGCACCTCTCATCTCTCTGA  
 AGCATTATTCACAGTAGCCAAGATATCAATACAGCATAGCTGTGCATGGAAGAATGCATGGATAAAGAAAAATGTTGT  
 GTATTCATACAGGGAATATTTATTTGGCTTAAABGGGAAGGACGTCCTGCCATATTTGACAAATATGTATGAACCTGG  
 AAGGCATATGCTAAAGTGAATAAAGCCAGTCCCAAAGGGCAAATACTGAATGATTCATTTATATGAGGTGTCTGA  
 GACAGTCAAACTCGTAGAACAGAGAGTAGAATGATAGTAACCAGGGGCTGGGCGAAGGGGGAACCTGGGAGTTGCTG  
 TTCAATGAGTATAAAGTTTCAGTTATATAATGTAATAAGTTCTAAAGATCTGCTGTACAACATAGTGCCTGTACTG  
 TGCATTTAAATATTTAAGAGGATATGCTTTAAGTGTTCCTACCATAAGAAGAAGAAGAAGAGAGAGAGAGAA  
 AGTGAAGAAGAAGAAAGAAAAATGAAGGGGGCATGAGCAAACTTTTGGAGTTGATGCATATACTTGGTTACCTTGA  
 TTTATGGGGATGGTTTATGGTTGTATGCTTATATCCCAATTCATCACATTTGATACAGATGCTCCTCACCTTAGGAT  
 GGTATGTGCTGATAAAACCCATCAATAAATGAAAATGTTATGAGTCAAAAGTACATTTTCAATTAATGATATTTT  
 CAACTTACAGTGAATATCCAGATATAACCCCATCTCAGTCCAGGATTATACTAAATGTGTATCGCTTTTGCACC  
 ATGGTGAACCTTCAAAATGTAAGTCAAACCATCGTAGTCAGTCCGGGAAGATCTGTTTGTAAATATGGACCCATCG  
 TGTACACCTTAAATACTTAATAAAGCTGTAAATGAAAATTAAGTTGACTGGGCACATGGCTCATGCCTGTCTATC  
 TCAGTGTCTTGGGAGGCCAAGGCAAGAGGATGCTTGGGCCAGGAGTTCAAGACCAGCTTGGGCACATAGCAACAT  
 TCCATCTTACATAAAAATAAAAATGTAGCCGACTGTGGTGATGCAAGCTGTAGTCTTAGTCTCGGGAGGCTGA  
 GTTGGGAGAAATTTCTGAGCCAGGAGTTGGAGTTACAGTGAAGTATAATCATGCTACACACCCAGGAGACCTT  
 GTCTCAAAAATAAATAAATAGAAAGCTTTAAAAAATATGGTATCTCAGTGTCTCATTATCCACTGTATTTAAGGTT  
 TAGCTACTTGTGCTTGTGCTTGGACAAGGTAATCTTACTTTTCTCCCTGATATGGTATGATGCAAAATTTACTATAT  
 ATATGACACAAATTTATATATGCAATATTTCTCGTTAATGGCTTTTATTTTACTCTCATTTCATTATGCTTTGC  
 CTTTTAAGTCAATATAGCAAAATAAATATGTTGGCAATTTCTTAGCAACTATTAATTCAGGAGAAATGGGAACAGAATTC  
 TCTCATAGATTCAGCTGGAAGGTAATGATGGTCACTCCAGTGGAGAAAAAATAAATACTCCCTTCAATTTTCTG  
 AAACATACAGAGAAATTTCTCCTAAGTGTCTAAGTGTGCTGATGCTGATGCTTATTGATCTGAGAACCAGAAAAAC  
 ATATTTTAGTTTACACTGCCTTACTCTATTGTACATGGCTAGGCTGTGTTAAAAAAGAAATCCTTGAAGATACCCT  
 TTGGATCTAGTATTTTAAACGGATGCTTAGCTAAGTGAAGTGGTCTACTTCAAGGATCAAAACCAATCTTGAGTA  
 ATCTGTTAGGTAGACTCCCTAAGTTCATCTGTACTTGTACCAAAATTTTAAATGAATTTAGTAATGACATGGATGT  
 AAAATAAATAATACACTAATAAAGTTTCATGCAGAAATCAAAATTTAATGCCAGAGGTAATGTAGAAGATATTACCTG  
 TCCATTTCTCTGGACTTAGCTCCTGCAACTCTCCATTTTCTCTTAAACTTTAGCCACACTGAATTTCTAGTTTCA  
 ATTCTCTGACTCGCTAAGTATTTCTCTACCTTGTATAAAGTCAATTTCTTTGCTTTGATACCATCTGATTTCCGGC  
 TGATATTGACATAGTTTTCAGGGCTCAATTTCAATGTTACTTACTCAGAGGGACTCACTGTTACAACCACCCACAGCC  
 TTTTCAATCTAAGTAAGATCCACTGCTCTTCTTAGAAACAGGTTATATTTCAAATGACTGTAAGTGCTTTTGTCTT  
 AGAACATATGCTCCTTCAAAGACCGATAGATATTCAGTTAAGCCCTTTGAGAAAATTAATGTTTGGAGACCT  
 TGATTAATTTGTTATTTATGCTTCTTTCTATGTTTCCAGGACTCTCAACAAATTTGCTTTTGTACTCA  
 TGGCATAATAGATTAATAATGTTTAGAAAACATTTCAAAAATACACACAGAGGAGACACATTTAGTCTAAAGT  
 TAGACATGATACAAAAAATAAATAACTATAGCTGACCAAGTACCCCATTTATTCATGGAAGTAAATTTGATGTC  
 ATATTTGGCTTTAGGAGCAACATACCATGAAAGTTCTGAAAGTGAAGTTTGTAAAAAAGGAGTACTCTCCTAACA  
 ATCTTAATTTTTTCTATATATATGATGGTTTGCATTAACCTTTTGTATGATTAGTGGTTTAAATGTTGATGTC  
 CCCATGACACCATAAGCTACGTGTATGGACTGGCTCTGTTTTGTTCACTCCGAAATATCCAGCAAAAATAGTATAGT  
 GCCTGGCCCTTGGTAGATGTGTAATAAATGTTTGGTGAATGCATAGCTACACTTCAATGCTTATCGCATTTTAAATCC

[0416]

[0417]

CAGCTACTCGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGTTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCTGTGAGCCAAGATCGCGCCAC
TGCACCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAATAAAAACAATAAAAAAAGGAGACCCATTTCATG
TATCTGTATCACTGACTAGCCTGTCAACATTTTGTAACTACCTCATCAAGTAGCAAAATCAGTACCTGGTATGTGG
TAGATGCTCAAATATTTGTGATAAAAACAGTAAAGTAAATGACAGGCGAGCTTGCCCTCAGTGAAAATAAATCTGTA
AGTGAGCAGTGTGTATATCATTGAAAGGTGCCCTACTTAGCCTAGCATATCACAGAGATCCCAGTAAATATTTAGG
CAGTTTCATTAACCTAAAAGTTGACCCCTCATAGTCATTGGCCATACATTATTCACCTCCCTCTGTCTCTAAATAAATC
ATTGGCAAATTTCTGAACTCCAACGGAATGTTTGTGGTGGATTCTTCATACCTAATGGATTATTTCAATTTTCAT
TTTACATTGTATTATTTACTTGTCTGAGGTCTTTATAATGACAAACTCGGCATGCATGATAAGCTGTCATTACTTAT
GCCAGTTGACAAGGACATATATTTTCTACAAAAAAATATCTTGCCAGGCGCGGTGCCACAGCCTGTAATCC
CAGCACTCTGGGAGGCCGAGGCCGCGGATCACGAGGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGTGAACATGGTGAAACCC
TGCTCTGTAAAAATACAAAAAAAGCAGAACAAAAACAACAACAACAGGAGTGGTGGCGGGC
GCCGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAAGCAGAAATIGCTCGAACCCGGGAGGAGGTTCAGTGGAGTAACTAT
AGATCGCACCACTGCCTCCAGCCGGCGCAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAAAGTGGTAAATGTT
CAAAATATTTACTTATTAATTCATTTAAAATGTCATGTTGAAATAAAAAATAAATGTTTGTAGTTTTTAACTATCTC
TTCTACAACAGAAACAATATAGTGAGAAGAGTGATCTTGTTTTACATTTTGGCAAATCTCTTTAAAAGTTAGCTTAA
GAGAAGGCAGCTGGTTCTTATATCTGTTTCTGCATTGAATGTCTGTATATCTCGCATCAITGAGCCTCTGAAAAA
CTCATAATAGAATGAGAGAGGAAAAAGTCAAATAACATCTTAGTATTATTACGAAAATAAATTTGGACCTCACAGAAC
TTGAGTAAACAAATAGGAGGTTGAAATATAAACTGAGTAACAAAAAGAGGTGAAATTTAAAATAAATGATAAAG
TTGGTTGTGGGTTAGGAAGAAAGAGAAAATAAAAGAACTGGCATAATGTAAGGCAAGACAAAGTAAGTGGAGCA
GAGGCATAGGTTCTTTGACTATTTCCATGTTTGGATTCTAAGGTAAGTAGATATAGTTTCTCATAGTTGGAATGTT
CGTGAATTTAAACAGAAATAATGTTATAATCAGATGCAATGCTAGTTTTCTATTTGTCCTGTAAGTAAATAAAT
GTGTAAGTGCTCATGATGTTTCAAGGGGTGAGGAGTAGTTCTAATTATCATAGATATTTTCATGACTTCGCATAC
CACTGGTTTATAGAGATTATACAGATTTCTTATATCAGAACCTCGTATCTTTAATCCCTAGTAGATGTTCTAAGA
AGGAGATTTATCACATAGCAGATGGTAACTTGAGTAAAGTGGCAGATACTAAATGCCCTTGCCCTTTGGCTTTGGGCC
ATTCAATCTTTGCTGCAACTACTCAACTCTGCTATTGTAGCATGAAAGTAACCATAGACAATATGTAATGAAATGAG
TGTAGCTCTGTTCCAGTAAAACTTTATTTACAAAAACAGGTTGGTGGAGCACAACCTGGTTTCATGAGCCATAGTTTACA
AACACTTGCTGTATAGCTTTCCCTGGTTGAATTTGTTAATTTTATACAGAACCTGCCTCCCATACACACACTTT
GTTCTTCATGGAAAATCTCCCCAGACTACTATGAAATAATGTTATTTACTTGGAGATATACAATTAAGATGATGTCAT
TAGGAGATTTAATAATAGGAACTAAGCAATACTATATGCTAAGTACTGAGGATAGGTTGCGATCACAAATAGATAG
AAAATCTGCAATAGTTTGTGAAACATGGGAAATACAGTATTTCCTGTGATGGAAACATTAATGAGGGGCTGTGGGAC
TACATAACAGGACCTGTGACCTATACCTGGGTTGGGGATGCTAATTAATCAAGGAAAGCTTTGTAGAGGAAAGTGAT
GTCTAACCTGAGATTGGAAAGGTCAACCTGGAGCTACCTAGATGAAGATGTATGGAAGGACATCCCAGGCAGAGGGA
ACATTTGATGATGAATCCTGATATGGATATAGTGCTGGATTTAAGGAAGAGTAAAGTTGTCCATGAACATACAGT
GCAAAGAAAGATGAAGAAAATAGAAGTAGAGACCAGATCACAAAGGGCTTTTGGACCATGTTAGAGAAGTTATATTTT
ATCCCATTTGGCACTAGGATGTTGTTGAGTATATGAGGACATGATCAGCAACATATTTAGAAAGATCTCTTATTCTG
AAGTGTAAAGAGTGGATAAGAAAGGAGCAAGGTAGGAGCAGCACTAATTAAGAAAGCAGTCTCAGAGGCTGTGTTA
GAAATCAGAAACAGAATGGCTATTATTA AAAAGTCAAAAAACAACAGATGATGGTGGAGCTTCAGAGAAAAGGGAATG
CTTATACTACTGTTTATGGGAATGTAATGAGTTTAGGCCTGTTGGAGAGCAGTTTAAAAATTTCTCAAAGAACTTAA
AAGAGAGCTGCCATTCAACCCAGCAATCTCATTACTTGGTATATATTTAAAAGAACACGAATCTTTCTACCAAAGAG
ACACATGTACTCACATGTTTCGTCGCAGCACTATACAGTAAACAAAGACATGGAATCAACCTAGGTGCCACCAAGTGGT
GGATGGAATGAAATAAACGTTGGTATACATGCACCATGGAATACACACAGTCAAAAAAGCATAACAGTCACGCCTTT
TGTAGGAACATGGATGCAGCTGGAGGTCATTATCTAAGTGAATTAATGCAGGAACAGAAAACCGAAGATAGTTAGA
AGCTAAACATTGGGTACTCATTATAAAGGTGAAAACAATAGACATTGGGGACTACTAGAAGGGGAGGAAGGAGAGG
GGCAAGGTTGAAAACTACCTATCGGGTACTATGCTCACTACTCTGTGTGGTGGGATCAITTTTACCCTAAACCT
TGGCATCACACAACATACICAGGTAACAAACCTGTACGTATACCTGGATCAAAAAATAAAGTTGAAATCAGAAT
GAGAAGGAGCGAAGGAGACAGCGACAGGAGGATGGAGAGAAGTGGGCAGATTCAAGAGAGATTTCTCAAGTGGACTT
ATGAGGACATGCTTATGATACGCTCTGGGAGTGAGGGAGAGAGAAGAAATCAAGGATGACTTCTACACTTTCAGCTT
AAAAACCGGGAGCTGGTGGAGTCAATTCATTGAACTTGACAGAGGAGACGTTTGGCAGGAAAGATGATGGTGTGG
AATGCTCGGAAGGGAAAAACTGAACTGGGATTCAAATCAGAAAAAACGGTTTGAAGTCAATACCCTCTTAATTGCAT
TTTCTATCGGATGGTAAATGGCTTTGTGACAGGCTTTACTGATAGGTTGATGTAATCTGCCCTGACAGATGAAGATC
CAAAGCATCCTCAGATTTTCCCGAAGCCTGTTTCAAGCACTGTGTAGACAGCACACAAAAATCTGGGGGAAGTC
CTAGGGCTCAGTTAGTTGATTGGATCTATTAAGTAGCATGGGAAACACAGTTTTCAGTCTGAGATTTCCCAAACATA
TTGCTCTATAAATTTATTTTACCAGAACTGAATTCGATGGGATAGGGATATAAAAAGCCTTCAGATTCAGAT
AGAATCTCTGAATAGAAGGCTTTTGGGCCACATCTAGTAATCTCCTTCTCACTCTGAACTTCTTGTTCAT
CTTCTTCGCTGTTTTTAGGACGTTCTTACTACTCTCCIGCCCAAGGCCTTTGTACTTGTITTTCTGTCTAGGGCG
TTCTTTCCGCAATATTTGCATGGCTCCTCCCTCGCTTCTTTATTTCTATATTACCTATCTTTATTAAGCTGCTA
TAAAAAAGGCGCCACACCTCAGTGGCTTAACATAATAGAACTTCCGTTTATGCAAACTTTACAAAAATTTT
CTGGTCAACAAGTAGATTTCTCCAAATGGTGGATCAGGGGGCCAGGGCACTTCGCTTTTGTGGCTCTGATGTCT

[0418]

