



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월31일

(11) 등록번호 10-2149571

(24) 등록일자 2020년08월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1138 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7032650
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월01일
심사청구일자 2020년03월09일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월23일
- (65) 공개번호 10-2017-0002471
- (43) 공개일자 2017년01월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/028887
- (87) 국제공개번호 WO 2015/168618
국제공개일자 2015년11월05일
- (30) 우선권주장
61/987,470 2014년05월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2007524373 A
JP2011505425 A
JP2013541334 A
JP2011217754 A
- (73) 특허권자
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤 코트
- (72) 발명자
프라카쉬, 타즈하, 피.
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
세쓰, 퍼넛, 피.
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 성장 호르몬 수용체 발현을 조절하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은, 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 표적화된 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드를 사용한 과잉의 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/555 (2017.08)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)

(72) 발명자

스웨이즈, 에릭, 이.

미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855

바넷, 산제이

미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855

프레이어, 수잔, 엠.

미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855

부이, 후인-호아

미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855

(30) 우선권주장

62/061,071 2014년10월07일 미국(US)

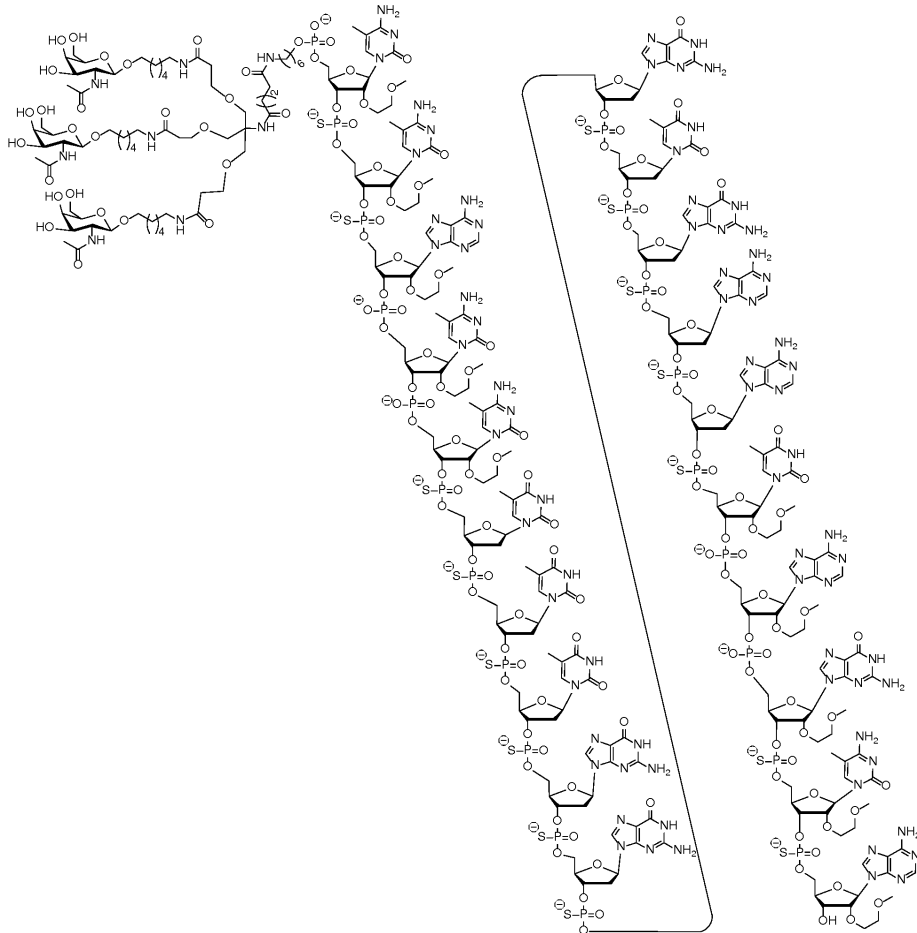
62/082,511 2014년11월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학 구조를 갖는 화합물:



청구항 2

제1항의 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 중 적어도 하나를 포함하는, 말단 비대증(acromegaly) 또는 거인증(gigantism) 치료용 제약 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본원은 전자 형태의 서열목록과 함께 출원되었다. 서열목록은 그 크기가 1.29 MB인 파일명 BIOL0253WOSEQ_ST25.txt (2015년 4월 27일에 만들어짐)로서 제공되어 있다. 서열목록의 전자 형태의 정보는 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

[0003] 분야

[0004] 본 발명은, 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 표적화된 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드를 사용한 과잉의 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

배경 기술

[0005] 성장 호르몬은 뇌하수체에서 생성되고, 다수의 세포 유형에서 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 결합하는 혈류로 분비되어, 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1)의 생성을 야기한다. IGF-1는 주로 간에서 생성되나, 또한 지방 조직 및 신장 내에서도 생성되며, 혈류로 분비된다. 몇몇 장애, 예컨대 말단비대증 및 거인증은 혈장 및/또는 조직 내에서의 상승된 성장 호르몬 수준 및/또는 상승된 IGF-I 수준과 연관된다.

[0006] 성장 호르몬의 과잉 생성은 질환, 예컨대 말단비대증 또는 거인증을 야기할 수 있다. 말단비대증 및 거인증은 과잉 성장 호르몬과 연관되며, 종종 뇌하수체 종양에 의하여 야기되고, 전세계적으로 백만명당 40-50명에게 영향을 미치며, 미국 및 유럽 각각에서 약 15,000명의 환자가 있고, 연간 발생을 또한 백만명 당 약 4-5명이다. 말단비대증 및 거인증은, 손과 발의 비정상적인 성장 및 안면 특징에서의 앙상한(bony) 변화를 초기 특징으로 한다. 성장 연관된 결과 중 다수는 혈청 IGF-1의 상승된 수준에 의하여 매개된다.

[0007] 요약

[0008] 본원에서 제공된 구현에는, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 방법, 화합물, 및 조성물과 연관된다. 본원에서 제공된 몇몇 구현에는 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 표적화된 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다. 몇몇 구현에는 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 표적화된 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드를 갖는 말단비대증의 치료, 예방, 또는 개선에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 전술된 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명 모두는 단지 예시적이고 설명적인 것이며, 청구될 때 본 발명을 제한하지 않음이 이해되어야 한다. 본원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않으면 복수를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않으면 "및/또는"를 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함된"의 사용은 제한적인 것이 아니다. 또한, 용어들 예컨대 "요소" 또는 "성분"은, 달리 구체적으로 언급되지 않으면 하나의 단위를 포함하는 요소 및 성분 둘 모두 및 1 초과와 하부단위를 포함하는 요소 및 성분을 포함한다.

[0010] 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직상의 목적을 위한 것이고, 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되지는 안 된다. 특히, 특허 출원, 기사, 서적 및 논문을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 본 출원에 인용된, 모든 문서 또는 문서들의 부분은, 임의의 목적을 위하여 이들의 전문이 참고로 명백하게 편입된다.

[0011] 달리 구체적인 정의가 제공되지 않으면, 본원에서 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 약효 및 약제학적 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 그것들의 절차 및 기술은 잘 알려져 있고 당해기술에서 통상적으로 사용된 것들이다. 표준 기술 화학적 합성, 및 화학적 분석을 위해 사용될 수 있다. 특정 그와 같은 기술 및 절차는 예를 들면 하기에서 발견될 수 있다: "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Edited by Sangvi and Cook, American Chemical Society, Washington D.C., 1994; "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21st edition, 2005; 및 "Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications" Edited by Stanley T. Crooke, CRC Press, Boca Raton, Florida; and Sambrook et al., "Molecular Cloning, A laboratory Manual," 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 (이들은 임의의 목적을 위해 참고로 본원에 편입되어 있음). 허용되는 경우, 본 개시내용에서 명세서에서 언급된 모

든 특허들, 적용, 공개 출원 및 다른 공보 및 다른 데이터는 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있다.

- [0012] 달리 지적되지 않으면, 하기 용어들은 하기 의미를 갖는다:
- [0013] 본원에서 사용된 바와 같이, "2'-F 뉴클레오시드"는 2' 위치에서 불소를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 2'-F 뉴클레오시드 중 불소는 (천연 리보오스의 OH를 대체하는) 리보 위치에 있다.
- [0014] "2'-O-메톡시에틸" (또한 2'-MOE 및 2'-O(CH₂)₂-OCH₃)은 푸라노스 환의 2' 위치의 O-메톡시-에틸 변형을 나타낸다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 당은 변형된 당이다.
- [0015] "2'-MOE 뉴클레오시드" (또한 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오시드)는 2'-MOE 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0016] "2'-치환된 뉴클레오시드"는 H 또는 OH 외에 2'-위치에서 치환기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 2'-치환된 뉴클레오시드는 이환식 뉴클레오시드가 아니다.
- [0017] "2'-치환된 당 모이어티"는 H 또는 OH 이외의 2'-위치에서 치환기를 포함하는 푸라노실을 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 2'-치환된 당 모이어티는 이환식 당 모이어티가 아니다 (즉, 2'-치환된 당 모이어티의 2'-치환기는 푸라노실 고리의 또 하나의 원자에 대해 가교를 형성하지 않는다).
- [0018] "3' 표적 부위"는 특정한 안티센스 화합물의 3'-모스트 (most) 뉴클레오티드에 대해서 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 나타낸다.
- [0019] "5' 표적 부위"는 특정한 안티센스 화합물의 5'-모스트 (most) 뉴클레오티드에 대해서 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 나타낸다.
- [0020] "5-메틸시토신"은 5' 위치에 부착된 메틸 기에 의해서 변형된 시토신을 의미한다. 5-메틸시토신은 변형된 핵염기이다.
- [0021] "약"은 값의 $\pm 10\%$ 이내인 것을 의미한다. 예를 들어, "화합물은 GHR 억제剂的 적어도 약 70%만큼 영향을 미칠 수 있다"라고 언급된 경우에, 이것은 GHR 수준이 60% 및 80% 범위 내로 억제될 수 있음을 시사한다.
- [0022] "투여" 또는 "투여하는 것"은 본원에 제공된 안티센스 화합물을 대상체에 도입하여 이의 의도된 기능을 수행하는 경로를 의미한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 비제한적으로 비경구 투여, 예컨대 피하, 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주사를 포함한다.
- [0023] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"은, 최대 24 개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 곧은 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, n-헥실, 옥틸, 데실, 도데실 등. 알킬기는 전형적으로 1 내지 약 24 개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 1 내지 약 12의 탄소 원자 (C₁-C₁₂ 알킬)를 포함하고, 1 내지 약 6 개의 탄소 원자가 더 바람직하다.
- [0024] 본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"은, 최대 24 개의 탄소 원자를 함유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 곧은 또는 분지된 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 알케닐 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 디엔 예컨대 1,3-부타디엔 등. 알케닐 그룹은 전형적으로 2 내지 약 24 개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 2 내지 약 12의 탄소 원자를 포함하고 2 내지 약 6 개의 탄소 원자가 더 바람직하다. 알케닐 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 1 이상의 추가 치환기 그룹을 임의로 포함할 수 있다.
- [0025] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬닐"은, 최대 24 개의 탄소 원자를 함유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 곧은 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬닐 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 등. 알킬닐 그룹은 전형적으로 2 내지 약 24 개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 2 내지 약 12의 탄소 원자를 포함하고 2 내지 약 6 개의 탄소 원자가 더 바람직하다. 알킬닐 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 1 이상의 추가 치환기 그룹을 임의로 포함할 수 있다.
- [0026] 본원에서 사용된 바와 같이, "아실"은, 유기산으로부터 하이드록실 그룹의 제거에 의해 형성될 라디칼을 의미하고 일반식 -C(O)-X (여기서 X은 전형적으로 지방족, 지환족 또는 방향족임)을 갖는다. 예들은 지방족 카보닐, 방향족 카보닐, 지방족 설폰일, 방향족 설폰일, 지방족 설피닐, 방향족 포스페이트, 지방족 포스페이트 등을 포함한다. 아실 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.

- [0027] 본원에서 사용된 바와 같이, "지환족"은 고리형 환계를 의미하고, 상기 환은 지방족이다. 환계는 1 이상의 환을 포함할 수 있고, 여기서 적어도 하나의 환은 지방족이다. 바람직한 지환족은 고리 중 약 5 내지 약 9 개의 탄소 원자를 갖는 환을 포함한다. 지환족은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.
- [0028] 본원에서 사용된 바와 같이, "지방족"은 최대 24 개의 탄소 원자를 함유하는 곧은 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 의미하고, 상기 임의의 2 개의 탄소 원자 사이의 포화는 단일, 이중 또는 삼중결합이다. 지방족 그룹은 바람직하게는 1 내지 약 24 개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 1 내지 약 12의 탄소 원자를 함유하고, 1 내지 약 6 개의 탄소 원자가 더 바람직하다. 지방족 그룹의 곧은 또는 분지된 사슬은 질소, 산소, 황 및 인을 포함하는 1 이상의 헤테로원자로 방해될 수 있다. 헤테로원자에 의해 방해된 그와 같은 지방족 그룹은 비제한적으로, 폴리알콕시, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜, 폴리아민, 및 폴리이민을 포함한다. 지방족 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.
- [0029] 본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시"는 알킬 그룹과 산소 원자 사이에 형성된 라디칼을 의미하고, 상기 산소 원자는 알콕시 그룹을 모 분자에 부착하도록 사용된다. 알콕시 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, *n*-펜톡시, 네오펜톡시, *n*-헥소시 등. 알콕시 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.
- [0030] 본원에서 사용된 바와 같이, "아미노알킬"은 아미노 치환된 C_1 - C_{12} 알킬 라디칼을 의미한다. 라디칼의 알킬부는 모 분자와 공유 결합을 형성한다. 아미노 그룹은 임의의 위치에 있을 수 있고 아미노알킬 그룹은 알킬 및/또는 아미노 부분에서 추가 치환기 그룹으로 치환될 수 있다.
- [0031] 본원에서 사용된 바와 같이, "아랄킬" 및 "아릴알킬"은 C_1 - C_{12} 알킬 라디칼에 공유 결합된 방향족 그룹을 의미한다. 수득한 아랄킬 (또는 아릴알킬) 그룹의 알킬 라디칼 부는 모 분자와 공유 결합을 형성한다. 예는 제한 없이, 벤질, 페네틸 등을 포함한다. 아랄킬 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 알킬, 아릴, 또는 라디칼 그룹을 형성하는 둘 모두 그룹에 부착된 추가 치환기 그룹을 임의로 포함할 수 있다.
- [0032] 본원에서 사용된 바와 같이, "아릴" 및 "방향족"은 1 이상의 방향족 환을 갖는, 단환 또는 다환식 탄소환식 환계 라디칼을 의미한다. 아릴 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 이데닐 등. 바람직한 아릴 환계는 1 이상의 고리 중 약 5 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.
- [0033] "개선"은 연관된 질환, 장애 또는 병태의 적어도 하나의 지표, 징후 또는 증상을 약화시키는 것을 나타낸다. 특정 구현예에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 진행에 있어서의 지연 또는 둔화를 포함한다. 지표의 중증도는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지되어 있는 주관적 또는 객관적 척도에 의해서 결정될 수 있다.
- [0034] "동물"은 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 및 원숭이 및 침팬지를 포함한 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 비-인간 영장류를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 인간 또는 비-인간 동물을 나타낸다.
- [0035] "안티센스 활성"은 안티센스 화합물의 그의 표적 핵산에 대한 혼성화에 기인할 수 있는 임의의 검출 가능하거나 측정 가능한 활성을 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해서 암호화된 단백질의 양 또는 발현의 감소이다.
- [0036] "안티센스 화합물"은 수소 결합을 통해서 표적 핵산에 대한 혼성화를 겪을 수 있는 올리고머 화합물을 의미한다. 안티센스 화합물의 예시는 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, shRNA, ssRNA, 및 점유도-기반 화합물을 포함한다.
- [0037] "안티센스 억제"는 안티센스 화합물의 부재 하에서의 표적 핵산 수준에 비해, 표적 핵산에 대해 상보적인 안티센스 화합물의 존재 하에서의 표적 핵산 수준의 감소를 의미한다.
- [0038] "안티센스 기전"은 표적 핵산을 갖는 화합물의 혼성화를 포함하는 모든 기전이며, 여기서 상기 혼성화의 결과 또는 효과는 예를 들어 전사 또는 스플라이싱을 포함하는 세포 기작의 수반된 스톨링(stalling)을 갖는 표적 저하 또는 표적 점유이다.
- [0039] "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산의 상응하는 영역 또는 분절에 대한 혼성화를 허용하는 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0040] "염기 상보성"은 표적 핵산 (즉, 혼성화)에서의 상응하는 핵염기를 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 핵염기

의 정확한 염기 짝짓기에 대한 능력을 지칭하며, 이는 상응하는 핵염기 사이의 왓슨-크릭, 후그스텐 또는 역방향 후그스텐 수소 결합에 의하여 매개된다.

- [0041] "이환식 당 모이어티"는 이환식 구조가 되는, 제2 환을 형성하기 위해 4 내지 7 원 고리의 2 개의 원자를 연결하는 가교를 포함하는 (비제한적으로 푸라노실을 포함하는) 4 내지 7 원 환을 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미한다. 특정 구현예에서, 4 내지 7 원 환은 당 고리이다. 특정 구현예에서 4 내지 7 원 환은 푸라노실이다. 특정 그와 같은 구현예에서, 가교는 푸라노실의 2'-탄소 및 4'-탄소를 연결한다.
- [0042] "이환식 핵산", 또는 "BNA", 또는 "BNA 뉴클레오시드"는 당 환의 두 개의 탄소 원자를 결합하는 가교를 포함하는 당 모이어티를 갖고, 이로써 이환식 환계를 형성하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 가교는 당 환의 4'-탄소 및 2' 탄소를 연결한다.
- [0043] "캡 (cap) 구조" 또는 "말단 캡 모이어티"는 안티센스 화합물의 어느 하나의 말단에 포함된 화학적 변형을 의미한다.
- [0044] "탄수화물"은 자연 발생 탄수화물, 변형된 탄수화물, 또는 탄수화물 유도체를 의미한다.
- [0045] "탄수화물 클러스터"는 스캐폴드 또는 링커 그룹에 부착된 하나 이상의 탄수화물 잔기를 갖는 화합물을 의미한다. (참고로, 예를 들면, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," *Bioconjugate Chemistry*, 2003, (14): 18-29 (이의 전문이 본원에 참조로 인용됨), 또는 Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, (47): 5798-5808 (탄수화물 콘주게이트 클러스터의 예시로)).
- [0046] "탄수화물 유도체"는 탄수화물을 개시 물질 또는 중간체로서 사용하여 합성될 수 있는 임의의 화합물을 의미한다.
- [0047] "cEt" 또는 "제한된 에틸"은 4'-탄소 및 2' 탄소를 연결하는 가교를 포함하는 이환식 당 모이어티를 의미하며, 이때 상기 가교는 하기 화학식: 4'-CH(CH₃)-O-2'를 갖는다.
- [0048] "제한된 에틸 뉴클레오시드" (또한 cEt 뉴클레오시드)는 4'-CH(CH₃)-O-2' 가교를 포함하는 이환식 당을 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0049] "화학적으로 구분되는 영역"은 특정 점에서 동일한 안티센스 화합물의 또 다른 영역과 화학적으로 상이한 안티센스 화합물의 영역을 나타낸다. 예를 들어, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오티드를 갖는 영역은 2'-O-메톡시에틸 변형이 없는 뉴클레오티드를 갖는 영역과 화학적으로 구분된다.
- [0050] "화학적 변형"은 자연 발생 대응물과 비교할 때 화합물에서 화학적 차이를 의미한다. 올리고뉴클레오티드의 화학적 변형은 뉴클레오시드 변형 (당 모이어티 변형 및 핵염기 변형 포함) 및 뉴클레오시드간 연결 변형을 포함한다. 올리고뉴클레오티드에 관하여, 화학적 변형은 핵염기 서열에서 단지 차이를 포함하지 않는다.
- [0051] "키메라 안티센스 화합물"은 적어도 두 개의 화학적으로 구분되는 영역을 갖고, 각 위치는 다수의 하부단위를 갖는 안티센스 화합물을 의미한다.
- [0052] "절단가능 결합"은 분열될 수 있는 임의의 화학 결합을 의미한다. 특정 구현예에서, 절단가능 결합은 하기 중으로부터 선택된다: 아마이드, 폴리아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 에스테르 하나 또는 둘 모두, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 디-설파이드, 또는 캡티드.
- [0053] "절단가능 모이어티"는 생리적 조건 하에서 분열될 수 있는 결합 또는 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 세포 또는 아-세포성 구획, 예컨대 용해소체 내에서 절단된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 내인성 효소, 예컨대 뉴클레아제에 의해 절단된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 1, 2, 3, 4, 또는 그 4 초과 절단가능 결합을 갖는 원자의 그룹을 포함한다.
- [0054] "공동-투여"는 개체에게 두 개 이상의 약제학적 제제를 투여하는 것을 의미한다. 두 개 또는 그 이상의 약제학적 제제는 단일 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있거나, 별개의 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있다. 두 개 또는 그 이상의 약제학적 제제 각각은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해서 투여될 수 있다. 공동-투여는 병행 또는 순차적 투여를 포함한다.

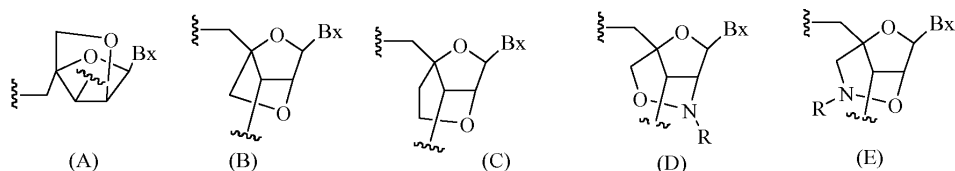
- [0055] "상보성"은 제1 핵산과 제2 핵산의 핵염기 사이의 짝짓기 능력을 의미한다.
- [0056] 본 명세서 전체에서, "포함하다" 또는 이것의 변형인 "포함하는" 등의 용어는 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 집합들을 포함한다는 뜻이나, 그 밖의 다른 요소, 정수, 또는 단계, 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 집합들이 배제된다는 뜻이 아님이 이해될 것이다.
- [0057] "콘주게이트" 또는 "콘주게이트 그룹"은 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물에 결합된 원자 또는 원자의 그룹을 의미한다. 일반적으로, 콘주게이트 그룹은 약동학적, 약력학적, 결합, 흡수, 세포성 분포, 세포성 흡수, 전하 및/또는 청소능 특성을 비제한적으로 포함하는, 부착된 화합물의 1 이상의 특성을 변형시킨다.
- [0058] 콘주게이트 그룹의 문맥 중 "콘주게이트 링커" 또는 "링커"는 임의의 원자 또는 원자의 그룹을 포함하고 (1) 올리고뉴클레오타이드를 콘주게이트 그룹의 또 하나의 부분 또는 (2) 콘주게이트 그룹의 2 이상의 부분에 공유 결합하는 콘주게이트 그룹의 구분을 의미한다.
- [0059] 콘주게이트 그룹은 올리고머 화합물 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 공유 결합을 형성하는 결합을 제공하는 라디칼로서 본원에서 보여진다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물 상의 부착점은 올리고머 화합물의 3' 말단 뉴클레오타이드의 3'-하이드록실 그룹의 3'-산소 원자이다. 특정 구현예에서 올리고머 화합물 상의 부착점은 올리고머 화합물의 5' 말단 뉴클레오타이드의 5'-하이드록실 그룹의 5'-산소 원자이다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물에 대한 부착을 형성하는 결합은 절단가능 결합이다. 특정 그와 같은 구현예에서, 그와 같은 절단가능 결합은 절단가능 모이어티의 모두 또는 일부를 구성한다.
- [0060] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 절단가능 모이어티 (예를 들면, 절단가능 결합 또는 절단가능 뉴클레오타이드) 및 탄수화물 클러스터 부분, 예컨대 GalNAc 클러스터 부분을 포함한다. 그와 같은 탄수화물 클러스터 부분은 하기를 포함한다: 표적 모이어티, 및 임의로, 콘주게이트 링커. 특정 구현예에서, 탄수화물 클러스터 부분은 리간드의 수 및 동일성에 의해 확인된다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 탄수화물 클러스터 부분은 3 개의 GalNAc 그룹을 포함하고 "GalNAc₃"로 칭한다. 특정 구현예에서, 탄수화물 클러스터 부분은 4 개의 GalNAc 그룹을 포함하고 "GalNAc₄"로 칭한다. (구체적인 연결기, 분지화 및 콘주게이트 링커 그룹을 갖는) 구체적인 탄수화물 클러스터 부분은 본원에서 기재되어 있고, 로마 숫자 그 다음 하첨자 "a"로 지정된다. 따라서 "GalNAc3-1_a"는 3 개의 GalNAc 그룹을 갖는 콘주게이트 그룹 및 구체적으로 확인된 연결기, 분지화 및 연결 그룹의 구체적인 탄수화물 클러스터 부분을 의미한다. 그와 같은 탄수화물 클러스터 단편은 절단가능 모이어티, 예컨대 절단가능 결합 또는 절단가능 뉴클레오타이드를 통해 올리고머 화합물에 부착된다.
- [0061] "콘주게이트 화합물"은 임의의 원자, 원자의 그룹, 또는 콘주게이트 그룹으로서 사용하기에 적당한 연결된 원자의 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 화합물은 약동학적, 약력학적, 결합, 흡수, 세포성 분포, 세포성 흡수, 전하 및/또는 청소능 특성을 비제한적으로 포함하는 1 이상의 특성을 보유하거나 부여할 수 있다.
- [0062] "인접 핵염기"는 서로에 대해 바로 인접한 핵염기를 의미한다.
- [0063] "제한된 에틸 뉴클레오타이드" 또는 cEt는 4'-CH(CH₃)-O-2' 가교를 포함하는 이환식 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0064] "데옥시뉴클레오타이드"는 자연 발생 데옥시리보뉴클레오타이드 (DNA)에서 발견되는 바와 같이, 2'-H 푸라노실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드를 의미한다. 특정 구현예에서, 2'-데옥시뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나 RNA 핵염기 (예를 들면, 우라실)를 포함할 수 있다.
- [0065] "설계" 또는 "~하도록 설계된"은 선택된 핵산 분자와 특이적으로 혼성화하는 올리고머 화합물을 설계하는 과정을 지칭한다.
- [0066] "상이하게 변형된"은 변형의 부재를 포함하여, 서로 상이한 화학적 변형 또는 화학적 치환기를 의미한다. 따라서, 예를 들면, MOE 뉴클레오타이드 및 비변형된 DNA 뉴클레오타이드는, DNA 뉴클레오타이드는 비변형될지라도 "상이하게 변형"된다. 마찬가지로, DNA 및 RNA는, 둘 모두가 자연 발생 비변형된 뉴클레오타이드일지라도, "상이하게 변형"된다. 동일한, 그러나 상이한 핵염기를 포함하는 뉴클레오타이드는 상이하게 변형되지 않는다. 예를 들면, 2'-OMe 변형된 당 및 비변형된 아데닌 핵염기를 포함하는 뉴클레오타이드 및 2'-OMe 변형된 당 및 비변형된 티민 핵염기를 포함하는 뉴클레오타이드는 상이하게 변형되지 않는다.
- [0067] "회식제"는 약물학적 활성을 결여하고 있지만, 약제학적으로 필요하거나 바람직한 조성물 내의 성분을

의미한다. 예를 들어, 주사용 약물 내의 희석제는 액체, 예를 들어, 염수 용액일 수 있다.

- [0068] "용량"은 단일 투여에서, 또는 명시된 기간 동안에 제공된 약제학적 제제의 명시된 양을 의미한다. 특정 구현예에서, 용량은 하나, 둘 또는 그 이상의 볼러스(boluses), 정제, 또는 주사제로 투여될 수 있다. 예를 들면, 특정 구현예에서 피하 투여를 원하면, 원하는 용량은 단일 주사에 의해 쉽게 수용되지 않는 용적을 필요로 하고, 따라서, 2 이상의 주사가 사용되어 원하는 용량을 달성할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제는 장시간에 걸쳐 또는 연속적으로 주사에 의해 투여된다. 용량은 시간, 일, 주, 또는 개월 당 약제학적 제제의 양으로 언급될 수 있다.
- [0069] 용어 "이중-가닥"은 서로 혼성화된 2 개의 별개의 올리고머 화합물을 의미한다. 그와 같은 이중가닥 화합물은 하나 또는 둘 모두 가닥 (오버행)의 하나 또는 둘 모두 말단에서 1 이상의 또는 비-혼성화 뉴클레오타이드 및/또는 1 이상의 내부 비-혼성화 뉴클레오타이드 (미스매치)를 가질 수 있고, 단, 생리적으로 관련된 조건 하에서 혼성화를 유지하기 위한 충분한 상보성이 있다.
- [0070] "다운스트림(downstream)"은 핵산의 3' 말단 또는 C-말단으로의 상대적인 방향을 지칭한다.
- [0071] "유효량"은 제제를 필요로 하는 개체에게서 원하는 생리적 결과를 유발하는데 충분한 활성 약제학적 작용제의 양을 의미한다. 유효량은 치료될 개체의 건강 및 신체 조건, 치료될 개체의 분류군, 조성물의 제형, 개체의 의학적 상태의 평가, 및 그 밖의 다른 관련된 인자에 따라 개체들 사이에서 달라질 수 있다.
- [0072] 병태를 치료 또는 예방의, 또는 이의 활성을 조절하는 맥락에서 "유효량"은 그러한 조절, 치료, 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 약제학적 제제의 그와 같은 양을, 그러한 병태의 치료 또는 예방 또는 개선을 위하여, 또는 그러한 병태의 효과 조절에 대해 효과적인, 단일 투여 또는 일련의 것 중 부분으로 투여하는 것을 의미한다. 유효량은 치료될 개체의 건강 및 신체 조건, 치료될 개체의 분류군, 조성물의 제형, 개체의 의학적 상태의 평가, 및 그 밖의 다른 관련된 인자에 따라 개체들 사이에서 달라질 수 있다.
- [0073] "효능"은 원하는 효과를 생성하는 능력을 의미한다.
- [0074] "본질적으로 변하지 않는다"란, 특히 훨씬 더 변하는 또 하나의 파라미터에 대해 특정한 파라미터의 변화가 거의 없거나 없다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 파라미터는, 5% 미만 변할 때 본질적으로 변하지 않는다. 특정 구현예에서, 파라미터는, 2-배 미만 변하지만 또 하나의 파라미터가 적어도 10-배 변한다면 본질적으로 변하지 않는다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 표적 핵산의 양의 변화이다. 특정 그와 같은 구현예에서, 비-표적 핵산의 양은, 그것이 표적 핵산보다 훨씬 더 적게 변하지만 그 변화가 제로일 필요는 없다면, 본질적으로 변하지 않는다.
- [0075] "발현"은, 유전자가 결국 단백질로 되는 과정을 의미한다. 발현은, 비제한적으로, 전사, 후-전사 변형 (예를 들면, 5'-캡의 스플라이싱, 폴리아데닐화, 부가), 및 번역을 포함한다.
- [0076] "완전히 상보적" 또는 "100% 상보적"은 제1 핵산의 핵염기 서열의 각각의 핵염기가 제2 핵산의 제2 핵염기 서열 내에 상보적인 핵염기를 갖는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 제1 핵산은 안티센스 화합물이고, 표적 핵산은 제2 핵산이다.
- [0077] "푸라노실"은 4 탄소 원자 및 하나의 산소 원자를 포함하는 5-원 환을 포함하는 구조를 의미한다.
- [0078] "갭머 (gapmer)"는 RNase H 절단을 지지하는 다수의 뉴클레오타이드를 갖는 내부 영역이 하나 이상의 뉴클레오타이드를 갖는 외부 영역들 사이에 배치된 키메라 안티센스 화합물을 의미하며, 여기에서 내부 영역을 구성하는 뉴클레오타이드는 외부 영역을 구성하는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들과 화학적으로 구분된다. 내부 영역은 "갭"으로 지칭될 수 있으며, 외부 영역은 "윙 (wing)"로 지칭될 수 있다.
- [0079] "성장 호르몬 수용체 (GHR)"는 GHR의 임의의 핵산 또는 단백질을 의미한다. "GHR 핵산"은 GHR를 암호화하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, GHR 핵산은 GHR를 암호화한 DNA 서열, GHR를 암호화한 DNA (인트론 및 엑손을 포함하는 게놈 DNA를 포함; RNA 서열을 암호화하는 비-단백질 (즉, 비-암호화)을 포함)로부터 전사된 RNA 서열, 및 GHR를 암호화한 mRNA 서열을 포함한다. "GHR mRNA"는 GHR 단백질을 암호화한 mRNA를 의미한다.
- [0080] 본원에서 사용된 바와 같이, "GHR 특이적 억제제"는 분자 수준에서 GHR RNA의 발현 및/또는 GHR 단백질의 발현 또는 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 임의의 제제를 의미한다. 예를 들면, GHR 특이적 억제제는 핵산 (안티센스 화합물 포함), 펩티드, 항체, 소분자, 및 다른 제제를 포함하고, 이들은 GHR RNA 및/또는 GHR 단백질의 발현

을 억제할 수 있다.

- [0081] "할로" 및 "할로겐"은, 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자를 의미한다.
- [0082] "헤테로아릴," 및 "헤테로방향족"은, 단환식 또는 다환식 방향족 고리, 환계 또는 융합 환계를 포함하는 라디칼을 의미하고, 여기서 고리 중 적어도 하나는 방향족이고 1 이상의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴은 또한, 융합 고리 중 1 이상이 헤테로원자를 함유하지 않는 시스템을 포함하는 융합 환계를 포함하는 것을 의미한다. 헤테로아릴 그룹은 전형적으로, 황, 질소 또는 산소로부터 선택된 하나 이상의 환 원자를 포함한다. 헤테로아릴 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살리닐 등. 헤테로아릴 라디칼은 직접, 또는 연결 모이어티 예컨대 지방족 그룹 또는 헤테로 원자를 통해 모 분자에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 임의로 추가 치환기 그룹을 포함할 수 있다.
- [0083] "혼성화"는 상보적 핵산 분자의 어닐링 (annealing)을 의미한다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 비제한적으로 안티센스 화합물 및 핵산 표적을 포함한다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 비제한적으로 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 핵산 표적을 포함한다.
- [0084] "질환, 장애, 및/또는 병태를 갖거나 이를 가질 위험에 처해있는 동물을 동정하는 것"은 상기 질환, 장애, 및/또는 병태로 진단되었거나 상기 질환, 장애, 및/또는 병태로 발병할 소인이 있는 동물을 동정하는 것을 의미한다. 그러한 동정은 개체의 병력 및 표준 임상 시험 또는 평가, 예컨대 유전자 시험을 평가하는 단계를 포함하는 임의의 방법에 의하여 수반될 수 있다.
- [0085] "바로 인접한"은 바로 인접한 요소들 사이에 개입성 요소가 없는 것을 의미한다.
- [0086] "개체" 는 치료 또는 치료법을 위해서 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.
- [0087] "발현 또는 활성을 억제하는"은 발현 또는 활성의 감소 또는 차단을 나타내며, 반드시 발현 또는 활성의 전체 제거를 나타내지는 않는다.
- [0088] "뉴클레오시드간 연결"은 뉴클레오시드들 사이의 화학적 결합을 나타낸다.
- [0089] "뉴클레오시드간 중성 연결 그룹"은 2 개의 뉴클레오시드를 직접적으로 연결하는 중성 연결 그룹을 의미한다.
- [0090] "뉴클레오시드간 인 연결 그룹"은 2 개의 뉴클레오시드를 직접적으로 연결하는 인 연결 그룹을 의미한다.
- [0091] "늘어난" 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 본원에 개시된 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 하나 이상의 추가 뉴클레오시드를 갖는 것들이다.
- [0092] "연결 모티프"는 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 영역에서 연결 변형의 패턴을 의미한다. 그와 같은 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오시드는 변형 또는 비변형될 수 있다. 달리 지적되지 않으면, 연결을 단지 기재하는 본원의 모티프는 연결 모티프인 것으로 의도된다. 따라서, 그와 같은 경우에, 뉴클레오시드는 제한되지 않는다.
- [0093] "연결된 테옥시뉴클레오시드"는 뉴클레오타이드를 형성하기 위하여 포스페이트 에스테르에 의하여 연결된 테옥시 리보오스에 의하여 치환된 핵산 염기 (A, G, C, T, U)를 의미한다.
- [0094] "연결된 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드간 연결에 의하여 함께 연결된 인접한 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0095] "잠금 핵산 뉴클레오시드" 또는 "LNA", "잠금 핵산" 또는 "LNA" 또는 "LNA 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드 당 단위의 4' 및 2' 위치 사이의 두 개의 탄소 원자를 연결하여, 이로써 이환식 당을 형성하는, 가교를 갖는 핵산 모노머를 의미한다. 이환식 당의 예시는, 비제한적으로, 하기와 같이 A) α -L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, (B) β -D-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, (C) 에틸렌옥시 (4'-(CH₂)₂-O-2') LNA, (D) 아미노옥시 (4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA 및 (E) 옥시아미노 (4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA를 포함한다.



[0096]

- [0097] 본원에서 사용된 바와 같이, LNA 화합물은, 비제한적으로, 당의 4' 및 2' 위치 사이의 적어도 하나의 가교를 갖는 화합물을 포함하고, 여기서 상기 가교 중 각각은 독립적으로, $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ 및 $-N(R_1)-$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 내지 4 개의 연결기를 포함하고; 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고; n은 1, 2, 3, 또는 4이고; 각각의 R_1 및 R_2 는, 독립적으로, H, 보호기, 하이드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 헤테로환 라디칼, 치환된 헤테로환 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_5-C_7 지환식 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지환식 라디칼, 할로젠, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, CN, 설폰일 ($S(=O)_2-J_1$), 또는 설포실 ($S(=O)-J_1$)이고; 그리고 각각의 J_1 및 J_2 는, 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, 헤테로환 라디칼, 치환된 헤테로환 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬 또는 보호기이다.
- [0098] LNA 정의 내에 포괄된 4' - 2' 가교기의 예시는, 다음 화학식 중 하나를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$, $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ or $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$. 더욱이, LNA의 정의 내에서 포괄된 다른 가교 그룹은 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' 및 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'- 가교이고, 이때 R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.
- [0099] 또한 본 발명에 따른 LNA의 정의 내에 포함된 것은 리보실 당 환의 2'-히드록실 기가 당 환의 4' 탄소 원자와 연결되어, 이로써 이환식 당 모이어티를 형성하는 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') 가교를 형성하는 LNA이다. 상기 가교는 또한 2' 산소 원자 및 4' 탄소 원자를 연결하는 메틸렌 (-CH₂-) 기일 수 있으며, 이에 대해 용어 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA가 사용된다. 더욱이, 이러한 위치에서 메틸렌 가교 그룹을 갖는 이환식 당 모이어티의 경우에서, 용어 에틸렌옥시 (4'-CH₂CH₂-O-2') LNA가 사용된다. α-L- 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2'), 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA의 이성질체는 또한 본원에 사용된 바와 같이 LNA의 정의 내에 포괄된다.
- [0100] "대사성 장애"는 대사의 조절 장애 - 에너지를 생산하기 위해 음식의 분해와 연관된 화학 반응의 복합 세트를 주로 특징으로 하는 질환 또는 병태를 의미한다.
- [0101] "미스매치 (mismatch)" 또는 "비-상보적 핵염기"는 제1 핵산의 핵염기가 제2 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기와 짝짓기 할 수 없는 경우를 나타낸다.
- [0102] "변형된 탄수화물"은 천연 발생 탄수화물과 비교하여, 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 임의의 탄수화물을 의미한다.
- [0103] "변형된 뉴클레오시드간 연결"은 천연적으로 발생하는 뉴클레오시드간 결합 (즉, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합)으로부터의 치환 또는 임의의 변화를 나타낸다.
- [0104] "변형된 핵염기"는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티미딘, 또는 우라실 이외의 임의의 핵염기를 의미한다. "비변형된 핵염기"는 퓨린 염기인 아데닌 (A) 및 구아닌 (G), 및 피리미딘 염기인 티민 (T), 시토신 (C), 및 우라실 (U)을 의미한다.
- [0105] "변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로, 변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0106] "변형된 뉴클레오타이드"는 독립적으로, 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오시드간 연결, 또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0107] "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 적어도 하나의 뉴클레오시드간 연결, 변형된 당, 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0108] "변형된 당"은 천연 당 모이어티로부터의 치환 및/또는 임의의 변화를 나타낸다. "변형된 당 모이어티"는 치환된 당 모이어티 또는 당 대용물을 의미한다.
- [0109] "조절하는"은 세포, 조직, 기관 또는 유기체 내 특징을 변화시키거나 조정하는 것을 지칭한다. 예를 들면, GHR

mRNA을 조절하는 것은 세포, 조직, 기관 또는 유기체 내 GHR mRNA 및/또는 GHR 단백질 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미할 수 있다., "조절자"는 세포, 조직, 기관 또는 유기체 내의 변화를 야기한다. 예를 들면, GHR 안티센스 화합물은 세포, 조직, 기관 또는 유기체 내 GHR mRNA 및/또는 GHR 단백질의 양을 감소시키는 조절자일 수 있다.

[0110] "MOE"는 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 를 의미한다.

[0111] "모노머"는 올리고머의 단일 단위를 지칭한다. 모노머는 비제한적으로 천연 발생하거나, 변형된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0112] 용어 "단환 또는 다환식 환계"는 단환 또는 다환식 라디칼 환계로부터 선택된 모든 환계를 포함하는 것을 의미하고, 상기 환은 융합 또는 연결되고, 지방족, 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 아릴알킬, 헤테로환, 헤테로아릴, 헤테로방향족 및 헤테로아릴알킬로부터 개별적으로 선택된 단일 및 혼합된 환계를 포함하는 것을 의미한다. 그와 같은 모노 및 폴리 고리형 구조는, 각각이 동일한 수준의 포화를 갖거나, 각각이, 독립적으로, 완전 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전 불포화된 것을 포함하는 가변 포화도를 갖는 환을 함유할 수 있다. 각각의 환은 C, N, O 및 S로부터 선택된 환 원자를 포함하여 헤테로환식 고리 뿐만 아니라 혼합된 모티프 예컨대 벤즈이미다졸에서 존재할 수 있는 C 환 원자만을 포함하는 환을 얻을 수 있고, 여기서 하나의 환은 유일한 탄소 환 원자를 가지며 융합 환은 2 개의 질소 원자를 갖는다. 단환 또는 다환식 환계는 치환기 그룹 예컨대 고리 중의 하나에 부착된 2 =O 그룹을 갖는 프탈이미드로 추가로 치환될 수 있다. 단환 또는 다환식 환계는 다양한 전략을 사용하여 예컨대 직접적으로 환 원자를 통해 모 분자에 부착될 수 있고, 다중 환 원자를 통해, 치환기 그룹을 통해 또는 이작용성 연결 모이어티를 통해 융합될 수 있다.

[0113] "모티프"는 안티센스 화합물 내에서 비변형 및 변형된 뉴클레오타이드의 패턴을 의미한다.

[0114] "천연 당 모이어티"는 DNA (2'-H) 또는 RNA (2'-OH)에서 발견되는 당 모이어티를 의미한다. "자연 발생 당 모이어티"는 자연 발생 RNA에서 발견된 리보푸라노실 또는 자연 발생 DNA로서 발견된 데옥시리보푸라노실을 의미한다.

[0115] "천연적으로 발생하는 뉴클레오타이드간 연결"은 3' 내지 5' 포스포디에스테르 연결을 의미한다.

[0116] "중성 연결 그룹"은 충전되지 않은 연결 그룹을 의미한다. 중성 연결 그룹은 비제한적으로 하기를 포함한다: 포스포 트리에스테르, 메틸포스포네이트, MMI ($-CH_2-N(CH_3)-O-$), 아마이드-3 ($-CH_2-C(=O)-N(H)-$), 아마이드-4 ($-CH_2-N(H)-C(=O)-$), 포름아세탈 ($-O-CH_2-O-$), 및 티오포름아세탈 ($-S-CH_2-O-$). 추가의 중성 연결 그룹은 실록산 (디알킬실록산), 카복실레이트 에스테르, 카복사마이드, 설파이드, 설포네이트 에스테르 및 아마이드를 포함하는 비이온성 연결을 포함한다 (참고 예를 들면: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, (pp. 40-65)). 추가의 중성 연결 그룹은 혼합된 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 포함하는 비이온성 연결을 포함한다.

[0117] "비-상보적 핵염기"는 다른 하나와 수소 결합을 형성하거나 달리 혼성화를 지지하지 않는 핵염기 쌍을 지칭한다.

[0118] "비-뉴클레오타이드간 중성 연결 그룹"은 2 개의 뉴클레오타이드를 직접적으로 연결하지 않는 중성 연결 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 비-뉴클레오타이드간 중성 연결 그룹은 뉴클레오타이드를 뉴클레오타이드 이외의 그룹에 연결한다. 특정 구현예에서, 비-뉴클레오타이드간 중성 연결 그룹은 2 개의 그룹을 연결하고, 이것 중 특정 것도 뉴클레오타이드가 아니다.

[0119] "비-뉴클레오타이드간 인 연결 그룹"은 2 개의 뉴클레오타이드를 직접적으로 연결하지 않는 인 연결 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 비-뉴클레오타이드간 인 연결 그룹은 뉴클레오타이드를 뉴클레오타이드 이외의 그룹에 연결한다. 특정 구현예에서, 비-뉴클레오타이드간 인 연결 그룹은 2 개의 그룹을 연결하고, 이것 중 특정 것도 뉴클레오타이드가 아니다.

[0120] "핵산"은 모노머 뉴클레오타이드로 구성된 분자를 지칭한다. 핵산에는 비제한적으로, 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산 (DNA), 단일-가닥 핵산, 및 이중-가닥 핵산이 포함된다.

[0121] "핵염기"는 또 다른 핵산의 염기와 짝짓기 할 수 있는 헤테로환 모이어티를 의미한다.

[0122] "핵염기 상보성" 또는 "상보성"은, 핵염기를 참조할 때, 또 하나의 핵염기와 염기 짝짓기할 수 있는 핵염기를

의미한다. 예를 들면, DNA에서, 아데닌 (A)은 티민 (T)에 대해 상보적이다. 예를 들면, RNA에서, 아데닌 (A)은 우라실 (U)에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 상보적 핵염기는 그것의 표적 핵산의 핵염기와 염기 짝짓기할 수 있는 안티센스 화합물의 핵염기를 의미한다. 예를 들면, 안티센스 화합물의 특정 위치에 있는 핵염기가 표적 핵산의 특정 위치에서 핵염기와 수소 결합할 수 있다면, 이때 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 수소 결합의 위치는 핵염기쌍에서 상보적인 것으로 간주된다. 특정 변형을 포함하는 핵염기는 대응물 핵염기와 쌍을 이루는 능력을 유지할 수 있고 따라서, 여전히 핵염기 상보성을 유지할 수 있다.

- [0123] "핵염기 변형 모티프"는 올리고뉴클레오타이드에 따른 핵염기에 대한 변형의 패턴을 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 핵염기 변형 모티프는 핵염기 서열에 독립적이다.
- [0124] "핵염기 서열"은 임의의 당, 연결 및/또는 핵염기 변형에 독립적인 인접 핵염기의 순서를 의미한다.
- [0125] "뉴클레오시드"는 핵염기 모이어티 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 뉴클레오시드는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 자연 발생 뉴클레오시드 (DNA 및 RNA에서 발견됨) 및 변형된 뉴클레오시드. 뉴클레오시드는 포스페이트 모이어티에 연결될 수 있다.
- [0126] "뉴클레오시드 모방체"는 당 또는 당 및 염기, 및 반드시 아니지만 예를 들어, 모폴리노, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 테트라하이드로피라닐, 바이사이클로 또는 트리사이클로 당 모방체, 예를 들어, 비-푸라노스 당 단위를 갖는 뉴클레오시드 모방체와 같은 올리고머 화합물의 하나 이상의 위치에서의 연결을 대체시키기 위해서 사용된 이들 구조를 포함한다. 뉴클레오타이드 모방체는 뉴클레오시드 및 하나 이상의 위치에서의 연결을, 예를 들어, 펩티드 핵산 또는 모폴리노 ($-N(H)-C(=O)-O-$ 또는 다른 비-포스포디에스테르 연결에 의해서 연결된 모폴리노)와 같은 올리고머 화합물로 대체하기 위하여 사용된 이들 구조를 포함한다. "당 대응물"은 조금 더 넓은 용어 "뉴클레오시드 모방체"와 중복되나, 오직 당 단위 (푸라노스 환)의 대체를 지시하도록 의도된다. 본원에 제공된 테트라하이드로피라닐 환은 당 대응물의 예로 예시되고, 이때 푸라노스 당 그룹은 테트라하이드로피라닐 환계로 대체되었다. "모방체"는 당, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 연결을 대신하는 그룹을 지칭한다. 일반적으로, 모방체는 당 또는 당-뉴클레오시드간 연결 조합에서 사용되고, 핵염기는 선택된 표적으로의 혼성화를 위하여 유지된다.
- [0127] "뉴클레오시드 모티프"는 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 영역에서 뉴클레오시드 변형의 패턴을 의미한다. 그와 같은 올리고뉴클레오타이드의 연결은 변형 또는 비변형될 수 있다. 달리 지적되지 않으면, 뉴클레오시드를 단지 기재하는 본원의 모티프는 뉴클레오시드 모티프인 것으로 의도된다. 따라서, 그와 같은 경우에, 연결은 제한되지 않는다.
- [0128] "뉴클레오타이드"는 뉴클레오시드의 당 부분에 공유적으로 연결된 인산기를 갖는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0129] "오프-타겟 효과"는 의도된 표적 핵산 이외의 유전자의 RNA 또는 단백질 발현 조절과 연관된 원하지 않거나 유해한 생물학적 효과를 지칭한다.
- [0130] "올리고머 화합물"은 2 이상의 하부구조를 포함하는 폴리머 구조를 의미한다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 1 이상의 콘주게이트 그룹 및/또는 말단기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오타이드로 구성된다. 올리고머 화합물은 또한 자연 발생 핵산을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 1 이상의 연결된 모노머 하부단위의 골격을 포함하고, 여기서 각각의 연결된 모노머 하부단위는 헤테로환 염기 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 헤테로환 염기 모이어티에 연결되지 않는 모노머 하부단위를 또한 포함할 수 있고, 그렇게 함으로써 무염기성 부위를 제공한다. 특정 구현예에서, 모노머 하부단위, 당 모이어티 또는 대응물 및 헤테로환 염기 모이어티를 잇는 연결은 독립적으로 변형될 수 있다. 특정 구현예에서, 헤테로환 염기를 포함할 수 있거나 그렇지 않는 연결-당 단위는, 모방체 예컨대 펩티드 핵산 중 모노머로 치환될 수 있다.
- [0131] "올리고뉴클레오시드"는, 뉴클레오시드간 연결이 인 원자를 함유하지 않는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0132] "올리고뉴클레오타이드"는 각각 서로 독립적으로 변형되거나 비변형될 수 있는 연결된 뉴클레오시드의 중합체를 의미한다.
- [0133] "비경구 투여"는 주사 또는 주사를 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들면 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.
- [0134] "펩티드"는 아마이드 결합에 의해 적어도 두 개의 아미노산을 연결시킴으로써 형성된 분자를 의미한다. 제한

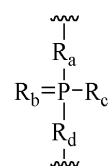
없이, 본원에서 사용된 바와 같이, 펩티드는 폴리펩티드 및 단백질을 지칭한다.

[0135] "약제학적 제제"는 개체에게 투여하였을 때 치료학적 이점을 제공하는 물질을 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, GHR에 표적화된 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 약제학적 제제이다.

[0136] "약제학적 조성물"은 개체에게 투여하는데 적합한 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 하나 이상의 활성 약제 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.

[0137] "약제학적으로 허용가능한 염"은 안티센스 화합물의 생리적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염, 즉, 모 올리고뉴클레오타이드의 원하는 생물학적 활성을 유지하며, 원치 않는 독물학적 효과를 그에 부여하지 않는 염을 의미한다.

[0138] "인 연결 그룹"은 인 원자를 포함하는 연결 그룹을 의미한다. 인 연결 그룹은 하기 식을 갖는 그룹을 비제한적으로 포함한다:



[0139]

상기 식 중에서,

[0141] R_a 및 R_d 각각은, 독립적으로, O, S, CH_2 , NH, 또는 NJ_1 이고 여기서 J_1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0142] R_b 는 O 또는 S이고;

[0143] R_c 는 OH, SH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, 아미노 또는 치환된 아미노이고; 그리고

[0144] J_1 은 R_b 는 O 또는 S이다.

[0145] 인 연결 그룹은 비제한적으로, 하기를 포함한다: 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포네이트, 포스포르아미데이트, 포스포로티오아미데이트, 티오알킬포스포네이트, 포스포트리에스테르, 티오노알킬포스포트리에스테르 및 보라노포스페이트.

[0146] "포스포로티오에이트 연결"은 포스포디에스테르 결합이 비-가교화 산소 원자들 중의 하나를 황 원자로 대체시킴으로써 변형된 뉴클레오시드들 사이의 연결을 의미한다. 포스포로티오에이트 연결은 변형된 뉴클레오시드간 연결이다.

[0147] "부분"은 핵산의 인접 (즉, 연결된) 핵염기의 규정된 수를 의미한다. 특정 구현예에서, 부분은 표적 핵산의 인접 핵염기의 규정된 수이다. 특정 구현예에서, 부분은 안티센스 화합물의 인접 핵염기의 규정된 수를 의미한다.

[0148] "예방하다"는 질환, 장애 또는 상태의 시작, 발병 또는 진행을 몇 분으로부터 무한대까지의 기간 동안 지연시키거나 지연에 방지하는 것을 나타낸다. 예방한다란 또한 질환, 장애, 또는 병태를 발달시킬 위험을 감소시킨다는 것을 의미한다.

[0149] "전구약물"은 불활성 이하 활성 형태의 화합물을 의미하고, 이 화합물은, 대상체에 투여될 때, 대사작용되어 활성, 또는 더 많은 활성, 화합물 (예를 들면, 약물)을 형성한다.

[0150] "예방학적 유효량"은 예방학적 또는 방지적 이점을 동물에게 제공하는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0151] "보호기"는 당해 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 화합물 또는 보호기를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이 "보호기"는 당해분야의 숙련자에게 공지된 임의의 화합물 또는 보호기를 의미한다. 보호기의 비-제한적인 예는 하기에서 발견될 수 있다: "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, ISBN 0-471-62301-6, John Wiley & Sons, Inc, New York (이의 전문이 본원에 참조로 인용됨).

[0152] "영역"은 적어도 하나의 식별가능한 구조, 기능 또는 특성을 갖는 표적 핵산의 부분으로서 정의된다.

[0153] "리보뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드의 당 부분의 2' 위치에 히드록시를 갖는 뉴클레오타이드를 의미한다. 리보뉴클레오타이드는 다양한 치환체 중의 임의의 것에 의해서나 변형될 수 있다.

- [0154] "RISC 기반 안티센스 화합물"은 안티센스 화합물을 의미하고, 여기서 안티센스 화합물의 안티센스 활성의 적어도 일부는 RNA 유도된 사일런싱 복합체 (RISC)가 그 원인이다.
- [0155] "RNase H 기반 안티센스 화합물"이란, 안티센스 화합물을 의미하고, 여기서 안티센스 화합물의 안티센스 활성의 적어도 일부는 표적 핵산에 대한 안티센스 화합물의 혼성화 및 RNase H에 의한 표적 핵산의 차후의 절단이 그 원인이다.
- [0156] "염"은 안티센스 화합물의 생리적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염, 즉, 모 올리고뉴클레오타이드의 원하는 생물학적 활성을 유지하며, 원치 않는 독물학적 효과를 그에 부여하지 않는 염을 의미한다.
- [0157] "분절"은 표적 핵산 내의 더 작거나 아-부분의 영역으로서 정의된다.
- [0158] "별개의 영역"은 올리고뉴클레오타이드의 부분을 의미하고, 상기 화학적 변형 또는 임의의 인접하는 구분의 화학적 변형의 모티프는 별개의 영역이 서로 구별되도록 하는 적어도 하나의 차이를 포함한다.
- [0159] "서열 모티프"는 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 부분을 따라 배열된 핵염기의 패턴을 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 서열 모티프는 화학적 변형에 독립적이고 따라서 화학적 변형을 포함하지 않으면서 화학적 변형의 임의의 조합을 가질 수 있다.
- [0160] "부작용"은 원하는 효과 이외에 치료에 기인하는 생리적 질환 및/또는 병태를 의미한다. 특정 구현예에서, 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 시험 이상, 신장 기능 이상, 간독성, 신장 독성, 중추신경계 이상, 근병증, 및 권태감을 포함한다. 예를 들어, 혈청 내의 증가된 아미노트랜스페라제 수준은 간독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다.
- [0161] "단일-가닥"은 이의 보체에 혼성화되지 않고, 안정한 자가-이중나선(duplex)을 형성하기에 충분한 자가-상보성이 부족한 올리고머 화합물을 의미한다.
- [0162] 본원에서 사용된 바와 같이, "부위"는 표적 핵산 내의 특별한 핵염기 위치로 정의된다.
- [0163] "진행 지연"은 상기 질환의 발병에서의 감소를 의미한다.
- [0164] "특이적으로 혼성화할 수 있는"은 특이적 결합이 바람직한 조건 하에서, 즉 생체내 검정 및 치료학적 치료의 경우에 생리적 조건 하에서, 비-표적 핵산에 대해서는 최소의 효과를 나타내거나 효과를 나타내지 않으면서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 표적 핵산 사이에서 원하는 효과를 유도하기에 충분한 정도의 상보성을 갖는 안티센스 화합물을 지칭한다.
- [0165] "엄격한 혼성화 조건" 또는 "엄격한 조건"은 올리고머 화합물이 이의 표적 서열에 혼성화하나, 다른 서열의 최소 수로 혼성화할 것인 조건을 의미한다.
- [0166] "대상체"는 치료 또는 치료법을 위해서 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.
- [0167] "치환기" 및 "치환기 그룹"은, 명명된 모 화합물의 원자 또는 그룹을 대체하는 원자 또는 그룹을 의미한다. 예를 들면 변형된 뉴클레오타이드의 치환기는 자연 발생 뉴클레오타이드에서 발견된 원자 또는 그룹과 상이한 임의의 원자 또는 그룹이다 (예를 들면, 변형된 2'-치환기는 H 또는 OH 이외의 뉴클레오타이드의 2'-위치에 있는 임의의 원자 또는 그룹이다). 치환기 그룹은 보호 또는 비보호될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 모 화합물의 하나 또는 하나 초과와 위치에서 치환기를 갖는다. 치환기는 또한, 다른 치환기 그룹으로 추가로 치환될 수 있고 직접적으로 또는 연결 그룹 예컨대 알킬 또는 하이드로카르빌 그룹을 통해 모 화합물에 부착될 수 있다.
- [0168] 마찬가지로, 본원에서 사용된 바와 같이, 화학적 작용기에 관한 "치환기"는 명명된 작용기에 통상적으로 존재하는 원자 또는 원자의 그룹과 상이한 원자 또는 원자의 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 치환기는 작용기의 수소 원자를 대체한다 (예를 들면, 특정 구현예에서, 치환된 메틸 그룹의 치환기는 비치환된 메틸 그룹의 수소 원자 중의 하나는 대체하는 수소 이외의 원자 또는 그룹이다). 달리 지적되지 않으면, 치환기로서 잘 받아들이는 그룹은 비제한적으로, 하기를 포함한다: 할로젠, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실 ($-C(O)R_{aa}$), 카복실 ($-C(O)OR_{aa}$), 지방족 그룹, 지환족 그룹, 알콕시, 치환된 옥시 ($-O-R_{aa}$), 아릴, 아랄킬, 헤테로환 라디칼, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아미노 ($-N(R_{bb})(R_{cc})$), 이미노 ($=NR_{bb}$), 아미도 ($-C(O)N(R_{bb})(R_{cc})$ 또는 $-N(R_{bb})C(O)R_{aa}$), 아지도 ($-N_3$), 니트로 ($-NO_2$), 시아노 ($-CN$), 카바미도 ($-OC(O)N(R_{bb})(R_{cc})$ 또는

$-N(R_{bb})C(O)OR_{aa}$), 우레이도 ($-N(R_{bb})C(O)N(R_{bb})(R_{cc})$), 티오우레이도 ($-N(R_{bb})C(S)N(R_{bb})(R_{cc})$), 구아니디닐 ($-N(R_{bb})C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc})$), 아미디닐 ($-C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc})$ 또는 $-N(R_{bb})C(=NR_{bb})(R_{aa})$), 티올 ($-SR_{bb}$), 설퍼닐 ($-S(O)R_{bb}$), 설퍼닐 ($-S(O)2R_{bb}$) 및 설퍼아미디닐 ($-S(O)2N(R_{bb})(R_{cc})$ 또는 $-N(R_{bb})S(O)2R_{bb}$). 여기서 각각의 R_{aa} , R_{bb} 및 R_{cc} 는, 독립적으로, H, 임의로 연결된 화학적 작용기 또는 추가 치환기 그룹이고, 바람직한 목록은 비제한적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 지방족, 알콕시, 아실, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 지환족, 헤테로환 및 헤테로아릴알킬을 포함한다. 여기서 각각의 R_{aa} , R_{bb} 및 R_{cc} 는, 독립적으로, H, 임의로 연결된 화학적 작용기 또는 추가 치환기 그룹이고, 바람직한 목록은 비제한적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 지방족, 알콕시, 아실, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 지환족, 헤테로환 및 헤테로아릴알킬을 포함한다. 본원에서 기재된 화합물 내의 선택된 치환기는 반복되는 정도로 존재한다.

- [0169] "치환된 당 모이어티"는 자연 발생 당 모이어티가 아닌 푸라노실을 의미한다. 치환된 당 모이어티는 2'-위치, 3'-위치, 5'-위치 및/또는 4'-위치에서 치환기를 포함하는 푸라노실을 비제한적으로 포함한다. 특정 치환된 당 모이어티는 이환식 당 모이어티이다.
- [0170] "당 모이어티"는 뉴클레오시드의 자연 발생 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다.
- [0171] "당 모티프"는 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 영역에서 당 변형의 패턴을 의미한다.
- [0172] "당 대용물"은 푸라노실을 포함하지 않고 뉴클레오시드의 자연 발생 당 모이어티를 대체할 수 있는 구조를 의미하고, 이로써 수득한 뉴클레오시드 하부단위는 함께 연결될 수 있고/거나 다른 뉴클레오시드에 연결되어 상보적 올리고머 화합물을 혼성화할 수 있는 올리고머 화합물을 형성할 수 있다. 그와 같은 구조는 푸라노실보다 상이한 원자를 포함하는 고리 (예를 들면, 4, 6, 또는 7-원 고리); 비-산소 원자 (예를 들면, 탄소, 황, 또는 질소)에 의한 푸라노실의 산소의 대체; 또는 원자의 수의 변화 및 산소의 대체 둘 모두를 포함한다. 그와 같은 구조는 치환된 당 모이어티를 대신하는 것 (예를 들면, 추가의 치환기를 임의로 포함하는 6-원 탄소환식 이환식 당 대용물)에 상응하는 치환을 또한 포함할 수 있다. 당 대용물은 또한 더 많은 복합 당 대체물질 (예를 들면, 펩티드 핵산의 비-환계)를 포함한다. 당 대용물은 비제한적으로 모폴리노, 사이클로헥세닐 및 사이클로헥시톨을 포함한다.
- [0173] "표적"은 이의 조절을 원하는 단백질을 지칭한다.
- [0174] "표적 유전자"는 표적을 암호화하는 유전자를 지칭한다.
- [0175] "표적화" 또는 "표적화된"은 표적 핵산에 특이적으로 혼성화하여 원하는 효과를 유도할 것인, 안티센스 화합물의 설계 및 선택의 과정을 의미한다.
- [0176] "표적 핵산", "표적 RNA", "표적 RNA 전사체" 및 "핵산 전사체"는 모두 안티센스 화합물에 의해서 표적화될 수 있는 핵산을 나타낸다. "표적 핵산"은, 안티센스 화합물이 원하는 안티센스 활성이 생기도록 혼성화하는 것으로 의도된 핵산 분자를 의미한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 생리적 조건 하에서 혼성화를 허용하기 위해 그것의 표적 핵산에 대해 충분한 상보성을 갖는다.
- [0177] "표적 영역"은 하나 이상의 활성 안티센스 화합물이 표적화된 표적 핵산 영역의 부분을 의미한다.
- [0178] "표적 분절"은 안티센스 화합물이 표적화되는 표적 핵산의 뉴클레오타이드의 서열을 의미한다. "5' 표적 부위"는 표적 분절의 5'-최말단 뉴클레오타이드를 의미한다. "3' 표적 부위"는 표적 분절의 3'-모스트 뉴클레오타이드를 나타낸다.
- [0179] "말단기"는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 5' 말단 중 하나 또는 둘 모두에 부착된 1 이상의 원자를 의미한다. 특정 구현예에서 말단기는 콘주게이트 그룹이다. 특정 구현예에서, 말단기는 1 이상의 말단기 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0180] "말단 뉴클레오시드간 연결"은 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 규정된 영역의 마지막 2 개의 뉴클레오시드의 사이의 연결을 의미한다.
- [0181] "치료학적 유효량"은 개체에게 치료학적 이점을 제공하는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- [0182] "동일한 유형의 변형"은 변형의 부재를 포함하여 서로 동일한 변형을 의미한다. 따라서, 예를 들면, 2 개의 비 변형된 DNA 뉴클레오시드는, DNA 뉴클레오시드가 비변형될지라도 "동일한 유형의 변형"를 갖는다. 동일한 유형

변형을 갖는 그와 같은 뉴클레오시드는 상이한 핵염기를 포함할 수 있다.

- [0183] "치료하다"는 동물에서의 질환, 장애 또는 상태의 변경 또는 개선을 달성하기 위해서 동물에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 나타낸다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 약제학적 조성물이 동물에게 투여될 수 있다.
- [0184] "유형"의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드에 관한 "변형의 유형"은 뉴클레오시드의 화학적 변형을 의미하고 변형된 및 비변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 따라서, 달리 지적되지 않으면, "제 1 형의 변형을 갖는 뉴클레오시드"는 비변형된 뉴클레오시드일 수 있다.
- [0185] "비변형된 핵염기" 또는 "자연 발생 핵염기"는 RNA 또는 DNA의 자연 발생 헤테로환 핵염기: 퓨린계 아데닌 (A) 및 구아닌 (G), 및 피리미딘계 티민 (T), 시토신 (C) (5-메틸 C 포함), 및 우라실 (U)을 의미한다.
- [0186] "비변형 뉴클레오티드"는 천연적으로 발생하는 핵염기, 당 모이어티, 및 뉴클레오시드간 연결으로 구성된 뉴클레오티드를 의미한다. 특정 구현예에서, 비변형 뉴클레오티드는 RNA 뉴클레오티드 (즉, β -D-리보뉴클레오시드) 또는 DNA 뉴클레오티드 (즉, β -D-데옥시리보뉴클레오시드)이다.
- [0187] "업스트림(upstream)"은 핵산의 5' 말단 또는 N-말단으로의 상대적인 방향을 지칭한다.
- [0188] "윙 분절"은 예컨대 개선된 억제 활성, 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화도, 또는 생체내 뉴클라아제에 의한 저하에 대한 내성과 같은 올리고뉴클레오티드 특성을 부여하기 위하여 변형된 다수의 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0189] 특정 구현예
- [0190] 특정 구현예는 성장 호르몬 수용체 (GHR) 발현을 억제하는 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.
- [0191] 특정 구현예는 GHR 핵산에 표적화된 안티센스 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, GHR 핵산은 하기에 제시된 서열을 갖는다: 유전자은행 수탁 번호 NM_000163.4 (서열번호: 1과 같이 본원에 포함), 뉴클레오티드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16 (본원에서 서열 번호: 2와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 X06562.1 (본원에서 서열 번호: 3과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 DR006395.1 (본원에서 서열 번호: 4와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 DB052048.1 (본원에서 서열 번호: 5와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 AF230800.1 (본원에서 서열 번호: 6과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 AA398260.1의 보체 (본원에서 서열 번호: 7과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 BC136496.1 (본원에서 서열 번호: 8과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242399.2 (본원에서 서열 번호: 9와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242400.2 (본원에서 서열 번호: 10과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242401.3 (본원에서 서열 번호: 11과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242402.2 (본원에서 서열 번호: 12와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242403.2 (본원에서 서열 번호: 13과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242404.2 (본원에서 서열 번호: 14와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242405.2 (본원에서 서열 번호: 15와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242406.2 (본원에서 서열 번호: 16과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242460.1 (본원에서 서열 번호: 17과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242461.1 (본원에서 서열 번호: 18과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242462.1 (본원에서 서열 번호: 19와 같이 포함).
- [0192] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열 중 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.
- [0193] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열 중 적어도 9개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.
- [0194] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열 중 적어도 10개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.
- [0195] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열 중 적어도 11개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.
- [0196] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올

리고뉴클레오타이드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열 중 적어도 12개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0197] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0198] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열로 이루어진다.

[0199] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하며, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 하기 뉴클레오타이드 내에서 상보적인 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지며: 30-51, 63-82, 103-118, 143-159, 164-197, 206-259, 361-388, 554-585, 625-700, 736-776, 862-887, 923-973, 978-996, 1127-1142, 1170-1195, 1317-1347, 1360-1383, 1418-1449, 1492-1507, 1524-1548, 1597-1634, 1641-1660, 1683-1698, 1744-1768, 1827-1860, 1949-2002, 2072-2092, 2095-2110, 2306-2321, 2665-2683, 2685-2719, 2739-2770, 2859-2880, 2941-2960, 2963-2978, 3037-3052, 3205-3252, 3306-3332, 3371-3386, 3518-3542, 3975-3990, 4041-4087, 4418-4446, 4528-4546, 7231-7246, 7570-7585, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 11020-11035, 11793-11808, 12214-12229, 12474-12489, 12905-12920, 13400-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14540-14555, 15264-15279, 15849-15864, 16530-16545, 17377-17392, 17581-17596, 17943-17958, 18353-18368, 18636-18651, 19256-19271, 19814-19829, 20365-20380, 20979-20994, 21566-21581, 22150-22165, 22803-22818, 29049-29064, 29554-29569, 30245-30260, 30550-30565, 30915-30930, 31468-31483, 32366-32381, 32897-32912, 33187-33202, 33780-33795, 34407-34422, 34846-34861, 35669-35684, 36312-36327, 36812-36827, 37504-37519, 38841-38856, 40250-40265, 40706-40721, 40922-40937, 41424-41439, 41999-42014, 42481-42496, 42700-42715, 43291-43306, 43500-43515, 43947-43962, 44448-44463, 45162-45177, 46010-46025, 46476-46491, 47447-47462, 47752-47767, 48001-48016, 48423-48438, 50195-50210, 50470-50485, 51104-51119, 51756-51771, 52015-52030, 52230-52245, 52588-52603, 53532-53547, 또는 54645-54660; 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1에 적어도 90% 상보적이다.

[0200] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하며, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 하기 핵염기의 동등한 길이 부분에 100% 상보적인 적어도 8개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지며: 30-51, 63-82, 103-118, 143-159, 164-197, 206-259, 361-388, 554-585, 625-700, 736-776, 862-887, 923-973, 978-996, 1127-1142, 1170-1195, 1317-1347, 1360-1383, 1418-1449, 1492-1507, 1524-1548, 1597-1634, 1641-1660, 1683-1698, 1744-1768, 1827-1860, 1949-2002, 2072-2092, 2095-2110, 2306-2321, 2665-2683, 2685-2719, 2739-2770, 2859-2880, 2941-2960, 2963-2978, 3037-3052, 3205-3252, 3306-3332, 3371-3386, 3518-3542, 3975-3990, 4041-4087, 4418-4446, 4528-4546, 7231-7246, 7570-7585, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 11020-11035, 11793-11808, 12214-12229, 12474-12489, 12905-12920, 13400-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14540-14555, 15264-15279, 15849-15864, 16530-16545, 17377-17392, 17581-17596, 17943-17958, 18353-18368, 18636-18651, 19256-19271, 19814-19829, 20365-20380, 20979-20994, 21566-21581, 22150-22165, 22803-22818, 29049-29064, 29554-29569, 30245-30260, 30550-30565, 30915-30930, 31468-31483, 32366-32381, 32897-32912, 33187-33202, 33780-33795, 34407-34422, 34846-34861, 35669-35684, 36312-36327, 36812-36827, 37504-37519, 38841-38856, 40250-40265, 40706-40721, 40922-40937, 41424-41439, 41999-42014, 42481-42496, 42700-42715, 43291-43306, 43500-43515, 43947-43962, 44448-44463, 45162-45177, 46010-46025, 46476-46491, 47447-47462, 47752-47767, 48001-48016, 48423-48438, 50195-50210, 50470-50485, 51104-51119, 51756-51771, 52015-52030, 52230-52245, 52588-52603, 53532-53547, 또는 54645-54660; 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이다.

[0201] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하며, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2의 하기 뉴클레오타이드 내의 상보적인 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지며: 2571-2586, 2867-3059, 3097-3116, 3341-3695, 4024-4039, 4446-4894, 5392-5817, 6128-6265, 6499-6890, 7231-7246, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 10660-10679, 11020-11035, 11793-12229, 12469-12920, 13351-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14361-14555, 14965-

15279, 15849-16001, 16253-16272, 16447-16545, 17130-17149, 17377-17669, 17927-17958, 18353-18368, 18636-18773, 19661-19918, 20288-20470, 20979-20994, 21215-21606, 21820-21837, 22150-22165, 22518-22536, 22803-22818, 26494-26522, 29049-29069, 29323-29489, 30550-30565, 30915-31191, 31468-31483, 32363-32382, 32827-33202, 33635-33795, 34138-34157, 34407-34422, 34845-34864, 35466-35485, 35669-35684, 36023-36042, 36266-36327, 36721-36827, 37032-37130, 37276-37295, 37504-37675, 38094-38118, 38841-38856, 39716-40538, 40706-40937, 41164-41183, 41342-41439, 42141-42164, 42700-42760, 43173-43537, 43765-46025, 46476-46532, 48423-48438, 50072-50210, 50470-50485, 50719-51234, 51747-51797, 52015-52143, 52230-52245, 52573-52652, 53466-54660, 54886-54901, 63751-64662, 64882-65099, 65363-65378, 65600-65615, 65988-66183, 66566-66581, 66978-67080, 67251-67270, 67662-67929, 68727-68742, 69203-69242, 69565-69620, 69889-70145, 70352-70584, 70925-71071, 71314-71329, 71617-71769, 72107-72241, 72584-72670, 73061-73076, 73350-73369, 73689-73723, 74107-74131, 74317-74557, 74947-75009, 75192-75207, 75979-76066, 76410-77095, 77292-77307, 77638-77869, 78122-78326, 79006-79021, 79478-79505, 80277-80292, 80575-80939, 81207-81222, 81524-81543, 81761-81776, 82233-82248, 82738-83198, 83330-83416, 83884-84063, 84381-85964, 86220-86392, 86554-86655, 86901-86920, 87181-87262, 88063-88082, 88293-88308, 88605-88967, 89160-89175, 89940-90255, 90473-90528, 91073-91088, 91273-91292, 91647-91662, 91930-92126, 92356-92371, 93190-93443, 93762-94111, 94374-94389, 94581-94653, 94839-94858, 95292-95583, 95829-95844, 96137-96503, 96793-97013, 97539-97554, 97800-97889, 98132-98151, 98624-98672, 98810-99115, 99258-99273, 99478-99503, 99791-99858, 100281-100300, 100406-100421, 100742-100828, 101080-101103, 101242-101320, 101788-101906, 102549-102568, 103566-103625, 104067-104086, 104277-104858, 105255-105274, 106147-106364, 106632-106647, 106964-107735, 108514-108788, 109336-109505, 109849-109864, 110403-110442, 110701-110974, 111203-111322, 112030-112049, 112499-112514, 112842-112861, 113028-113056, 113646-113665, 113896-113911, 114446-114465, 115087-115106, 119269-119284, 119659-119703, 120376-120497, 120738-120845, 121209-121228, 121823-122013, 122180-122199, 122588-122770, 123031-123050, 123152-123167, 123671-124055, 124413-124608, 125178-125197, 125533-125616, 126357-126434, 126736-126751, 126998-127236, 127454-127682, 128467-128482, 128813-129111, 129976-130013, 130308-130323, 131036-131056, 131286-131305, 131676-131691, 132171-132517, 133168-133241, 133522-133877, 134086-134101, 134240-134259, 134441-134617, 135015-135030, 135431-135519, 135818-135874, 136111-136130, 136282-136595, 136996-137152, 137372-137387, 137750-137765, 138048-138067, 138782-139840, 140343-140358, 140593-140701, 141116-141131, 141591-141719, 142113-142342, 143021-143048, 143185-143486, 143836-144109, 144558-144650, 144990-145078, 145428-145525, 145937-145952, 146235-146386, 147028-147043, 147259-147284, 147671-147686, 148059-148154, 148564-148579, 148904-149084, 149491-149506, 149787-149877, 150236-150251, 150588-151139, 151373-151659, 152201-152388, 152549-152771, 153001-153026, 153349-153364, 153831-154112, 154171-154186, 154502-154521, 154724-154828, 155283-155304, 155591-155616, 155889-155992, 156233-156612, 156847-156907, 157198-157223, 157330-157349, 157552-157567, 157927-158029, 158542-158631, 159216-159267, 159539-159793, 160352-160429, 160812-160827, 161248-161267, 161461-161607, 161821-161969, 162064-162083, 162132-162147, 162531-162770, 163019-163557, 164839-165059, 165419-165575, 165856-165875, 166241-166450, 166837-166852, 167107-167122, 168004-168019, 168760-168823, 169062-169092, 169134-169153, 169601-169711, 170081-170291, 170407-170426, 170703-170814, 171021-171036, 171207-171226, 171431-171568, 171926-171945, 172447-172462, 172733-172956, 173045-173756, 174122-174885, 175014-177830, 178895-180539, 181514-187644, 187857-189904, 190109-194159, 194425-195723, 196536-196873, 197326-197961, 198145-198170, 198307-198381, 198715-199007, 199506-199563, 199816-199838, 200249-200635, 201258-201861, 202079-202094, 202382-202717, 203098-203934, 204181-204740, 205549-205915, 206412-206764, 207510-207532, 209999-210014, 210189-210296, 210502-210583, 210920-211418, 211836-212223, 212606-212816, 213025-213044, 213425-213440, 213825-213933, 214479-214498, 214622-214647, 214884-214951, 215446-215508, 215932-215951, 216192-217595, 218132-218248, 218526-218541, 218734-21219037, 219342-219633, 219886-220705, 221044-221059, 221483-221607, 221947-221962, 222569-222584, 222914-222998, 223436-223451, 223948-224122, 224409-224430, 224717-224769, 225133-225148, 225436-225761, 226785-226898, 227025-227040, 227218-227251, 227485-227500, 227914-228837, 229174-229189, 229423-229438, 229615-229640, 230042-230057, 230313-230595, 231218-231345, 231817-232037, 232088-232408, 232823-232848, 232884-232899, 233210-233225, 233623-233646, 234447-234466, 234876-234918, 235258-235328,

235770-235785, 236071-236213, 236684-237196, 237585-237698, 237949-237557, 244873-244897, 245319-245334, 245701-245780, 246152-246523, 246936-247031, 247203-247240, 247431-247450, 247644-247659, 248223-248363, 248694-248762, 249494-249509, 250001-250020, 250693-250708, 251214-251233, 251601-251637, 251950-252060, 252665-252680, 252838-252863, 253140-253166, 253594-253819, 254036-254083, 254246-254345, 254641-254660, 254905-254920, 255397-255422, 255618-255633, 255992-256704, 257018-257092, 257317-257332, 257818-259305, 259500-259515, 261294-261656, 262021-262036, 262453-262779, 263338-266518, 266861-267131, 267375-268051, 268366-269447, 270038-271850, 271950-271969, 272631-274145, 274205-275747, 275808-276636, 276932-277064, 277391-278380, 278932-279063, 279303-281001, 281587-281610, 282229-283668, 290035-290474, 290924-292550, 292860-294408, 295475-297012, 297587-298115, 298161-298418, 298489-298738, 299082-299187, 299276-299669, 299723-299749, 299788-300504, 또는 300835-301295; 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2에 대해 적어도 90% 상보적이다.

[0202]

특정 구현에는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하며, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2의 하기 핵염기의 동등한 길이 부분에 100% 상보적인 적어도 8개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지며: 2571-2586, 2867-3059, 3097-3116, 3341-3695, 4024-4039, 4446-4894, 5392-5817, 6128-6265, 6499-6890, 7231-7246, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 10660-10679, 11020-11035, 11793-12229, 12469-12920, 13351-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14361-14555, 14965-15279, 15849-16001, 16253-16272, 16447-16545, 17130-17149, 17377-17669, 17927-17958, 18353-18368, 18636-18773, 19661-19918, 20288-20470, 20979-20994, 21215-21606, 21820-21837, 22150-22165, 22518-22536, 22803-22818, 26494-26522, 29049-29069, 29323-29489, 30550-30565, 30915-31191, 31468-31483, 32363-32382, 32827-33202, 33635-33795, 34138-34157, 34407-34422, 34845-34864, 35466-35485, 35669-35684, 36023-36042, 36266-36327, 36721-36827, 37032-37130, 37276-37295, 37504-37675, 38094-38118, 38841-38856, 39716-40538, 40706-40937, 41164-41183, 41342-41439, 42141-42164, 42700-42760, 43173-43537, 43765-46025, 46476-46532, 48423-48438, 50072-50210, 50470-50485, 50719-51234, 51747-51797, 52015-52143, 52230-52245, 52573-52652, 53466-54660, 54886-54901, 63751-64662, 64882-65099, 65363-65378, 65600-65615, 65988-66183, 66566-66581, 66978-67080, 67251-67270, 67662-67929, 68727-68742, 69203-69242, 69565-69620, 69889-70145, 70352-70584, 70925-71071, 71314-71329, 71617-71769, 72107-72241, 72584-72670, 73061-73076, 73350-73369, 73689-73723, 74107-74131, 74317-74557, 74947-75009, 75192-75207, 75979-76066, 76410-77095, 77292-77307, 77638-77869, 78122-78326, 79006-79021, 79478-79505, 80277-80292, 80575-80939, 81207-81222, 81524-81543, 81761-81776, 82233-82248, 82738-83198, 83330-83416, 83884-84063, 84381-85964, 86220-86392, 86554-86655, 86901-86920, 87181-87262, 88063-88082, 88293-88308, 88605-88967, 89160-89175, 89940-90255, 90473-90528, 91073-91088, 91273-91292, 91647-91662, 91930-92126, 92356-92371, 93190-93443, 93762-94111, 94374-94389, 94581-94653, 94839-94858, 95292-95583, 95829-95844, 96137-96503, 96793-97013, 97539-97554, 97800-97889, 98132-98151, 98624-98672, 98810-99115, 99258-99273, 99478-99503, 99791-99858, 100281-100300, 100406-100421, 100742-100828, 101080-101103, 101242-101320, 101788-101906, 102549-102568, 103566-103625, 104067-104086, 104277-104858, 105255-105274, 106147-106364, 106632-106647, 106964-107735, 108514-108788, 109336-109505, 109849-109864, 110403-110442, 110701-110974, 111203-111322, 112030-112049, 112499-112514, 112842-112861, 113028-113056, 113646-113665, 113896-113911, 114446-114465, 115087-115106, 119269-119284, 119659-119703, 120376-120497, 120738-120845, 121209-121228, 121823-122013, 122180-122199, 122588-122770, 123031-123050, 123152-123167, 123671-124055, 124413-124608, 125178-125197, 125533-125616, 126357-126434, 126736-126751, 126998-127236, 127454-127682, 128467-128482, 128813-129111, 129976-130013, 130308-130323, 131036-131056, 131286-131305, 131676-131691, 132171-132517, 133168-133241, 133522-133877, 134086-134101, 134240-134259, 134441-134617, 135015-135030, 135431-135519, 135818-135874, 136111-136130, 136282-136595, 136996-137152, 137372-137387, 137750-137765, 138048-138067, 138782-139840, 140343-140358, 140593-140701, 141116-141131, 141591-141719, 142113-142342, 143021-143048, 143185-143486, 143836-144109, 144558-144650, 144990-145078, 145428-145525, 145937-145952, 146235-146386, 147028-147043, 147259-147284, 147671-147686, 148059-148154, 148564-148579, 148904-149084, 149491-149506, 149787-149877, 150236-150251, 150588-151139, 151373-151659, 152201-152388, 152549-152771, 153001-153026, 153349-153364, 153831-154112, 154171-154186, 154502-154521, 154724-154828, 155283-155304,

155591-155616, 155889-155992, 156233-156612, 156847-156907, 157198-157223, 157330-157349, 157552-157567, 157927-158029, 158542-158631, 159216-159267, 159539-159793, 160352-160429, 160812-160827, 161248-161267, 161461-161607, 161821-161969, 162064-162083, 162132-162147, 162531-162770, 163019-163557, 164839-165059, 165419-165575, 165856-165875, 166241-166450, 166837-166852, 167107-167122, 168004-168019, 168760-168823, 169062-169092, 169134-169153, 169601-169711, 170081-170291, 170407-170426, 170703-170814, 171021-171036, 171207-171226, 171431-171568, 171926-171945, 172447-172462, 172733-172956, 173045-173756, 174122-174885, 175014-177830, 178895-180539, 181514-187644, 187857-189904, 190109-194159, 194425-195723, 196536-196873, 197326-197961, 198145-198170, 198307-198381, 198715-199007, 199506-199563, 199816-199838, 200249-200635, 201258-201861, 202079-202094, 202382-202717, 203098-203934, 204181-204740, 205549-205915, 206412-206764, 207510-207532, 209999-210014, 210189-210296, 210502-210583, 210920-211418, 211836-212223, 212606-212816, 213025-213044, 213425-213440, 213825-213933, 214479-214498, 214622-214647, 214884-214951, 215446-215508, 215932-215951, 216192-217595, 218132-218248, 218526-218541, 218734-21219037, 219342-219633, 219886-220705, 221044-221059, 221483-221607, 221947-221962, 222569-222584, 222914-222998, 223436-223451, 223948-224122, 224409-224430, 224717-224769, 225133-225148, 225436-225761, 226785-226898, 227025-227040, 227218-227251, 227485-227500, 227914-228837, 229174-229189, 229423-229438, 229615-229640, 230042-230057, 230313-230595, 231218-231345, 231817-232037, 232088-232408, 232823-232848, 232884-232899, 233210-233225, 233623-233646, 234447-234466, 234876-234918, 235258-235328, 235770-235785, 236071-236213, 236684-237196, 237585-237698, 237949-237557, 244873-244897, 245319-245334, 245701-245780, 246152-246523, 246936-247031, 247203-247240, 247431-247450, 247644-247659, 248223-248363, 248694-248762, 249494-249509, 250001-250020, 250693-250708, 251214-251233, 251601-251637, 251950-252060, 252665-252680, 252838-252863, 253140-253166, 253594-253819, 254036-254083, 254246-254345, 254641-254660, 254905-254920, 255397-255422, 255618-255633, 255992-256704, 257018-257092, 257317-257332, 257818-259305, 259500-259515, 261294-261656, 262021-262036, 262453-262779, 263338-266518, 266861-267131, 267375-268051, 268366-269447, 270038-271850, 271950-271969, 272631-274145, 274205-275747, 275808-276636, 276932-277064, 277391-278380, 278932-279063, 279303-281001, 281587-281610, 282229-283668, 290035-290474, 290924-292550, 292860-294408, 295475-297012, 297587-298115, 298161-298418, 298489-298738, 299082-299187, 299276-299669, 299723-299749, 299788-300504, 또는 300835-301295; 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 서열 번호: 2와 상보적이다. 특정 양태에서, 화합물은 서열 번호: 2의 하기 뉴클레오타이드 내의 상보적인 10 내지 30의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다: 155594-155613, 72107-72126, 153921-153940, 159252-159267, 213425-213440, 153004-153019, 155597-155612, 248233-248248.

[0203] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 10 내지 30 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어지고, 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0204] 특정 구현예는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 20-2295의 임의의 핵염기 서열로 이루어진다.

[0205] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물이 제공되며, 여기서 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산에 표적화되며, 서열 번호: 1의 하기 뉴클레오타이드 영역 내에 상보적이다: 30-51, 63-82, 103-118, 143-159, 164-197, 206-259, 361-388, 554-585, 625-700, 736-776, 862-887, 923-973, 978-996, 1127-1142, 1170-1195, 1317-1347, 1360-1383, 1418-1449, 1492-1507, 1524-1548, 1597-1634, 1641-1660, 1683-1698, 1744-1768, 1827-1860, 1949-2002, 2072-2092, 2095-2110, 2306-2321, 2665-2683, 2685-2719, 2739-2770, 2859-2880, 2941-2960, 2963-2978, 3037-3052, 3205-3252, 3306-3332, 3371-3386, 3518-3542, 3975-3990, 4041-4087, 4418-4446, 4528-4546, 7231-7246, 7570-7585, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 11020-11035, 11793-11808, 12214-12229, 12474-12489, 12905-12920, 13400-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14540-14555, 15264-15279, 15849-15864, 16530-16545, 17377-17392, 17581-17596, 17943-17958, 18353-18368, 18636-18651, 19256-19271, 19814-19829, 20365-20380, 20979-20994, 21566-21581, 22150-22165, 22803-22818, 29049-29064, 29554-29569, 30245-30260, 30550-30565, 30915-30930, 31468-31483, 32366-32381, 32897-32912, 33187-33202, 33780-33795, 34407-34422, 34846-34861, 35669-35684, 36312-36327, 36812-

36827, 37504-37519, 38841-38856, 40250-40265, 40706-40721, 40922-40937, 41424-41439, 41999-42014, 42481-42496, 42700-42715, 43291-43306, 43500-43515, 43947-43962, 44448-44463, 45162-45177, 46010-46025, 46476-46491, 47447-47462, 47752-47767, 48001-48016, 48423-48438, 50195-50210, 50470-50485, 51104-51119, 51756-51771, 52015-52030, 52230-52245, 52588-52603, 53532-53547, 또는 54645-54660.

[0206]

특정 구현예에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물이 제공되며, 여기서 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산에 표적화되며, 서열 번호: 1의 하기 뉴클레오타이드 영역에 표적화된다: 30-51, 63-82, 103-118, 143-159, 164-197, 206-259, 361-388, 554-585, 625-700, 736-776, 862-887, 923-973, 978-996, 1127-1142, 1170-1195, 1317-1347, 1360-1383, 1418-1449, 1492-1507, 1524-1548, 1597-1634, 1641-1660, 1683-1698, 1744-1768, 1827-1860, 1949-2002, 2072-2092, 2095-2110, 2306-2321, 2665-2683, 2685-2719, 2739-2770, 2859-2880, 2941-2960, 2963-2978, 3037-3052, 3205-3252, 3306-3332, 3371-3386, 3518-3542, 3975-3990, 4041-4087, 4418-4446, 4528-4546, 7231-7246, 7570-7585, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 11020-11035, 11793-11808, 12214-12229, 12474-12489, 12905-12920, 13400-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14540-14555, 15264-15279, 15849-15864, 16530-16545, 17377-17392, 17581-17596, 17943-17958, 18353-18368, 18636-18651, 19256-19271, 19814-19829, 20365-20380, 20979-20994, 21566-21581, 22150-22165, 22803-22818, 29049-29064, 29554-29569, 30245-30260, 30550-30565, 30915-30930, 31468-31483, 32366-32381, 32897-32912, 33187-33202, 33780-33795, 34407-34422, 34846-34861, 35669-35684, 36312-36327, 36812-36827, 37504-37519, 38841-38856, 40250-40265, 40706-40721, 40922-40937, 41424-41439, 41999-42014, 42481-42496, 42700-42715, 43291-43306, 43500-43515, 43947-43962, 44448-44463, 45162-45177, 46010-46025, 46476-46491, 47447-47462, 47752-47767, 48001-48016, 48423-48438, 50195-50210, 50470-50485, 51104-51119, 51756-51771, 52015-52030, 52230-52245, 52588-52603, 53532-53547, 또는 54645-54660.

[0207]

특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 영역에 표적화된다. 특정 구현예에서, GHR 핵산의 영역에 표적화된 그와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 영역의 동등 길이 핵염기 부분에 대해 상보적인 인접 핵염기 부분을 갖는다. 예를 들면, 상기 부분은 본원에서 인용된 영역의 동등한 길이 부분에 대해 상보적인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 인접 핵염기 부분일 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 1의 하기 뉴클레오타이드 영역에 표적화된다: 30-51, 63-82, 103-118, 143-159, 164-197, 206-259, 361-388, 554-585, 625-700, 736-776, 862-887, 923-973, 978-996, 1127-1142, 1170-1195, 1317-1347, 1360-1383, 1418-1449, 1492-1507, 1524-1548, 1597-1634, 1641-1660, 1683-1698, 1744-1768, 1827-1860, 1949-2002, 2072-2092, 2095-2110, 2306-2321, 2665-2683, 2685-2719, 2739-2770, 2859-2880, 2941-2960, 2963-2978, 3037-3052, 3205-3252, 3306-3332, 3371-3386, 3518-3542, 3975-3990, 4041-4087, 4418-4446, 4528-4546, 7231-7246, 7570-7585, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 11020-11035, 11793-11808, 12214-12229, 12474-12489, 12905-12920, 13400-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14540-14555, 15264-15279, 15849-15864, 16530-16545, 17377-17392, 17581-17596, 17943-17958, 18353-18368, 18636-18651, 19256-19271, 19814-19829, 20365-20380, 20979-20994, 21566-21581, 22150-22165, 22803-22818, 29049-29064, 29554-29569, 30245-30260, 30550-30565, 30915-30930, 31468-31483, 32366-32381, 32897-32912, 33187-33202, 33780-33795, 34407-34422, 34846-34861, 35669-35684, 36312-36327, 36812-36827, 37504-37519, 38841-38856, 40250-40265, 40706-40721, 40922-40937, 41424-41439, 41999-42014, 42481-42496, 42700-42715, 43291-43306, 43500-43515, 43947-43962, 44448-44463, 45162-45177, 46010-46025, 46476-46491, 47447-47462, 47752-47767, 48001-48016, 48423-48438, 50195-50210, 50470-50485, 51104-51119, 51756-51771, 52015-52030, 52230-52245, 52588-52603, 53532-53547, 또는 54645-54660.

[0208]

특정 구현예에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물이 제공되며, 여기서 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산에 표적화되며, 서열 번호: 2의 하기 뉴클레오타이드 영역 내에 상보적이다: 2571-2586, 2867-3059, 3097-3116, 3341-3695, 4024-4039, 4446-4894, 5392-5817, 6128-6265, 6499-6890, 7231-7246, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 10660-10679, 11020-11035, 11793-12229, 12469-12920, 13351-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14361-14555, 14965-15279, 15849-16001, 16253-16272, 16447-16545, 17130-17149, 17377-17669, 17927-17958, 18353-18368, 18636-18773, 19661-19918, 20288-20470, 20979-20994, 21215-21606, 21820-21837, 22150-22165, 22518-22536, 22803-22818, 26494-26522, 29049-29069, 29323-29489, 30550-

30565, 30915-31191, 31468-31483, 32363-32382, 32827-33202, 33635-33795, 34138-34157, 34407-34422, 34845-34864, 35466-35485, 35669-35684, 36023-36042, 36266-36327, 36721-36827, 37032-37130, 37276-37295, 37504-37675, 38094-38118, 38841-38856, 39716-40538, 40706-40937, 41164-41183, 41342-41439, 42141-42164, 42700-42760, 43173-43537, 43765-46025, 46476-46532, 48423-48438, 50072-50210, 50470-50485, 50719-51234, 51747-51797, 52015-52143, 52230-52245, 52573-52652, 53466-54660, 54886-54901, 63751-64662, 64882-65099, 65363-65378, 65600-65615, 65988-66183, 66566-66581, 66978-67080, 67251-67270, 67662-67929, 68727-68742, 69203-69242, 69565-69620, 69889-70145, 70352-70584, 70925-71071, 71314-71329, 71617-71769, 72107-72241, 72584-72670, 73061-73076, 73350-73369, 73689-73723, 74107-74131, 74317-74557, 74947-75009, 75192-75207, 75979-76066, 76410-77095, 77292-77307, 77638-77869, 78122-78326, 79006-79021, 79478-79505, 80277-80292, 80575-80939, 81207-81222, 81524-81543, 81761-81776, 82233-82248, 82738-83198, 83330-83416, 83884-84063, 84381-85964, 86220-86392, 86554-86655, 86901-86920, 87181-87262, 88063-88082, 88293-88308, 88605-88967, 89160-89175, 89940-90255, 90473-90528, 91073-91088, 91273-91292, 91647-91662, 91930-92126, 92356-92371, 93190-93443, 93762-94111, 94374-94389, 94581-94653, 94839-94858, 95292-95583, 95829-95844, 96137-96503, 96793-97013, 97539-97554, 97800-97889, 98132-98151, 98624-98672, 98810-99115, 99258-99273, 99478-99503, 99791-99858, 100281-100300, 100406-100421, 100742-100828, 101080-101103, 101242-101320, 101788-101906, 102549-102568, 103566-103625, 104067-104086, 104277-104858, 105255-105274, 106147-106364, 106632-106647, 106964-107735, 108514-108788, 109336-109505, 109849-109864, 110403-110442, 110701-110974, 111203-111322, 112030-112049, 112499-112514, 112842-112861, 113028-113056, 113646-113665, 113896-113911, 114446-114465, 115087-115106, 119269-119284, 119659-119703, 120376-120497, 120738-120845, 121209-121228, 121823-122013, 122180-122199, 122588-122770, 123031-123050, 123152-123167, 123671-124055, 124413-124608, 125178-125197, 125533-125616, 126357-126434, 126736-126751, 126998-127236, 127454-127682, 128467-128482, 128813-129111, 129976-130013, 130308-130323, 131036-131056, 131286-131305, 131676-131691, 132171-132517, 133168-133241, 133522-133877, 134086-134101, 134240-134259, 134441-134617, 135015-135030, 135431-135519, 135818-135874, 136111-136130, 136282-136595, 136996-137152, 137372-137387, 137750-137765, 138048-138067, 138782-139840, 140343-140358, 140593-140701, 141116-141131, 141591-141719, 142113-142342, 143021-143048, 143185-143486, 143836-144109, 144558-144650, 144990-145078, 145428-145525, 145937-145952, 146235-146386, 147028-147043, 147259-147284, 147671-147686, 148059-148154, 148564-148579, 148904-149084, 149491-149506, 149787-149877, 150236-150251, 150588-151139, 151373-151659, 152201-152388, 152549-152771, 153001-153026, 153349-153364, 153831-154112, 154171-154186, 154502-154521, 154724-154828, 155283-155304, 155591-155616, 155889-155992, 156233-156612, 156847-156907, 157198-157223, 157330-157349, 157552-157567, 157927-158029, 158542-158631, 159216-159267, 159539-159793, 160352-160429, 160812-160827, 161248-161267, 161461-161607, 161821-161969, 162064-162083, 162132-162147, 162531-162770, 163019-163557, 164839-165059, 165419-165575, 165856-165875, 166241-166450, 166837-166852, 167107-167122, 168004-168019, 168760-168823, 169062-169092, 169134-169153, 169601-169711, 170081-170291, 170407-170426, 170703-170814, 171021-171036, 171207-171226, 171431-171568, 171926-171945, 172447-172462, 172733-172956, 173045-173756, 174122-174885, 175014-177830, 178895-180539, 181514-187644, 187857-189904, 190109-194159, 194425-195723, 196536-196873, 197326-197961, 198145-198170, 198307-198381, 198715-199007, 199506-199563, 199816-199838, 200249-200635, 201258-201861, 202079-202094, 202382-202717, 203098-203934, 204181-204740, 205549-205915, 206412-206764, 207510-207532, 209999-210014, 210189-210296, 210502-210583, 210920-211418, 211836-212223, 212606-212816, 213025-213044, 213425-213440, 213825-213933, 214479-214498, 214622-214647, 214884-214951, 215446-215508, 215932-215951, 216192-217595, 218132-218248, 218526-218541, 218734-21219037, 219342-219633, 219886-220705, 221044-221059, 221483-221607, 221947-221962, 222569-222584, 222914-222998, 223436-223451, 223948-224122, 224409-224430, 224717-224769, 225133-225148, 225436-225761, 226785-226898, 227025-227040, 227218-227251, 227485-227500, 227914-228837, 229174-229189, 229423-229438, 229615-229640, 230042-230057, 230313-230595, 231218-231345, 231817-232037, 232088-232408, 232823-232848, 232884-232899, 233210-233225, 233623-233646, 234447-234466, 234876-234918, 235258-235328, 235770-235785, 236071-236213, 236684-237196, 237585-237698, 237949-237557, 244873-244897, 245319-245334, 245701-245780, 246152-246523, 246936-247031, 247203-247240, 247431-247450, 247644-247659, 248223-248363, 248694-248762, 249494-249509, 250001-250020,

250693-250708, 251214-251233, 251601-251637, 251950-252060, 252665-252680, 252838-252863, 253140-253166, 253594-253819, 254036-254083, 254246-254345, 254641-254660, 254905-254920, 255397-255422, 255618-255633, 255992-256704, 257018-257092, 257317-257332, 257818-259305, 259500-259515, 261294-261656, 262021-262036, 262453-262779, 263338-266518, 266861-267131, 267375-268051, 268366-269447, 270038-271850, 271950-271969, 272631-274145, 274205-275747, 275808-276636, 276932-277064, 277391-278380, 278932-279063, 279303-281001, 281587-281610, 282229-283668, 290035-290474, 290924-292550, 292860-294408, 295475-297012, 297587-298115, 298161-298418, 298489-298738, 299082-299187, 299276-299669, 299723-299749, 299788-300504, 또는 300835-301295.

[0209] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하는 화합물이 제공되며, 여기서 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산에 표적화되며, 서열 번호: 2의 하기 뉴클레오타이드 영역 내에 표적화된다: 2571-2586, 2867-3059, 3097-3116, 3341-3695, 4024-4039, 4446-4894, 5392-5817, 6128-6265, 6499-6890, 7231-7246, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 10660-10679, 11020-11035, 11793-12229, 12469-12920, 13351-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14361-14555, 14965-15279, 15849-16001, 16253-16272, 16447-16545, 17130-17149, 17377-17669, 17927-17958, 18353-18368, 18636-18773, 19661-19918, 20288-20470, 20979-20994, 21215-21606, 21820-21837, 22150-22165, 22518-22536, 22803-22818, 26494-26522, 29049-29069, 29323-29489, 30550-30565, 30915-31191, 31468-31483, 32363-32382, 32827-33202, 33635-33795, 34138-34157, 34407-34422, 34845-34864, 35466-35485, 35669-35684, 36023-36042, 36266-36327, 36721-36827, 37032-37130, 37276-37295, 37504-37675, 38094-38118, 38841-38856, 39716-40538, 40706-40937, 41164-41183, 41342-41439, 42141-42164, 42700-42760, 43173-43537, 43765-46025, 46476-46532, 48423-48438, 50072-50210, 50470-50485, 50719-51234, 51747-51797, 52015-52143, 52230-52245, 52573-52652, 53466-54660, 54886-54901, 63751-64662, 64882-65099, 65363-65378, 65600-65615, 65988-66183, 66566-66581, 66978-67080, 67251-67270, 67662-67929, 68727-68742, 69203-69242, 69565-69620, 69889-70145, 70352-70584, 70925-71071, 71314-71329, 71617-71769, 72107-72241, 72584-72670, 73061-73076, 73350-73369, 73689-73723, 74107-74131, 74317-74557, 74947-75009, 75192-75207, 75979-76066, 76410-77095, 77292-77307, 77638-77869, 78122-78326, 79006-79021, 79478-79505, 80277-80292, 80575-80939, 81207-81222, 81524-81543, 81761-81776, 82233-82248, 82738-83198, 83330-83416, 83884-84063, 84381-85964, 86220-86392, 86554-86655, 86901-86920, 87181-87262, 88063-88082, 88293-88308, 88605-88967, 89160-89175, 89940-90255, 90473-90528, 91073-91088, 91273-91292, 91647-91662, 91930-92126, 92356-92371, 93190-93443, 93762-94111, 94374-94389, 94581-94653, 94839-94858, 95292-95583, 95829-95844, 96137-96503, 96793-97013, 97539-97554, 97800-97889, 98132-98151, 98624-98672, 98810-99115, 99258-99273, 99478-99503, 99791-99858, 100281-100300, 100406-100421, 100742-100828, 101080-101103, 101242-101320, 101788-101906, 102549-102568, 103566-103625, 104067-104086, 104277-104858, 105255-105274, 106147-106364, 106632-106647, 106964-107735, 108514-108788, 109336-109505, 109849-109864, 110403-110442, 110701-110974, 111203-111322, 112030-112049, 112499-112514, 112842-112861, 113028-113056, 113646-113665, 113896-113911, 114446-114465, 115087-115106, 119269-119284, 119659-119703, 120376-120497, 120738-120845, 121209-121228, 121823-122013, 122180-122199, 122588-122770, 123031-123050, 123152-123167, 123671-124055, 124413-124608, 125178-125197, 125533-125616, 126357-126434, 126736-126751, 126998-127236, 127454-127682, 128467-128482, 128813-129111, 129976-130013, 130308-130323, 131036-131056, 131286-131305, 131676-131691, 132171-132517, 133168-133241, 133522-133877, 134086-134101, 134240-134259, 134441-134617, 135015-135030, 135431-135519, 135818-135874, 136111-136130, 136282-136595, 136996-137152, 137372-137387, 137750-137765, 138048-138067, 138782-139840, 140343-140358, 140593-140701, 141116-141131, 141591-141719, 142113-142342, 143021-143048, 143185-143486, 143836-144109, 144558-144650, 144990-145078, 145428-145525, 145937-145952, 146235-146386, 147028-147043, 147259-147284, 147671-147686, 148059-148154, 148564-148579, 148904-149084, 149491-149506, 149787-149877, 150236-150251, 150588-151139, 151373-151659, 152201-152388, 152549-152771, 153001-153026, 153349-153364, 153831-154112, 154171-154186, 154502-154521, 154724-154828, 155283-155304, 155591-155616, 155889-155992, 156233-156612, 156847-156907, 157198-157223, 157330-157349, 157552-157567, 157927-158029, 158542-158631, 159216-159267, 159539-159793, 160352-160429, 160812-160827, 161248-161267, 161461-161607, 161821-161969, 162064-162083, 162132-162147, 162531-162770, 163019-163557, 164839-165059, 165419-

165575, 165856-165875, 166241-166450, 166837-166852, 167107-167122, 168004-168019, 168760-168823, 169062-169092, 169134-169153, 169601-169711, 170081-170291, 170407-170426, 170703-170814, 171021-171036, 171207-171226, 171431-171568, 171926-171945, 172447-172462, 172733-172956, 173045-173756, 174122-174885, 175014-177830, 178895-180539, 181514-187644, 187857-189904, 190109-194159, 194425-195723, 196536-196873, 197326-197961, 198145-198170, 198307-198381, 198715-199007, 199506-199563, 199816-199838, 200249-200635, 201258-201861, 202079-202094, 202382-202717, 203098-203934, 204181-204740, 205549-205915, 206412-206764, 207510-207532, 209999-210014, 210189-210296, 210502-210583, 210920-211418, 211836-212223, 212606-212816, 213025-213044, 213425-213440, 213825-213933, 214479-214498, 214622-214647, 214884-214951, 215446-215508, 215932-215951, 216192-217595, 218132-218248, 218526-218541, 218734-21219037, 219342-219633, 219886-220705, 221044-221059, 221483-221607, 221947-221962, 222569-222584, 222914-222998, 223436-223451, 223948-224122, 224409-224430, 224717-224769, 225133-225148, 225436-225761, 226785-226898, 227025-227040, 227218-227251, 227485-227500, 227914-228837, 229174-229189, 229423-229438, 229615-229640, 230042-230057, 230313-230595, 231218-231345, 231817-232037, 232088-232408, 232823-232848, 232884-232899, 233210-233225, 233623-233646, 234447-234466, 234876-234918, 235258-235328, 235770-235785, 236071-236213, 236684-237196, 237585-237698, 237949-237557, 244873-244897, 245319-245334, 245701-245780, 246152-246523, 246936-247031, 247203-247240, 247431-247450, 247644-247659, 248223-248363, 248694-248762, 249494-249509, 250001-250020, 250693-250708, 251214-251233, 251601-251637, 251950-252060, 252665-252680, 252838-252863, 253140-253166, 253594-253819, 254036-254083, 254246-254345, 254641-254660, 254905-254920, 255397-255422, 255618-255633, 255992-256704, 257018-257092, 257317-257332, 257818-259305, 259500-259515, 261294-261656, 262021-262036, 262453-262779, 263338-266518, 266861-267131, 267375-268051, 268366-269447, 270038-271850, 271950-271969, 272631-274145, 274205-275747, 275808-276636, 276932-277064, 277391-278380, 278932-279063, 279303-281001, 281587-281610, 282229-283668, 290035-290474, 290924-292550, 292860-294408, 295475-297012, 297587-298115, 298161-298418, 298489-298738, 299082-299187, 299276-299669, 299723-299749, 299788-300504, 또는 300835-301295.

[0210] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 영역에 표적화된다. 특정 구현예에서, GHR 핵산의 영역에 표적화된 그와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 영역의 동등 길이 핵염기 부분에 대해 상보적인 인접 핵염기 부분을 갖는다. 예를 들면, 상기 부분은 본원에서 인용된 영역의 동등한 길이 부분에 대해 상보적인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 인접 핵염기 부분일 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 2의 하기 뉴클레오타이드 영역에 표적화된다: 2571-2586, 2867-3059, 3097-3116, 3341-3695, 4024-4039, 4446-4894, 5392-5817, 6128-6265, 6499-6890, 7231-7246, 8395-8410, 9153-9168, 9554-9569, 9931-9946, 10549-10564, 10660-10679, 11020-11035, 11793-12229, 12469-12920, 13351-13415, 13717-13732, 14149-14164, 14361-14555, 14965-15279, 15849-16001, 16253-16272, 16447-16545, 17130-17149, 17377-17669, 17927-17958, 18353-18368, 18636-18773, 19661-19918, 20288-20470, 20979-20994, 21215-21606, 21820-21837, 22150-22165, 22518-22536, 22803-22818, 26494-26522, 29049-29069, 29323-29489, 30550-30565, 30915-31191, 31468-31483, 32363-32382, 32827-33202, 33635-33795, 34138-34157, 34407-34422, 34845-34864, 35466-35485, 35669-35684, 36023-36042, 36266-36327, 36721-36827, 37032-37130, 37276-37295, 37504-37675, 38094-38118, 38841-38856, 39716-40538, 40706-40937, 41164-41183, 41342-41439, 42141-42164, 42700-42760, 43173-43537, 43765-46025, 46476-46532, 48423-48438, 50072-50210, 50470-50485, 50719-51234, 51747-51797, 52015-52143, 52230-52245, 52573-52652, 53466-54660, 54886-54901, 63751-64662, 64882-65099, 65363-65378, 65600-65615, 65988-66183, 66566-66581, 66978-67080, 67251-67270, 67662-67929, 68727-68742, 69203-69242, 69565-69620, 69889-70145, 70352-70584, 70925-71071, 71314-71329, 71617-71769, 72107-72241, 72584-72670, 73061-73076, 73350-73369, 73689-73723, 74107-74131, 74317-74557, 74947-75009, 75192-75207, 75979-76066, 76410-77095, 77292-77307, 77638-77869, 78122-78326, 79006-79021, 79478-79505, 80277-80292, 80575-80939, 81207-81222, 81524-81543, 81761-81776, 82233-82248, 82738-83198, 83330-83416, 83884-84063, 84381-85964, 86220-86392, 86554-86655, 86901-86920, 87181-87262, 88063-88082, 88293-88308, 88605-88967, 89160-89175, 89940-90255, 90473-90528, 91073-91088, 91273-91292, 91647-91662, 91930-92126, 92356-92371, 93190-93443, 93762-94111, 94374-94389, 94581-94653, 94839-94858, 95292-95583, 95829-

95844, 96137-96503, 96793-97013, 97539-97554, 97800-97889, 98132-98151, 98624-98672, 98810-99115, 99258-99273, 99478-99503, 99791-99858, 100281-100300, 100406-100421, 100742-100828, 101080-101103, 101242-101320, 101788-101906, 102549-102568, 103566-103625, 104067-104086, 104277-104858, 105255-105274, 106147-106364, 106632-106647, 106964-107735, 108514-108788, 109336-109505, 109849-109864, 110403-110442, 110701-110974, 111203-111322, 112030-112049, 112499-112514, 112842-112861, 113028-113056, 113646-113665, 113896-113911, 114446-114465, 115087-115106, 119269-119284, 119659-119703, 120376-120497, 120738-120845, 121209-121228, 121823-122013, 122180-122199, 122588-122770, 123031-123050, 123152-123167, 123671-124055, 124413-124608, 125178-125197, 125533-125616, 126357-126434, 126736-126751, 126998-127236, 127454-127682, 128467-128482, 128813-129111, 129976-130013, 130308-130323, 131036-131056, 131286-131305, 131676-131691, 132171-132517, 133168-133241, 133522-133877, 134086-134101, 134240-134259, 134441-134617, 135015-135030, 135431-135519, 135818-135874, 136111-136130, 136282-136595, 136996-137152, 137372-137387, 137750-137765, 138048-138067, 138782-139840, 140343-140358, 140593-140701, 141116-141131, 141591-141719, 142113-142342, 143021-143048, 143185-143486, 143836-144109, 144558-144650, 144990-145078, 145428-145525, 145937-145952, 146235-146386, 147028-147043, 147259-147284, 147671-147686, 148059-148154, 148564-148579, 148904-149084, 149491-149506, 149787-149877, 150236-150251, 150588-151139, 151373-151659, 152201-152388, 152549-152771, 153001-153026, 153349-153364, 153831-154112, 154171-154186, 154502-154521, 154724-154828, 155283-155304, 155591-155616, 155889-155992, 156233-156612, 156847-156907, 157198-157223, 157330-157349, 157552-157567, 157927-158029, 158542-158631, 159216-159267, 159539-159793, 160352-160429, 160812-160827, 161248-161267, 161461-161607, 161821-161969, 162064-162083, 162132-162147, 162531-162770, 163019-163557, 164839-165059, 165419-165575, 165856-165875, 166241-166450, 166837-166852, 167107-167122, 168004-168019, 168760-168823, 169062-169092, 169134-169153, 169601-169711, 170081-170291, 170407-170426, 170703-170814, 171021-171036, 171207-171226, 171431-171568, 171926-171945, 172447-172462, 172733-172956, 173045-173756, 174122-174885, 175014-177830, 178895-180539, 181514-187644, 187857-189904, 190109-194159, 194425-195723, 196536-196873, 197326-197961, 198145-198170, 198307-198381, 198715-199007, 199506-199563, 199816-199838, 200249-200635, 201258-201861, 202079-202094, 202382-202717, 203098-203934, 204181-204740, 205549-205915, 206412-206764, 207510-207532, 209999-210014, 210189-210296, 210502-210583, 210920-211418, 211836-212223, 212606-212816, 213025-213044, 213425-213440, 213825-213933, 214479-214498, 214622-214647, 214884-214951, 215446-215508, 215932-215951, 216192-217595, 218132-218248, 218526-218541, 218734-21219037, 219342-219633, 219886-220705, 221044-221059, 221483-221607, 221947-221962, 222569-222584, 222914-222998, 223436-223451, 223948-224122, 224409-224430, 224717-224769, 225133-225148, 225436-225761, 226785-226898, 227025-227040, 227218-227251, 227485-227500, 227914-228837, 229174-229189, 229423-229438, 229615-229640, 230042-230057, 230313-230595, 231218-231345, 231817-232037, 232088-232408, 232823-232848, 232884-232899, 233210-233225, 233623-233646, 234447-234466, 234876-234918, 235258-235328, 235770-235785, 236071-236213, 236684-237196, 237585-237698, 237949-237557, 244873-244897, 245319-245334, 245701-245780, 246152-246523, 246936-247031, 247203-247240, 247431-247450, 247644-247659, 248223-248363, 248694-248762, 249494-249509, 250001-250020, 250693-250708, 251214-251233, 251601-251637, 251950-252060, 252665-252680, 252838-252863, 253140-253166, 253594-253819, 254036-254083, 254246-254345, 254641-254660, 254905-254920, 255397-255422, 255618-255633, 255992-256704, 257018-257092, 257317-257332, 257818-259305, 259500-259515, 261294-261656, 262021-262036, 262453-262779, 263338-266518, 266861-267131, 267375-268051, 268366-269447, 270038-271850, 271950-271969, 272631-274145, 274205-275747, 275808-276636, 276932-277064, 277391-278380, 278932-279063, 279303-281001, 281587-281610, 282229-283668, 290035-290474, 290924-292550, 292860-294408, 295475-297012, 297587-298115, 298161-298418, 298489-298738, 299082-299187, 299276-299669, 299723-299749, 299788-300504, 또는 300835-301295.

[0211]

특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 표적 인트론 1에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 3058-144965 (인트론 1) 내에서 표적화된다.

- [0212] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 2에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 145047-208139 (인트론 2) 내에서 표적화된다.
- [0213] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 3에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 208206-267991 (인트론 3) 내에서 표적화된다.
- [0214] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 4에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 268122-274018 (인트론 4) 내에서 표적화된다.
- [0215] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 5에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 274192-278925 (인트론 5) 내에서 표적화된다.
- [0216] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 6에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 279105-290308 (인트론 6) 내에서 표적화된다.
- [0217] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 7에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 290475-292530 (인트론 7) 내에서 표적화된다.
- [0218] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 8에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 292622-297153 (인트론 8) 내에서 표적화된다.
- [0219] 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 또는 콘주게이트 그룹을 포함하고, 상기 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 핵산의 인트론 9에 표적화된다. 특정 양태에서, 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 2 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)의 핵염기 서열을 갖는 성장 호르몬 수용체 핵산의 뉴클레오타이드 297224-297554 (인트론 9) 내에서 표적화된다.
- [0220] 특정 구현예에서, 상기 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결, 적어도 하나의 변형된 당, 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다.
- [0221] 특정 구현예에서, 상기 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 당을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 적어도 하나의 변형된 당은 2'-O-메톡시에틸 기를 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 변형된 당은 이환식 당, 예컨대 4'-CH(CH₃)-O-2' 기, 4'-CH₂-O-2' 기, 또는 4'-(CH₂)₂-O-2' 기이다.
- [0222] 특정 양태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결, 예컨대 포스포로티오

에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함한다.

- [0223] 특정 구현예에서, 상기 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 핵염기, 예컨대 5-메틸시토신을 포함한다.
- [0224] 특정 구현예에서, 상기 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드 중 임의의 것은 하기를 포함한다:
- [0225] 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 분절;
- [0226] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 텡 분절; 및
- [0227] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 텡 분절;
- [0228] 여기서 상기 갭 분절은 상기 5' 텡 분절과 상기 3' 텡 분절 사이에 배치되고, 그리고 각각의 텡 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함한다.
- [0229] 특정 구현예는 서열 번호: 918, 479, 703, 1800, 1904, 2122, 2127, 또는 2194에 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 10 내지 30의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0230] 특정 양태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 918, 479, 또는 703에 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지며: 여기서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는:
- [0231] 10 개의 연결된 뉴 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 분절;
- [0232] 5 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 텡 분절; 및
- [0233] 5 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 텡 분절을 포함하고;
- [0234] 여기서 상기 갭 분절은 상기 5' 텡 분절과 상기 3' 텡 분절 사이에 배치되고, 여기서 각각의 텡 분절의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0235] 특정 양태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1800, 1904, 2122, 2127, 또는 2194에 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지며: 여기서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MOE 당 변형, (S)-cEt 당 변형, 또는 데옥시 변형을 갖는 뉴클레오시드로 이루어지고, 각 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고; 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0236] 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하며, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 서열 번호: 918, 479, 또는 703에 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖고: 여기서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는:
- [0237] 10 개의 연결된 뉴 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 분절;
- [0238] 5 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 텡 분절; 및
- [0239] 5 개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 텡 분절을 포함하고;
- [0240] 여기서 상기 갭 분절은 상기 5' 텡 분절과 상기 3' 텡 분절 사이에 배치되고, 여기서 각각의 텡 분절의 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 당을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고 여기서 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0241] 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함하며, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 서열 번호: 1800, 1904, 2122, 2127, 또는 2194에 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖고, 여기서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MOE 당 변형, (S)-cEt 당 변형, 또는 데옥시 변형을 갖는 뉴클레오시드로 이루어지고, 각 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고; 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0242] 특정 구현예에서, 본 화합물은 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 화합물은 ISIS 532401 및 콘주게이트 그룹을 포함한다.
- [0243] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 상기 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체를 암호화하는 핵산에 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도

도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상보적일 수 있다.

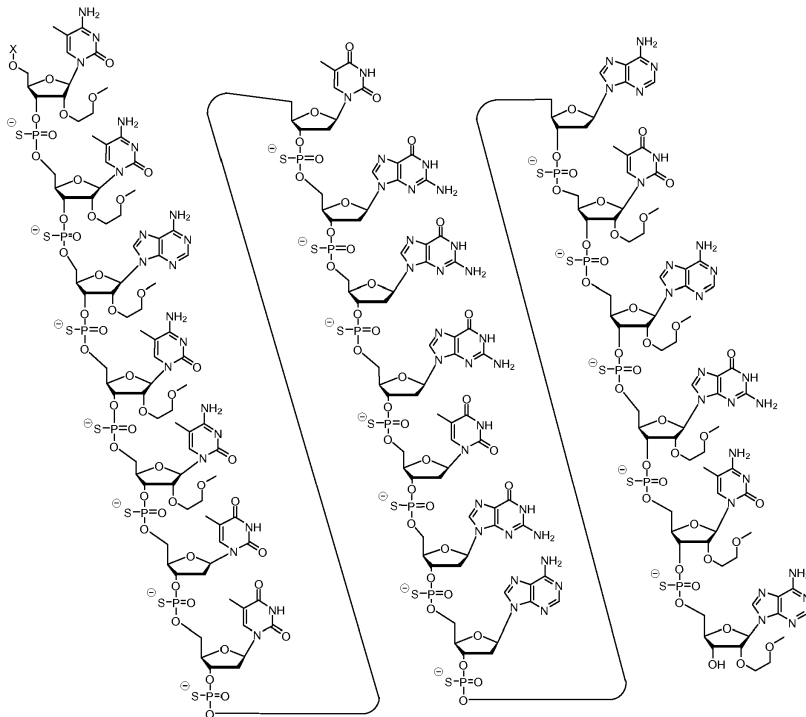
- [0244] 선행 구현예 중 임의의 것에서, 성장 호르몬 수용체를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 1-19 중 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.
- [0245] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 단일-가닥일 수 있다.
- [0246] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 이중-가닥일 수 있다.
- [0247] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드간 연결은 변형된 뉴클레오타이드간 연결이다.
- [0248] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이다.
- [0249] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다.
- [0250] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 및 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결로부터 선택된다.
- [0251] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이다.
- [0252] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함한다.
- [0253] 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다.
- [0254] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 당을 포함한다.
- [0255] 특정 구현예에서, 변형된 당은 2' 변형된 당, BNA, 또는 THP이다.
- [0256] 특정 구현예에서, 변형된 당은 2'-O-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 제한된 에틸, LNA, 또는 3'-플루오로-HNA 중 임의의 것이다.
- [0257] 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 뉴클레오타이드, 제한된 에틸 뉴클레오타이드, LNA 뉴클레오타이드, 또는 3'-플루오로-HNA 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0258] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함한다:
- [0259] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오타이드로 이루어진 겹 분절;
- [0260] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 5' 윙 분절; 및
- [0261] 5개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진 3' 윙 분절;
- [0262] 여기서 상기 겹 분절은 상기 5' 윙 분절과 상기 3' 윙 분절 사이에 배치되고, 그리고 각각의 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 변형된 당을 포함한다.
- [0263] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진다.
- [0264] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 19 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진다.
- [0265] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 18 개의 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진다.
- [0266] 특정 구현예는 하기 화학식에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 콘주게이트 그룹으로 구성된 화합물을 제공한다: mCes mCes Aes mCes mCes Tds Tds Tds Gds Gds Gds Tds Gds Ads Ads Tes Aes Ges mCes Ae; 여기서,
- [0267] A는 아데닌이고,
- [0268] mC는 5'-메틸시토신이며,
- [0269] G는 구아닌이고,
- [0270] T는 티민이며,

[0271] e는 2'-O-메톡시에틸 변형된 뉴클레오시드이고,

[0272] d는 2'-데옥시뉴클레오시드이며,

[0273] s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

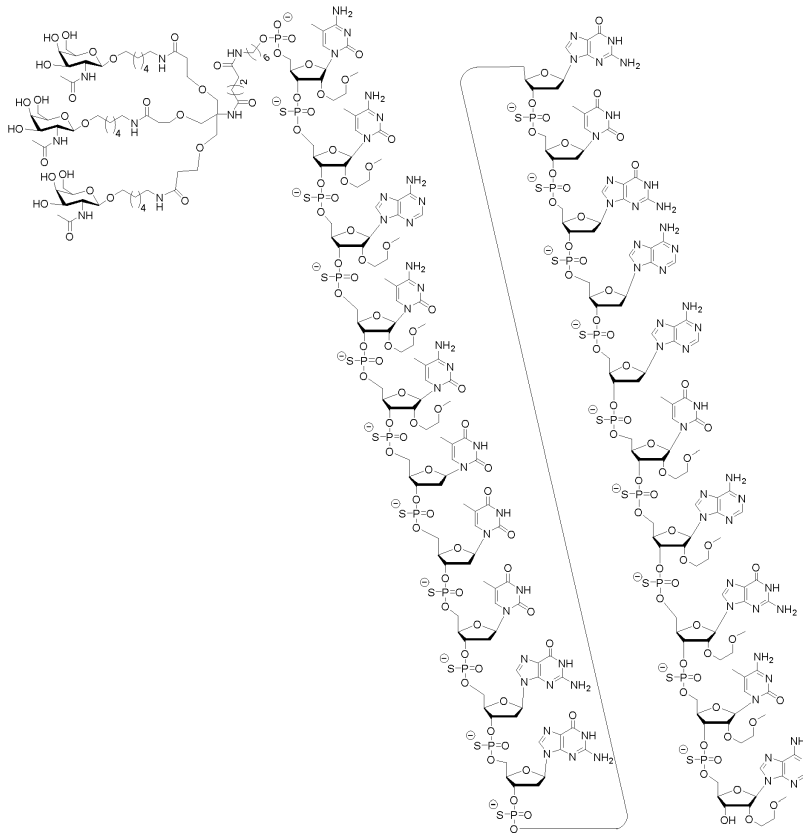
[0274] 특정 구현예에서, 본 화합물은 5' 말단에서 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 화합물은 5' 말단에서 GalNAc에 콘주게이트되는 ISIS 532401를 포함한다. 추가 구현예에서, 아래 화학 구조를 갖는 화합물은 5'-X를 갖는 ISIS 532401을 포함하거나 그것으로 이루어진다, 여기서 X는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다:



[0275]

[0276] 여기서 X는 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다.

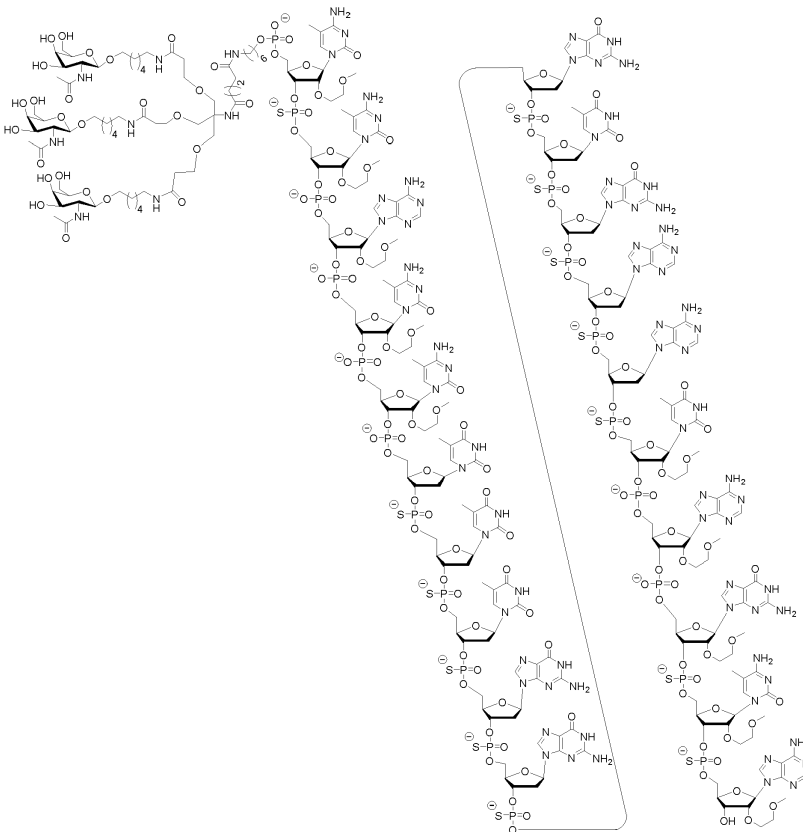
[0277] 특정 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 추가 구현예에서, 아래 화학 구조를 갖는 화합물은 5'-X를 갖는 ISIS 719223을 포함하거나 그것으로 이루어진다, 여기서 X는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다:



[0278]

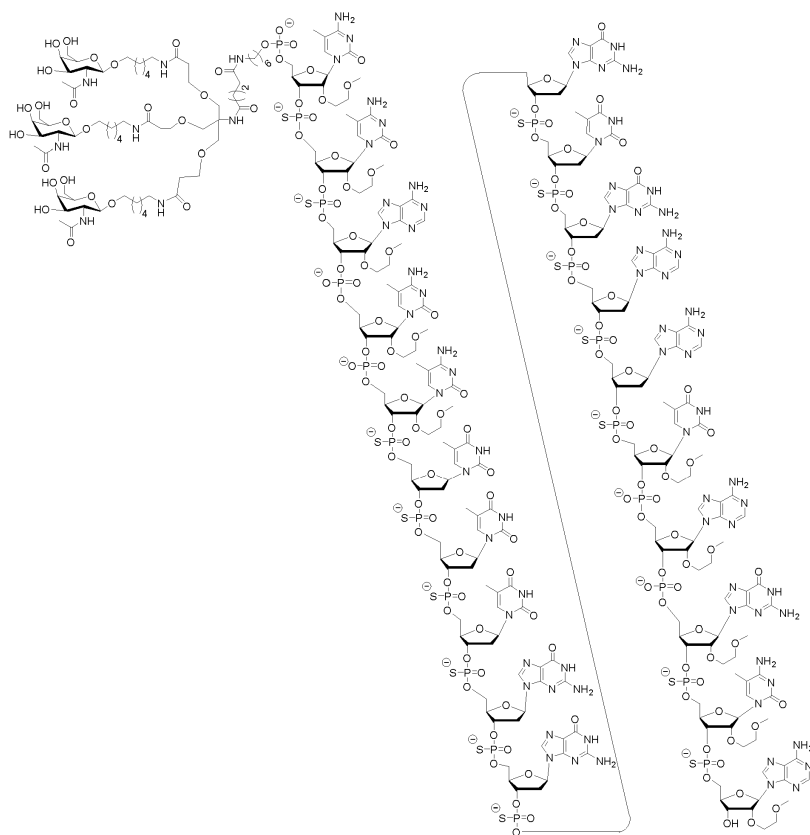
[0279]

특정 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포디에스테르 연결이다. 추가 구현예에서, 아래 화학 구조를 갖는 화합물은 5'-X를 갖는 ISIS 719224을 포함하거나 그것으로 이루어진다, 여기서 X는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다:



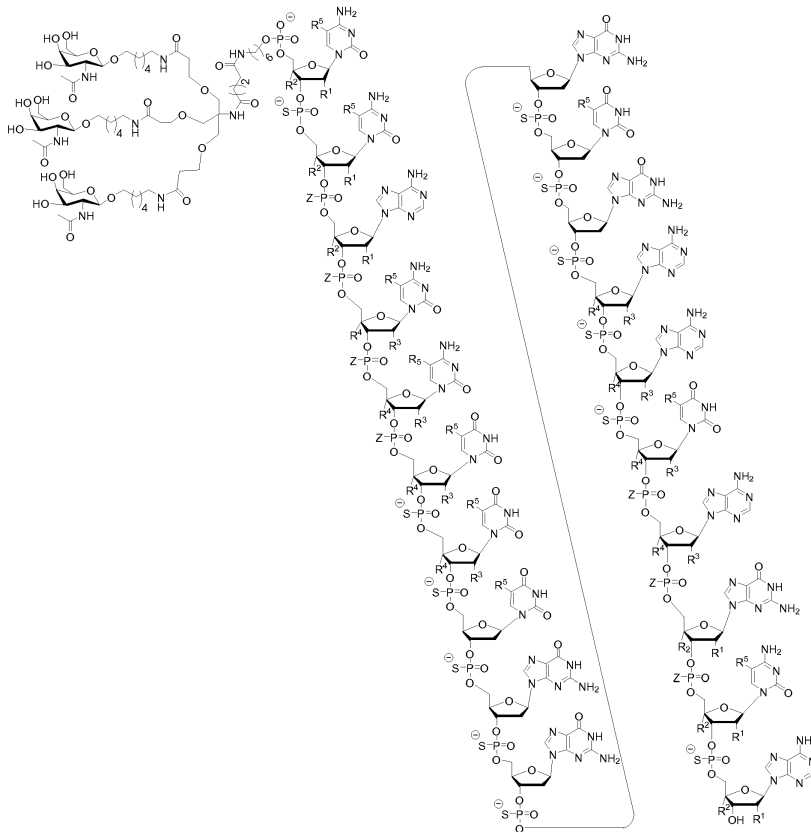
[0280]

[0281] 특정 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포디에스테르 연결이다. 추가 구현예에서, 아래 화학 구조를 갖는 화합물은 5'-X를 갖는 ISIS 766720을 포함하거나 그것으로 이루어진다, 여기서 X는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다:



[0282]

[0283] 특정 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 그러한 추가의 구현예에서, 화합물은 GalNAc에 콘주게이트된 ISIS 532401의 서열을 포함하고, 이는 하기 화학 구조로 나타난다:



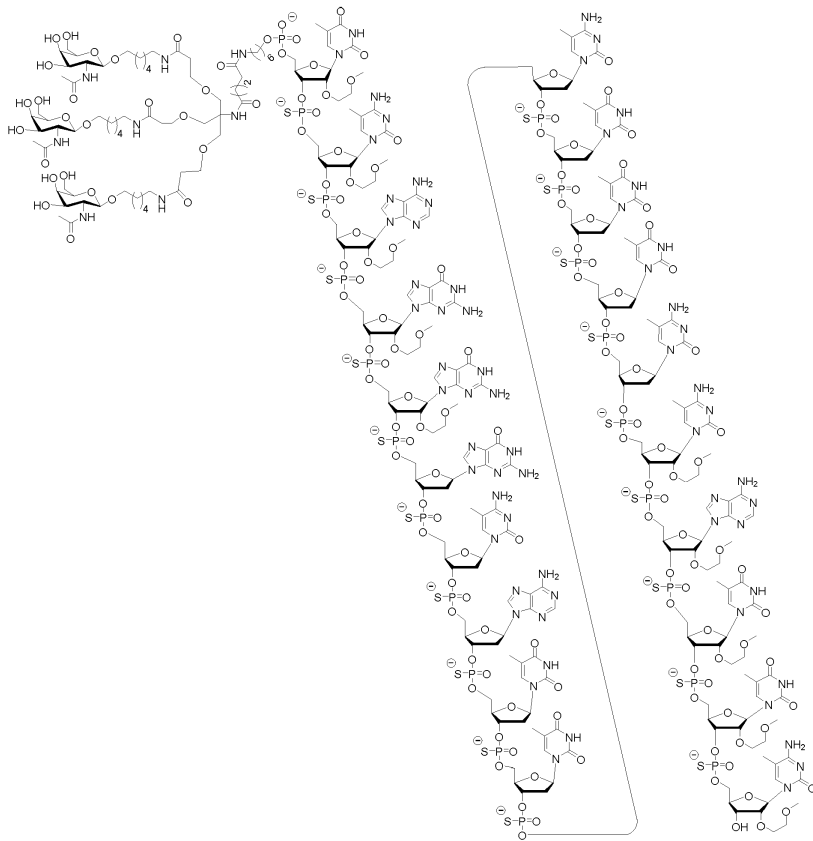
[0284]

[0285]

R^1 이 $-OCH_2CH_2OCH_3$ (MOE)이고, R^2 가 H이거나, R^1 및 R^2 는 함께 가교를 형성하고, R^1 는 $-O-$ 이고, R^2 는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고, 그리고 R^1 및 R^2 는 직접적으로 연결되어, 이로써 생성된 가교는 하기로부터 선택되며: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, 및 $-O-CH_2CH_2-$; 그리고 동일 환 상에서 R_3 및 R^4 의 각 쌍에 대하여, 독립적으로 각 환에 대하여: R^3 이 H 및 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 으로부터 선택되고 R^4 은 H이거나; R^3 및 R^4 은 함께 가교를 형성하고, R^3 은 $-O-$ 이고, R^4 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고, R^3 및 R^4 은 직접적으로 연결되어 생성된 가교가 하기로부터 선택되며; $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, 및 $-O-CH_2CH_2-$; 그리고 R^5 는 H 및 $-CH_3$ 로부터 선택되고; 그리고 Z는 S^- 및 O^- 로부터 선택된다.

[0286]

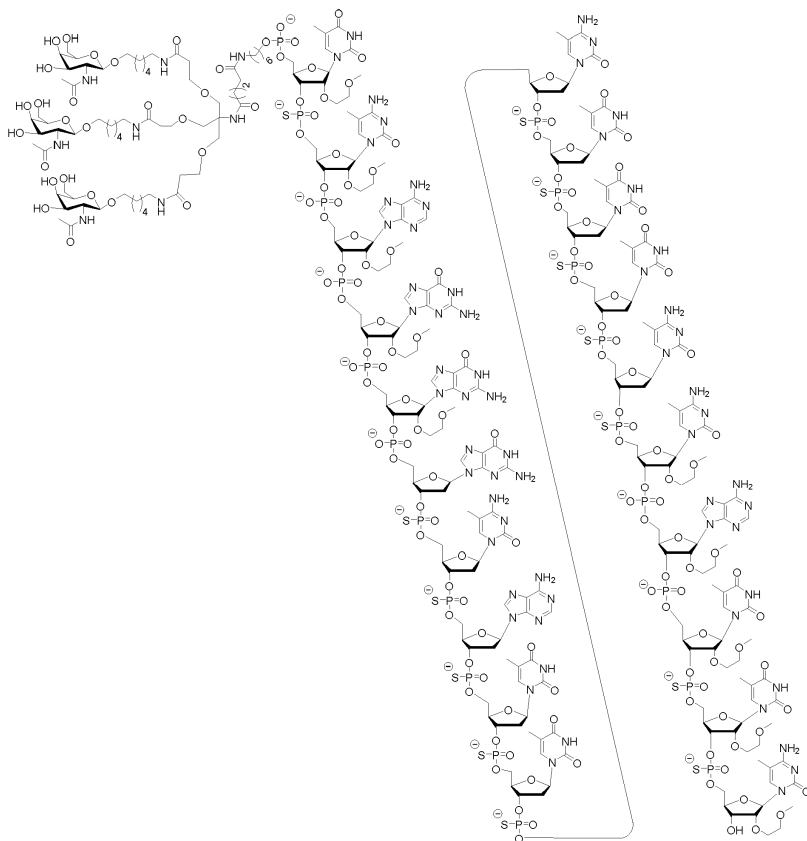
특정 구현예에서, 본 화합물은 WO 2004/ 078922에서 개시된 서열번호 중 임의의 것의 핵염기 서열을 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 본원에서 기재된 콘주게이트 그룹을 포함한다. 모든 상기 언급된 참조된 서열번호의 핵염기 서열은 본원에 참고로 편입되어 있다. 예를 들어, 화합물은 GalNAc에 콘주게이트된 WO 2004/078922에 개시된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 상기 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0287]

[0288]

예를 들어, 화합물은 GaINAc에 콘주게이트된 WO 2004/078922에 개시된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 상기 올리고뉴클레오타이드 화합물의 각 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포디에스테르 연결이고, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0289]

[0290]

특정 구현예는 선행 구현예 중 어느 구현예의 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석

제 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 조성물은 약 40 센티포이즈 (cP) 미만, 약 30 센티포이즈 (cP) 미만, 약 20 센티포이즈 (cP) 미만, 약 15 센티포이즈 (cP) 미만, 또는 약 10 센티포이즈 (cP) 미만의 점도를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 언급된 점도 중 임의의 것을 갖는 조성물은 약 100 mg/mL, 약 125 mg/mL, 약 150 mg/mL, 약 175 mg/mL, 약 200 mg/mL, 약 225 mg/mL, 약 250 mg/mL, 약 275 mg/mL, 또는 약 300 mg/mL의 농도에서의 본원에 기술된 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 언급된 점도 및/또는 화합물 농도 중 임의의 것을 갖는 조성물은 실온 또는 약 20° C, 약 21° C, 약 22° C, 약 23° C, 약 24° C, 약 25° C, 약 26° C, 약 27° C, 약 28° C, 약 29° C, 또는 약 30° C의 온도를 갖는다.

[0291] 특정 구현예는, 인간에서 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 언급된 구현예 중 임의의 것의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하여, 이로써 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환은 말단비대증이다. 특정 양태에서, 치료는 IGF-1 수준을 감소시킨다.

[0292] 특정 구현예는, 인간에서 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 예방하는 방법을 제공하며, 이는 상기 언급된 구현예 중 임의의 것의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하여, 이로써 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 예방하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환은 말단비대증이다.

[0293] 특정 구현예는, 인간에서 성장 호르몬 수용체 (GHR) 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 언급된 구현예 중 임의의 것의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하여, 이로써 상기 인간에서 GHR 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 인간은 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 갖는다. 특정 양태에서, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환은 말단비대증이다.

[0294] 특정 양태에서, 상기 방법은 화합물 또는 조성물 및 제2 제제를 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물 및 제2 제제는 수반하여 투여된다.

[0295] *안티센스 화합물*

[0296] 올리고머 화합물은, 비제한적으로, 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 유사체, 올리고뉴클레오타이드 모방체, 안티센스 화합물, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 siRNA를 포함한다. 올리고머 화합물은 표적 핵산에 대한 "안티센스"일 수 있고, 이것은 수소 결합을 통해 표적 핵산에 대한 혼성화를 경험할 수 있다는 것을 의미한다.

[0297] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은, 5'에서 3' 방향으로 쓰여질 때, 그것이 표적화된 표적 핵산의 표적 분절의 역보체를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다. 그와 같은 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, 5'에서 3' 방향으로 쓰여질 때, 그것이 표적화된 표적 핵산의 표적 분절의 역보체를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0298] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 10 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 12 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 12 내지 22 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 14 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 14 내지 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 15 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 15 내지 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 16 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 16 내지 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 17 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 17 내지 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 18 내지 30 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 18 내지 21 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 18 내지 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 20 내지 30 개의 하부단위이다. 즉, 그러한 안티센스 화합물은 각각 12 내지 30개 연결된 하부단위, 14 내지 30개 연결된 하부단위, 14 내지 20개 하부단위, 15 내지 30개 하부단위, 15 내지 20개 하부단위, 16 내지 30개 하부단위, 16 내지 20개 하부단위, 17 내지 30개 하부단위, 17 내지 20개 하부단위, 18 내지 30개 하부단위, 18 내지 20개 하부단위, 18 내지 21개 하부단위, 20 내지 30개 하부단위, 또는 12 내지 22개 연결된 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 14 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 16 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 17 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이

가 18 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 19 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 20 개의 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 8 내지 80개, 12 내지 50개, 13 내지 30개, 13 내지 50개, 14 내지 30개, 14 내지 50개, 15 내지 30개, 15 내지 50개, 16 내지 30개, 16 내지 50개, 17 내지 30개, 17 내지 50개, 18 내지 22개, 18 내지 24개, 18 내지 30개, 18 내지 50개, 19 내지 22개, 19 내지 30개, 19 내지 50개, 또는 20 내지 30개 연결된 하부단위이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그 길이가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 또는 80개 연결된 하부단위이거나 상기 값 중 임의의 2개에 의하여 정의된 범위이다. 일부 구현예에서, 안티센스 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오티드이고, 상기 연결된 하부단위는 뉴클레오티드이다.

[0299] 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 단축되거나 절단될 수 있다. 예를 들어, 단일 하부단위는 5' 말단 (5' 절단), 또는 대안적으로 3' 말단 (3' 절단)로부터 결실될 수 있다. GHR 핵산에 표적화된 단축된 또는 절단된 안티센스 화합물은 상기 안티센스 화합물의 5' 말단으로부터 결실된 2 개의 하부단위를 가질 수 있고, 또는 대안적으로 이의 3' 말단으로부터 결실된 2개의 하부단위를 가질 수 있다. 대안적으로, 결실된 뉴클레오타이드는, 예를 들면, 5' 말단으로부터 결실된 하나의 뉴클레오타이드 및 3' 말단으로부터 결실된 하나의 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 화합물에서 변형된 올리고뉴클레오티드를 통해 분산될 수 있다.

[0300] 단일 부가적 하부단위가 늘어난 안티센스 화합물에서 존재할 때, 부가적 하부단위는 안티센스 화합물의 5' 또는 3' 말단에서 위치할 수 있다. 2 개 이상의 부가적 하부단위가 존재할 때, 부가된 하부단위는, 예를 들면, 안티센스 화합물의 5' 말단 (5' 부가), 또는 대안적으로 3' 말단 (3' 부가)에 부가된 2개의 하부단위를 갖는 안티센스 화합물에서 서로 인접할 수 있다. 대안적으로, 부가된 뉴클레오타이드는, 예를 들면, 5' 말단에 부가된 하나의 뉴클레오타이드 및 3' 말단에 부가된 하나의 하부단위를 갖는 올리고뉴클레오티드에서 안티센스 화합물을 통해 분산될 수 있다.

[0301] 안티센스 화합물, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드의 길이를 증가 또는 감소시키고/시키거나 활성을 제거하지 않으면서 미스매치 염기를 도입할 수 있다. 예를 들어, 다음을 참고하며: Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), 일련의 길이가 13-25개의 핵염기인 안티센스 올리고뉴클레오티드가 난모세포 주사 모델에서 표적 RNA의 절단을 유도하는 그들의 능력에 대해 시험되었다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 말단 근처의 8 또는 11 미스매치 염기를 가지며 그 길이가 25개 핵염기인 안티센스 올리고뉴클레오티드는 미스매치를 함유하지 않는 안티센스 올리고뉴클레오티드보다 더 적을지라도 표적 mRNA의 직접적인 특이적 절단이 가능했다. 마찬가지로, 표적 특이적 절단은 1 또는 3 미스매치를 갖는 것을 포함하는 13개 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하여 달성되었다.

[0302] Gautschi 등 (*J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, March 2001)는 bcl-2 및 bcl-xL 둘 다의 시험관내 및 생체내 발현을 감소시키기 위해 bcl-2 mRNA에 대해 100% 상보성을 가지며 bcl-xL mRNA에 대한 3 개의 미스매치를 갖는 올리고뉴클레오티드의 능력을 예증했다. 더욱이, 이러한 올리고뉴클레오티드는 생체내 강력한 항-종양 활성을 예증했다.

[0303] Maher 및 Dolnick (*Nuc. Acid. Res.* 16:3341-3358, 1988) 는 토끼 망상적혈구 검정에서 인간 DHFR의 번역을 저지하는 그것의 능력에 대한, 각각의 텐덤 안티센스 올리고뉴클레오티드의 2개 또는 3개 서열로 구성된, 일련의 텐덤 14 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드 및, 28 및 42 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드를 시험했다. 각각의 3 개의 14 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드 단독은 28 또는 42 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드보다 더 보통의 수준일지라도 번역을 억제할 수 있었다.

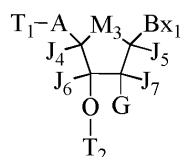
[0304] 특정 안티센스 화합물 모티프 및 기전

[0305] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은, 안티센스 화합물 특성 예컨대 증대된 억제 활성, 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화도, 또는 생체내 뉴클레아제에 의한 분해에 대한 내성을 부여하기 위해 패턴, 또는 모티프에서 마련된 화학적으로 변형된 하부단위를 갖는다.

[0306] 키메라 안티센스 화합물은 전형적으로 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 내성, 증가된 세포 흡수, 표적 핵산의 증가된 결합 친화도, 및/또는 증가된 억제 활성을 부여하기 위해 변형된 적어도 하나의 영역을 함유한다. 키메라성 안티센스 화합물의 제2 영역은 또 하나의 원하는 특성을 부여할 수 있고, 예를 들면, RNA:DNA 이중나선의 RNA 가닥을 절단하는 세포성 엔도뉴클레아제 RNase H에 대한 대체물로서 쓰인다.