TTAACATACGGATTTCAAAATCAGTGTGCTCTTGTACATAAGAATGAAAAAGAACCAAGGAATATTACATATGTGGTG  
GTGGTTATGGAGGTGGGGTTATGAGCCAGGCTTCATATTCATGAGCATCACTTTTGCTCACACTCCATTGGCTCGA  
ACTCAGTCATGTAGCCAAACTAAATGGCAAGGGAGACTGGGAAATGACAGCTAGCTGCACAATTAAGAGAAATGAGTA  
GACTTGTCTAATGAGCAGCTAGCCAGTCCCTACCACGAGGACCTTGGCTCAAATGTCTCCTTCTCCATGGAACCTTCT  
ATGATCACCCTTTATAAAAATCACAACCTGCTCCCATCTTCCCCTCAATATTTCCATCCCCTTTCCATGCTTCAATTT  
TTTCCCTCTGTAACACTTACTGTATCACAATCTATAGATTTTATTCTTTATCTTGTCTTACTGCTGCTCCCTCC  
TCCCAATCGGATGTAAGGTCCATGAGGCAGGGATTGTGCCGATATTCACGGCCATATCAATGGACACTAGTAGACC  
CTCAATAAATGGCTGTTGCATTGTGATTACATATATGCTTCACCTAGAAGTAGTCTCATCTGGTGGCACATTTACTC  
ATAGATTGACATTAATCTCTATTGTTTTTCCCCAGCAAAATTTGTCAAGGTAGTTTGTGAGTAGGGAGAAATAAA  
GTTGTGAGGTGGCTCATCAAAAGTTCAATTTTGTAGTACTCCTCTGTGTACTCATAATGTTTTATAAAATACTTTTAT  
CTATGTAAGCACGTGGGCTTAGACACAATCTAGGATIAAAACAGAAAGCTCIGTATCCATATTTCCCTTTTTTGT  
ACCTCCITTTATGTTCTTACCATTTTTTTTGTAGTGTGTAGTGAAGCACIAGGCTAAATCTTGGGTTTGTGCAAA  
AAAACTTTAATCCTCACAACACTCTAAAATGTTTATTGTTCTAATTTTAAAGCAGGAAACTGAGGGCTAAAGAGA  
TTAAGGAACCTCGCCGTGTTTACGTACTCAGCTGATAACTGGCAGCATTITAGATTTGGACTTACTTTCCATACAGAT  
ATTGCAATGCTAACCTTACAGTTTTTCCCTCATGTTTTCCACATCTACTCAAAGTTGCTAATCATTTCCTTAAT  
AGTGAGGCATAAATGACTGAGAAATCTTGATATATATCCCCCTCAGGAGCATTTCATTCCGACAAGACACAACTT  
TAGGAAAAATGAACAAATGTCTACTTGTACAACCAAGCACCACCAGGTATGGTAGACATGTTGGCTTAAAAATAA  
AGTTGATGCTTGGGTTCTGATTCIGATAATGACCTACGGAGGGTATGGCTGAGGAGTTACTAGGTGTGTGTAGAA  
ATCAATGTTTTGTTTTGGTTTTTCCCTCGGGAAGGGTCAACTTATACTTGAATCCTTCTGAAGTTTCTCAAATTACAA  
GATGGTCATTTATTTTACTTCAATCAAAACAACAAAGTACTGTCCGGAAAGATGATTGGCTTGACTTATTTCTCAA  
TTTATGCTTATTTTGGAGGCTTGTAGAAATAAACCIGATAGAGGAGGGCAAAACACACACACACAGACACACACAC  
ACTGGGAGAAAATAAATTTAACACAGTTTAGGGATTGACTTTGGTTGTATGACATCACAATGCAAGAGTTGGATGC  
CATTGTAAACAAGCTATGGAAAGAATACTGTTAAAAGTAACTCATTAAAGTGGTTACATGGTGTAGCTCATGGACATA  
TGGCACAGAAAAGATAAAGCIGCTTTACATAACAATAAAACTGTATTCTGTTATGTAAGTGTGTTGCTTGTGCTT  
GCAGTAAAATTCCTAGTGAACATTACCTCTAGATTCAGCAGTACTATACTCAGGCCACATGGATGTAAGTAAAGA  
TGATGCCCTCTGGAAAAGTGTAGTTAGGCAACAACAAGTGCATCCATGAGGATGCAAAATTTCAATGTTGAAGGTGCC  
GTGAAGAAATTTGAACAAAATGTTGTCATGAAATATGAATGAAGAAGTGTGATCTAATGACATAATATTTTGTACTAT  
ATAATTTAAAGTAGTACACACAATCAAATTAATGAATTAACATTTATATGTAACAGGTGATCATTGTATCTCCAT  
TTTTTAAAGTTTCTATGTTAAAGGTGATCAAAAATCTGGAGAGAGGGACTTTCATTTTGAAAAATGGGATAGTAC  
TTTTGGGTATGTGATGATCAATCTCAGAACCTCAGTTTCTTCAATGAAAGCATATAAAGGCAATCCAAAGATG  
TATGGAATATTTAAAGATTCCACIGTGAACACTATCAGCACTTTACCTGAAACACTTGTGTAGTCCCCTCACCAAAA  
TCATGCCATGTGATTTGGCAGTCTATTCCTCTTAGCGTAAGAGTAGCCCGACAGAAAATGTTTCAATTAAGAGTTAATG  
TTAAATTCATTGAATTTAGCAACACATGAGTAGCGCTTCCCTTTCTGATTATGCAATCTCTCACCATCGTAATACGT  
GCTTCCITTAATTTCAATGGGAACATTTGTAATGTAAGTGGTAACAGAGCCAAATTTCAAACAGAAAGCCATTCTTT  
CTAAAAAAGCTAAATGTCTAAATGTATGAAATGCTTCAAAGTAAAAATTTAGCACTTATTTGCAGATGGGTA  
ATGTTAAATATCTCAGTCAATTAATTTACTACCCTTGTCTGAATAAATCCCAATGAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAA  
AACAAAGAAAATAACACTTCATGTGATGAATGCCAATATGAAGCAGTTTAAACTGTTCTGTCAAGAGACAAGCCTGG  
AAATGCTAAGTGTGTTCTTTGCTTTTCTGCAATCATCTGAATACATAAATTCAAATTCAGCTTTTAAAAGTCAA  
ATCGAGGCTTTTGAATTTAGAAAACACATGCGCTTGGAAAAGCAGATTATAACAAGGTCCCAACGGGATTTTGT  
ACCATCTTTTTATATTTCAAAGTATAAAAAAATCTAGATAAGAAATGACTACCAAAATGTTTTCATATTTAAAAGA  
TGCTGTTTTTTAAAAGTAAATCACTGGAAAAAAGTTTTCCACAAATATCGTGTAAAAAGAAAGCAGCAAAAA  
GCTTAGCCAAAGCTTTACTGTTTTAAGTGTGATTTATCTGAGAGTTCTTAAAGATTTTCTAAATAGTAAATGGT  
TAATATCCATAAATCATATGCAAGATGCTGTCTTTCAAATGATGCTGAAGGTTAATTATAAATGACTTAATTA  
TTTATAGTGTCCATTGAGTCCCAGTACTCTGTGTCGAAGAACACTGTAAATACAGAAAGTTTAGCAGAATTATAT  
TGGAAAGGCAGTAATTTTCAAAAATTAAGTATGATATAATGCAATCCATTAAAAATTTTCAAGCAGAAATGT  
TTTATAATTTGACTGAATGATACATTACATAAGTTAGAATAACTAAAGTGGGAGAGCGGGTTAACCTACCAGAAAT  
AAACATATTTAAAGCTGCAATAATGACATAGTGCATTTACTGTCAAAAAATCTACAGTAGATCAACAGCAGAA  
CTTAAAAATCATGAAGAAAGCACCATAAATCAATCAGAAAGATGGTGCIGGGGAAAAAATATCAGTTTCTGAA  
AAACTCTTCAAGGTTAGAAAACAACCTATATAAATTAAGATGGATTAATATTTGGTTGTTCTTTTTTAAACAAATG  
AAAGAGTAAAGGATCAAGAATAAATGAGAATATCIGAACAATGGTAAAAATGGCCACAATTTTAAAGGATACTATCAAT  
GAACATAATATCAAAGAAATAAATGTTAAATTTTATTTAGAAAAAATCTAAAAGGCAAAAGGAAGCTGGAAAC  
GTAGTCTCAATTAATCTATGTTTCAGATAATGTGAAAAGAGCTCTTAAAAATAGGAAAACACAGGAAAAATGGGCAA  
CAGACATTTGCCGATAATGACAGTGGAACTAAATAAATGACAAACATGTACACACATCAACATTTCAACTTTCC  
TATTAGTAAATACTTAAAAIATCTATGGCAAGCTTTTTATTGTTTTTATTGGTATATCAATTAATAGTATAAG  
TGGCAAAAAGTGTAGTGAACAAGTATTTTGTAACTGTGGTGGGAGTTTACGAGTGTCTGAGTACCACTTGGACA  
GAAATTCACAATGTGTATCTAAATCCTTAGGATTCCTATTGTTAACTTTTCTATTCTCATTCCAGCAGATACATGAT  
TCAAAATGTATAAATAAATGTGTTTTATTGTAGGTTATTTCATTATAATAAAAAATGAAAGCAAAACAAAATTCCTAAT  
AACACAATAATGGTGAATATAGGTTACCCCTATATATCTTATTACTAGGATCTTAAAAATCAAGTTTTTAAAGCG  
TAATTAATGACCTACAGAGACACATAGTAGAATAAATAAATGAAGAAAATAAGCATAAATAAGGGTTTGAACCCAG  
TAATACATATAAATCTCAACTATGATGAATAAGCAACACTCTCCTCTGTACTGGATTTCTGTAGAAAAAAA  
TATGCTAGATAAATAATTTGAGACATATTTGAAAAGAGGGAGTGTGTTGATTTAGAATTTTCTAAACTGAGGGTTAT  
TATTATTTTTTTGGTTTTGATATTACTTTTTCTGCTCCTTAAATTTTTGTTTTGTTTTGGGGGTTTTGGGTTTTCTTT  
TCCTTAAACGTGTCTGCTTCTAGATGAAAGTTGAAAATGTTTTAAAGCCITGCCAATGTGTCTAGGTTTTTCAAATG  
TAATCAGATTTTAGCAAGATTTTACTTAACTAAAAGTATTCAGAACACTGTGCAAAATCATCTGGAGTCAAATAGTA

```

ATGGAGGCAATGATTTGCAGAGTAGAAACAGAGAGAGAGAAAAAGATGAGATAGACCCCTCAAAATCTAGACCCAAGG
AATTAATCTGCTTGGAACATTTAAACAAATAAAGGATGCTGTACTATACTAGACGTTTTCTTCTCCACAATTGA
TTCTAAGGTCAGAATCTGAGGGGAAATGGTGTCTTCCACATTTCTAAAACAAACTGCCAGCAATCGAGACCAGCCAC
TTCCCCATAGGGTTTACTCTAAAGCAACAGGGATTATATCTCTATTCCAAGCAATTTCCAATCTCCTCTGTACTCC
GTGTCCAGGCAAGATTAAGAGACTCAGGTAGGAAGGGGTAGTAAGCTTTGTGGGGAGTGCAGTTTGTGGTAAGGG
ACAGTTCCTTCTCTTTCATCTCTCTGAGTCAGAAGAGAGACTCCGAGAGAATCACTAGAGTAAGTATGTAGACTC
CAAGAAGGAAAAAGCATCCTCTCACTTCAATGAAIGTTTGGAACTGCGAGACCCTCCCTCCAGGCTGTGTAGCTTT
TGGAGAGGCCAGAAGAGCACCGTAGGCATTCCTTTGGCTTTCCATGGCCAAGCACATAGAGTAGAAGAAGAGGGAGGA
ACCGTAAGGTTAACCATAACATAAGAAATCAACAAAAGGCTTTGAAATGACTTTTCCTATTTTCAATTTAAATAAG
AGAGAATTGTCAATGATTAAAATTCATAAAACGAAGAAGAATGGACTCAGAAAATAGCAAACATGAAATGTTAATT
ATTAGTTCAAAAGTTAGTTTACCGTGTTTTCTCTGCCAATGATTGCTAAAGTAAAGTCCCTATTTCCAGCTTTC
CTCTCTCCCCGAGCTCCAGATCTCTTGATTTATTAAGTACTAGTATTCCCAAAAATATATGAGACAACAAAATATACT
TCTCAGCTGAAGTAAATAGCATTTCATCTTCCAGTCAGATAAGGCAGAAAGTACTTCTAGATCAGATGTTATATTCGG
GATAGGTTAAAAACAGACCCTGCTCCCAGTGTCCCAGGAATGAACAGTGGATGTGCTTATTTCTCATTGCATGCGTG
TATCAAAATATCTCACGTACCCTACAAGTACATACACTTACTATGTCCTACAAAAATTAACAAATAAATCATAA
ACATTTGTAAAAATAAGCGAATAAATGTATAAATGAAATTAAGAGAGATAGACAGAGGGGAGAATGTAAGTAACTTACG
TGTCCCAAGACAGACTTTGAAACAGGCTCTTATCATATAGGAAAACGAAATGAATATATGCAAGCATAAGTCCAATAA
CCAGATTTGATTTACAGAATGATCGCAACTGTAGTTCTCTCAAGGCCCTGTCTTTGAAACAGGCTGTGCTTATTTCC
TGCAACATGCTGATCTATCTTCAIGCTTCAAGACICAGATCAATTAATCTCTCTGGGATGTCTCCAAAGCACTGCCCC
AGAAATAACTTCTCCTCCTATAAATCTTAATCATAATCCTTGGCTTACATGCTTGTCTTCTCATTGACTATGAAA
TCCTCAAGACAAGGTATATAACGTATATATCTTAAATCCTAATGCCCAATTGAGCTCTTAGAAGGTAGTAAGCTCCC
AATACACATTTGTTAATTTGAAGCAAAAAAATAAGTAACTCAATTCAAAAACTGAATTATCACAAATGTCCA
TCTAAAGTACTATATTTACACAATTAATGCTATACAGCCAGGTTAATGAACAGACTAAAAATATATGCAACATGGA
TTATCGTAAACATAAATTTGAATGAAAAAGGCGAGACACAAAGGAGTATAAAGCCATAACAATCCATTTTCATAATA
TTCAGTACCAGGCAAAATAACAAAGTTGACAGGGTACTGGTCTACTTTGGAGGCACTGACTGCAAGGGGATAAGAGG
AGATTTCTGAGATTCTGATAAATCTTCTTCTTCTTCTTGGTGTGACAGTGTGTTCAATTTTTAAACACTATTGGG
CTATACAGTTAAATGTGCAGTGTCTGTACGTATATTACACTTCAGTTAAAAGCTTCCATGGAAGCTACACATAGT
TCCCAAAAGACAACAAAACAAAATTTCAATTAATTTAAGCACAAACAATTTTGTTCAGCTGTCTTACAATCGAA
TATGTAAGAATAAATTTATGGCTAATTAGCATAGAGTTATATGCATTTTCAATAATAAAACTTCCACGAGTACAACA
TATGTTAAGTATTTAAATCAGTTTTTCTCTTTCCTCAAATAAGGTTGTGAGTCATAATTCGGAAAACAGTTTAGCA
TGTAATAATTTAGTGTTTTATTTAAACCAAGCTGAAGCCACATAAAGCAGAAGTGTCAACTGAGCCCTATCCAAA
TCCTTGACCCACAGAATAAGAAGCAGATAAATGGCTGCTACTTAAACAAAACAAAACCTTGTATATTTTTTGTG
CTCTCATTTTCCATAAGTATACTTTAATTAACATTTTAAAACCTTGTAACTTTAGGTTATATACTTACTTTAGTTGG
TTCTCAACCAGGGACAATTTGTCCCACCCCCAACCCCCAGCATAATTTGGCAGTGCCTTGAACATAATTTGGTTG
TCACAGCTCAGGGGGCAGGTTTACTACTGGTATCCAGTGTGTTCAACAGGCCAGGGATACTGCTAAATACCCTACA
ATGCAGAGGATAGCTGCTCACAGCAAAGAATTTTCCAAACCTAAATGTTAGTAATGCTAAAGTTGAGAAACCTTGCT
CAGATATAATGACATAAATGTTGTTAGAATTTTTATTTTATTCATTTAATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTAGCTGA
CGTATGTTATGTTATTTGAGAAGGAGTCTTCTCCTGTTGCCCAGGGTGGAGTGCATGAGTGCATCTCGGCTTAC
TGCAGCCTCTGCCTTCCACGTTCAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCTAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCTGCCA
CCAAACCTGGCAAATTTTGTATTTTGTAGTGTAGACGGGTTTCCACATATTTGCCAGGCTGGTGCAGAACTCCTGA
CCTCAAGTGTATCCGCCACATCGGCTCCCTAAGCGTAGGGTTACAGGCATGAGCCACTGCGCCTGGCCAGGAATT
TTTGAATCAGAAATTTCTTGTTCGATTTAATCTCTTATCAITTAGAGATCTTTGAAATAITGAAATTAAGTTTGT
CAAAGTGAATGAATTTCTTAAATATGTTATGGTTAACAATCTTTTAAATGCTTATTTTAAATGGCAAGTTTGTG
TCCCAGTTTGCAATAACAAATAGTTTGAAGTATGTTGGAAAAAATAACAATTTTATCTTCTTCTCCAG
(SAQ ID NO: 967)

```

[0419]

[0420] 智人肌养蛋白(DMD),内含子45靶序列1(NCBI参考序列:NG\_012232.1的1376272至1376321位核苷酸)

[0421] **GTAGGGCGCAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTAGCAGACTTTTTAA (SEQ ID NO: 968)** 。

[0422] 智人肌养蛋白(DMD),内含子45靶序列2(NCBI参考序列:NG\_012232.1的1376339至1376383位核苷酸)

[0423] **ATTTCATGAGAGATTATAAGCAGGGTGAAAGGCACATAACATTA (SEQ ID NO: 969)** 。

[0424] 智人肌养蛋白(DMD),内含子45靶序列3(NCBI参考序列:NG\_012232.1的1412133至1412382位核苷酸)

[0425] **CACGTGCGCCTGGCCAGGAAATTTTGAATCAGAATTTTCTTGTTCGATTTAATCTTATCATTAGAGATTCTTGAAATATGAAATTAATTTGTTCAAGTGAATTTCTTAAATATGTTATGGTTAACAATCTTTTAAATTTGCTTATTTTAAATTTGCAAGTTTGTG**

[0426] **TTTATCTTCTTCTCCAG (SEQ ID NO: 970)** 。

[0427] 智人肌养蛋白(DMD)内含子45/外显子46连接处(NCBI参考序列:NG\_012232.1的

1412353至1412412位核苷酸)

[0428] **AAAATAACAAATTTTATTCTTCTTTCTCCAGGCTAGAAGAACAAAAGAATATCTTGTTCAGA (SEQ ID NO: 971)**。

[0429] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录物变体Dp427m, 外显子46 (NCBI参考序列:NM\_004006.2的6859-7006位核苷酸;NCBI参考序列:NG\_012232.1的1412383至1412530位核苷酸)

[0430] **GCTAGAAGAACAAAAGAATATCTTGTTCAGAATTTCAAAGAGATTAAATGAATTTGTTTTATGGTTGGAGGAAGCAG  
ATAACATTGCTAGTATCCCACCTGAACCTGGAAAAGAGCAGCAACTAAAAGAAAAGCTTGAGCAAGTCAAG (SEQ  
ID NO: 972)**。

[0431] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子46靶序列1 (NCBI参考序列:NG\_012232.1的1412383至1412432位核苷酸)

[0432] **GCTAGAAGAACAAAAGAATATCTTGTTCAGAATTTCAAAGAGATTAAATG (SEQ ID NO: 973)**。

[0433] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列 (例如,DMD前体mRNA)中的剪接特征。在一些实施方案中,DMD序列中的剪接特征是DMD序列中的外显子剪接增强子 (ESE)、分支点、剪接供体位点或剪接受体位点。在一些实施方案中,ESE位于DMD序列 (例如,DMD前体mRNA)的外显子45中。在一些实施方案中,分支点位于DMD序列 (例如,DMD前体mRNA)的内含子44或内含子45中。在一些实施方案中,剪接供体位点跨越DMD序列 (例如,DMD前体mRNA)的外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中、跨越外显子45与内含子45的连接处或在内含子45中。在一些实施方案中,剪接受体位点在DMD序列 (例如DMD前体mRNA)的内含子44中、跨越内含子44与外显子45的连接处、在内含子45中,或跨越内含子45与外显子46的连接处。在一些实施方案中,可用于靶向DMD的寡核苷酸促进外显子45的跳读,例如通过靶向DMD序列 (例如,DMD前体mRNA)中的剪接特征 (例如ESE、分支点、剪接供体位点或剪接受体位点)。表9中提供了ESE、分支点、剪接供体位点和剪接受体位点的实例。

[0434] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的外显子剪接增强子 (ESE)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD外显子45中的ESE (例如,表9中列出的ESE)。

[0435] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的一个或更多个完整或部分ESE (例如,表9中列出的一个或更多个完整或部分ESE)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD外显子45的一个或更多个完整或部分ESE。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的一个或更多个完整或部分ESE。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的ESE的至少4个 (例如4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:922至949中任一者所示的ESE反义序列的至少4个 (例如4、5、6、7或8个)连续核苷酸。

[0436] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD外显子45的一个或更多个ESE (例如2、3、4或更多个相邻ESE)的至少6个 (例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的一个或更多个ESE (例如2、3、4或更多个相邻ESE)的至少6个 (例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更

多个)核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:922至949中任一者所示的一个或更多个ESE反义序列(例如2、3、4或更多个相邻ESE的反义序列)的至少6个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)核苷酸。

[0437] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:885至912中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。

[0438] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的分支点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD内含子44或内含子45中的分支点(例如,表9中列出的分支点)。

[0439] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分分支点(例如,表9中列出的完整或部分分支点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD内含子44或内含子45的完整或部分分支点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的完整或部分分支点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的分支点的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:918、919和951中任一者所示的分支点反义序列的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0440] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:881、882和914中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0441] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的剪接受体位点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向跨越外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中、跨越外显子45与内含子45的连接处或在内含子45中的剪接受体位点(例如,表9中列出的剪接受体位点)。

[0442] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分剪接受体位点(例如,表9中列出的完整或部分剪接受体位点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含跨越DMD的外显子44与内含子44连接处、在DMD的内含子44中、跨越DMD的外显子45与内含子45连接处或在DMD的内含子45中的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的剪接受体位点的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:917或950中所示的剪接受体位点反义序列的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0443] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:880或913中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0444] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的剪接受体位点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向内含子44中、跨越内含子44与外显子45连接处、内含子45中或跨越内含子45与外显子46连接处的剪接受体位点(例如,表9中列出的剪接受体位点)。