- [0307] 안티센스 활성은 안티센스 화합물 (예를 들면, 올리고뉴클레오타이드)과 표적 핵산과의 혼성화를 수반하는 임의의 기전으로부터 유래할 수 있고, 상기 혼성화는 궁극적으로 생물학적 효과를 야기한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산의 양 및/또는 활성이 조절된다. 특정 구현예에서, 표적 핵산의 양 및/또는 활성이 감소된다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 표적 핵산에의 혼성화는 궁극적으로 표적 핵산 분해를 야기하지 않는다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 표적 핵산에의 혼성화는 표적 핵산 분해를 야기하지 않는다. 특정 그와 같은 구현예에서, 표적 핵산 (점유)과 혼성화된 안티센스 화합물의 존재는 안티센스 활성의 조절을 야기한다. 특정 구현예에서, 특정한 화학적 모티프 또는 화학적 변형의 패턴을 갖는 안티센스 화합물은 하나 이상의 기전을 활용하는데 특히 적합하다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 1 초과의 기전을 통해 기능하고/거나 설명되지 않았던 기전을 통해 기능한다. 따라서, 본원에서 기재된 안티센스 화합물은 특정한 기전에 의해 제한되지 않는다.
- [0308] 안티센스 기전은, 비제한적으로 하기를 포함한다: RNase H 매개된 안티센스; RISC 경로를 이용하고 siRNA, ssRNA 및 microRNA 기전을 비제한적으로 포함하는 RNAi 기전; 및 점유 기반 기전. 특정 안티센스 화합물은 1 초과 그와 같은 기전을 통해 및/또는 추가의 기전을 통해 작용할 수 있다.
- [0309] *RNaseH-매개된 안티센스*
- [0310] 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 적어도 일부분이 RNase H에 의한 표적 RNA의 퇴화로부터 야기된 것일 수 있다. Rnase H는 RNA:DNA 이중나선의 RNA 가닥을 절단하는 세포성 엔도뉴클레아제이다. "DNA-유사"한 단일가닥 안티센스 화합물이 포유동물 세포에서 RNase H 활성을 유도하는 것으로 당해기술에서 공지되어 있다. 따라서, 적어도 일부의 DNA 또는 DNA-유사 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 화합물은 RNase H를 활성화시킬 수 있고, 이것으로 표적 핵산이 절단된다. 특정 구현예에서, RNase H를 이용하는 안티센스 화합물은 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 그와 같은 안티센스 화합물은 1 내지 8개의 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 RNase H 활성을 지지하지 않는다. 특정 구현예에서, 그와 같은 안티센스 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 캡머이다. 특정 그와 같은 구현예에서, 상기 캡머의 캡은 DNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 상기 캡머의 캡은 DNA-유사 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 상기 캡머의 캡은 DNA 뉴클레오타이드 및 DNA-유사 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0311] 캡머 모티프를 갖는 특정 안티센스 화합물은 키메라성 안티센스 화합물인 것으로 간주된다. 캡머에서 RNaseH 절단을 지지하는 복수의 뉴클레오타이드를 갖는 내부 영역은 내부 영역의 뉴클레오타이드로부터 화학적으로 뚜렷한 복수의 뉴클레오타이드를 갖는 외부 영역 사이에 배치된다. 캡머 모티프를 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 경우에, 캡 분절은 일반적으로 엔도뉴클레아제 절단의 기질로서 쓰이지만, 윙 분절은 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 캡머의 영역은 각각의 뚜렷한 영역을 포함하는 당 모이어티의 유형에 의해 분화된다. 캡머의 영역을 분화시키기 위해 사용된 당 모이어티의 유형은 일부 구현예에서 하기를 포함할 수 있다: β -D-리보뉴클레오타이드, β -D-데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-변형된 뉴클레오타이드 (그와 같은 2'-변형된 뉴클레오타이드는 기타 중에서 2'-MOE 및 2'-O-CH₃를 포함할 수 있다), 및 이환식 당 변형된 뉴클레오타이드 (그와 같은 이환식 당 변형된 뉴클레오타이드는 제한된 에틸을 갖는 것을 포함할 수 있다). 특정 구현예에서, 윙 중 뉴클레오타이드는, 예를 들면 2'-MOE 및 이환식 당 모이어티 예컨대 제한된 에틸 또는 LNA를 포함하는, 몇 개의 변형된 당 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 윙은 몇 개의 변형된 및 비변형된 당 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 윙은 2'-MOE 뉴클레오타이드, 이환식 당 모이어티 예컨대 제한된 에틸 뉴클레오타이드 또는 LNA 뉴클레오타이드, 및 2'-데옥시뉴클레오타이드의 다양한 조성물을 포함할 수 있다.
- [0312] 각각의 뚜렷한 영역은 균일한 당 모이어티, 변이체, 또는 교대 당 모이어티를 포함할 수 있다. 윙-캡-윙 모티프는 "X-Y-Z"로서 빈번히 기재되고, 여기서 "X"는 5'-윙의 길이를 나타내고, "Y"는 캡의 길이를 나타내고, "Z"는 3'-윙. "X" 및 "Z"는 균일한, 변이체, 또는 교대 당 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, "X" 및 "Y"는 하나 이상의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. "Y"는 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "X-Y-Z"로서 기재된 캡머는, 캡이 각각의 5'-윙 및 3' 윙에 바로 인접하여 배치되는 정도의 배치를 갖는다. 따라서, 개재 뉴클레오타이드는 5'-윙 및 캡, 또는 캡 및 3'-윙 사이에 존재하지 않는다. 본원에 기재된 안티센스 화합물의 임의의 것은 캡머 모티프를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, "X" 및 "Z"는 동일하고, 다른 구현예에서 y는 상이하다. 특정 구현예에서, "Y"는 8 내지 15 뉴클레오타이드이다. X, Y, 또는 Z는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 또는 그 초과의 뉴클레오타이드 중 임의의 것일 수 있다.

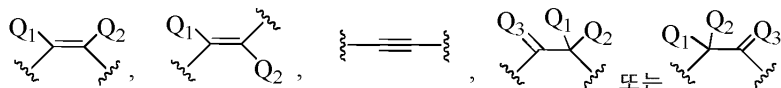
- [0313] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 GHR 핵산에 표적화되고, 갭이 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연결된 뉴클레오타이드로 구성된 갭머 모티프를 갖는다.
- [0314] 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 하기와 같은 화학식 A로 기술된 당 모티프를 갖는다: $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$
- [0315] 상기 식 중에서,
- [0316] 각각의 A는 독립적으로 2'-치환된 뉴클레오타이드이고;
- [0317] 각각의 B는 독립적으로 이환식 뉴클레오타이드이고;
- [0318] 각각의 J는 독립적으로 2'-치환된 뉴클레오타이드 또는 2'-데옥시뉴클레오타이드이고;
- [0319] 각각의 D는 2'-데옥시뉴클레오타이드이고;
- [0320] m는 0 내지 4이고; n는 0 내지 2이고; p는 0 내지 2이고; r는 0 내지 2이고; t는 0 내지 2이고; v는 0 내지 2이고; w는 0 내지 4이고; x는 0 내지 2이고; y는 0 내지 2이고; z는 0 내지 4이고; G는 6-14이고;
- [0321] 단,
- [0322] m, n, 및 r 중 적어도 하나는 0 이외의 것이고;
- [0323] w 및 y 중 적어도 하나는 0 이외의 것이고;
- [0324] m, n, p, r, 및 t의 합은 2 내지 5이고; 그리고
- [0325] v, w, x, y, 및 z의 합은 2 내지 5이다.
- [0326] *RNAi 화합물*
- [0327] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 이중-가닥 RNA 화합물 (또한 일명 단-간섭 RNA 또는 siRNA) 및 단일-가닥 RNAi 화합물 (또는 ssRNA)를 포함하는 간섭 RNA 화합물 (RNAi)이다. 그와 같은 화합물은 표적 핵산을 분해 및/또는 격리하기 위해 RISC 경로를 통해 적어도 부분적으로 작용한다 (따라서, 마이크로RNA/마이크로RNA-모방 화합물을 포함한다). 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 그와 같은 기전에 특히 적합하도록 하기 위한 변형을 포함한다.
- [0328] *i. ssRNA 화합물*
- [0329] 특정 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 화합물 (ssRNA)로서 사용하는데 특히 적합한 것들을 포함하는 안티센스 화합물은 변형된 5'-말단을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 5'-말단은 변형된 포스페이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 그와 같은 변형된 포스페이트는 안정된다 (예를 들면, 비변형된 5'-포스페이트와 비교하여 분해/절단에 대해 내성이 있다). 특정 구현예에서, 그와 같은 5'-말단 뉴클레오타이드는 5'-인 모이어티를 안정화시킨다. 특정 변형된 5'-말단 뉴클레오타이드는 당해기술, 예를 들면 WO/2011/139702에서 발견될 수 있다.
- [0330] 특정 구현예에서, ssRNA 화합물의 5'-뉴클레오타이드는 식 IIc를 갖는다:



IIc

- [0331] 상기 식 중에서,
- [0332] T_1 는 임의로 보호된 인 모이어티이고;
- [0333] T_2 는 IIc의 화합물을 올리고머 화합물에 연결시키는 뉴클레오타이드간 연결 그룹이고;

[0335] A는 아래의 식 중 하나를 갖는다:



[0336]

[0337] Q_1 및 Q_2 은 각각, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐 또는 $N(R_3)(R_4)$ 이고;

[0338] Q_3 는 O, S, $N(R_5)$ 또는 $C(R_6)(R_7)$ 이고;

[0339] 각각의 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은, 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0340] M_3 는 O, S, NR_{14} , $C(R_{15})(R_{16})$, $C(R_{15})(R_{16})C(R_{17})(R_{18})$, $C(R_{15})=C(R_{17})$, $OC(R_{15})(R_{16})$ 또는 $OC(R_{15})(Bx_2)$ 이고;

[0341] R_{14} 는 H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0342] R_{15} , R_{16} , R_{17} 및 R_{18} 은 각각, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0343] Bx_1 은 헤테로환 모이어티이거나;

[0344] 또는 만약 Bx_2 가 존재할 경우, Bx_2 는 헤테로환 염기 모이어티이고, Bx_1 는 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되고;

[0345] J_4 , J_5 , J_6 및 J_7 은 각각, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0346] J_4 는 J_5 또는 J_7 중 하나와 가교를 형성하고, O, S, NR_{19} , $C(R_{20})(R_{21})$, $C(R_{20})=C(R_{21})$, $C[=C(R_{20})(R_{21})]$ 및 $C(=O)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 연결된 2가 라디칼 그룹을 포함하고, J_5 , J_6 및 J_7 중 다른 2개는 각각, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0347] 각각의 R_{19} , R_{20} 및 R_{21} 은, 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고;

[0348] G는 H, OH, 할로젠, 또는 $O-[C(R_8)(R_9)]_n-[(C=O)_m-X_1]_j-Z$ 이고;

[0349] 각각의 R_8 및 R_9 은, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0350] X_1 는 O, S 또는 $N(E_1)$ 이고;

[0351] Z는 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐 또는 $N(E_2)(E_3)$ 이고;

[0352] E_1 , E_2 및 E_3 은 각각, 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0353] n은 1 내지 약 6이고;

[0354] m은 0 또는 1이고;

[0355] j는 0 또는 1이고;

[0356] 각각의 치환된 그룹은 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 임의로 보호된 치환 그룹을 포함하고: 할로젠, OJ_1 , $N(J_1)(J_2)$, $=NJ_1$, SJ_1 , N_3 , CN , $OC(=X_2)J_1$, $OC(=X_2)-N(J_1)(J_2)$ 및 $C(=X_2)N(J_1)(J_2)$;

[0357] X_2 는 O, S 또는 NJ_3 이고;

[0358] 각각의 J_1 , J_2 및 J_3 은, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

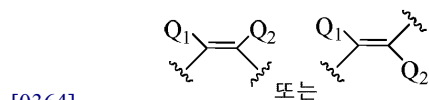
[0359] j가 1이면, Z는 할로젠 또는 $N(E_2)(E_3)$ 이외의 것이고; 그리고

[0360] 상기 올리고머 화합물은 8 내지 40개의 모노머 하부단위를 포함하고 적어도 일부의 표적 핵산과 혼성화 가능하다.

[0361] 특정 구현예에서, M_3 는 O, $CH=CH$, OCH_2 또는 $OC(H)(BX_2)$ 이다. 특정 구현예에서, M_6 는 O이다.

[0362] 특정 구현예에서, J_4 , J_5 , J_6 및 J_7 은 각각 H이다. 특정 구현예에서, J_4 는 J_5 또는 J_7 중 하나와 가교를 형성한다.

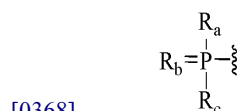
[0363] 특정 구현예에서, A는 아래의 식 중 하나를 갖는다:



[0365] 상기 식 중에서,

[0366] Q_1 및 Q_2 은 각각, 독립적으로, H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시이다. 특정 구현예에서, Q_1 및 Q_2 은 각각 H이다. 특정 구현예에서, Q_1 및 Q_2 은 각각, 독립적으로, H 또는 할로젠이다. 특정 구현예에서, Q_1 및 Q_2 은 H이고, Q_1 및 Q_2 중 다른 하나는 F, CH_3 또는 OCH_3 이다.

[0367] 특정 구현예에서, T_1 는 하기 식을 갖는다:



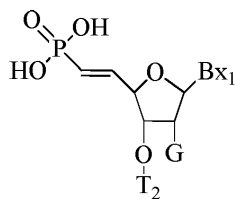
[0369] 상기 식 중에서,

[0370] R_a 및 R_c 은 각각, 독립적으로, 보호된 하이드록실, 보호된 티올, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, 보호된 아미노 또는 치환된 아미노이고; 그리고

[0371] R_b 는 O 또는 S이다. 특정 구현예에서, R_b 는 O이고, R_a 및 R_c 는 각각, 독립적으로, OCH_3 , OCH_2CH_3 또는 $CH(CH_3)_2$ 이다.

[0372] 특정 구현예에서, G는 할로젠, OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , $O(CH_2)_2F$, OCH_2CHF_2 , OCH_2CF_3 , $OCH_2-CH=CH_2$, $O(CH_2)_2-OCH_3$, $O(CH_2)_2-SCH_3$, $O(CH_2)_2-OCF_3$, $O(CH_2)_3-N(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2-ON(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)-N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)-N(R_{12})-(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$ 또는 $O(CH_2)_2-N(R_{12})-C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11})]$ 이고, R_{10} , R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 은 각각, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 특정 구현예에서, G 는 할로젠, OCH_3 , OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2-CH=CH_2$, $O(CH_2)_2-OCH_3$, $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$, $OCH_2C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 또는 $OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2$ 이다. 특정 구현예에서, G 는 F, OCH_3 또는 $O(CH_2)_2-OCH_3$ 이다. 특정 구현예에서, G는 $O(CH_2)_2-OCH_3$ 이다.

[0373] 특정 구현예에서, 5'-말단 뉴클레오타이드는 식 IIe를 갖는다:



IIe

[0374]

[0375] 특정 구현예에서, ssRNA에 대해 특히 적합한 것을 포함하는 안티센스 화합물은 정의된 패턴 또는 당 변형 모티프에서 올리고뉴클레오타이드와 함께 마련된 변형된 당 모이어티 및/또는 천연 발생 당 모이어티 또는 그것의 영역 중 하나 이상의 유형을 포함한다. 그와 같은 모티프는 본원에서 논의된 당 변형 및/또는 다른 공지된 당 변형 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0376]

특정 구현예에서, 그와 같은 모티프는 본원에서 논의된 당 변형 및/또는 다른 공지된 당 변형 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특정 그와 같은 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 동일한 RNA-유사 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-F 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-OMe 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 cEt 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 상기 영역의 각각의 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 균일한 영역은 모든 또는 본질적으로 모든 올리고뉴클레오타이드를 구성한다. 특정 구현예에서, 영역은 1 내지 4개의 말단 뉴클레오타이드를 제외하고 전체 올리고뉴클레오타이드를 구성한다.

[0377]

특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 교대 당 변형의 하나 이상의 영역을 포함하고, 상기 뉴클레오타이드는 제 1 유형의 당 변형을 갖는 뉴클레오타이드 및 제 2 유형의 당 변형을 갖는 뉴클레오타이드 둘 사이를 교대한다. 특정 구현예에서, 둘 유형 모두의 뉴클레오타이드는 RNA-유사 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 교대 뉴클레오타이드는 하기로부터 선택된다: 2'-OMe, 2'-F, 2'-MOE, LNA, 및 cEt. 특정 구현예에서, 교대 변형은 2'-F 및 2'-OMe이다. 그와 같은 영역은 인접될 수 있거나 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 또는 콘주게이트된 뉴클레오타이드에 의해 방해될 수 있다.

[0378]

특정 구현예에서, 교대 변형 각각의 교대 영역은 단일 뉴클레오타이드로 구성된다 (즉, 패턴은 $(AB)_x A_y$ 이고, 여기서 A는 제1 유형의 당 변형을 갖는 뉴클레오타이드이고 B는 제2 유형의 당 변형을 갖는 뉴클레오타이드이고; X는 1 내지 20이고 y는 0 또는 1이다). 특정 구현예에서, 교대 모티프 중 하나 이상의 교대 영역은 단일 초과 뉴클레오타이드의 유형을 포함한다. 예를 들면, 올리고뉴클레오타이드 하기 뉴클레오타이드 모티프 중 임의의 하나 이상의 영역을 포함할 수 있다:

[0379]

AABBAA;

[0380]

ABBABB;

[0381]

AABAAB;

[0382]

ABBABAABB;

[0383]

ABABAA;

[0384]

AABABAB;

[0385]

ABABAA;

[0386]

ABBAABBABABAA;

[0387]

BABBAABBABABAA; 또는

[0388]

ABABBAABBABABAA;

[0389]

여기서 A는 제1 유형의 뉴클레오타이드이고 B는 제2 유형의 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, A 및 B 각각은 2'-F, 2'-OMe, BNA, 및 MOE로부터 선택된다.

- [0390] 특정 구현예에서, 그와 같은 교대 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 변형된 5' 말단 뉴클레오타이드, 예컨대 식 IIc 또는 IIe의 것들 것 또한 포함한다.
- [0391] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 2-2-3 모티프를 갖는 영역을 포함한다. 그와 같은 영역은 하기 모티프를 포함한다:
- [0392] $-(A)_2-(B)_x-(A)_2-(C)_y-(A)_3-$
- [0393] 상기 식 중에서, A는 제1 유형의 변형된 뉴클레오타이드이고;
- [0394] B 및 C는, A보다 상이하게 변형된 뉴클레오타이드이고, 그러나, B 및 C는 서로 동일 또는 상이한 변형을 가질 수 있고;
- [0395] x 및 y는 1 내지 15이다.
- [0396] 특정 구현예에서, A는 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, B 및 C 둘 모두는 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, A는 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드이고 B 및 C 둘 모두는 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0397] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하기 당 모티프를 갖는다:
- [0398] $5'-(Q)-(AB)_xA_y-(D)_z$
- [0399] 상기 식 중에서,
- [0400] Q는 안정된 포스페이트 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, Q은 식 IIc 또는 IIe를 갖는 뉴클레오타이드이고;
- [0401] A는 제1 유형의 변형된 뉴클레오타이드이고;
- [0402] B는 제2 유형의 변형된 뉴클레오타이드;
- [0403] D은 그것에 인접한 뉴클레오타이드로부터 상이한 변형을 포함하는 변형된 뉴클레오타이드이다. 따라서, y가 0이면, 이때 D는 B보다 상이하게 변형되어야 하고, y가 1이면, 이때 D는 A보다 상이하게 변형되어야 한다. 특정 구현예에서, D는 A 및 B 둘 모두와 상이하다.
- [0404] X는 5 내지 15이고;
- [0405] Y는 0 또는 1이고;
- [0406] Z는 0 내지 4이다.
- [0407] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하기 당 모티프를 갖는다:
- [0408] $5'-(Q)-(A)_x-(D)_z$
- [0409] 상기 식 중에서,
- [0410] Q는 안정된 포스페이트 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, Q은 식 IIc 또는 IIe를 갖는 뉴클레오타이드이고;
- [0411] A는 제1 유형의 변형된 뉴클레오타이드이고;
- [0412] D은 A로부터 상이한 변형을 포함하는 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0413] X는 11 내지 30이고;
- [0414] Z는 0 내지 4이다.
- [0415] 특정 구현예에서 상기 모티프 중 A, B, C, 및 D는 하기로부터 선택된다: 2'-OMe, 2'-F, 2'-MOE, LNA, 및 cEt. 특정 구현예에서, D는 말단 뉴클레오타이드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 그와 같은 말단 뉴클레오타이드는 표적 핵산에 혼성화하도록 설계되지 않는다 (하지만 하나 이상은 우연히 혼성화한다). 특정 구현예에서, 각각의 D 뉴클레오타이드의 핵염기는, 표적 핵산의 상응하는 위치에서 핵염기의 동일성과는 무관하게 아데닌이다. 특정 구현예에서 각각의 D 뉴클레오타이드의 핵염기는 티민이다.

[0416] 특정 구현예에서, ssRNA로서 사용하는데 특히 적합한 것을 포함하는 안티센스 화합물은 정의된 패턴 또는 변형된 뉴클레오타이드간 연결 모티프에서 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 영역을 따라 마련된 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 교대 뉴클레오타이드간 연결 모티프를 갖는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 균일하게 변형된 뉴클레오타이드간 연결의 영역을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 균일하게 연결된 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 균일하게 연결된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택되고 적어도 하나의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트이다.

[0417] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 6 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 8 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 10 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 6개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 8개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 10개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 12개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 위치한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단의 3개의 뉴클레오타이드 내에 위치한다.

[0418] 본원에서 기재된 다양한 당 모티프 중 임의의 것을 갖는 올리고뉴클레오타이드는 임의의 연결 모티프를 가질 수 있다. 상기에서 기재된 것들을 비제한적으로 포함하는, 예를 들면, 올리고뉴클레오타이드는, 아래의 비제한적인 표로부터 선택된 연결 모티프를 가질 수 있다:

5' 모스트 연결	중앙 영역	3'-영역
PS	교대 PO/PS	6 PS
PS	교대 PO/PS	7 PS
PS	교대 PO/PS	8 PS

[0419]

[0420] *ii. siRNA 화합물*

[0421] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 이중나선 RNAi 화합물 (siRNA)이다. 상기 구현예에서, 하나 또는 양 가닥은 ssRNA를 위해 상기된 임의의 변형 모티프를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ssRNA 화합물은 비변형된 RNA 일 수 있다. 특정 구현예에서, siRNA 화합물은 비변형된 RNA 뉴클레오타이드 및 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함할 수 있다.

[0422] 여러 구현예는 이중가닥 조성물에 관한 것이고, 여기서, 각각의 가닥은 하나 이상의 변형되거나 비변형된 뉴클레오타이드의 위치에 의해 정의되는 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중나선 영역을 형성하기 위해 완전히 또는 적어도 부분적으로 혼성화하는 제1 및 제2 올리고머 화합물을 포함하고 핵산 표적에 상보적이고 여기에 혼성화하는 영역을 추가로 포함하는 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 핵산 표적에 완전하거나 부분적 상보성을 갖는 안티센스 가닥인 제1 올리고머 화합물 및 제1 올리고머 화합물에 대한 하나 이상의 상보성 영역을 가져 적어도 하나의 이중나선 영역을 형성하는 센스 가닥인 제2 올리고머 화합물을 포함하는 것이 적합하다.

[0423] 여러 구현예의 조성물은 핵산 표적에 혼성화하여 이의 정상 기능을 상실시킴에 의해 유전자 발현을 조절한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 GHR이다. 특정 구현예에서, 표적화된 GHR의 분해는 본 발명의 조성물과 함께 형성되는 활성화된 RISC 복합체에 의해 촉진된다.

[0424] 여러 구현예는 이중가닥의 조성물에 관한 것이고, 여기서, 가닥 중 하나는 예를 들어, 반대 가닥의 RISC(또는 절단) 복합체로의 우선적 로딩에 영향을 주는데 유용하다. 상기 조성물은 선택된 핵산 분자를 표적화하고 하나 이상의 유전자의 발현을 조절하기 위해 유용하다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 표적 RNA 부분에 혼성화하여 상기 표적 RNA의 정상 기능을 상실시킨다.

- [0425] 특정 구현예는 이중가닥의 조성물에 관한 것이고, 여기서, 양 가닥은 헤미머(hemimer) 모티프, 완전히 변형된 모티프, 위치적으로 변형된 모티프 또는 교대 모티프를 포함한다. 본 발명의 조성물의 각각의 가닥을 변형시켜 예를 들어, siRNA 경로에서 특정 역할을 완수할 수 있다. 각각 가닥에 상이한 모티프 또는 각각의 가닥에서 상이한 화학적 변형을 갖는 동일한 모티프의 사용은 센스 가닥의 혼입을 억제하면서 RISC 복합체에 대해 안티센스 가닥을 표적화할 수 있게 한다. 상기 모델내에서, 각각의 가닥은 독립적으로 변형시켜 이것이 이의 특정 역할을 위해 증진될 수 있도록 한다. 상기 안티센스 가닥은 5' 말단에서 변형시켜 RISC의 하나의 영역에서 이의 역할을 증진시킬 수 있고 3' 말단은 상이하게 변형시켜 RISC의 상이한 영역에서 이의 역할을 증진시킬 수 있다.
- [0426] 이중가닥 올리고뉴클레오타이드 분자는 자가-상보성 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 이중가닥 폴리뉴클레오타이드 분자일 수 있고 여기서, 상기 안티센스 영역은 이의 표적 핵산 분자 또는 이의 부분에서 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 이의 부분에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드 분자 2개의 별개의 올리고뉴클레오타이드로부터 어셈블리될 수 있고, 하나의 가닥은 센스 가닥이도 다른 하나는 안티센스 가닥이고, 여기서 상기 안티센스 및 센스 가닥은 자가-상보적이다 (즉 각각의 가닥은 다른 가닥 내의 뉴클레오타이드 서열과 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다); 예컨대 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 이중나선 또는 이중-가닥 구조, 예를 들면 상기 이중-가닥 영역은 약 15 내지 약 30개, 예를 들면, 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 염기쌍을 형성하며; 안티센스 가닥은 표적 핵산 분자 내의 뉴클레오타이드 서열 또는 이의 부분에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 센스 가닥은 표적 핵산 서열 또는 이의 부분 (예를 들면, 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드 분자의 약 15 내지 약 25개 이상의 뉴클레오타이드는 표적 핵산 또는 이의 부분에 상보적이다)을 포함한다. 대안적으로, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 단일 올리고뉴클레오타이드로부터 어셈블리되고, 여기서, siRNA의 자가-상보성 센스 및 안티센스 영역은 핵산 기반 또는 비-핵산 기반 링커(들)에 의해 연결된다.
- [0427] 이중가닥의 올리고뉴클레오타이드는 자가-상보성 센스 및 안티센스 영역을 갖는, 이중나선, 비대칭 이중나선, 헤어핀 또는 비대칭 헤어핀 2차 구조를 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있고, 여기서, 상기 안티센스 영역은 별도의 표적 핵산 분자 또는 이의 부분에서 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 이의 부분에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 이중가닥의 올리고뉴클레오타이드는 2개 이상의 루프 구조 및 자가 상보성 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 스템(stem)을 갖는 환형 단일-가닥 폴리뉴클레오타이드일 수 있고, 여기서, 상기 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 이의 부분에서 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 이의 부분에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖고, 여기서, 환형 폴리뉴클레오타이드는 RNAi를 매개할 수 있는 활성 siRNA 분자를 생성하기 위해 생체내 또는 시험관내 가공될 수 있다.
- [0428] 특정 구현예에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 별도의 센스 및 안티센스 서열 또는 영역을 포함하고, 상기 센스 및 안티센스 영역은 당업계에 공지된 바와 같이 뉴클레오타이드 또는 비-뉴클레오타이드 링커 분자에 의해 공유적으로 연결되거나 대안적으로 이온 상호작용, 수소 결합, 반데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용 및/또는 스택킹 상호작용에 의해 비공유적으로 연결된다. 특정 구현예에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자의 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자의 발현을 억제시키는 방식으로 표적 유전자의 뉴클레오타이드 서열과 상호작용한다.
- [0429] 본원에 사용된 바와 같은, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 RNA만을 함유하는 상기 분자에 제한될 필요는 없지만 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드 및 비-뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 짧은 간섭 핵산 분자는 2'-하이드록시 (2'-OH) 함유 뉴클레오타이드가 없다. 특정 구현예에서, 짧은 간섭 핵산은 임의로 임의의 리보뉴클레오타이드(예를 들어, 2'-OH 그룹을 갖는 뉴클레오타이드)를 포함하지 않는다. 그러나, RNAi를 지지하기 위한 분자내 리보뉴클레오타이드의 존재를 요구하지 않는 상기 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 부착된 링커 또는 링커들 또는 다른 부착되거나 연합된 그룹, 잔기들 또는 2'-OH 그룹을 갖는 하나 이상의 뉴클레오타이드를 함유하는 것을 가질 수 있다. 임의로, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 위치 중 약 5, 10, 20, 30, 40, 또는 50%에서 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 siRNA는 서열 특이적 RNAi, 예를 들어, 짧은 간섭 RNA (siRNA), 이중가닥 RNA (dsRNA), 마이크로-RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 짧은 간섭 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형된 올리고뉴클레오타이드, 화학적으로 변형된 siRNA, 전사 후 유전자 사일런싱 RNA(ptgsRNA), 및 기타를 매개할 수 있는 핵산 분자를 기재하기 위해 사용되는 다른 용어와 동등한 것으로 의미된다. 추가로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 RNAi는 전사후 유전자 사일런싱, 해독 억제 또는 후생유전학과 같은 서열 특이적 RNA 간섭을 기재하기 위해 사용되는 다른 용어와 동등한 것으로 의미된다. 예를 들어, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는 전사후 수준 및 전사전 수준 둘다에서 유전자를 후생유전학적

으로 사일런싱하기 위해 사용될 수 있다. 비제한적인 실시예에서, 본 발명의 siRNA 분자에 의한 유전자 발현의 후생유전학적 조절은 유전자 발현을 변화시키기 위해 염색질 구조 또는 메틸화 패턴의 siRNA 매개된 변형으로부터 비롯될 수 있다(문헌참조: 예를 들어, Verdel et al., 2004, Science, 303, 672-676; Pal-Bhadra et al., 2004, Science, 303, 669-672; Allshire, 2002, Science, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, Science, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, Science, 297, 2215-2218; and Hall et al., 2002, Science, 297, 2232-2237).

[0430] 본원에 제공된 여러 구현예의 화합물 및 조성물은 예를 들어, "헤어핀" 또는 스템-루프 이중가닥 RNA 효과기 분자를 포함하는 dsRNA-매개된 유전자 사일런싱 또는 RNAi 기전, 예를 들어, "헤어핀" 또는 스템-루프(stem-loop) 이중-가닥 RNA 효과기 분자에 의해 GHR을 표적화할 수 있는 것으로 고려되고, 여기서, 자가-상보성 서열을 갖는 단일 RNA 가닥으로 이중가닥 형태 또는 RNA의 2개의 별도 가닥을 포함하는 이중나선 dsRNA 효과기 분자를 추정할 수 있다. 다양한 구현예에서, 상기 dsRNA는 전체적으로 리보뉴클레오티드로 이루어지거나, 예를 들어, 2000년 4월 19일자로 출원된 WO 00/63364, 또는 1999년 4월 21일자로 출원된 미국 시리즈 번호 60/130,377에 의해 기재된 바와 같은, 리보뉴클레오티드 및 데옥시뉴클레오티드의 혼합물, 예컨대 RNA/DNA 혼성체로 이루어진다. 상기 dsRNA 또는 dsRNA 효과기 분자는 분자의 하나의 분절에서의 뉴클레오티드가 상기 분자의 또 다른 분절에서 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하도록 자가-상보성 영역을 갖는 단일 분자일 수 있다. 다양한 구현예에서, 단일 분자로 이루어진 dsRNA는 전반적으로 리보뉴클레오티드로 이루어지거나 데옥시리보뉴클레오티드 영역에 상보적인 리보뉴클레오티드 영역을 포함한다. 대안적으로, 상기 dsRNA는 서로 상보성 영역을 갖는 2개의 상이한 가닥을 포함할 수 있다.

[0431] 다양한 구현예에서, 양 가닥은 전반적으로 리보뉴클레오티드로 이루어지고, 하나의 가닥은 전반적으로 리보뉴클레오티드로 이루어지고 하나의 가닥은 전반적으로 데옥시리보뉴클레오티드로 이루어지거나, 하나 또는 양 가닥은 리보뉴클레오티드와 데옥시리보뉴클레오티드의 혼합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 상보성 영역은 서로에 대해서 및 표적 핵산 서열에 대해서 적어도 70, 80, 90, 95, 98, 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 이중가닥 형태에 존재하는 dsRNA 영역은 적어도 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 50, 75, 100, 200, 500, 1000, 2000 또는 5000개 뉴클레오티드를 포함하거나 모든 뉴클레오티드를 cDNA로 포함하거나 다른 표적 핵산 서열은 dsRNA로 제공된다. 일부 구현예에서, dsRNA는 단일 가닥 말단과 같은 임의의 단일 가닥 영역을 함유하지 않거나 dsRNA는 헤어핀이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 영역 또는 오버행을 갖는다. 특정 구현예에서, RNA/DNA 혼성은 안티센스 가닥 또는 영역인 DNA 가닥 또는 영역(예를 들어, 표적 핵산과 적어도 70, 80, 90, 95, 98, 또는 100% 상보성을 갖는다) 및 센스 가닥 또는 영역인 RNA 가닥 또는 영역(예를 들어, 표적 핵산과 적어도 70, 80, 90, 95, 98, 또는 100%의 동일성을 갖는다), 및 그 반대의 경우를 포함한다.

[0432] 다양한 구현예에서, RNA/DNA 혼성체는 본원에 기재된 방법 또는 2000년 4월 19일자로 출원된 WO 00/63364 또는 1999년 4월 21일자로 출원된 미국 시리즈 번호 60/130,377에 의해 기재된 바와 같은 효소적 또는 화학적 합성 방법을 사용하여 시험관내에서 제조된다. 다른 구현예에서, 시험관내 합성된 DNA 가닥은 DNA 가닥의 세포로의 형질전환 전, 형질전환 후 또는 형질전환과 동시에 생체내 또는 시험관내에서 제조된 RNA 가닥과 복합체화된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 센스 및 안티센스 영역을 함유하는 단일 환형 핵산이거나, dsRNA는 환형 핵산 및 제2 환형 핵산 또는 선형 핵산을 포함한다(문헌참조: 예를 들어, 2000년 4월 19일에 출원된 WO 00/63364 또는 1999년 4월 21일자로 출원된 미국 시리즈 번호 60/130,377). 예시적인 환형 핵산은 라리아트(lariat) 구조를 포함하고, 여기서, 뉴클레오티드의 유리된 5' 포스포릴 그룹은 루프 백 양상으로 또 다른 뉴클레오티드의 2' 하이드록실 그룹에 연결된다.

[0433] 다른 구현예에서, dsRNA는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 당에서 2' 위치는 할로젠(예를 들어, 불소 그룹)을 함유하거나, 상응하는 2' 위치가 수소 또는 하이드록실 그룹을 함유하는 상응하는 dsRNA와 비교하여 시험관내 또는 생체내 dsRNA의 반감기를 증가시키는 알콕시 그룹(예를 들어, 메톡시 그룹)을 함유한다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 천연적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결체 이외의 인접한 뉴클레오티드 사이에 하나 이상의 연결체를 포함한다. 상기 연결체의 예는 포스포르아미드, 포스포로티오에이트 및 포스포로디티오에이트 연결체를 포함한다. dsRNA는 또한 미국 특허 번호 6,673,661에 교시된 화학적으로 변형된 핵산 분자일 수 있다. 다른 구현예에서, dsRNA는 예를 들어, 2000년 4월 19일자로 출원된 WO 00/63364 또는 1999년 4월 21일자로 출원된 60/130,377에 의해 기재된 바와 같은 하나 또는 2개의 캡핑된 가닥을 함유한다.

[0434] 다른 구현예에서, dsRNA는 WO 00/63364에 개시된 적어도 부분적인 dsRNA 분자 중 임의의 것일 수 있고, 뿐만 아니라 미국 임시 출원 60/399,998; 및 미국 임시 출원 60/419,532, 및 PCT/US2003/033466 (WO 2004/035765로 2004년 4월 29일 발표)에 개시된 dsRNA 분자 중 임의의 것일 수 있고, 이의 교시는 본원에 참조로 편입된다. 임

의의 dsRNA는 본원에 기재된 방법 또는 WO 00/63364에 기재된 것들과 같은 표준 방법을 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 발현될 수 있다.

[0435] *점유*

[0436] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 RNase H를 통한 절단 또는 표적 핵산을 유도하거나 RISC 경로를 통해 절단 또는 격리를 유도할 것으로 예상되지 않는다. 특정 상기 구현예에서, 안티센스 활성화는 점유로부터 비롯될 수 있고, 여기서, 혼성화된 안티센스 화합물의 존재는 표적 핵산의 활성을 붕괴시킨다. 특정 상기 구현예에서, 안티센스 화합물은 균일하게 변형되거나 혼합된 변형 및/또는 변형되고 비변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0437] *표적 핵산, 표적 영역 및 뉴클레오타이드 서열*

[0438] 본원에 제공된 화합물에 표적화가능한 성장 호르몬 수용체 (GHR)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 비제한적으로 하기를 포함한다: 유전자 은행 수탁 번호 NM_000163.4 (본원에서 서열 번호: 1과 같이 포함), 뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16 (본원에서 서열 번호: 2와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 X06562.1 (본원에서 서열 번호: 3과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 DR006395.1 (본원에서 서열 번호: 4와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 DB052048.1 (본원에서 서열 번호: 5와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 AF230800.1 (본원에서 서열 번호: 6과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 AA398260.1의 보체 (본원에서 서열 번호: 7과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 BC136496.1 (본원에서 서열 번호: 8과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242399.2 (본원에서 서열 번호: 9와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242400.2 (본원에서 서열 번호: 10과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242401.3 (본원에서 서열 번호: 11과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242402.2 (본원에서 서열 번호: 12와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242403.2 (본원에서 서열 번호: 13과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242404.2 (본원에서 서열 번호: 14와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242405.2 (본원에서 서열 번호: 15와 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242406.2 (본원에서 서열 번호: 16과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242460.1 (본원에서 서열 번호: 17과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242461.1 (본원에서 서열 번호: 18과 같이 포함), 유전자 은행 수탁 번호 NM_001242462.1 (본원에서 서열 번호: 19와 같이 포함), 뉴클레오타이드 4410000 내지 4720000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NW_001120958.1 (본원에서 서열 번호: 2332과 같이 포함).

[0439] *혼성화*

[0440] 일부 구현예에서, 혼성화는 본원에 개시된 안티센스 화합물 및 GHR 핵산 사이에서 발생한다. 혼성화의 가장 일반적인 기전은 핵산 분자의 상보적 핵염기 사이의 수소 결합 (예를 들면, 왓슨-크릭(Watson-Crick), 후그스텐(Hoogsteen) 또는 역전된 후그스텐(Hoogsteen) 수소 결합)을 수반한다.

[0441] 혼성화는 가변 조건 하에서 발생할 수 있다. 엄격한 조건은 서열-의존적이고 혼성화될 핵산 분자의 성질 및 조성에 의해 결정된다.

[0442] 서열이 표적 핵산과 특이적으로 혼성화할 수 있는 지를 측정하는 방법은 당해기술에 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 안티센스 화합물은 GHR 핵산과 특이적으로 혼성화할 수 있다.

[0443] *상보성*

[0444] 안티센스 화합물 및 표적 핵산은, 충분한 수의 안티센스 화합물의 핵염기가 표적 핵산의 상응하는 핵염기와 수소결합하여 이로써 원하는 효과가 발생할 수 있을 때 (예를 들면, 표적 핵산, 예컨대 GHR 핵산의 안티센스 억제), 서로 상보적이다.

[0445] 안티센스 화합물 및 GHR 핵산 사이에서의 비-상보적 핵염기는, 상기 안티센스 화합물이 표적 핵산에 특이적으로 혼성화 가능하도록 남아있는 경우 용인될 수 있다. 더욱이, 안티센스 화합물은 GHR 핵산의 하나 이상의 분절 상에서 혼성될 수 있고 이로써 개재 또는 인접한 분절은 혼성화 사건 (예를 들면, 루프 구조, 미스매치 또는 헤어핀 구조)에 관여되지 않는다.

[0446] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 안티센스 화합물, 또는 명시된 이의 부분은 GHR 핵산, 표적 영역, 표적 분절, 또는 명시된 이의 부분에 대해 적어도, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상보적이다. 표적 핵산을 갖는 안티센스 화합물의 퍼센트 상보성은 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0447] 예를 들면, 20개 안티센스 화합물의 핵염기 중 18개는 표적 영역에 대해 상보적이고 따라서 특이적으로 혼성화하는, 안티센스 화합물은 90 퍼센트 상보성을 나타낼 것이다. 이러한 예시에서, 잔류 비-상보적 핵염기는 무리를 이루거나 상보적 핵염기와 함께 사이에 배치될 수 있고, 서로 또는 상보적 핵염기에 인접할 필요가 없다. 그것으로서, 표적 핵산에 완전한 상보성을 갖는 2 개의 영역에 의해 플랭킹된 4 개의 비-상보적 핵염기를 갖는 길이가 18개의 핵염기인 안티센스 화합물은 표적 핵산에 77.8% 전체 상보성을 가질 것이며, 따라서 본 발명의 범위 내에 있을 것이다. 표적 핵산의 영역을 갖는 안티센스 화합물의 퍼센트 상보성은 당해기술에서 공지된 BLAST 프로그램 (기본적 국소 정렬 연구 도구) 및 PowerBLAST 프로그램을 사용하여 보통 측정될 수 있다 (Altschul 등, *J. Mol. Biol., Biol.*, 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649 656). 퍼센트 상동성, 서열 동일성 또는 상보성은 Smith 및 Waterman (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482 489)의 알고리즘을 사용하는 디폴트 세팅을 사용하여, 예를 들면, 갭(Gap) 프로그램(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)에 의해 측정될 수 있다.
- [0448] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 안티센스 화합물, 또는 이의 명시된 부분은 표적 핵산, 또는 명시된 이의 부분에 대해 완전 상보적 (즉, 100% 상보적)이다. 예를 들면, 안티센스 화합물은 GHR 핵산, 또는 이의 표적 영역, 또는 표적 분절 또는 표적 서열에 대해 완전히 상보적일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "완전히 상보적"은, 안티센스 화합물의 각각의 핵염기가 표적 핵산의 상응하는 핵염기와 정확한 염기 짝짓기를 할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 20 핵염기 안티센스 화합물은, 안티센스 화합물에 대해 완전 상보적인 표적 핵산의 상응하는 20 핵염기 부분이 있는 한, 400 핵염기 길이인 표적 서열에 대해 완전 상보적이다. 완전 상보성은 제 1 및/또는 제2 핵산의 명시된 부분을 참조하여 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 30 핵염기 안티센스 화합물의 20 핵염기 부분은 400개 핵염기 길이인 표적 서열에 대해 "완전히 상보적"일 수 있다. 30 핵염기 올리고뉴클레오타이드의 20 핵염기 부분은, 표적 서열이 상응하는 20 핵염기 부분을 갖고, 이때 각각의 핵염기가 안티센스 화합물의 20 핵염기 부분에 대해 상보적이라면, 표적 서열에 대해 완전히 상보적이다. 동시에, 전체 30 핵염기 안티센스 화합물은, 안티센스 화합물의 잔류 10개 핵염기가 표적 서열에 대해 또한 상보적인지 여부에 따라 표적 서열에 대해 또한 완전히 상보적이거나 그렇지 않을 수 있다.
- [0449] 비-상보적 핵염기의 위치는 안티센스 화합물의 5' 말단 또는 3' 말단에 있을 수 있다. 대안적으로, 비-상보적 핵염기 또는 핵염기들은 안티센스 화합물의 내부 위치에 있을 수 있다. 두개 이상의 비-상보적 핵염기가 존재할 때, 이들은 인접하거나(즉, 연결되거나), 또는 비-인접할 수 있다. 일 구현예에서, 비-상보적 핵염기는 갭머 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 wing 분절에 위치한다.
- [0450] 특정 구현예에서, 길이가 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개이거나, 또는 최대로 상기 길이인 안티센스 화합물은 표적 핵산, 예컨대 GHR 핵산, 또는 명시된 이의 부분에 대해 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 2 이하, 또는 1 이하의 비-상보적 핵염기(들)을 포함한다.
- [0451] 특정 구현예에서, 길이가 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개이거나, 또는 최대로 상기 길이인 안티센스 화합물은 표적 핵산, 예컨대 GHR 핵산, 또는 명시된 이의 부분에 대해 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 2 이하, 또는 1 이하의 비-상보적 핵염기(들)을 포함한다.
- [0452] 제공된 안티센스 화합물은 또한 표적 핵산의 부분에 대해 상보적인 것을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "부분"은 표적 핵산의 영역 또는 분절 내의 규정된 수의 인접한 (즉, 연결된) 핵염기를 의미한다. "부분"은 또한 규정된 수의 안티센스 화합물의 인접한 핵염기를 의미할 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 8 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 9 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 10 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 11 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 12 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 13 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 14 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 표적 분절의 적어도 15 핵염기 부분에 대해 상보적이다. 표적 분절의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 그 초과, 또는 이들 값의 임의의 2 개에 의해 규정된 범위의 핵염기 부분에 대해 상보적인 안티센스 화합물이 또한 고려된다.
- [0453] 동일성
- [0454] 본원에서 제공된 안티센스 화합물은 특정한 뉴클레오타이드 서열, 서열 번호, 또는 특정 Isis 번호로 나타내는 화

합물, 또는 이의 부분에 대한 규정된 퍼센트 동일성을 또한 가질 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 안티센스 화합물은, 동일한 핵염기 짝짓기 능력을 갖는다면, 본원에 개시된 서열과 동일하다. 예를 들면, 우라실 및 티미딘 둘 다 아데닌과 쌍을 이루므로, 개시된 DNA 서열에서 티미딘 대신에 우라실을 함유하는 RNA가 DNA 서열과 동일한 것으로 간주된다. 본원에 기재된 안티센스 화합물 뿐만 아니라 본원에서 제공된 안티센스 화합물에 대해 비-동일한 염기를 갖는 화합물의 단축된 및 늘어난 버전이 또한 고려된다. 비-동일한 염기는 안티센스 화합물에 도처에서 분산되거나 서로 인접할 수 있다. 안티센스 화합물의 퍼센트 동일성은 비교되는 서열에 대해 동일한 염기 짝짓기를 갖는 염기의 수에 따라 산출된다.

[0455] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물, 또는 이의 부분은, 본원에 개시된 안티센스 화합물 또는 서열 번호, 또는 이의 부분의 하나 이상과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일하다.

[0456] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 부분은 표적 핵산 부분과 동등한 길이의 부분으로 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 핵염기 부분은 표적 핵산 부분과 동등한 길이 부분과 비교된다.

[0457] 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산 부분과 동등한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 핵염기 부분은 표적 핵산 부분과 동등한 길이 부분과 비교된다.

[0458] 변형

[0459] 뉴클레오타이드는 염기-당 조합이다. 뉴클레오타이드의 핵염기 (또한 염기로서 공지됨) 부분은 보통 헤테로환 염기 모이어티이다. 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드의 당 부분에 공유 연결된 인산기를 추가로 포함하는 뉴클레오타이드이다. 펜토푸라노실 당을 포함하는 뉴클레오타이드에 대해, 인산기는 당의 2', 3' 또는 5' 히드록실 모이어티에 연결될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 서로에 대한 인접한 뉴클레오타이드의 공유연결을 통해 형성되어, 선형 폴리머 올리고뉴클레오타이드를 형성한다. 올리고뉴클레오타이드 구조 내에, 인산기는 통상적으로 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드간 연결을 형성하는 것으로 간주된다.

[0460] 안티센스 화합물에 대한 변형은 뉴클레오타이드간 연결, 당 모이어티, 또는 핵염기에 대한 치환 또는 변화를 포괄한다. 변형된 안티센스 화합물은 바람직한 특성 예컨대, 예를 들면, 증대된 세포 흡수, 핵산 표적에 대한 증대된 친화도, 뉴클레아제의 존재에서의 증가된 안정성, 또는 증가된 억제 활성 때문에 천연 형태와 비교하여 종종 바람직하다.

[0461] 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드는 그것의 표적 핵산에 대해, 단축된 또는 절단된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 결합 친화도를 증가시키기 위해 또한 이용될 수 있다. 결과적으로, 비교할만한 결과는 그와 같은 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 더 짧은 안티센스 화합물로 종종 수득될 수 있다.

[0462] 변형된 뉴클레오타이드간 연결

[0463] RNA 및 DNA의 "천연적으로 발생하는 뉴클레오타이드간 연결"은 3' 내지 5' 포스포디에스테르 연결을 의미한다. 하나 이상의 변형된, 즉 비-천연 발생, 뉴클레오타이드간 연결을 갖는 안티센스 화합물은 바람직한 특성 예컨대, 예를 들면, 증대된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 증대된 친화도, 및 뉴클레아제의 존재에서 증가된 안정성 때문에 천연 발생 뉴클레오타이드간 연결을 갖는 안티센스 화합물과 비교하여 종종 선택된다.

[0464] 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 갖는 올리고뉴클레오타이드는 인 원자를 보유하는 뉴클레오타이드간 연결 뿐만 아니라 인 원자를 갖지 않는 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 대표적인 인을 함유하는 뉴클레오타이드간 연결은, 비제한적으로, 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트를 포함한다. 인-함유 및 비-인-함유 연결의 제조 방법은 공지되어 있다.

[0465] 특정 구현예에서, GHR 핵산에 표적화된 안티센스 화합물은 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이다.

[0466] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 규정된 패턴 또는 변형된 뉴클레오타이드간 연결 모티프에서 올리고뉴클레오타이드 또는 그것의 영역을 따라 배열된 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 뉴클레오타이드간 연결은 겹쳐진 모티프에서 배열되어 있다. 그러한 구현예에서, 2개 쌍 영역 중 각각에서 뉴클레오타이드간 연결은 겹쳐진 영역에서의 뉴클레오타이드간 연결과 상이하다. 특정 구현예에서, 쌍 영역 중에서 뉴클레오타이드간

연결은 포스포디에스테르이고, 갭에서의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 뉴클레오시드 모티프는 독립적으로 선택되며, 따라서 갭핑된 뉴클레오시드간 연결을 갖는 그러한 올리고뉴클레오티드는 갭핑된 뉴클레오시드를 가지지 않을 수 있고, 만약 그것이 갭핑된 뉴클레오시드를 갖지 않는다면, 윙 및 갭 길이는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다.

[0467] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 교대 뉴클레오시드간 연결 모티프를 갖는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 균일하게 변형된 뉴클레오시드간 연결의 영역을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 균일하게 연결된 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트에 의해 균일하게 연결된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택되고 적어도 하나의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트이다.

[0468] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10 개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 12개의 연속적인 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 블록을 적어도 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 위치한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 위치한다.

[0469] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 1 이상의 메틸포스포네이트 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드는 1 또는 2의 메틸포스포네이트 연결을 제외한 모든 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 연결 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나의 메틸포스포네이트 연결은 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 중앙 갭 내에 있다.

[0470] 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위하여 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결의 수를 배열하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위하여 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 수 및 위치와 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결의 수 및 위치를 배열하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 수는 감소할 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결의 수는 증가할 수 있다. 특정 구현예에서, 여전히 뉴클레아제 내성을 유지하는 동안, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 수는 감소할 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결의 수는 증가할 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하는 동안 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 수를 감소시키는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위하여 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결의 수를 증가시키는 것이 바람직하다.

[0471] 변형된 당 모이어티

[0472] 안티센스 화합물은 임의로 하나 이상의 뉴클레오시드를 함유할 수 있으며, 여기서 당 그룹은 변형되었던 것이다. 그와 같은 당 변형된 뉴클레오시드는 안티센스 화합물에 대한 증대된 뉴클레아제 안정성, 증가된 결합 친화도, 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 부여할 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드는 화학적으로 변형된 리보푸라노스 환 모이어티를 포함한다. 화학적으로 변형된 리보푸라노스 고리의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 치환체 그룹의 부가 (5' 및 2' 치환체 그룹, 이환식 핵산 (BNA)를 형성하기 위한 비-제미널 (geminal) 환 원자의 가교, 리보실 환 산소 원자의 S, N(R), 또는 C(R₁)(R₂)로의 교체 포함) (R, R₁ 및 R₂ 각각은 독립적으로 H, C₁-C₁₂ 알킬 또는 보호기로부터 선택된다) 및 이들의 조합. 화학적으로 변형된 당의 예시는 하기를 포함한다: 2'-F-5'-메틸 치환된 뉴클레오시드 (참고, PCT 국제 출원 WO 2008/101157, 다른 개시된 5', 2'-비스 치환된 뉴클레오시드에 대해 8/21/08에 공개됨), 또는 2'-위치에서 추가 치환에 의해 S에 의한 리보실 환 산소 원자의 교체 (참고, 공개된 미국 특허 출원 US2005-0130923, 2005년 6월 16일에 공개됨), 또는 대안적으로, BNA의 5'-치환 (참고, PCT 국제 출원 WO 2007/134181, 11/22/07에 공개됨, LNA는, 예를 들면, 5'-메틸 또는 5'-비

닐 그룹으로 치환됨).

[0473] 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오시드의 예는 5'-비닐, 5'-메틸 (*R* 또는 *S*), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F 및 2'-O(CH₂)₂OCH₃ 치환체 그룹을 포함하는 뉴클레오시드를 비제한적으로 포함한다. 2' 위치에서의 치환체는 또한 알릴, 아미노, 아지도, 티오, 0-알릴, 0-C₁-C₁₀ 알킬, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), 0-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), 및 0-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n)로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 R₁, R_m 및 R_n은 독립적으로, H 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다.

[0474] 본원에서 사용된 바와 같이, "이환식 뉴클레오시드"는 이환식 당 모이어티를 포함하는 변형된 뉴클레오시드를 의미한다. 이환식 뉴클레오시드의 예는 4' 및 2' 리보실 환 원자 사이의 가교를 포함하는 뉴클레오시드를 비제한적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 안티센스 화합물은 4' 내지 2' 가교를 포함하는 하나 이상의 이환식 뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 4' 내지 2' 가교된 이환식 뉴클레오시드의 예는, 다음 화학식 중 하나를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (또한 제한된 에틸 또는 cEt로 지칭됨) 및 4'-C-H(CH₂OCH₃)-O-2' (및 그의 유사체 참고: 미국 특허 7,399,845, 2008년 7월 15일 발행됨); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' (및 그의 유사체 참고: 공보된 국제 출원 WO/2009/006478, 2009년 1월 8일 발표); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' (및 그의 유사체 참고: 공보된 국제 출원 WO/2008/150729로서 2008년 12월 11일 발표); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (참고: 공보된 미국 특허 출원 US2004-0171570, 2004년 9월 2일 발표); 4'-CH₂-N(R)-O-2' (여기서 H, C₁-C₁₂ 알킬, 또는 보호기임) (참고: 미국 특허 7,427,672, 2008년 9월 23일 발표); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (참고: Zhou *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); 및 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (및 그의 유사체 참고: 공보된 국제 출원, WO 2008/154401, 2008년 12월 8일 발표).

[0475] 이환식 뉴클레오시드와 관련된 추가적인 보고는 다음 출판 문헌에서 발견될 수 있다 (예를 들어 Singh *et al.*, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi *et al.*, *Curr. Opinion Invest. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; and Orum *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; 미국 특허 번호 6,268,490; 6,525,191; 6,670,461; 6,770,748; 6,794,499; 7,034,133; 7,053,207; 7,399,845; 7,547,684; 및 7,696,345; 미국 특허 공보 번호 2008-0039618; US2009-0012281; 미국 특허 시리즈 번호 61/026,995 및 61/097,787; 공보된 PCT 국제 출원 WO 1999/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; WO 2009/006478; WO 2010/036698; WO 2011/017521; WO 2009/067647; WO 2009/100320. 각각의 상기 이환식 뉴클레오시드는 예를 들면 α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 배치를 갖도록 제조될 수 있다 (참고 PCT 국제 출원 PCT/DK98/00393, WO 99/14226로서 1999년 3월 25일 공개).

[0476] 특정 구현예에서, BNA 뉴클레오시드의 이환식 당 모이어티는, 비제한적으로, 펜토프라노실 당 모이어티의 4' 및 2' 위치 사이의 적어도 하나의 가교를 갖는 화합물을 포함하고, 여기서 상기 가교는 독립적으로, [C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=O)-, -C(=NR_a)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x-, 및 -N(R_a)-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 내지 4개의 연결기를 포함하며;

[0477] 상기 식 중에서,

[0478] x 는 0, 1, 또는 2이고;

[0479] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0480] 각각의 R_a 및 R_b 는, 독립적으로, H, 보호기, 하이드록실, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 헤테로환 라디칼, 치환된 헤테로환 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₅-C₇ 지환족 라디칼, 치환된 C₅-C₇ 지환족 라디칼, 할로젠, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 설폰릴 (S(=O)₂-J₁), 또는 설폭실 (S(=O)-

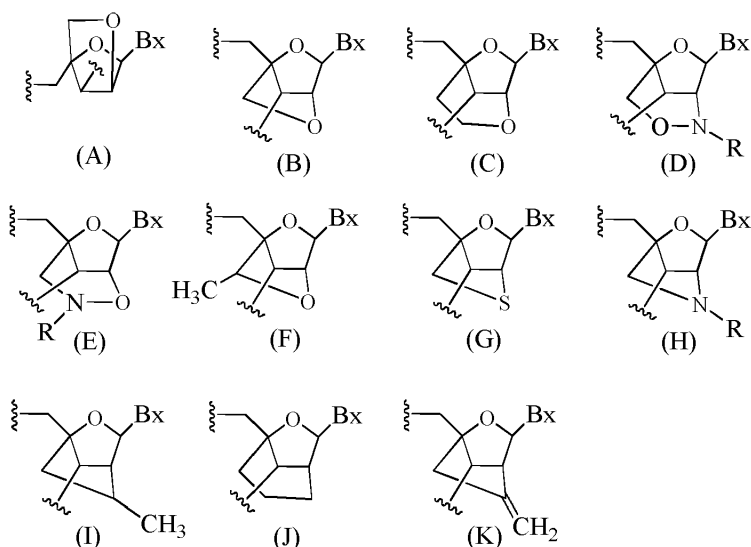
J₁)이고; 그리고

[0481] 각각의 J₁ 및 J₂ 는, 독립적으로, H, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, 헤테로환 라디칼, 치환된 헤테로환 라디칼, C₁-C₁₂ 아미노알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 아미노알킬 또는 보호기이다.

[0482] 특정 구현예에서, 이환식 당 모이어티의 가교는, $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 또는 $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ 이다. 특정 구현예에서, 가교는 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' 및 4'-CH₂-N(R)-O-2'-이고, 여기서 R은 독립적으로, H, 보호기, 또는 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0483] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오시드는 이성질체 배치에 의하여 추가로 정의된다. 예를 들면, 4'-2' 메틸렌옥시 가교를 포함하는 뉴클레오시드는, α-L 배치 또는 β-D 배치로 존재할 수 있다. 이전에, α-L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA'는 안티센스 활성을 보여준 안티센스 올리고뉴클레오티드에 통합되었다 (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

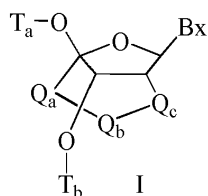
[0484] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오시드는, 비제한적으로, (A) α-L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, (B) β-D-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, (C) 에틸렌옥시 (4'-(CH₂)₂-O-2') BNA, (D) 아미노옥시 (4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA, (E) 옥시아미노 (4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA, 및 (F) 메틸(메틸렌옥시) (4'-CH(CH₃)-O-2') BNA, (G) 메틸렌-티오 (4'-CH₂-S-2') BNA, (H) 메틸렌-아미노 (4'-CH₂-N(R)-2') BNA, (I) 메틸 탄소환식 (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') BNA, (J) 프로필렌 탄소환식 (4'-(CH₂)₃-2') BNA 및 (K) 비닐 BNA를, 이하에서 묘사된 바와 같이 포함한다:



[0485] 여기서 Bx는 염기 모이어티이고 R은, 독립적으로, H, 보호기 또는 C₁-C₁₂ 알킬 또는 C₁-C₁₂ 알콕시이다.

[0486] 여기서 Bx는 염기 모이어티이고 R은, 독립적으로, H, 보호기 또는 C₁-C₁₂ 알킬 또는 C₁-C₁₂ 알콕시이다.

[0487] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오시드는 하기 화학식 I을 갖는다:



[0488]

[0489] 상기 식 중에서,

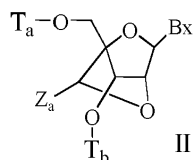
[0490] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0491] $-Q_a-Q_b-Q_c-$ 는 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_c)-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_c)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{R}_c)-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_c)-\text{O}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_c)-\text{O}-\text{CH}_2$ 이고;

[0492] R_c 는 C_1-C_{12} 알킬 또는 아미노 보호기이고; 그리고

[0493] T_a 및 T_b 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;

[0494] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오타이드는 하기 화학식 II를 갖는다:



[0495]

[0496] 상기 식 중에서,

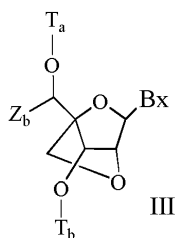
[0497] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0498] T_a 및 T_b 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;

[0499] Z_a 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 아실, 치환된 아실, 치환된 아미드, 티올 또는 치환된 티오이다.

[0500] 일 구현예에서, 각각의 치환된 그룹은, 독립적으로, 할로젠, 옥소, 하이드록실, OJ_c , NJ_cJ_d , SJ_c , N_3 , $\text{OC}(=\text{X})\text{J}_c$, 및 $\text{NJ}_c\text{C}(=\text{X})\text{NJ}_c\text{J}_d$ 으로부터 독립적으로 선택된 치환체 그룹으로 단일 또는 다중 치환되며, 여기서 각각의 J_c , J_d 및 J_e 는, 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, X 는 O 또는 NJ_c 이다.

[0501] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오타이드는 하기 화학식 III을 갖는다:



[0502]

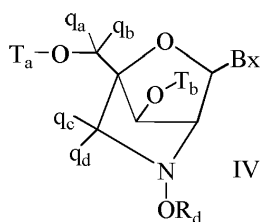
[0503] 상기 식 중에서,

[0504] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0505] T_a 및 T_b 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;

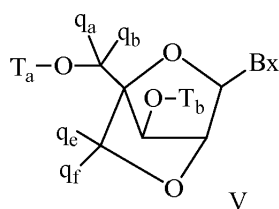
[0506] Z_b 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 아실 ($\text{C}(=\text{O})-$)이다.

[0507] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오타이드는 하기 화학식 IV를 갖는다:



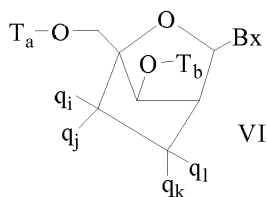
[0508]

- [0509] 상기 식 중에서,
- [0510] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.
- [0511] T_a 및 T_b 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;
- [0512] R_d 는 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고;
- [0513] 각각의 q_a, q_b, q_c 및 q_d 는, 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 알콕실, 치환된 C₁-C₆ 알콕실, 아실, 치환된 아실, C₁-C₆ 아미노알킬 또는 치환된 C₁-C₆ 아미노알킬이다;
- [0514] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오시드는 하기 화학식 V를 갖는다:



- [0515]
- [0516] 상기 식 중에서,
- [0517] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.
- [0518] T_a 및 T_b 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;
- [0519] q_a, q_b, q_c 및 q_f 각각은, 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₂ 알콕시, 치환된 C₁-C₁₂ 알콕시, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)-NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)-NJ_jJ_k 또는 N(H)C(=S)NJ_jJ_k이며;
- [0520] 또는 q_e 및 q_f는 함께 =C(q_g)(q_h)이고;
- [0521] q_g 및 q_h 각각은, 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬 또는 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다.
- [0522] 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA 모노머 아데닌, 시토신, 구아닌, 5-메틸-시토신, 티민, 및 우라실의 합성 및 제조는, 그것의 올리고머화, 및 핵산 인식 특성과 함께 기재되었다 (참고, 예를 들면, Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). BNA 및 이의 제조는 WO 98/39352 및 WO 99/14226에 또한 설명되어 있었다.
- [0523] 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA 및 2'-티오-BNA의 유사체가 또한 제조되었다 (참고, Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). 올리고데옥시리보뉴클레오타이드 이중나선을 핵산 폴리머라제의 기질로서 포함하는 락킹된(locked) 뉴클레오시드 유사체의 제조가 또한 기재되었다 (참고, Wengel et al., WO 99/14226). 더욱이, 2'-아미노-BNA, 신규 형태적으로 제한된 고-친화도 올리고뉴클레오타이드 유사체의 합성은 당해기술에 기재되었다 (참고, 예를 들면, Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). 또한, 2'-아미노- 및 2'-메틸아미노-BNA가 제조되었고 상보적 RNA 및 DNA 가닥을 갖는 그것의 이중나선의 열 안정성은 이전에 보고되었다.-

[0524] 특정 구현예에서, 이환식 뉴클레오시드는 하기 화학식 VI을 갖는다:



[0525]

[0526] 상기 식 중에서,

[0527] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0528] Ta 및 Tb 각각은, 독립적으로 H, 하이드록실 보호기, 콘주게이트 그룹, 반응성 인 그룹, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 대한 공유 부착(covalent attachment)이고;

[0529] 각각의 qi, qj, qk 및 ql 는, 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₂ 알콕실, 치환된 C₁-C₁₂ 알콕실, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)-NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)-NJ_jJ_k 또는 N(H)C(=S)NJ_jJ_k이고; 그리고

[0530] qi 및 qj 또는 ql 및 qk 는 함께 =C(qg)(qh)이고, 여기서 qg 및 qh 각각은, 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬 또는 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0531] 4'-(CH₂)₃-2' 가교를 갖는 하나의 탄소환식 이환식 뉴클레오시드 및 알케닐 유사체, 가교 4'-CH=CH-CH₂-2'가 기재되었다 (참고, *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443 and Albaek *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740). 탄소환 이환식 뉴클레오시드의 합성 및 제조는 그것의 올리고머화 및 생화학적 연구와 함께 또한 기재되었다 (참고, 예를 들면, Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(26), 8362-8379).

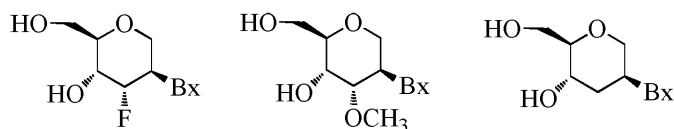
[0532] 본원에서 사용된 바와 같이, "4'-2' 이환식 뉴클레오시드" 또는 "4' 내지 2' 이환식 뉴클레오시드"는 당 환의 2' 탄소 원자 및 4' 탄소 원자를 연결하는 푸라노스 환의 2개의 탄소 원자를 연결하는 가교를 포함하는 푸라노스 환을 포함하는 이환식 뉴클레오시드를 의미한다.

[0533] 본원에서 사용된 바와 같이, "단환식 뉴클레오시드"는 이환식 당 모이어티가 아닌 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드의 당 모이어티, 또는 당 모이어티 유사체는 임의의 위치에서 변형 또는 치환될 수 있다.

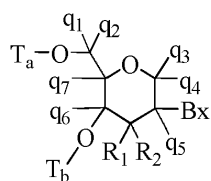
[0534] 본원에서 사용된 바와 같이, "2'-변형된 당"은 2' 위치에서 변형된 푸라노실 당을 의미한다. 특정 구현예에서, 2' 변형은 하기를 비제한적으로 포함하는 치환체로부터 선택된다: 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 티오알킬, 치환된 및 비치환된 아미노 알킬, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 알릴, 및 치환된 및 비치환된 알키닐을 비제한적으로 포함하는 할라이드. 특정 구현예에서, 2' 변형은 하기를 비제한적으로 포함하는 치환체로부터 선택된다: O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nF, O(CH₂)_nONH₂, OCH₂C(=O)N(H)CH₃, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 2' 치환체 그룹은 또한 하기로부터 선택될 수 있다: C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알카릴, 아랄킬, O-알카릴 또는 O-아랄킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, F, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노. 치환된 실릴, RNA 절단 그룹, 리포터 그룹, 삽입체, 약력학적 특성을 개선하는 그룹, 및 안티센스 화합물의 약동학적 특성을 개선하는 그룹, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환체. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 측쇄를 포함한다 (참고, Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 11944-12000). 그와 같은 2'-MOE 치환은 비변형된 뉴클레오시드 및 다른 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-메틸, O-프로필, 및 O-아미노프로필과 비교하여 개선된 결합 친화도를 갖는 것으로 기재되었다. 2'-MOE 치환체를 갖는 올리고뉴클레오티드는 또한 생체내 사용을 위해 유망한 특징을 갖는 유전자 발현의 안티센스 억제제인 것으로 보여졌다 (참고, Martin, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504; Altmann *et al.*,

Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 1996, 24, 630-637; and Altmann *et al.*, *Nucleosides Nucleotides*, 1997, 16, 917-926).

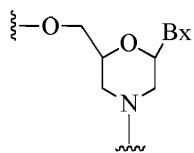
- [0535] 본원에서 사용된 바와 같이, "변형된 테트라하이드로피란 뉴클레오시드" 또는 "변형된 THP 뉴클레오시드"는 노말 뉴클레오시드 (당 대용물)에서 펜토피라노실 잔기를 대체하기 위해 치환된 6-원 테트라하이드로피란 "당"을 갖는 뉴클레오시드를 의미한다. 변형된 THP 뉴클레오시드는, 비제한적으로, 헥시톨 핵산 (HNA), 아니톨 핵산 (ANA), 만니톨 핵산 (MNA)로서 당해분야에서 불리는 것들 (참고 Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854) 또는 하기 예시된 바와 같은 테트라하이드로피란 환계를 갖는 플루오로 HNA (F-HNA)를 포함한다:



- [0536]
- [0537] 특정 구현예에서, 당 대용물은 하기 화학식 VII으로부터 선택된다:



- [0538] VII
- [0539] 여기서 독립적으로 식 VII의 각각의 상기 적어도 하나의 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체에 대해:
- [0540] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.
- [0541] Ta 및 Tb 각각은, 독립적으로, 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체를 안티센스 화합물에 결합시키는 뉴클레오시드간 연결기이거나, Ta 및 Tb 중 하나는 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체를 안티센스 화합물에 결합시키는 뉴클레오시드간 연결기이고, Ta 및 Tb 중 다른 것은 H, 히드록실 보호기, 결합된 콘주게이트 그룹, 또는 5' 또는 3'-말단기이고;
- [0542] q1, q2, q3, q4, q5, q6 및 q7 각각은 독립적으로, H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고; 각각의 R₁ 및 R₂ 는 수소, 하이드록실, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알콕시, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ 및 CN으로부터 선택되고, 여기서 X 는 O, S 또는 NJ₁이고, 각각의 J₁, J₂ 및 J₃ 는, 독립적으로, H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0543] 특정 구현예에서, 화학식 VII 의 변형된 THP 뉴클레오시드가 제공되며, 여기서 q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ 및 q₇ 각각은 H이다. 특정 구현예에서, q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ 및 q₇ 중 적어도 하나는 H 이외의 것이다. 특정 구현예에서, q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ 및 q₇ 중 적어도 하나는 메틸이다. 특정 구현예에서, 식 VII의 THP 뉴클레오시드가 제공되고, 여기서 R₁ 및 R₂ 중 하나는 플루오로이다. 특정 구현예에서, R₁은 플루오로이고 R₂는 H이고; R₁은 메톡시이고 R₂는 H이고, 그리고 R₁은 메톡시메톡시이고, R₂는 H이다.
- [0544] 특정 구현예에서, 당 대용물은 5개 초과와 원자를 갖고 1개 초과와 헤테로원자를 갖는 환을 포함한다. 예를 들어, 모폴리노 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고머 화합물에서의 그들의 용도가 보고되었다 (예를 들어 참고: Braasch *et al.*, *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510; 및 미국 특허 5,698,685; 5,166,315; 5,185,444; 및 5,034,506). 본원에서 사용된 바와 같이, "모폴리노"는 하기 구조를 갖는 당 대용물을 의미한다:



[0545]

[0546]

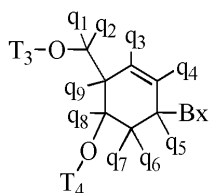
특정 구현예에서, 모폴리노는, 상기 모폴리노 구조로부터의 다양한 치환기 그룹을 부가하거나 변경시킴으로써 변형될 수 있다. 그와 같은 당 대용물은 본원에서 "변형된 모폴리노"라 칭한다.

[0547]

하기와 같은 변형의 조합이 또한 비제한적으로 제공된다: 2'-F-5'-메틸 치환된 뉴클레오시드 (참고 다른 개시된 5', 2'-비스 치환된 뉴클레오시드에 대해 8/21/08에 공개된 PCT 국제 출원 WO 2008/101157) 및 2'-위치에서의 리보실 고리 산소 원자 대신에 S에 의한 대체 및 추가 치환 (참고 2005년 6월 16일에 공개된 미국 특허 출원 US2005-0130923) 또는 대안적으로 이환식 핵산의 5'-치환 (참고 11/22/07에 공개된 PCT 국제 출원 WO 2007/134181, 여기서 4'-CH₂-O-2' 이환식 뉴클레오시드는 5' 위치에서 5'-메틸 또는 5'-비닐기로 추가로 치환된다). 탄소환 이환식 뉴클레오시드의 합성 및 제조는 그것의 올리고머화 및 생화학적 연구와 함께 또한 기재되었다 (참고, 예를 들면, Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(26), 8362-8379).

[0548]

특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 천연 유래 뉴클레오시드에서 펜토푸라노실 잔기 대신에 6-원 사이클로헥세닐을 가지는 뉴클레오시드인 하나 이상의 변형 사이클로헥세닐 뉴클레오시드를 포함한다. 변형된 사이클로헥세닐 뉴클레오시드는 당업계에서 다음에 기술된 것들을 비제한적으로 포함한다(예를 들어 일반적으로 보유했, 다음 참고: 공개된 PCT 출원 WO 2010/036696 (2010년 4월 10일 발표), Robeyns *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(6), 1979-1984; Horváth *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(30), 9340-9348; Gu *et al.*, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns *et al.*, *Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 2005, F61(6), 585-586; Gu *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu *et al.*, *Oligonucleotides*, 2003, 13(6), 479-489; Wang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4499-4505; Verbeure *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8478-82; Wang *et al.*, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang *et al.*, *J. Am. Chem.*, 2000, 122, 8595-8602; 공개 PCT 출원, WO 06/047842; 및 공개 PCT 출원 WO 01/049687; 각각의 내용은 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다). 특정 변형 사이클로헥세닐 뉴클레오시드는 하기 화학식 X를 가진다.