[0445] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分剪接受体位点(例如,表9中列出的完整或部分剪接受体位点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含在DMD的内含子44中、跨越DMD的内含子44与外显子45连接处、DMD的内含子45中或跨越DMD的内含子45与外显子46连接处的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916中任一者所示的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916中任一者所示的剪接受体位点的至少4个(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。在一些实施方案中,

寡核苷酸包含SEQ ID NO:920、921、952和953中任一者所示的剪接受体位点反义序列的至少4个(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。

[0446] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916中任一者所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916任一者中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子45)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916任一者中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:883、884、915和916任一者中所示的剪接受体位点的至少4个(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)连续核苷酸。

[0447] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的外显子与内含子的连接处(例如,由SEQ ID NO:957、963、966和971提供的外显子/内含子连接处中的任一者)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的外显子和内含子连接处(例如,SEQ ID NO:957、963、966和971提供的外显子/内含子连接处中的任一者)的至少10个(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核苷互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:957、963、966和971中的任一者互补。

[0448] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:955、956、959至962、964、965、968至970和973中任一者提供的靶序列)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA靶序列(例如,由SEQ ID NO:955、956、959至962、964、965、968至970和973中任一者提供的靶序列)的至少10个(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核苷互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:955、956、959至962、964、965、968至970和973中的任一者互补。

[0449] 表9. 示例性靶序列基序

DMD中的位置	类型	SEQ ID NO:	基序序列 <sup>†</sup>	SEQ ID NO:	基序反义序列 <sup>†</sup>
跨越外显子44/内含子45连接处	剪接供体	880	AGGTAAG	917	CTTACCT
内含子44	分支点	881	CCCTGAC	918	GTCAGGG
内含子44	分支点	882	GTCAG	919	CTGAC
内含子44	剪接受体	883	ATCTTACAG	920	CTGTAAGAT
外显子45	剪接受体	884	AACTCCAGG	921	CCTGGAGTT
外显子45	ESE	885	GAACTCCA	922	TGGAGTTC
外显子45	ESE	886	AACTCCAG	923	CTGGAGTT
外显子45	ESE	887	CTCCAGG	924	CCTGGAG
外显子45	ESE	888	CAGCGGC	925	GCCGCTG
外显子45	ESE	889	AGCGGC	926	GCCGCT
外显子45	ESE	890	TCAGAAC	927	GTCTGA
外显子45	ESE	891	GAACATTG	928	CAATGTTT
外显子45	ESE	892	TGAATGC	929	GCATTC
外显子45	ESE	893	GAATGCAA	930	TTGCATTC
外显子45	ESE	894	TGCAAC	931	GTTGCA
外显子45	ESE	895	CAACTGG	932	CCAGTTG
外显子45	ESE	896	CTGGGGA	933	TCCCCAG
外显子45	ESE	897	ATTCAGC	934	GCTGAAT
外显子45	ESE	898	TGCCAGTA	935	TACTGGCA

[0450]

[0451]

DMD中的位置	类型	SEQ ID NO:	基序序列 <sup>†</sup>	SEQ ID NO:	基序反义序列 <sup>†</sup>
外显子45	ESE	899	GTATTCTA	936	TAGAATAC
外显子45	ESE	900	CTACAGG	937	CCTGTAG
外显子45	ESE	901	TACAGGA	938	TCCTGTA
外显子45	ESE	902	TGAATC	939	GATTC
外显子45	ESE	903	CTGCGGT	940	ACCCAG
外显子45	ESE	904	TGCGGT	941	ACCGCA
外显子45	ESE	905	CGGTGGC	942	GCCACCG
外显子45	ESE	906	TGGCAGG	943	CCTGCCA
外显子45	ESE	907	GGCAGGA	944	TCCTGCC
外显子45	ESE	908	AGGAGGT	945	ACCTCCT
外显子45	ESE	909	GGTCTGCA	946	TGCAGACC
外显子45	ESE	910	GTCTGCAA	947	TTGCAGAC
外显子45	ESE	911	CAGCTGT	948	ACAGCTG
外显子45	ESE	912	CAGACAG	949	CTGTCTG
跨越外显子45/内含子45连接处	剪接供体	913	AGGTAGG	950	CCTACCT
内含子45	分支点	914	CATTAAC	951	GTTAATG
跨越内含子45/外显子46连接处	剪接受体	915	TTCTCCAGG	952	CCTGGAGAA
跨越内含子45/外显子46连接处	剪接受体	916	TTCTCTTCTCCAGG	953	CCTGGAGAAA GAAGAA

[0452] <sup>†</sup>表9中提供的序列中任一者的每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地被尿嘧啶碱基(U)替代。表9中列出的基序序列和反义序列包含T,但考虑了RNA和/或DNA中基序序列的结合。

[0453] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的任一种寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。

[0454] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有突变体DMD等位基因(例如在人DMD的外显子1至79中的任一者中具有至少一个突变的DMD等位基因,所述突变导致移码和不正确的RNA剪接/加工)的互补区。

[0455] 在一些实施方案中,任一种寡核苷酸可以是盐形式,例如作为钠盐、钾盐或镁盐。

[0456] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种寡核苷酸的5' 或3' 核苷(例如,末端核苷)任选地通过间隔基(spacer)与胺基缀合。在一些实施方案中,间隔基包含脂族部分。在一些实施方案中,间隔基包含聚乙二醇部分。在一些实施方案中,在间隔基与寡核苷酸的5' 或3' 核苷之间存在磷酸二酯键联。在一些实施方案中,本文中所述的任何寡核苷酸的5' 或3' 核苷(例如,末端核苷)与间隔基缀合,所述间隔基是经取代或未经取代的脂族、经取代或未经取代的杂脂族、经取代或未经取代的亚碳环基、经取代或未经取代的亚杂环基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、-O-, -N(R<sup>A</sup>)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, -NR<sup>A</sup>C(=O)R<sup>A</sup>-, -C(=O)R<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)O-, -NR<sup>A</sup>C(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>NRA-, -NR<sup>A</sup>S(O)<sub>2</sub>-, 或其组合;每个R<sup>A</sup>独立地是氢或经取代或未经取代的烷基。在某些实施方案中,间隔基是经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂环基、经取代或未经取代的亚杂芳基、-O-、-N(R<sup>A</sup>)-、或-C(=O)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>、或其组合。

[0457] 在一些实施方案中,本文中所述寡核苷酸中任一种的5' 或3' 核苷与式-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-化合物缀合,其中n为1至12的整数。在一些实施方案中,n是6、7、8、9、10、11或12。在一些实施方案中,式NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-化合物与寡核苷酸的5' 或3' 核苷之间存在磷酸二酯键联。在一些实施方案中,式-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-化合物通过6-氨基-1-己醇(NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-OH)与寡核苷酸的5' 磷酸之间的反应与寡核苷酸缀合。

[0458] 在一些实施方案中,寡核苷酸例如通过胺基与靶向剂,例如肌肉靶向剂(例如抗TfR1抗体)缀合。

[0459] a. 寡核苷酸大小/序列

[0460] 寡核苷酸可具有多种不同的长度,例如,取决于格式。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、75或更多个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为8至50个核苷酸、长度为8至40个核苷酸、长度为8至30个核苷酸、长度为10至15个核苷酸、长度为10至20个核苷酸、长度为15至25个核苷酸、长度为21至23个核苷酸、长度为20至25个核苷酸等。

[0461] 在一些实施方案中,用于本公开内容目的寡核苷酸的核酸序列在与靶核酸特异性杂交时与靶核酸“互补”。在一些实施方案中,与靶核酸(例如mRNA或前体mRNA分子)杂交的寡核苷酸导致靶标的活性或表达的调节(例如,mRNA翻译降低、前体mRNA剪接改变、外显子跳读、靶mRNA降解等)。在一些实施方案中,寡核苷酸的核酸序列与其靶核酸具有足够程度的互补性,使得其在需要避免非特异性结合的条件下,例如在生理条件下,不与非靶序列杂交。因此,在一些实施方案中,寡核苷酸可与靶核酸的连续核苷酸至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%互补。在一些实施方案中,互补核苷酸序列不需要与其靶标100%互补来与靶核酸可特异性地杂交或对靶核酸具有特异性。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一个或更多个相对于靶核酸错配的核碱基。在某些实施方案中,与靶标相关的活性因这样的错配而降低,但与非靶标相关的活性降低的量更大(即,对靶核酸的选择性提高并且脱靶效应降低)。

[0462] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶核酸之互补区,所述互补区的长度为8至15、8

至30、8至40或10至50、或5至50、15至20、20至25或5至40个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸与靶核酸的互补区的长度为5、6、7、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或50个核苷酸。在一些实施方案中,互补区与靶核酸的至少8个连续核苷酸互补。在一些实施方案中,与靶核酸的连续核苷酸部分相比,寡核苷酸可包含1、2或3个碱基错配。在一些实施方案中,寡核苷酸在15个碱基上可具有至多3个错配,或在10个碱基上具有至多2个错配。

[0463] 在一些实施方案中,寡核苷酸与本文中所述的任一种寡核苷酸(例如,表8中列出的寡核苷酸)的靶序列互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,寡核苷酸与SEQ ID NO:400至879提供的任一种寡核苷酸的靶序列互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,这样的靶序列与表8中列出的寡核苷酸100%互补。在一些实施方案中,这样的靶序列与SEQ ID NO:400至879提供的寡核苷酸100%互补。在一些实施方案中,寡核苷酸与本文中提供的靶序列(例如表8中列出的靶序列)互补(例如至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,寡核苷酸与SEQ ID NO:160至399中的任一者互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。

[0464] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:160至399中任一者提供的靶序列)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA靶序列(例如,由SEQ ID NO:160至399中任一者提供的靶序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核苷酸互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:160至399中的任一者互补。

[0465] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含含有本文中提供的DMD靶序列(例如,表8中列出的反义序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核碱基的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含含有SEQ ID NO:400至897中任一者的至少8个(例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核碱基的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至897中任一者的序列。

[0466] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:240、236、280、211、197、212、208、217、213和195中任一者提供的靶序列)的互补区。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:240、236、280、211、197、212、208、217、213和195中任一者提供的靶序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、21、22、24、25或更多个)连续核苷酸的互补区。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:240、236、280、211、197、212、208、217、213和195中的任一者互补。

[0467] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含含有本文中提供的DMD靶向序列(例如,SEQ ID NO:720、716、760、691、677、692、688、697、693和

675中的任一者序列)的至少8(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多)个连续核碱基的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含本文中提供的DMD靶向序列(例如,SEQ ID NO:720、716、760、691、677、692、688、697、693和675中任一者的序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多)连续核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:720、716、760、691、677、692、688、697、693和675中任一者的序列。

[0468] 在一些实施方案中,应理解在C5位处核碱基尿嘧啶的甲基化形成胸腺嘧啶。因此,在一些实施方案中,具有C5甲基化尿嘧啶(或5-甲基-尿嘧啶)的核苷酸或核苷可以等同地鉴定为胸腺嘧啶核苷酸或核苷。

[0469] 在一些实施方案中,本文中提供的任一种寡核苷酸(例如,表8中列出的寡核苷酸)中的任意一个或更多个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地为尿嘧啶碱基(U),和/或本文中提供的寡核苷酸中的任意一个或更多个U可独立且任选地为T。在一些实施方案中,由SEQ ID NO:640至879提供的任一种寡核苷酸中或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的寡核苷酸中的任意一个或更多个胸腺嘧啶碱基(T)可任选地为尿嘧啶碱基(U),和/或寡核苷酸中的任意一个或更多个U可任选地为T。在一些实施方案中,由SEQ ID NO:400至639提供的任一种寡核苷酸中或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的寡核苷酸中的任意一个或更多个尿嘧啶碱基(U)可任选地为胸腺嘧啶碱基(T),和/或寡核苷酸中的任意一个或更多个T可任选地为U。

[0470] b.寡核苷酸修饰:

[0471] 本文中所述的寡核苷酸可被修饰,例如,包含经修饰糖部分、经修饰核苷间键联、经修饰核苷酸或核苷和/或(例如,和)其组合。另外,在一些实施方案中,寡核苷酸可表现出以下特性中的一种或更多种:不介导选择性剪接;不是免疫刺激性的;具有核酸酶抗性;与未经修饰寡核苷酸相比具有提高的细胞摄取;对细胞或哺乳动物无毒;提高了在细胞中内部排出内体;使TLR刺激最小化;或避免模式识别受体。本文中所述的寡核苷酸的任何经修饰的化学组成(chemistry)或形式可彼此组合。例如,同一寡核苷酸内可包含一种、两种、三种、四种、五种或更多种不同类型的修饰。

[0472] 在一些实施方案中,可使用某些核苷酸或核苷修饰,所述核苷酸或核苷修饰使并入它们的寡核苷酸比天然寡脱氧核苷酸或寡核糖核苷酸分子对核酸酶消化更具抗性;这些经修饰寡核苷酸比未经修饰寡核苷酸完整存活更长的时间。经修饰寡核苷酸的一些具体实例包括含有经修饰的主链(backbone)的那些,例如经修饰核苷间键联,例如硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、甲基膦酸酯键联、短链烷基键联或环烷基糖间键联或短链杂原子键联或杂环糖间键联。因此,本公开内容的寡核苷酸可例如通过并入修饰例如核苷酸或核苷修饰而稳定化以抵抗溶核降解。

[0473] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度可以是多至50个或多至100个核苷酸,其中寡核苷酸的2至10、2至15、2至16、2至17、2至18、2至19、2至20、2至25、2至30、2至40、2至45或更多个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/核苷。寡核苷酸的长度可以是8至30个核苷酸,其中寡核苷酸的2至10、2至15、2至16、2至17、2至18、2至19、2至20、2至25、2至30个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/核苷。寡核苷酸的长度可以是8至15个核苷酸,其中寡核苷酸的2至4、2至5、2至6、2至7、2至8、2至9、2至10、2至11、2至12、2至13、2至14个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/

核苷。任选地,寡核苷酸可具有除1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经修饰核苷酸或核苷之外的每个核苷酸/核苷。寡核苷酸修饰在本文中进一步描述。

[0474] c. 经修饰核苷

[0475] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含在糖的2' 位置处经修饰的至少一个核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个2' -经修饰核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷均是2' -经修饰核苷。

[0476] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含一个或更多个非双环2' -经修饰核苷,例如2' -脱氧、2' -氟(2' -F)、2' -0-甲基(2' -0-Me)、2' -0-甲氧基乙基(2' -0-MOE)、2' -0-氨基丙基(2' -0-AP)、2' -0-二甲基氨基乙基(2' -0-DMAOE)、2' -0-二甲基氨基丙基(2' -0-DMAP)、2' -0-二甲基氨基乙基氧基乙基(2' -0-DMAEOE)或2' -0-N-甲基乙酰胺基(2' -0-NMA)修饰的核苷。

[0477] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含一个或更多个2' -4' 双环核苷,其中核糖环包含连接环中的两个原子的桥联部分,例如,通过亚甲基(LNA)桥联、亚乙基(ENA)桥联或(S)-约束性乙基(cEt)桥联将2' -O原子与4' -C原子连接。LNA的一些实例描述于国际专利申请公开W0/2008/043753中,其于2008年4月17日公开,并且标题为“RNA Antagonist Compounds For The Modulation Of PCSK9”,其内容通过引用以其整体并入本文。ENA的一些实例在以下中提供:国际专利公开No. WO 2005/042777,其于2005年5月12日公开,并且标题为“APP/ENA Antisense”;Morita et al., *Nucleic Acid Res.*, 增刊1:241-242, 2001; Surono et al., *Hum. Gene Ther.*, 15:749-757, 2004; Koizumi, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 8: 144-149, 2006以及Horie et al., *Nucleic Acids Symp. Ser (Oxf)*, 49:171-172, 2005;其公开内容通过引用以其整体并入本文。cEt的一些实例在以下中提供:美国专利7,101,993、7,399,845和7,569,686,其各自通过引用以其整体并入本文。

[0478] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含在以下美国专利或专利申请公开之一中公开的经修饰核苷:美国专利7,399,845,其于2008年7月15日授权,并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”;美国专利7,741,457,其于2010年6月22日授权,并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”;美国专利8,022,193,其于2011年9月20日授权,并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”;美国专利7,569,686,其于2009年8月4日授权,并且标题为“Compounds And Methods For Synthesis Of Bicyclic Nucleic Acid Analogs”;美国专利7,335,765,其于2008年2月26日授权,并且标题为“Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues”;美国专利7,314,923,其于2008年1月1日授权,并且标题为“Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues”;美国专利7,816,333,其于2010年10月19日授权,并且标题为“Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same”和美国公开号2011/0009471,现在为美国专利8,957,201,其于2015年2月17日授权,并且标题为“Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same”,其各自的全部内容出于所有目的通过引用并入本文。

[0479] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个经修饰核苷,其导致所述寡核苷酸与不具有至少一个经修饰核苷的寡核苷酸相比, $T_m$ 提高1°C、2°C、3°C、4°C或5°C。寡核苷酸可具有多个经修饰核苷,其导致所述寡核苷酸与不具有经修饰核苷的寡核苷酸相比, $T_m$ 总体

提高2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C、10°C、15°C、20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C或更高。

[0480] 寡核苷酸可包含不同种类的核苷的混合物。例如,寡核苷酸可包含2'-脱氧核糖核苷或核糖核苷和2'-氟修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含脱氧核糖核苷或核糖核苷和2'-O-Me修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含2'-氟修饰核苷和2'-O-Me修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含2'-4'双环核苷和2'-MOE、2'-氟或2'-O-Me修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含非双环2'-经修饰核苷(例如,2'-MOE、2'-氟或2'-O-Me)和2'-4'双环核苷(例如,LNA、ENA、cEt)的混合物。

[0481] 寡核苷酸可包含不同种类的替代核苷。例如,寡核苷酸可包含替代的2'-脱氧核糖核苷或核糖核苷和2'-氟修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的脱氧核糖核苷或核糖核苷和2'-O-Me修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的2'-氟修饰核苷和2'-O-Me修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的2'-4'双环核苷和2'-MOE、2'-氟或2'-O-Me修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的非双环2'-经修饰核苷(例如,2'-MOE、2'-氟或2'-O-Me)和2'-4'双环核苷(例如,LNA、ENA、cEt)。

[0482] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含5'-乙烯基磷酸酯修饰、一个或更多个无碱基残基和/或一个或更多个倒置无碱基残基。

[0483] d. 核苷间键联/主链

[0484] 在一些实施方案中,寡核苷酸可包含硫代磷酸酯键联或其他经修饰核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含硫代磷酸酯核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸在至少两个核苷之间包含硫代磷酸酯核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸在所有核苷之间均包含硫代磷酸酯核苷间键联。例如,在一些实施方案中,寡核苷酸在核苷酸序列的5'或3'末端的第一、第二和/或(例如,和)第三核苷间键联处包含经修饰核苷间键联。

[0485] 可使用的含磷的键联包括但不限于:硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、甲基磷酸酯和包含3'亚烷基磷酸酯的其他烷基磷酸酯、以及手性磷酸酯、次磷酸酯、包含3'-氨基磷酰胺酯和氨基烷基磷酰胺酯的磷酰胺酯、硫羰基磷酰胺酯、硫羰基烷基磷酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯和具有正常3'-5'键联的硼烷磷酸酯、这些的2'-5'连接类似物、以及其中相邻的核苷单元对连接在3'-5'到5'-3'或2'-5'到5'-2'的具有相反极性的那些;参见美国专利no:3,687,808;4,469,863;4,476,301;5,023,243;5,177,196;5,188,897;5,264,423;5,276,019;5,278,302;5,286,717;5,321,131;5,399,676;5,405,939;5,453,496;5,455,233;5,466,677;5,476,925;5,519,126;5,536,821;5,541,306;5,550,111;;5,563,253;5,571,799;5,587,361和5,625,050。