X

[0549]

[0550]

식 중, 화학식 X의 상기 적어도 하나의 사이클로헥세닐 뉴클레오시드 유사체의 각각에 대해서 독립적으로:

[0551]

Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0552]

T₃ 및 T₄ 각각은, 독립적으로, 사이클로헥세닐 뉴클레오시드 유사체를 안티센스 화합물에 결합시키는 뉴클레오시드간 연결기이거나 T₃ 및 T₄ 중 하나는 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체를 안티센스 화합물에 결합시키는 뉴클레오시드간 연결기이고, T₃ 및 T₄ 중 다른 것은 H, 히드록실 보호기, 결합된 콘주게이트 그룹, 또는 5' 또는 3'-말단기이고; 그리고

[0553]

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆, q₇, q₈ 및 q₉ 각각은, 독립적으로, H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐 또는 다른 당 치환체 그룹이다.

[0554]

본원에서 사용된 바와 같이, "2'-변형된" 또는 "2'-치환된"은 H 또는 OH 이외의 2' 위치에서 치환체를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 2'-변형된 뉴클레오시드는, 비제한적으로, 이환식 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 당 환의 2 개의 탄소 원자를 연결하는 가교는 당 환의 2' 탄소 및 다른 탄소; 그리고 비-가교

2' 치환체, 예컨대 알릴, 아미노, 아지도, 티오, 0-알릴, 0-C₁-C₁₀ 알킬, -OCF₃, 0-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, 0-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), 또는 0-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)를 연결하고, 각각의 R_m 및 R_n는, 독립적으로, H 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다. 2'-변형된 뉴클레오시드는 예를 들면, 당의 다른 위치에서 및/또는 핵염기에서 다른 변형을 추가로 포함할 수 있다.

[0555] 본원에서 사용된 바와 같이, "2'-F"는 당 환의 2' 위치에서 플루오로 기를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0556] 본원에서 사용된 바와 같이, "2'-OMe" 또는 "2'-OCH₃" 또는 "2'-O-메틸" 각각은 당 환의 2' 위치에서 -OCH₃ 기를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다.

[0557] 본원에서 사용된 바와 같이, "MOE" 또는 "2'-MOE" 또는 "2'-OCH₂CH₂OCH₃" 또는 "2'-O-메톡시에틸" 각각은 당 환의 2' 위치에서 -OCH₂CH₂OCH₃ 기를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다.

[0558] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "올리고뉴클레오티드"는 복수의 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 화합물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 복수의 뉴클레오시드 중 하나 이상이 변형된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 리보뉴클레오시드(RNA) 및/또는 데옥시리보뉴클레오시드(DNA)를 포함한다.

[0559] 많은 다른 이환식 및 삼환식 당 대용물 환계는 또한 당해기술에 공지되어 있고 안티센스 화합물에 통합시키기 위한 뉴클레오시드를 변형하기 위해 사용될 수 있다 (참고, 예를 들면, 검토 논문: Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854). 그와 같은 환계는 활성을 향상시키기 위해 다양한 부가적 치환을 경험할 수 있다.

[0560] 변형된 당류의 제조 방법은 당해분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다. 이러한 변형 당의 제조를 교시하는 일부 대표적인 미국 특허는, 제한 없이, 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,670,633호; 제5,700,920호; 제5,792,847호 및 제6,600,032호 및 2005년 6월 2일에 출원되고 2005년 12월 22일에 WO 2005/121371로서 공개된 국제 출원 PCT/US 2005/019219를 포함하고, 이들 중 특정한 것은 본 출원과 공동으로 소유되며, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0561] 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오티드에서, 핵염기 모이어티 (천연, 변형된, 또는 이들의 조합)은 적절한 핵산 표적과의 혼성화를 위해 유지된다.

[0562] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 2'-MOE이다. 특정 구현예에서, 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드는 갭머 모티프에서 배열된다. 특정 구현예에서, 상기 변형된 당 모이어티는 (4'-CH(CH₃)-O-2') 가교기를 갖는 이환식 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 상기 (4'-CH(CH₃)-O-2') 변형된 뉴클레오시드는 갭머 모티프의 옆에 걸쳐 배열된다.

[0563] 변형된 핵염기

[0564] 핵염기 (또는 염기) 변형 또는 치환은, 자연 발생 또는 합성 비변형된 핵염기와 구조적으로 구별할 수 있고 기능적으로 교환가능하다. 천연 및 변형된 핵염기 모두는 수소 결합에 참여할 수 있다. 그와 같은 핵염기 변형은 안티센스 화합물에 대한 증대된 뉴클레아제 안정성, 증가된 결합 친화도, 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 부여할 수 있다. 변형된 핵염기는 합성 및 천연 핵염기 예컨대, 예를 들면, 5-메틸시토신 (5-me-C)를 포함한다. 5-메틸시토신 치환을 포함하는 임의의 핵염기 치환은, 표적 핵산에 대한 안티센스 화합물의 결합 친화도를 증가시키는데 특히 유용하다. 예를 들면, 5-메틸시토신 치환은 0.6-1.2° C 까지 핵산 이중나선(duplex) 안정성을 증가시키는 것으로 보였다 (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. and Lebleu, B., eds., *Antisense Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278).

[0565] 추가의 변형된 핵염기는 하기를 포함한다: 5-하이드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌 및 구아닌, 2-프로필의 다른 알킬 유도체 및 아데닌 및 구아닌, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 (-C≡C-CH₃) 우라실 및 시토신의 다른 알킬 유도체 및 피리미딘 염기, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실의 다른 알킬 유도체 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로 특히 5-브로모,

5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노-아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌 및 7-테아자아데닌 및 3-테아자구아닌 및 3-테아자아데닌.

[0566] 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로환으로 대체된 헤테로환 염기 모이어티, 예를 들어 7-테아자-아데닌, 7-테아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈이 또한 포함될 수 있다. 안티센스 화합물의 결합 친화도를 증가시키는 데 특히 유용한 핵염기는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린을 포함하고, 이것은 2 아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함한다.

[0567] 특정 구현예에서, GHR 핵산에 표적화된 안티센스 화합물은 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, GHR 핵산에 표적화된 단축되거나 갭-넓어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0568] *콘주게이트된 안티센스 화합물*

[0569] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 콘주게이트된 안티센스 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 핵산 전사체에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 콘주게이트된 안티센스 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 세포를 핵산 전사체에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 콘주게이트된 안티센스 화합물과 접촉시키는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 세포를 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 콘주게이트된 안티센스 화합물과 접촉시키고 세포에서 핵산 전사체의 양 또는 활성을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0570] 아시알로당단백질 수용체 (ASGP-R)가 이전에 기재되었다. 예를 들면, 참고: PNAS vol. 102, No. 47, pp 17125-17129 (2005). 그와 같은 수용체들은 간 세포, 특히 간세포(hepatocyte) 상에서 발현된다. 게다가, 3개의 N-아세틸갈락토사민 (GalNAc) 리간드들의 클러스터를 포함하는 화합물은 ASGP-R에 결합하여, 세포 내로 상기 화합물의 흡수를 야기할 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들면, 문헌[Khorev 등, Bioorganic 및 Medicinal Chemistry, 16, 9, pp 5216-5231 (May 2008)]을 참조한다. 따라서, 그와 같은 GalNAc 클러스터를 포함하는 콘주게이트들은 간 세포, 특히적으로 간세포 내로 특정 화합물의 흡수를 촉진하는데 사용되어 왔다. 예를 들면 특정 GalNAc-함유 콘주게이트들은 생체내에서 간 세포에서 이중나선 siRNA 화합물의 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. 그와 같은 경우에, GalNAc-함유 콘주게이트는 전형적으로 siRNA 이중나선의 센스 가닥에 부착된다. 센스 가닥은 안티센스 가닥이 결국 표적 핵산과 혼성화되기 전에 버려지므로, 상기 콘주게이트는 활성을 방해할 염려가 거의 없다. 전형적으로, 상기 콘주게이트는 siRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다. 예를 들면, U.S. 특허 제 8,106,022호를 참고한다. 본원에서 기재된 특정 콘주게이트 그룹은 더 활성이고/거나 이전에 기재된 콘주게이트 그룹보다 합성하기 더 쉽다.

[0571] 본 발명의 특정 구현예에서, 콘주게이트는 비제한적으로 RNase H 기반 안티센스 화합물 및 전-mRNA의 표적 핵산의 스플라이싱을 변경하는 안티센스 화합물을 포함하는, 단일가닥 안티센스 화합물에 부착된다. 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트는 이점 (세포 내로의 개선된 흡수)을 제공하기에 충분히 긴 안티센스 화합물에 계속 부착되어 있어야 하지만, 이후에 절단되거나, 또는 표적 핵산에 대한 혼성화 및 스플라이싱 또는 스플라이스 조절과 연관된 RNase H 또는 효소와의 상호작용과 같은, 활성에 필요한 차후 단계를 방해하지 않을 수 있다. 특성들의 이러한 균형이 siRNA 화합물에서보다 단일가닥 안티센스 화합물의 셋팅에서 더 중요하며, 상기 콘주게이트는 센스 가닥에 간편하게 부착될 수 있다. 콘주게이트가 결합된 동일한 안티센스 화합물과 비교하여 생체내에서 간 세포에서 개선된 효능을 갖는 콘주게이트된 단일가닥 안티센스 화합물이 본원에 개시된다. 이들 화합물에 대해 특성들의 요구되는 균형을 고려할 때, 그와 같은 개선된 효능은 놀랍다.

[0572] 특정 구현예에서, 본원의 콘주게이트 그룹은 절단가능 모이어티를 포함한다. 언급한 바와 같이, 기전에 의해 염매이지 않으면서, 콘주게이트가 흡수 증진을 제공하기 위해 충분히 긴 화합물 상에 유지되어야 하는 것이 논리적이지만, 이후에, 상기 콘주게이트의 일부분 또는 이상적으로는 모두가 절단되어 그것의 가장 활성 형태의 모 화합물 (예를 들면, 안티센스 화합물)을 방출하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 절단가능 뉴클레오타이드이다. 그와 같은 구현예는 하나 이상의 절단가능 결합, 예컨대 포스포디에스테르 연결을 통한 뉴클레오타이드를 통해 상기 콘주게이트 (클러스터)의 나머지를 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 부착시킴으로써 세포에서 내인성 뉴클레아제의 이점을 이용한다. 특정 구현예에서, 클러스터는 포스포디에스테르 연결을 통해 절단가능 뉴클레오타이드에 결합된다. 특정 구현예에서, 절단가능 뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 연결에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (안티센스 화합물)에 부착된다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 2 또는 3

개의 절단가능 뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 그와 같은 절단가능 뉴클레오시드는 서로 연결되고/거나, 안티센스 화합물에 연결되고/거나 절단가능 결합 (예컨대 포스포디에스테르 연결)을 통해 클러스트에 연결된다. 본원의 특정 콘주게이트는 절단가능 뉴클레오시드를 포함하지 않으며 대신에 절단가능 결합을 포함한다. 올리고뉴클레오티드로부터의 콘주게이트의 충분한 절단은 세포에서 절단에 취약한 적어도 하나의 결합 (절단가능 결합)에 의해 제공되는 것으로 나타난다.

[0573] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 전구약물이다. 그와 같은 전구약물은 동물에게 투여되고 결국 더 많은 활성 형태로 대사작용된다. 예를 들면, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 콘주게이트의 모두 또는 일부를 제거하기 위해 절단되어 콘주게이트의 모두 또는 일부가 결합된 안티센스 화합물의 활성 (또는 더 많은 활성) 형태를 야기한다.

[0574] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 부착된다. 특정 그와 같은 5'-콘주게이트는 3' 말단에서 부착된 유사한 콘주게이트 그룹을 갖는 대응물보다 더 효율적으로 절단된다. 특정 구현예에서, 개선된 활성은 개선된 절단과 관련될 수 있다. 특정 구현예에서, 5' 말단에 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 3' 말단에 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드보다 더 큰 효능을 갖는다 (예를 들면, 실시예 56, 81, 83, 및 84 참고). 게다가, 5'-부착은 보다 간단한 올리고뉴클레오티드 합성을 허용한다. 전형적으로, 올리고뉴클레오티드는 3'에서 5' 방향으로 고체 지지체 상에서 합성된다. 3'-콘주게이트된 올리고뉴클레오티드를 제조하기 위해, 전형적으로 전-콘주게이트된 3' 뉴클레오시드와 고체 지지체에 부착시킨 다음 종래와 같이 올리고뉴클레오티드를 만든다. 그러나, 상기 콘주게이트된 뉴클레오시드를 고체 지지체에 부착하는 것은 합성에 문제가 된다. 게다가, 상기 접근법을 이용시, 이후 콘주게이트가 올리고뉴클레오티드의 합성 내내 존재하고 이후 단계 동안 분해될 수 있거나 사용될 수 있는 반응 및 시약의 종류를 제한할 수 있다. 5'-콘주게이트된 올리고뉴클레오티드에 대해 본원에 기재된 구조 및 기술을 이용하여, 당업자는 표준 자동화된 기술을 이용하여 올리고뉴클레오티드를 합성하고 올리고뉴클레오티드가 고체 지지체로부터 절단된 후 최종 (5'-최말단) 뉴클레오시드를 갖는 콘주게이트를 도입할 수 있다.

[0575] 본 기술분야 및 본 개시내용에 비추어, 숙련가는 본원에서 임의의 콘주게이트 및 콘주게이트된 올리고뉴클레오티드를 쉽게 제조할 수 있다. 게다가, 본원에 개시된 특정 그와 같은 콘주게이트 및 콘주게이트된 올리고뉴클레오티드의 합성은 더 쉽고/거나 단계를 거의 필요로 하지 않으며, 따라서 이전에 개시된 콘주게이트보다 덜 비싸, 제조시 이점을 제공한다. 예를 들면, 특정 콘주게이트 그룹의 합성은 더 적은 합성 단계로 구성되어, 이전에 기재된 콘주게이트 그룹과 비교하여 증가된 수율을 야기한다. 실시예 46에서의 GalNAc3-10 및 실시예 48에서의 GalNAc3-7과 같은 콘주게이트 그룹들은 더 많은 화학적 중간체들의 조립을 요구하는 U.S. 제8,106,022호 또는 U.S. 제7,262,177호에 기술된 것과 같은 이전에 기재된 콘주게이트보다 훨씬 더 단순하다. 따라서, 본원에 기재된 이들 및 다른 콘주게이트들은 단일가닥 올리고뉴클레오티드 및 이중-가닥 올리고뉴클레오티드 중 임의의 가닥 (예를 들면, siRNA)을 포함하는, 임의의 올리고뉴클레오티드를 이용하기 위해 이전에 기재된 화합물보다 이점을 갖는다.

[0576] 유사하게, 단지 1 또는 2개의 GalNAc 리간드를 갖는 콘주게이트 그룹들이 본원에서 개시된다. 나타난 바와 같이, 그러한 콘주게이트 그룹들은 안티센스 화합물의 활성을 개선한다. 그러한 화합물들은 3개의 GalNAc 리간드를 포함하는 콘주게이트보다 제조하기 훨씬 더 쉽다. 1 또는 2개의 GalNAc 리간드를 포함하는 콘주게이트 그룹들은 단일가닥 올리고뉴클레오티드 및 이중-가닥 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나 (예를 들면, siRNA)를 포함하는, 임의의 안티센스 화합물에 부착될 수 있다.

[0577] 특정 구현예에서, 본원의 콘주게이트들은 내성의 특정 측정값을 실질적으로 변화시키지 않는다. 예를 들면, 콘주게이트된 안티센스 화합물들은 비콘주게이트된 모 화합물보다 더 면역원성이 아닌 것으로 본원에 나타나 있다. 효능이 개선되므로, 내성이 동일하게 유지되는 (또는 사실상 내성이 효능 증가와 비교하여 단지 약간 약화된) 하지만) 구현예는 치료요법에 대해 개선된 특성을 갖는다.

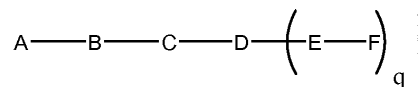
[0578] 특정 구현예에서, 콘주게이션은 콘주게이션 부재시 덜 매력적인 결과를 갖는 방식으로 안티센스 화합물을 변경시키는 것을 허용한다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 완전히 포스포로티오에이트 안티센스 화합물의 하나 이상의 포스포로티오에이트 연결을 포스포디에스테르 연결로 대체하는 것은 내성의 일부 측정에서 개선을 야기한다. 예를 들면, 특정 예에서, 하나 이상의 포스포디에스테르를 갖는 그와 같은 안티센스 화합물은 각각의 연결이 포스포로티오에이트인 동일한 화합물보다 덜 면역원성이다. 그러나, 특정 예에서, 실시예 26에서 나타난 바와 같이, 하나 이상의 포스포로티오에이트 연결의 포스포디에스테르 연결로의 동일한 대체는 또한 감소된 세포성 흡수 및/또는 효능의 손실을 야기한다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 콘주게이트된 안티센스 화합물은 콘주게이트

된 완전한-포스포로티오에이트 대응물과 비교하여 흡수 및 효능에서 손실이 거의 없거나 전혀 없이 연결에서 그와 같은 변화에 내성이다. 사실상, 특정 구현예에서, 예를 들면, 실시예 44, 57, 59, 및 86에서, 콘주게이트 및 적어도 하나의 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드들은 실제로 또한 동일한 콘주게이트를 포함하는 완전한 포스포로티오에이트 대응물과 비교하여도 생체내에서 증가된 효능을 나타낸다. 게다가, 콘주게이션은 흡수/효능에서 실질적인 증가를 야기하므로, 상기 실질적인 증가에서의 작은 손실은 개선된 내성을 달성하기 위해 허용될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 적어도 하나의 포스포디에스테르 연결을 포함한다.

[0579] 특정 구현예에서, 본원의 안티센스 화합물의 콘주게이션은 간세포에서 증가된 전달, 흡수 및 활성을 야기한다. 따라서, 더 많은 화합물은 간 조직에 전달된다. 그러나, 특정 구현예에서, 상기 그러한 증가된 전달은 단독으로 활성의 전체 증가를 설명하지 못한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 더 많은 화합물은 간세포에 들어간다. 특정 구현예에서, 심지어 증가된 간세포 흡수도 활성의 전체 증가를 설명하지 못한다. 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트된 화합물의 생산적인 흡수는 증가된다. 예를 들면, 실시예 102에 나타난 바와 같이, GalNAc-함유 콘주게이트의 특정 구현예는 비-실질 세포에 비해 간세포에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 강화(enrichment)를 증가시킨다. 이러한 강화는 간세포에서 발현된 유전자를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 대해 유익하다.

[0580] 특정 구현예에서, 본원의 콘주게이트된 안티센스 화합물은 감소된 신장 노출을 야기한다. 예를 들면, 실시예 20에 나타난 바와 같이, GalNAc-함유 콘주게이트의 특정 구현예를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 농도는 GalNAc-함유 콘주게이트가 없는 안티센스 올리고뉴클레오타이드보다 신장에서 더 낮다. 이것은 몇 개의 유익한 치료적 연루성을 갖는다. 신장에서의 활성이 추구되지 않는 치료적 징후에 대해, 신장에의 노출은 상응하는 이점 없이 신장 독성을 위태롭게 한다. 게다가, 신장의 고농도는 전형적으로 화합물의 소변으로 손실을 야기하고, 이로써 더 빠른 청소능을 얻는다. 따라서 비-신장 표적에 대해, 신장 축적은 바람직하지 않다.

[0581] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 하기 식으로 나타난 콘주게이트된 안티센스 화합물을 제공한다:



[0582]

여기서,

[0583]

A는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이고;

[0584]

B는 절단가능 모이어티이고

[0585]

C는 콘주게이트 링커이고

[0586]

D는 분지화 그룹이고

[0587]

각각의 E는 연결기이고;

[0588]

각각의 F는 리간드이고; 그리고

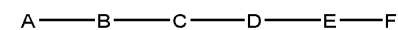
[0589]

q는 정수 1 내지 5이다.

[0590]

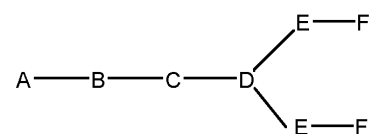
[0591] 본원의 상기 도표 및 유사한 도표에서, 분지화 그룹 "D"는 "q"에 의해 명시되는 바와 같이 (E-F) 그룹의 수를 수용하기 위해 필요한 만큼 여러 번 분기된다. 따라서, q = 1인 경우, 식은 하기와 같다:

[0592]



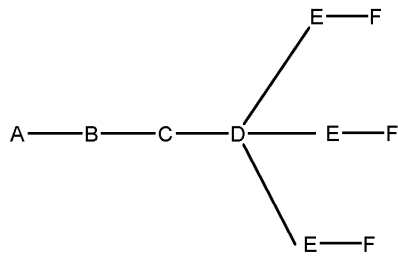
[0593]

q = 2인 경우, 식은 하기와 같다:



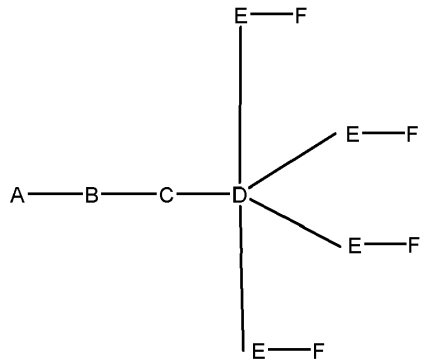
[0594]

[0595] $q = 3$ 인 경우, 식은 하기와 같다:



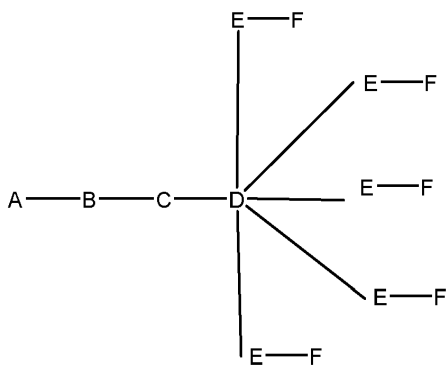
[0596]

[0597] $q = 4$ 인 경우, 식은 하기와 같다:



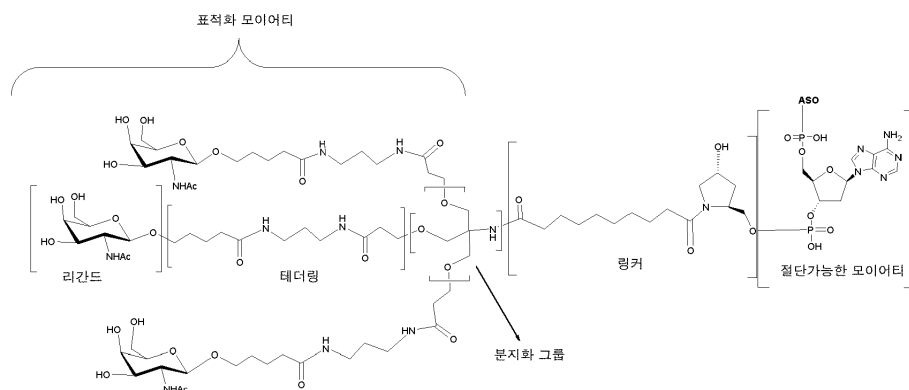
[0598]

[0599] $q = 5$ 인 경우, 식은 하기와 같다:



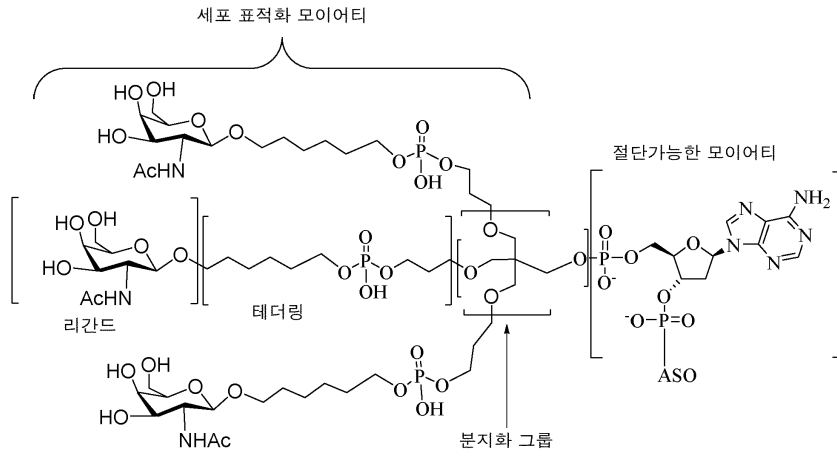
[0600]

[0601] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는 것으로 제공된다:



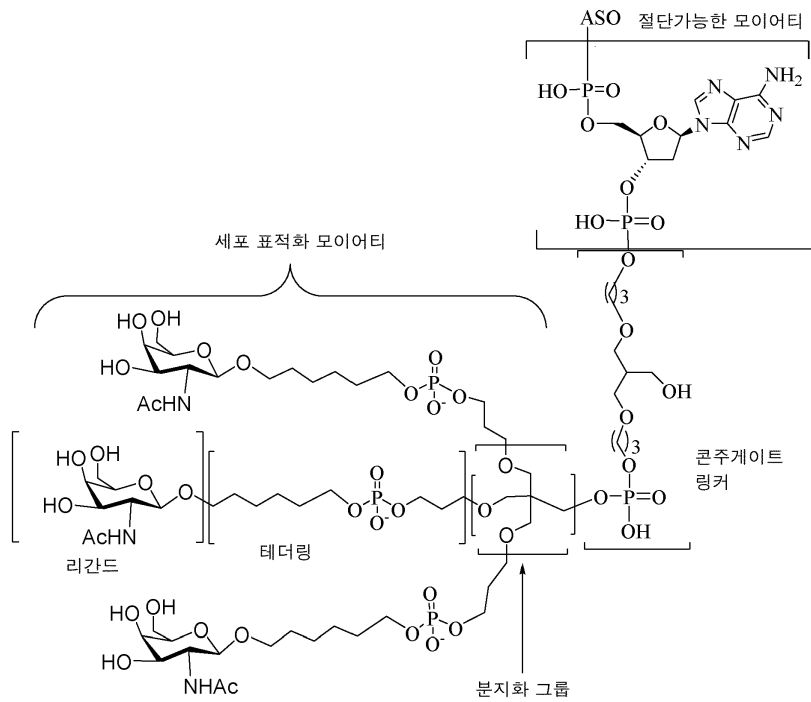
[0602]

[0603] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는 것으로 제공된다:



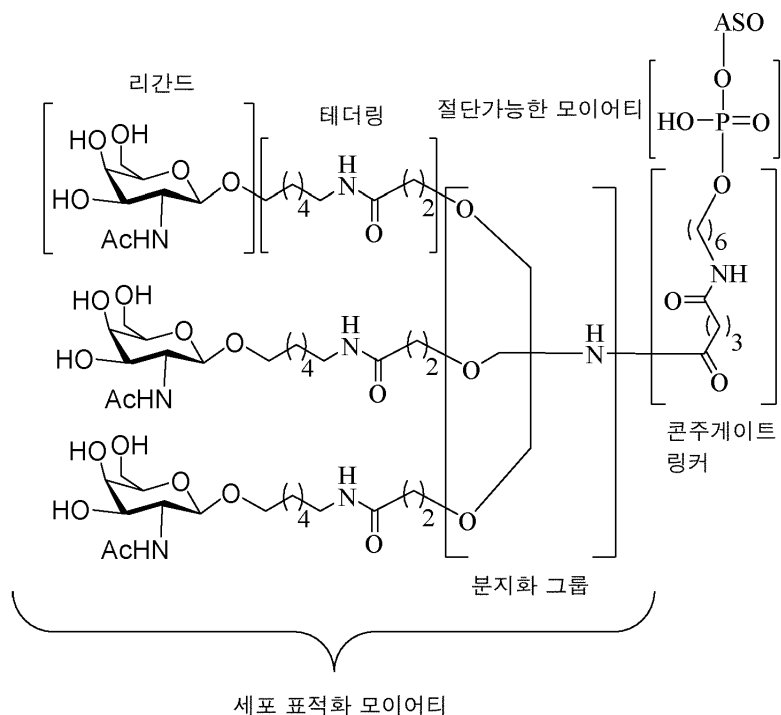
[0604]

[0605] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는 것으로 제공된다:



[0606]

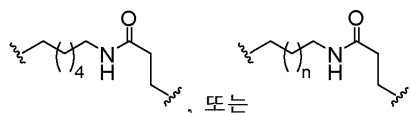
[0607] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는 것으로 제공된다:



[0608]

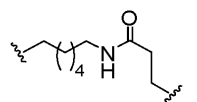
[0609] 본 개시내용은 아래의 비제한적인 넘버링된 구현예를 제공한다:

[0610] 구현예 1. 구현예 1179 내지 1182 중 임의의 것의 콘주게이트된 안티센스 화합물로서, 상기 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



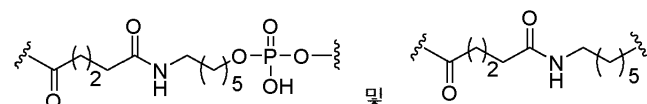
[0611]

[0612] 구현예 2. 구현예 1179 내지 1182 중 임의의 것의 콘주게이트된 안티센스 화합물로서, 상기 연결기는 하기 구조를 갖는다:



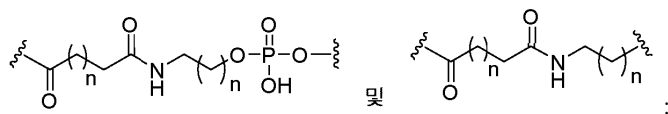
[0613]

[0614] 구현예 3. 구현예 1179 내지 1182 또는 1688 내지 1689 중 임의의 것의 콘주게이트된 안티센스 화합물로서, 상기 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0615]

[0616] 구현예 4. 구현예 1179 내지 1182 또는 1688 내지 1689 중 임의의 것의 콘주게이트된 안티센스 화합물로서, 상기 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

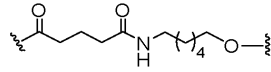


[0617]

[0618] 여기서 각각의 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

[0619] 구현예 5. 구현예 1179 내지 1182 또는 1688 내지 1689 중 임의의 것의 콘주게이트된 안티센스 화합물로서, 상

기 링커는 하기 구조를 갖는다:



[0620]

[0621]

특정한 변수의 1 초과 (예를 들면, 1 초과 "m" 또는 "n")를 갖는 구현예에서, 달리 지적되지 않으면, 각각의 그와 같은 특정한 변수는 독립적으로 선택된다. 따라서, 1 초과 n을 갖는 구조에 대해, 각각의 n은 선택된 독립적으로 선택되고, 이로써, 서로 동일하거나 그렇지 않을 수 있다.

[0622]

i. 특정 절단가능 모이어티

[0623]

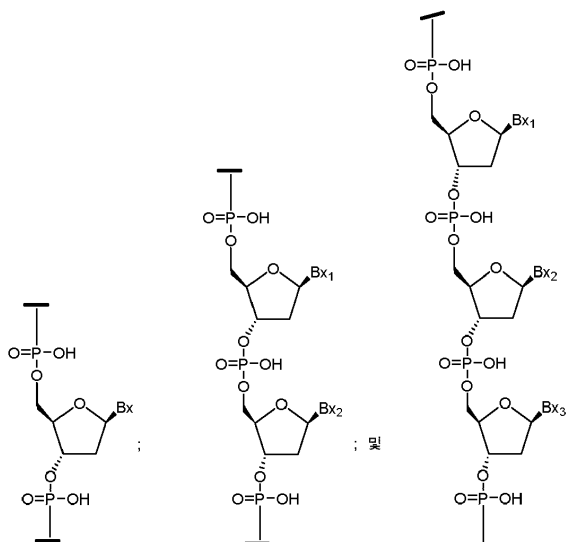
특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 절단가능 결합이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 절단가능 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 절단가능 모이어티를 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 절단가능 모이어티는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 그와 같은 구현예에서, 절단가능 모이어티는 세포-표적화 모이어티에 직접적으로 부착된다. 특정 그와 같은 구현예에서, 절단가능 모이어티는 콘주게이트 링커에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스페이트 또는 포스포디에스테르를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 절단가능 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유사체이다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유사체는 퓨린, 치환된 퓨린, 피리미딘 또는 치환된 피리미딘로부터 선택된 임의로 보호된 헤테로환 염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 우라실, 티민, 시토신, 4-N-벤조일시토신, 5-메틸시토신, 4-N-벤조일-5-메틸시토신, 아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 구아닌 및 2-N-이소부틸릴구아닌로부터 선택된 임의로 보호된 헤테로환 염기를 포함하는 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 연결에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3' 위치에 부착되고 포스포디에스테르 또는 포스포로티오에이트 연결에 의해 링커에 부착된 2'-데옥시 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 연결에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3' 위치에 부착되고 포스포디에스테르 또는 포스포로티오에이트 연결에 의해 링커에 부착된 2'-데옥시 아데노신이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 연결에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3' 위치에 부착되고 포스포디에스테르 또는 포스포로티오에이트 연결에 의해 링커에 부착된 2'-데옥시 아데노신이다.

[0624]

특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 2' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 연결에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 또는 포스포로티오에이트 연결에 의해 링커에 부착된다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 포스포디에스테르 연결에 의해 링커에 부착된다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 절단가능 모이어티를 포함하지 않는다.

[0625]

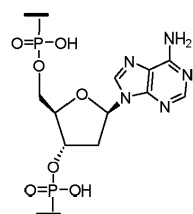
특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는, 표적화된 세포에 의해 내면화된 직후에 복합물이 동물에게 투여된 후에 절단된다. 세포 내에서 절단가능 모이어티는 절단되고 그렇게 함으로써 활성 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 방출한다. 이론에 의해 구속되지를 바라지 않지만 절단가능 모이어티가 세포 내의 1 이상의 뉴클레아제에 의해 절단되는 것으로 믿는다. 특정 구현예에서, 1 이상의 뉴클레아제는 절단가능 모이어티와 링커 사이의 포스포디에스테르 연결을 절단한다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0626]

[0627]

여기서 각각의 Bx, Bx₁, Bx₂, 및 Bx₃은 독립적으로 헤테로환 염기 모이어티이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0628]

[0629]

ii. 특정 링커

[0630]

특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 링커를 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 링커는 절단가능 모이어티에 공유결합된다. 특정 그와 같은 구현예에서, 링커는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 링커는 세포-표적화 모이어티에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 링커는 추가로, 고형 지지체에 대한 공유 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 추가로, 단백질 결합 모이어티에 대한 공유 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 추가로, 고형 지지체에 대한 공유결합을 포함하고, 추가로, 단백질 결합 모이어티에 대한 공유 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 연결된 리간드의 부착을 위한 다중 위치를 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 연결된 리간드의 부착을 위한 다중 위치를 포함하고 분지화 그룹에 부착되지 않는다. 특정 구현예에서, 링커는 추가로, 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 링커를 포함하지 않는다.

[0631]

특정 구현예에서, 링커는 알킬, 아마이드, 디설파이드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 (-S-) 및 하이드록실아미노 (-O-N(H)-) 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함하는 적어도 하나의 선형 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 알킬, 아마이드 및 에테르 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 알킬 및 에테르 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 적어도 하나의 인 연결 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 적어도 하나의 포스포디에스테르 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 적어도 하나의 중성 연결 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 세포-표적화 모이어티 및 절단가능 모이어티에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 세포-표적화 모이어티 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 세포-표적화 모이어티, 절단가능 모이어티 및 고형 지지체에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 세포-표적화 모이어티, 절단가능 모이어티, 고형 지지체 및 단백질 결합 모이어티에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다.

[0632]

특정 구현예에서, 링커는 스캐폴드 그룹에 공유결합된 선형 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 스캐폴드는 알킬, 아마이드, 디설파이드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함하는 분지된 지방족 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 스캐폴드는 알킬, 아마이드 및 에테르 그룹으로

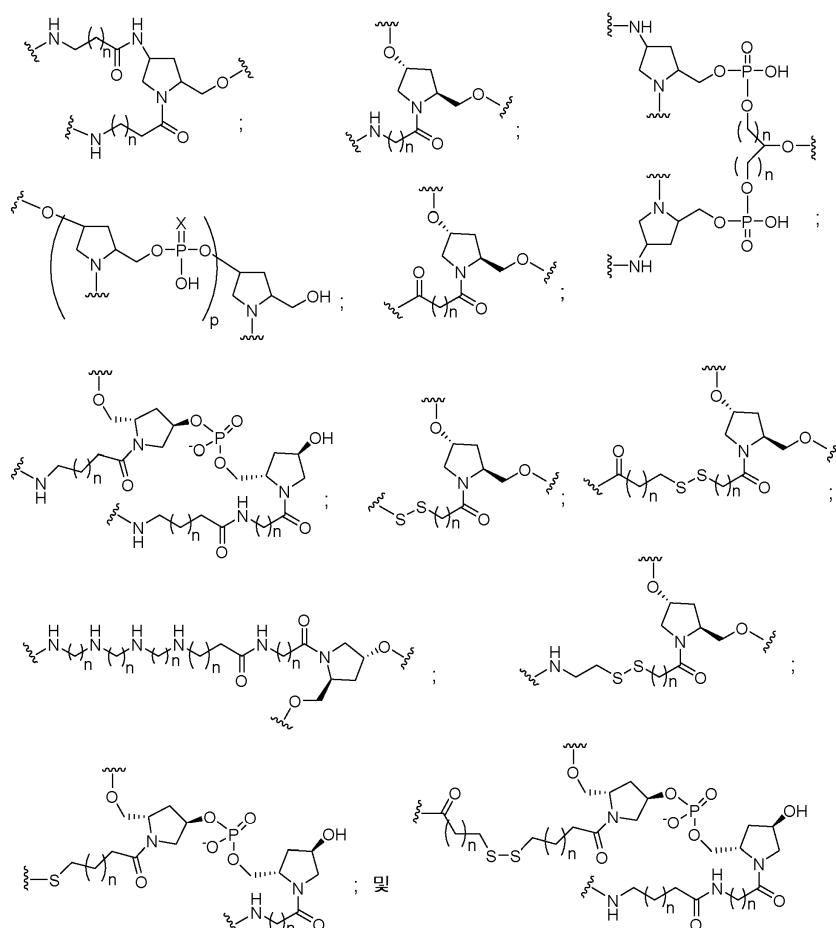
부터 선택된 그룹을 포함하는 분지된 지방족 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 스캐폴드는 적어도 하나의 단환 또는 다환식 환계를 포함한다. 특정 구현예에서, 스캐폴드는 적어도 2 개의 단환 또는 다환식 환계를 포함한다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 스캐폴드 그룹에 공유결합되고 스캐폴드 그룹은 절단가능 모이어티 및 링커에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 스캐폴드 그룹에 공유결합되고 스캐폴드 그룹은 절단가능 모이어티, 링커 및 고형 지지체에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 스캐폴드 그룹에 공유결합되고 스캐폴드 그룹은 절단가능 모이어티, 링커 및 단백질 결합 모이어티에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 선형 그룹은 스캐폴드 그룹에 공유결합되고, 스캐폴드 그룹은 절단가능 모이어티, 링커, 단백질 결합 모이어티 및 고형 지지체에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 스캐폴드 그룹은 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다.

[0633]

특정 구현예에서, 링커는 단백질 결합 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 단백질 결합 모이어티는 하기를 비제한적으로 포함하는 지질이다: 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실 그룹, 헥사데실글리세롤, 용뇌, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실 그룹, 팔미트산, 미리스트산, 03-(올레오일)리토콜산, 03-(올레오일)콜렌산, 디메톡시트리틸, 또는 펜 옥사진), 비타민 (예를 들면, 엽산, 비타민 A, 비타민 E, 바이오틴, 피리독살), 펩티드, 탄수화물 (예를 들면, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당, 다당류), 엔도솜해적 구성성분, 스테로이드 (예를 들면, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌), 테르펜 (예를 들면, 트리테르펜, 예를 들면, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리에델 라놀 유도된 리토콜산), 또는 양이온성 지질. 특정 구현예에서, 단백질 결합 모이어티는 C16 내지 C22 장쇄 포 화된 또는 불포화된 지방산, 콜레스테롤, 콜산, 비타민 E, 아다만탄 또는 1-펜타플루오로프로필이다.

[0634]

특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

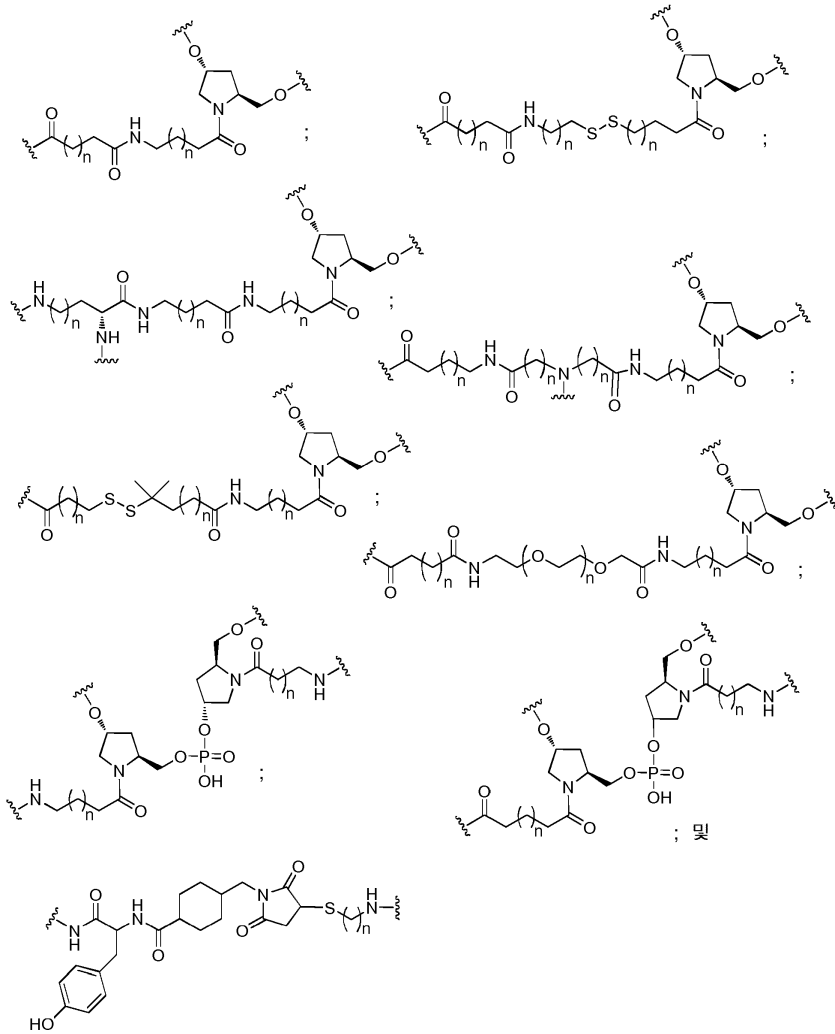


[0635]

[0636]

여기서 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이고; 그리고 p 는 1 내지 6이다.

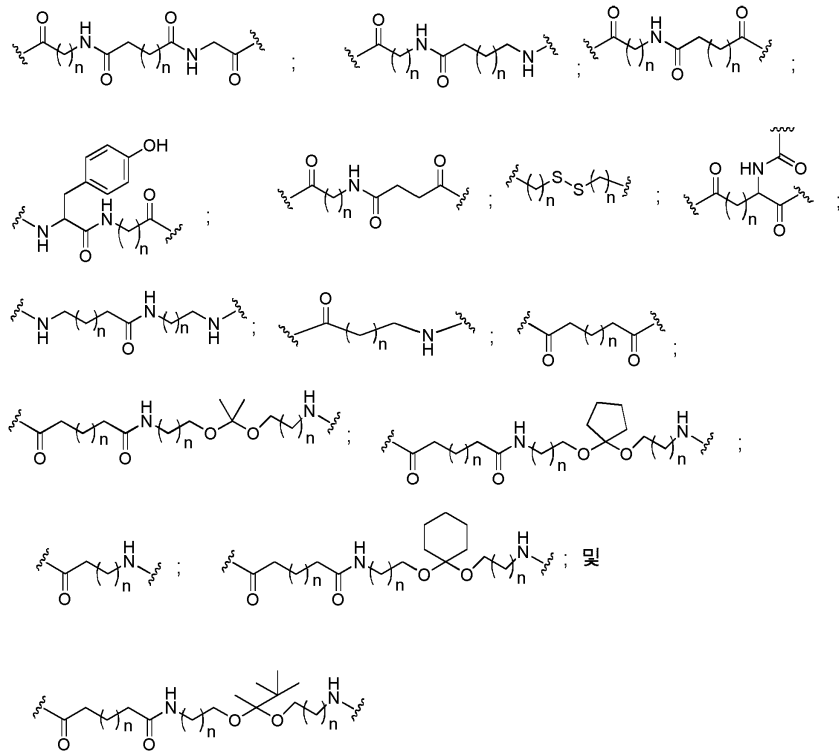
[0637] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0638]

[0639] 여기서 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

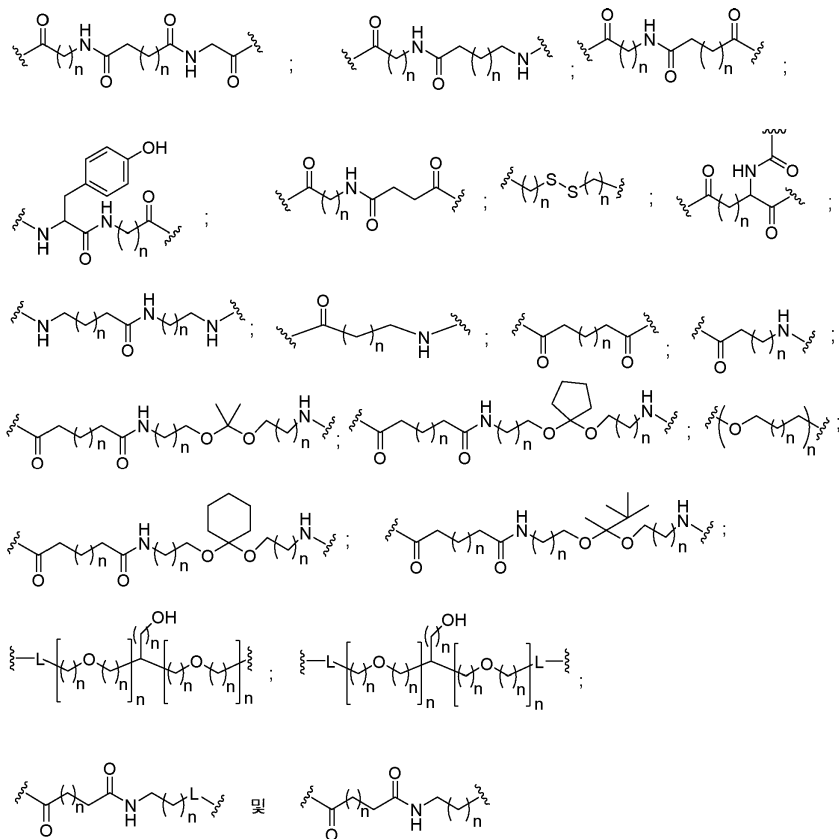
[0640] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0641]

[0642] 여기서 n은 1 내지 20이다.

[0643] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

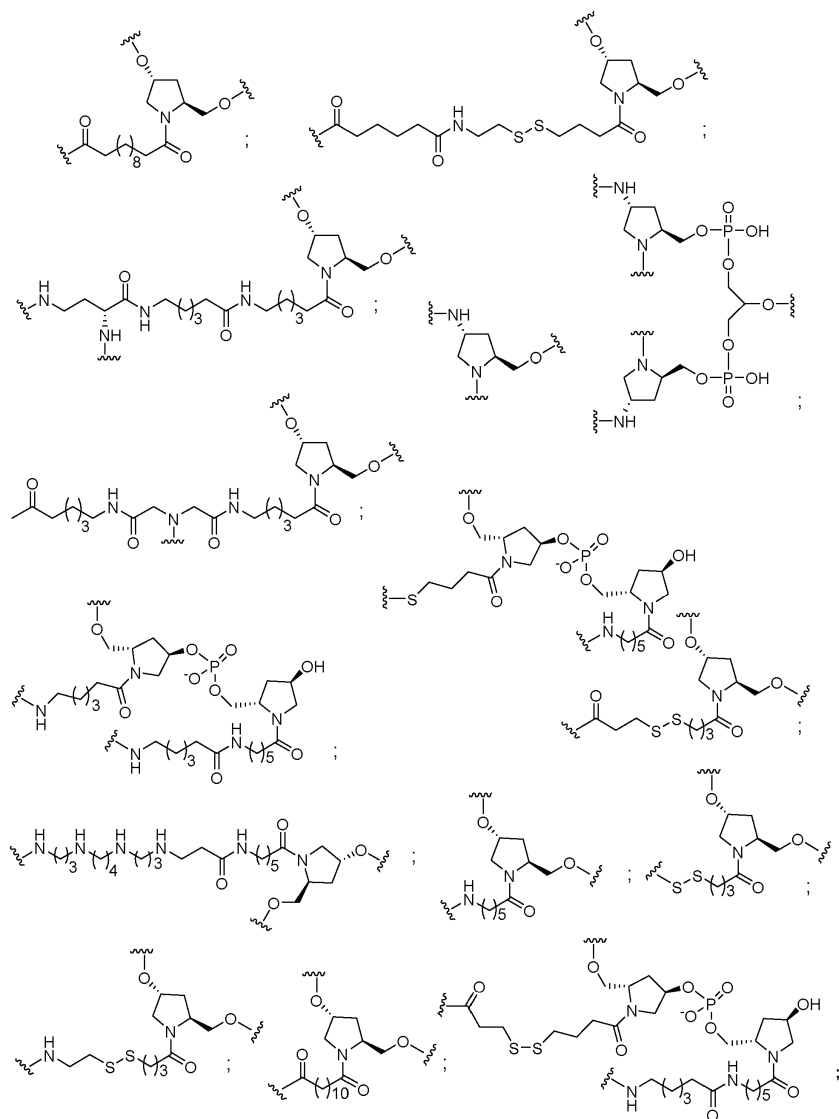


[0644]

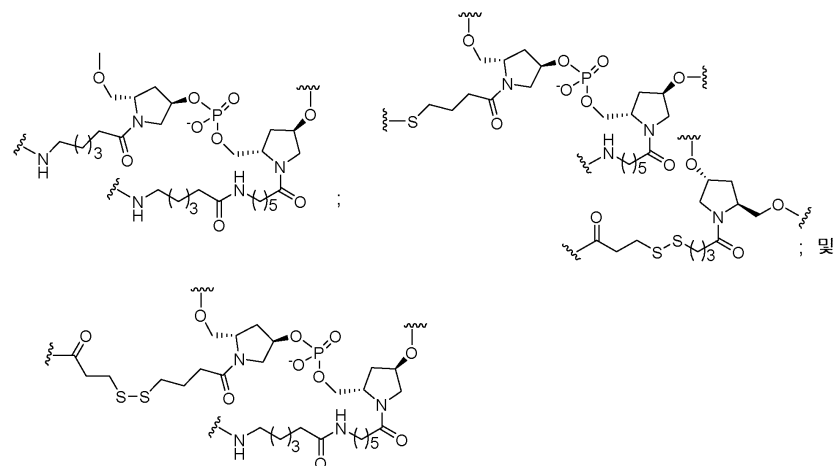
[0645] 여기서 각각의 L은, 독립적으로, 인 연결 그룹 또는 중성 연결 그룹이고; 그리고

[0646] 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0647] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

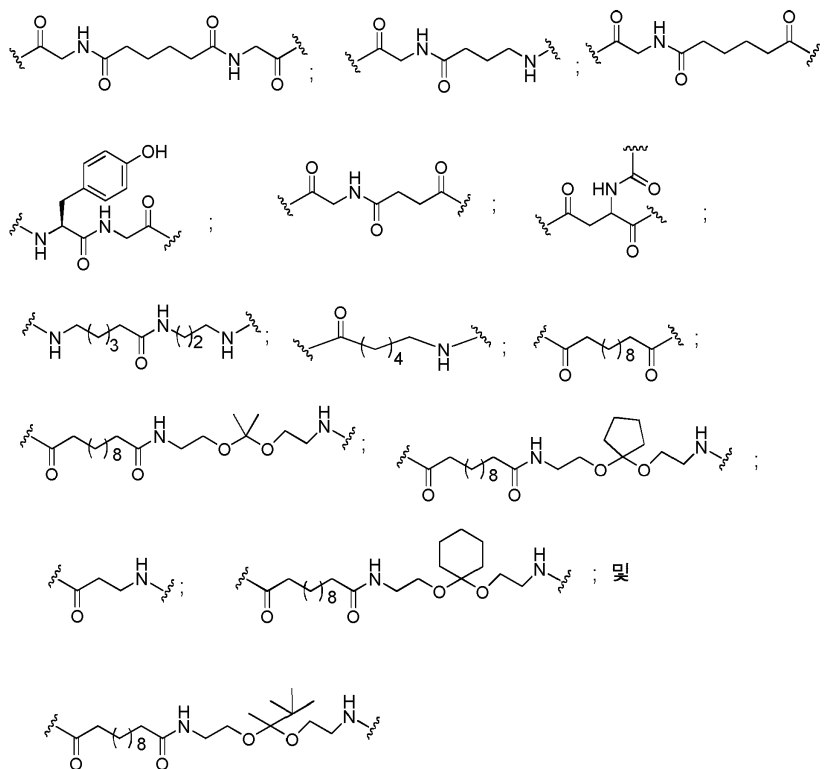


[0648]

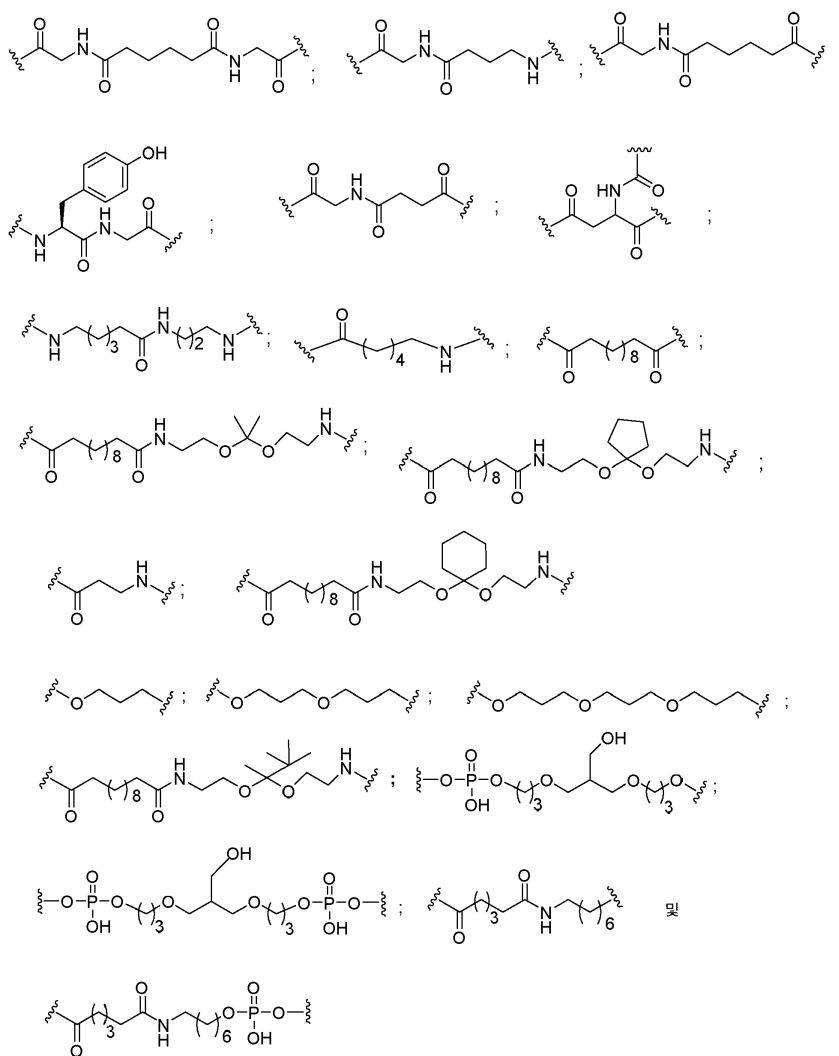


[0649]

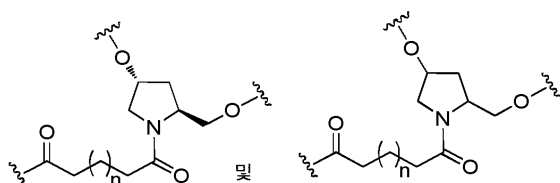
[0650] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



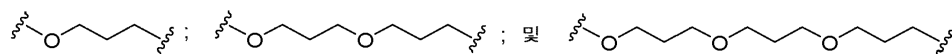
[0654] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0655]

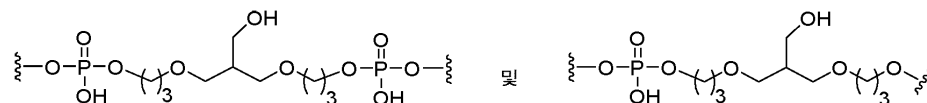
[0656] 여기서 n은 1 내지 20이다.

[0657] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



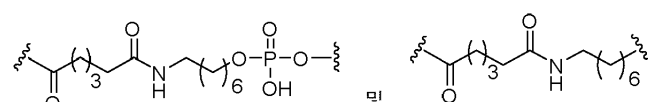
[0658]

[0659] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



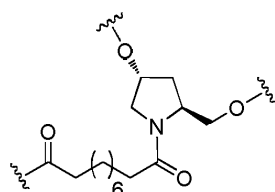
[0660]

[0661] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



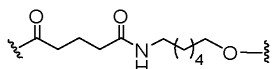
[0662]

[0663] 특정 구현예에서, 콘주게이트 링커는 하기 구조를 갖는다:



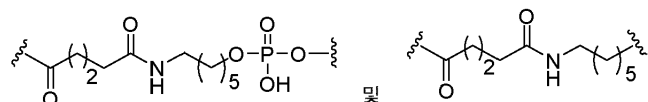
[0664]

[0665] 특정 구현예에서, 콘주게이트 링커는 하기 구조를 갖는다:



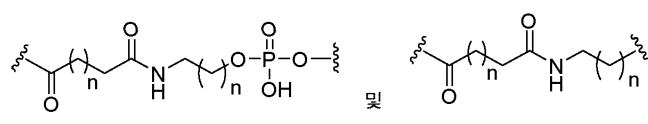
[0666]

[0667] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0668]

[0669] 특정 구현예에서, 링커는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0670]

[0671] 여기서 각각의 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

[0672] iii. 특정 세포-표적화 모이어티

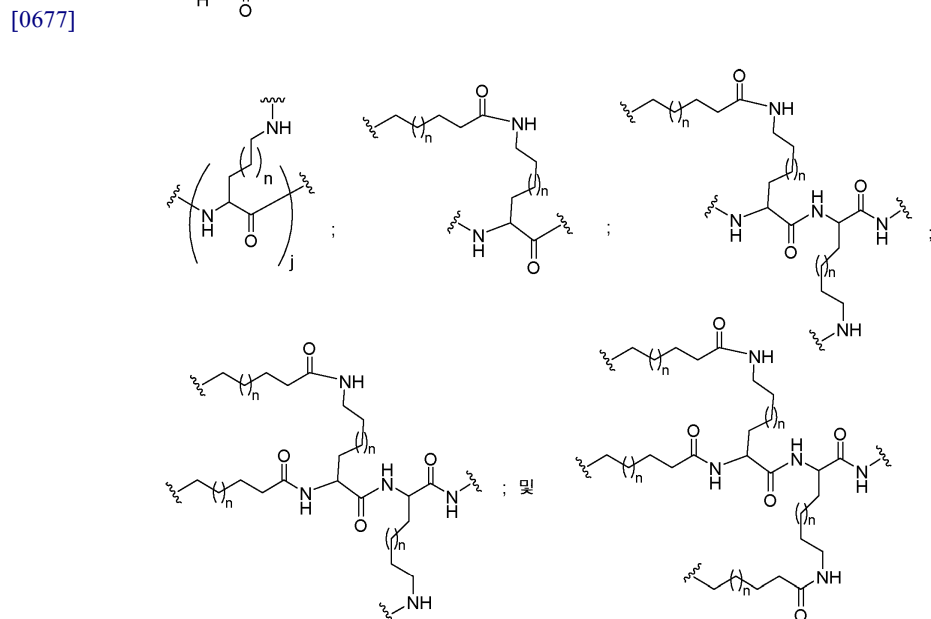
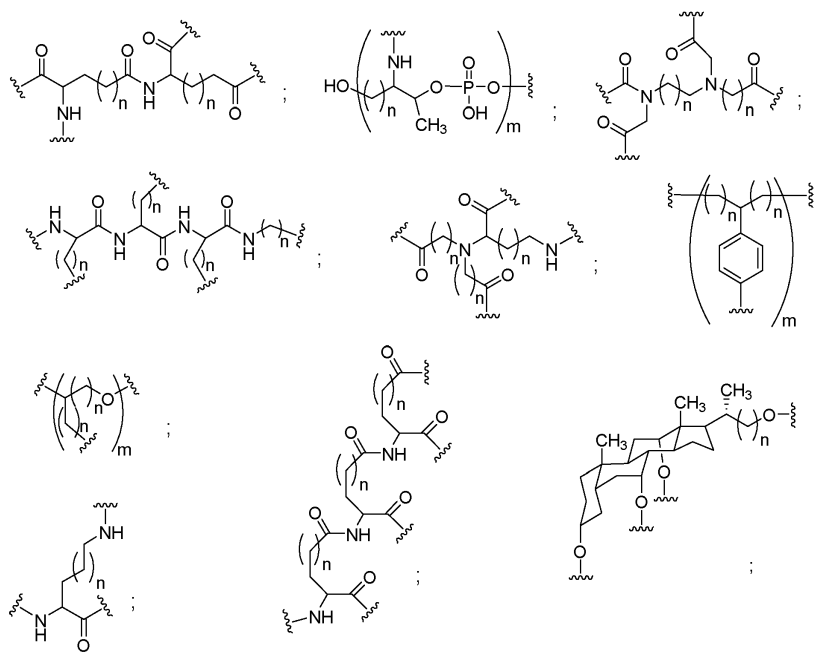
[0673] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 세포-표적화 모이어티를 포함한다. 특정 그와 같은 세포-표적화 모이어티는 안티센스 화합물의 세포성 흡수를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 분지화 그룹, 1 이

상의 연결기, 및 1 이상의 리간드를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 분지화 그룹, 1 이상의 연결기, 1 이상의 리간드 및 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다.

[0674] 1. 특정 분지화 그룹

[0675] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 분지화 그룹 및 적어도 2 개의 연결된 리간드를 포함하는 표적 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 콘주게이트 링커를 첨부한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 절단가능 모이어티를 첨부한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 첨부한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 링커 및 각각의 연결된 리간드에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 알킬, 아마이드, 디설파이드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함하는 분지된 지방족 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 알킬, 아마이드 및 에테르 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 알킬 및 에테르 그룹으로부터 선택된 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 단환 또는 다환식 환계를 포함한다. 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 분지화 그룹을 포함하지 않는다.

[0676] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



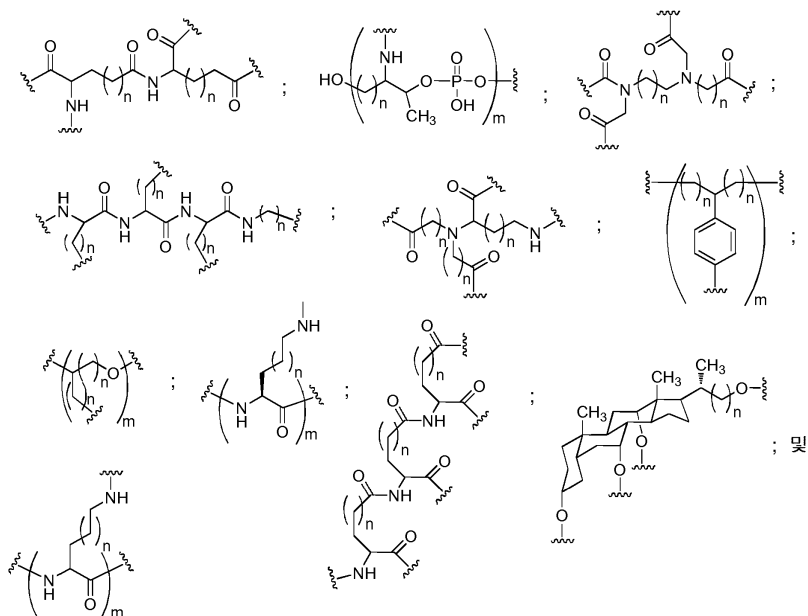
[0678] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

[0679] 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이고;

[0680] j는 1 내지 3이고; 그리고

[0681] m은 2 내지 6이다.

[0682] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

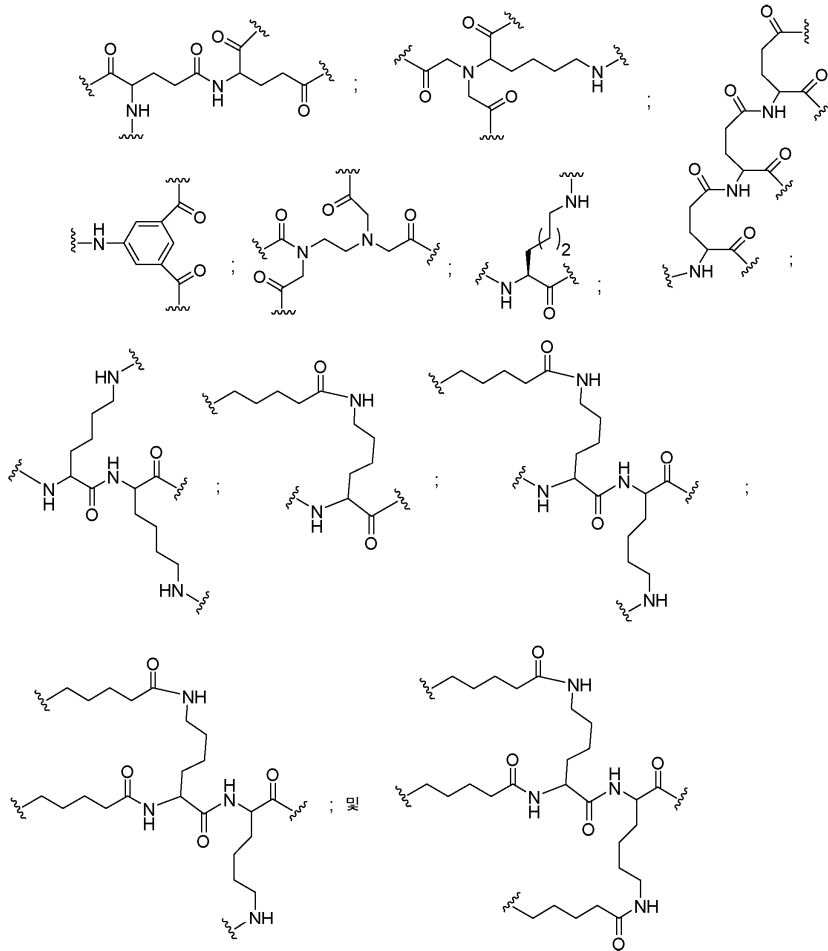


[0683]

[0684] 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이고; 그리고

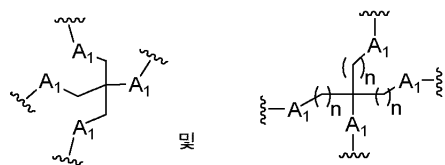
[0685] m은 2 내지 6이다.

[0686] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0687]

[0688] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

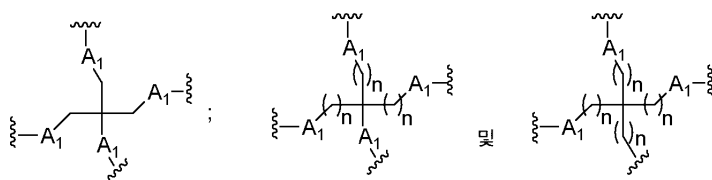


[0689]

[0690] 여기서 각각의 A₁은 독립적으로, O, S, C=O 또는 NH이고; 그리고

[0691] 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0692] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

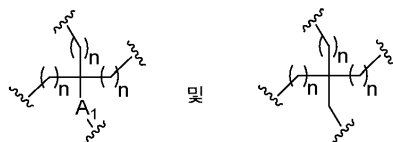


[0693]

[0694] 여기서 각각의 A₁은 독립적으로, O, S, C=O 또는 NH이고; 그리고

[0695] 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0696] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

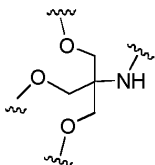


[0697]

[0698] 여기서 A_1 은 O, S, C=O 또는 NH이고; 그리고

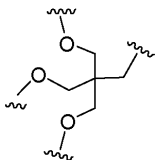
[0699] 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0700] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



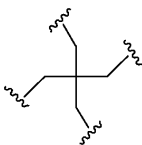
[0701]

[0702] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0703]

[0704] 특정 구현예에서, 분지화 그룹은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0705]

[0706] 2. 특정 연결기

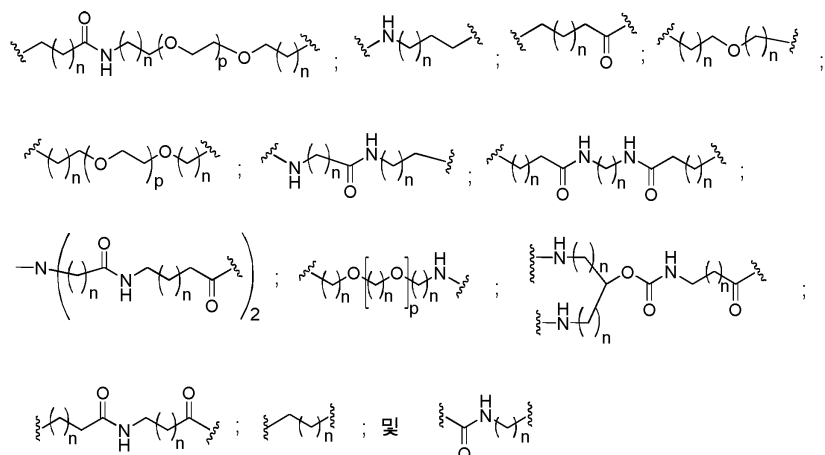
[0707] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 분지화 그룹에 공유결합된 1 이상의 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 연결 그룹에 공유결합된 1 이상의 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 임의의 조합으로 알킬, 에테르, 티오에테르, 디설파이드, 아마이드 및 폴리에틸렌 글리콜 그룹으로부터 선택된 1 이상의 그룹을 포함하는 선형 지방족 그룹이다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 임의의 조합으로 알킬, 치환된 알킬, 에테르, 티오에테르, 디설파이드, 아마이드, 포스포디에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 그룹으로부터 선택된 1 이상의 그룹을 포함하는 선형 지방족 그룹이다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 임의의 조합으로 알킬, 에테르 및 아마이드 그룹으로부터 선택된 1 이상의 그룹을 포함하는 선형 지방족 그룹이다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 임의의 조합으로 알킬, 치환된 알킬, 포스포디에스테르, 에테르 및 아마이드 그룹으로부터 선택된 1 이상의 그룹을 포함하는 선형 지방족 그룹이다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 임의의 조합으로 알킬 및 포스포디에스테르로부터 선택된 1 이상의 그룹을 포함하는 선형 지방족 그룹이다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 적어도 하나의 인 연결 그룹 또는 중성 연결 그룹을 포함한다.

[0708] 특정 구현예에서, 연결기는 1 이상의 절단가능 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 연결기는 아마이드 또는 에테르 그룹을 통해 분지화 그룹에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 포스포디에스테르 그룹을 통해 분지화 그룹에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 인 연결 그룹 또는 중성 연결 그룹을 통해 분지화 그룹에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 에테르 그룹을 통해 분지화 그룹에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 아마이드 또는 에테르 그룹을 통해 리간드에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 에테르 그룹을 통해 리간드에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 아마이드 또는 에테르 그룹을 통해 리간드에 부착된다. 특정 구현예에서, 연결기는 에테르 그룹을 통해 리간드에 부착된다.

[0709] 특정 구현예에서, 각각의 연결기는 리간드와 분지화 그룹 사이에 약 8 내지 약 20 개의 원자의 사슬 길이를 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기 그룹은 리간드와 분지화 그룹 사이에 약 10 내지 약 18 개의 원자의

사슬 길이를 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 연결기 그룹은 약 13 개의 원자의 사슬 길이를 포함한다.

[0710] 특정 구현예에서, 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0711]

여기서 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이고; 그리고

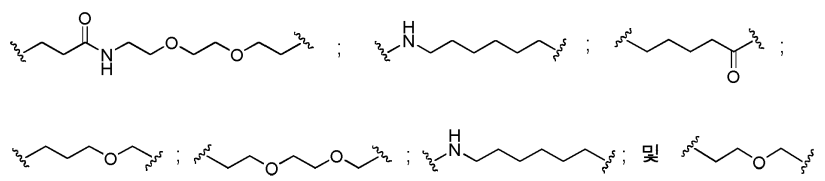
[0712]

각각의 p 는 1 내지 약 6이다.

[0713]

특정 구현예에서, 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

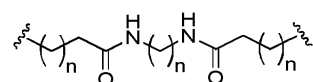
[0714]



[0715]

특정 구현예에서, 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

[0716]



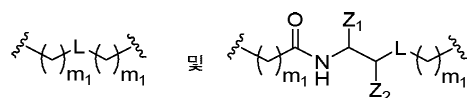
[0717]

여기서 각각의 n 은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0718]

특정 구현예에서, 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

[0719]



[0720]

여기서 L 은 인 연결 그룹 또는 중성 연결 그룹이고;

[0721]

Z_1 는 $C(=O)O-R_2$ 이고;

[0722]

Z_2 는 H, C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0723]

R_2 는 H, C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

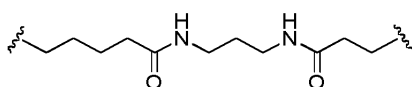
[0724]

각각의 m_1 은, 독립적으로, 0 내지 20이고, 여기서 적어도 하나의 m_1 은 각각의 연결기에 대해 0 초과이다.