[0486] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有杂原子主链,例如亚甲基(甲基亚氨基)或MMI主链;酰胺主链(参见De Mesmaeker et al. *Ace. Chem. Res.* 1995, 28: 366-374);吗啉代主链(参见Summerton and Weller, 美国专利No. 5,034,506);或肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)主链(其中寡核苷酸的磷酸二酯主链被聚酰胺主链替换,核苷酸与聚酰胺主链的氮杂氮原子直接或间接结合,参见Nielsen et al., *Science* 1991, 254, 1497)。

[0487] e. 立体特异性寡核苷酸

[0488] 在一些实施方案中,寡核苷酸的核苷酸间磷原子是手性的,并且基于手性磷原子的构型调节寡核苷酸的特性。在一些实施方案中,可使用适当方法来以立体控制的方式合成P-手性寡核苷酸类似物(例如,如Oka N, Wada T, *Stereocontrolled synthesis of*

oligonucleotide analogs containing chiral internucleotidic phosphorus atoms. *Chem Soc Rev.* 2011 Dec; 40(12): 5829-43 中所述)。在一些实施方案中, 提供了含硫代磷酸酯的寡核苷酸, 其包含通过基本上所有的 Sp 或基本上所有的 Rp 硫代磷酸酯糖间键连接在一起的核苷单元。在一些实施方案中, 具有基本上手性纯糖间键联的这样的硫代磷酸酯寡核苷酸通过酶或化学合成制备, 如例如于 1996 年 12 月 12 日授权的美国专利 5,587,261 中所述, 其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸提供了靶核酸的选择性切割模式。例如, 在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸在核酸的互补序列内提供了单个位点切割, 如例如美国专利申请公开 20170037399 A1 中所述, 其于 2017 年 2 月 2 日公开, 标题为“CHIRAL DESIGN”, 其内容通过引用以其整体并入本文。

[0489] f. 吗啉代

[0490] 在一些实施方案中, 寡核苷酸可以是基于吗啉代的化合物。基于吗啉代的寡聚化合物描述于 Dwaine A. Braasch and David R. Corey, *Biochemistry*, 2002, 41(14), 4503-4510; *Genesis*, volume 30, issue 3, 2001; Heasman, J., *Dev. Biol.*, 2002, 243, 209-214; Nasevicius et al., *Nat. Genet.*, 2000, 26, 216-220; Lacerra et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000, 97, 9591-9596; 和 1991 年 7 月 23 日授权的美国专利 No. 5,034,506。在一些实施方案中, 基于吗啉代的寡聚化合物是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物 (PMO) (例如, 如 Iverson, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 3: 235-238, 2001; 和 Wang et al., *J. Gene Med.*, 12: 354-364, 2010 中所述; 其公开内容通过引用以其整体并入本文)。

[0491] g. 肽核酸 (Peptide Nucleic Acid, PNA)

[0492] 在一些实施方案中, 寡核苷酸的核苷酸单元的糖和核苷间键联 (主链) 二者均被新的基团替换。在一些实施方案中, 碱基单元被维持以用于与适当的核酸靶化合物杂交。一种这样的寡聚化合物 (已显示具有优异的杂交特性的寡核苷酸模拟物) 被称为肽核酸 (PNA)。在 PNA 化合物中, 寡核苷酸的糖-主链被含酰胺的主链 (例如氨基乙基甘氨酸主链) 替换。核碱基被保留并且与主链酰胺部分的氮杂氮原子直接或间接结合。报道制备 PNA 化合物的代表性出版物包括但不限于美国专利 no. 5,539,082、5,714,331 和 5,719,262, 其各自通过引用并入本文。PNA 化合物的进一步教导可在 Nielsen et al., *Science*, 1991, 254, 1497-1500 中发现。

[0493] h. 混合聚体

[0494] 在一些实施方案中, 本文中所述的寡核苷酸可以是混合聚体或者包含混合聚体序列模式。通常来说, 混合聚体是包含天然和非天然存在的核苷二者的寡核苷酸或者通常以替代模式包含两种不同类型的非天然存在的核苷的寡核苷酸。混合聚体通常比未经修饰寡核苷酸具有更高的结合亲和力, 并且可用于特异性结合靶分子, 例如, 来阻断靶分子上的结合位点。通常来说, 混合聚体不向靶分子募集 RNA 酶并且因此不促进靶分子的切割。已描述了不能募集 RNA 酶 H 的这样的寡核苷酸, 例如, 参见 W02007/112754 或 W02007/112753。

[0495] 在一些实施方案中, 混合聚体包含以下或者由以下组成: 重复模式的核苷类似物和天然存在的核苷, 或者一种类型的核苷类似物和第二种类型的核苷类似物。然而, 混合聚体不需要包含重复模式, 并且可替代地包含经修饰核苷和天然存在的核苷的任何排列, 或者一种类型的经修饰核苷和第二种类型的经修饰核苷的任何排列。重复模式可以是例如每第二个或每第三个核苷是经修饰核苷 (例如 LNA), 并且剩余核苷是天然存在的核苷, 例如

DNA,或是2'经取代的核苷类似物,例如2'-MOE或2'氟类似物,或者本文中所述的任何其他经修饰核苷。公认的是,经修饰核苷的重复模式,例如LNA单元,可在固定位置例如在5'或3'末端与经修饰核苷组合。

[0496] 在一些实施方案中,混合聚体不包含多于5个、多于4个、多于3个或多于2个连续的天然存在的核苷(例如DNA核苷)的区域。在一些实施方案中,混合聚体包含至少一个由至少两个连续的经修饰核苷,例如至少两个连续的LNA组成的区域。在一些实施方案中,混合聚体包含至少一个由至少三个连续的经修饰核苷单元,例如至少三个连续的LNA组成的区域。

[0497] 在一些实施方案中,所述混合聚体不包含多于7个、多于6个、多于5个、多于4个、多于3个或多于2个连续核苷类似物,例如LNA的区域。在一些实施方案中,LNA单元可被其他核苷类似物例如本文中提及的那些替换。

[0498] 混合聚体可设计成包含亲和力增强的经修饰核苷(例如在非限制性实例中LNA核苷和2'-O-Me核苷)的混合物。在一些实施方案中,混合聚体在至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或更多个核苷之间包含经修饰核苷间键联(例如,硫代磷酸酯核苷间键联或其他键联)。

[0499] 可使用任何合适的方法产生混合聚体。教导制备混合聚体的代表性美国专利、美国专利出版物和PCT出版物包括美国专利公开No.US20060128646、US20090209748、US20090298916、US20110077288和US20120322851以及美国专利No.7687617。

[0500] 在一些实施方案中,混合聚体包含一个或更多个吗啉代核苷。例如,在一些实施方案中,混合聚体可包含与一个或更多个其他核苷(例如DNA、RNA核苷)或经修饰核苷(例如LNA、2'-O-Me核苷)混合(例如,以交替方式混合)的吗啉代核苷。

[0501] 在一些实施方案中,混合聚体可用于剪接校正或外显子跳读,例如,如Touznik A., et al., LNA/DNA mixmer-based antisense oligonucleotides correct alternative splicing of the SMN2 gene and restore SMN protein expression in type 1 SMA fibroblasts *Scientific Reports*, volume 7, Article number:3672 (2017), Chen S. et al., Synthesis of a Morpholino Nucleic Acid (MNA)-Uridine Phosphoramidite, and Exon Skipping Using MNA/2'-O-Methyl Mixmer Antisense Oligonucleotide, *Molecules* 2016, 21, 1582中所报道的,其各自的内容通过引用并入本文。

[0502] i. 多聚体

[0503] 在一些实施方案中,分子载荷可包含由接头连接的2个或更多个寡核苷酸的多聚体(例如多联体)。在一些实施方案中,以这种方式,复合物的寡核苷酸负载可提高超过靶向剂上的可用连接位点(例如,抗体上的可用硫醇位点),或者以其他方式调节以实现特定的载荷负载量。多聚体中的寡核苷酸可相同或不同(例如,靶向不同基因或者同一基因或其产物上的不同位点)。

[0504] 在一些实施方案中,多聚体包含通过可切割接头连接在一起的2个或更多个寡核苷酸。然而,在一些实施方案中,多聚体包含通过不可切割接头连接在一起的2个或更多个寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含连接在一起的2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含连接在一起的2至5个、2至10个或4至20个寡核苷酸。

[0505] 在一些实施方案中,多聚体包含2个或更多个首尾相连(以线性排列)的寡核苷酸。

在一些实施方案中,多聚体包含2个或更多个通过基于寡核苷酸的接头(例如,聚-dT接头,一种无碱基接头)首尾相连的寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的5'末端,其与另一个寡核苷酸的3'末端连接。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的3'末端,其与另一个寡核苷酸的3'末端连接。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的5'末端,其与另一个寡核苷酸的5'末端连接。尽管如此,在一些实施方案中,多聚体可包含分支结构,所述分支结构包含通过分支接头连接在一起的多个寡核苷酸。

[0506] 可用于本文中提供的复合物中的多聚体的另一些实例在以下中公开,例如,美国专利申请号2015/0315588 A1,标题为Methods of delivering multiple targeting oligonucleotides to a cell using cleavable linkers,其于2015年11月5日公开;美国专利申请号2015/0247141 A1,标题为Multimeric Oligonucleotide Compounds,其于2015年9月3日公开,美国专利申请号US 2011/0158937 A1,标题为Immunostimulatory Oligonucleotide Multimers,其于2011年6月30日公开;和美国专利号5,693,773,标题为Triplex-Forming Antisense Oligonucleotides Having Abasic Linkers Targeting Nucleic Acids Comprising Mixed Sequences Of Purines And Pyrimidines,其于1997年12月2日授权,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

#### [0507] C. 接头

[0508] 本文中所述的复合物通常包含共价连接本文中所述的任一种抗TfR1抗体与分子载荷的接头。接头包含至少一个共价键。在一些实施方案中,接头可以是共价连接抗TfR1抗体与分子载荷的单键,例如二硫键或二硫桥。然而,在一些实施方案中,接头可通过多个共价键共价连接本文中所述的任一种抗TfR1抗体与分子载荷。在一些实施方案中,接头可以是可切割接头。然而,在一些实施方案中,接头可以是不可切割接头。接头通常在体外和体内是稳定的,并且在某些细胞环境中可以是稳定的。另外,通常来说接头不负面影响抗TfR1抗体或分子载荷的功能特性。接头合成的实例和方法是本领域中已知的(参见,例如Kline, T. et al. "Methods to Make Homogenous Antibody Drug Conjugates." *Pharmaceutical Research*, 2015, 32:11, 3480-3493.; Jain, N. et al. "Current ADC Linker Chemistry" *Pharm Res.* 2015, 32:11, 3526-3540.; McCombs, J. R. and Owen, S. C. "Antibody Drug Conjugates: Design and Selection of Linker, Payload and Conjugation Chemistry" *AAPS J.* 2015, 17:2, 339-351.)。

[0509] 接头通常将包含允许与抗TfR1抗体和分子载荷二者连接的两种不同的反应性物质。在一些实施方案中,两种不同的反应性物质可以是亲核体和/或亲电体。在一些实施方案中,接头包含两种不同的亲电体或亲核体,其对两种不同的亲核体或亲电体具有特异性。在一些实施方案中,接头通过与抗TfR1抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与抗TfR1抗体共价连接。在一些实施方案中,接头通过含马来酰亚胺的接头与抗TfR1抗体的半胱氨酸残基共价连接,其中任选地,含马来酰亚胺的接头包含马来酰亚胺基己酰基或马来酰亚胺基甲基环己烷-1-羧酸根基团。在一些实施方案中,接头通过3-芳基丙腈官能团与抗TfR1抗体的半胱氨酸残基或巯基官能化的分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头与抗TfR1抗体的赖氨酸残基共价连接。在一些实施方案中,接头通过酰胺键、氨基甲酸酯键、酰肼、三唑、硫醚和/或二硫键与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷独立地共价连接。

#### [0510] i. 可切割接头

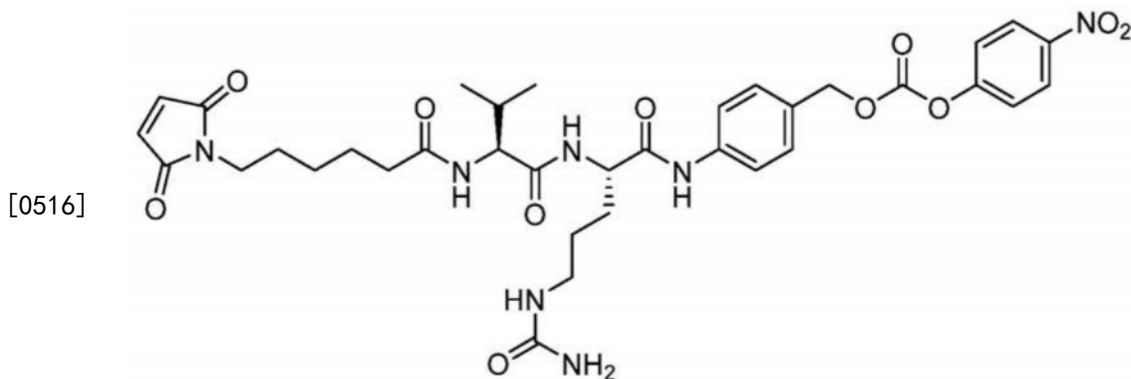
[0511] 可切割接头可以是蛋白酶敏感性接头、pH敏感性接头或谷胱甘肽敏感性接头。这些接头通常仅在胞内可切割,并且优选在胞外环境,例如肌细胞胞外中稳定。

[0512] 蛋白酶敏感性接头可通过蛋白酶酶活性切割。这些接头通常包含肽序列,并且长度可为2至10个氨基酸、约2至5个氨基酸、约5至10个氨基酸、约10个氨基酸、约5个氨基酸、约3个氨基酸或约2个氨基酸。在一些实施方案中,肽序列可包含天然存在的氨基酸(例如半胱氨酸、丙氨酸)或者非天然存在的或经修饰的氨基酸。非天然存在的氨基酸包括 $\beta$ -氨基酸、高氨基酸、脯氨酸衍生物、3-经取代的丙氨酸衍生物、线性核心氨基酸、N-甲基氨基酸和本领域已知的其他氨基酸。在一些实施方案中,蛋白酶敏感性接头包含缬氨酸-瓜氨酸或丙氨酸-瓜氨酸序列。在一些实施方案中,蛋白酶敏感性接头可被溶酶体蛋白酶(例如组织蛋白酶B(cathepsin B))和/或(例如,和)内体蛋白酶切割。

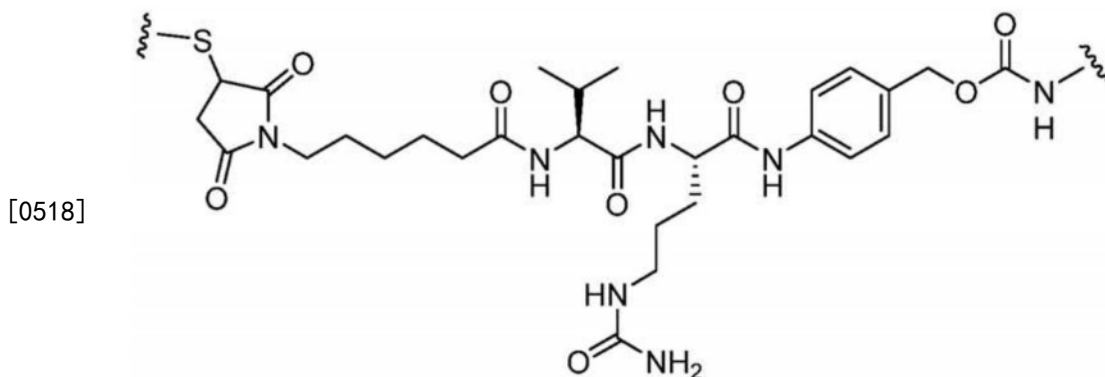
[0513] pH敏感性接头是在高或低pH环境中容易降解的共价键联。在一些实施方案中,pH敏感性接头可在4至6的pH下被切割。在一些实施方案中,pH敏感性接头包含脲或环缩醛。在一些实施方案中,pH敏感性接头在内体或溶酶体内被切割。

[0514] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性接头包含二硫化物部分。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性接头通过与细胞内的谷胱甘肽物质进行二硫化物交换反应来切割。在一些实施方案中,二硫化物部分还包含至少一种氨基酸,例如半胱氨酸残基。

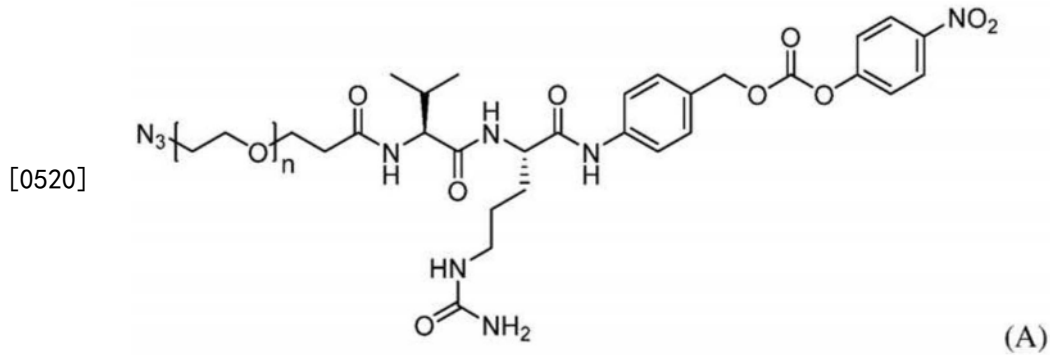
[0515] 在一些实施方案中,接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列(例如,如美国专利6,214,345中所述,其通过引用并入本文)。在一些实施方案中,在缀合之前,接头包含以下结构:



[0517] 在一些实施方案中,在缀合之后,接头包含以下结构:

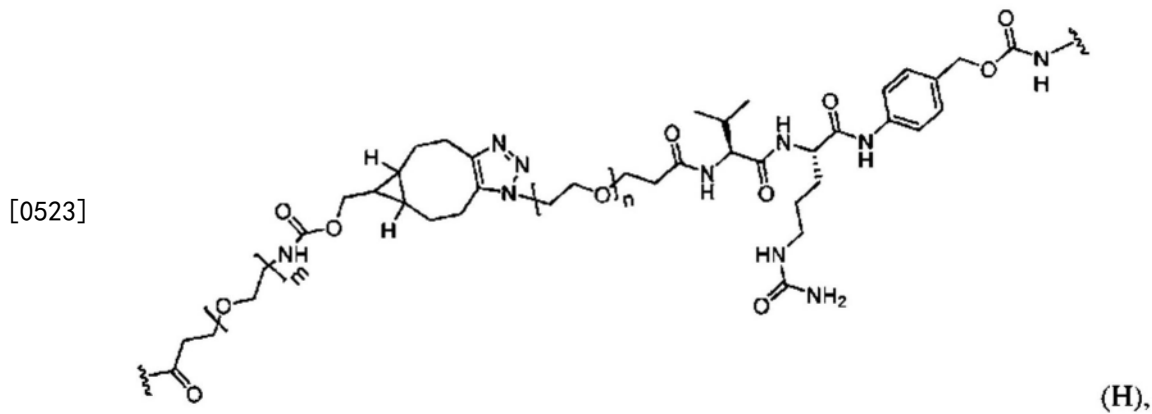


[0519] 在一些实施方案中,在缀合之前,接头包含以下结构:



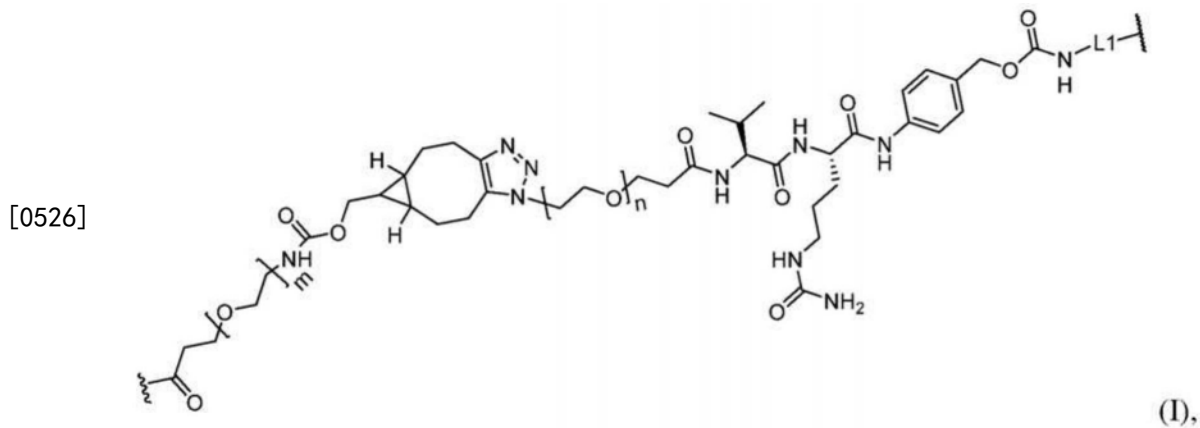
[0521] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

[0522] 在一些实施方案中,接头包含以下结构:



[0524] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

[0525] 一些实施方案中,接头包含以下结构:



[0527] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

[0528] ii. 不可切割接头

[0529] 在一些实施方案中,可使用不可切割接头。通常来说,不可切割接头在细胞或生理环境中不容易被降解。在一些实施方案中,不可切割接头包含任选经取代的烷基,其中所述取代可包括卤素、羟基、氧物质和其他常见的取代。在一些实施方案中,接头可包含任选经取代的烷基、任选经取代的亚烷基、任选经取代的亚芳基、亚杂芳基、包含至少一种非天然氨基酸的肽序列、截短的聚糖、不能被酶降解的一种或更多种糖、叠氮化物、炔-叠氮化物、

包含LPXT序列的肽序列、硫醚、生物素、联苯、聚乙二醇或等同化合物的重复单元、酸性酯、酰胺、磺酰胺和/或烷氧基-胺接头。在一些实施方案中,分选酶介导的连接可用于共价连接包含LPXT序列的抗TfR1抗体与包含(G)<sub>n</sub>序列的分子载荷(参见,例如Proft T.Sortase-mediated protein ligation:an emerging biotechnology tool for protein modification and immobilization.Biotechnol Lett.2010,32(1):1-10.)。

[0530] 在一些实施方案中,接头可包含经取代的亚烷基、任选经取代的亚烯基、任选经取代的亚炔基、任选经取代的亚环烷基、任选经取代的亚环烯基、任选经取代的亚芳基、还包含至少一个选自N、O和S的杂原子的任选经取代的亚杂芳基;还包含至少一个选自N、O和S的杂原子的任选经取代的亚杂环基;亚氨基、任选经取代的氮物质、任选经取代的氧物质O、任选经取代的硫物质或聚(环氧烷烃),例如聚环氧乙烷或聚环氧丙烷。在一些实施方案中,接头可以是不可切割的N-γ-马来酰亚胺基丁酰基-氧基琥珀酰亚胺酯(GMBS)接头。

[0531] iii.接头缀合

[0532] 在一些实施方案中,接头通过磷酸酯、硫醚、醚、碳-碳、氨基甲酸酯、或酰胺键与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头通过磷酸酯或硫代磷酸酯基团例如寡核苷酸主链的末端磷酸酯与寡核苷酸共价连接。在一些实施方案中,接头通过抗TfR1抗体上存在的赖氨酸或半胱氨酸残基与该抗TfR1抗体共价连接。

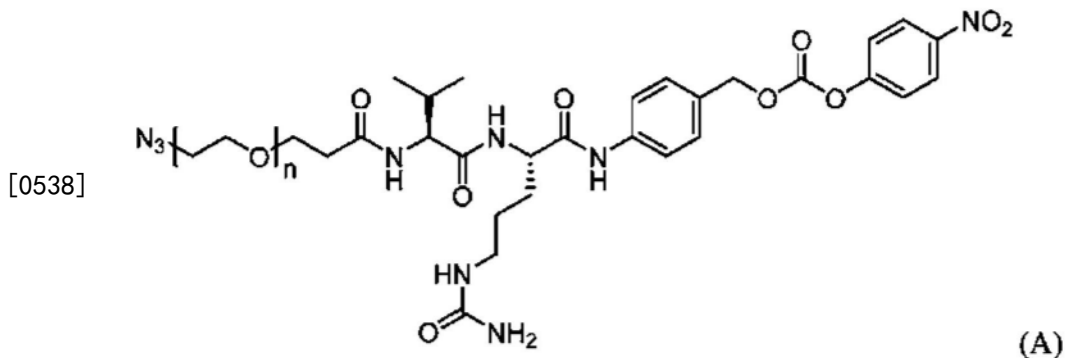
[0533] 在一些实施方案中,接头或其一部分通过叠氮化物和炔烃之间的环加成反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接以形成三唑,其中叠氮化物或炔烃可位于抗TfR1抗体、分子载荷或接头上。在一些实施方案中,炔烃可以是环炔烃,例如环辛炔。在一些实施方案中,炔烃可以是双环壬炔(也称为双环[6.1.0]壬炔或BCN)或经取代的双环壬炔。在一些实施方案中,环辛炔如国际专利申请公开W02011136645中所述,其于2011年11月3日公开,标题为“Fused Cyclooctyne Compounds And Their Use In Metal-free Click Reactions”。在一些实施方案中,叠氮化物可以是包含叠氮化物的糖或碳水化合物分子。在一些实施方案中,叠氮化物可以是6-叠氮基-6-脱氧半乳糖或6-叠氮基-N-乙酰半乳糖胺。在一些实施方案中,包含叠氮化物的糖或碳水化合物分子如国际专利申请公开W02016170186中所述,其于2016年10月27日公开,标题为“Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From Aβ(1,4)-N-Acetylgalactosaminyltransferase”。在一些实施方案中,在叠氮化物和炔烃之间进行环加成反应以形成三唑,其中叠氮化物或炔烃可位于抗TfR1抗体、分子载荷或接头上,如以下中所述:国际专利申请公开W02014065661,其于2014年5月1日公开,标题为“Modified antibody,antibody-conjugate and process for the preparation thereof”;或国际专利申请公开W02016170186,其于2016年10月27日公开,标题为“Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From Aβ(1,4)-N-Acetylgalactosaminyltransferase”。

[0534] 在一些实施方案中,接头包含间隔基,例如聚乙二醇间隔基或酰基/胺甲酰基磺酰胺间隔基,例如HydraSpace™间隔基。在一些实施方案中,间隔基如Verkade,J.M.M.et al.,“A Polar Sulfamide Spacer Significantly Enhances the Manufacturability, Stability,and Therapeutic Index of Antibody-Drug Conjugates”,Antibodies,2018,7,12中所述。

[0535] 在一些实施方案中,接头通过亲二烯体和二烯/杂二烯之间的第尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder reaction)与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接,其中亲二烯体或二烯/杂二烯可位于抗TfR1抗体、分子载荷或接头上。在一些实施方案中,接头通过其他周环反应(pericyclic reaction),例如烯反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头通过酰胺、硫代酰胺或磺酰胺键合反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头通过缩合反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接,以形成存在于接头和抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷之间的脞、脞或氨基脞基团。

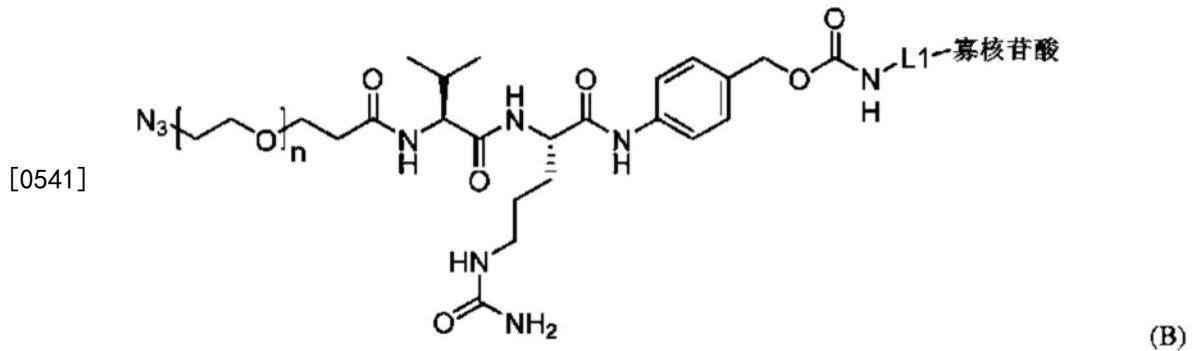
[0536] 在一些实施方案中,接头通过亲核体(例如胺或羟基)和亲电体(例如羧酸、碳酸或醛)之间的共轭加成反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,在进行接头和抗TfR1抗体或分子载荷之间的反应之前,亲核体可存在于接头上并且亲电体可存在于抗TfR1抗体或分子载荷上。在一些实施方案中,在进行接头和抗TfR1抗体或分子载荷之间的反应之前,亲电体可存在于接头上并且亲核体可存在于抗TfR1抗体或分子载荷上。在一些实施方案中,亲电体可以是叠氮化物、五氟苯基、硅中心、羰基、羧酸、酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、琥珀酰亚胺酯、磺基琥珀酰亚胺酯、马来酰亚胺、烷基卤化物、烷基假卤化物、环氧化物、环硫化物、氮丙啶、芳基、活化的磷中心和/或活化的硫中心。在一些实施方案中,亲核体可以是任选经取代的烯烃、任选经取代的炔烃、任选经取代的芳基、任选经取代的杂环基、羟基、氨基、烷基氨基、苯胺基和/或硫醇基。

[0537] 在一些实施方案中,接头包含与反应性化学部分(例如,用于点击化学的叠氮化物部分或BCN部分)共价连接的缬氨酸-瓜氨酸序列。在一些实施方案中,包含与反应性化学部分(例如,用于点击化学的叠氮化物部分)共价连接的缬氨酸-瓜氨酸序列的接头包含以下结构:



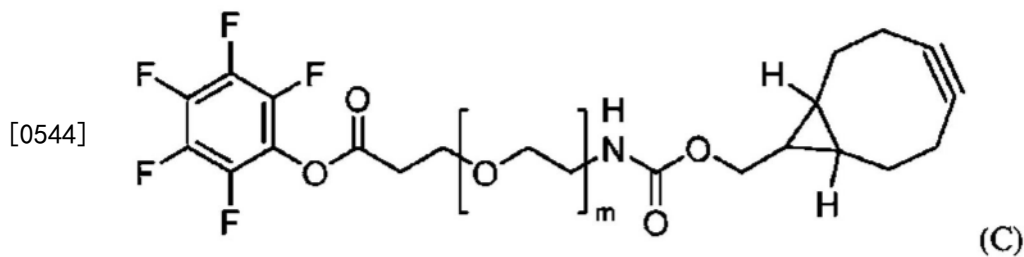
[0539] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

[0540] 在一些实施方案中,包含式(A)结构的接头与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接(例如,任选地经由另外的化学部分)。在一些实施方案中,包含式(A)结构的接头与寡核苷酸共价连接(例如通过与胺-L1-寡核苷酸形成氨基甲酸酯键的亲核取代),产生包含以下结构的化合物:



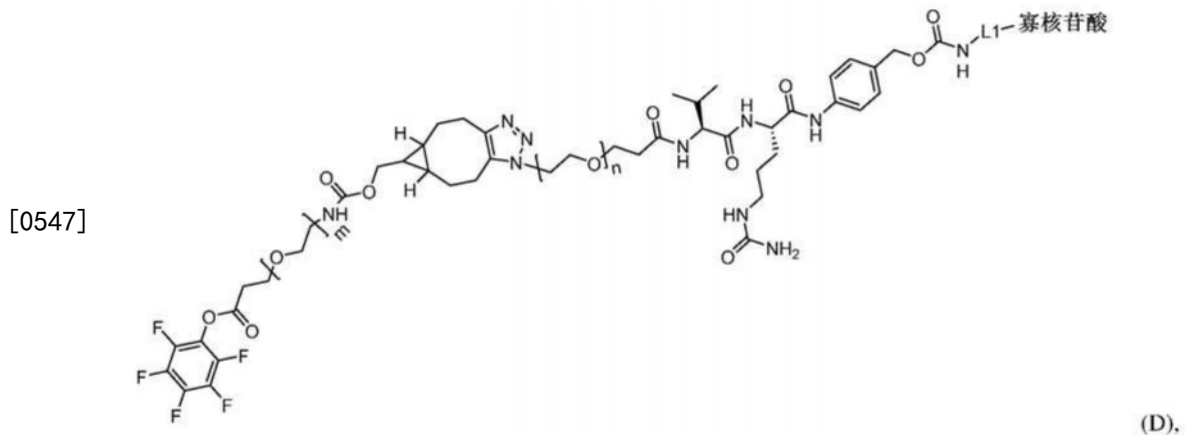
[0542] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

[0543] 在一些实施方案中,式(B)化合物通过三唑还与另外的部分共价连接,其中三唑通过式(A)或式(B)的叠氮化物与双环壬炔上提供的炔烃之间的点击反应形成。在一些实施方案中,包含双环壬炔的化合物包含以下结构:



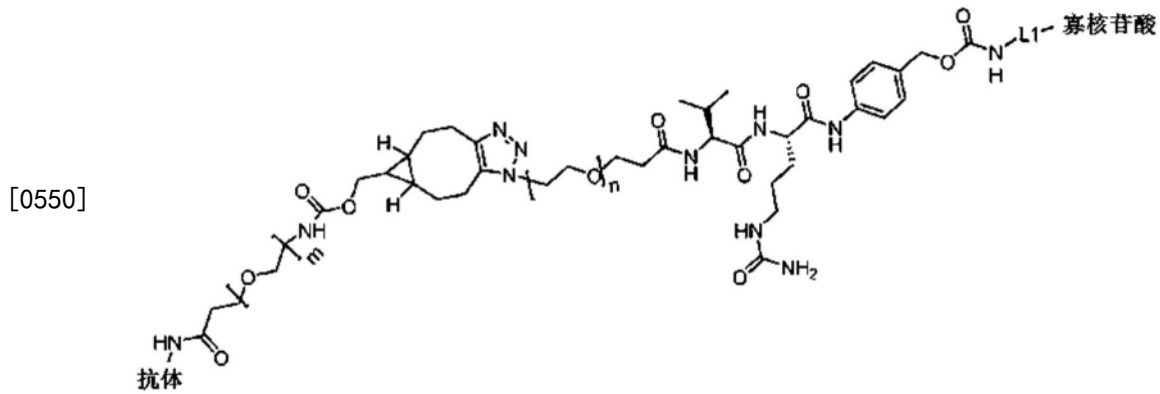
[0545] 其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,m是4。

[0546] 在一些实施方案中,结构(B)的化合物的叠氮化物通过与结构(C)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的化合物:



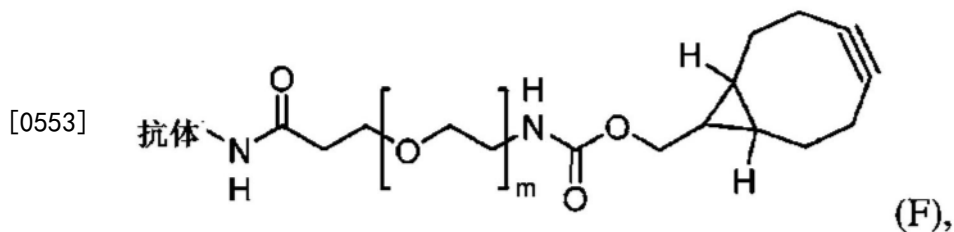
[0548] 其中n是0至10的任意数字,并且其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3并且m是4。

[0549] 在一些实施方案中,结构(D)的化合物还与抗TfR1抗体的赖氨酸共价连接,形成包含以下结构的复合物:



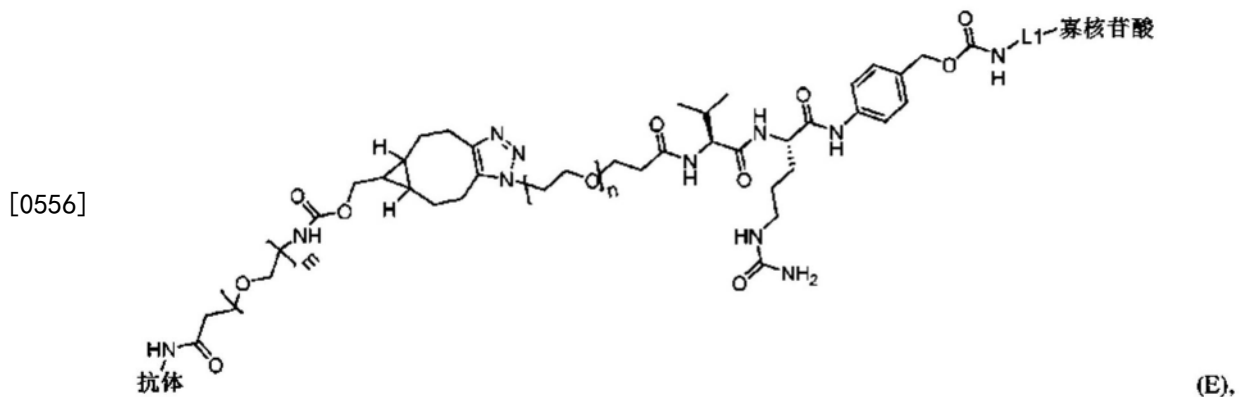
[0551] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0552] 在一些实施方案中,式(C)化合物还与抗TfR1抗体的赖氨酸共价连接,形成包含以下结构的化合物:



[0554] 其中m是0至15(例如,4)。应理解,在式(F)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