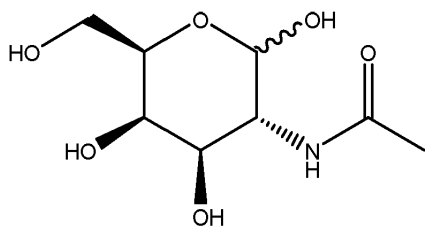
[0725]

특정 구현예에서, 연결기는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:

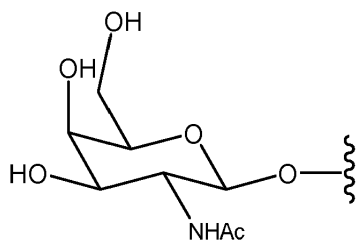
[0726]



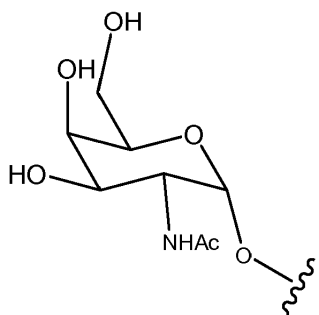
[0727]



2-(아세틸아미노)-2-데옥시-D-갈락토피라노스



2-(아세틸아미노)-2-데옥시-β-D-갈락토피라노스

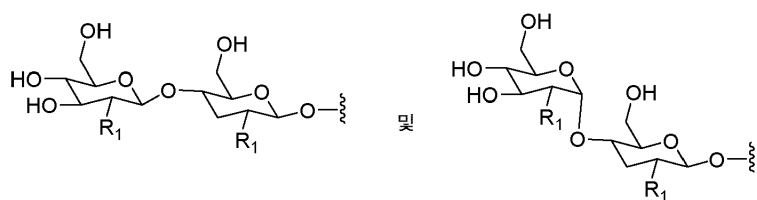


2-(아세틸아미노)-2-데옥시-α-D-갈락토피라노스

[0739]

[0740]

특정 구현예에서 1 이상의 리간드는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



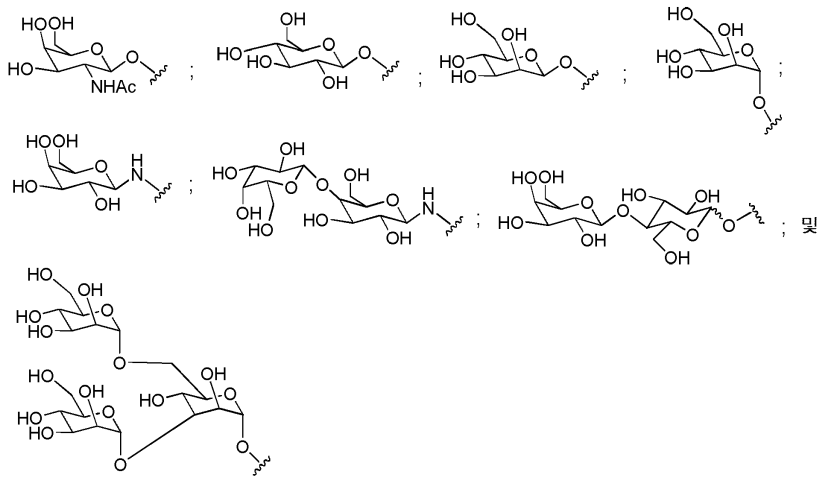
[0741]

[0742]

여기서 각각의 R_1 은 OH 및 $NHCOOH$ 로부터 선택된다.

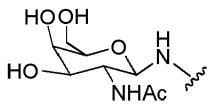
[0743]

특정 구현예에서 1 이상의 리간드는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



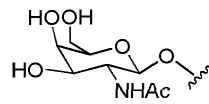
[0744]

[0745] 특정 구현예에서 1 이상의 리간드는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0746]

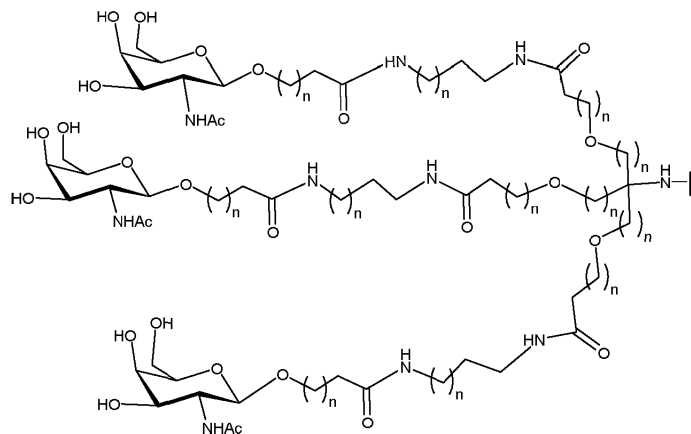
[0747] 특정 구현예에서 1 이상의 리간드는 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0748]

[0749] i. 특정 콘주게이트

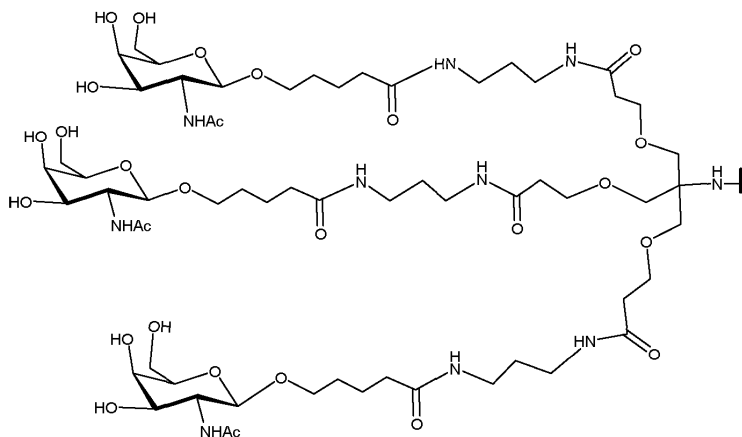
[0750] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 상기의 구조적 특징을 포함한다. 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0751]

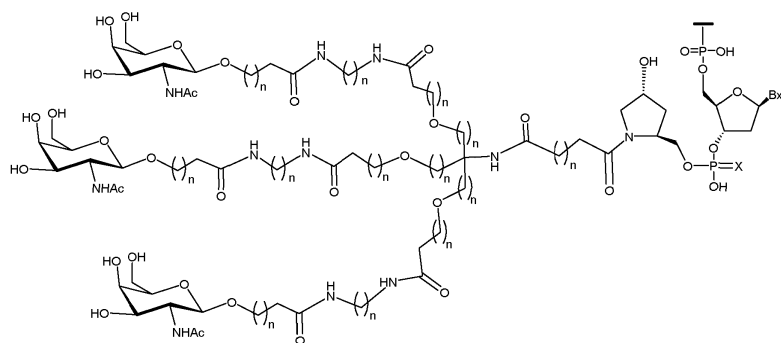
[0752] 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이다.

[0753] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0754]

[0755] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0756]

[0757] 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 20이고;

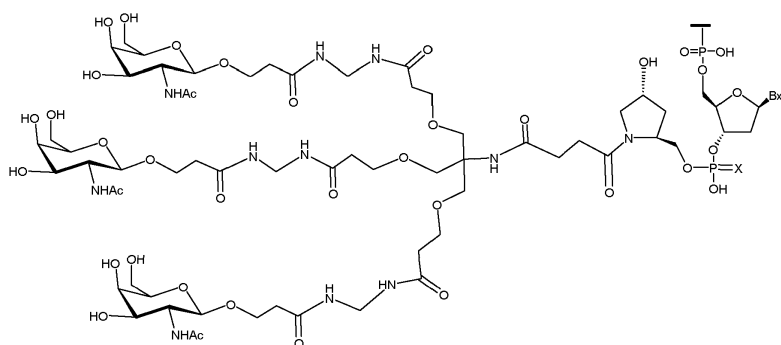
[0758] Z는 H 또는 연결된 고정 지지체이고;

[0759] Q는 안티센스 화합물이고;

[0760] X는 O 또는 S이고; 그리고

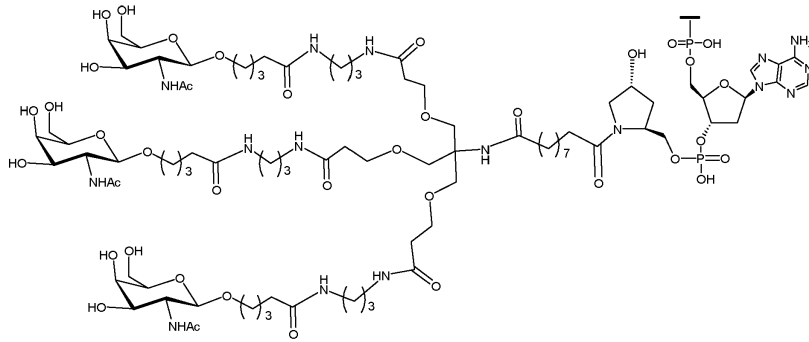
[0761] Bx는 헤테로환 염기 모이어티이다.

[0762] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



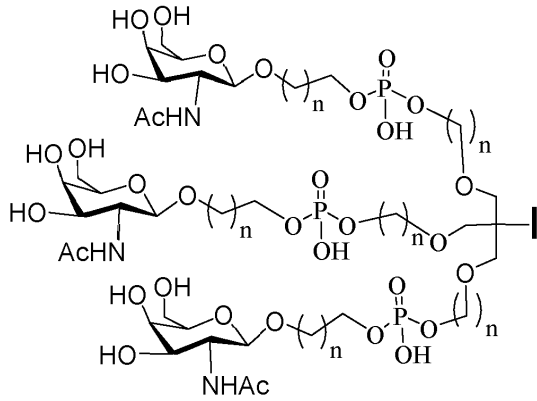
[0763]

[0764] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



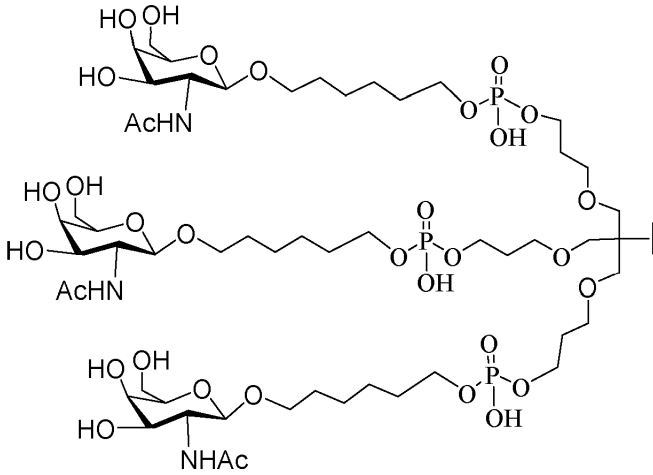
[0765]

[0766] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



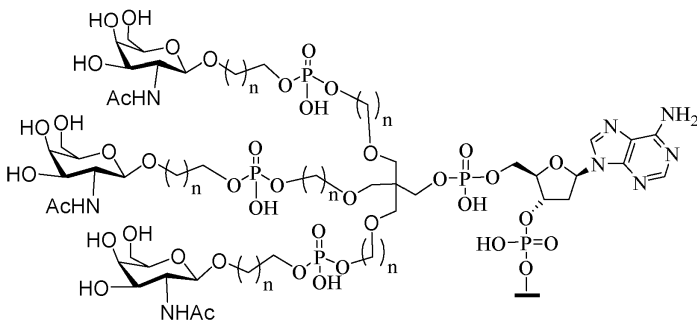
[0767]

[0768] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



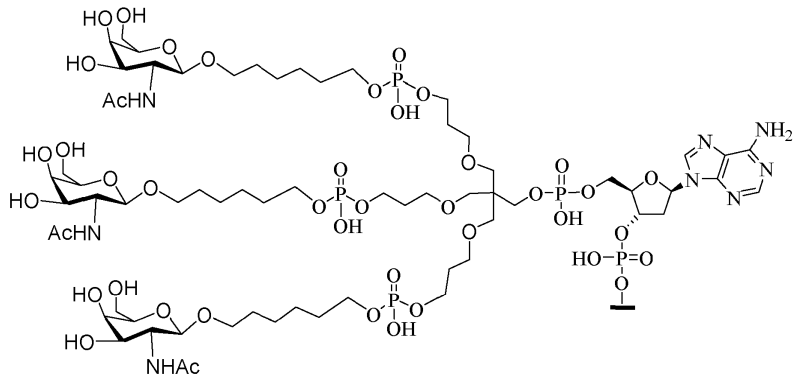
[0769]

[0770] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



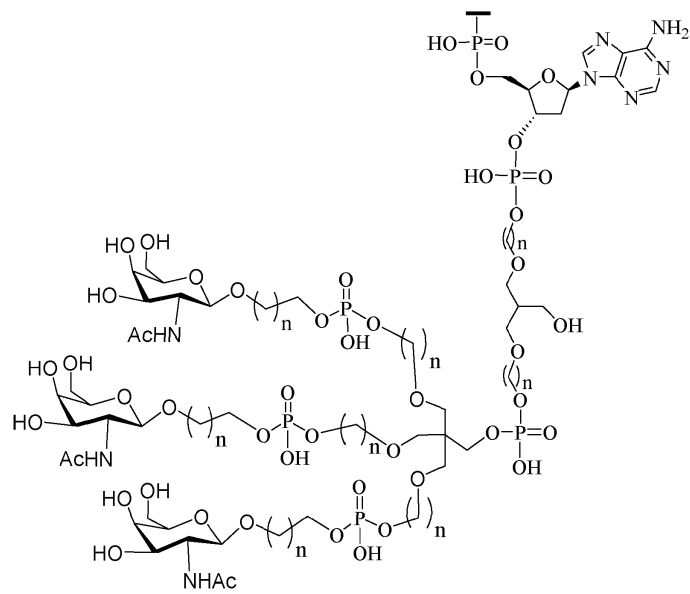
[0771]

[0772] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



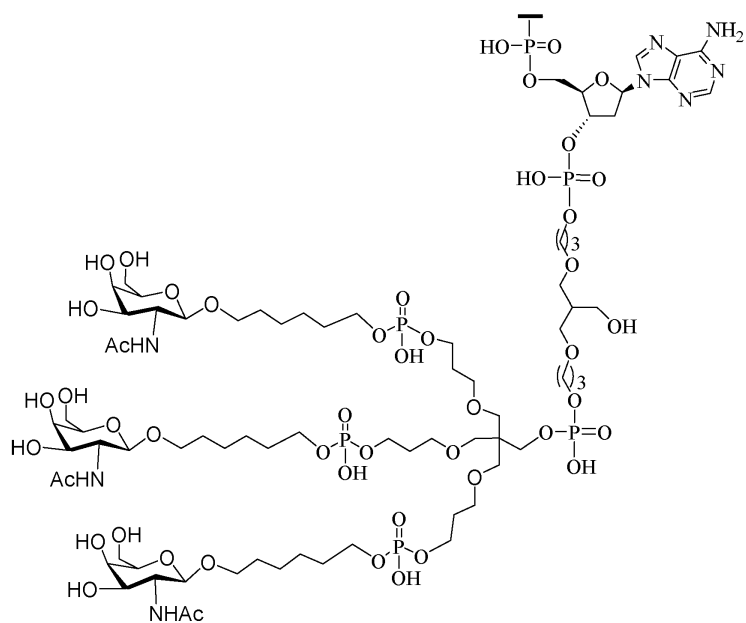
[0773]

[0774] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0775]

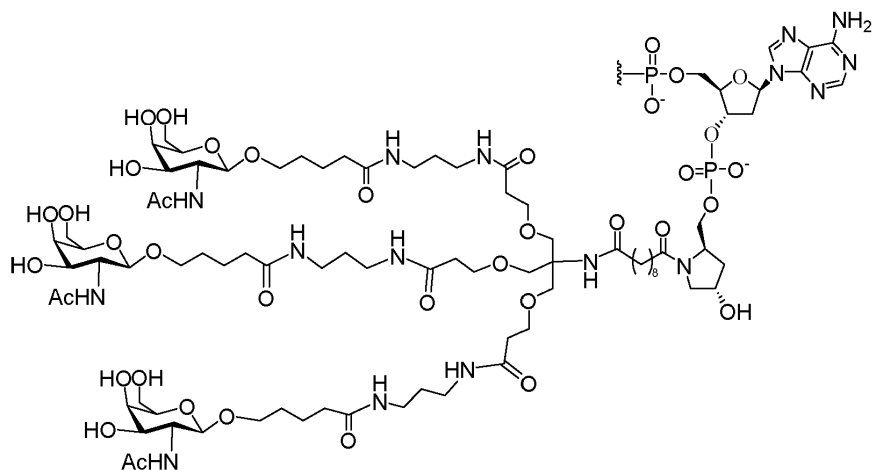
[0776] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0777]

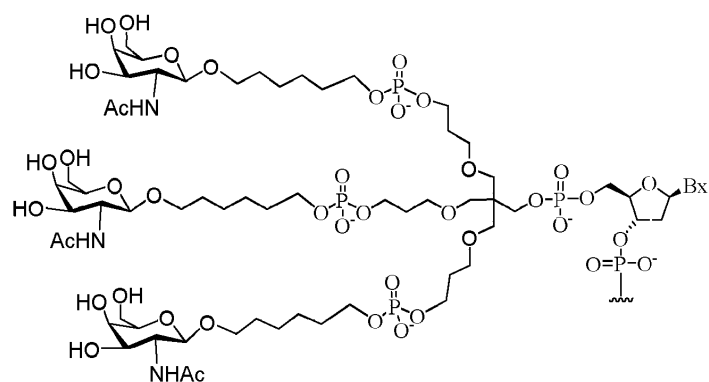
[0778] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 피롤리딘을 포함하지 않는다.

[0779] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



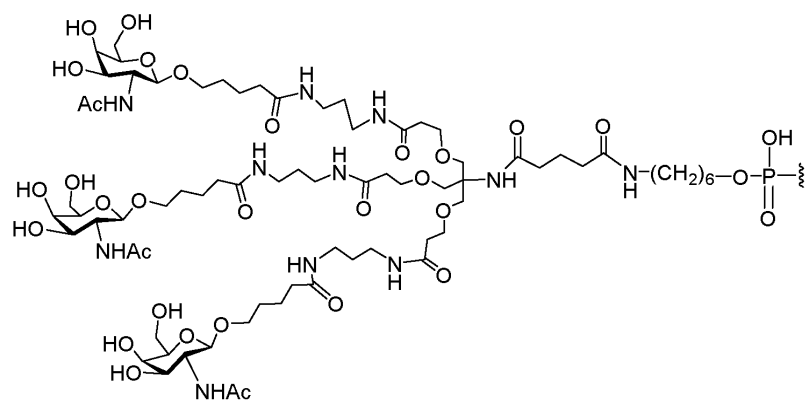
[0780]

[0781] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



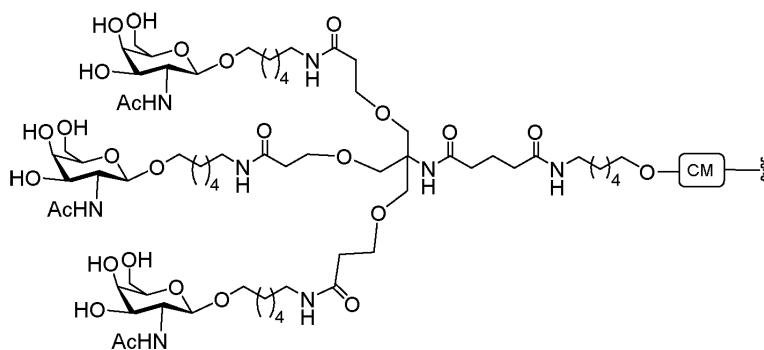
[0782]

[0783] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



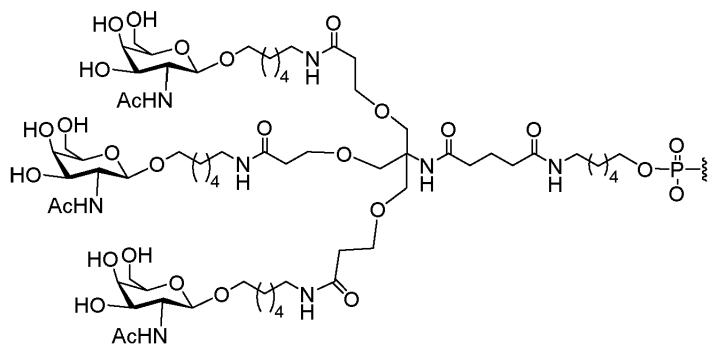
[0784]

[0785] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0786]

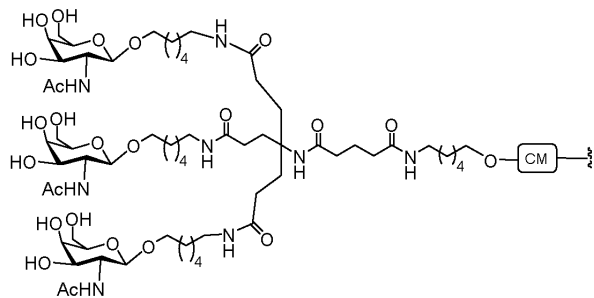
[0787] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0788]

[0789]

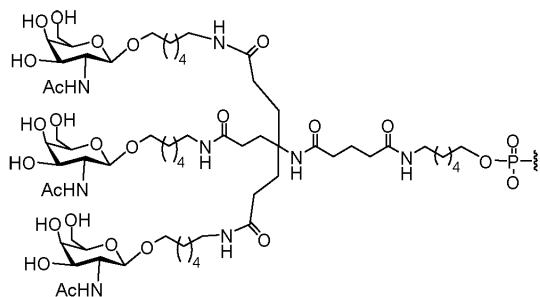
특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0790]

[0791]

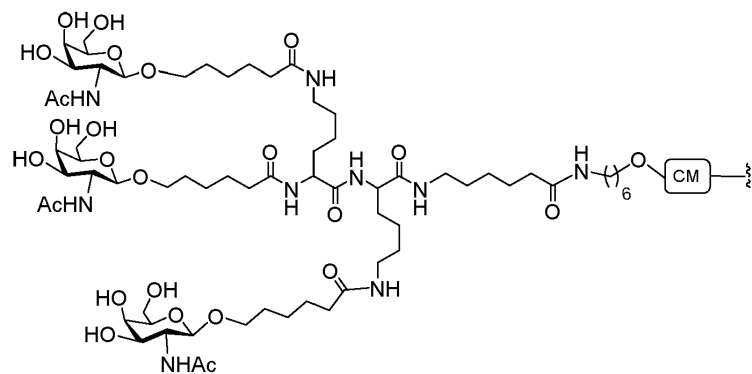
특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0792]

[0793]

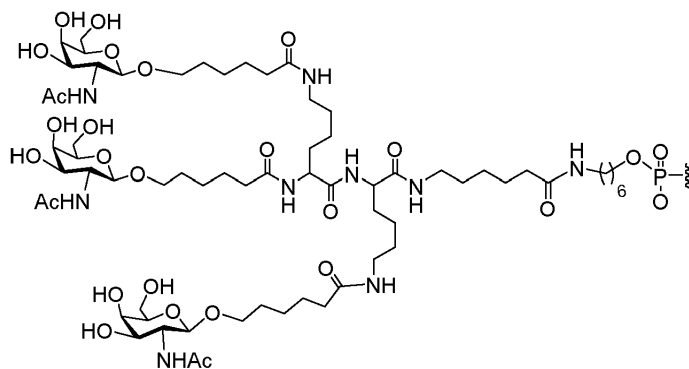
특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0794]

[0795]

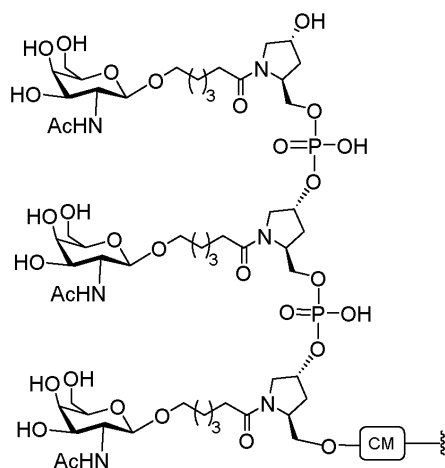
특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0796]

[0797]

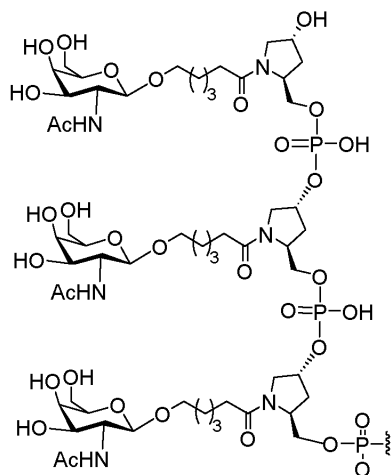
특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0798]

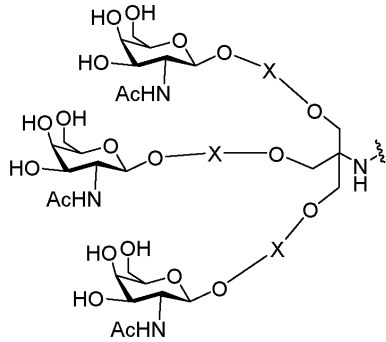
[0799]

특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹은 하기 구조를 갖는다:



[0800]

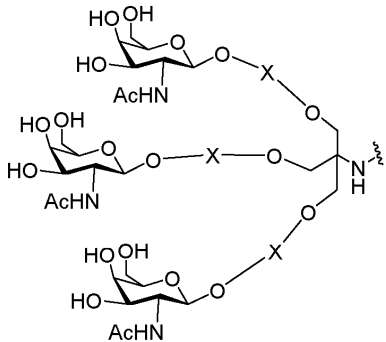
[0801] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0802]

[0803] 여기서 X는 6 내지 11 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이다.

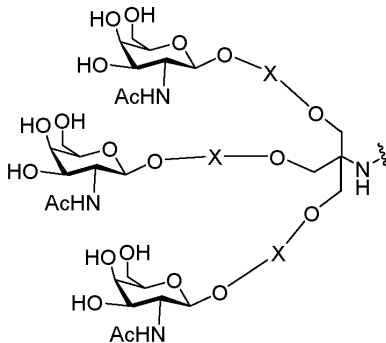
[0804] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0805]

[0806] 여기서 X는 10 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이다.

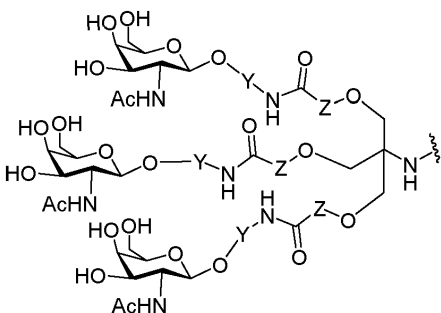
[0807] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0808]

[0809] 여기서 X는 4 내지 11 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이고 상기 연결기는 정확하게 하나의 아마이드 결합을 포함한다.

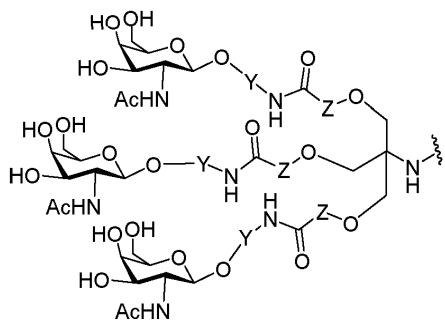
[0810] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0811]

[0812] 여기서 Y 및 Z는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹, 또는 에테르, 케톤, 아마이드, 에스테르, 카바메이트, 아민, 피페리딘, 포스페이트, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 트리아졸, 피롤리딘, 디설파이드, 또는 티오에테르를 포함하는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

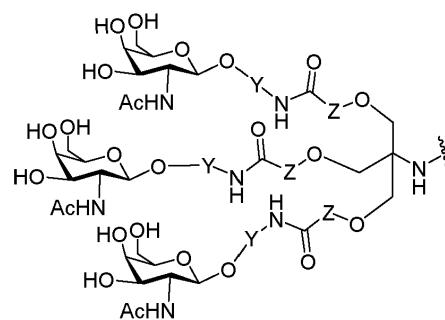
[0813] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0814]

[0815] 여기서 Y 및 Z는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬 그룹, 또는 정확하게 하나의 에테르 또는 정확하게 2 개의 에테르, 아마이드, 아민, 피페리딘, 포스페이트, 포스포디에스테르, 또는 포스포로티오에이트를 포함하는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

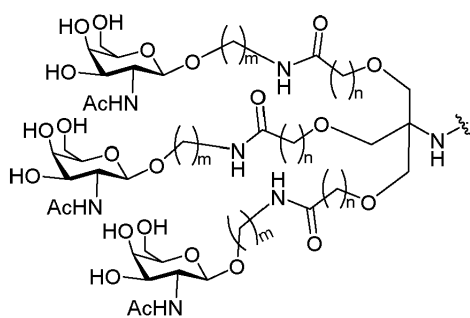
[0816] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0817]

[0818] 여기서 Y는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

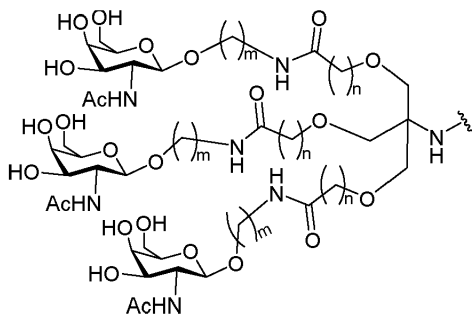
[0819] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0820]

[0821] 여기서 m 및 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 12로부터 독립적으로 선택된다.

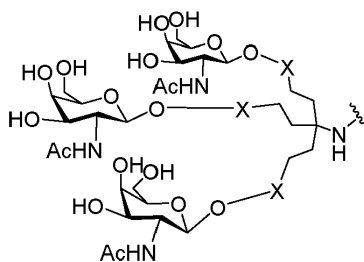
[0822] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0823]

[0824] 여기서 m 은 4, 5, 6, 7, 또는 8이고, n 은 1, 2, 3, 또는 4이다.

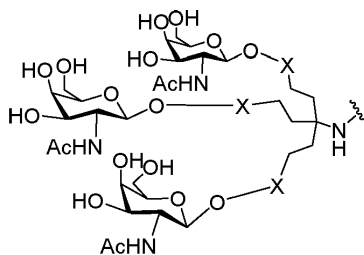
[0825] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0826]

[0827] 여기서 X는 4 내지 13 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이고, 여기서 X는 에테르 그룹을 포함하지 않는다.

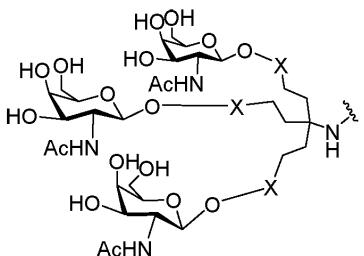
[0828] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0829]

[0830] 여기서 X는 8 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이고, 여기서 X는 에테르 그룹을 포함하지 않는다.

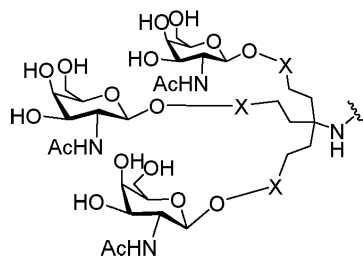
[0831] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0832]

[0833] 여기서 X는 4 내지 13 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이고, 상기 연결기는 정확하게 하나의 아마이드 결합을 포함하고, 여기서 X는 에테르 그룹을 포함하지 않는다.

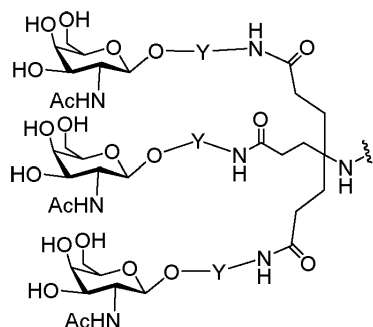
[0834] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0835]

[0836] 여기서 X는 4 내지 13 개의 연속하여 결합된 원자의 치환된 또는 비치환된 연결기이고, 상기 연결기는 아마이드 결합 및 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{11} 알킬 그룹으로 구성된다.

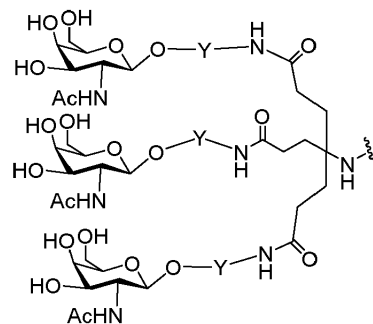
[0837] 특정 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0838]

[0839] 여기서 Y는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹, 또는 에테르, 케톤, 아마이드, 에스테르, 카바메이트, 아민, 피페리딘, 포스페이트, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 트리아졸, 피롤리딘, 디설파이드, 또는 티오에테르를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

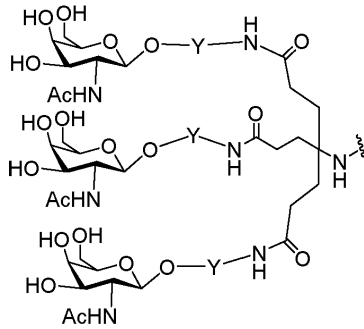
[0840] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0841]

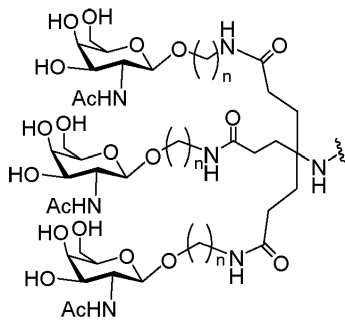
[0842] 여기서 Y는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬 그룹, 또는 에테르, 아민, 피페리딘, 포스페이트, 포스포디에스테르, 또는 포스포로티오에이트를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0843] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



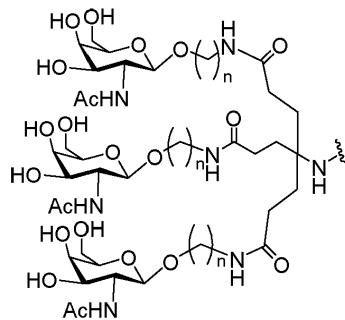
[0844] 여기서 Y는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬 그룹으로부터 선택된다.

[0845] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0847] 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

[0848] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 그룹의 세포-표적화 모이어티는 하기 구조를 갖는다:

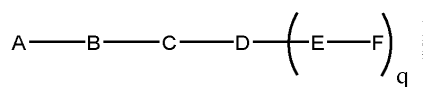


[0850] 여기서 n은 4, 5, 6, 7, 또는 8이다.

[0851] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 피롤리딘을 포함하지 않는다.

[0852] **a. 특정 콘주게이트된 안티센스 화합물**

[0853] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 뉴클레오시드의 2', 3', 또는 5' 위치에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오시드에 결합된다. 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0855] 여기서,

[0856] A는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이고;

[0857] B는 절단가능 모이어티이고

[0858]

[0859] C는 콘주게이트 링커이고

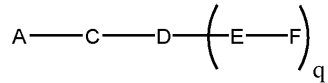
[0860] D는 분지화 그룹이고

[0861] 각각의 E는 연결기이고;

[0862] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0863] q는 정수 1 내지 5이다.

[0864] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0865]

[0866] 여기서,

[0867] A는 안티센스 올리고뉴클레오티드이고;

[0868] C는 콘주게이트 링커이고

[0869] D는 분지화 그룹이고

[0870] 각각의 E는 연결기이고;

[0871] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0872] q는 정수 1 내지 5이다.

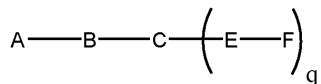
[0873] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 링커는 적어도 하나의 절단가능 결합을 포함한다.

[0874] 특정 그와 같은 구현예에서, 분지화 그룹은 적어도 하나의 절단가능 결합을 포함한다.

[0875] 특정 구현예에서 각각의 연결기는 적어도 하나의 절단가능 결합을 포함한다.

[0876] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 뉴클레오타이드의 2', 3', 또는 5' 위치에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드에 결합된다.

[0877] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0878]

[0879] 여기서,

[0880] A는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이고;

[0881] B는 절단가능 모이어티이고

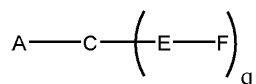
[0882] C는 콘주게이트 링커이고

[0883] 각각의 E는 연결기이고;

[0884] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0885] q는 정수 1 내지 5이다.

[0886] 특정 구현예에서, 콘주게이트는 뉴클레오타이드의 2', 3', 또는 5' 위치에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드에 결합된다. 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0887]

[0888] 여기서,

[0889] A는 안티센스 올리고뉴클레오티드이고;

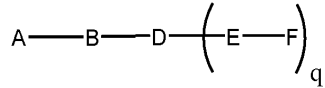
[0890] C는 콘주게이트 링커이고

[0891] 각각의 E는 연결기이고;

[0892] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0893] q는 정수 1 내지 5이다.

[0894] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0895]

[0896] 여기서,

[0897] A는 안티센스 올리고뉴클레오티드이고;

[0898] B는 절단가능 모이어티이고

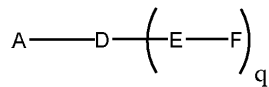
[0899] D는 분지화 그룹이고

[0900] 각각의 E는 연결기이고;

[0901] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0902] q는 정수 1 내지 5이다.

[0903] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0904]

[0905] 여기서,

[0906] A는 안티센스 올리고뉴클레오티드이고;

[0907] D는 분지화 그룹이고

[0908] 각각의 E는 연결기이고;

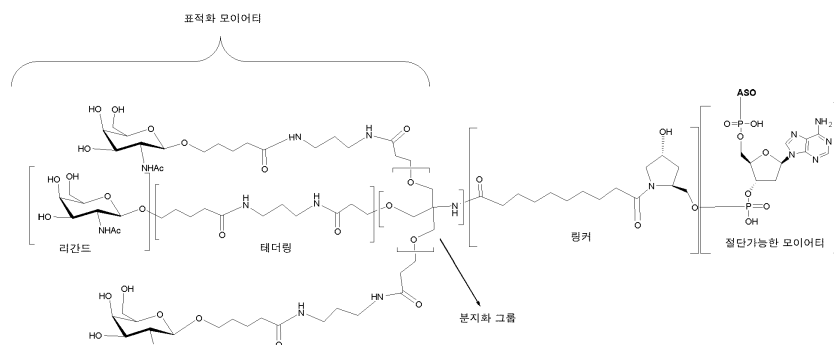
[0909] 각각의 F는 리간드이고; 그리고

[0910] q는 정수 1 내지 5이다.

[0911] 특정 그와 같은 구현예에서, 콘주게이트 링커는 적어도 하나의 절단가능 결합을 포함한다.

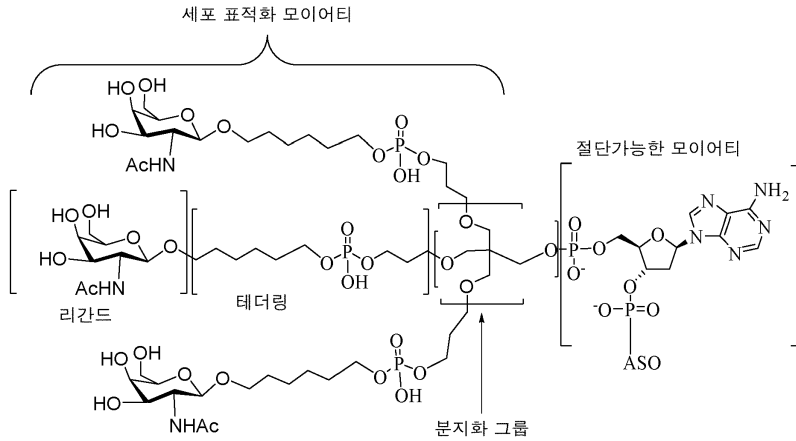
[0912] 특정 구현예에서 각각의 연결기는 적어도 하나의 절단가능 결합을 포함한다.

[0913] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



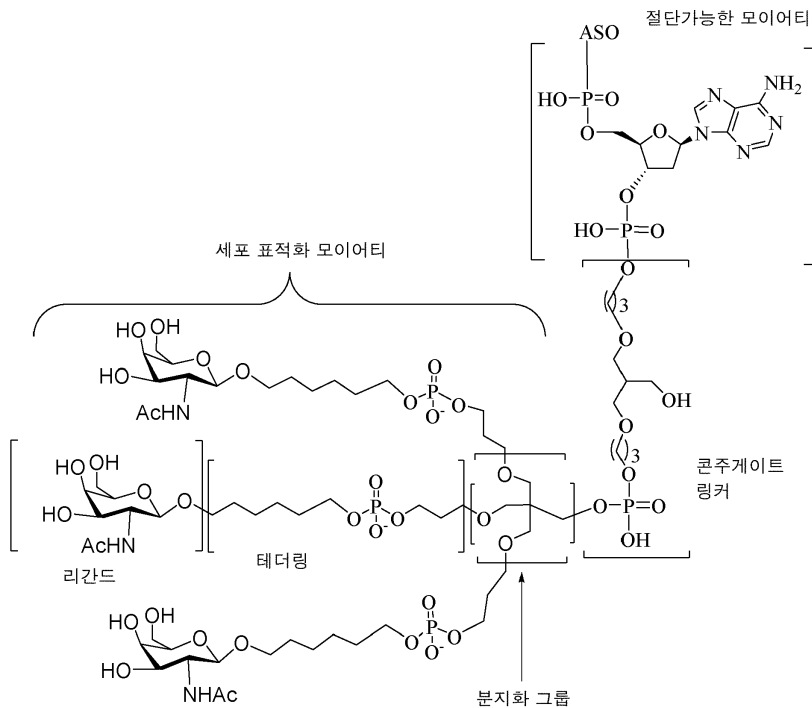
[0914]

[0915] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



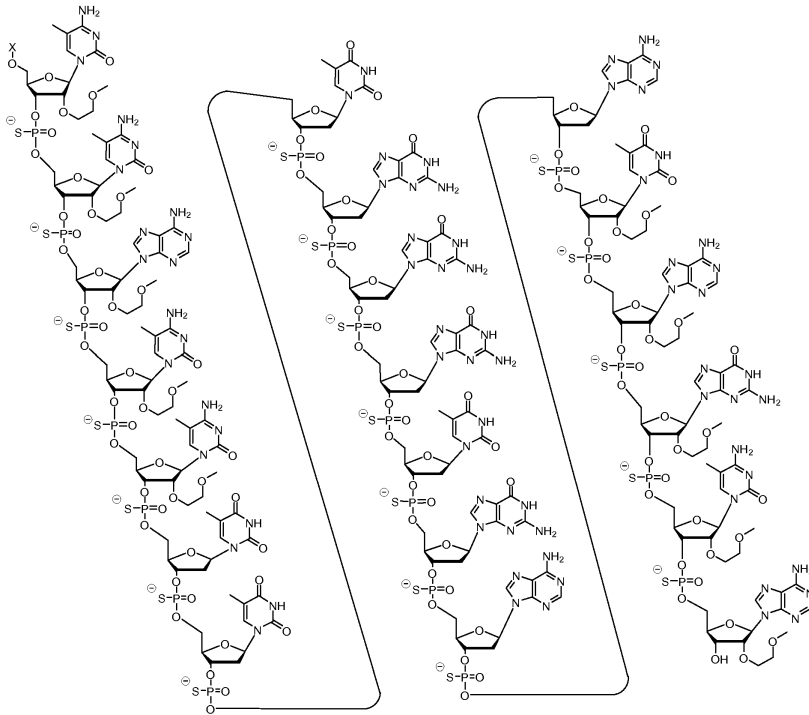
[0916]

[0917] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 중으로부터 선택된 구조를 갖는다:



[0918]

[0919] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다: 특정 구현예에서, 본 화합물은 5' 말단에서 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 화합물은 5' 말단에서 GalNAc에 콘주게이트되는 ISIS 532401를 포함한다. 추가 구현예에서, 아래 화학 구조를 갖는 화합물은 5'-X를 갖는 ISIS 532401를 포함하거나 그것으로 이루어진다, 여기서 X는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다:



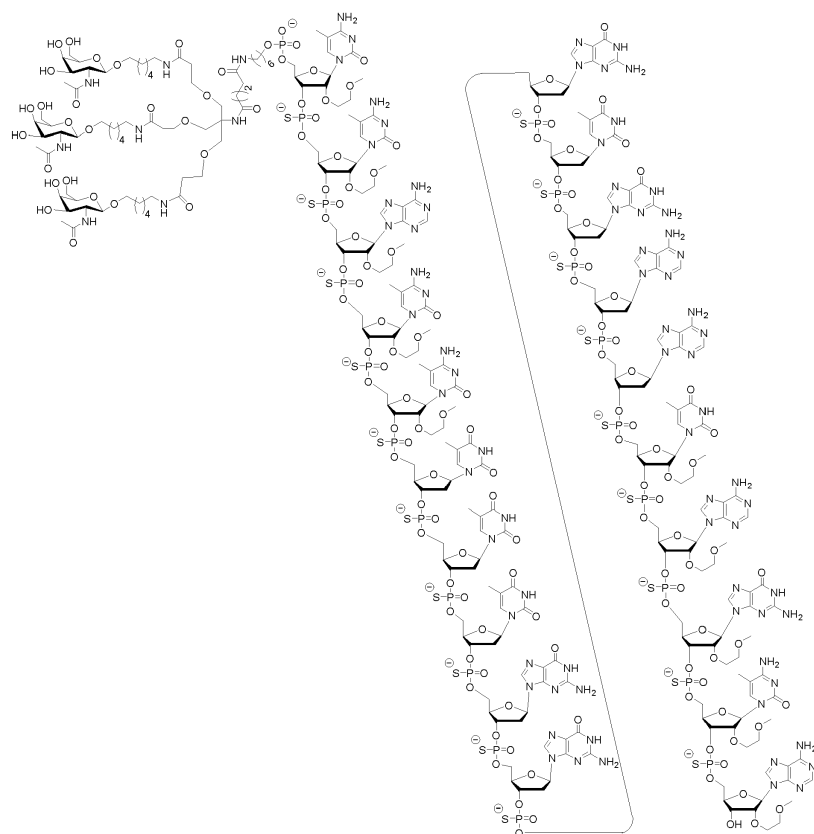
[0920]

[0921]

여기서 X는 GalNAc를 포함하는 콘주게이트 그룹이다.

[0922]

특정 구현예에서, 본 화합물은 5' 말단에서 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 화합물(com)의 각 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 추가 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 ISIS 532401의 서열을 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 화합물(com)의 각 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 그러한 구현예에서, 화학 구조는 하기와 같다:

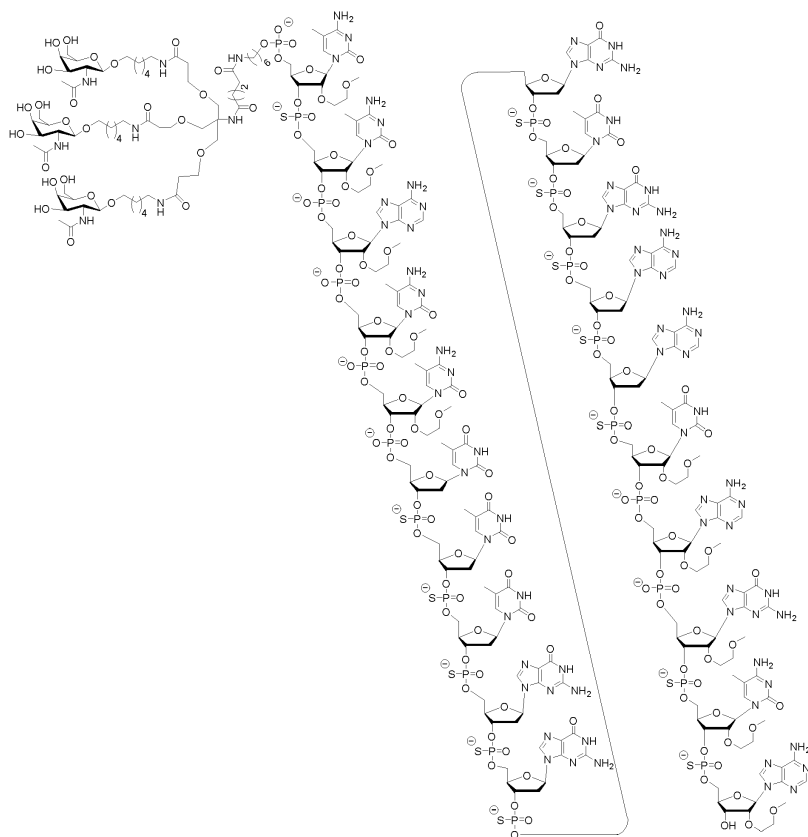


[0923]

[0924]

특정 구현예에서, 본 화합물은 GalNAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오티드를 포함

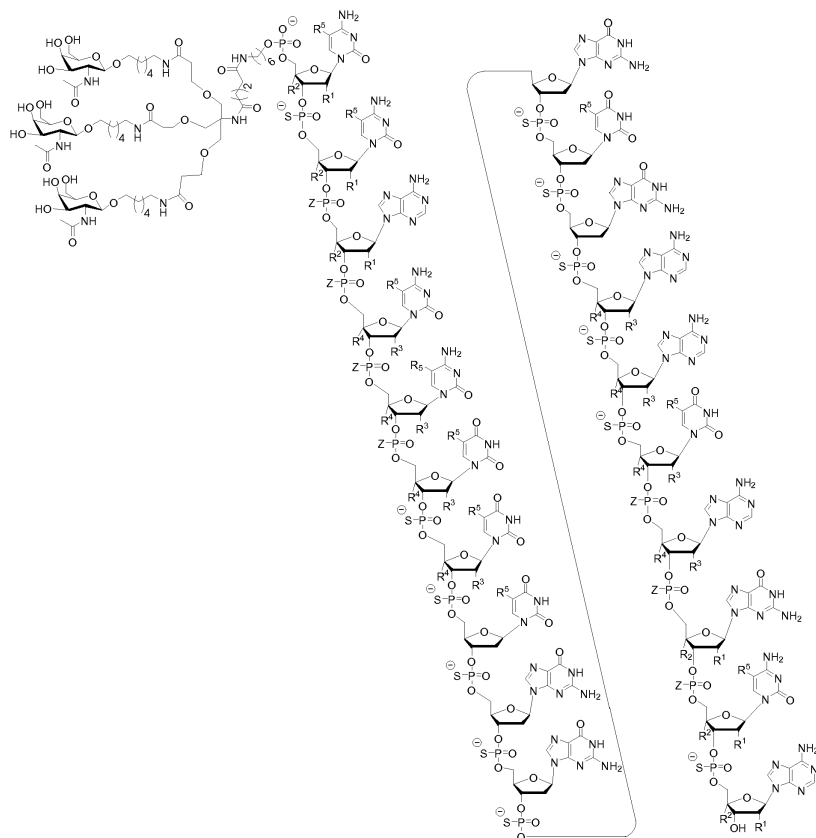
하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 화합물(com)의 각 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포디에스테르 연결이다. 추가 구현예에서, 본 화합물은 GaINAc에 콘주게이트되는 ISIS 532401의 서열을 포함하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 화합물(com)의 각 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포디에스테르 연결이다. 그러한 구현예에서, 화학 구조는 하기와 같다:



[0925]

[0926]

특정 구현예에서, 본 화합물은 GaINAc에 콘주게이트되는 GHR를 표적으로 하는 ISIS 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 그러한 추가의 구현예에서, 화합물은 GaINAc에 콘주게이트된 ISIS 532401의 서열을 포함하고, 이는 하기 화학 구조로 나타난다:



[0927]

[0928]

R^1 이 $-OCH_2CH_2OCH_3$ (MOE)이고, R^2 가 H이거나, R^1 및 R^2 는 함께 가교를 형성하고, R^1 는 $-O-$ 이고, R^2 는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고, 그리고 R^1 및 R^2 는 직접적으로 연결되어, 이로써 생성된 가교는 하기로부터 선택되며: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, 및 $-O-CH_2CH_2-$;

[0929]

그리고 동일 환 상에서 R^3 및 R^4 의 각 쌍에 대하여, 독립적으로 각 환에 대하여: R^3 이 H 및 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 으로부터 선택되고, R^4 은 H이거나; R^3 및 R^4 은 함께 가교를 형성하고, R^3 은 $-O-$ 이고, R^4 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고, R^3 및 R^4 은 직접적으로 연결되어 생성된 가교가 하기로부터 선택되고: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, 및 $-O-CH_2CH_2-$;

[0930]

그리고 R^5 는 H 및 $-CH_3$ 로부터 선택되고;

[0931]

그리고 Z는 S- 및 O-로부터 선택된다.

[0932]

상기 언급된 콘주게이트, 콘주게이트된 안티센스 화합물, 연결기, 링커, 분지화 그룹, 리간드, 절단가능 모이어티 뿐만 아니라 다른 변형 중 특정 것의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허들, 미국 특허 출원 공보, 및 국제 특허 출원 공보는 비제한적으로, 하기를 포함한다: US 5,994,517, US 6,300,319, US 6,660,720, US 6,906,182, US 7,262,177, US 7,491,805, US 8,106,022, US 7,723,509, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 및 WO 2012/037254, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있다.

[0933]

상기 언급된 콘주게이트, 콘주게이트된 안티센스 화합물, 연결기, 링커, 분지화 그룹, 리간드, 절단가능 모이어티 뿐만 아니라 다른 변형의 특정 것의 제조를 교시하는 대표적인 공보는 비제한적으로, 하기를 포함한다: BIESSEN 등, "Synthesis of Cluster Galactosides with High Affinity for the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (1995) 38:1538-1546, LEE et al., "New and more efficient multivalent glyco-ligands for asialoglycoprotein receptor of mammalian hepatocytes" Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011) 19:2494-2500, RENSEN et al., "Determination of the Upper Size Limit for Uptake and Processing of Ligands by the Asialoglycoprotein Receptor on Hepatocytes in Vitro and in Vivo" J. Biol. Chem.

(2001) 276(40):37577-37584, RENSEN et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (2004) 47:5798-5808, SLIEDREGT et al., "Design and Synthesis of Novel Amphiphilic Dendritic Galactosides for Selective Targeting of Liposomes to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (1999) 42:609-618, 및 Valentijn et al., "Solid-phase synthesis of lysine-based cluster galactosides with high affinity for the Asialoglycoprotein Receptor" *Tetrahedron*, 1997, 53(2), 759-770" (이들 각각은 본원에 그 전문이 참조로 편입됨).

[0934] 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 RNase H 기반 올리고뉴클레오티드 (예컨대 캡머) 또는 스플라이스 조절 올리고뉴클레오티드 (예컨대 완전 변형된 올리고뉴클레오티드) 및 적어도 1, 2, 또는 3개의 GalNAc 그룹을 포함하는 임의의 콘주게이트 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 콘주게이트된 안티센스 화합물은 하기 참조 중 임의의 것에서 발견된 임의의 콘주게이트 그룹을 포함한다: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., *Analyt Biochem*, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., *Bioorg Med Chem*, 2013, 21, 5275-5281; 국제 출원 WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; 미국 특허 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; 공개된 미국 특허 출원 공보 US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; and US2009/0203132 (이들 각각은 본원에 그 전체가 참고로 편입됨).

[0935] 안티센스 올리고뉴클레오티드의 시험관내 시험

[0936] 다른 안티센스 화합물에 의한 치료를 위해 적절하게 변형될 수 있는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 세포의 치료 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0937] 일반적으로, 세포는, 세포가 배양물에서 대략 60-80% 밀집도에 도달할 때 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리될 수 있다.

[0938] 안티센스 올리고뉴클레오티드를 배양 세포에 도입하기 위해 통상적으로 사용된 하나의 시약은 양이온성 지질 형

질감염 시약 LIPOFECTIN (Invitrogen, Carlsbad, CA)을 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 원하는 최종 농도 및 2 내지 12 ug/mL / 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드 범위일 수 있는 LIPOFECTIN 농도를 달성하기 위해 OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 중에서 LIPOFECTIN와 혼합될 수 있다.

[0939] 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 배양 세포에 도입하기 위해 사용된 또 하나의 시약은 LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Carlsbad, CA)을 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 원하는 농도 및 2 내지 12 ug/mL / 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드 범위일 수 있는 LIPOFECTAMINE 농도를 달성하기 위해 OPTI-MEM 1 감소된 혈청 배지 (Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 LIPOFECTAMINE와 혼합된다.

[0940] 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 배양 세포에 도입하기 위해 사용된 또 하나의 기술은 전기천공을 포함한다.

[0941] 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 배양 세포에 도입하기 위해 사용된 또 하나의 기술은 세포에 의한 올리고뉴클레오타이드의 자유 흡수를 포함한다.

[0942] 세포는 일상적인 방법에 의해 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 치료된다. 세포는 전형적으로 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리 16-24 시간 후에 수확되고, 그 시간에 표적 핵산의 RNA 또는 단백질 수준은 당해분야에서 공지되고 본원에 기재된 방법으로 측정될 수 있다. 일반적으로, 치료가 다중 복제물에서 수행될 때, 데이터는 복제물 치료의 평균으로서 제공된다.

[0943] 사용된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 농도는 세포주에서 세포주로 변환다. 특정한 세포주에 대한 최적의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 농도를 측정하는 방법은 당해기술에 공지되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 LIPOFECTAMINE으로 형질감염될 때 1 nM 내지 300 nM 범위의 농도에서 전형적으로 사용된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 전기천공을 사용하여 형질감염될 때 625 내지 20,000 nM 범위의 고농도에서 사용된다.

[0944] RNA 단리

[0945] RNA 분석은 총 세포 RNA 또는 폴리(A)+ mRNA에 대해 수행될 수 있다. RNA 단리의 방법은 당해기술에 공지되어 있다. RNA는 제조자의 추천된 프로토콜에 따라 당해기술에서 공지된 방법, 예를 들면, TRIZOL 시약 (Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 제조된다.

[0946] 특정 징후

[0947] 본원에 제공된 특정 구현에는 GHR 특이적 억제제, 예컨대 GHR에 표적화된 안티센스 화합물의 투여에 의하여 대상체에서 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환을 치료, 예방, 또는 개선하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환은 말단비대증이다. 특정 양태에서, 과잉 성장 호르몬과 연관된 질환은 거인증이다.

[0948] 특정 구현에는 GHR 특이적 억제제, 예컨대 GHR에 표적화된 안티센스 화합물의 투여에 의하여 대상체에서 말단비대증을 치료, 예방, 또는 개선하는 방법에 관한 것이다. 말단비대증은 과잉 성장 호르몬 (GH)와 연관된 질환이다. 말단비대증 환자 중 90% 초과 환자에서, 성장 호르몬의 과잉생성은 뇌하수체의 양성 종양, 일명 선종에 의하여 야기되며, 이는 과잉 성장 호르몬을 생성하며, 주변 뇌 조직을 압박한다. 선종의 확장은 두통 및 시력 장애를 유발하며, 이는 종종 말단비대증을 수반할 수 있다. 일부 경우에서, 말단비대증은 췌장, 폐, 또는 부신의 종양에 의하여 야기되며, 이는 GH의 생성에 의하여, 또는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH, GH를 제조하기 위하여 뇌하수체를 자극하는 호르몬)의 생성에 의하여 GH의 과잉을 야기한다.

[0949] 말단비대증은, 가장 흔하게는 중년 성인에게 영향을 미치며, 심각한 기형, 합병증, 및 조기 사망을 초래할 수 있다. 이의 발병 및 늦은 진행으로 인하여, 말단비대증은 종종 외부 특징의 변화, 예컨대 안면부 변화가 가시화되었을 때까지 종종 미진단된다. 말단비대증은 종종 거인증과 연관된다.

[0950] 말단비대증의 특징은 하기를 포함한다: 손, 발, 코, 입술, 및 귀의 확대를 초래하는 연조직 종창 및 피부의 일반적 비후화; 내부 장기, 예컨대 심장 및 신장의 연조직 종창; 낮은 목소리 및 느린 언어능력을 초래하는 성대 종창; 두개골의 확장; 확연한 눈썹 돌출 (종종 안구 팽창을 가짐); 확연한 하부 턱 돌출 및 혀의 확대; 치아 겹핍(gapping); 및 수근관(carpal tunnel) 증후군. 특정 구현예에서, 말단비대증의 이러한 특징 중 임의의 것 또는 조합이, 본원에 제공된 GHR에 표적화된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 치료, 예방 또는 개선될 수 있다.

[0951] 실시예

[0952] 비-제한된 개시내용 및 참고에 의한 혼입

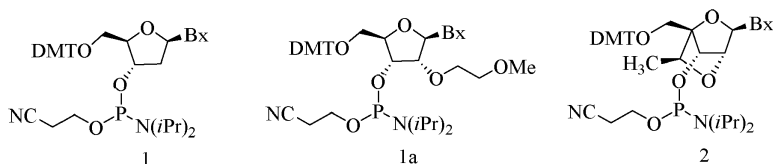
[0953] 본원에서 기재된 특정 화합물, 조성물 및 방법이 특정 구현예에 따라 구체적으로 기재되었지만, 하기 실시예는 본원에서 기재된 화합물을 단지 설명하기 위해 쓰이고 그것을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 인용된 참고 문헌 각각은, 이의 전문이 참고로 본원에 혼입되어 있다.

[0954] 본원에 함유된 실시예에서 각각의 서열 번호로 제시된 서열은 당 모이어티, 뉴클레오시드간 연결, 또는 핵염기에 대한 임의의 변형에 독립적인 것으로 이해된다. 그것으로서, 서열 번호에 의해 규정된 안티센스 화합물은 당 모이어티, 뉴클레오시드간 연결, 또는 핵염기에 대한 하나 이상의 변형을 독립적으로 포함할 수 있다. Isis 번호 (Isis No)에 의해 기재된 안티센스 화합물은 핵염기 서열 및 모티프의 조합을 나타낸다.

[0955] 하기 실시예는 본 개시내용의 특정 구현예를 설명하고 제한하지는 않는다. 게다가, 특정 구현예가 제공되는 경우, 본 발명자들은 특정 구현예의 포괄적인 적용을 고려했다. 예를 들면, 특정한 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드의 개시내용은 동일한 또는 유사한 모티프를 갖는 추가의 올리고뉴클레오타이드에 대한 합리적인 지지를 제공한다. 그리고, 예를 들면, 특정한 고-친화성 변형이 특정한 위치에서 나타나는 경우, 동일한 위치에서의 다른 고-친화성 변형은, 달리 지적되지 않으면 적당한 것으로 고려된다.

[0956] 실시예 1: 실시예 1: 포스포르아미다이트, 화합물 1, 1a 및 2의 일반적인 제조 방법

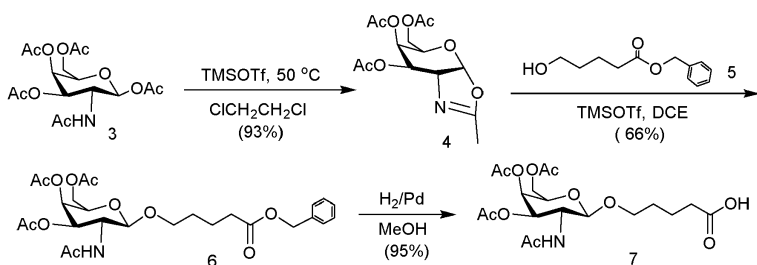
[0957] 화합물 1, 1a, 및 2를 본 명세서에 기술된 바와 같이 본 분야에서 잘 알려진 절차에 따라 제조하였다 (참고: Seth et al., Bioorg. Med. Chem., 2011, 21(4), 1122-1125, J. Org. Chem., 2010, 75(5), 1569-1581, Nucleic Acids Symposium Series, 2008, 52(1), 553-554); 및 또한 참고: 공개된 PCT 국제 출원 (WO 2011/115818, WO 2010/077578, WO2010/036698, WO2009/143369, WO 2009/006478, 및 WO 2007/090071, 및 미국 특허 7,569,686).



[0958]

[0959] 실시예 2: 화합물 7의 제조

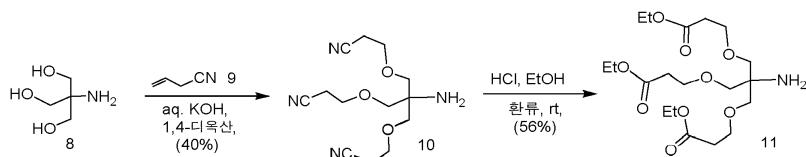
[0960] 화합물 3 (2-아세트아미도-1,3,4,6-테트라-O-아세틸-2-데옥시-β-D갈락토피라노스 또는 갈락토사민 펜타아세테이트)는 시판되고 있다. 화합물 5은 공개된 절차에 따라 제조되었다 (Weber et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2692).



[0961]

[0962] 실시예 3: 화합물 11의 제조

[0963] 화합물 8 및 9는 시판되고 있다.

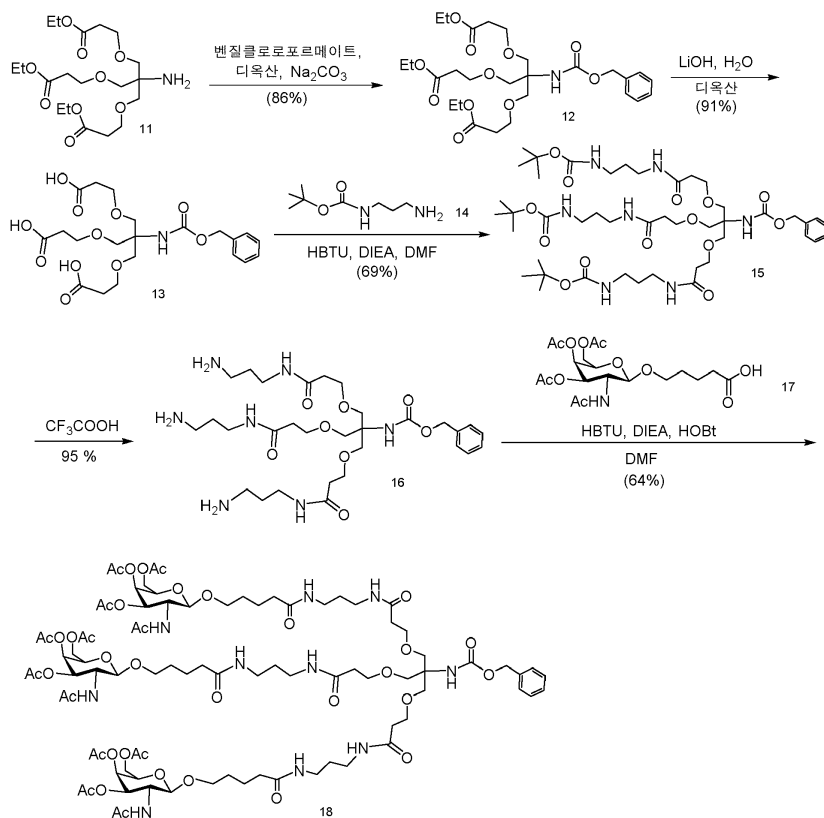


[0964]

[0965] 실시예 4: 화합물 18의 제조

[0966] 화합물 11은 실시예 3에서 예증된 절차에 따라 준비되었다. 화합물 14는 시판되고 있다. 화합물 17은 하기에 의

해 보고된 유사한 절차를 사용하여 준비되었다: Rensen *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 5798-5808.



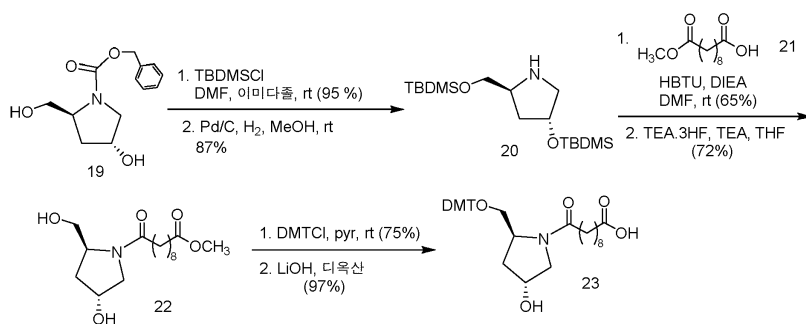
[0967]

실시예 5: 화합물 23의 제조

[0968]

화합물 19 및 21는 시판되고 있다.

[0969]

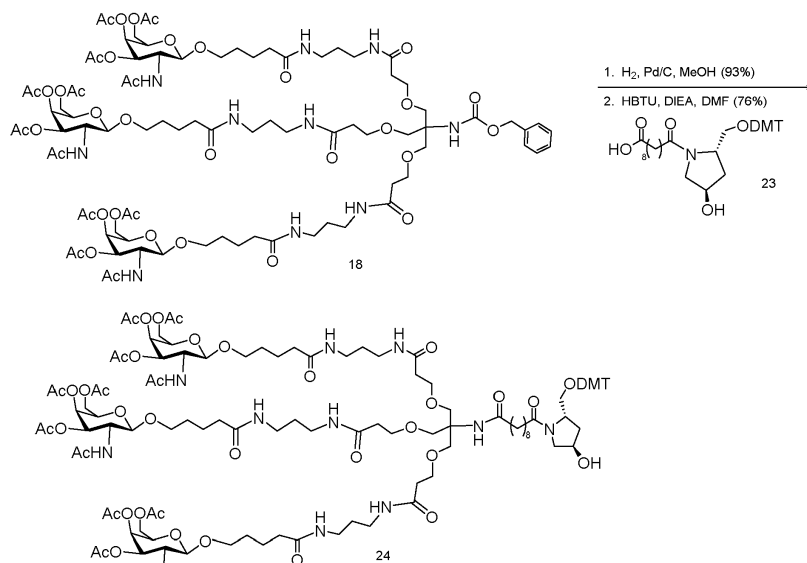


[0970]

실시예 6: 화합물 24의 제조

[0971]

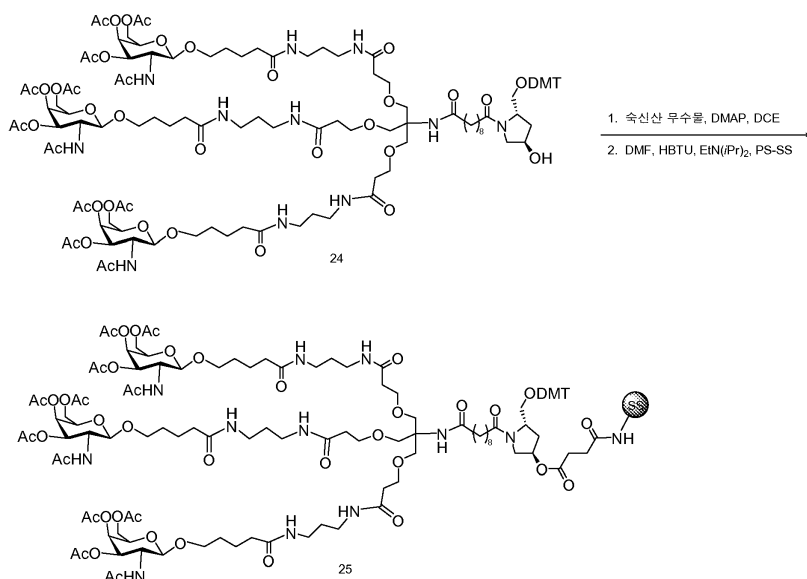
[0972] 화합물 18 및 23는 실시예 4 및 5에서 예증된 절차에 따라 준비되었다.



[0973]

[0974] 실시예 7: 화합물 25의 제조

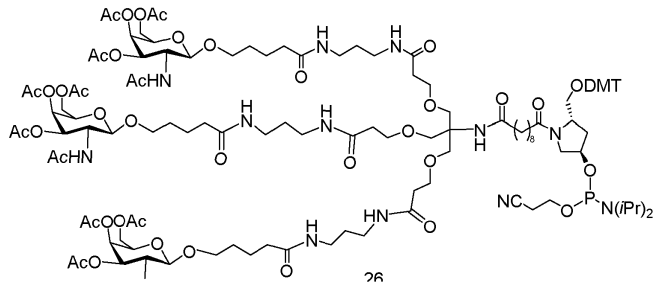
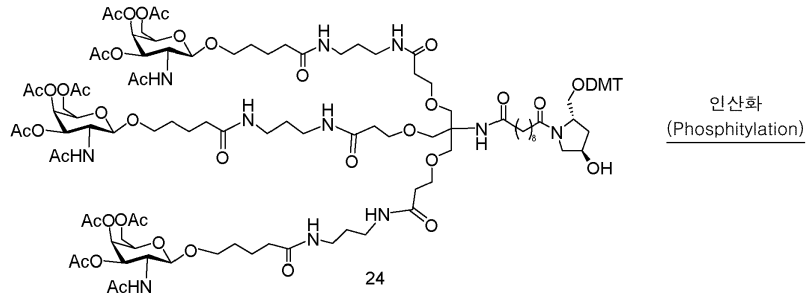
[0975] 화합물 24은 실시예 6에서 예증된 절차에 따라 준비되었다.



[0976]

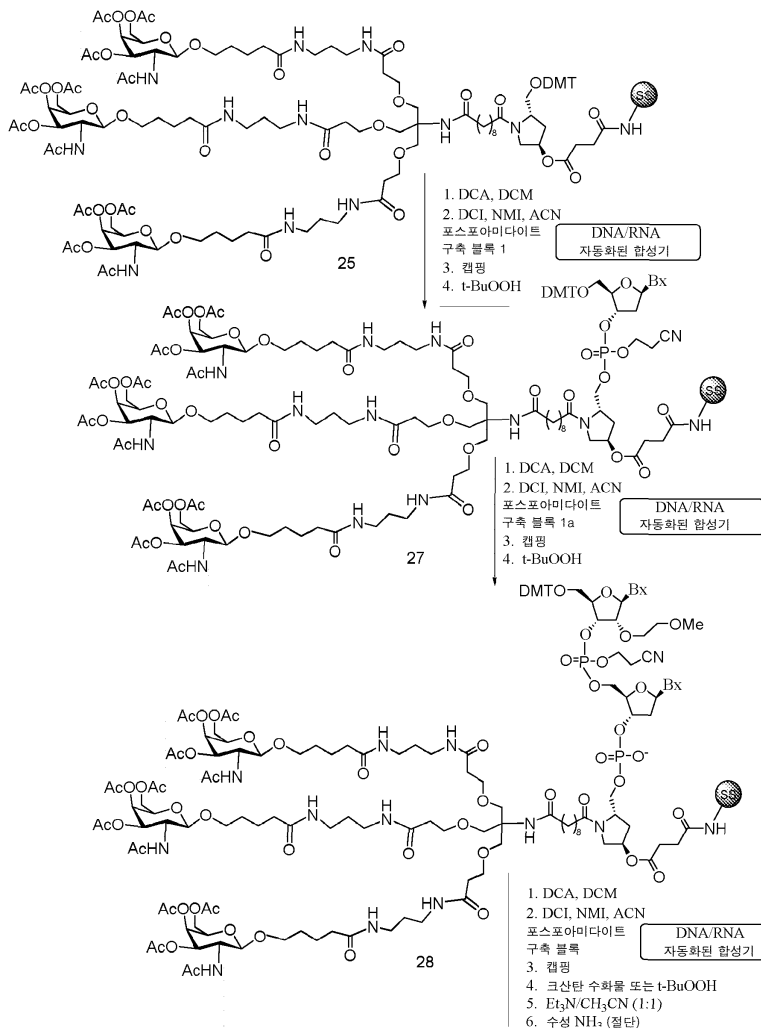
[0977] 실시예 8: 화합물 26의 제조

[0978] 화합물 24은 실시예 6에서 예증된 절차에 따라 준비된다.

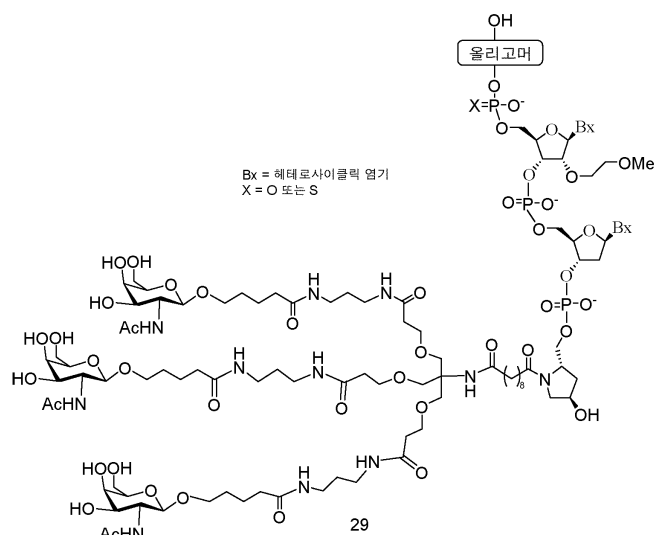


[0979]

[0980] 실시예 9: GaINAc₃-1를 3' 말단에서 포함하는 콘주게이트된 ASO의 일반적인 제조, 화합물 29



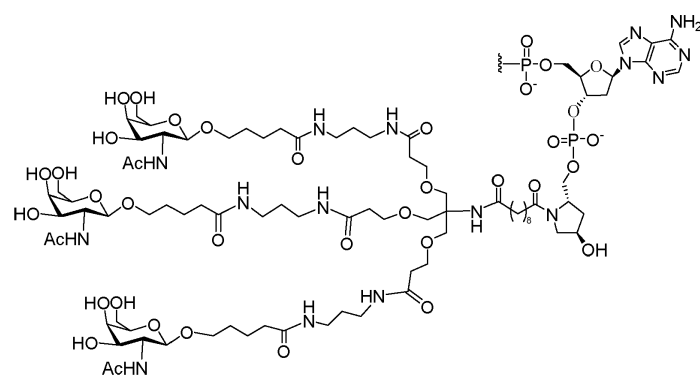
[0981]



[0982]

[0983]

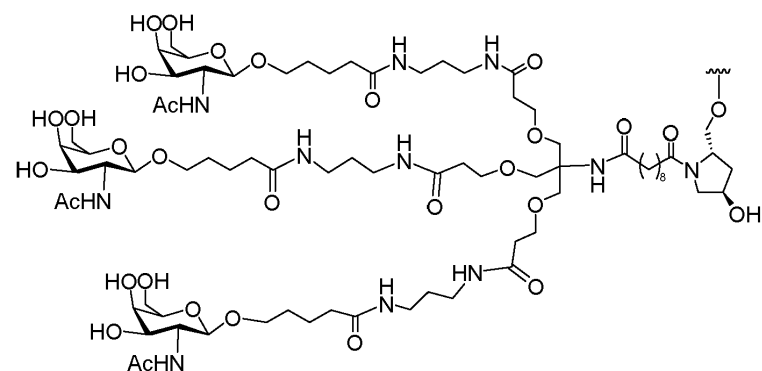
상기 보호된 GalNAc₃-1는 하기 구조를 갖는다:



[0984]

[0985]

콘주게이트 그룹 GalNAc₃-1의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-1_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 여기서 GalNAc₃-1는 하기 화학식을 갖는다:



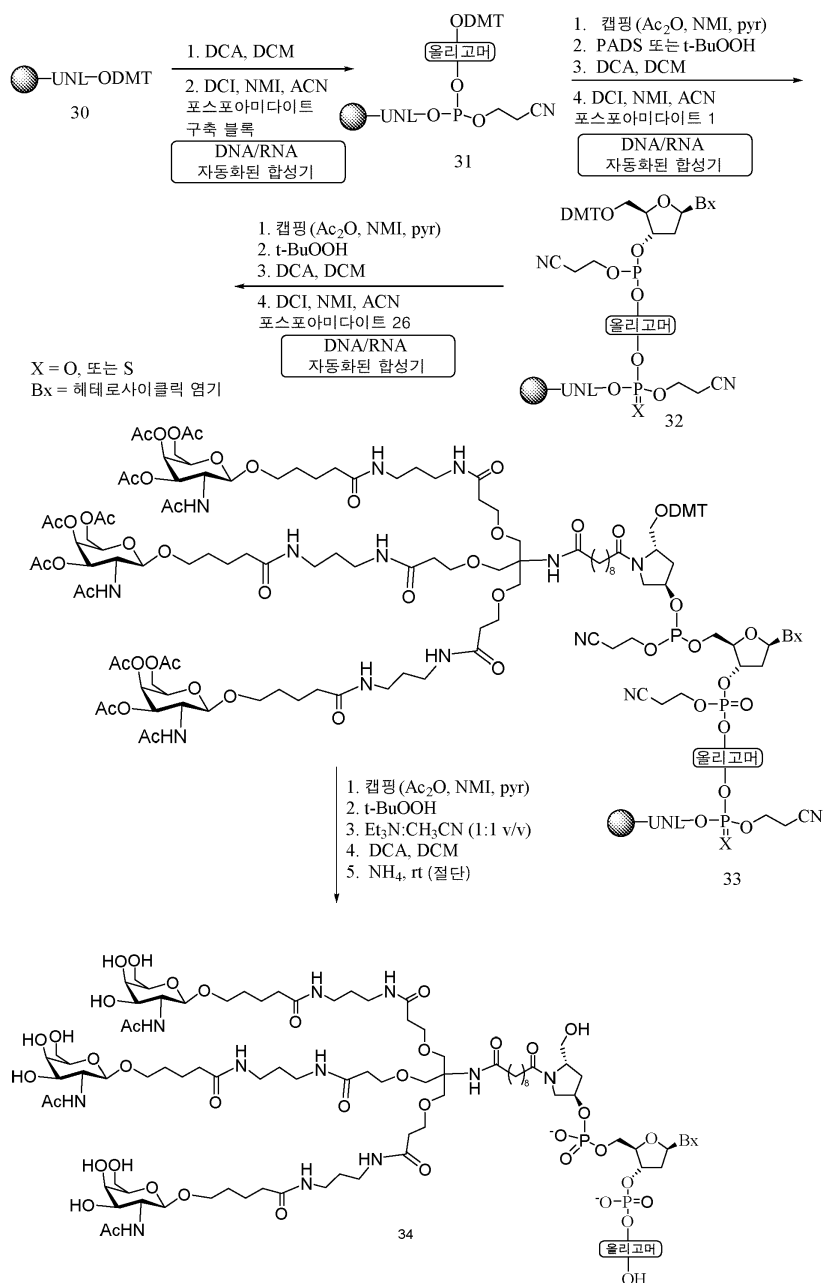
[0986]

[0987]

고형 지지체 결합된 보호된 GalNAc₃-1, 화합물 25는 실시예 7에서 예증된 절차에 따라 준비되었다. GalNAc₃-1을 3' 말단에서 포함하는 올리고머 화합물 29는 자동화된 DNA/RNA 합성에서 표준 절차를 사용하여 제조되었다 (참고: Dupouy *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3623-3627). 포스포르아미다이트 빌딩 블록, 화합물 1 및 1a는 실시예 1에서 예증된 절차에 따라 준비되었다. 예증된 포스포르아미다이트는 대표적인, 다른 포스포르아미다이트 빌딩 블록이 사용되어 소정의 순서 및 조성을 갖는 올리고 화합물을 제조할 수 있는 것처럼 한정으로서 의도되지 않는다는 것을 의미한다. 고형 지지체에 부가된 포스포르아미다이트의 순서 및 양은 조정되어 본원에서 기재된 겹짚된 올리고머 화합물을 제조할 수 있다. 그와 같은 겹짚된 올리고머 화합물은 임의의 주어진 표적에 의해 지시되는 바와 같이 소정의 조성물 및 염기 서열을 가질 수 있다.

[0988]

실시예 10: GalNAc₃-1를 5' 말단에서 포함하는 콘주게이트된 ASO의 일반적인 제조, 화합물 34



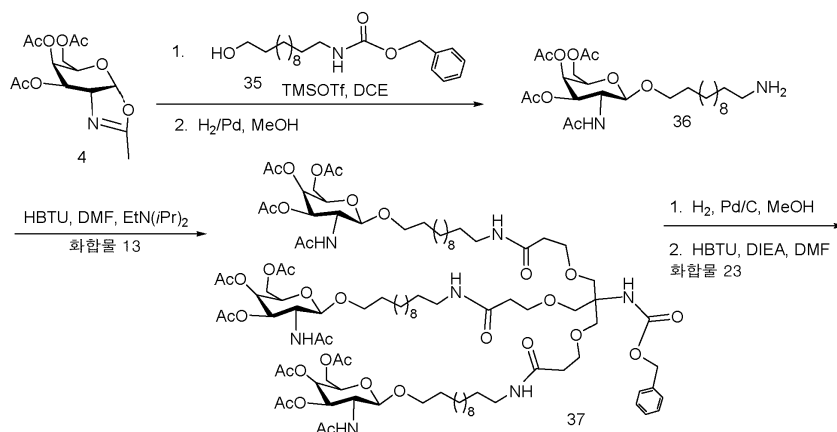
[0989]

[0990]

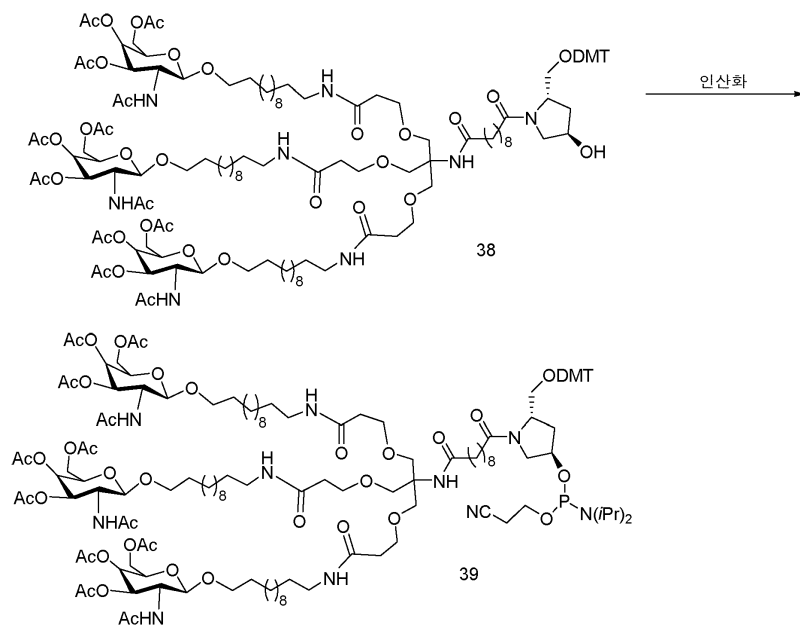
[0991]

UnylinkerTM 30는 시판되고 있다. GalNAc₃-1 클러스터를 5' 말단에서 포함하는 올리고머 화합물 34는 자동화된 DNA/RNA 합성에서 표준 절차를 사용하여 제조되었다 (참고: Dupouy *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3623-3627). 포스포아미다이트 빌딩 블록, 화합물 1 및 1a는 실시예 1에서 예증된 절차에 따라 준비되었다. 예증된 포스포아미다이트는 대표적이고, 다른 포스포아미다이트 빌딩 블록이 사용되어 소정의 순서 및 조성을 갖는 올리고 화합물을 제조할 수 있는 것처럼 한정으로서 의도되지 않는다는 것을 의미한다. 고품 지지체에 부가된 포스포아미다이트의 순서 및 양은 조정되어 본원에서 기재된 캡핑된 올리고머 화합물을 제조할 수 있다. 그와 같은 캡핑된 올리고머 화합물은 임의의 주어진 표적에 의해 지시되는 바와 같이 소정의 조성물 및 염기 서열을 가질 수 있다.

[0992] 실시예 11: 화합물 39의 제조



[0993]

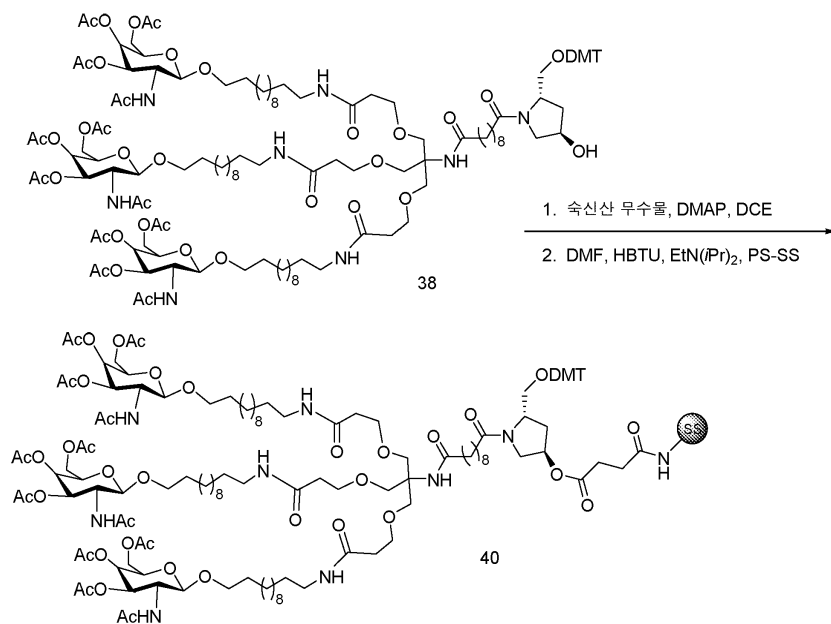


[0994]

[0995] 화합물 4, 13 및 23는 실시예 2, 4, 및 5에서 예증된 절차에 따라 준비되었다. 화합물 35는 하기에서 공지된 유사한 절차를 사용하여 준비된다: Rouchaud *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 12, 2346-2353.

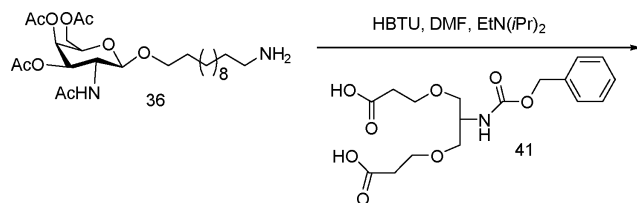
[0996] 실시예 12: 화합물 40의 제조

[0997] 화합물 38은 실시예 11에서 예증된 절차에 따라 준비된다.

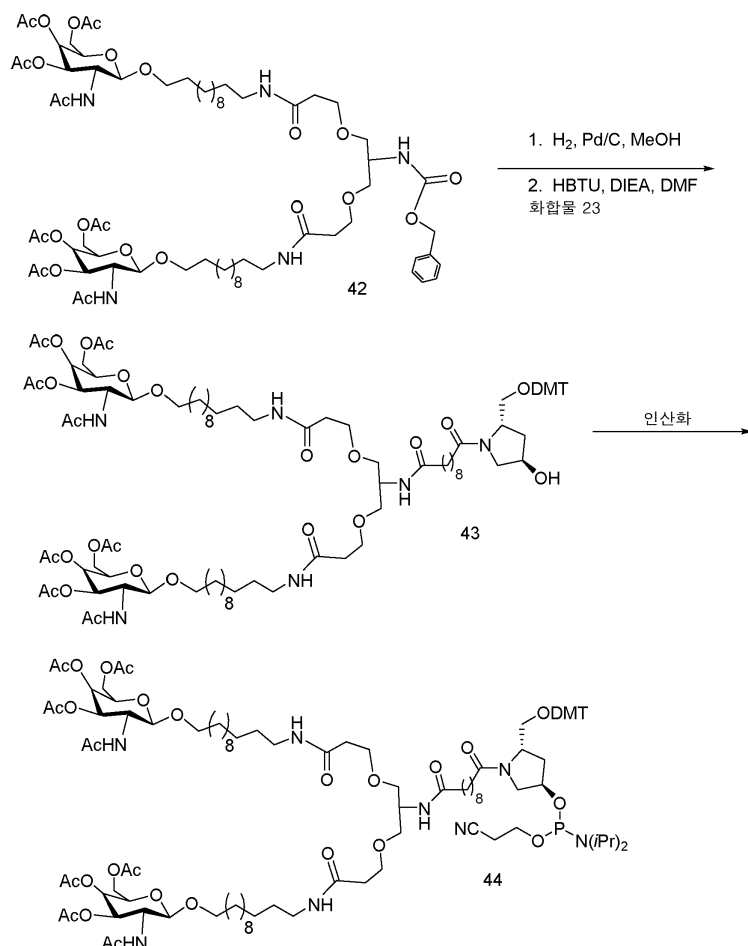


[0998]

[0999] 실시예 13: 화합물 44의 제조



[1000]



[1001]

[1002]

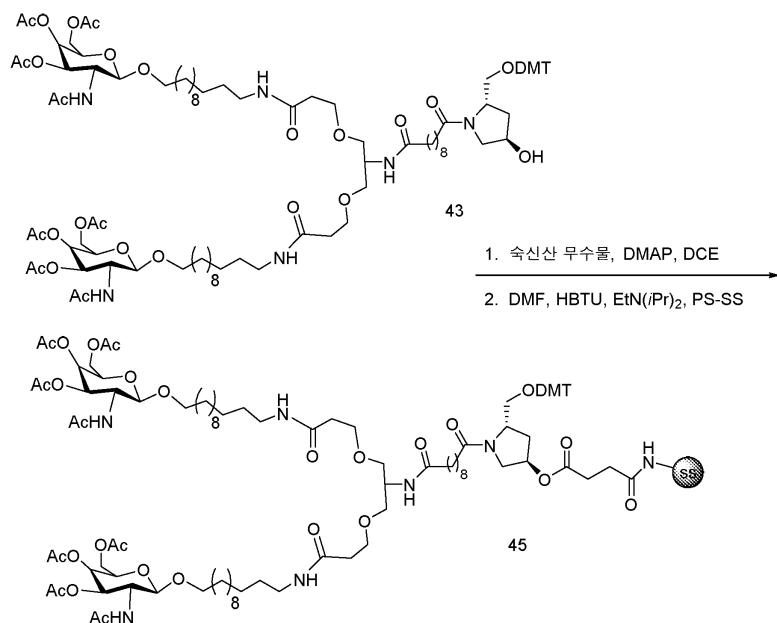
화합물 23 및 36은 실시예 5 및 11에서 예증된 절차에 따라 준비된다. 화합물 41는 하기에서 공지된 유사한 절차를 사용하여 준비된다: WO 2009082607.

[1003]

실시예 14: 화합물 45의 제조

[1004]

화합물 43은 실시예 13에서 예증된 절차에 따라 준비된다.

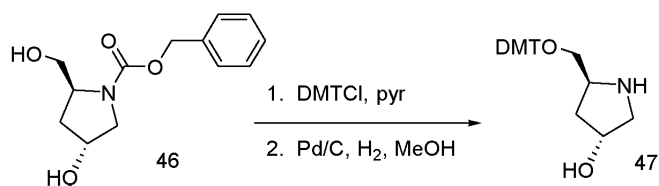


[1005]

[1006]

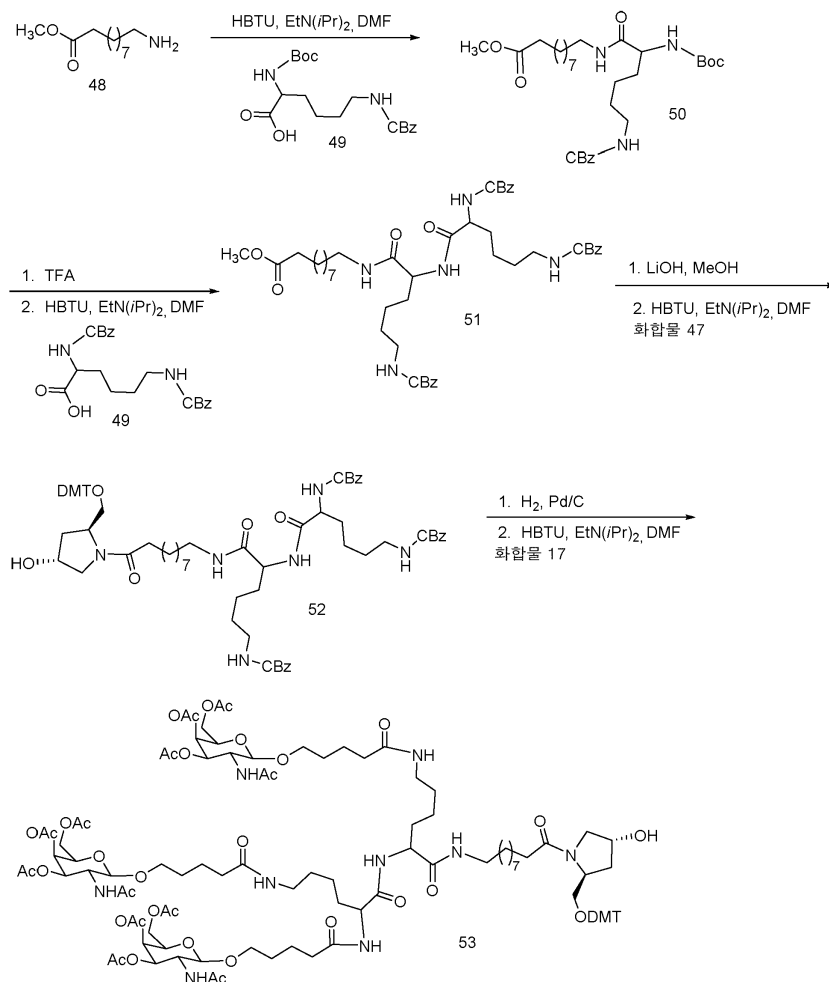
실시예 15: 화합물 47의 제조

[1007] 화합물 46는 상업적으로 이용가능하다.



[1008]

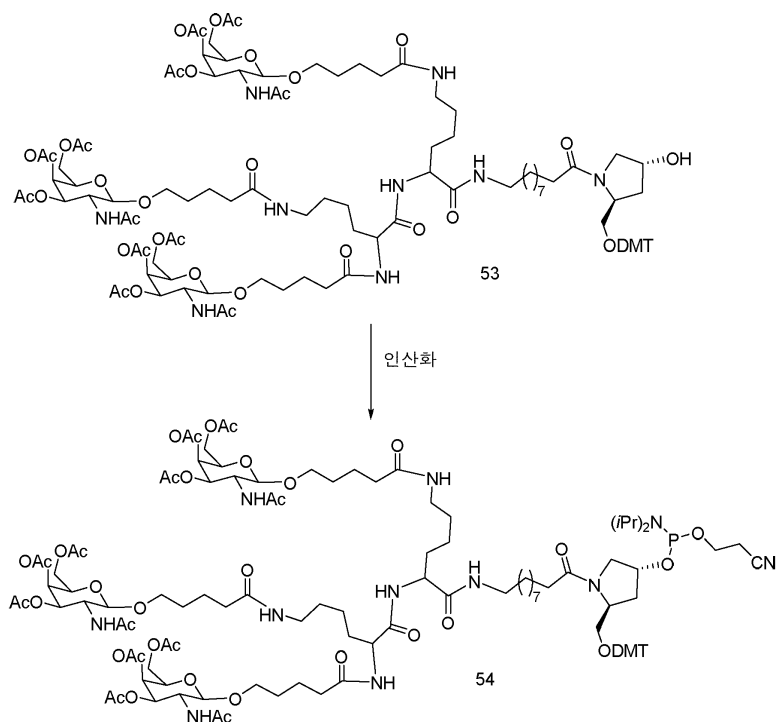
[1009] 실시예 16: 화합물 53의 제조



[1010]

[1011] 화합물 48 및 49는 시판되고 있다. 화합물 17 및 47은 실시예 4 및 15에서 예증된 절차에 따라 준비된다.

[1012] 실시예 17: 화합물 54의 제조

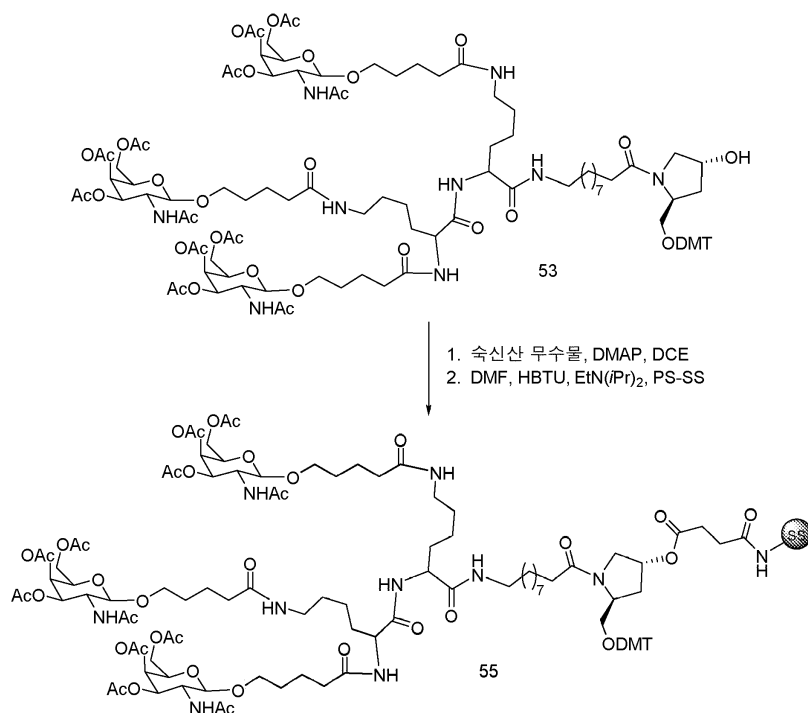


[1013]

[1014] 화합물 53은 실시예 16에서 예증된 절차에 따라 준비된다.

[1015] 실시예 18: 화합물 55의 제조

[1016] 화합물 53은 실시예 16에서 예증된 절차에 따라 준비된다.



[1017]

[1018] 실시예 19: 3' 고체상 기술을 통해 위치에서 GalNAc₃-1을 포함하는 콘주게이트된 ASO의 일반적인 제조 방법 (ISIS 647535, 647536 및 651900의 제조)

[1019] 달리 언급되지 않으면, 올리고머 화합물의 합성을 위해 사용된 모든 시약 및 용액은 상업적 공급원으로부터 구매된다. 표준 포스포라미다이트 빌딩 블록 및 고체 지지체는, 예를 들면 T, A, G, 및 ¹³C 잔기를 포함하는 뉴

클레오시드 잔기의 혼입을 위해 사용된다. 무수 아세트니트릴 중의 포스포르아미다이트의 0.1 M 용액을 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-MOE에 사용하였다.

[1020] ASO 합성은 ABI 394 합성기 (1-2 μmol 규모) 상에서, 또는 칼럼에 충전된 **GalNAc₃-1** 로딩된 VIMAD 고품 지지체 (110 μmol/g, Guzaev 등, 2003) 상에서 포스포르아미다이트 커플링 방법에 의해 GE Healthcare Bioscience ÄKTA 올리고파일릿 합성기 (40-200 μmol 규모) 상에서 수행되었다. 커플링 단계의 경우, 포스포르아미다이트를 고체 지지체의 로딩에 대해 4배 과량으로 전달하였고, 포스포르아미다이트 응축을 10분 동안 수행하였다. 다른 모든 단계들은 제조자에 의해 공급된 표준 프로토콜을 따랐다. 톨루엔 중 6% 디클로로아세트산의 용액은 디메톡시트리틸 (DMT) 그룹을 뉴클레오타이드의 5'-하이드록실 그룹로부터 제거하기 위해 사용되었다. 무수 CH₃CN 중 4,5-디시아노이미다졸 (0.7 M)은 커플링 단계 동안에 활성화제로서 사용되었다. 포스포로티오에이트 연결을 3분의 접촉 시간 동안에 1:1 피리딘/CH₃CN 중의 크산탄 하이드라이드의 0.1 M 용액을 이용한 황화에 의해 도입하였다. 6% 물을 함유하는 CH₃CN 중의 20% *tert*-부틸하이드로퍼옥사이드의 용액을 산화제로서 사용하여 12분의 접촉 시간으로 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결을 제공하였다.

[1021] 원하는 서열이 조립된 후, 시아노에틸 포스페이트 보호기는 45 분의 접촉 시간과 함께 트리에틸아민 및 아세트니트릴의 1:1 (v/v) 혼합물을 사용하여 탈보호되었다. 상기 고체-지지체 결합된 ASO를 암모니아수 (28-30 중량%)에 현탁시키고 55 에서 6시간 동안 가열하였다.

[1022] 그리고 나서, 미결합된 ASO를 여과하고 암모니아를 가열로 제거하였다. 잔류물을 강한 음이온 교환 칼럼 상에서 고압 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다(GE Healthcare Bioscience, Source 30Q, 30 μm, 2.54 x 8 cm, A = 30% 수성 CH₃CN 중의 100 mM 암모늄 아세테이트, B = A 중의 1.5 M NaBr, 60분에 0-40%의 B, 유량 14 mL min⁻¹, λ = 260 nm). 잔류물을 역상 칼럼 상의 HPLC에 의해 탈염하여, 고체 지지체 상의 초기 로딩을 기준으로 15-30%의 단리된 수율로 원하는 ASO를 얻었다. ASO를 Agilent 1100 MSD 시스템을 갖는 이온-쌍-HPLC 커플링된 MS 분석에 의해 규명하였다.

[1023] 콘주게이트를 포함하지 않는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 당해기술에서 잘 알려진 표준 올리고뉴클레오타이드 합성 절차를 사용하여 합성되었다.

[1024] 이들 방법을 사용하여, ApoC III을 표적으로 하는 3 개의 별개의 안티센스 화합물이 제조되었다. 아래의 표 17에서 요약된 바와 같이, 각각의 ApoC III을 표적으로 하는 3 개의 안티센스 화합물은 동일한 핵염기 서열을 가졌고; ISIS 304801는 모든 포스포로티오에이트 연결을 갖는 5'-10'-5' MOE 갭머이고; ISIS 647535는 ISIS 304801와 동일하고, 단, 3' 말단에서 콘주게이트된 **GalNAc₃-1**을 가졌고; 그리고 ISIS 647536은 ISIS 647535와 동일하고, 단, 상기 화합물의 특정 뉴클레오시드간 연결은 포스포디에스테르 연결이다. 표 17에서 추가로 요약된 바와 같이, SRB-1을 표적으로 하는 2 개의 별개의 안티센스 화합물이 합성되었다. ISIS 440762는 모든 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 갖는 2'-10'-2' cEt 갭머였고; ISIS 651900는 ISIS 440762와 동일하고, 단, 3'-말단에서 **GalNAc₃-1**을 포함했다.

[1025] 표 17

[1026] ApoC III 및 SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	표적	산출된 질량	관찰된 질량	서열 번호
ISIS 304801	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} T _{es}	ApoC III	7165.4	7164.4	2296
ISIS 647535	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} T _{es} GalNAc₃-1_a	ApoC III	9239.5	9237.8	2297

[1027]

ISIS 647536	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} T _{es} GalNAc₃-1_a	ApoC III	9142.9	9140.8	2297
ISIS 440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks}	SRB-1	4647.0	4646.4	2298
ISIS 651900	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} GalNAc₃-1_a	SRB-1	6721.1	6719.4	2299

[1028]

[1029] 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; "k"는 6'-(S)-CH₃ 이환식 뉴클레오시드 (예를 들면 cEt)를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간

연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 상첨자 "m"은 5-메틸시토신을 나타낸다. "GalNAc₃-1"는 실시예 9에서 이전에 보여진 구조를 갖는 콘주게이트 그룹을 나타낸다. GalNAc₃-1은 ASO를 "GalNAc₃-1_a"인 것으로 지정된 콘주게이트의 나머지 연결하는 절단가능 아데노신을 포함하는 것에 주목한다. 이러한 명명법은 콘주게이트의 일부인 아데노신을 포함하는 완전한 핵염기 서열을 보여주기 위해 상기 표에서 사용된다. 따라서, 상기 표에서, 서열은 "GalNAc₃-1"와 함께 생략된 "A_{do}"로 종료되는 바와 같이 또한 열거될 수 있었다. 절단가능 뉴클레오시드 또는 절단가능 모이어티가 없는 콘주게이트 그룹의 부분을 나타내기 위해 하첨자 "a"를 사용하는 이러한 관례는 이들 실시예를 통해 사용된다. 절단가능 모이어티가 없는 콘주게이트 그룹의 이러한 부분은 "클러스터" 또는 "콘주게이트 클러스터" 또는 "GalNAc₃ 클러스터"로서 본원에서 칭해진다. 특정 예에서 그것의 클러스터 및 그것의 절단가능 모이어티를 별도로 제공하여 콘주게이트 그룹을 기재하는 것이 편리하다.

[1030] 실시예 20: huApoC III 형질전환 마우스에서 인간 ApoC III의 용량-의존적 안티센스 억제

[1031] 인간 ApoC III를 각각 표적으로 하고 상기에서 기재된 ISIS 304801 및 ISIS 647535는, 별도로 시험되었고 인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 인간 ApoC III을 억제하기 위한 그것의 능력에 대한 용량-의존적 연구에서 평가되었다.

[1032] 치료

[1033] 인간 ApoCIII 형질전환 마우스는 12-시간 명/암 사이클에서 유지되었고 임의로 Teklad 실험실 초우에 공급되었다. 동물은 실험의 개시 전 연구 시설에서 적어도 7일 동안 순응되었다. ASO는 PBS에서 제조되었고 0.2 마이크로 필터를 통해 여과하여 멸균되었다. ASO는 주사를 위해 0.9% PBS에서 용해되었다.

[1034] 인간 ApoC III 형질전환 마우스에게 복강내로 2 주 동안 1주 1회 ISIS 304801 또는 647535가 0.08, 0.25로 주사되었다. 0.75, 2.25 또는 6.75 $\mu\text{mol/kg}$ 또는 PBS 대조군으로서. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마지막 용량의 투여 48 시간 후, 혈액을 각 마우스로부터 뽑고 그리고 마우스는 희생되었고 조직은 수집되었다.

[1035] ApoC III mRNA 분석

[1036] 마우스의 간 중 ApoC III mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 측정되었다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). ApoC III mRNA 수준은 PBS-처리된 대조군에 대한 정상화 전에 (리보그린을 사용하여) 총 RNA에 대해 결정되었다. 아래의 결과는 PBS-처리된 대조군에 대해 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 ApoC III mRNA 수준의 평균 퍼센트로부터 제공되고, "PBS %"로서 나타낸다. 각 ASO의 반 최대 효과적인 투여량 (ED₅₀)은 아래의 표 18에서 또한 제공된다.

[1037] 예증된 바와 같이, 안티센스 화합물 둘 모두는 PBS 대조군에 대한 ApoC III RNA를 감소시켰다. 게다가, GalNAc₃-1 (ISIS 647535)에 콘주게이트된 안티센스 화합물은 GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 304801)가 없는 안티센스 화합물보다 실질적으로 더 강했다.

[1038] 표 18

[1039] 인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 ApoC III mRNA 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 ($\mu\text{mol/kg}$)	% PBS	ED ₅₀ ($\mu\text{mol/kg}$)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	100	--	-	--	
ISIS 304801	0.08	95	0.77	없음	PS/20	2296
	0.75	42				
	2.25	32				
	6.75	19				
ISIS 647535	0.08	50	0.074	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	0.75	15				
	2.25	17				
	6.75	8				

[1040]

[1041] ApoC III 단백질 분석 (비탁 검정)

[1042] 혈장 ApoC III 단백질 분석은 하기에 의해 보고된 절차를 사용하여 결정되었다: Graham 등, Circulation Research, 2013년 3월 29일 인쇄 전에 온라인에서 공개.

[1043] 마우스로부터 단리된 대략 100 μ l의 혈장은 Olympus 임상 분석기 및 시판되는 비탁 ApoC III 검정을 사용하여 희석없이 분석되었다 (Kamiya, Cat# KAI-006, Kamiya Biomedical, Seattle, WA). 검정 프로토콜은 판매인에 의해 기재된 바와 같이 수행되었다.

[1044] 아래의 표 19에서 보여진 바와 같이, 안티센스 화합물 둘 모두는 PBS 대조군에 대한 ApoC III 단백질을 감소시켰다. 게다가, GalNAc₃-1 (ISIS 647535)에 콘주게이트된 안티센스 화합물은 GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 304801)가 없는 안티센스 화합물보다 실질적으로 더 강했다.

[1045] 표 19

[1046] 인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 ApoC III 혈장 단백질 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (μ mol/kg)	% PBS	ED ₅₀ (μ mol/kg)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	100	--	--	--	
ISIS 304801	0.08	86	0.73	없음	PS/20	2296
	0.75	51				
	2.25	23				
	6.75	13				

[1047]

ISIS 647535	0.08	72	0.19	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	0.75	14				
	2.25	12				
	6.75	11				

[1048]

[1049] 혈장 트리글리세라이드 및 콜레스테롤은 블라이 및 다이어 (Bligh, E.G. and Dyer, W.J. Can. J. Biochem. Physiol. 37: 911-917, 1959)(Bligh, E and Dyer, W, Can J Biochem Physiol, 37, 911-917, 1959)(Bligh, E and Dyer, W, Can J Biochem Physiol, 37, 911-917, 1959)의 방법에 의해 추출되었고, Beckmann Coulter 임상 분석기 및 시판되는 시약을 사용하여 측정되었다.

[1050] 트리글리세라이드 수준은 PBS 주사된 마우스에 대해 측정되었고 "PBS %"로서 나타낸다. 결과는 표 20에서 제공된다. 예증된 바와 같이, 안티센스 화합물 둘 모두는 트리글리세라이드 수준을 낮게 했다. 게다가, GalNAc₃-1 (ISIS 647535)에 콘주게이트된 안티센스 화합물은 GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 304801)가 없는 안티센스 화합물보다 실질적으로 더 강했다.

[1051] 표 20

[1052] 형질전환 마우스에서 트리글리세라이드 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (μ mol/kg)	% PBS	ED ₅₀ (μ mol/kg)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	100	--	--	--	
ISIS 304801	0.08	87	0.63	없음	PS/20	2296
	0.75	46				
	2.25	21				
	6.75	12				
ISIS 647535	0.08	65	0.13	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	0.75	9				
	2.25	8				
	6.75	9				

[1053]

[1054] 혈장 샘플은 HPLC에 의해 분석되어 총 콜레스테롤 및 콜레스테롤 (HDL 및 LDL)의 상이한 분획의 양을 결정했다.

결과는 표 21 및 22에서 제공된다. 예증된 바와 같이, 안티센스 화합물 둘 모두는 총 콜레스테롤 수준을 감소시켰고; 둘 모두는 LDL을 감소시켰고; 그리고 둘 모두는 HDL을 상승시켰다. 게다가, **GalNAc₃-1** (ISIS 647535)에 콘주게이트된 안티센스 화합물은 **GalNAc₃-1** 콘주게이트 (ISIS 304801)가 없는 안티센스 화합물보다 실질적으로 더 강했다. HDL의 증가 및 LDL 수준의 감소는 ApoC III의 안티센스 억제에 심혈관 유익한 효과이다.

표 21

형질전환 마우스에서 총 콜레스테롤 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 ($\mu\text{mol/kg}$)	총 콜레스테롤 (mg/dL)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	257	--	--	

ISIS 304801	0.08	226	없음	PS/20	2296
	0.75	164			
	2.25	110			
	6.75	82			
ISIS 647535	0.08	230	GalNAc₃-1	PS/20	2297
	0.75	82			
	2.25	86			
	6.75	99			

표 22

형질전환 마우스에서 HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준에 대한 ASO 처리 효과

ASO	투여 ($\mu\text{mol/kg}$)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	17	28	--	--	
ISIS 304801	0.08	17	23	없음	PS/20	2296
	0.75	27	12			
	2.25	50	4			
	6.75	45	2			
ISIS 647535	0.08	21	21	GalNAc₃-1	PS/20	2297
	0.75	44	2			
	2.25	50	2			
	6.75	58	2			

약동학 분석 (PK)

ASO의 PK가 또한 평가되었다. 간 및 신장 샘플은 다져졌고 표준 프로토콜을 사용하여 추출되었다. 샘플은 IP-HPLC-MS를 이용하여 MSD1 상에서 분석되었다. 전장 ISIS 304801 및 647535의 조직 수준 ($\mu\text{g/g}$)은 측정되었고 결과는 표 23에서 제공된다. 예증된 바와 같이, 총 전장 안티센스 화합물의 간 농도는 2 개의 안티센스 화합물에 대해 유사했다. 따라서, **GalNAc₃-1** 콘주게이트된 안티센스 화합물이 (상기의 RNA 및 단백질 데이터에 의해 실질되는 바와 같이) 간에서 활성이 더 많을 지라도, 간에서 실질적으로 더 높은 농도로 존재하지 않는다. 사실상, 계산된 EC₅₀ (표 23에서 제공)은, 콘주게이트된 화합물의 효능의 관찰된 증가가 증가된 축적에 전적으로 기인할 수 없다는 것을 확인해 준다. 이러한 결과는, 콘주게이트가 안티센스 화합물의 세포로의 생산적인 흡수를 가능하게 개선하여 간 축적 단독 이외의 기전에 의해 효능을 개선했다는 것을 암시한다.

상기 결과는 또한, 신장 중 **GalNAc₃-1** 콘주게이트된 안티센스 화합물의 농도가 GalNAc 콘주게이트가 없는 안티센스 화합물의 농도보다 더 낮다는 것을 보여준다. 이것은 몇 개의 유익한 치료적 연루성을 갖는다. 신장에서의 활성이 추구되지 않는 치료적 징후에 대해, 신장에서의 노출은 상응하는 이점 없이 신장 독성을 위태롭게 한다. 게다가, 신장의 고농도는 전형적으로 화합물의 소변으로 손실을 야기하고, 이로써 더 빠른 청소능을 얻는다. 따라서 비-신장 표적에 대해, 신장 축적은 바람직하지 않다. 이들 데이터는, **GalNAc₃-1** 콘주게이션이 신장 축적을 축소시킨다는 것을 암시한다.

[1065] 표 23

[1066] 형질전환 마우스에서 ASO 처리의 PK 분석

ASO	투여 (μmol/kg)	간 (μg/g)	신장 (μg/g)	간 EC ₅₀ (μg/g)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
ISIS 304801	0.1	5.2	2.1	53	없음	PS/20	2296
	0.8	62.8	119.6				
	2.3	142.3	191.5				
	6.8	202.3	337.7				
ISIS 647535	0.1	3.8	0.7	3.8	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	0.8	72.7	34.3				
	2.3	106.8	111.4				
	6.8	237.2	179.3				

[1067]

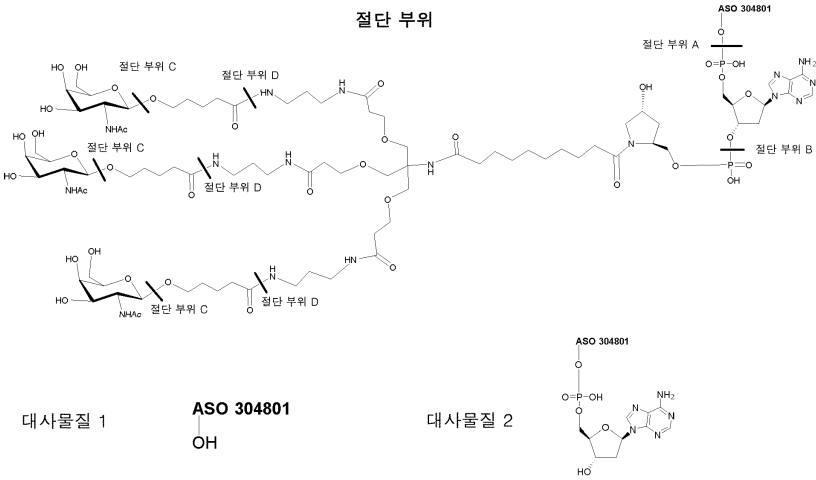
[1068] ISIS 647535의 대사물이 또한 확인되었고, 그것의 질량은 고분해능 질량 분광분석법 분석에 의해 확인되었다. 관찰된 대사물의 절단 부위 및 구조는 아래에서 보여진다. 전장 ASO의 상대 %는 표준 절차를 사용하여 계산되었고 결과는 표 23a에서 제공된다. ISIS 647535의 주요 대상물은 아래에서 보여진 절단 부위 A에서의 절단을 야기하는 전체 콘주게이트 (즉 ISIS 304801)가 없는 전장 ASO였다. 게다가, 다른 절단 부위로부터 수득된 추가 대사물이 또한 관찰되었다. 이들 결과는, 다른 절단가능 결합 예컨대 에스테르, 펩티드, 디설파이드, 포스포르아미데이트 또는 아실-하이드라존을 GalNAc₃-1 당과 ASO (이것은 세포 내의 효소에 의해 절단될 수 있거나, 사이토솔의 환원 환경에서 전달될 수 있거나 엔도솜 및 리소솜 내의 산성 pH에 대해 불안정함) 사이에 도입하는 것이 또한 유용할 수 있다는 것을 암시한다.

[1069] 표 23a

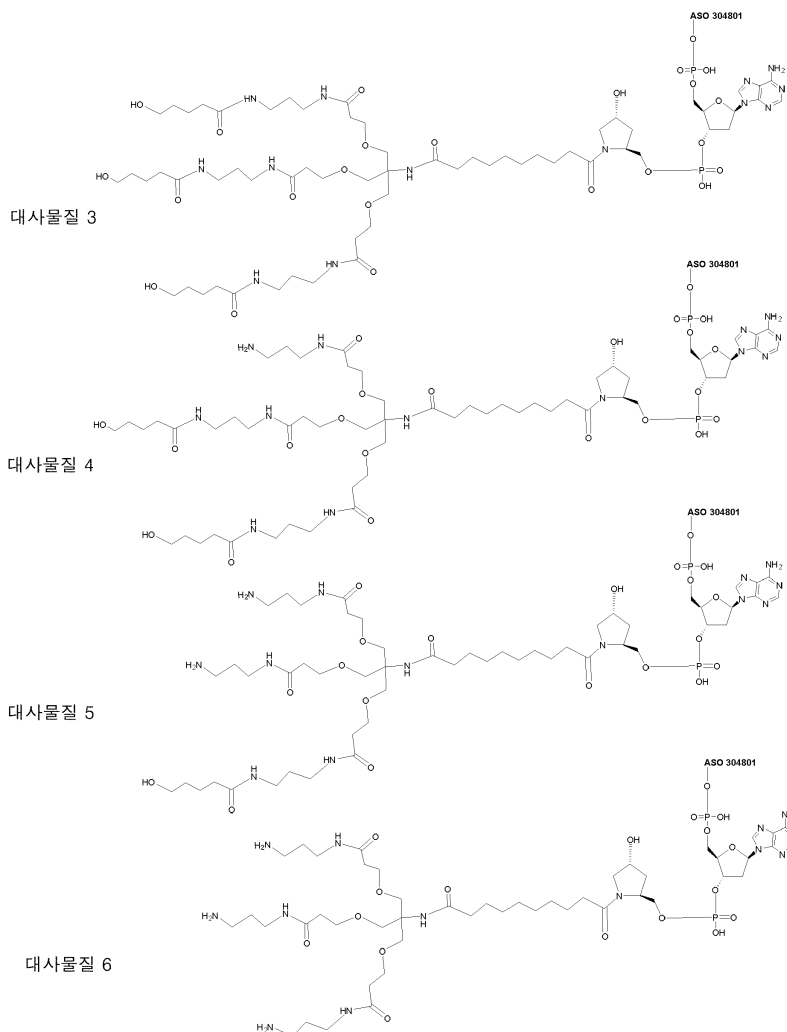
[1070] ISIS 647535의 관찰된 전장 대사물

대사 물질	ASO	절단 부위	상대 %
1	ISIS 304801	A	36.1
2	ISIS 304801 + dA	B	10.5
3	ISIS 647535 마이너스(minus) [3 GalNAc]	C	16.1
4	ISIS 647535 마이너스(minus) [3 GalNAc + 1 5-하이드록시-펜탄산 테더링]	D	17.6
5	ISIS 647535 마이너스(minus) [2 GalNAc + 2 5-하이드록시-펜탄산 테더링]	D	9.9
6	ISIS 647535 마이너스(minus) [3 GalNAc + 3 5-하이드록시-펜탄산 테더링]	D	9.8

[1071]



[1072]



[1073]

[1074]

실시예 21: 단일 투여 연구에서 인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 인간 ApoC III의 안티센스 억제

[1075]

인간 ApoC III를 표적으로 하고 표17에서 기재된 ISIS 304801, 647535 및 647536 각각은, 인간 ApoC III 형질전환 마우스 인간 ApoC III를 억제하기 위해 그것의 능력에 대한 단일 투여 연구에서 추가로 평가되었다.

[1076]

치료

[1077]

인간 ApoCIII 형질전환 마우스는 12-시간 명/암 사이클에서 유지되었고 임의로 Teklad 실험실 초우에 공급되었다. 동물은 실험의 개시 전 연구 시설에서 적어도 7일 동안 순응되었다. ASO는 PBS에서 제조되었고 0.2 마이크론 필터를 통해 여과하여 멸균되었다. ASO는 주사를 위해 0.9% PBS에서 용해되었다.

[1078]

인간 ApoC III 형질전환 마우스에게 복강내로 1 회 아래에서 보여진 투여량으로 ISIS 304801, 647535 또는 647536 (상기에서 기재됨) 또는 PBS 처리된 대조군이 주사되었다. 처리 그룹은 3마리의 동물로 구성되었고 대조군 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 처리 전에 뿐만 아니라 마지막 용량 후에, 혈액을 각 마우스로부터 채혈하고 혈장 샘플을 분석하였다. 마우스를 마지막 투여 72시간 후에 희생시켰다.

[1079]

샘플은 수집되고 분석되어 HDL 및 LDL 분획을 포함하는간; 혈장 트리글리세라이드; 및 콜레스테롤에서 ApoC III mRNA 및 단백질 수준을 결정하고, 상기에서 기재된 바와 같이 평가되었다 (실시예 20). 이들 분석으로부터의 데이터는 아래의 표 24-28에서 제공된다. 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. ALT 및 AST 수준은, 안티센스 화합물이 모든 투여된 용량으로 용인되었다는 것을 보여주었다.

[1080]

이들 결과는 GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 304801)가 없는 안티센스 화합물과 비교하여 3' 말단 (ISIS 647535 및 647536)에서 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 안티센스 화합물에 대한 효능의 개선을 보여준다. 게다가, GalNAc₃-1 콘주게이트 및 일부 포스포디에스테르 연결을 포함하는 ISIS 647536은 동일한 콘주게이트를 포함하는

ISIS 647535만큼 강력했고, ASO 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트이다.

표 24

인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 ApoC III mRNA 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	% PBS	ED ₅₀ (mg/kg)	3' 콘주게이트	뉴클레오타이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	99	--	-	--	
ISIS 304801	1	104	13.2	없음	PS/20	2296
	3	92				
	10	71				
	30	40				
ISIS 647535	0.3	98	1.9	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	1	70				

ISIS 647536	3	33	1.7	GalNAc ₃ -1	PS/PO/20	2297
	10	20				
	0.3	103				
	1	60				
	3	31				
	10	21				

표 25

인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 ApoC III 혈장 단백질 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	% PBS	ED ₅₀ (mg/kg)	3' 콘주게이트	뉴클레오타이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	99	--	--	--	
ISIS 304801	1	104	23.2	없음	PS/20	2296
	3	92				
	10	71				
	30	40				
ISIS 647535	0.3	98	2.1	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	1	70				
	3	33				
	10	20				
ISIS 647536	0.3	103	1.8	GalNAc ₃ -1	PS/PO/20	2297
	1	60				
	3	31				
	10	21				

표 26

형질전환 마우스에서 트리글리세라이드 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	% PBS	ED ₅₀ (mg/kg)	3' 콘주게이트	뉴클레오타이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	98	--	--	--	
ISIS 304801	1	80	29.1	없음	PS/20	2296
	3	92				
	10	70				
	30	47				
ISIS 647535	0.3	100	2.2	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	1	70				
	3	34				
	10	23				
ISIS 647536	0.3	95	1.9	GalNAc ₃ -1	PS/PO/20	2297
	1	66				
	3	31				
	10	23				

표 27

형질전환 마우스에서 총 콜레스테롤 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	% PBS	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	96	--	--	
ISIS	1	104	없음	PS/20	2296

304801	3	96			
	10	86			
	30	72			
ISIS 647535	0.3	93	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	1	85			
	3	61			
	10	53			
ISIS 647536	0.3	115	GalNAc ₃ -1	PS/PO/20	2297
	1	79			
	3	51			
	10	54			

표 28

형질전환 마우스에서 HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	HDL % PBS	LDL % PBS	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	131	90	--	--	
ISIS 304801	1	130	72	없음	PS/20	2296
	3	186	79			
	10	226	63			
	30	240	46			
ISIS 647535	0.3	98	86	GalNAc ₃ -1	PS/20	2297
	1	214	67			
	3	212	39			
	10	218	35			
ISIS 647536	0.3	143	89	GalNAc ₃ -1	PS/PO/20	2297
	1	187	56			
	3	213	33			
	10	221	34			

이들 결과는, GalNAc₃-1 콘주게이트가 안티센스 화합물의 효능을 개선한다는 것을 확인한다. 결과는 또한, GalNAc₃-1 콘주게이트된 안티센스 화합물의 동등한 효능을 보여주고, 여기서 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 혼합된 연결 (6개의 포스포디에스테르 연결을 갖는 ISIS 647536) 및 동일한 안티센스 화합물의 완전한 포스포로티오에이트 버전 (ISIS 647535)을 갖는다.

포스포로티오에이트 연결은 안티센스 화합물에 대한 몇 개의 특성을 제공한다. 예를 들면, 뉴클레아제 소화에서 저장하고 단백질에 결합하고, 이것은 신장/소변에서보다 간에서 화합물의 축적을 야기한다. 이들은, 특히 간에서의 적응증을 치료할 때 바람직한 특성이다. 그러나, 포스포로티오에이트 연결은 또한 염증성 반응과 연관되었다. 따라서, 화합물 중 포스포로티오에이트 연결의 수를 감소시키는 것은 염증의 위험, 뿐만 아니라 간에서 저농도의 화합물을 감소시키고, 신장 및 소변에서 농도를 증가시키고, 뉴클레아제의 존재에서의 안정성을 증가시키고, 더 낮은 전체 효능을 낮추는 것으로 기대된다. 본 결과는, 특정 포스포로티오에이트 연결이 포스포디에스테르 연결로 대체되었던 GalNAc₃-1 콘주게이트된 안티센스 화합물이 완전한 포스포로티오에이트 연결을 갖는 대응물로서 간에서 표적에 대항하여 강력하다는 것을 보여준다. 그와 같은 화합물은 전염증이 덜한 것으로 기재된다 (PS의 축소를 보여주는 실험은 감소된 염증성 효과를 야기한다는 것을 기재하는 실시예 24 참고).

[1100] 실시예 22: 생체내에서 SRB-1을 표적으로 하는 GalNAc₃-1 콘주게이트된 변형된 ASO의 효과

[1101] SRB-1을 표적으로 하고 표 17에서 기재된 ISIS 440762 및 651900 각각을 대상으로 Balb/c 마우스에서 SRB-1을 억제하는 그 능력을 용량-의존적 연구에서 평가하였다.

[1102] 치료

[1103] 6주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 440762, 651900 또는 PBS 처리된 대조군을 하기에 제시된 투여량으로 피하로 1회 주사하였다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 후 48 시간에 희생되었고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 내에서의 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). SRB-1 mRNA 수준을 PBS-처리된 대조군에 대해 정규화하기 전에 총 RNA에 대해 결정하였다(리보그린을 이용하여). 아래의 결과는 PBS-처리된 대조군에 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 제시되어 있고, "PBS %"로서 표시되어 있다.

[1104] 표 29에서 예증된 바와 같이, 두 안티센스 화합물들은 SRB-1 mRNA 수준을 낮추었다. 게다가, GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 651900)를 포함하는 안티센스 화합물은 GalNAc₃-1 콘주게이트 (ISIS 440762)가 없는 안티센스 화합물보다 실질적으로 더 강했다. 이들 결과는, GalNAc₃-1 콘주게이트의 효능 이점이 상이한 표적에 대해 상보적이고 상이한 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 관찰된다는 것을 예증하고, 이러한 예에서 변형된 뉴클레오타이드는 제한된 에틸 당 모이어티 (이환식 당 모이어티)를 포함한다.

[1105] 표 29

[1106] Balb/c 마우스에서 SRB-1 mRNA 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	간 % PBS	ED ₅₀ (mg/kg)	3' 콘주게이트		뉴클레오타이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	100		-		--	
ISIS 440762	0.7	85	2.2	없음		PS/14	2298
	2	55					
	7	12					
	20	3					
ISIS 651900	0.07	98	0.3	GalNAc ₃ -1		PS/14	2299
	0.2	63					
	0.7	20					
	2	6					
	7	5					

[1107]

[1108] 실시예 23: 인간 말초 혈액 단핵 세포 (hPBMC) 검정 프로토콜

[1109] hPBMC 검정은 BD Vautainer CPT 튜브 방법을 사용하여 수행하였다. US HealthWorks clinic (Faraday & El Camino Real, Carlsbad)에서 고지에 의한 동의로 자원된 공여체로부터 전혈 샘플을 얻어 4-15 BD 진공채혈기 CPT 8 ml 튜브 (VWR Cat.# BD362753)에 모았다. BD362753). 각 공여체에 대한 CPT 튜브에서의 대략적인 개시되는 총 전혈액량을 PBMC 검정 데이터 시트를 사용하여 기록하였다.

[1110] 튜브를 8-10회 뒤집어 원심분리 바로 전에 혈액 샘플을 재혼합하였다. CPT 튜브를브레이크 없이(2700 RPM Beckman Allegra 6R)1500-1800 RCF에서 30분간 수평 (swing-out) 로터에서 실온(18-25)에서 원심분리하였다. 세포를 버피 코트 계면 (피콜 및 폴리머 겔 층 사이)로부터 회수하고; 멸균한 50 ml 원뿔형 튜브로 옮기고 5 CPT 튜브/50 ml 원뿔형 튜브/공여체까지 모았다. 그리고 나서, 세포를 PBS (Ca++, Mg++없음; GIBCO)로 2회 세정하였다. 튜브를 50 ml까지 가득 채우고 몇 번 뒤집어 혼합하였다. 그리고 나서, 샘플을 330 x g에서 15분 동안 실온에서 원심분리하고(Beckman Allegra 6R에서 1215 RPM), 펠렛을 건드리지 않고 가능한 한 많은 상청액을 흡인하였다. 튜브를 와류시켜 세포 펠렛을 제거하고 RPMI+10% FBS+펜/스트랩 (~1 ml / 10 ml 시작하는 전혈량)에서 세포를 재현탁시켰다. 60 µl 샘플을 600 µl VersaLyse 시약 (Beckman Coulter Cat# A09777)을 갖는 샘플 바이알 (Beckman Coulter) 내로 피펫팅하고 10-15초 동안 부드럽게 볼텍싱하였다. 샘플을 10분 동안 실온에서 10분 동안 배양하고 다시 혼합한 후 계수하였다. 세포 현탁액을 PBMC 세포형 (1:11의 희석 인자가 다른 파라미터를 이용하여 보관되었음)을 이용하여 Vice11 XR 세포 생존력 분석기 (Beckman Coulter) 상에서 계수하였다. 생존 세포/ml 및 생존력을 기록하였다. 세포 현탁액을 1 x 10⁷ 생존 PBMC/ RPMI+ 10% FBS+펜/스트랩 중에서의 ml로 희석하였다.

[1111] 세포를 50 μ l/웰의 96-웰 조직 배양판 (Falcon Microtest)에 5 x 10⁵로 플레이팅하였다. RPMI+10% FBS+펜/스트랩에 희석된 50 μ l/웰의 2x 농도 올리고/대조군을 실험 템플레이트 (100 μ L/웰 총)에 따라 부가하였다. 플레이트를 웨이커에 위치시키고, 약 1분간 혼합하도록 하였다. 37℃; 5% CO₂에서 24시간 동안 배양한 후, 플레이트를 400 x g에서 10분 동안 원심분리한 다음 MSD 사이토카인 검정 (즉 인간 IL-6, IL-10, IL-8 및 MCP-1)을 위해 상청액을 제거하였다.

[1112] 실시예 24: GalNAc₃-1 콘주게이트된 ASO를 위한 hPBMC 검정에서의 전염증 효과의 평가

[1113] 표 30에 열거된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ASO)에 대해 실시예 23에서 기재된 프로토콜을 사용하여 hPBMC 검정에서의 전염증 효과를 평가하였다. ISIS 353512는 검정에서의 IL-6 방출에 대한 고반응군인 것으로 알려진 내부 표준이다. hPBMC를 신선한, 지원된 공여체로부터 단리하고 0, 0.0128, 0.064, 0.32, 1.6, 8, 40 및 200 μ M 농도의 ASO로 처리하였다. 24시간 처리 후, 사이토카인 수준을 측정하였다.

[1114] IL-6의 수준을 일차 관독으로서 사용하였다. EC₅₀ 및 E_{max}를 표준 절차를 이용하여 계산하였다. 결과는 두 공여체로부터 E_{max}/EC₅₀의 평균 비로서 표현되고 "E_{max}/EC₅₀"로 나타내어진다. 더 낮은 비율은 전염증 반응에서 상대적 감소를 가리키고 더 높은 비율은 전염증 반응에서 상대적 증가를 가리킨다.

[1115] 시험 화합물과 관련하여, 가장 낮은 전염증 화합물은 PS/PO 연결된 ASO (ISIS 616468)였다. GalNAc₃-1 콘주게이트된 ASO인 ISIS 647535는 그의 비-콘주게이트된 대응물 ISIS 304801보다 약간 덜 전염증이었다. 이들 결과는, 일부 PO 연결의 혼입이 전염증 반응을 감소시키며 GalNAc₃-1 콘주게이트의 부가가 화합물을 더 전염증성으로 만들며 전염증 반응을 감소시킬 수 있음을 가리킨다. 따라서, 당업자라면 혼합된 PS/PO 연결 및 GalNAc₃-1 콘주게이트 모두를 포함하는 안티센스 화합물이 GalNAc₃-1 콘주게이트를 갖거나 갖지 않는 완벽한 PS 연결된 안티센스 화합물과 비교하여 더 낮은 전염증 반응을 생성할 것임을 예상할 것이다. 이들 결과는, GalNAc₃-1 콘주게이트된 안티센스 화합물, 특히 감소된 PS 함량을 갖는 화합물이 덜 전염증이라는 것을 보여준다.

[1116] 함께, 이들 결과는, GalNAc₃-1 콘주게이트된 화합물, 특히 감소된 PS 함량을 갖는 화합물이 GalNAc₃-1 콘주게이트가 없는 대응되는 완전한 PS 안티센스 화합물보다 더 높은 용량으로 투여될 수 있음을 제시한다. 이들 화합물의 경우 반감기가 실질적으로 상이할 것으로 예상되지 않으므로, 그러한 더 높은 투여는 덜 빈번한 투여를 야기할 것이다. 사실상 그러한 투여는 훨씬 덜 빈번할 수 있는데, GalNAc₃-1 콘주게이트된 화합물이 더 강하고(실시예 20-22 참고), 화합물의 농도가 효능에 기초하여 원하는 수준 이하로 떨어지면 재-투여가 필요하기 때문이다.

[1117] 표 30

[1118] 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	표적	서열 번호
ISIS 104838	G _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} A _{es} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	TNF α	2300
ISIS 353512	T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{es} G _{es} G _e	CRP	2301
ISIS 304801	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	ApoC III	2296
ISIS 647535	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	ApoC III	2297
ISIS 616468	A _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{eo} T _{eo} T _{es} A _{es} T _e	ApoC III	2296

[1119] 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 나타내고; "d"는 β -D-2'-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; "k"는 6'-(S)-CH₃ 이환식 뉴클레오시드 (예를 들면 cEt)를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 상첨자 "m"은 5-메틸시토신을 나타낸다. "A_{do}-GalNAc₃-1_a"는, 명시된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 부착된 실시예 9에 나타난 구조 GalNAc₃-1를 갖는 콘주게이트를 가리킨다.

다.

표 31

hPBMC 검정에서 ApoC III를 표적으로 하는 ASO의 전염증 효과

ASO	EC ₅₀ (μ M)	E _{max} (μ M)	E _{max} /EC ₅₀	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
ISIS 353512 (고 반응군)	0.01	265.9	26,590	없음	PS/20	2301
ISIS 304801	0.07	106.55	1,522	없음	PS/20	2296
ISIS 647535	0.12	138	1,150	GalNAc₃-1	PS/20	2297
ISIS 616468	0.32	71.52	224	없음	PS/PO/20	2296

실시예 25: 시험관내에서 인간 ApoC III를 표적으로 하는 GalNAc3-1 콘주게이트된 변형된 ASO의 효과

상기 기재된 ISIS 304801 및 647535를 시험관내에서 시험하였다. 웰당 25,000 세포의 밀도로 형질전환 마우스 유래의 일차 간세포 세포를 0.03, 0.08, 0.24, 0.74, 2.22, 6.67 및 20 μ M 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리하였다. 대략 16시간의 처리 기간 후, RNA를 상기 세포로부터 분리하고 mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해 측정하고 hApoC III mRNA 수준을, 리보그린에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정하였다.

IC₅₀을 표준 방법을 사용하여 계산하였고 그 결과가 표 32에서 제시되어 있다. 예시된 바와 같이, 대조군 ISIS 304801과 비교하여 ISIS 647535로 처리된 세포에서 비교할만한 효능이 관찰되었다.

표 32

일차 간세포에서 인간 ApoC III를 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	IC ₅₀ (μ M)	3' 콘주게이트	뉴클레오사이드간 연결/길이	서열 번호
ISIS 304801	0.44	없음	PS/20	2296
ISIS 647535	0.31	GalNAc₃-1	PS/20	2297

이 실험에서, 생체내에서 관찰된 GalNAc₃-1 콘주게이션의 큰 효능 이점은 시험관내에서 관찰되지 않았다. 시험관내에서 일차 간세포에서의 차후의 자유 흡수 실험은 GalNAc 콘주게이트가 없는 올리고뉴클레오타이드(실시예 60, 82, 및 92 참고)와 비교하여 다양한 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 증가된 효능을 나타내지 않았다.

실시예 26: ApoC III ASO 활성화에 대한 PO/PS 연결의 효과

인간 ApoC III 형질전환 마우스에게 25 mg/kg의 ISIS 304801, 또는 ISIS 616468 (모두 상기에 기재됨)를 1회 복강내로 주사하거나 PBS 처리된 대조군은 2주간 주당 1회 주사하였다. 처리 그룹은 3마리의 동물로 구성되었고 대조군 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 처리 전에 뿐만 아니라 마지막 용량 후에, 혈액을 각 마우스로부터 채혈하고 혈장 샘플을 분석하였다. 마우스를 마지막 투여 72시간 후에 희생시켰다.

샘플을 수집하고 상기에서 기재된 바와 같이(실시예 20)간에서의 ApoC III 단백질 수준을 분석하였다. 이들 분석으로부터의 데이터가 하기 표 33에 나타나 있다.

이들 결과는 전체 PS (ISIS 304801) 대비 링에서 PO/PS (ISIS 616468)를 갖는 안티센스 화합물의 효능 감소를 보여준다.

표 33

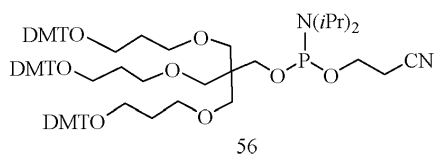
[1136] 인간 ApoC III 형질전환 마우스에서 ApoC III 단백질 수준에 대한 ASO 처리의 효과

ASO	투여 (mg/kg)	% PBS	3' 콘주게이트	뉴클레오타이드간 연결/길이	서열 번호
PBS	0	99	-	--	
ISIS 304801	25 mg/kg/wk 2주 동안	24	없음	전체 PS	2296
ISIS 616468	25 mg/kg/wk 2주 동안	40	없음	14 PS/6 PO	2296

[1137]

[1138] 실시예 27: 화합물 56

[1139] 화합물 56은 Glen Research사부터 상업적으로 이용가능하거나 문헌[Shchepinov 등, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4447-4454]에 의해 보고된 공개된 과정에 따라 제조할 수 있다.

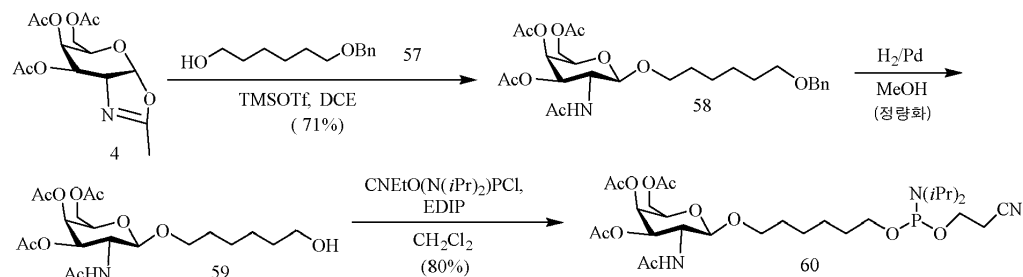


[1140]

[1141] 실시예 28: 화합물 60의 제조

[1142] 화합물 4를 실시예 2에서 예시된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 57는 상업적으로 이용가능하다. 화합물 60을 구조적 분석에 의해 확인하였다.

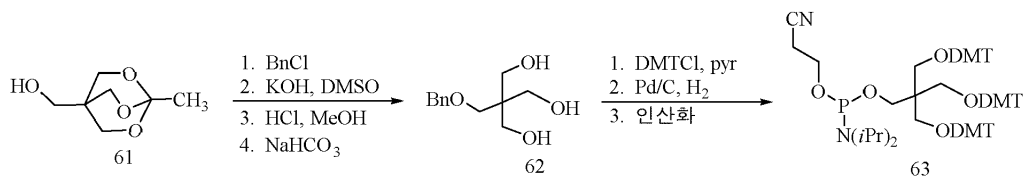
[1143] 화합물 57은 대표적인 것으로 여겨지며, 소정의 조성물을 갖는 포스포르아미다이트를 제조하는데 사용될 수 있는 본 명세서에서 제공된 것들을 포함하나 이제 제한되지 않는 다른 모노보호된 치환된 또는 비치환된 알킬 디올로서 제한되는 것으로 의도되지 않는다.



[1144]

[1145] 실시예 29: 화합물 63의 제조

[1146] 화합물 61 및 62는 하기에 보고된 것들과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다: Tober *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 3, 566-577; and Jiang *et al.*, *Tetrahedron*, 2007, 63(19), 3982-3988.



[1147]

[1148] 대안적으로, 화합물 63을 Kim *et al.*, *Synlett*, 2003, 12, 1838-1840; 및 Kim *et al.*, 공개된 PCT 국제 출원, WO 2004063208에 의해 과학 및 특허 문헌에 보고된 것과 유사한 과정을 이용하여 제조한다.

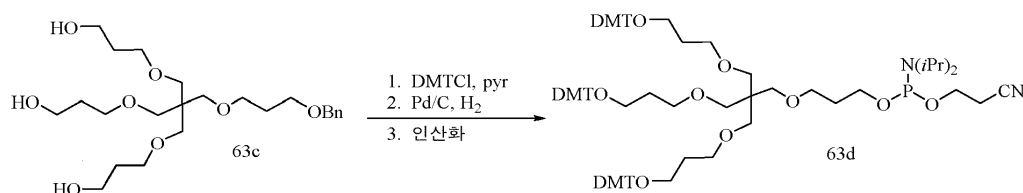
[1149] 실시예 30: 화합물 63b의 제조

[1150] 화합물 63a를 하기에 의해 보고된 것들과 유사한 과정을 이용하여 제조한다: Hanessian *et al.*, *Canadian Journal of Chemistry*, 1996, 74(9), 1731-1737.



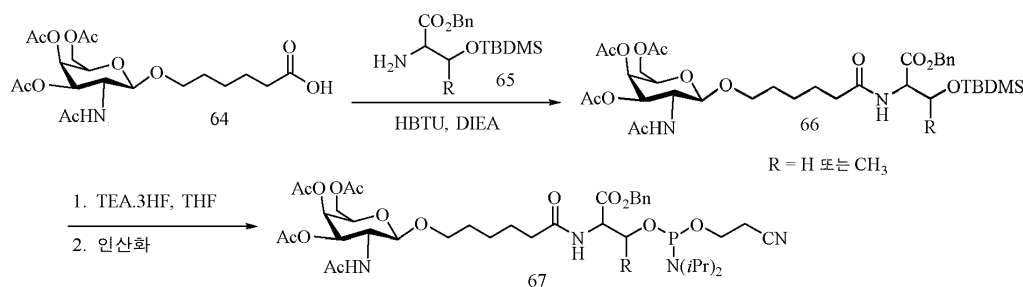
실시예 31: 화합물 63d의 제조

화합물 63d를 Chen 등, *Chinese Chemical Letters*, 1998, 9(5), 451-453에 의해 보고된 것들과 유사한 과정을 이용하여 제조한다.



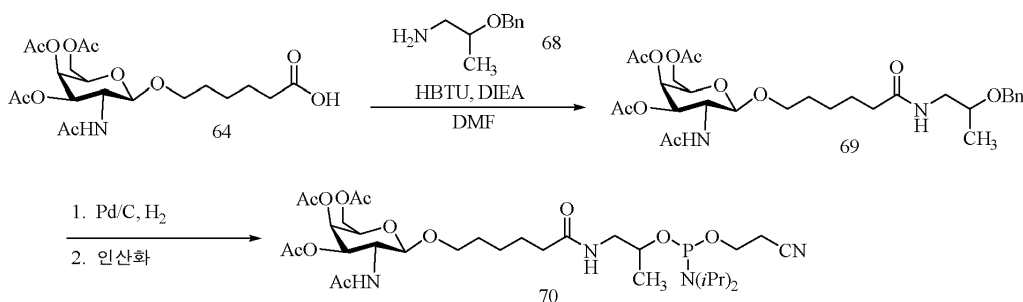
실시예 32: 화합물 67의 제조

화합물 64를 실시예 2에서 예시된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 65는 Or 등, 공개된 PCT 국제 출원, WO 2009003009에 의해 보고된 것들과 유사한 과정을 이용하여 제조된다. 화합물 65에 대해 사용된 보호기는 대표적인 것을 의미하며, 사용될 수 있는 본원 명세서에 제시된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 보호기로서 제한되지 않는 것으로 의도된다.



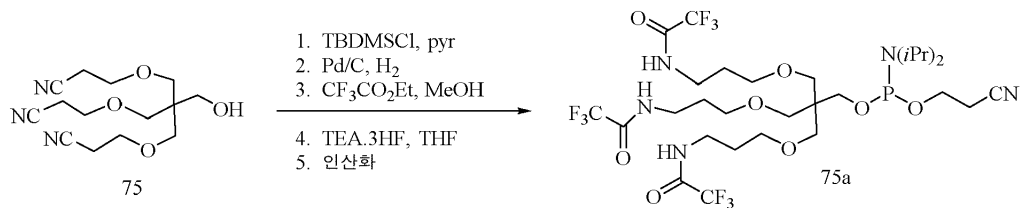
실시예 33: 화합물 70의 제조

화합물 64를 실시예 2에서 예시된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 68는 상업적으로 이용가능하다. 화합물 68에 대해 사용된 보호기는 대표적인 것을 의미하며, 사용될 수 있는 본원 명세서에서 제공된 것들 것 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 보호기로서 제한되는 것으로 의도되지 않는다.