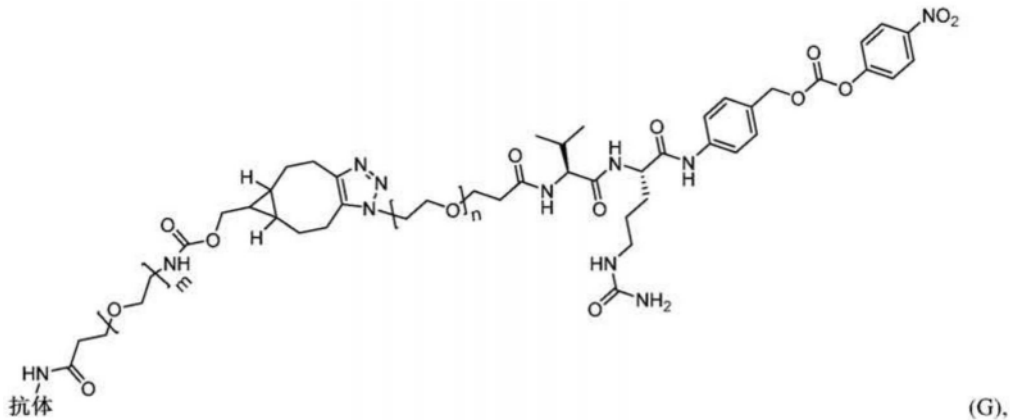
[0555] 在一些实施方案中,结构(B)的化合物的叠氮化物通过与结构(F)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的复合物:



[0557] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0558] 在一些实施方案中,结构(A)的化合物的叠氮化物通过与结构(F)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的化合物:

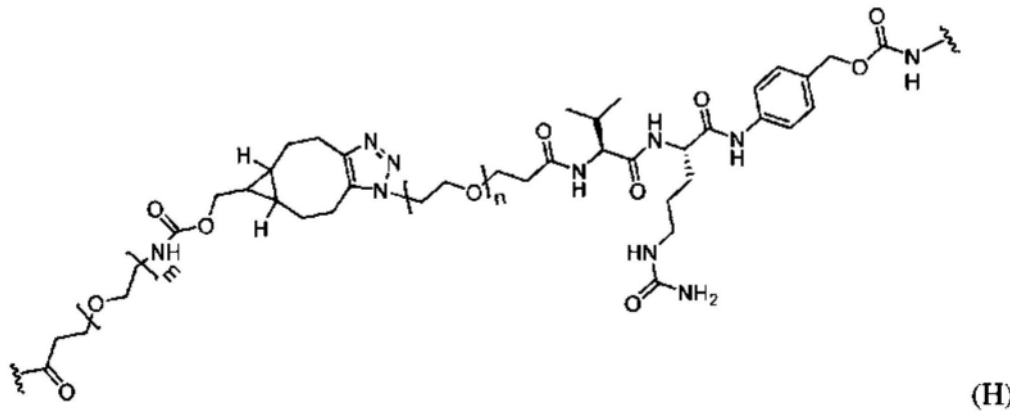
[0559]



[0560] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。在一些实施方案中,寡核苷酸与包含式(G)结构的化合物共价连接,从而形成包含式(E)结构的复合物。应理解,在式(G)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0561] 在一些实施方案中,在本文中所述的任一复合物中,抗TfR1抗体经由包含以下结构的接头通过抗TfR1抗体的赖氨酸与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接:

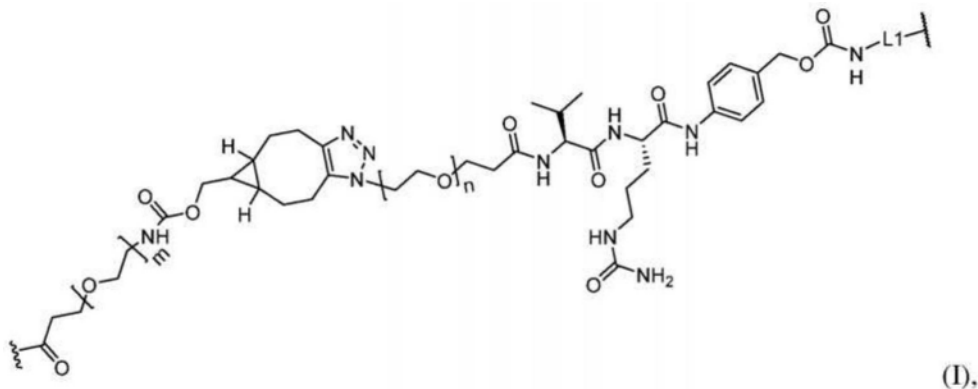
[0562]



[0563] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

[0564] 在一些实施方案中,在本文所述的任一复合物中,抗TfR1抗体通过抗TfR1抗体的赖氨酸经由包含以下结构的接头与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接:

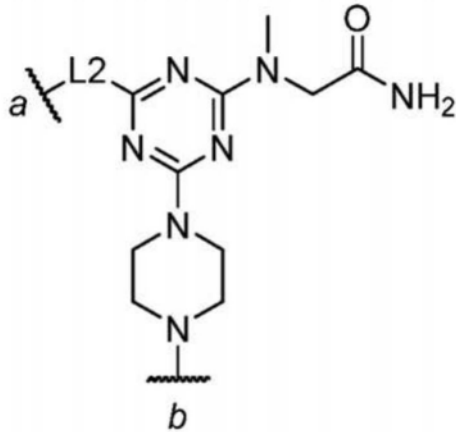
[0565]



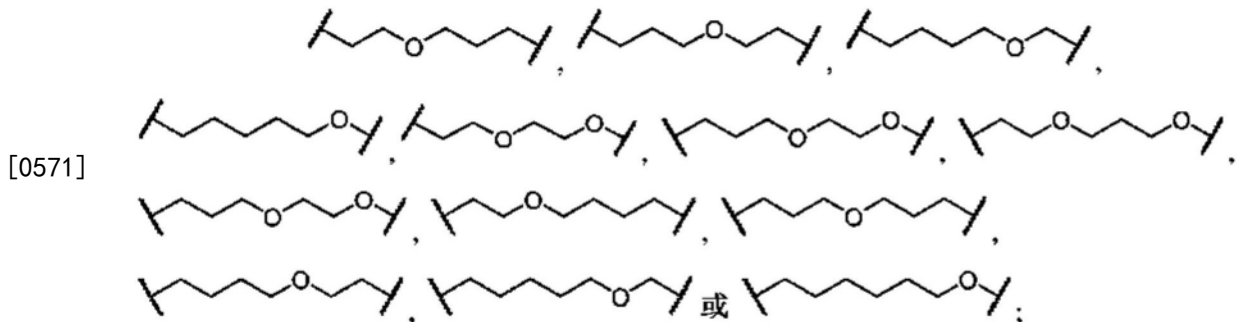
[0566] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

[0567] 在一些实施方案中,在式(B)、(D)、(E)和(I)中,L1是间隔基,所述间隔基是经取代或未经取代的脂族、经取代或未经取代的杂脂族、经取代或未经取代的亚碳环基(carbocyclene)、经取代或未经取代的亚杂环基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、

[0568]  $-O-$ ,  $-N(R^A)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ ,  $-NR^AC(=O)R^A-$ ,  $-C(=O)R^A-$ ,  $-NR^AC(=O)O-$ ,  $-NR^AC(=O)N(R^A)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-OC(=O)O-$ ,  $-OC(=O)N(R^A)-$ ,  $-S(O)_2NR^A-$ ,  $-NR^AS(O)_2-$ , 或其组合,其中每个 $R^A$ 独立地是氢或者经取代或未经取代的烷基。在一些实施方案中,L1是

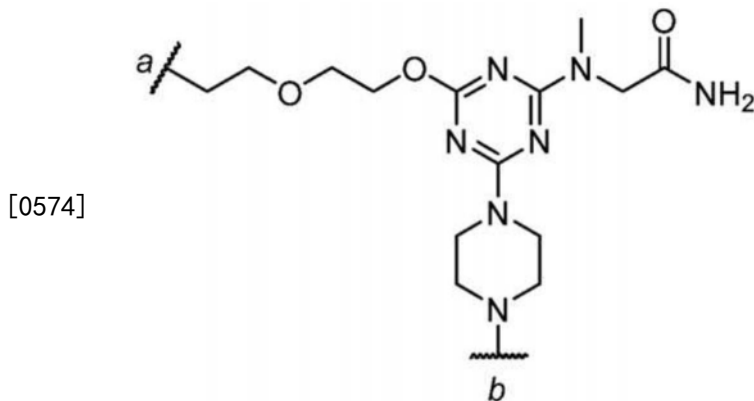


[0570] 其中L2是



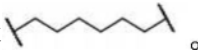
[0572] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0573] 在一些实施方案中,L1是:



[0575] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记

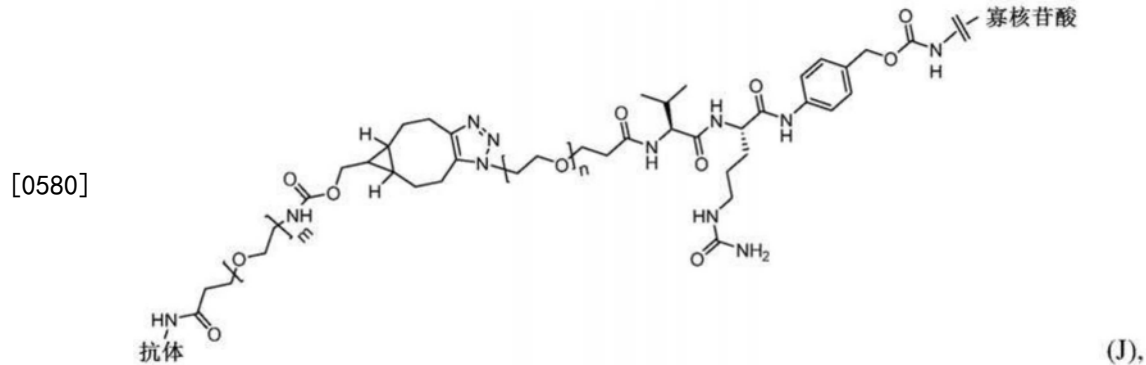
与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0576] 在一些实施方案中,L1是。

[0577] 在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酸连接。在一些实施方案中,该磷酸是磷酸二酯。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'硫代磷酸酯连接。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酰胺酯(phosphonoamidate)连接。在一些实施方案中,L1通过磷酸二酰胺键联与寡核苷酸的5'末端连接。

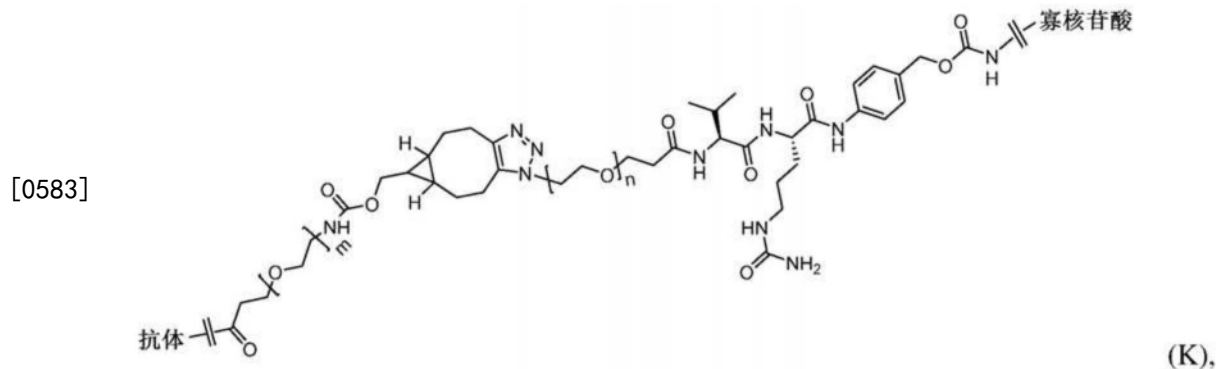
[0578] 在一些实施方案中,L1是任选的(例如,不是必要存在的)。

[0579] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种复合物具有以下结构:



[0581] 其中n是0至15(例如3)并且m是0至15(例如4)。应理解,在式(J)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0582] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种复合物具有以下结构:



[0584] 其中n是0至15(例如3)并且m是0至15(例如4)。

[0585] 在一些实施方案中,在与化合物(例如,式(A)或式(G)化合物)连接之前,寡核苷酸经修饰以包含胺基,所述胺基在5'末端、3'末端或内部(例如,作为胺官能化的核碱基)。

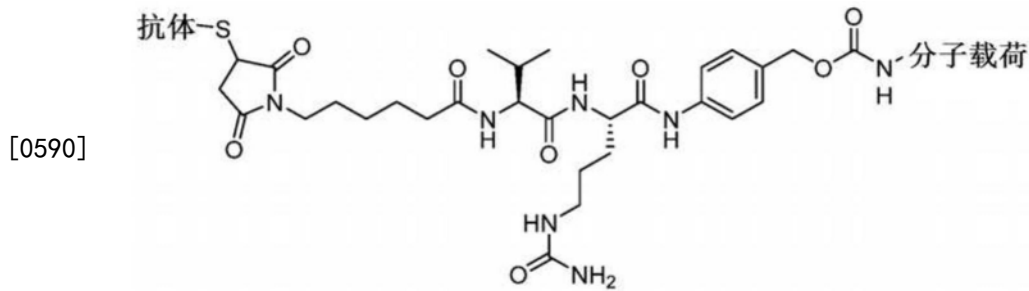
[0586] 尽管在抗TfR1抗体和寡核苷酸分子载荷的上下文中描述了接头缀合,但应理解,预期在其他肌肉靶向剂(例如,其他肌肉靶向抗体)和/或其他分子载荷上使用这样的接头缀合。

[0587] D. 抗体-分子载荷复合物的一些实例

[0588] 本文中还提供了包含与本文中所述的任何分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接的任一种本文中所述的抗TfR1抗体的复合物的一些非限制性实例。在一些实施方案中,抗TfR1抗体(例如,表2至表7中提供的任一种抗TfR1抗体)通过接头与分子载荷(例如,寡核苷酸,例如表8中提供的寡核苷酸)共价连接。可使用本文中所述的任何接头。在一些实施方案

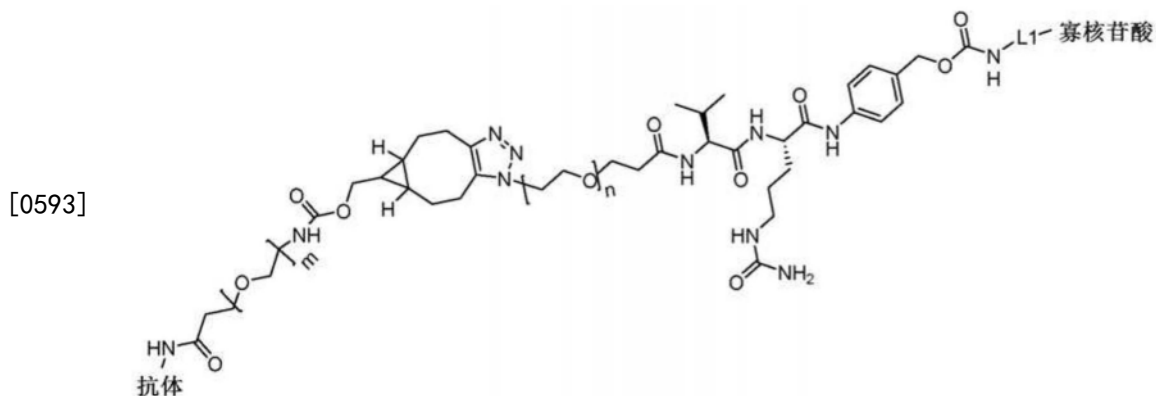
中,如果分子载荷是寡核苷酸,则接头与寡核苷酸的5'末端、寡核苷酸的3'末端或寡核苷酸的内部位点连接。在一些实施方案中,接头通过硫醇反应性键联(例如,通过抗TfR1抗体中的半胱氨酸)与抗TfR1抗体连接。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过胺基(例如,通过抗体中的赖氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0589] 以下提供了复合物的结构的一个实例,其包含通过接头与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体:



[0591] 其中接头通过硫醇反应性键联(例如,通过抗体中的半胱氨酸)与抗体连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0592] 以下提供了复合物的结构的另一个实例,其包含通过接头与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体:



[0594] 其中n是0至10的数字,其中m是0至10的数字,其中接头通过胺基(例如,赖氨酸残基上的)与抗体连接,和/或(例如,和)其中接头与寡核苷酸(例如,在5'末端、3'末端或内部)连接。在一些实施方案中,接头通过赖氨酸与抗体连接,接头在5'末端与寡核苷酸连接,n是3并且m是4。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0595] 应理解,抗体可与具有不同化学计量的分子载荷连接,该特性可被称为药物抗体比(drug to antibody ratio,DAR),其中“药物”是分子载荷。在一些实施方案中,一个分子

载荷与一个抗体连接 (DAR=1)。在一些实施方案中,两个分子载荷与一个抗体连接 (DAR=2)。在一些实施方案中,三个分子载荷与一个抗体连接 (DAR=3)。在一些实施方案中,四个分子载荷与一个抗体连接 (DAR=4)。在一些实施方案中,提供了不同复合物的混合物,每种复合物具有不同的DAR。在一些实施方案中,这样的混合物中的复合物的平均DAR可在1至3、1至4、1至5或更大的范围内。混合物中复合物的平均DAR不必是整数值。可通过将分子载荷缀合至抗体上的不同位点和/或(例如,和)通过将多聚体缀合至抗体上的一个或更多个位点来提高DAR。例如,可通过将单个分子载荷缀合至抗体上的两个不同位点或通过将二聚体分子载荷缀合至抗体的单个位点来实现DAR为2。

[0596] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的本文中所述的抗TfR1抗体(例如,表2至7中提供的抗体)。在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)与分子载荷共价连接的本文中所述的抗TfR1抗体(例如,表2至7中提供的抗体)。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过硫醇反应性键联(例如,通过抗体中的半胱氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过胺基(例如,通过抗体中的赖氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0597] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表2中所列出的任一种抗体的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0598] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0599] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73或SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0600] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73或SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0601] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗

体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0602] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77或SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0603] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0604] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0605] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0606] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0607] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0608] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0609] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0610] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0611] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100或SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0612] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100或SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

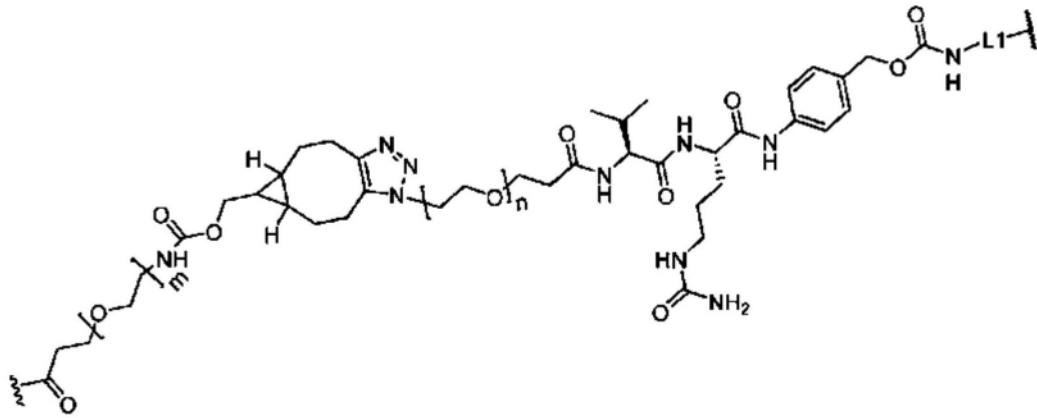
[0613] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0614] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:102或SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0615] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:158或SEQ ID NO:159的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0616] 在本文中所述的任何示例性复合物中,在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过包含以下结构的接头与分子载荷共价连接:

[0617]

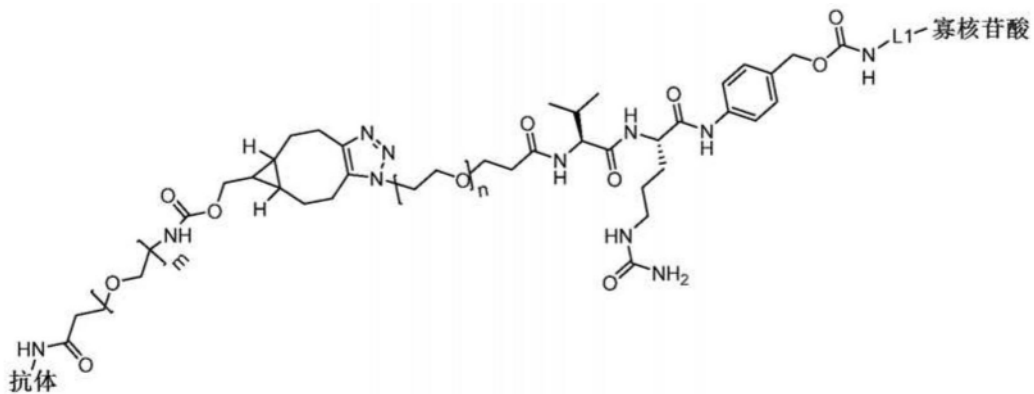


(I)

[0618] 其中n是3,m是4。

[0619] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表2中列出的任一种抗体的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述复合物具有以下结构:

[0620]

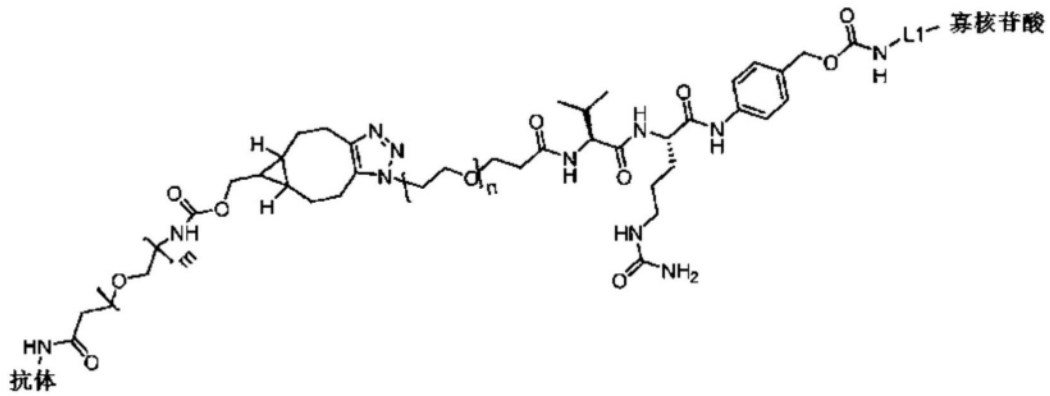


(E)

[0621] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0622] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表3中列出的任一种抗体的VH和VL,其中所述复合物具有以下结构:

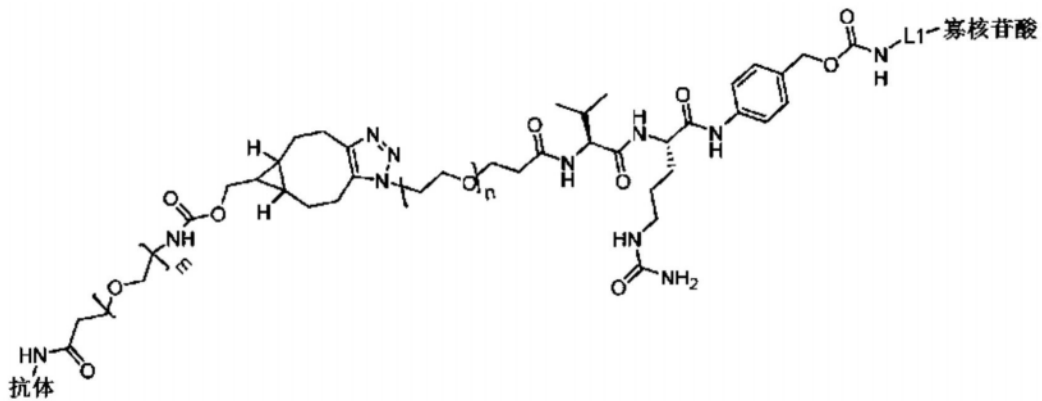
[0623]



[0624] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0625] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表4中列出的任一种抗体的重链和轻链,其中所述复合物具有以下结构:

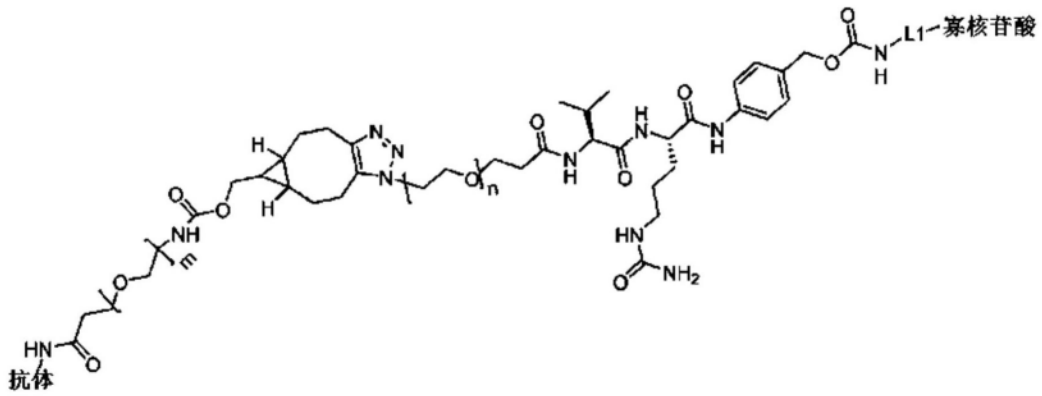
[0626]



[0627] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0628] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:400至879中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1 Fab,其中所述抗TfR1 Fab包含表5中列出的任一种抗体的重链和轻链,其中所述复合物具有以下结构:

[0629]

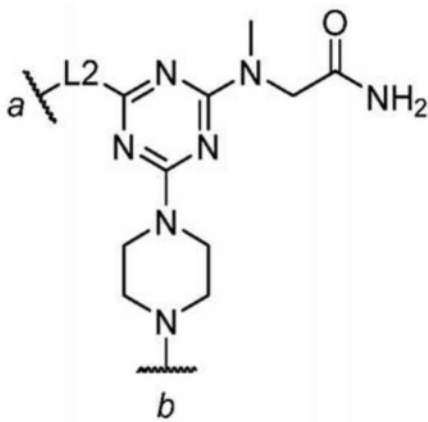


(E)

[0630] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

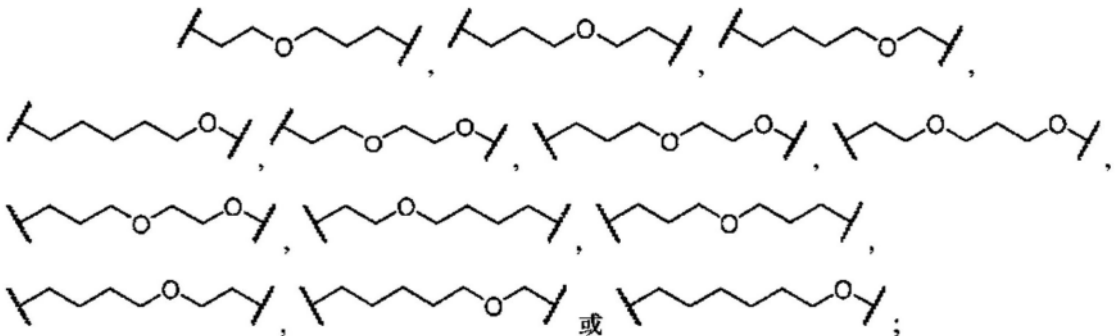
[0631] 在一些实施方案中,在本文中所述的复合物的任一个实例中,L1是:

[0632]



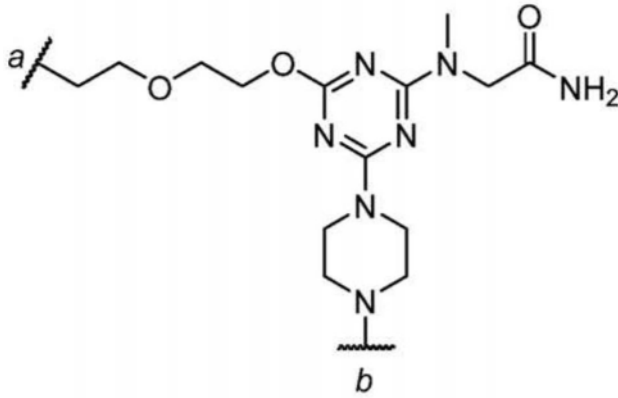
[0633] 其中L2是:

[0634]



[0635] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0636] 在一些实施方案中,L1是



[0637]

[0638] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0639] 在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酸连接。在一些实施方案中,该磷酸是磷酸二酯。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'硫代磷酸酯连接。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酰胺酯连接。在一些实施方案中,L1通过磷酸二酰胺键联与寡核苷酸的5'末端连接。

[0640] 在一些实施方案中,L1是任选的(例如,不是必要存在的)。

[0641] III. 制剂

[0642] 本文中提供的复合物可以以任何合适的方式配制。通常来说,本文中提供的复合物以适用于药物用途的方式配制。例如,可使用使降解最小化、促进递送和/或(例如,和)摄取或者为制剂中的复合物提供另外的有益特性的制剂将复合物递送至对象。在一些实施方案中,本文中提供了包含复合物和可药用载体的组合物。这样的组合物可适当地配制,使得当施用于对象时,无论是施用至靶细胞的直接环境中或全身性施用,足够量的复合物都能进入靶肌细胞。在一些实施方案中,复合物被配制在缓冲溶液例如磷酸缓冲盐水溶液、脂质体、胶束结构和衣壳中。

[0643] 应理解,在一些实施方案中,组合物可分别包含本文中提供的复合物的一种或更多种组分(例如,肌肉靶向剂、接头、分子载荷或它们中任一者的前体分子)。

[0644] 在一些实施方案中,复合物被配制在水或水溶液(例如,用pH调节的水)中。在一些实施方案中,复合物被配制在碱性缓冲水溶液(例如,PBS)中。在一些实施方案中,本文中公开的制剂包含赋形剂。在一些实施方案中,赋形剂赋予组合物以改善的稳定性、改善的吸收、改善的溶解性和/或(例如,和)活性成分的治疗性增强。在一些实施方案中,赋形剂是缓冲剂(例如,柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或载剂(例如,缓冲溶液、矿脂(petrolatum)、二甲基亚砷或矿物油)。

[0645] 在一些实施方案中,将复合物或其组分(例如,寡核苷酸或抗体)冻干用于延长其保质期,并随后在使用(例如,施用于对象)之前制成溶液。因此,包含本文中所述的复合物或其组分的组合物中的赋形剂可以是冻干保护剂(例如,甘露醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或崩解温度调节剂(例如,右旋糖酐、ficoll或明胶)。

[0646] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成与其预期施用途径相容。施用途径的一些实例包括肠胃外施用,例如静脉内、皮内、皮下施用。通常来说,施用途径是静脉内或皮下的。

[0647] 适用于可注射使用的药物组合物包含无菌水溶液(在具有水溶性时)或分散体,以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),及其合适的混合物。在一些实施方案中,组合物中的制剂包含等张剂,例如糖、多元醇例如甘露醇、山梨醇以及氯化钠。无菌可注射溶液可通过将所需量的复合物与以上列举的成分之一或组合(根据需要)一起并入选定的溶剂中,然后过滤灭菌来制备。

[0648] 在一些实施方案中,组合物可包含至少约0.1%的复合物或其组分,或者更多,尽管活性成分的百分比可为总组合物的重量或体积的约1%至约80%或更多。本领域技术人员将考虑制备这样的药物制剂的因素例如溶解性、生物利用度、生物学半衰期、施用途径、产品保质期以及其他药理学考虑因素,并且因此多种剂量和治疗方案可以是期望的。

[0649] IV. 使用/治疗方法

[0650] 本文中所述的包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物在治疗患有肌养蛋白病例如迪谢内肌营养不良的对象中是有效的。在一些实施方案中,复合物包含分子载荷,所述分子载荷是寡核苷酸,例如促进由突变DMD等位基因表达的前体mRNA外显子跳读的反义寡核苷酸。

[0651] 在一些实施方案中,对象可以是人对象、非人灵长类对象、啮齿动物对象或任何合适的哺乳动物对象。在一些实施方案中,对象可患有迪谢内肌营养不良或其他肌养蛋白病。在一些实施方案中,对象具有突变的DMD等位基因,其可任选地在DMD外显子中包含至少一个突变,所述突变导致移码突变并导致不正确的RNA剪接/加工。在一些实施方案中,对象患有严重肌养蛋白病的症状,例如肌肉萎缩或肌肉损失。在一些实施方案中,对象具有肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK)血清浓度的无症状提高和/或(例如,和)伴随有肌红蛋白尿的肌肉痉挛。在一些实施方案中,对象患有进行性肌肉疾病,例如迪谢内肌营养不良或贝克肌营养不良或DMD相关扩张型心肌病(DCM)。在一些实施方案中,对象不患有肌养蛋白病的症状。

[0652] 在一些实施方案中,对象在DMD基因中具有适合于外显子45跳读的突变。在一些实施方案中,本文中所述的包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物有效地治疗在DMD基因中具有适合于外显子45跳读的突变的对象。在一些实施方案中,复合物包含分子载荷,所述分子载荷是寡核苷酸,例如促进前体mRNA外显子45跳读的反义寡核苷酸,例如在由突变DMD基因编码的前体mRNA中(例如,可跳读外显子45的突变的DMD基因)。

[0653] 本公开内容的一个方面包括涉及向对象施用有效量的本文中所述的复合物的方法。在一些实施方案中,可向有治疗需要的对象施用有效量的包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物。在一些实施方案中,可通过合适的途径施用包含如本文中所述的复合物的药物组合物,所述途径可包括静脉内施用,例如作为推注(bolus)或通过一段时间内的连续输注。在一些实施方案中,可通过肌内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内或鞘内途径进行施用。在一些实施方案中,药物组合物可以是固体形式、水性形式或液体形式。在一些实施方案中,可将水性或液体形式雾化或冻干。在一些实施方案中,雾化或冻干形式可用水溶液或液体溶液重构。

[0654] 用于静脉内施用的组合物可包含多种载体,例如植物油、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乳酸乙酯、碳酸乙酯、豆蔻酸异丙酯、乙醇以及多元醇(甘油、丙二醇、液体聚乙二醇

等)。对于静脉内注射,水溶性抗体可通过滴注方法施用,通过该方法输注包含抗体和生理学上可接受的赋形剂的药物制剂。生理学上可接受的赋形剂可包括,例如5%右旋糖、0.9%盐水、林格液(Ringer's solution)或其他合适的赋形剂。可将肌肉制剂,例如抗体的合适可溶性盐形式的无菌制剂溶解在药用赋形剂例如注射用水、0.9%盐水或5%葡萄糖溶液中并施用。

[0655] 在一些实施方案中,包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物通过位点特异性或局部递送技术施用。这些技术的一些实例包括复合物的可植入储库源、局部递送导管、位点特异性载体、直接注射或直接应用。

[0656] 在一些实施方案中,包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物以赋予对象治疗作用的有效浓度施用。如本领域技术人员所公认的,有效量根据疾病的严重程度、所治疗对象的独特特征(例如年龄、身体状况、健康或体重)、治疗的持续时间、任何同时治疗的性质、施用途径和相关因素而变化。这些相关因素是本领域技术人员已知的,并且仅通过常规实验即可解决。在一些实施方案中,有效浓度是被认为对患者安全的最大剂量。在一些实施方案中,有效浓度将是提供最大效力的最低的可能浓度。

[0657] 经验考虑因素(例如复合物在对象中的半衰期)通常将有助于确定用于治疗的药物组合物的浓度。施用频率可凭经验确定和调整以使治疗效力最大化。

[0658] 可使用任何合适的方法评估治疗的效力。在一些实施方案中,治疗的效力可如下进行评估:通过对与肌养蛋白病相关的症状(例如肌肉萎缩或肌无力)的观察结果进行的评价,通过对象的自我报告结局(例如移动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁)的测度,或通过生活质量指标(例如寿命)。

[0659] 在一些实施方案中,将包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的本文中所述的复合物的药物组合物以相对于对照(例如治疗之前基因表达的基线水平)足以调节至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%的靶基因活性或表达的有效浓度施用于对象。

[0660] 另外的实施方案

[0661] 1.复合物,其包含与分子载荷共价连接的抗转铁蛋白受体1(TfR1)抗体,所述分子载荷被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子45的跳读,其中所述抗TfR1抗体是表2至7中任一者中鉴定的抗体。

[0662] 2.实施方案1所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0663] (i)SEQ ID NO:33的重链互补决定区1(CDR-H1)、SEQ ID NO:34的重链互补决定区2(CDR-H2)、SEQ ID NO:35的重链互补决定区3(CDR-H3)、SEQ ID NO:36的轻链互补决定区1(CDR-L1)、SEQ ID NO:37的轻链互补决定区2(CDR-L2)和SEQ ID NO:32的轻链互补决定区3(CDR-L3);

[0664] (ii)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:8的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0665] (iii)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:20的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0666] (iv)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:24的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0667] (v) SEQ ID NO:51的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;

[0668] (vi) SEQ ID NO:64的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;或者

[0669] (vii) SEQ ID NO:67的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3。

[0670] 3. 实施方案1或实施方案2所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0671] (i) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH);和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0672] (ii) 含有与SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0673] (iii) 含有与SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0674] (iv) 含有与SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0675] (v) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0676] (vi) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0677] (vii) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0678] (viii) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:78具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0679] (ix) 含有与SEQ ID NO:79具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;或者

[0680] (x) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL。

[0681] 4. 实施方案1至3中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0682] (i) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

[0683] (ii) 含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0684] (iii) 含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0685] (iv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0686] (v) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0687] (vi) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的

VL;

[0688] (vii) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0689] (viii) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL;

[0690] (ix) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL;或者

[0691] (x) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0692] 5. 实施方案1至4中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、Fv或全长IgG。