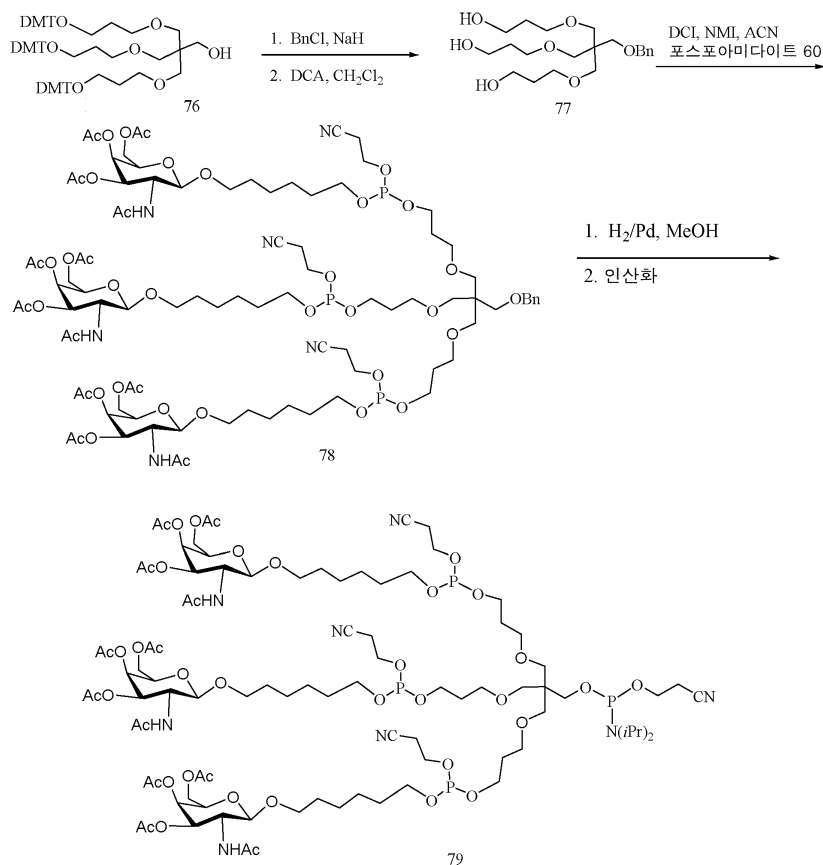
실시예 34: 화합물 75a의 제조

화합물 75를 Shchepinov 등, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4447-4454에 의해 공개된 과정을 이용하여 제조한다.



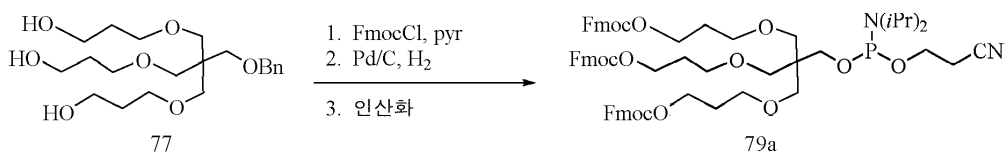
실시예 35: 화합물 79의 제조

화합물 76을 Shchepinov *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4447-4454에 의해 공개된 과정을 이용하여 제조하였다.

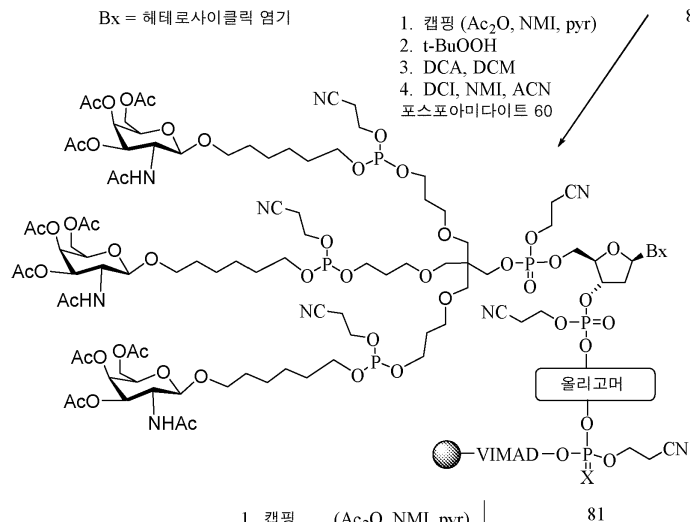
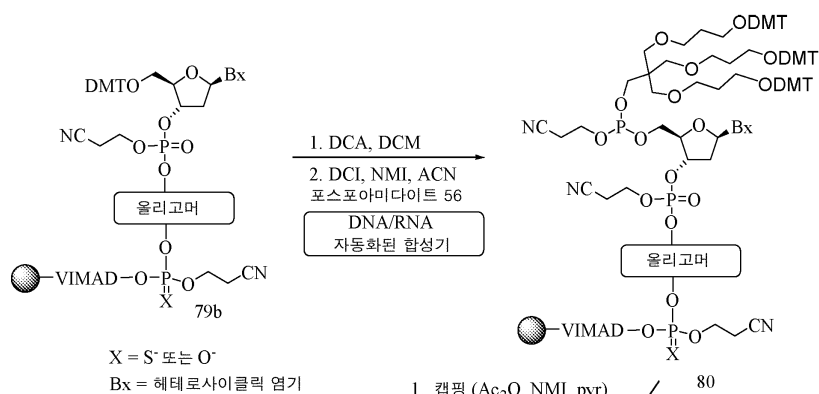


실시예 36: 화합물 79a의 제조

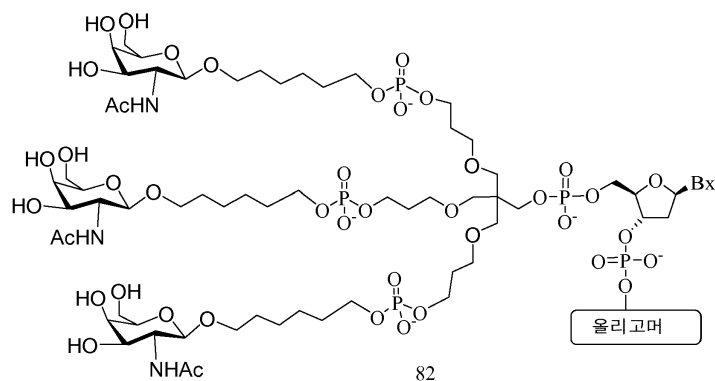
화합물 77은 실시예 35에서 예증된 절차에 따라 준비된다.



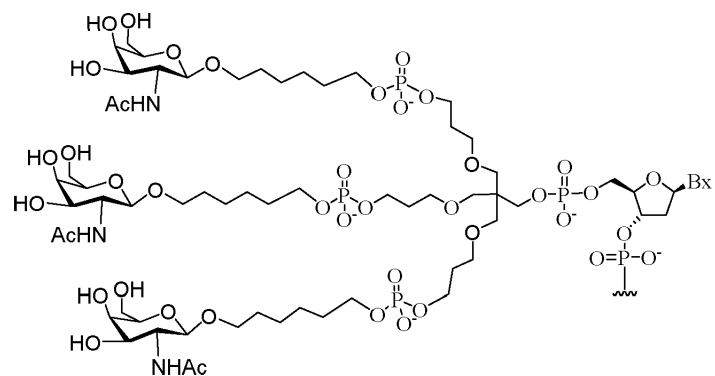
실시예 37: 고체 지지체를 통해 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 Ga1NAc₃-2 콘주게이트를 포함하는 콘주게이트된 올리고머 화합물 82의 일반적인 제조 방법 (방법 I)



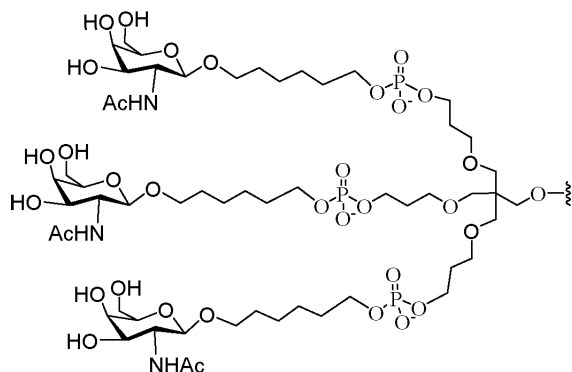
1. 캡핑 (Ac₂O, NMI, pyr)
2. t-BuOOH
3. 톨루엔 중 20% Et₂NH (v/v)
4. NH₄, 55 °C,



여기서 Ga1NAc₃-2는 하기 구조를 갖는다:



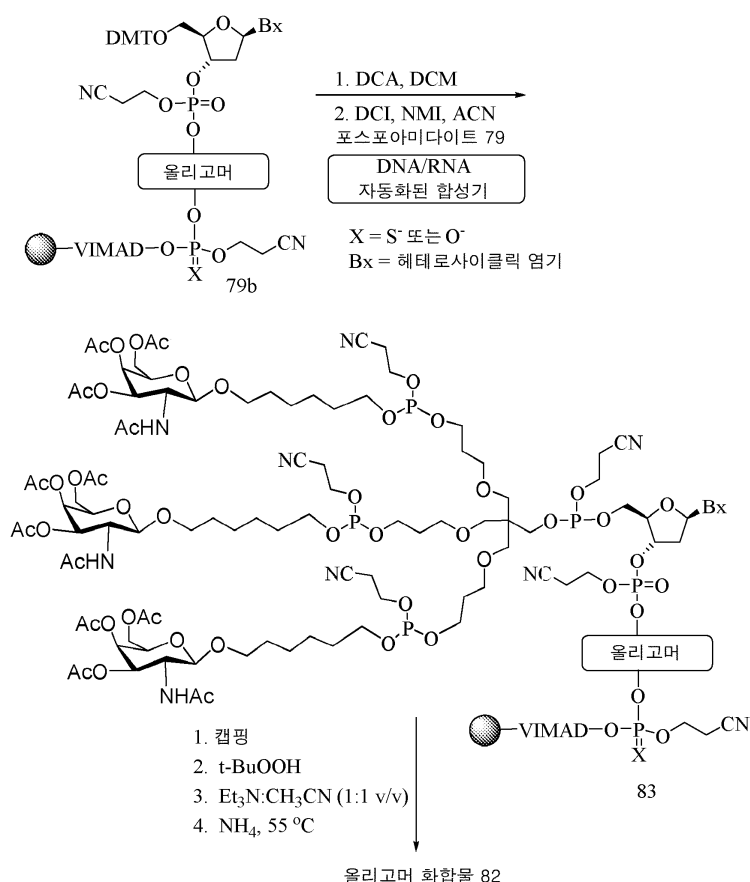
[1175] 콘주게이트 그룹 $\text{GalNAc}_3\text{-2}$ 의 GalNAc_3 클러스터 부분 ($\text{GalNAc}_3\text{-2}_a$)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 여기서 $\text{GalNAc}_3\text{-2}$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[1176]

[1177] VIMAD-결합된 올리고머 화합물 79b를 하기에 대한 표준 과정을 이용하여 제조하였다: 자동화된 DNA/RNA 합성 (참고: Dupouy *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3623-3627 참고). 포스포르아미다이트 화합물 56 및 60을 각각 실시예 27 및 28에 예시된 과정에 따라 제조하였다. 예증된 포스포르아미다이트는 대표적인 것으로 여겨지며, 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 콘주게이트 그룹을 갖는 올리고머 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 본 명세서에서 제공된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 포스포르아미다이트 빌딩 블록으로 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 고체 지지체에 부가된 포스포르아미다이트의 순서 및 양은 임의의 소정의 순서 및 조성을 갖는 본원에서 기재된 올리고머 화합물을 제조하기 위해 조정될 수 있다.

[1178] 실시예 38: 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 $\text{GalNAc}_3\text{-2}$ 콘주게이트를 포함하는 올리고머 화합물 82의 대안적인 제조 방법 (방법 II)



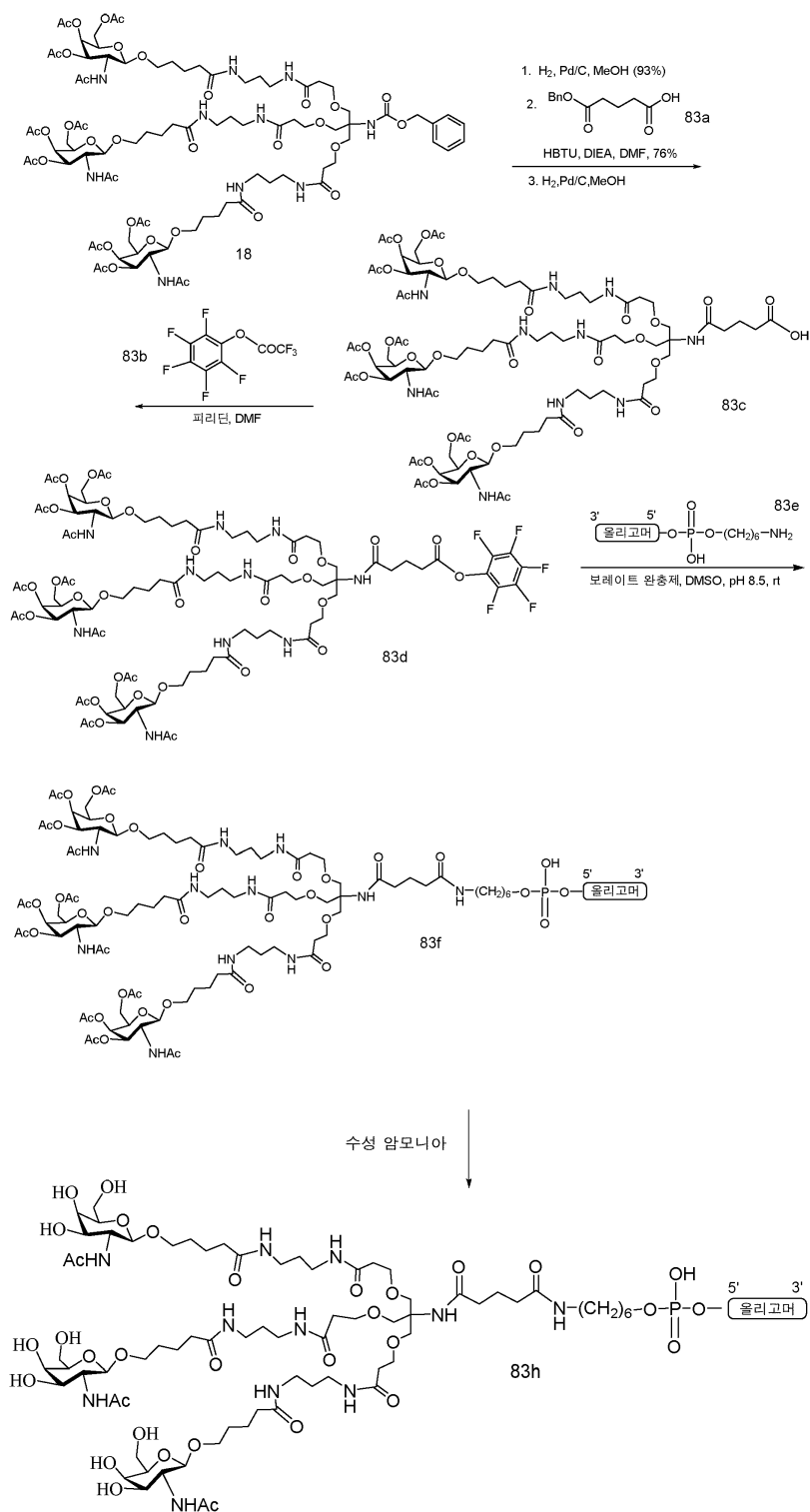
[1179]

[1180] VIMAD-결합된 올리고머 화합물 79b를 하기에 대한 표준 과정을 이용하여 제조하였다: 자동화된 DNA/RNA 합성 (참고: Dupouy *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3623-3627). $\text{GalNAc}_3\text{-2}$ 클러스터 포스포르아미다이트

트인 화합물 79를 실시예 35에 예시된 과정에 따라 제조하였다. 이 대안적인 방법은 합성의 최종 단계에서 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-2 콘주게이트의 올리고머 화합물에의 1-단계 설치를 허용한다. 예시된 포스포르아미다이트는 대표적인 것으로 여겨지며, 5' 말단에 포스포디에스테르 콘주게이트를 갖는 올리고머 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 본 명세서에서 제공된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 포스포르아미다이트 빌딩 블록으로서 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 고체 지지체에 부가된 포스포르아미다이트의 순서 및 양은 임의의 소정의 순서 및 조성을 갖는 본원에서 기재된 올리고머 화합물을 제조하기 위해 조정될 수 있다.

[1181]

실시예 39: 고체 지지체를 통한 5' 말단에 (5' 말단 부착을 위해 변형된 GalNAc₃-1) GalNAc₃-3 콘주게이트를 포함하는 올리고머 화합물 83h의 일반적인 제조 방법



[1182]

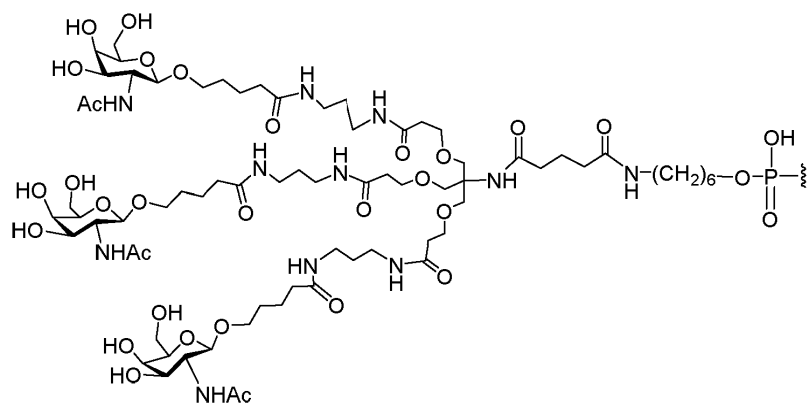
[1183]

[1184]

화합물 18를 실시예 4에서 예시된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 83a 및 83b는 상업적으로 이용가능하다. 포

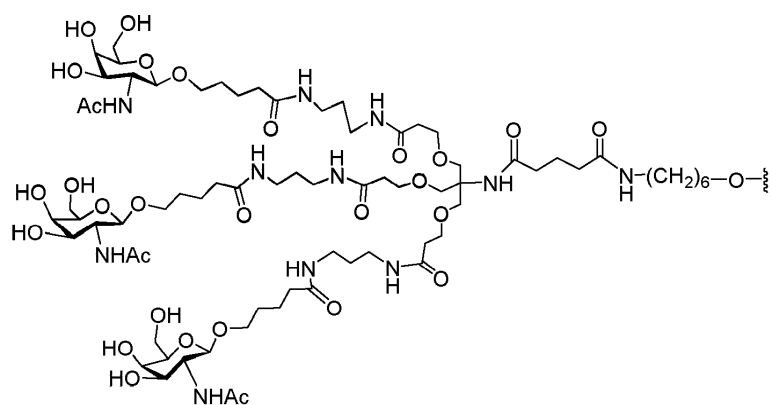
스포디에스테르 연결된 핵시아민을 포함하는 올리고머 화합물 83e를 표준 올리고뉴클레오타이드 합성 과정을 이용하여 제조하였다. 암모니아수를 이용한 상기 보호된 올리고머 화합물의 처리는 5'-GalNAc₃-3 콘주게이트된 올리고머 화합물 (83h)을 제공하였다.

[1185] 여기서 GalNAc₃-3는 하기 구조를 갖는다:



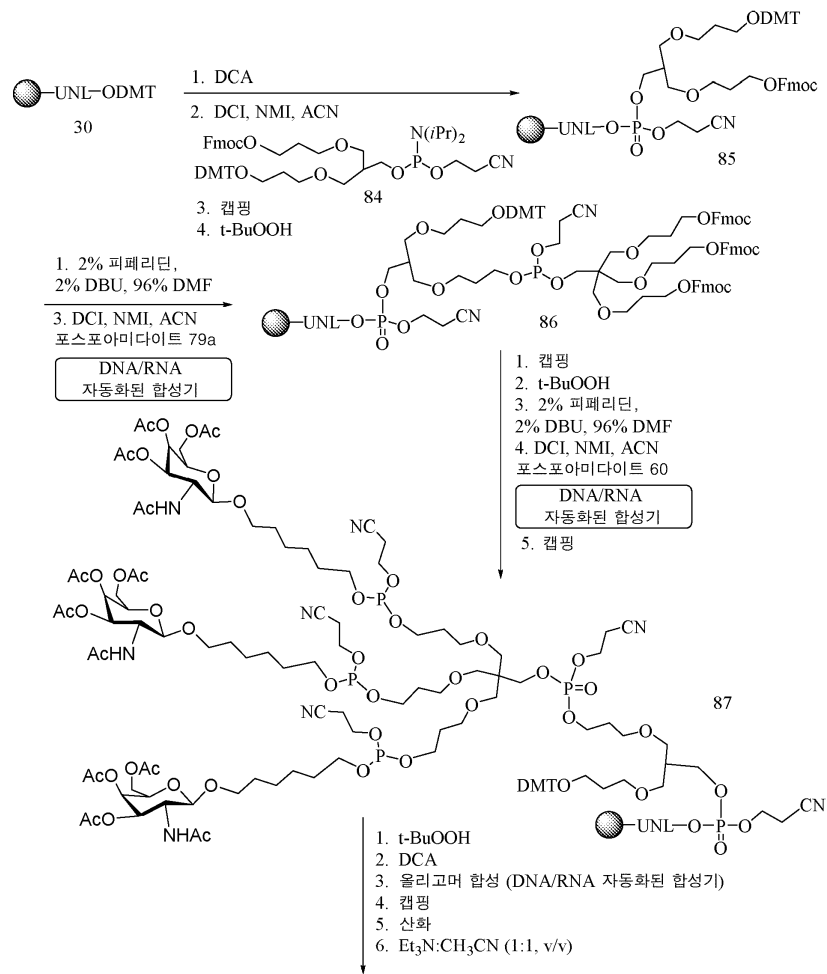
[1186]

[1187] 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-3의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-3_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 여기서 GalNAc₃-3는 하기 화학식을 갖는다:

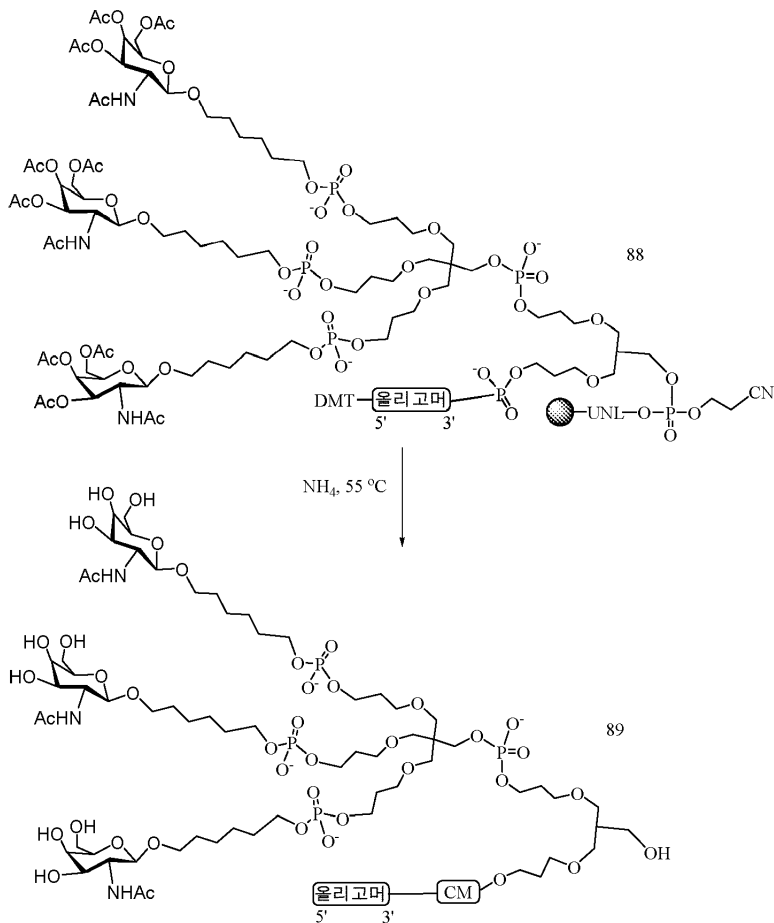


[1188]

[1189] 실시예 40: 고체 지지체를 통해 3' 말단에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-4 콘주게이트를 포함하는 올리고머 화합물 89의 일반적인 제조 방법

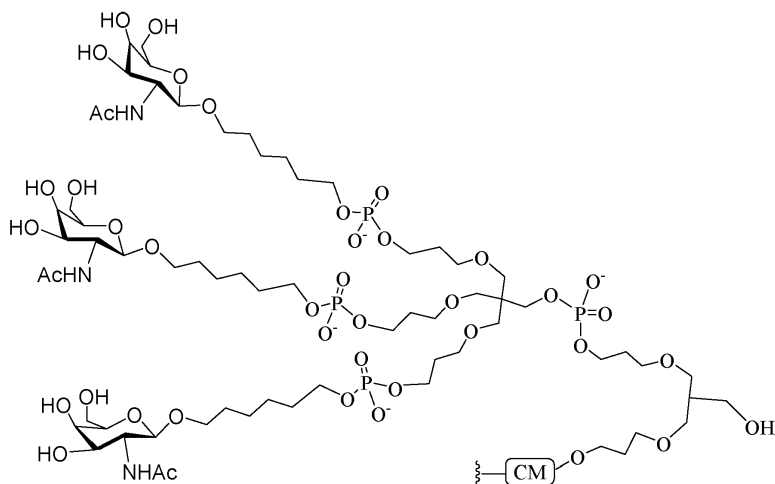


[1190]



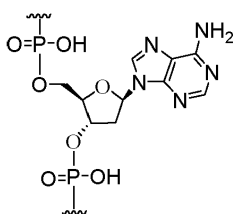
[1191]

[1192] 여기서 $\text{GalNAc}_3\text{-4}$ 는 하기 구조를 갖는다:



[1193]

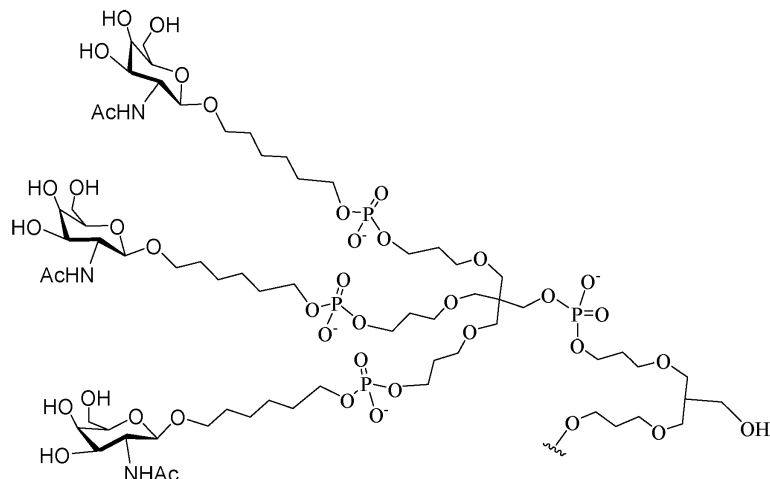
[1194] 여기서 CM은 절단가능 모이어티이다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 아래와 같다:



[1195]

[1196] 콘주게이트 그룹 $\text{GalNAc}_3\text{-4}$ 의 GalNAc_3 클러스터 부분 ($\text{GalNAc}_3\text{-4}_a$)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양

한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 여기서 GalNAc_3 -4는 하기 화학식을 갖는다:



[1197]

[1198] 보호된 Unylinker 작용화된 고체 지지체 화합물 30은 상업적으로 이용가능하다. 화합물 84는 문헌에 의해 보고된 것과 유사한 과정을 이용하여 제조된다: (Shchepinov 등, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4447-4454; Shchepinov 등, *Nucleic Acids Research*, 1999, 27, 3035-3041; 및 Horner 등, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25, 4842-4849 참고).

[1199] 포스포라미다이트 빌딩 블록, 화합물 60 및 79a를 실시예 28 및 36에 예시된 과정에 따라 제조한다. 예시된 포스포라미다이트는 대표적인 것으로 여겨지며, 소정의 순서 및 조성으로 3' 말단에 포스포디에스테르 연결된 콘주게이트를 갖는 올리고머 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 다른 포스포라미다이트 빌딩 블록로서 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 고체 지지체에 부가된 포스포라미다이트의 순서 및 양은 임의의 소정의 순서 및 조성을 갖는 본원에서 기재된 올리고머 화합물을 제조하기 위해 조정될 수 있다.

[1200] 실시예 41: 고체상 기술을 통해 5' 위치에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc_3 -2 (실시예 37 참고, Bx는 아데닌임) 콘주게이트를 포함하는 ASO의 일반적인 제조 방법(ISIS 661134의 제조)

[1201] 달리 언급되지 않으면, 올리고머 화합물의 합성을 위해 사용된 모든 시약 및 용액은 상업적 공급원으로부터 구매된다. 표준 포스포라미다이트 빌딩 블록 및 고체 지지체는, 예를 들면 T, A, G, 및 ¹⁸C 잔기를 포함하는 뉴클레오시드 잔기의 혼입을 위해 사용된다. 사용된 포스포라미다이트 화합물 56 및 60을 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc_3 -2 콘주게이트를 합성하기 위해 사용하였다. 무수 아세트니트릴 중의 포스포라미다이트의 0.1 M 용액을 β -D-2'-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-MOE에 사용하였다.

[1202] ASO 합성을 칼럼 내에 패키징된 VIMAD 고체 지지체 (110 $\mu\text{mol/g}$, Guzaev *et al.*, 2003) 상의 포스포라미다이트 커플링 방법에 의해 ABI 394 합성기 (1-2 μmol 크기) 또는 GE Healthcare Bioscience ÄKTA 올리고파일럿 합성기 (40-200 μmol 크기) 상에서 수행하였다. 커플링 단계의 경우, 포스포라미다이트를 고체 지지체의 초기 로딩에 대해 4배 과량으로 전달하였고, 포스포라미다이트 커플링을 10분 동안 수행하였다. 다른 모든 단계들은 제조자에 의해 공급된 표준 프로토콜을 따랐다. 톨루엔 중의 6% 디클로로아세트산 용액을 뉴클레오타이드의 5'-하이드록실 그룹으로부터 디메톡시트리틸 (DMT) 그룹을 제거하는데 사용하였다. 무수 CH_3CN 중의 4,5-디시아노이미다졸 (0.7 M)을 커플링 단계 동안에 활성화제로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 연결을 3분의 접촉 시간 동안에 1:1 피리딘/ CH_3CN 중의 크산탄 하이드라이드의 0.1 M 용액을 이용한 황화에 의해 도입하였다. 6% 물을 함유하는 CH_3CN 중의 20% *tert*-부틸하이드로퍼옥사이드의 용액을 산화제로서 사용하여 12분의 접촉 시간으로 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결을 제공하였다.

[1203] 원하는 서열이 조립된 후, 시아노에틸 포스페이트 보호기를 45분의 접촉 시간으로 톨루엔 (v/v) 중의 20% 디에틸아민을 이용하여 탈보호시켰다. 상기 고체-지지체 결합된 ASO를 암모니아수 (28-30 중량 %)에 현탁시키고 55에서 6시간 동안 가열하였다.

[1204] 그리고 나서, 미결합된 ASO를 여과하고 암모니아를 가열로 제거하였다. 잔류물을 강한 음이온 교환 칼럼 상에서

준을 PBS-처리된 대조군에 대해 정규화하기 전에 총 RNA에 대해 결정하였다(리보그린을 이용하여). 아래의 결과는 PBS-처리된 대조군에 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 제시되어 있고, "PBS %"로서 표시되어 있다. ED₅₀은 전에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 측정되었고 아래에서 제공된다.

[1220] 표 35에 예시된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리는 SRB-1 mRNA 수준을 용량-의존적 방식으로 낮추었다. 사실상, 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-2 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 661134) 또는 3' 말단에 연결된 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 651900)는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 440762)와 비교하여 실질적인 효능 개선을 나타내었다. 게다가, 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-2 콘주게이트를 포함하는 ISIS 661134는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ISIS 651900과 비교하여 효능이 동등하였다.

[1221] 표 35

[1222] SRB-1을 표적으로 하는 GalNAc₃-1 또는 GalNAc₃-2를 함유하는 ASO

ISIS 번호	투여 (mg/kg)	SRB-1 mRNA 수준 (% PBS)	ED ₅₀ (mg/kg)	콘주게이트	서열 번호
PBS	0	100	--	--	
440762	0.2	116	2.58	콘주게이트 없음	2298
	0.7	91			
	2	69			
	7	22			
	20	5			
651900	0.07	95	0.26	3' GalNAc ₃ -1	2299
	0.2	77			
	0.7	28			
	2	11			
	7	8			
661134	0.07	107	0.25	5' GalNAc ₃ -2	2302
	0.2	86			
	0.7	28			
	2	10			
	7	6			

[1223]

[1224] 3' GalNAc₃-1 및 5' GalNAc₃-2에 대한 구조는 실시예 9 및 37에 앞서 기술되었다.

[1225] 약동학 분석 (PK)

[1226] 고용량 그룹 (7 mg/kg)으로부터의 ASO의 PK를 조사하고 실시예 20에 예시된 것과 동일한 방식으로 평가하였다. 간 샘플을 민싱하고(minced) 표준 프로토콜을 사용하여 추출하였다. 661134 (5' GalNAc₃-2) 및 ISIS 651900 (3' GalNAc₃-1)의 전장 대사물을 확인하고 이들의 질량을 고분해능 질량 분광분석법 분석에 의해 확인하였다. 상기 결과는 5' 말단에 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-2 콘주게이트를 포함하는 ASO (ISIS 661134)에 대해 검출된 주요 대사물이 ISIS 440762였음을 보여주었다 (데이터 도시되지 않음). 검출가능한 수준에서 추가의 대사물이 관찰되지 않았다. 그의 대응물과 달리, 표 23a에서 이전에 보고된 것과 유사한 추가의 대사물이 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 갖는 ASO에 대해 관찰되었다(ISIS 651900). 이들 결과는, 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-1 또는 GalNAc₃-2 콘주게이트를 갖는 것이 그것의 효능을 없애지 않고 ASO의 PK 프로파일을 개선할 수 있음을 제시한다.

[1227] 실시예 44: SRB-1을 표적화하는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ASO (실시예 9 참고)의 안티센스 억제에 대한 PO/PS 연결의 효과

[1228] 각각 SRB-1을 표적화하는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ISIS 655861 및 655862를 대상으로 단일 투여 연구에서 마우스에서 SRB-1을 억제하는 이들의 능력을 시험하였다. 모 비콘주게이트된 화합물인 ISIS 353382를 비교를 위해 연구에 포함시켰다.

[1229] ASO는 5-10-5 MOE 겹머이며, 상기 겹 영역은 10개의 2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하고 각 윙 영역은 5개의

2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. ASO를 실시예 19에서 앞서 예시된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였고 이는 하기 표 36에 기술되어 있다.

표 36

SRB-1를 표적화하는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	화학적질	서열 번호
353382 (모체)	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	전체 PS 콘주게이트 없음	2304
655861	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{co} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	GalNAc ₃ -1 콘주게이트를 갖는 전체 PS	2305
655862	G _{es} ^m C _{es} T _{co} T _{co} ^m C _{co} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{es} T _{es} T _{co} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	GalNAc ₃ -1 콘주게이트를 갖는 혼합 PS/PO	2305

하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 상첨자 "m"은 5-메틸시토신을 나타낸다. "GalNAc₃-1"의 구조가 실시예 9에 나타나 있다.

치료

6 주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 353382, 655861, 655862 또는 PBS 처리된 대조군으로 하기에 제시된 투여량으로 피하로 1회 주사하였다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 처리 전에 뿐만 아니라 마지막 용량 후에, 혈액을 각 마우스로부터 채혈하고 혈장 샘플을 분석하였다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). SRB-1 mRNA 수준을 PBS-처리된 대조군에 대해 정규화하기 전에 총 RNA에 대해 결정하였다(리보그린을 이용하여). 아래의 결과는 PBS-처리된 대조군에 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 제시되어 있고, "PBS %"로서 표시되어 있다. ED₅₀은 전에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 측정되었고 아래에서 보고된다.

표 37에서 예시된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리는 PBS 처리된 대조군과 비교하여 용량-의존 방식으로 SRB-1 mRNA 수준을 낮추었다. 사실상, 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 655861 및 655862)는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 353382)와 비교하여 실질적인 효능 개선을 나타내었다. 게다가, 혼합된 PS/PO 연결을 갖는 ISIS 655862는전체 PS (ISIS 655861)와 비교하여 효능 개선을 나타내었다.

표 37

SRB-1을 표적화하는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ASO의 안티센스 억제에 대한 PO/PS 연결의 효과

ISIS 번호	투여 (mg/kg)	SRB-1 mRNA 수준 (% PBS)	ED ₅₀ (mg/kg)	화학적질	서열 번호
PBS	0	100	--	--	
353382 (모체)	3	76.65	10.4	콘주게이트 없는 전체 PS	2304
	10	52.40			
	30	24.95			
655861	0.5	81.22	2.2	GalNAc ₃ -1 콘주게이트를 갖는 전체 PS	2305
	1.5	63.51			
	5	24.61			
	15	14.80			
655862	0.5	69.57	1.3	GalNAc ₃ -1 콘주게이트를 갖는 혼합 PS/PO	2305
	1.5	45.78			
	5	19.70			
	15	12.90			

혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 장기 중량을 또한 평가하였다. 상기 결과는 PBS 대조군과 비교하여 ASO 처리된 마우스에서 트랜스아미나제 수준 (표 38) 또는 장기 중량 (테이터 도시되지

않음)의 상승이 관찰되지 않았음을 예증하였다 (데이터 도시되지 않음). 게다가, 혼합된 PS/PO 연결을 갖는 ASO (ISIS 655862)는 전체 PS (ISIS 655861)와 비교하여 유사한 트랜스아미나제 수준을 나타내었다.

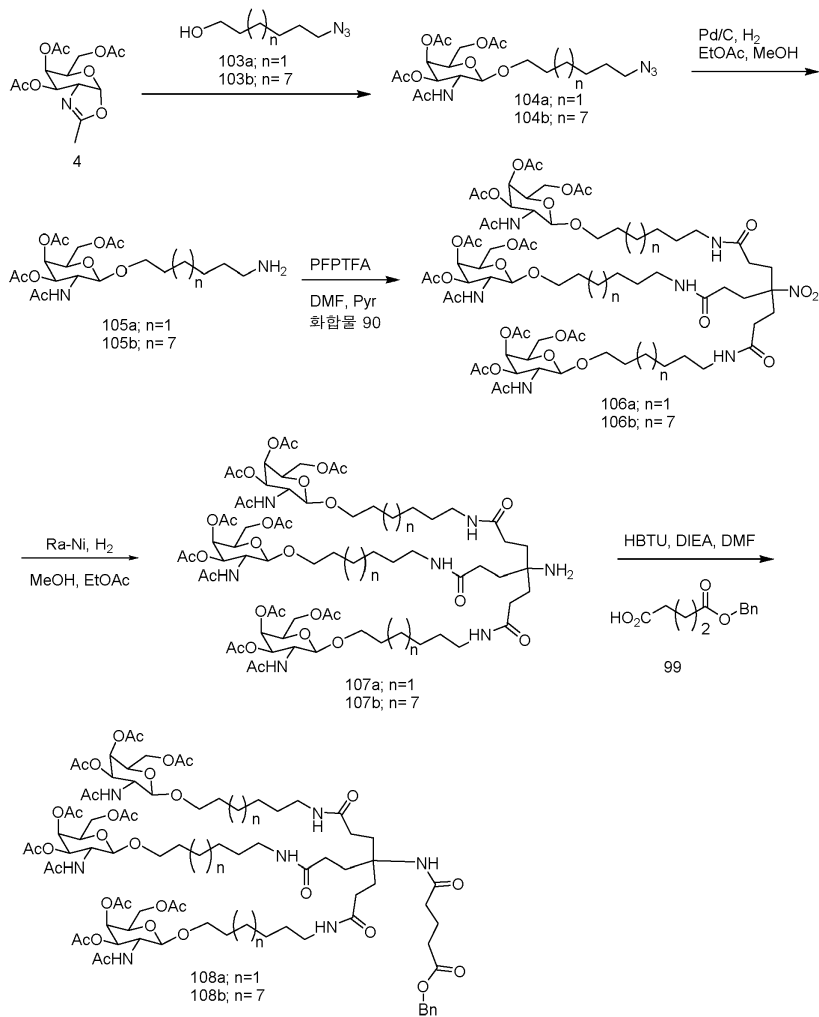
표 38

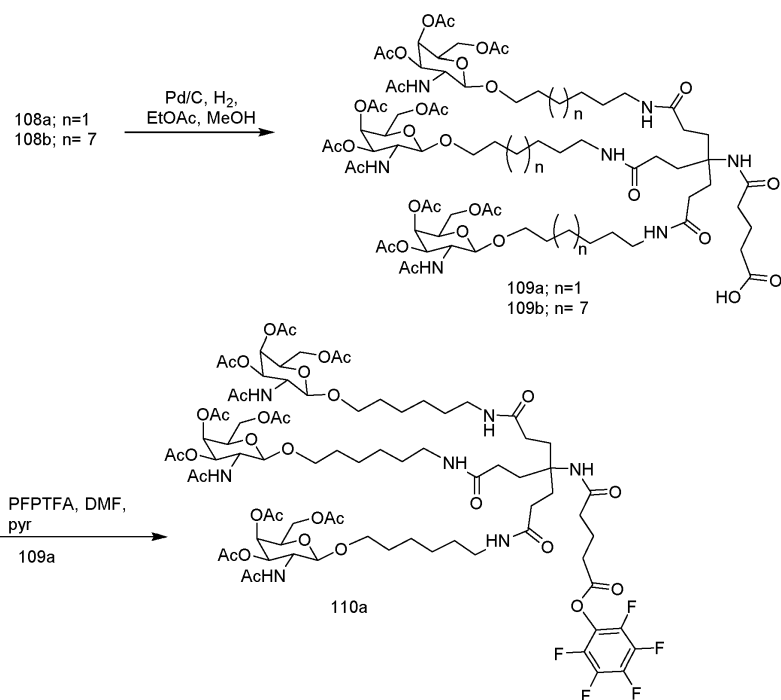
SRB-1를 표적화하는 3' 말단에 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ASO의 트랜스아미나제 수준에 대한 PO/PS 연결의 효과

ISIS 번호	투여 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	화학성질	서열 번호
PBS	0	28.5	65	--	
353382 (모체)	3	50.25	89	콘주게이트 없는 전체 PS	2304
	10	27.5	79.3		
	30	27.3	97		
655861	0.5	28	55.7	GalNAc ₃ -1를 갖는 전체 PS	2305
	1.5	30	78		
	5	29	63.5		
	15	28.8	67.8		
655862	0.5	50	75.5		2305

	1.5	21.7	58.5	GalNAc ₃ -1를 갖는 혼합 PS/PO	
	5	29.3	69		
	15	22	61		

실시예 45: PFP 에스테르, 화합물 110a의 제조





[1248]

[1249]

화합물 4 (9.5g, 28.8 mmol)를 개별적으로 화합물 103a 또는 103b (38 mmol), 및 디클로로메탄 (200 mL) 중 TMSOTf (0.5 eq.) 및 분자체로 처리하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 때, 유기 층을 셀라이트를 통해 여과한 다음 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (2%→10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 >80% 수율로 화합물 104a 및 104b를 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1250]

화합물 104a 및 104b를 화합물 100a-d (실시예 47)와 동일한 조건으로 처리하여>90% 수율로 화합물 105a 및 105b를 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1251]

화합물 105a 및 105b를 화합물 901a-d와 동일한 조건 하에서 화합물 90으로 개별적으로 처리하여, 화합물 106a (80%) 및 106b (20%)를 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1252]

화합물 106a 및 106b를 화합물 96a-d (실시예 47)와 동일한 조건 하에서 처리하여 107a (60%) 및 107b (20%)를 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1253]

화합물 107a 및 107b를 화합물 97a-d (실시예 47)와 동일한 조건 하에서 처리하여, 화합물 108a 및 108b를 40-60% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1254]

화합물 108a (60%) 및 108b (40%)을 화합물 100a-d (실시예 47)와 동일한 조건으로 처리하여, 화합물 109a 및 109b를 >80% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1255]

화합물 109a를 화합물 101a-d (실시예 47)와 동일한 조건 하에서 처리하여, 화합물 110a를 30-60% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다. 대안적으로, 화합물 110b는 화합물 109b로 시작하는 개시되는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

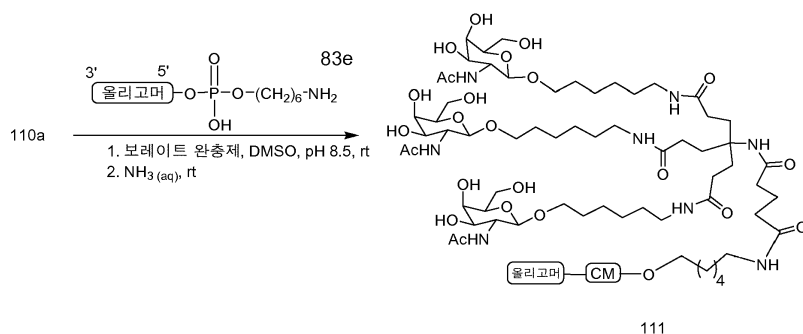
[1256]

실시예 46: PFP 에스테르 (올리고뉴클레오타이드 111)과의 콘주게이션을 위한 일반적인 절차; ISIS 666881 (GalNAc₃-10)의 제조

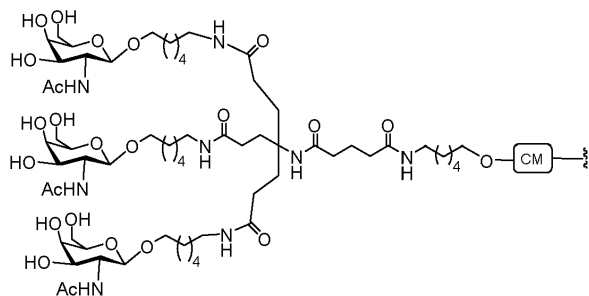
[1257]

5'-핵심아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드를 합성하고 표준 고체상 올리고뉴클레오타이드 과정을 이용하여 정제하였다. 5'-핵심아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드를 0.1 M 나트륨 테트라보레이트, pH 8.5 (200 μL)에 용해시키고 DMSO (50 μL)에 용해된 3 당량의 선택된 PFP 에스테르화된 GalNAc₃ 클러스터를 부가하였다. 만약 PFP 에스테르가 ASO 용액 부가시 침전되면, 모든 PFP 에스테르가 용액 내에 있을 때까지 DMSO를 부가하였다. 반응은 실온에서 약 16시간 혼합 후 완료하였다. 수득한 용액을 12 mL의 물로 희석한 다음 스핀 필터에서 3000 Da의 질량 컷오프로 3000 rpm으로 스핀다운하였다. 이 과정을 2회 반복하여 소분자 불순물을 제거하였다. 그 다음 용액을 동결건조하고 농축된 암모니아수에서 재용해하고 실온에서 2.5시간 동안 혼합한 다음 진공에서 농축하여 대부분

의 암모니아를 제거하였다. 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드를 정제하고 RP-HPLC로 탈염하고 동결건조하여 GalNAc₃ 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드를 제공하였다.



올리고뉴클레오타이드 111은 GalNAc₃-10과 콘주게이트된다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-10의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-10_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 하기 GalNAc₃-10을 이용하여 합성된 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 666881)에서 나타난 바와 같은 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-10 (GalNAc₃-10_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



일반적인 절차에 따라 ISIS 666881을 제조하였다. 5'-핵실아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드 ISIS 660254을 합성하고 표준 고체상 올리고뉴클레오타이드 과정을 이용하여 정제하였다. ISIS 660254 (40 mg, 5.2 μmol)을 0.1 M 나트륨 테트라보레이트, pH 8.5 (200 μL)에 용해시키고 DMSO (50 μL)에 용해된 3 당량의 PFP 에스테르 (화합물 110a)를 추가하였다. PFP 에스테르는 PFP 에스테르를 완전히 용해시키기 위해 추가의 DMSO (600 μL)를 필요로 하는 ASO 용액에 부가시 침전되었다. 상기 반응을 실온에서 16시간 혼합한 후 완료하였다. 상기 용액을 물로 12 mL 총 용적으로 희석하고 스핀 필터에서 3000 Da의 질량 컷오프로 3000 rpm으로 스핀다운하였다. 이 과정을 2회 반복하여 소분자 불순물을 제거하였다. 용액을 동결건조하고 실온에서 2.5시간 동안 혼합하면서 농축된 암모니아수에 재용해한 다음 진공에서 농축하여 대부분의 암모니아를 제거하였다. 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드를 정제하고 RP-HPLC로 탈염하고 동결건조하여 중량으로 90% 수율로 ISIS 666881를 얻었다 (42 mg, 4.7 μmol).

표 38a

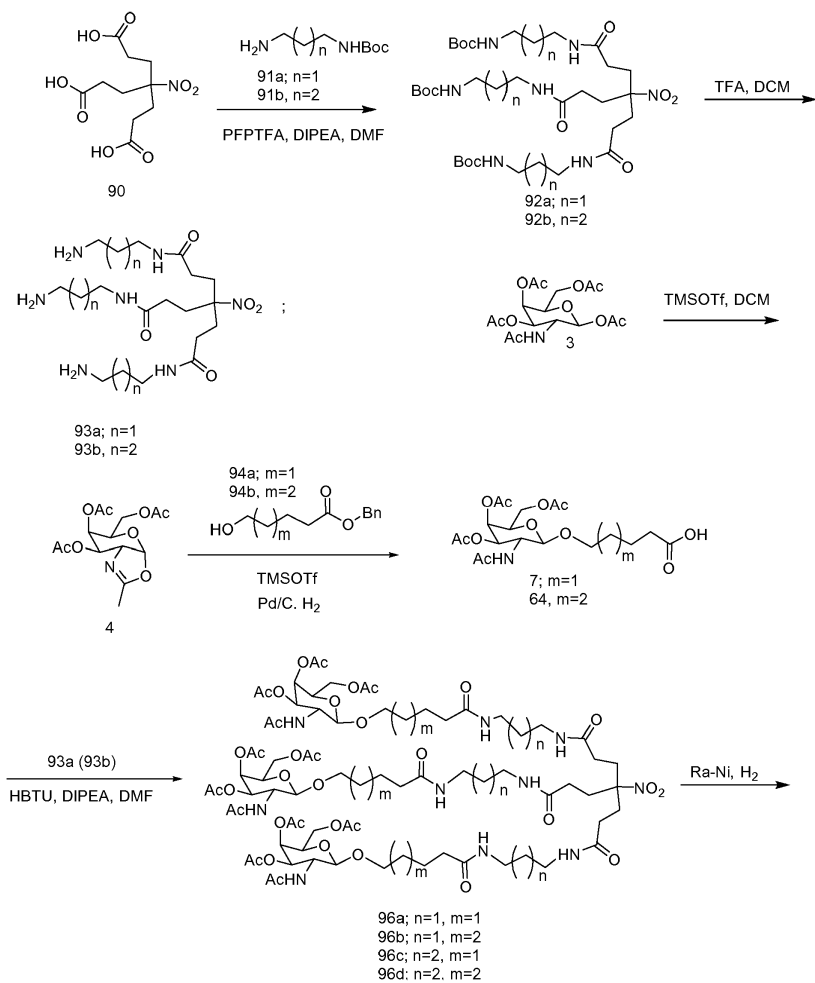
GalNAc₃-10 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드

ASO	서열 (5' 내지 3')	5' 그룹	서열 번호
ISIS 660254	NH ₂ (CH ₂) ₆ -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	핵실아민	2306
ISIS 666881	GalNAc₃-10_a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc₃-10	2306

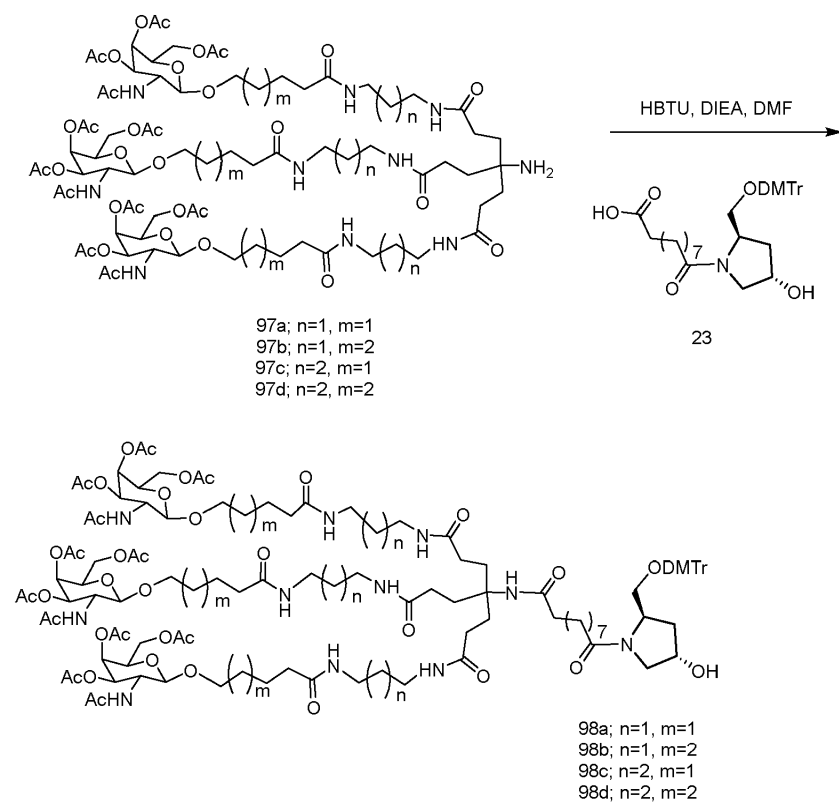
대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고

"o'"은 $-O-P(=O)(OH)-$ 를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

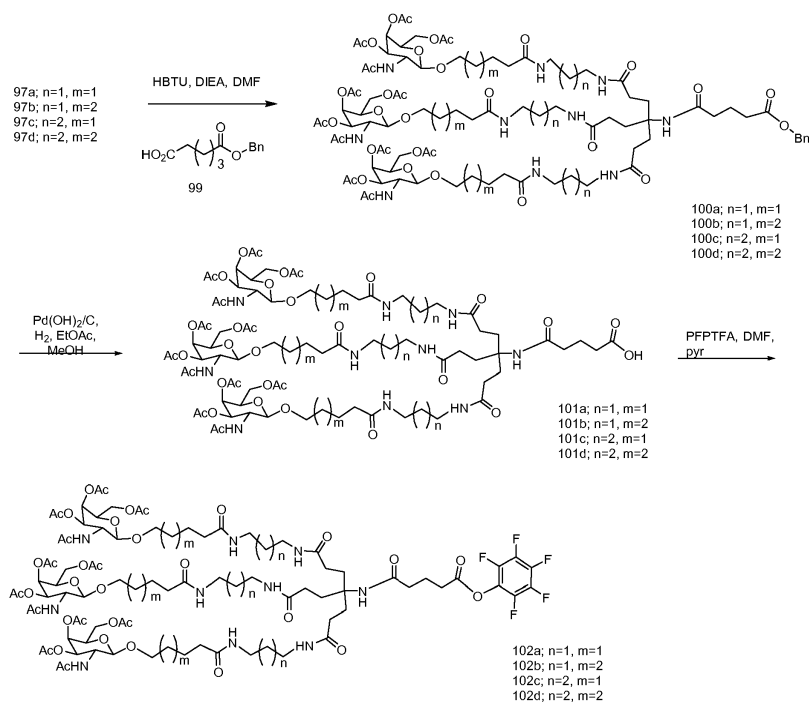
[1266] 실시예 47: GaINAc₃-8을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 102의 제조



[1267]



[1268]



[1269]

[1270]

3가산 90 (4 g, 14.43 mmol)을 DMF (120 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (12.35 mL, 72 mmol)에 용해시켰다. 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세트이트 (8.9 mL, 52 mmol)를 아르곤 하에 적가하고, 반응을 실온에서 30분 동안 교반하였다. Boc-디아민 91a 또는 91b (68.87 mmol)를 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (12.35 mL, 72 mmol)과 함께 부가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이때, DMF를 >75% 감압 하에서 환원시킨 다음 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 단 리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 오일 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토 그래피 (2%→10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 화합물 92a 및 92b를 대략적인 80% 수율로 생성하였다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1271]

화합물 92a 또는 92b (6.7 mmol)를 20 mL의 디클로로메탄 및 20 mL의 트리플루오로아세트산으로 실온에서 16시간 동안 처리하였다. 얻어진 용액을 증발시킨 다음 메탄올에 용해시키고 DOWEX-OH 수지로 30분 동안 처리하였다. 얻어진 용액을 여과하고 오일 감압 하에서 환원하여 화합물 93a 및 93b를 85-90% 수율로 얻었다.

[1272]

화합물 7 또는 64 (9.6 mmol)를 DMF (20 mL) 중의 HBTU (3.7g, 9.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (5 mL)로 15분 동안 처리하였다. 여기에 화합물 93a 또는 93b (3 mmol) 중 하나를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이때, DMF를 >75% 감압 하에서 환원시킨 다음 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 단리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 오일 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (5%→20% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 96a-d를 20-40% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1273]

화합물 96a-d (0.75 mmol)를 개별적으로, 에탄올 (75 mL)에서 3시간 동안 라니 니켈에 대해 수소첨가하였다. 이 때, 촉매를 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하고, 에탄올을 감압 하에서 제거하여 화합물 97a-d를 80-90% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1274]

화합물 23 (0.32g, 0.53 mmol)을 DMF (30mL) 중에서 HBTU (0.2g, 0.53 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.19 mL, 1.14 mmol)으로 15분 동안 처리하였다. 여기에 화합물 97a-d (0.38 mmol)를 개별적으로 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이때, DMF를 >75% 감압 하에서 환원시킨 다음 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 단리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 오일 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (2%→20% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 98a-d를 30-40% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치 하였다.

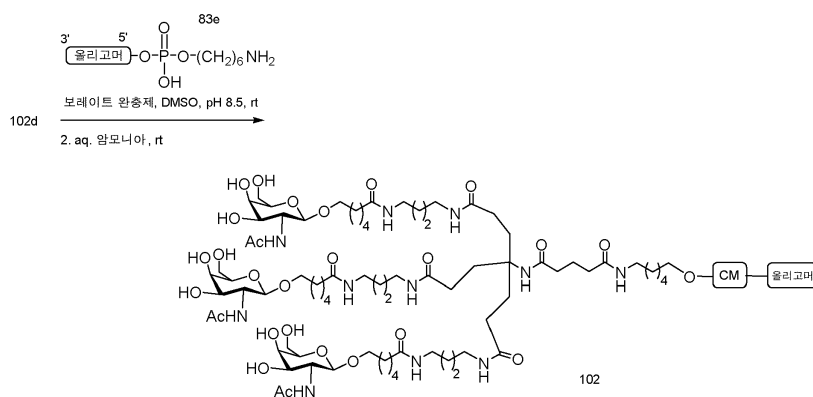
[1275]

화합물 99 (0.17g, 0.76 mmol)을 DMF (50mL) 중에서 HBTU (0.29 g, 0.76 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.35 mL, 2.0 mmol)으로 15분 동안 처리하였다. 여기에 화합물 97a-d (0.51 mmol)를 개별적으로 첨가하고, 실

온에서 16시간 동안 교반하였다. 이때, DMF를 >75% 감압 하에서 환원시킨 다음 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 오일 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (5%→20% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 100a-d를 40-60% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

[1276] 화합물 100a-d (0.16 mmol)를 개별적으로, 메탄올/에틸 아세테이트 (1:1, 50 mL) 중에서 3시간 동안 10% Pd(OH)2/C에 대해 수소첨가하였다. 이때, 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 유기물을 감압 하에서 제거하여 화합물 101a-d를 80-90% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.

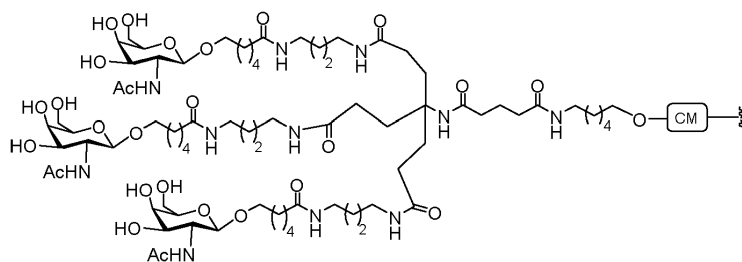
[1277] 화합물 101a-d (0.15 mmol)를 개별적으로 DMF (15 mL) 및 피리딘 (0.016 mL, 0.2 mmol)에 용해시켰다. 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 (0.034 mL, 0.2 mmol)를 아르곤 하에서 적가하고, 반응을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이때, DMF를 >75% 감압 하에서 환원시킨 다음 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정하였다. 그 다음 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 오일 감압 하에서 환원시켰다. 얻어진 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (2%→5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 102a-d를 약 80% 수율로 얻었다. LCMS 및 양성자 NMR은 상기 구조와 일치하였다.



[1278]

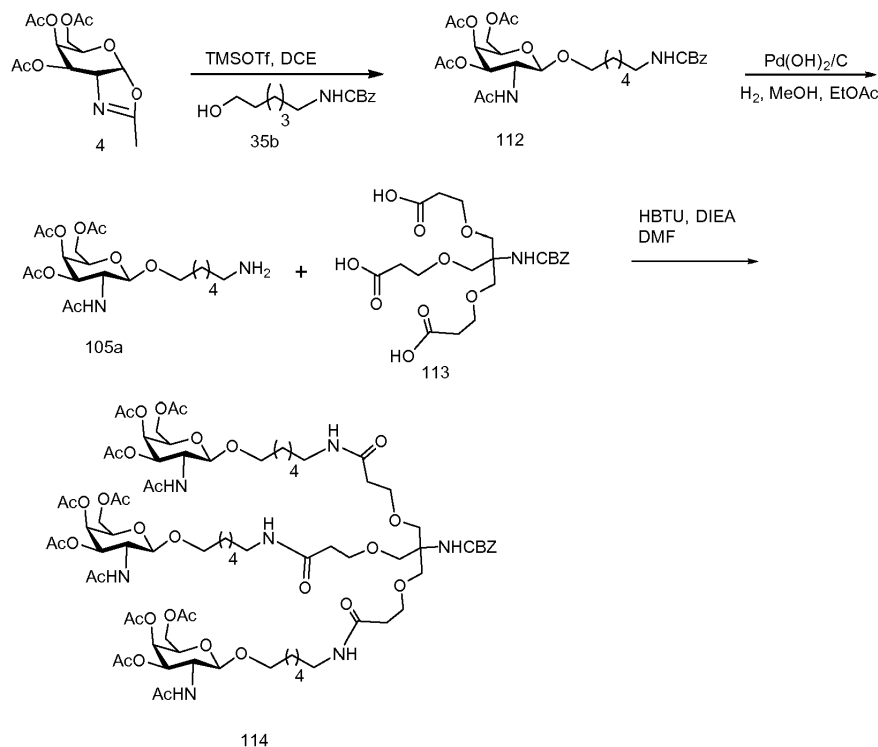
[1279] GalNAc₃-8 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 102를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-8의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-8_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다.

[1280] GalNAc₃-8 (GalNAc₃-8_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

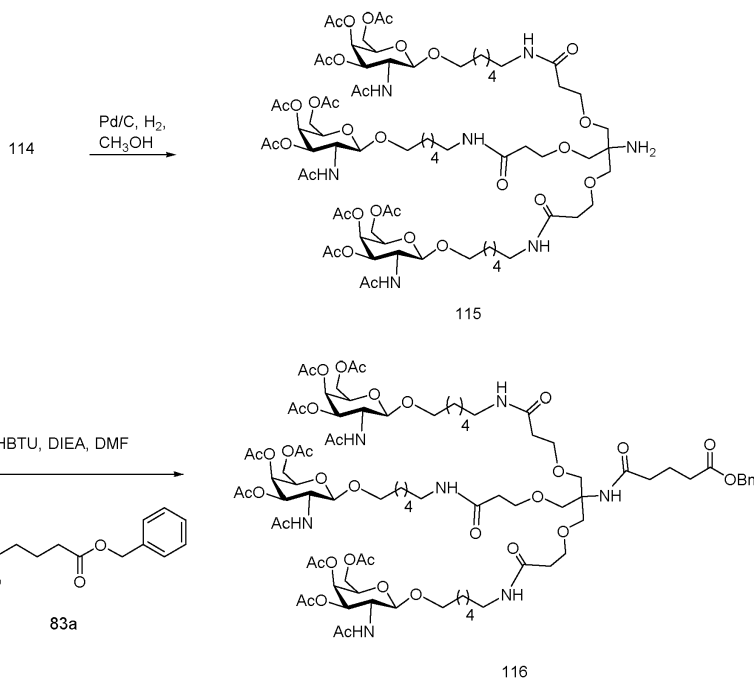


[1281]

[1282] 실시예 48: GalNAc₃-7을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 119의 제조



[1283]



[1284]

[1285] 화합물 112를 하기 문헌에 기재된 과정에 따라 합성하였다: (*J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808).

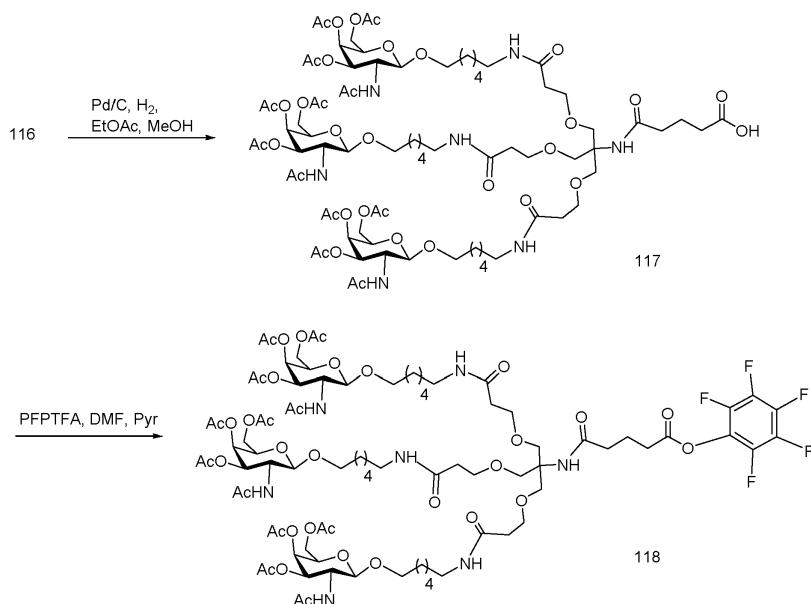
[1286] 화합물 112 (5 g, 8.6 mmol)를 1:1 메탄올/에틸 아세테이트 (22 mL/22 mL)에 용해시켰다. 탄소상 수산화팔라듐 (0.5 g)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 하에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 1:1 메탄올/에틸 아세테이트로 패드로 세정하였다. 여과물과 세정물을 조합하고 농축 건조하여 화합물 105a (정량적)를 얻었다. 상기 구조를 LCMS에 의해 확인하였다.

[1287] 화합물 113 (1.25 g, 2.7 mmol), HBTU (3.2 g, 8.4 mmol) 및 DIEA (2.8 mL, 16.2 mmol)를 무수 DMF (17 mL)에 용해시키고 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 여기에 무수 DMF (20 mL) 중의 화합물 105a (3.77 g, 8.4 mmol)의 용액을 부가하였다. 상기 반응을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서

제거하여 오일을 얻었다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시키고 수성 포화된 NaHCO_3 용액 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 디클로로메탄 중의 10 내지 20 % MeOH로 용출시켜 화합물 114 (1.45 g, 30%)를 얻었다. 구조를 LCMS 및 ^1H NMR 분석에 의해 확인하였다.

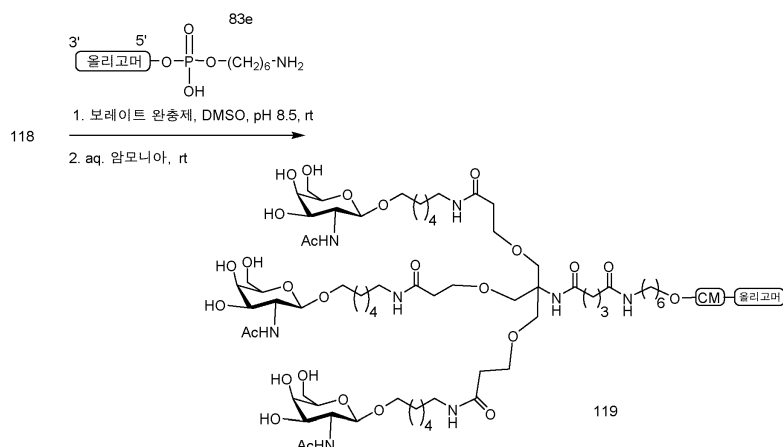
[1288] 화합물 114 (1.43 g, 0.8 mmol)를 1:1 메탄올/에틸 아세테이트 (4 mL/4 mL)에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 (습식 0.14 g)을 부가하였다. 반응 혼합물을 수소로 씻어내고 실온에서 수소 하에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 메탄올/에틸 아세테이트 (1:1)로 세정하였다. 여과물과 세정물을 함께 조합하고 감압 하에서 증발시켜 화합물 115 (정량적)를 얻었다. 구조를 LCMS 및 ^1H NMR 분석에 의해 확인하였다.

[1289] 화합물 83a (0.17 g, 0.75 mmol), HBTU (0.31 g, 0.83 mmol) 및 DIEA (0.26 mL, 1.5 mmol)를 무수 DMF (5 mL)에 용해시키고 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 여기에 무수 DMF 중의 화합물 115 (1.22 g, 0.75 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 유기층을 수성 포화된 NaHCO_3 용액 및 염수로 세정하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 유기층을 농축 건조하고 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 디클로로메탄 중의 3 내지 15 % MeOH로 용출시켜 화합물 116 (0.84 g, 61%)을 얻었다. 구조를 LC MS 및 ^1H NMR 분석에 의해 확인하였다.



[1290] 화합물 116 (0.74 g, 0.4 mmol)를 1:1 메탄올/에틸 아세테이트 (5 mL/5 mL)에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 (습식, 0.074 g)을 부가하였다. 반응 혼합물을 수소로 씻어내고 실온에서 수소 하에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 메탄올/에틸 아세테이트 (1:1)로 세정하였다. 여과물과 세정물을 함께 조합하고 감압 하에서 증발시켜 화합물 117 (0.73 g, 98%)을 얻었다. 구조를 LCMS 및 ^1H NMR 분석에 의해 확인하였다.

[1292] 화합물 117 (0.63 g, 0.36 mmol)을 무수 DMF (3 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (70 μL , 0.4 mmol) 및 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트 (72 μL , 0.42 mmol)를 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 수성 포화된 NaHCO_3 용액에 부었다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세정하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 디클로로메탄 용액을 농축 건조하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 디클로로메탄 중 5 내지 10 % MeOH로 용출하여 화합물 118 (0.51 g, 79%)을 얻었다. 구조를 LCMS 및 ^1H 및 ^{19}F NMR에 의해 확인하였다.



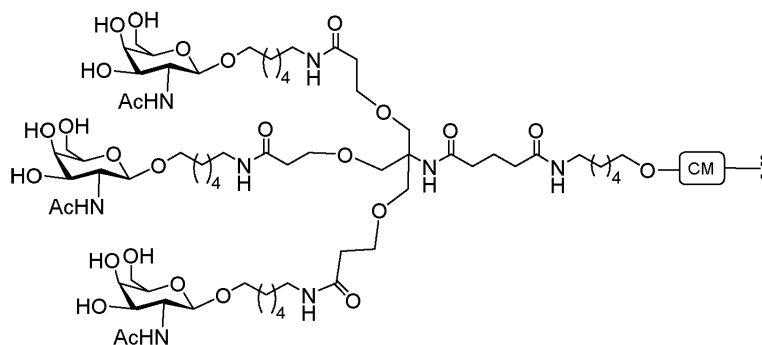
[1293]

[1294]

GalNAc₃-7 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 119를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-7의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-7_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다.

[1295]

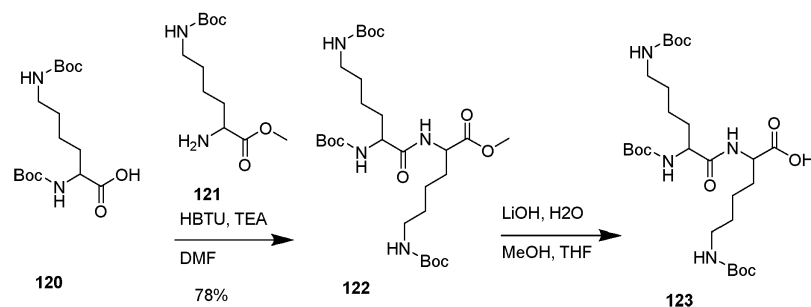
GalNAc₃-7 (GalNAc₃-7_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1296]

[1297]

실시예 49: GalNAc₃-5을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 132의 제조



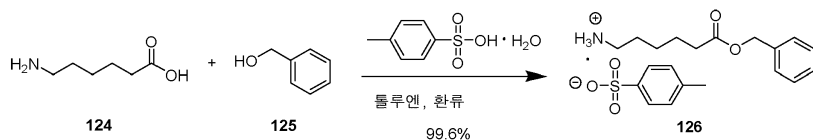
[1298]

[1299]

화합물 120 (14.01 g, 40 mmol) 및 HBTU (14.06 g, 37 mmol)를 무수 DMF (80 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (11.2 mL, 80.35 mmol)을 부가하고 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각하고 무수 DMF (20 mL) 중의 화합물 121 (10 g, mmol)의 용액을 부가하였다. 추가의 트리에틸아민 (4.5 mL, 32.28 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 아르곤 대기 하에서 교반하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트:헥산; 1:1; R_f = 0.47)에 의해 관찰하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (300 mL)에서 취하고 1M NaHSO₄ (3 x 150 mL), 수성 포화된 NaHCO₃ 용액 (3 x 150 mL) 및 염수 (2 x 100 mL)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과로 제거하고 유기층을 회전식 증발로 농축하였다. 조 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중 35 50% EtOAc를 사용하여 용출하여 화합물 122 (15.50 g, 78.13%)를 얻었다. 구조를 LCMS 및 ¹H NMR 분석에 의해 확인하였다. 질량 m/z 589.3 [M + H]⁺.