[0693] 6. 实施方案5所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段。

[0694] 7. 实施方案6所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0695] (i) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0696] (ii) 含有与SEQ ID NO:97具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0697] (iii) 含有与SEQ ID NO:98具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0698] (iv) 含有与SEQ ID NO:99具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0699] (v) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0700] (vi) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0701] (vii) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0702] (viii) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:93具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0703] (ix) 含有与SEQ ID NO:103具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;或者

[0704] (x) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链。

[0705] 8. 实施方案6或实施方案7所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0706] (i) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;

[0707] (ii) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;

[0708] (iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序

列的轻链；

[0709] (iv) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链；

[0710] (v) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链；

[0711] (vi) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链；

[0712] (vii) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链；

[0713] (viii) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链；

[0714] (ix) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链；或者

[0715] (x) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0716] 9. 实施方案1至8中任一项所述的复合物，其中所述抗TfR1抗体不与转铁蛋白受体1的转铁蛋白结合位点特异性结合和/或其中所述抗TfR1抗体不抑制转铁蛋白与转铁蛋白受体1的结合。

[0717] 10. 实施方案1至9中任一项所述的复合物，其中所述分子载荷包含寡核苷酸。

[0718] 11. 实施方案10所述的复合物，其中所述寡核苷酸促进DMD前体RNA中反义介导的外显子跳读。

[0719] 12. 实施方案10或11所述的复合物，其中所述寡核苷酸包含与DMD前体mRNA的剪接特征互补的区域。

[0720] 13. 实施方案12所述的复合物，其中所述剪接特征是DMD前体mRNA的外显子剪接增强子(ESE)。

[0721] 14. 实施方案13所述的复合物，其中所述剪接特征在DMD前体mRNA的外显子45中，任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:885至912中任一者的序列。

[0722] 15. 实施方案12所述的复合物，其中所述剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点。

[0723] 16. 实施方案15所述的复合物，其中所述剪接特征跨越DMD前体mRNA的外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中、跨越内含子44与外显子45的连接处、跨越外显子45与内含子45的连接处、在内含子45中或跨越内含子45与外显子46的连接处，任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:880至884和913至916中任一者的序列。

[0724] 17. 实施方案12至16中任一项所述的复合物，其中所述互补区包含与所述剪接特征互补的至少4个连续核苷。

[0725] 18. 实施方案1至9中任一项所述的复合物，其中所述分子载荷包含寡核苷酸，所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的序列或包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列，其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代，并且每个U可独立且任选地用T替代。

- [0726] 19. 实施方案10至18中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个经修饰核苷间键联。
- [0727] 20. 实施方案19所述的复合物,其中所述至少一个经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯键联。
- [0728] 21. 实施方案10至20中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷。
- [0729] 22. 实施方案21所述的复合物,其中所述一个或更多个经修饰核苷是2'-经修饰核苷。
- [0730] 23. 实施方案10至18中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。
- [0731] 24. 实施方案1至23中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过可切割接头与所述分子载荷共价连接。
- [0732] 25. 实施方案24所述的复合物,其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。
- [0733] 26. 实施方案1至25中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过与抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与分子载荷共价连接。
- [0734] 27. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗TfR1抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子45的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的区域。
- [0735] 28. 实施方案27所述的复合物,其中抗TfR1抗体是表2至7中任一者中鉴定的抗体。
- [0736] 29. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗TfR1抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子45的跳读,其中所述寡核苷酸包含与DMD前体mRNA的剪接特征互补的区域。
- [0737] 30. 靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的区域。
- [0738] 31. 实施方案30所述的寡核苷酸,其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至399中任一者互补的至少15个连续核苷。
- [0739] 32. 实施方案30或31所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:400至879中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。
- [0740] 33. 向细胞递送分子载荷的方法,所述方法包括使细胞与实施方案1至26中任一项所述的复合物接触。
- [0741] 34. 向细胞递送寡核苷酸的方法,所述方法包括使细胞与实施方案27至29中任一项所述的复合物接触。
- [0742] 35. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使细胞与有效用于促进分子载荷内化至细胞的量的实施方案1至26中任一项所述的复合物接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。
- [0743] 36. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使细胞与有效用于促进寡核苷酸内化至细胞的量的实施方案27至29中任一项所述的复合物接触,任选地其中

所述细胞是肌细胞。

[0744] 37. 实施方案35或36所述的方法,其中所述细胞是体外的。

[0745] 38. 实施方案35或36所述的方法,其中所述细胞在对象中。

[0746] 39. 实施方案38所述的方法,其中所述对象是人。

[0747] 40. 实施方案39所述的方法,其中所述对象具有适合于外显子45跳读的DMD基因。

[0748] 41. 实施方案35至40中任一项所述的方法,其中所述肌养蛋白是截短的肌养蛋白。

[0749] 42. 治疗具有与肌养蛋白病相关的突变DMD等位基因的对象的方法,所述方法包括向对象施用有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物。

[0750] 43. 促进细胞中DMD前体mRNA转录物的外显子45跳读的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物接触。

[0751] 44. 治疗具有与肌养蛋白病相关的突变DMD等位基因的对象的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物。

[0752] 实施例

[0753] 实施例1. 迪谢内肌营养不良患者肌管中抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性

[0754] 在该研究中,评价了包含与DMD外显子51跳读反义寡核苷酸(ASO)共价连接的抗TfR1 Fab(3M12 VH4/Vκ3)的抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性。DMD外显子51跳读ASO是长度为30个核苷酸的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO),并靶向具有序列TGGAGGT(SEQ ID NO:974)的DMD外显子51中的ESE。将在DMD基因中携带外显子52缺失的永生化人成肌细胞解冻,并以1e6个细胞/烧瓶的密度接种在Promocell骨骼细胞生长培养基(含5%FBS和1×Pen-Strep)中,并使其生长至汇合。一旦汇合,就将细胞进行胰蛋白酶化并通过离心进行沉淀,并重悬于新鲜的Promocell骨骼细胞生长培养基中。对细胞进行计数,并将细胞以50,000个细胞/孔的密度接种到经基质胶(Matrigel)包被的96孔板中。使细胞恢复24小时。通过抽吸生长培养基并用不含血清的分化培养基进行替代来诱导细胞分化成肌管。然后用10 μM ASO的DMD外显子51跳读寡核苷酸(未与抗体共价连接-“裸”)或10 μM ASO当量的与DMD外显子51跳读寡核苷酸共价连接的抗TfR1 Fab(3M12 VH4/Vκ3)处理细胞。将细胞与测试品一起孵育十天,然后从96孔板收获总RNA。对75ng总RNA进行cDNA合成,并进行突变特异性PCR以评价细胞中外显子51跳读的程度。将突变特异性PCR产物在4%琼脂糖凝胶上运行,并使用SYBR gold使其显现。使用密度测定来计算跳读和未跳读的扩增子的相对量,并将外显子跳读以外显子51跳读的扩增子除以存在的扩增子总量的比确定:

$$[0755] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读的扩增子}}{(\text{跳读的扩增子} + \text{未跳读的扩增子})} * 100.$$

[0756] 结果表明,在患者肌管中,与裸DMD外显子51跳读寡核苷酸相比,缀合物引起外显子跳读增强(图1)。这表明抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3使得缀合物能够细胞内化到肌细胞中,这导致肌细胞中外显子51跳读寡核苷酸的活性。类似地,抗TfR1抗体(例如,抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3)可以使包含与其他外显子跳读寡核苷酸(例如,本文中提供的外显子跳读寡核苷酸,例如外显子45跳读寡核苷酸)共价连接的抗TfR1抗体的缀合物能够内化到肌细胞中,并促进外显子跳读寡核苷酸在肌细胞中的活性。

[0757] 实施例2. 食蟹猴中抗TfR1 Fab-ASO缀合物的体内外显子跳读活性

[0758] 抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3与实施例1中使用的DMD外显子51跳读反义寡核苷酸

(ASO) 共价连接。在健康的非人灵长类中体内测试缀合物的外显子跳读活性。在第1天和第8天,通过静脉内输注向原初雄性食蟹猴(每组n=4至5只)施用两剂的载剂、30mg/kg的裸ASO(即,未与抗体共价连接),或122mg/kg与DMD外显子51跳读寡核苷酸共价连接的抗TfR1 Fab (3M12 VH4/Vκ3) (30mg/kg ASO当量)。在施用第一剂之后2周或4周处死动物并收获组织。使用Promega **Maxwell**®RSC仪器从组织样品中收集总RNA,并使用qScript cDNA SuperMix进行cDNA合成。使用终点PCR进行外显子51跳读的评估。

[0759] 将PCR产物的毛细管电泳用于评估外显子跳读,并且使用下式计算外显子51跳读%:

$$[0760] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读带的摩尔浓度}}{\text{跳读带的摩尔浓度} + \text{未跳读带的摩尔浓度}} * 100.$$

[0761] 经计算的外显子51跳读的结果在表10中示出。

[0762] 表10. 食蟹猴中DMD mRNA的外显子51跳读

时间	2周			4周	
	载剂	裸ASO <sup>a</sup>	缀合物	裸ASO <sup>a</sup>	缀合物
缀合物剂量 <sup>b</sup>	0	n/a	122	n/a	122
ASO剂量 <sup>c</sup>	0	30	30	30	30
四头肌 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	1.216 (1.083)	4.906 (3.131)	0.840 (1.169)	1.708 (1.395)
膈肌 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	1.891 (2.911)	7.315 (1.532)	0.717 (1.315)	9.225 (4.696)
心脏 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	0.043 (0.096)	3.42 (1.192)	0.00 (0.00)	4.525 (1.400)
二头肌 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	0.607 (0.615)	3.129 (0.912)	1.214 (1.441)	4.863 (3.881)
胫骨前肌 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	0.699 (0.997)	1.042 (0.685)	0.384 (0.615)	0.816 (0.915)
腓肠肌 <sup>d</sup>	0.00 (0.00)	0.388 (0.573)	2.424 (2.329)	0.00 (0.00)	5.393 (2.695)

[0764] <sup>a</sup>ASO=反义寡核苷酸。

[0765] <sup>b</sup>缀合物剂量作为mg/kg的抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物列出。

[0766] <sup>c</sup>ASO剂量作为mg/kg的ASO或抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO剂量的ASO当量列出。

[0767] <sup>d</sup>外显子跳读值是外显子51跳读的平均%,其中括号中为标准偏差(n=5)。

[0768] 还使用杂交ELISA利用与ASO序列互补的探针对组织ASO累积进行定量。生成标准曲线并从该标准曲线的线性回归推导出ASO水平(以ng/g计)。与施用裸ASO相比,在施用抗TfR1 Fab VH4/Vκ3-ASO缀合物之后,ASO以更高水平分布到所有评价的组织。在施用第一剂之后2周和4周,在所有评价的组织中,静脉内施用裸ASO导致ASO水平接近背景水平。抗TfR1 Fab VH4/Vκ3-ASO缀合物的施用导致在第一次给药之后2周,ASO以以下排列顺序分布在评价的组织中:心脏>膈肌>二头肌>四头肌>腓肠肌>胫骨前肌。还评估了组织浓度的持续时间。四头肌、二头肌和膈肌中的ASO浓度在评价的时间段(2至4周)内下降小于50%,而心脏、胫骨前肌和腓肠肌中的ASO水平几乎保持不变(表11)。这表明抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3使得缀合物能够在体内细胞内化到肌细胞中,这导致肌细胞中外显子跳读寡核苷酸的活性。类似地,体内抗TfR1抗体(例如,抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3)可以使得包含与其他外显子跳

读寡核苷酸(例如,本文中提供的外显子跳读寡核苷酸,例如外显子45跳读寡核苷酸)共价连接的抗TfR1抗体的缀合物能够内化到肌细胞中,并促进外显子跳读寡核苷酸在肌细胞中的活性。

[0769] 表11.食蟹猴中DMD外显子51跳读ASO的组织分布

时间	2周			4周	
组	载剂	裸 ASO <sup>a</sup>	缀合物	裸 ASO <sup>a</sup>	缀合物
缀合物剂量 <sup>b</sup>	0	n/a	122	n/a	122
ASO剂量 <sup>c</sup>	0	30	30	30	30
四头肌 <sup>d</sup>	0 (59.05)	696.8 (868.15)	2436 (954.0)	197 (134)	682 (281)
膈肌 <sup>d</sup>	0± (144.3)	580.02 (360.11)	6750 (2256)	60 (120)	3131 (1618)
心脏 <sup>d</sup>	0 (396.03)	1449 (1337)	27138 (6315)	943 (1803)	30410 (9247)
二头肌 <sup>d</sup>	0 (69.58)	615.63 (335.17)	2840 (980.31)	130 (80)	1326 (623)
胫骨前肌 <sup>d</sup>	0 (76.31)	564.71 (327.88)	1591 (253.50)	169 (110)	1087 (514)
腓肠肌 <sup>d</sup>	0 (41.15)	705.47 (863.75)	2096 (474.04)	170 (69)	1265 (272)

[0771] <sup>a</sup>ASO=反义寡核苷酸。

[0772] <sup>b</sup>缀合物剂量作为mg/kg的抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物列出。

[0773] <sup>c</sup>ASO剂量作为mg/kg的ASO或抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物剂量的ASO当量列出。

[0774] <sup>d</sup>ASO值是组织中ASO的平均浓度(以ng/g计),其中括号中为标准偏差(n=5)。

[0775] 实施例3.反义寡核苷酸的外显子45跳读活性

[0776] 将永生化的成人成肌细胞解冻,并以1e6个细胞/烧瓶的密度接种在Promocell骨骼细胞生长培养基(含5%FBS和1×Pen-Strep)中,并使其生长至汇合。一旦汇合,就将细胞进行胰蛋白酶化并通过离心进行沉淀,并重悬在新鲜Promocell骨骼细胞生长培养基中。对细胞进行计数,并将细胞以50,000个细胞/孔的密度接种到经基质胶包被的96孔板中。使细胞恢复24小时。通过抽吸生长培养基并用不含血清的分化培养基替代来诱导细胞分化成肌管。然后用包含表12中提供的核碱基序列的DMD外显子45跳读寡核苷酸(ASO;未与抗体共价连接-“裸”)以10μM ASO处理细胞。外显子45跳读ASO是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。将细胞与测试品一起孵育十天,然后从96孔板收获总RNA。对75ng总RNA进行cDNA合成,并进行PCR以评价细胞中外显子45跳读的程度。使用毛细管电泳和UV检测来测量PCR产物。计算摩尔浓度并确定跳读和未跳读的扩增子的相对量。根据下式,将外显子跳读以外显子45跳读的扩增子除以存在的扩增子总量的比确定:

$$[0777] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读扩增子}}{(\text{跳读扩增子} + \text{未跳读扩增子})} * 100$$

[0778] 表12.ASO的外显子45跳读活性

[0779]	ASO序列	SEQ ID NO:	%外显子45跳读
--------	-------	------------	----------

TTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCA	720	100
TTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAA	716	100
TACTGGCATCTGTTTTTGAGGA	760	81.97831
CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	691	99.59011
CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	677	98.68205
CCAATGCCATCCTGGAGTTC	692	98.51852
CCAATGCCATCCTGGAGTTCC	688	98.14503
GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	697	98.06374
CCCAATGCCATCCTGGAGTTC	693	96.36427
AATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	675	95.96277

[0780] 等同方案和术语

[0781] 本文中举例说明性地描述的公开内容可在不存在本文中未具体公开的任何一个或更多个要素、一个或更多个限制的情况下适当地实践。因此,例如,在本文中的每种情况下,术语“包含/包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任一个可用其他两个术语中的任一个替换。已采用的术语和表达作为描述而非限制的术语使用,并且使用这样的术语和表达不旨在排除所示出和所描述的特征的任何等同形式或其一部分,而是应认识到,在所公开内容的范围内可进行多种修改。因此,应理解,尽管已通过一些优选的实施方案、任选的特征具体公开了本公开内容,但是本领域技术人员可获取本文中所公开概念的修改和变化,并且这样的修改和变化被认为是在本公开内容的范围内。

[0782] 另外,在根据马库什组 (Markush group) 或其他替代组描述本公开内容的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,本公开内容也因此以马库什组或其他组的任何个体成员或成员亚组的方式描述。

[0783] 应理解,在一些实施方案中,在描述寡核苷酸或其他核酸的结构时可参考序列表中所示的序列。在这样的实施方案中,实际的寡核苷酸或其他核酸与指定序列相比可具有一个或更多个替代核苷酸或核苷(例如,DNA核苷的RNA对应物或RNA核苷的DNA对应物)和/或者(例如,和)一个或更多个经修饰核苷酸/核苷和/或者(例如,和)一个或更多个经修饰核苷间键联和/或者(例如,和)一个或更多个其他修饰,同时保留与指定序列基本相同或相似的互补特性。

[0784] 除非在本文中另外指明或与上下文明显矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求的上下文中)使用没有数量词修饰的名词将被解释为一个/种或更多个/种。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”将被解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。除非本文中另外指明,否则本文中值范围的记载仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值均被并入说明书中,如同其在本文中被单独记载一样。除非在本文中另外指明或在其他情况下与上下文明显矛盾,否则本文中所述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。除非另有说明,否则本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的使用仅仅旨在更好地说明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的语言均不应被解释为表示对本发明的实践必要的任何未要求保护的要素。

[0785] 本文中描述了本发明的一些实施方案。在阅读前述说明之后,那些实施实施方案

的变化方案对于本领域普通技术人员可变得明显。

[0786] 本发明人预期技术人员在适当时采用这样的变化方案,并且本发明人希望以除本文中具体描述的之外的方式实践本发明。因此,如适用法律所允许的,本发明包括在此所附权利要求中记载的主题的所有修改方案和等同方案。此外,除非在本文中另外指明或在其他情况下与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖其所有可能变化方案中的上述要素的任何组合。本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能够确定本文中所述的本发明的具体实施方案的许多等同方案。这样的等同方案旨在由所附权利要求书涵盖。

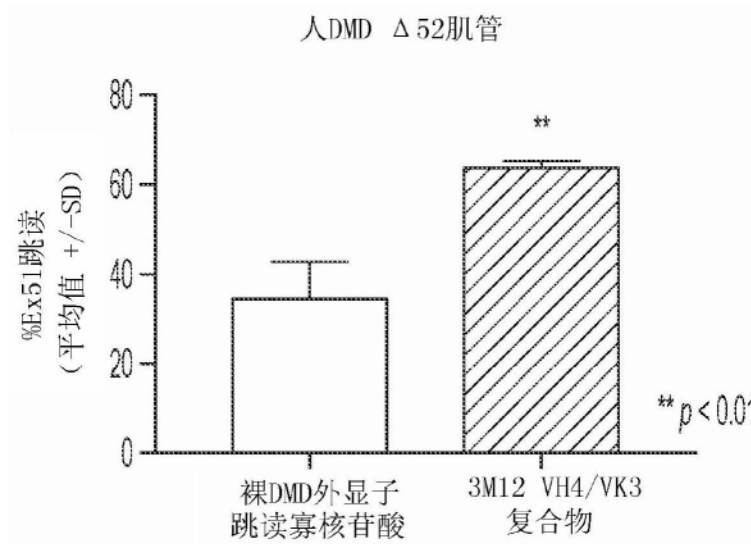


图1