[1300]

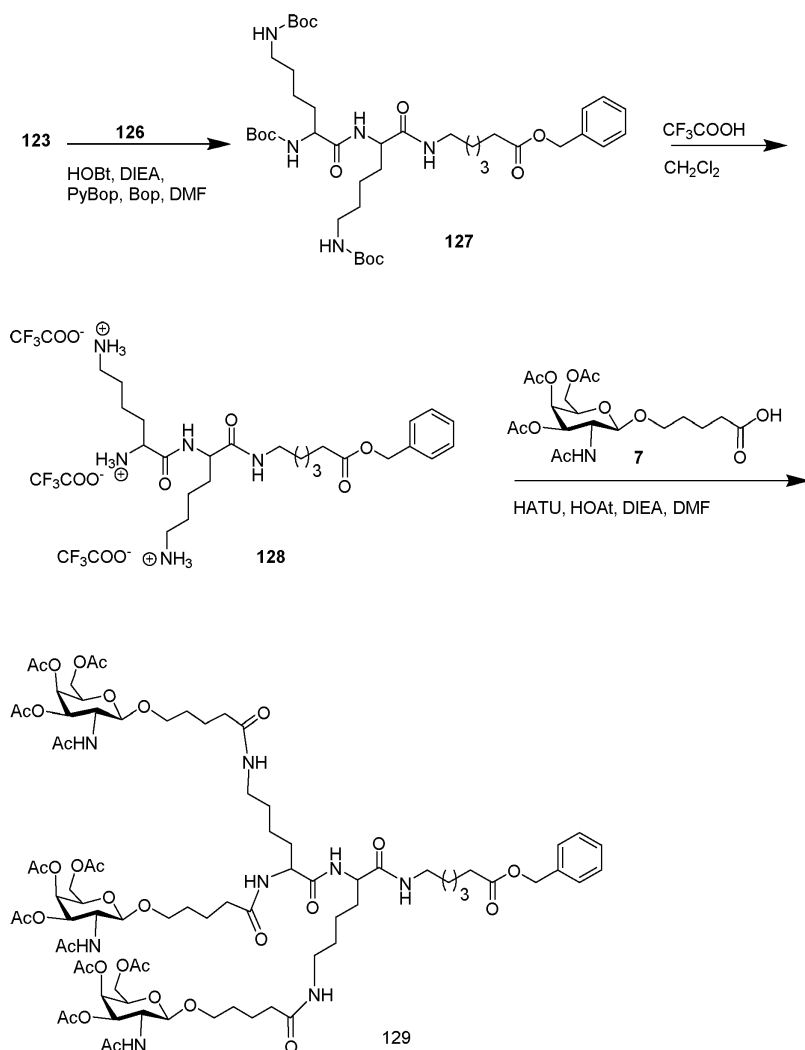
물 (20 mL) 및 THF (10 mL) 중의 LiOH (92.15 mmol)의 용액을 메탄올 (15 mL)에 용해된 화합물 122 (7.75 g, 13.16 mmol)의 냉각된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고 TLC (EtOAc:헥산; 1:1)로 관찰하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 절반 용적으로 농축하였다. 남아있는 용액을 병용에서 냉각하고 농축된 HCl를 부가하여 중화하였다. 상기 반응 혼합물을 희석하고, EtOAc (120 mL)로 추출하고 염수 (100 mL)로 세정하였다. 에멀전 형성하고 밤새 정치하여 제거하였다. 유기층을 단리하고, (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 화합물 123 (8.42 g)을 얻었다. 잔류 염은 과다 질량의 원인으로 추정된다. LCMS는 구조와 일치한다. 생성물을 임의의 추가 정제없이 사용하였다. M.W.cal:574.36; M.W.f.d:575.3 [M + H]⁺.



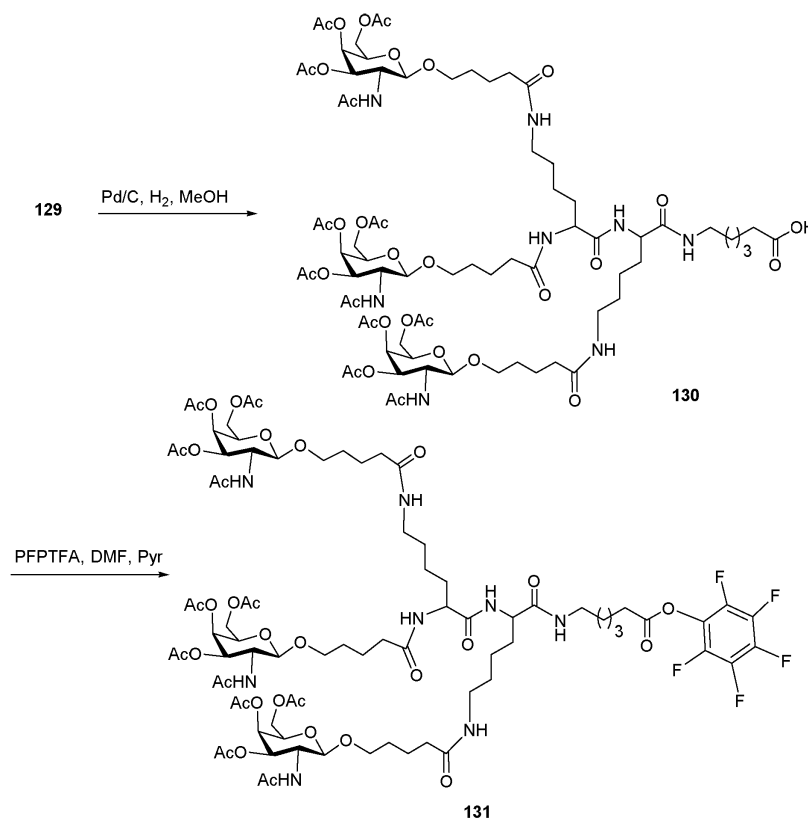
[1301]

[1302]

화합물 126를 하기 문헌에 기재된 과정에 따라 합성하였다: (*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 958-963).



[1303]



[1304]

[1305]

화합물 123(7.419 g, 12.91 mmol), HOBt (3.49 g, 25.82 mmol) 및 화합물 126 (6.33 g, 16.14 mmol)을 DMF (40 mL)에 용해시키고 수득한 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각하였다. 여기에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4.42 mL, 25.82 mmol), PyBop (8.7 g, 16.7 mmol) 그 다음 Bop 커플링 시약 (1.17 g, 2.66 mmol)을 아르곤 대기 하에서 부가하였다. 얼음 수조를 제거하고 용액을 실온으로 가온하였다. 반응을 TLC (DCM:MeOH:AA; 89:10:1)에 의해 결정된 바와 같이 1시간 후에 완료시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 1 M NaHSO₄ (3x100 mL), 수성 포화된 NaHCO₃ (3x100 mL) 및 염수 (2x100 mL)로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 50% 헥산/EtOAc 내지 100% EtOAc의 구배로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 포말로서 화합물 127 (9.4 g)을 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR은 구조와 일치하였다. 질량 m/z 778.4 [M + H]⁺.

[1306]

트리플루오로아세트산 (12 mL)을 디클로로메탄 (12 mL) 중의 화합물 127 (1.57 g, 2.02 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 톨루엔 (30 mL)으로 공-증발시켜 건조하였다. 수득된 잔류물을 아세토니트릴 (30 mL) 및 톨루엔 (40 mL)으로 2회 공-증발시켜 화합물 128 (1.67 g)을 트리플루오로 아세트이트 염으로서 얻었고 다음 단계 동안에 추가 정제없이 사용하였다. LCMS 및 ¹H NMR은 구조와 일치하였다. 질량 m/z 478.2 [M + H]⁺.

[1307]

화합물 7 (0.43 g, 0.963 mmol), HATU (0.35 g, 0.91 mmol), 및 HOAt (0.035 g, 0.26 mmol)을 함께 조합하고 둥근바닥 플라스크에서 감압 하에서 P₂O₅로 4시간 동안 건조시킨 다음 무수 DMF (1 mL)에 용해시키고 5분 동안 교반하였다. 여기에 무수 DMF (0.2 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.2 mL) 중의 화합물 128 (0.20 g, 0.26 mmol)의 용액을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 대기 하에서 교반하였다. 반응을 LCMS 및 TLC (7% MeOH/DCM)에 의해 결정된 바와 같이 30분 후에 완료시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 DCM (30 mL)에 용해시키고 1 M NaHSO₄ (3x20 mL), 수성 포화된 NaHCO₃ (3x20 mL) 및 염수 (3x20 mL)로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5-15% MeOH를 이용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 129 (96.6 mg)를 얻었다. LC MS 및 ¹H NMR은 구조와 일치한다. 질량 m/z 883.4 [M + 2H]⁺.

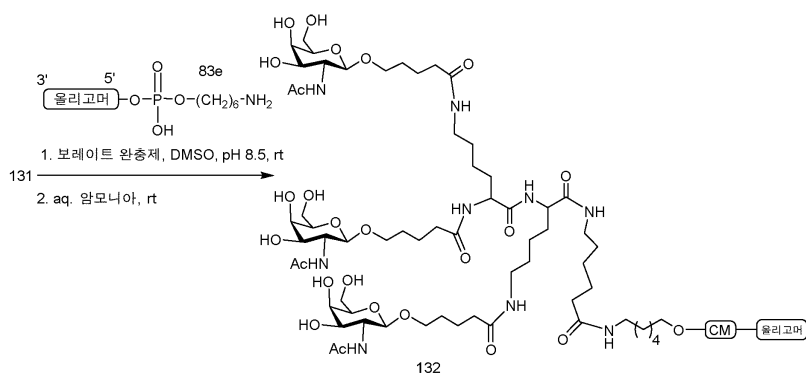
[1308]

화합물 129 (0.09 g, 0.051 mmol)를 20 mL 섬광 바이알 내에서 메탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 여기에 소량의

10% Pd/C (0.015 mg)를 부가하고 반응 용기를 H₂ 가스로 씻어 내었다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 대기 하에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 메탄올로 세정하였다. 여과물 및 세정물을 모으고 감압 하에서 농축하여 화합물 130 (0.08 g)을 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR 은 구조와 일치하였다. 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. 질량 *m/z* 838.3 [M + 2H]⁺.

[1309]

10 mL 표지된 둥근바닥 플라스크에 화합물 130 (75.8 mg, 0.046 mmol), 0.37 M 피리딘/DMF (200 μL) 및 교반 바를 부가하였다. 이 용액에 0.7 M 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트/DMF (100 μL)를 교반하면서 적가하였다. 반응을 LC MS에 의해 결정된 바와 같이 1시간 후에 완료하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 CHCl₃ (~ 10 mL)에 용해시켰다. 유기층을 NaHSO₄ (1 M, 10 mL), 수성 포화된 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)에 대해 각각 3회 분할하였다. 유기상을 분리하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 131 (77.7 mg)을 얻었다. LCMS는 구조와 일치한다. 추가 정제없이 사용하였다. 질량 *m/z* 921.3 [M + 2H]⁺.



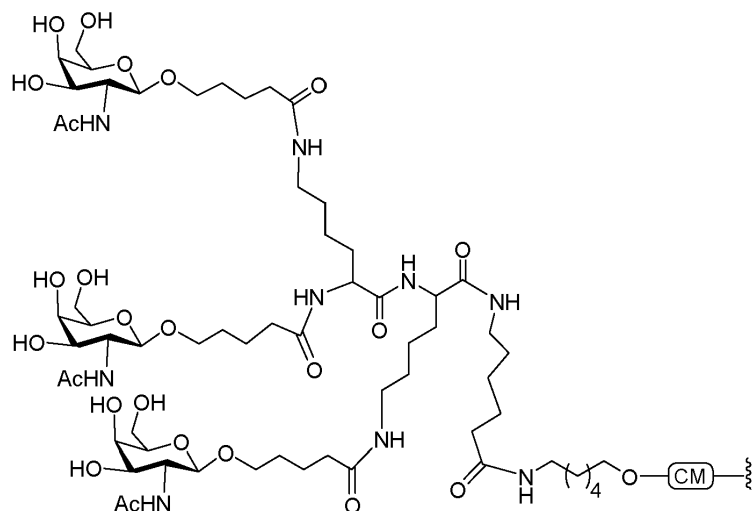
[1310]

[1311]

GalNAc₃-5 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 132를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-5의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-5_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다.

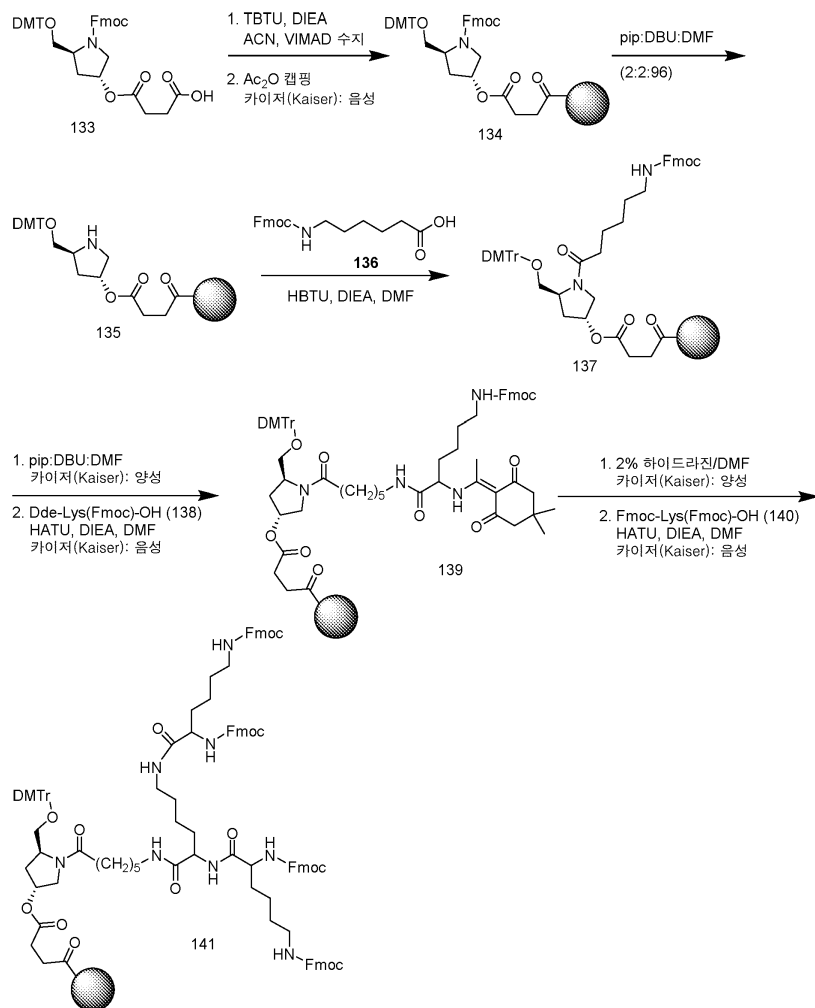
[1312]

GalNAc₃-5 (GalNAc₃-5_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

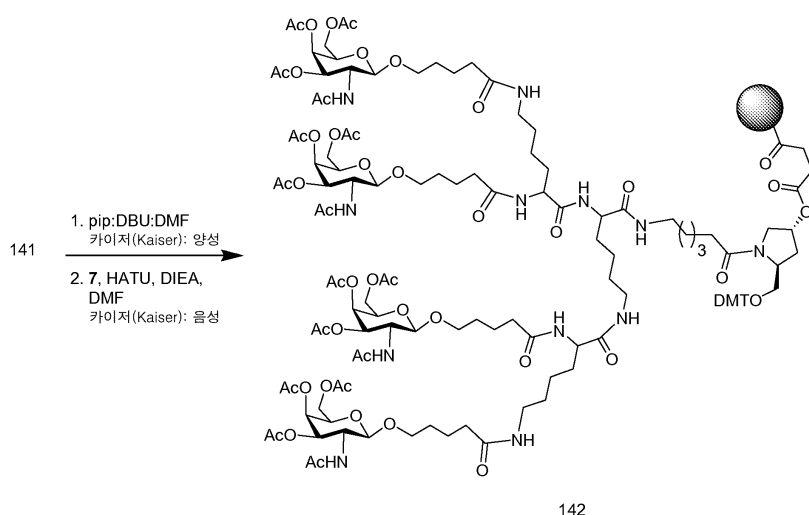


[1313]

[1314] 실시예 50: GalNAc₄-11을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 144의 제조



[1315]



[1316]

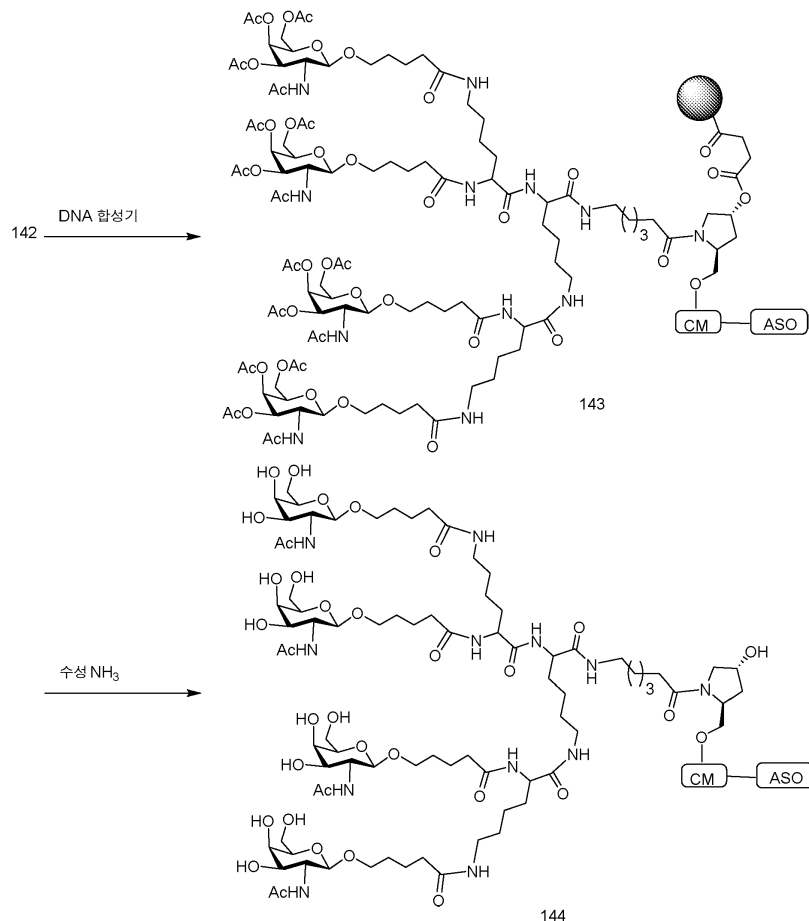
[1317]

화합물 134의 합성: 메리필드 플라스크에 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 아세토니트릴로 세정된 아미노메틸 VIMAD 수지 (2.5 g, 450 μ mol/g)를 부가하였다. 상기 수지를 아세토니트릴 (4 mL)에서 팽창시켰다. 화합물 133을 20 (1.0 mmol, 0.747 g), TBTU (1.0 mmol, 0.321 g), 아세토니트릴 (5 mL) 및 DIEA (3.0 mmol, 0.5 mL)를 첨가하여 100 mL 등근바닥 플라스크에서 전-활성화시켰다. 이 용액을 5분 동안 교반한 다음, 흔들면서 메리필드 플라스크에 첨가하였다. 상기 현탁액을 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빼내고 수지를 아세토니트릴, DMF 및 DCM으로 세정하였다. 새로운 수지 로딩을 DCM 중에서 500 nm (소멸 계수 = 7600 0)에서 DMT 양이온의 흡광도를 측정하여 정량화하였고 238 μ mol/g인 것으로 결정되었다. 상기 수지를 아세트산

무수물 용액에서 10분간 3회 현탁시켜 캄핑하였다.

[1318] 고체 지지체 결합된 화합물 141을 반복적인 Fmoc-기반 고체상 펩티드 합성 방법을 사용하여 합성하였다. 소량의 고체 지지체를 빼내고, 암모니아수 (28-30 wt%)에서 6시간 동안 현탁시켰다. 절단된 화합물을 LC-MS에 의해 분석하였고 상기 관찰된 질량은 구조와 일치하였다. 질량 m/z 1063.8 $[M + 2H]^+$.

[1319] 고체 지지체 결합된 화합물 142를 고체상 펩티드 합성 방법을 사용하여 합성하였다.



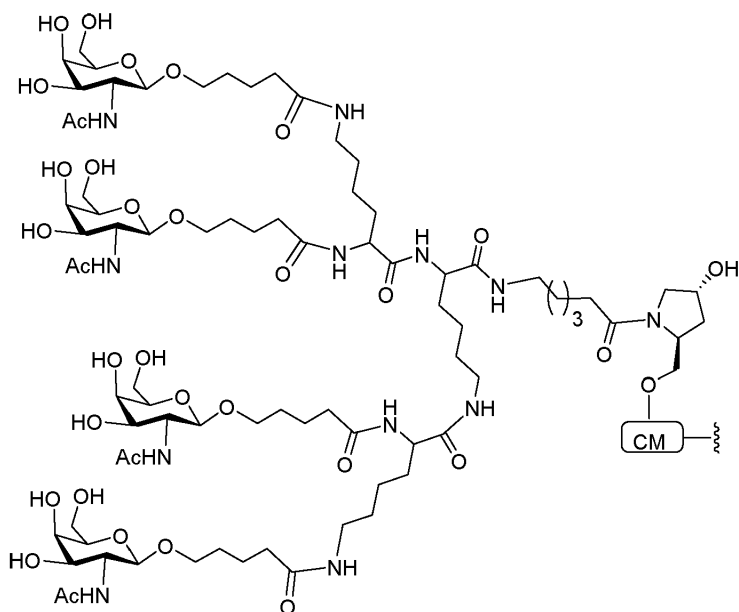
[1320]

[1321] 고체 지지체 결합된 화합물 143을 DNA 합성기 상에서 표준 고체상 합성을 사용하여 합성하였다.

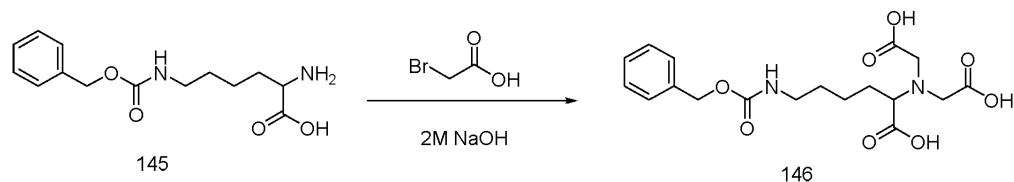
[1322] 고체 지지체 결합된 화합물 143을 암모니아수 (28-30 wt%)에 현탁시키고 55 에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 냉각하고 고체 지지체를 여과하였다. 상기 여과물을 농축하고 잔류물을 물에서 용해시키고 강한 음이온 교환 칼럼 상에서 HPLC로 정제하였다. 전장 화합물 144를 함유하는 분획들을 모으고 탈염하였다. 수득한 GalNAc4-11 콘주게이트된 올리고머 화합물을 LC-MS로 분석하였고, 상기 관찰된 질량은 구조와 일치하였다.

[1323] 콘주게이트 그룹 GalNAc4-11의 GalNAc4 클러스터 부분 (GalNAc4-11a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 $-P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-$ 이다.

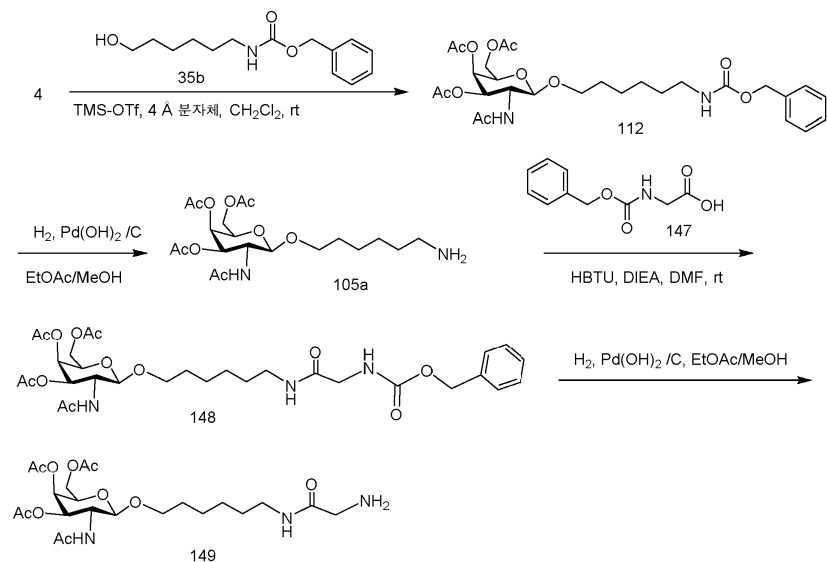
[1324] GalNAc4-11 (GalNAc4-11a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



실시예 51: GalNAc₃-6을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 155의 제조



화합물 146을 문헌에 기재된 바와 같이 합성하였다: (*Analytical Biochemistry* 1995, 229, 54-60).

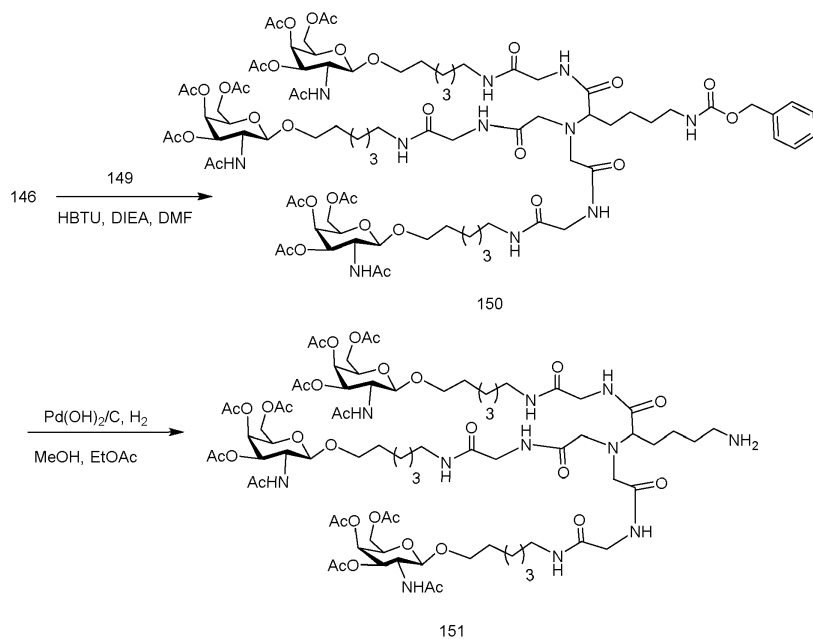


화합물 4 (15 g, 45.55 mmol) 및 화합물 35b (14.3 그램, 57 mmol)를 CH₂Cl₂ (200 ml)에 용해시켰다. 활성화된 분자체 (4 Å, 2 g, 분말화됨)를 첨가하고, 반응을 30분 동안 질소 대기 하에서 교반하였다. TMS-OTf를 첨가하고(4.1 ml, 22.77 mmol), 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 완료되자마자, 상기 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 용액 (500 ml) 및 부서진 얼음 (~ 150 g) 내로 부어 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 CH₂Cl₂ 중의 2-10% MeOH로 용출시켜 화합물 112 (16.53 g, 63%)를 얻었다. LCMS 및 ¹HNMR은 예상된 화합물과 일치하였다.

[1331] 화합물 112 (4.27 g, 7.35 mmol)를 1:1 MeOH/EtOAc (40 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 아르곤 스트림을 15분간 기포발생시켜 상기 반응 혼합물을 퍼징하였다. 펄만 촉매 (탄소상 수산화팔라듐, 400 mg)를 부가하고, 수소 가스로 30분 동안 용액에 거품을 일으켰다. 완료시 (CH₂Cl₂ 중의 TLC 10% MeOH, 및 LCMS), 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과로 제거하였다. 상기 여과물을 회전식 증발로 농축하고, 고진공 하에서 잠시 건조하여 화합물 105a (3.28 g)를 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR은 원하는 생성물과 일치하였다.

[1332] 화합물 147 (2.31 g, 11 mmol)을 무수 DMF (100 mL)에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (DIEA, 3.9 mL, 22 mmol)을 부가한 다음 HBTU (4 g, 10.5 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 ~ 15 분 동안 질소 하에서 교반하였다. 여기에, 건조 DMF 중의 화합물 105a (3.3 g, 7.4 mmol)의 용액을 부가하고 질소 대기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 오렌지색 시럽을 얻었다. 조 물질을 CH₂Cl₂ 중의 칼럼 크로마토그래피 2-5 % MeOH에 의해 정제하여 화합물 148(3.44 g, 73 %)을 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR은 예상된 생성물과 일치하였다.

[1333] 화합물 148 (3.3 g, 5.2 mmol)을 1:1 MeOH/EtOAc (75 ml) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 아르곤 스트림을 15분간 기포발생시켜 상기 반응 혼합물을 퍼징하였다. 펄만 촉매 (탄소상 수산화팔라듐)를 부가하였다 (350 mg). 수소 가스로 30분 동안 용액에 거품을 일으켰다. 완료시 (DCM 중의 TLC 10% MeOH, 및 LCMS), 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과로 제거하였다. 상기 여과물을 회전식 증발로 농축하고, 고진공 하에서 간단히 건조하여 화합물 149 (2.6 g)를 얻었다. LCMS는 원하는 생성물과 일치하였다. 잔류물을 건조 DMF (10 ml)에 용해시키고 이것을 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

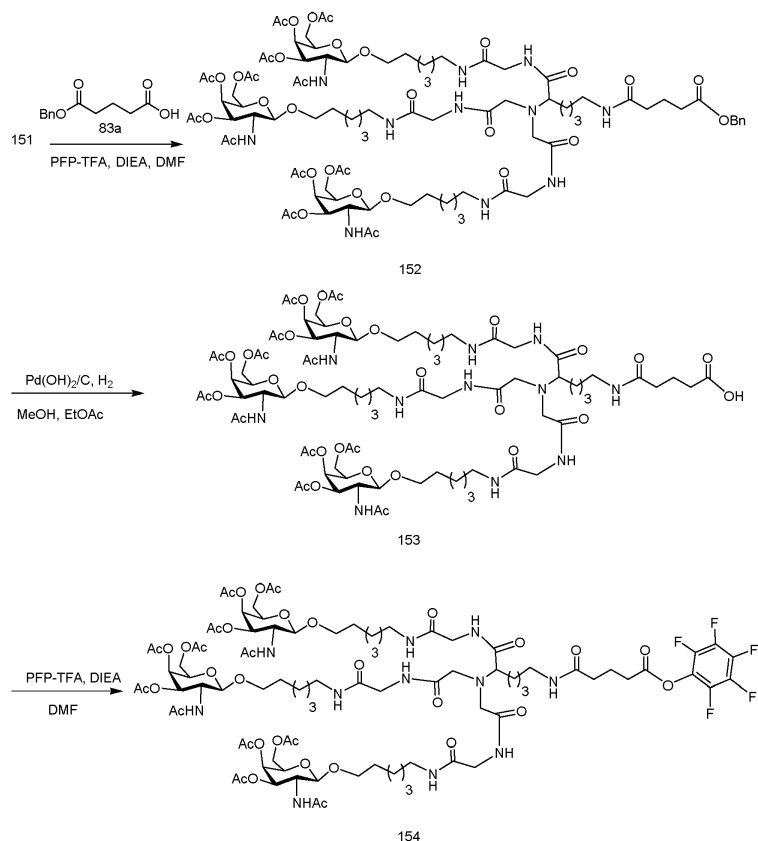


[1334]

[1335] 화합물 146 (0.68 g, 1.73 mmol)을 건조 DMF (20 ml)에 용해시켰다. 여기에, DIEA (450 μL, 2.6 mmol, 1.5 eq.) 및 HBTU (1.96 g, 0.5.2 mmol)를 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 질소 하에서 교반하였다. 무수 DMF (10 mL) 중의 화합물 149 (2.6 g)의 용액을 부가하였다. 반응의 pH를 DIEA (필요한 경우)를 첨가하여 pH = 9-10으로 조정하였다. 반응을 실온에서 질소 하에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 수성 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄ 상에서), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 CH₂Cl₂ 중의 2-10 % MeOH로 용출시켜 화합물 150 (0.62 g, 20 %)를 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR은 원하는 생성물과 일치하였다.

[1336] 화합물 150 (0.62 g)을 1:1 MeOH/ EtOAc (5 L)에 용해시켰다. 상기 용액에 아르곤 스트림을 15분간 기포발생시켜 상기 반응 혼합물을 퍼징하였다. 펄만 촉매 (탄소상 수산화팔라듐)를 부가하였다 (60 mg). 수소 가스로 30분 동안 용액에 거품을 일으켰다. 완료시 (DCM 중 TLC 10% MeOH, 및 LCMS), 촉매를 여과 (주사기-팁 테플론 필터, 0.45 μm)에 의해 제거하였다. 여과물을 회전식 증발로 농축하고, 고진공 하에서 간단히 건조하여 화합물 151 (0.57 g)을 얻었다. LCMS는 원하는 생성물과 일치하였다. 생성물을 4 mL 건조 DMF에서 용해시키고 다음 단계에

서 즉시 사용하였다.



[1337]

[1338]

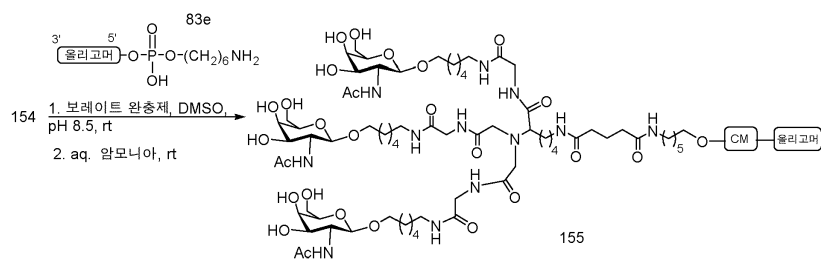
화합물 83a (0.11 g, 0.33 mmol)을 무수 DMF (5 mL)에서 용해시키고 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (75 μL , 1 mmol) 및 PFP-TFA (90 μL , 0.76 mmol)를 부가하였다. 상기 반응 혼합물은 접촉시 자홍색으로 변하였고, 그 다음 30분 동안 점차 오렌지색으로 변하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 관찰하였다. 완료시 (PFP 에스테르의 형성), DMF 중의 화합물 151(0.57 g, 0.33 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응의 pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (필요한 경우)을 첨가하여 pH = 9-10으로 조정하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 ~ 30분 동안 교반하였다. 완료시, 대다수의 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 수성 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 오렌지색 시럽을 얻었다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 2-10 % MeOH)에 의해 정제하여 화합물 152(0.35 g, 55 %)를 얻었다. LCMS 및 ^1H NMR은 원하는 생성물과 일치하였다.

[1339]

화합물 152 (0.35 g, 0.182 mmol)를 1:1 MeOH/EtOAc (10 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 아르곤 스트림을 15분 간 기포발생시켜 상기 반응 혼합물을 퍼징하였다. 펄만 촉매 (탄소상 수산화팔라듐)를 부가하였다 (35 mg). 용액에 수소 가스를 30분간 기포발생시켰다. 완료시 (DCM 중 TLC 10% MeOH, 및 LCMS), 촉매를 여과 (주사기-팁 테플론 필터, 0.45 μm)에 의해 제거하였다. 상기 여과물을 회전식 증발로 농축하고, 고진공 하에서 잠시 건조하여 화합물 153 (0.33 g, 정량적)을 얻었다. LCMS는 원하는 생성물과 일치하였다.

[1340]

화합물 153 (0.33 g, 0.18 mmol)을 교반하면서 질소 하에서 무수 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 여기에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (65 μL , 0.37 mmol) 및 PFP-TFA (35 μL , 0.28 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 ~ 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 접촉시 자홍색으로 변하였고, 점차 오렌지색으로 변하였다. 더 많은 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 첨가하여 상기 반응 혼합물의 pH를 pH = 9-10으로 유지시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 관찰하였다. 완료시, 대다수의 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고 수성 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세정하였다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 오렌지색 시럽을 얻었다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 CH_2Cl_2 중의 2-10 % MeOH로 용출시켜 화합물 154 (0.29 g, 79 %)를 얻었다. LCMS 및 ^1H NMR은 원하는 생성물과 일치하였다.



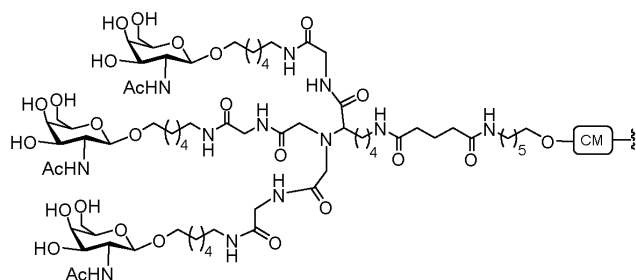
[1341]

[1342]

GalNAc₃-6 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 155를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-6의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-6_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다.

[1343]

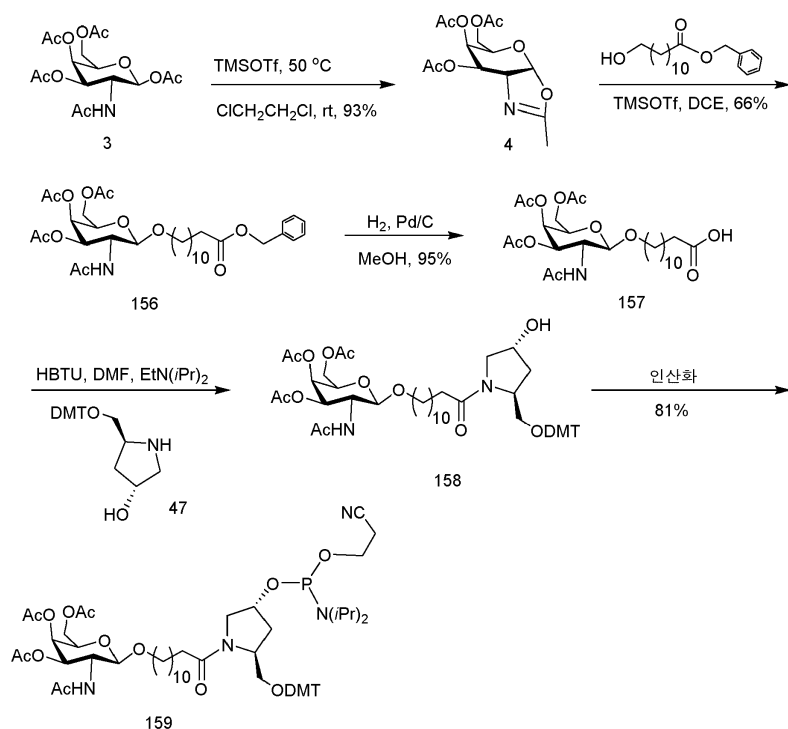
GalNAc₃-6 (GalNAc₃-6_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1344]

[1345]

실시예 52: GalNAc₃-9을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 160의 제조



[1346]

[1347]

화합물 156를 하기 문헌에 기재된 과정에 따라 합성하였다: (*J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808).

[1348]

화합물 156(18.60 g, 29.28 mmol)을 메탄올 (200 mL)에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 (6.15 g, 10 wt%, 로딩 (건조 기준), 매트릭스 탄소 분말, 습성)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 수소 하에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 메탄올로 철저히 세정하였다. 조합된 여과물을 세정하고 농축 건조하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 디클로로메탄

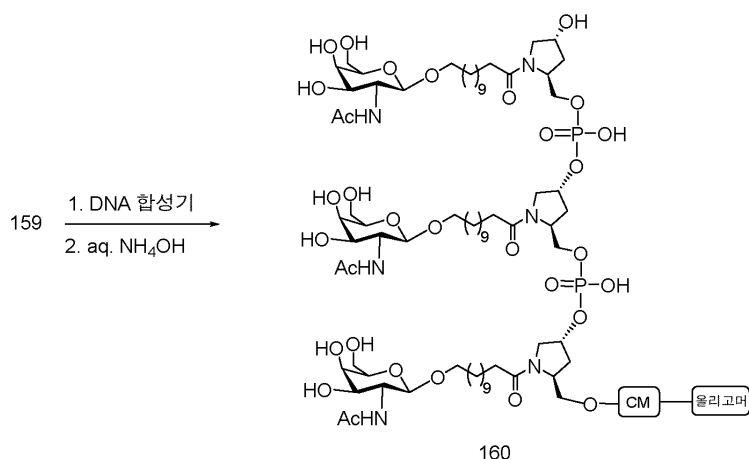
중의 5-10 % 메탄올로 용출시켜 화합물 157 (14.26 g, 89%)을 얻었다. 질량 m/z 544.1 [M-H]⁻.

[1349]

화합물 157 (5 g, 9.17 mmol)을 무수 DMF (30 mL)에 용해시켰다. HBTU (3.65 g, 9.61 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (13.73 mL, 78.81 mmol)을 부가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 여기에, 화합물 47 (2.96 g, 7.04 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액에 부었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 염수로 세정하고 건조시키고 (Na₂SO₄ 상에서), 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트로 용출시켜 화합물 158 (8.25g, 73.3%)을 얻었다. 구조를 MS 및 ¹H NMR 분석에 의해 확인하였다.

[1350]

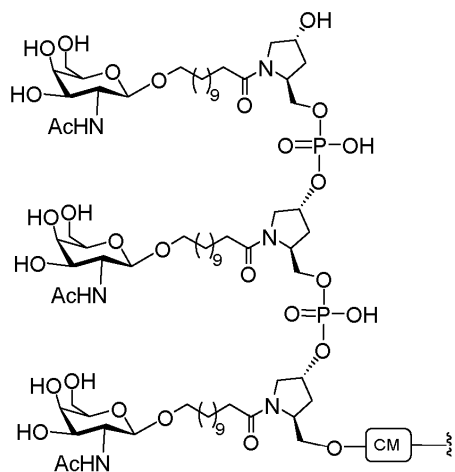
화합물 158 (7.2 g, 7.61 mmol)을 감압 하에서 P₂O₅로 건조시켰다. 상기 건조된 화합물을 무수 DMF (50 mL)에 용해시켰다. 여기에, 1H-테트라졸 (0.43 g, 6.09 mmol) 및 *N*-메틸이미다졸 (0.3 mL, 3.81 mmol) 및 2-시아노에틸-*N,N,N',N'*-테트라이소프로필 포스포로디아미다이트 (3.65 mL, 11.50 mmol)를 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤 대기 하에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하였다. 상기 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산 중의 50-90 % 에틸 아세테이트로 용출시켜 화합물 159 (7.82 g, 80.5%)를 얻었다. 구조를 LCMS 및 ³¹P NMR 분석에 의해 확인하였다.



[1351]

[1352]

GalNAc₃-9 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 160을 표준 올리고뉴클레오타이드 합성 과정을 이용하여 제조하였다. 화합물 159의 3 단위를 고체 지지체에 커플링시킨다음 뉴클레오타이드 포스포르아미다이트에 커플링시켰다. 암모니아수를 이용한 상기 보호된 올리고머 화합물의 처리는 화합물 160을 생성하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-9의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-9_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A₄-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-9 (GalNAc₃-9_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



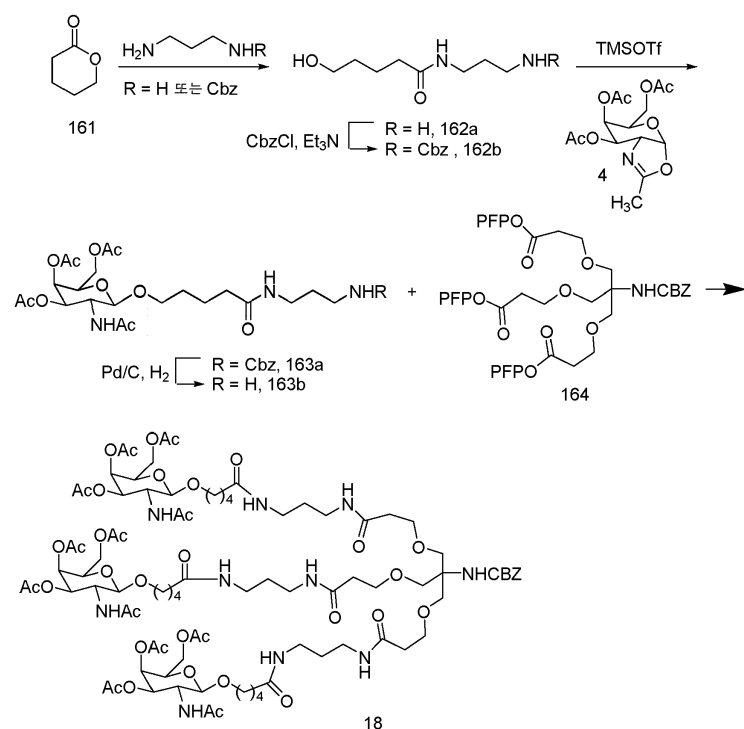
[1353]

[1354]

실시예 53: 화합물 18 (GalNAc₃-1a 및 GalNAc₃-3a)의 제조를 위한 대안적인 절차

[1355]

락톤 161을 디아미노 프로판 (3-5 eq) 또는 모노-Boc 보호된 디아미노 프로판 (1 eq)과 반응시켜 알코올 162a 또는 162b를 제공하였다. 비보호된 프로판디아민이 상기 반응에 사용되는 경우, 과잉 디아민을 고진공 하에서 증발에 의해 제거하였고, 162a 내의 유리 아미노 그룹을 CbzCl을 이용하여 보호하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 후백색 고체물로서 162b를 제공하였다. 알코올 162b를 TMSOTf의 존재하에 화합물 4와 추가 반응시켜 163a를 제공하였고, 이는 촉매적 수소첨가를 이용한 Cbz 그룹의 제거에 의해 163b로 전환되었다. 펜타플루오로 페닐 (PFPP) 에스테르 164를 3가산 113 (참고 실시예 48)을 DMF (0.1 내지 0.5 M) 중의 PFPTFA (3.5 eq) 및 피리딘 (3.5 eq)과 반응시켜 제조하였다. 상기 트리에스테르 164를 아민 163b (3-4 eq) 및 DIPEA (3-4 eq)와 직접 반응시켜 화합물 18을 제공하였다. 상기 방법은 중간체의 정제를 상당히 용이하게 하며 실시예 4에 기재된 과정을 이용하여 형성된 부산물의 형성을 최소화한다.



[1356]

[1357]

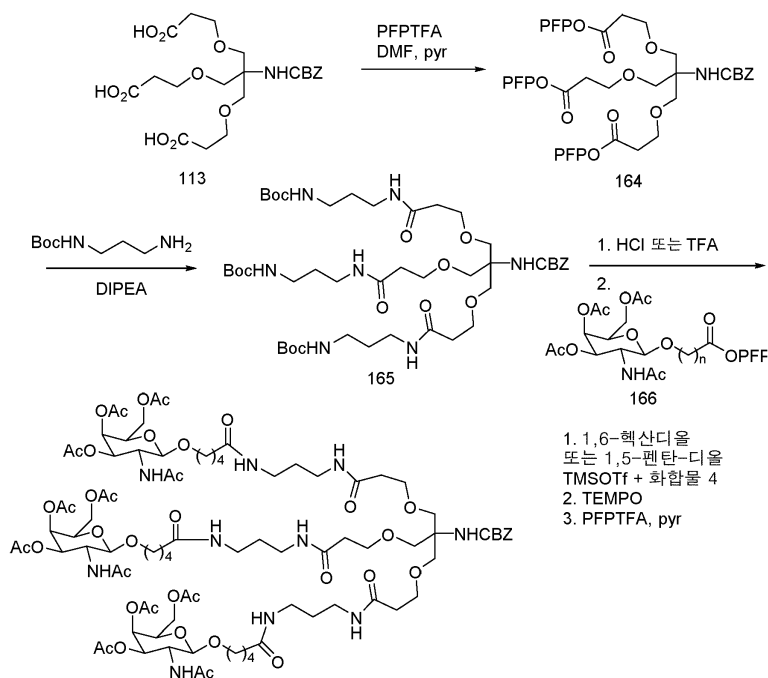
실시예 54: 화합물 18 (GalNAc₃-1a 및 GalNAc₃-3a)의 제조를 위한 대안적인 절차

[1358]

triPFPP 에스테르 164를 상기 실시예 53에 개괄된 절차를 이용하여 산 113으로부터 제조하였고 모노-Boc 보호된 디아민과 반응시켜 165를 본질적으로 정량적 수율로 제공하였다. 상기 Boc 그룹을 염산 또는 트리플루오로아세트산으로 제거하여 트리아민을 제공하였고, 이를 적당한 염기, 예컨대 DIPEA의 존재하에 PFPP 활성화된 산 166과 반응시켜 화합물 18을 제공하였다.

[1359]

PFPO 보호된 Gal-NAc 산 166을 DMF 중 PFPTFA (1-1.2 eq) 및 피리딘 (1-1.2 eq)으로 처리하여 상응하는 산으로부터 제조하였다. 전구체 산을 결국, 아세토니트릴 및 물 중의 TEMPO (0.2 eq) 및 BAIB를 이용한 산화에 의해 상응하는 알코올로부터 제조하였다. 전구체 알코올을 실시예 47에 앞서 기재된 조건을 이용하여 1,6-헥산디올 (또는 1,5-펜탄디올 또는 다른 n 값에 대한 다른 디올) (2-4 eq) 및 TMSOTf와의 반응에 의해 당 중간체 4로부터 제조하였다.



18

[1360]

[1361]

실시예 55: 생체내에서 SRB-1을 표적으로 하는 3' 또는 5'-콘주게이트 그룹 (GalNAc₃-1, 3, 8 및 9의 비교)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 용량-의존적 연구

[1362]

아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 비콘주게이트된 ISIS 353382는 표준으로서 포함된다. 각각의 다양한 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-데옥시아데노신 뉴클레오타이드 (절단가능 모이어티)에 의해 각 올리고뉴클레오타이드의 3' 또는 5' 말단에서 부착되었다.

[1363]

표 39

[1364]

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	모티프	콘주게이트	서열 번호
ISIS 353382 (모체)	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	없음	2304

[1365]

ISIS 655861	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T

"o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1368] "GalNAc₃-1_a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc₃-9"의 구조가 이미 실시예 52에 나타나 있다. "GalNAc₃-3"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-8"의 구조가 이미 실시예 47에 나타나 있다.

[1369] 치료

[1370] 6 주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 353382, 655861, 664078, 661161, 665001 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1371] 표 40에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다. 사실상, 3' 말단에서 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-1 및 GalNAc₃-9 콘주게이트 (ISIS 655861 및 ISIS 664078) 및 5' 말단에서 연결된 GalNAc₃-3 및 GalNAc₃-8 콘주게이트 (ISIS 661161 및 ISIS 665001)을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 353382)와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다. 더욱이, 3' 말단에서 GalNAc₃-9 콘주게이트를 포함하는 ISIS 664078은 3' 말단에서 GalNAc₃-1 콘주게이트를 포함하는 ISIS 655861와 비교하여 본질적으로 동등하게 강력했다. GalNAc₃-3 또는 GalNAc₃-9, 각각을 포함하는 5' 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드, ISIS 661161 및 ISIS 665001은, 3' 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 655861 및 ISIS 664078)와 비교하여 증가된 효능을 가졌다.

[1372] 표 40

[1373] SRB-1을 표적으로 하는 GalNAc₃-1, 3, 8 또는 9를 함유하는 ASO

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	콘주게이트
염수	n/a	100	
353382	3	88	없음
	10	68	
	30	36	
655861	0.5	98	GalNAc ₃ -1 (3')
	1.5	76	
	5	31	
	15	20	
664078	0.5	88	GalNAc ₃ -9 (3')
	1.5	85	
	5	46	
	15	20	
661161	0.5	92	GalNAc ₃ -3 (5')
	1.5	59	
	5	19	
	15	11	
665001	0.5	100	GalNAc ₃ -8 (5')
	1.5	73	
	5	29	
	15	13	

[1374]

[1375] 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화를 염수 그룹으로부터 유의미한 변화 없이 평가했다. ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표에서 보여진다.

[1376] 표 41

ISIS 번호	투여량 mg/kg	ALT	AST	총 빌리루빈	BUN	콘주게이트
염수		24	59	0.1	37.52	
353382	3	21	66	0.2	34.65	없음
	10	22	54	0.2	34.2	
	30	22	49	0.2	33.72	
655861	0.5	25	62	0.2	30.65	GalNAc ₃ -1 (3')
	1.5	23	48	0.2	30.97	
	5	28	49	0.1	32.92	
	15	40	97	0.1	31.62	
664078	0.5	40	74	0.1	35.3	GalNAc ₃ -9 (3')
	1.5	47	104	0.1	32.75	
	5	20	43	0.1	30.62	
	15	38	92	0.1	26.2	
661161	0.5	101	162	0.1	34.17	GalNAc ₃ -3 (5')
	1.5 g	42	100	0.1	33.37	
	5 g	23	99	0.1	34.97	

[1377]

	15	53	83	0.1	34.8	
665001	0.5	28	54	0.1	31.32	GalNAc ₃ -8 (5')
	1.5	42	75	0.1	32.32	
	5	24	42	0.1	31.85	
	15	32	67	0.1	31.	

[1378]

[1379] 실시예 56: 생체 내에서 SRB-1을 표적으로 하는 3' 또는 5'-콘주게이트 그룹 (GalNAc₃-1, 2, 3, 5, 6, 7 및 10의 비교)을 포함하는 올리고뉴클레오타드의 용량-의존적 연구

[1380] 아래에서 열거된 올리고뉴클레오타드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 비콘주게이트된 ISIS 353382는 표준으로서 포함된다. 각각의 다양한 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-데옥시아데노신 뉴클레오타이드 (절단가능 모이어티)에 의해 각 올리고뉴클레오타드의 5' 말단에서 부착되었고, 단 3' 말단에서 부착된 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 갖는 ISIS 655861는 제외된다.

[1381] 표 42

[1382] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	모티프	콘주게이트	서열 번호
ISIS 353382 (모체)	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	콘주게이트 없음	2304
ISIS 655861	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	5/10/5	GalNAc ₃ -1	2305
ISIS 664507	GalNAc ₃ -2 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -2	2306
ISIS 661161	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -3	2304
ISIS 666224	GalNAc ₃ -5 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -5	2306
ISIS 666961	GalNAc ₃ -6 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -6	2306
ISIS 666981	GalNAc ₃ -7 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -7	2306
ISIS 666881	GalNAc ₃ -10 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	5/10/5	GalNAc ₃ -10	2306

[1383]

[1384] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1385] "GalNAc₃-1_a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc₃-2_a"의 구조가 이미 실시예 37에 나타나 있다.

"GalNAc₃-3_a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-5_a"의 구조가 이미 실시예 49에 나타나 있다. "GalNAc₃-6_a"의 구조가 이미 실시예 51에 나타나 있다. "GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다. "GalNAc₃-10_a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다.

[1386] 치료

[1387] 6 주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 353382, 655861, 664507, 661161, 666224, 666961, 666981, 666881 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1388] 표 43에 예시된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리는 SRB-1 mRNA 수준을 용량-의존적 방식으로 낮추었다. 사실상, 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 353382) 와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다. 5' 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 3' 콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 효능의 약간의 증가를 보여주었다.

[1389] 표 43

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	콘주게이트
염수	n/a	100.0	
353382	3	96.0	없음
	10	73.1	
	30	36.1	
655861	0.5	99.4	GalNAc ₃ -1 (3')
	1.5	81.2	
	5	33.9	
	15	15.2	
664507	0.5	102.0	GalNAc ₃ -2 (5')
	1.5	73.2	
	5	31.3	
	15	10.8	
661161	0.5	90.7	GalNAc ₃ -3 (5')
	1.5	67.6	
	5	24.3	
	15	11.5	
666224	0.5	96.1	GalNAc ₃ -5 (5')
	1.5	61.6	
	5	25.6	
	15	11.7	
666961	0.5	85.5	GalNAc ₃ -6 (5')
	1.5	56.3	
	5	34.2	
	15	13.1	
666981	0.5	84.7	GalNAc ₃ -7 (5')

[1390]

	1.5	59.9	
	5	24.9	
	15	8.5	
	0.5	100.0	
666881	1.5	65.8	GalNAc ₃ -10 (5')
	5	26.0	
	15	13.0	

[1391]

[1392] 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화를 염수 그룹으로부터 유의미한 변화 없이 평가했다. ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 44에서 보여진다.

[1393] 표 44

ISIS 번호	투여량 mg/kg	ALT	AST	총 빌리루빈	BUN	콘주게이트
염수		26	57	0.2	27	
353382	3	25	92	0.2	27	없음
	10	23	40	0.2	25	
	30	29	54	0.1	28	
655861	0.5	25	71	0.2	34	GalNAc ₃ -1 (3')
	1.5	28	60	0.2	26	
	5	26	63	0.2	28	
	15	25	61	0.2	28	
664507	0.5	25	62	0.2	25	GalNAc ₃ -2 (5')
	1.5	24	49	0.2	26	
	5	21	50	0.2	26	
	15	59	84	0.1	22	
661161	0.5	20	42	0.2	29	GalNAc ₃ -3 (5')
	1.5 g	37	74	0.2	25	
	5 g	28	61	0.2	29	
	15	21	41	0.2	25	
666224	0.5	34	48	0.2	21	GalNAc ₃ -5 (5')
	1.5	23	46	0.2	26	
	5	24	47	0.2	23	
	15	32	49	0.1	26	
666961	0.5	17	63	0.2	26	GalNAc ₃ -6 (5')
	1.5	23	68	0.2	26	
	5	25	66	0.2	26	
	15	29	107	0.2	28	
666981	0.5	24	48	0.2	26	GalNAc ₃ -7 (5')
	1.5	30	55	0.2	24	
	5	46	74	0.1	24	
	15	29	58	0.1	26	
666881	0.5	20	65	0.2	27	GalNAc ₃ -10 (5')
	1.5	23	59	0.2	24	
	5	45	70	0.2	26	
	15	21	57	0.2	24	

[1394]

[1395] 실시예 57: 생체내에서 ApoC III을 표적으로 하는 3'-콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 작용 연구의 지속 시간

[1396] 마우스에게 아래에서 명시된 용량이 1 회 주사되었고 42 일의 과정 동안 ApoC-III 및 혈장 트리글리세라이드 (혈장 TG) 수준에 대해 모니터링되었다. 연구는 각 그룹에서 인간 APOC-III을 발현시키는 3 개의 형질전환 마우스를 사용하여 수행되었다.

[1397] 표 45

[1398] ApoC III를 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	연결	서열 번호
ISIS 304801	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	PS	2296
ISIS 647535	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _{eo} A _{do} '-GalNAc ₃ -1 _a	PS	2297
ISIS 647536	A _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{eo} T _{eo} T _{es} A _{es} T _{eo} A _{do} '-GalNAc ₃ -1 _a	PO/PS	2297

[1399]

[1400] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1401] "GalNAc₃-1_a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다.

[1402] 표 46

[1403] ApoC III mRNA (1 일째 염수 %) 및 혈장 TG 수준 (1 일째 염수 %)

ASO	투여	표적	제3일	제7일	제14일	제35일	제42일
염수	0 mg/kg	ApoC-III	98	100	100	95	116
ISIS 304801	30 mg/kg	ApoC-III	28	30	41	65	74
ISIS 647535	10 mg/kg	ApoC-III	16	19	25	74	94
ISIS 647536	10 mg/kg	ApoC-III	18	16	17	35	51
염수	0 mg/kg	혈장 TG	121	130	123	105	109
ISIS 304801	30 mg/kg	혈장 TG	34	37	50	69	69
ISIS 647535	10 mg/kg	혈장 TG	18	14	24	18	71
ISIS 647536	10 mg/kg	혈장 TG	21	19	15	32	35

[1404]

[1405] 상기 표에서 보여질 수 있는 바와 같이, 작용의 지속시간은 비콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 3'-콘주게이트 그룹의 부가와 함께 증가되었다. 콘주게이트된 완벽한 PS 올리고뉴클레오타이드 647535와 비교하여 콘주게이트된 혼합된 PO/PS 올리고뉴클레오타이드 647536에 대한 작용의 지속시간이 추가로 증가되었다.

[1406] 실시예 58: 생체내에서 SRB-1을 표적으로 하는 3'-콘주게이트 그룹 (GalNAc₃-1 및 GalNAc₄-11의 비교)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 용량-의존적 연구

[1407] 아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 비콘주게이트된 ISIS 440762은 비콘주게이트된 표준으로서 포함되었다. 각각의 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-데옥시아데노신 뉴클레오타이드 절단가능 모이어티에 의해 각 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에서 부착되었다.

[1408] "GalNAc₃-1a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc₃-11a"의 구조가 이미 실시예 50에 나타나 있다.

[1409] 치료

[1410] 6 주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 440762, 651900, 663748 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1411] 표 47에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다. 3' 말단(ISIS 651900 및 ISIS 663748)에서 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-1 및 GalNAc₄-11 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 440762)와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다. 2 개의 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드, GalNAc₃-1 및 GalNAc₄-11는, 동등하게 강력했다.

[1412] 표 47

[1413] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	투여 mg/kg	% 염수 대조군	서열 번호
염수			100	
ISIS 440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	0.6	73.45	2298
		2	59.66	
		6	23.50	
ISIS 651900	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ko} A _{do} -GalNAc ₃ -1a	0.2	62.75	2299
		0.6	29.14	
		2	8.61	
		6	5.62	

[1414]

ISIS 663748	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ko} A _{do} -GalNAc ₄ -11a	0.2	63.99	2299
		0.6	33.53	
		2	7.58	
		6	5.52	

[1415]

[1416] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "k"는 6'-(S)-CH₃ 이환식 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보

뉴클레오시드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1417] 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화를 염수 그룹으로부터 유의미한 변화 없이 평가했다. ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 48에서 보여진다.

[1418] 표 48

ISIS 번호	투여량 mg/kg	ALT	AST	총 빌리루빈	BUN	콘주게이트
염수		30	76	0.2	40	
440762	0.60	32	70	0.1	35	없음
	2	26	57	0.1	35	
	6	31	48	0.1	39	
651900	0.2	32	115	0.2	39	GalNAc ₃ -1 (3')
	0.6	33	61	0.1	35	
	2	30	50	0.1	37	
	6	34	52	0.1	36	
663748	0.2	28	56	0.2	36	GalNAc ₄ -11 (3')
	0.6	34	60	0.1	35	
	2	44	62	0.1	36	
	6	38	71	0.1	33	

[1420] 실시예 59: 생체내 FXI을 표적으로 하는 GalNAc₃-1 콘주게이트된 ASO의 효과

[1421] 아래에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 마우스에서 FXI의 안티센스 억제에 대한 다중 용량 연구에서 시험되었다. ISIS 404071은 비콘주게이트된 표준으로서 포함되었다. 각각의 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-테옥시아데노신 뉴클레오시드 절단가능 모이어티에 의해 각 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에서 부착되었다.

[1422] 표 49

[1423] FXI를 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	연결	서열 번호
ISIS 404071	T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _e	PS	2307

ISIS 656172	T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{eo} A_{do}'-GalNAc₃-1_a	PS	2308
ISIS 656173	T _{es} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{es} G _{es} G _{eo} A_{do}'-GalNAc₃-1_a	PO/PS	2308

[1426] 대문자는 각 뉴클레오시드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1427] "GalNAc₃-1_a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다.

[1428] 치료

[1429] 6 주령 수컷 Balb/c 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 피하로 매주 2회 3 주 동안 아래에서 보여진 투여량으로 ISIS 404071, 656172, 656173 또는 PBS 처리된 대조군이 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 FXI mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 혈장 FXI 단백질 수준은 ELISA를 사용하여 또한 측정되었다. FXI mRNA 수준은 PBS-처리된 대조군에 대한 정상화 전에 (RIBOGREEN®를 사용하여) 총 RNA에 대해 결정되었다. 아래의 결과는 각 처리 그룹에 대한 FXI

mRNA 수준의 평균 퍼센트로써 제공된다. 데이터는 PBS-처리된 대조군에 대해 정규화되었고 "% PBS"로 나타낸다. ED₅₀은 전에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 측정되었고 아래에서 제공된다.

표 50

인자 XI mRNA (염수 %)

ASO	투여량 mg/kg	% 대조군	콘주게이트	연결
염수		100	없음	
ISIS 404071	3	92	없음	PS
	10	40		
	30	15		
ISIS 656172	0.7	74	GalNAc ₃ -1	PS
	2	33		
	6	9		
ISIS 656173	0.7	49	GalNAc ₃ -1	PO/PS
	2	22		
	6	1		

표 50에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 FXI mRNA 수준을 낮게 했다. 3'-GalNAc₃-1 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 404071) 와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다. 2 개의 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드 사이에 효능의 개선이 추가로, PS 연결의 일부를 PO (ISIS 656173)로 치환하여 제공되었다.

표 50a에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 FXI 단백질 수준을 낮게 했다. 3'-GalNAc₃-1 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 404071) 와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다. 2 개의 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드 사이에 효능의 개선이 추가로, PS 연결의 일부를 PO (ISIS 656173)로 치환하여 제공되었다.

표 50a

인자 XI 단백질 (염수 %)

ASO	투여량 mg/kg	단백질 (% 대조군)	콘주게이트	연결
염수		100	없음	
ISIS 404071	3	127	없음	PS
	10	32		
	30	3		
ISIS 656172	0.7	70	GalNAc ₃ -1	PS
	2	23		
	6	1		
ISIS 656173	0.7	45	GalNAc ₃ -1	PO/PS
	2	6		
	6	0		

혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈, 총 알부민, CRE 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화를 염수 그룹으로부터 유의미한 변화 없이 평가했다. ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표에서 보여진다.

[1439] 표 51

ISIS 번호	투여량 mg/kg	ALT	AST	총 알부민	총 빌리루빈	CRE	BUN	콘주게이트
염수		71.8	84.0	3.1	0.2	0.2	22.9	
404071	3	152.8	176.0	3.1	0.3	0.2	23.0	없음
	10	73.3	121.5	3.0	0.2	0.2	21.4	
	30	82.5	92.3	3.0	0.2	0.2	23.0	
656172	0.7	62.5	111.5	3.1	0.2	0.2	23.8	GalNAc ₃ -1 (3')
	2	33.0	51.8	2.9	0.2	0.2	22.0	
	6	65.0	71.5	3.2	0.2	0.2	23.9	
656173	0.7	54.8	90.5	3.0	0.2	0.2	24.9	GalNAc ₃ -1 (3')
	2	85.8	71.5	3.2	0.2	0.2	21.0	
	6	114.0	101.8	3.3	0.2	0.2	22.7	

[1440]

[1441] 실시예 60: 시험관내 SRB-1을 표적으로 하는 콘주게이트된 ASO의 효과

[1442] 아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 일차 마우스 간세포에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 다중 용량 연구에서 시험되었다. ISIS 353382은 비콘주게이트된 표준으로서 포함되었다. 각각의 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-데옥시아테노신 뉴클레오타이드 절단가능 모이어티에 의해 각 올리고뉴클레오타이드의 3' 또는 5' 말단에서 부착되었다.

[1443] 표 52

[1444] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ASO	서열 (5' 내지 3')	모티프	콘주게이트	서열 번호
ISIS 353382	G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds}	5/10/5	없음	2304
ISIS 655861	G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} A ^m _{ds} -GalNAc ₃ -1a	5/10/5	GalNAc ₃ -1	2305
ISIS 655862	G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} A ^m _{ds} -GalNAc ₃ -1a	5/10/5	GalNAc ₃ -1	2305
ISIS 661161	GalNAc ₃ -3a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es}	5/10/5	GalNAc ₃ -3	2306
ISIS 665001	GalNAc ₃ -8a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es}	5/10/5	GalNAc ₃ -8	2306
ISIS 664078	G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} A ^m _{ds} -GalNAc ₃ -9a	5/10/5	GalNAc ₃ -9	2305
ISIS 666961	GalNAc ₃ -6a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es}	5/10/5	GalNAc ₃ -6	2306
ISIS 664507	GalNAc ₃ -2a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} A ^m _{ds} -GalNAc ₃ -2a	5/10/5	GalNAc ₃ -2	2306
ISIS 666881	GalNAc ₃ -10a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es}	5/10/5	GalNAc ₃ -10	2306
ISIS 666224	GalNAc ₃ -5a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} A ^m _{ds} -GalNAc ₃ -5a	5/10/5	GalNAc ₃ -5	2306
ISIS 666981	GalNAc ₃ -7a-a-A ^m _{ds} G ^m _{es} C ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es} C ^m _{es} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} mC ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{es} mC ^m _{es} mC ^m _{es} T ^m _{es} T ^m _{es}	5/10/5	GalNAc ₃ -7	2306

[1445]

[1446] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1447] "GalNAc₃-1a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc₃-3a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-8a"의 구조가 이미 실시예 47에 나타나 있다. "GalNAc₃-9a"의 구조가 이미 실시예 52에 나타나 있다. "GalNAc₃-6a"의 구조가 이미 실시예 51에 나타나 있다. "GalNAc₃-2a"의 구조가 이미 실시예 37에 나타나 있다. "GalNAc₃-10a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다. "GalNAc₃-5a"의 구조가 이미 실시예 49에 나타나 있다. "GalNAc₃-7a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

[1448] 치료

[1449] 상기 열거된 올리고뉴클레오타이드는 25,000 세포/웰의 밀도에서 플레이팅된 일차 마우스 간세포 세포에서 시험관 내에서 시험되었고, 0.03, 0.08, 0.24, 0.74, 2.22, 6.67 또는 20 nM 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리되었다. 대략 16 시간의 치료 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의

해 측정되었고 SRB-1 mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이 총 RNA 함량에 따라 조정되었다.

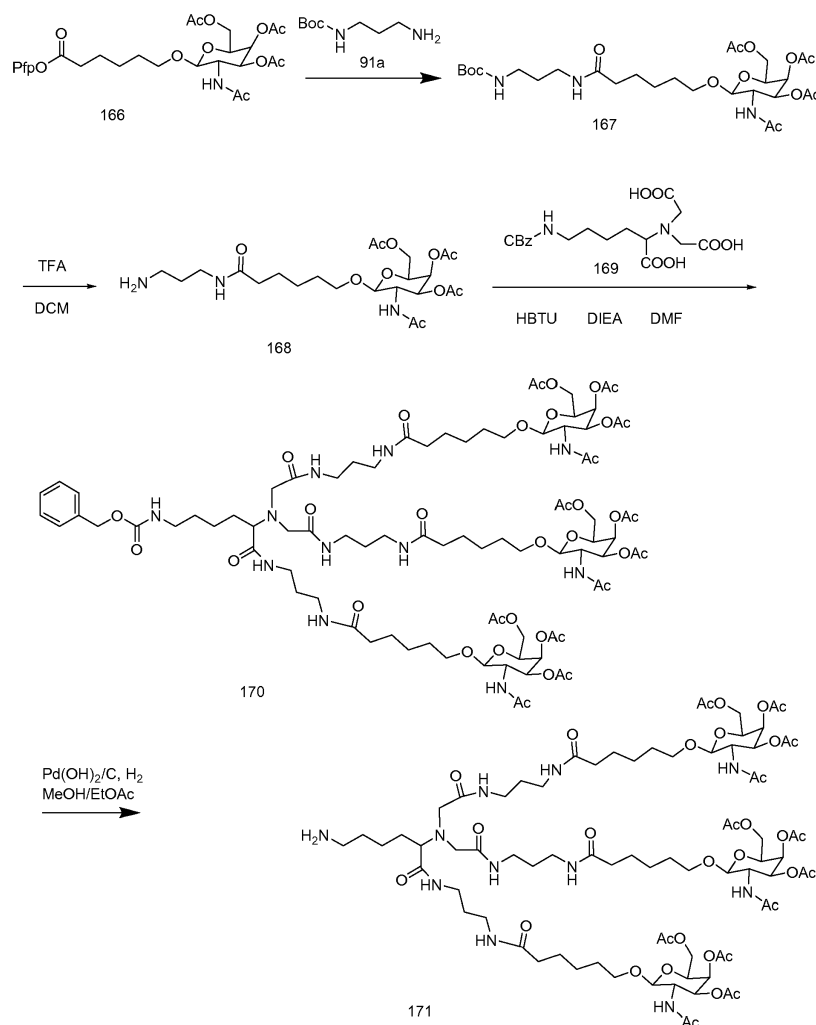
[1450] IC₅₀을 표준 방법을 사용하여 계산하였고 그 결과가 표 53에서 제시되어 있다. 이 결과는, 시약 또는 전기천공 기술이 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 유입을 인공적으로 촉진하기 위해 사용되지 않은 유리 흡수 조건 하에서, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 GalNAc 콘주게이트를 포함하지 않는 모 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 353382)보다 간세포에서 유의미하게 더 강했다는 것을 보여준다.

[1451] 표 53

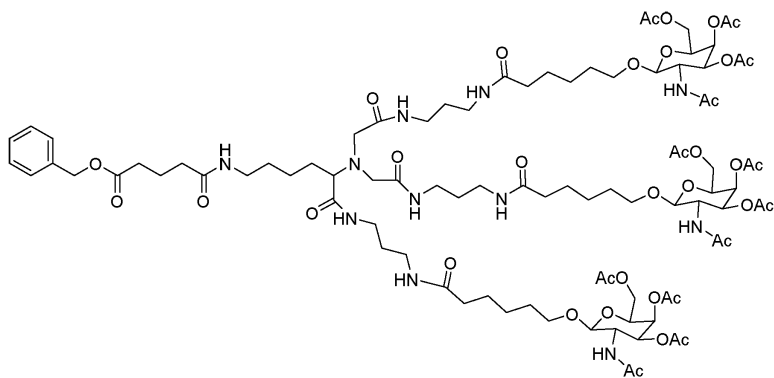
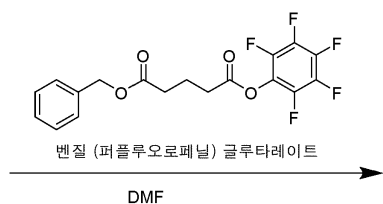
ASO	IC ₅₀ (nM)	뉴클레오사이드간 연결	콘주게이트	서열 번호
ISIS 353382	190 ^a	PS	없음	2304
ISIS 655861	11 ^a	PS	GalNAc₃-1	2305
ISIS 655862	3	PO/PS	GalNAc₃-1	2305
ISIS 661161	15 ^a	PS	GalNAc₃-3	2306
ISIS 665001	20	PS	GalNAc₃-8	2306
ISIS 664078	55	PS	GalNAc₃-9	2305
ISIS 666961	22 ^a	PS	GalNAc₃-6	2306
ISIS 664507	30	PS	GalNAc₃-2	2306
ISIS 666881	30	PS	GalNAc₃-10	2306
ISIS 666224	30 ^a	PS	GalNAc₃-5	2306
ISIS 666981	40	PS	GalNAc₃-7	2306

^a다중 구동의 평균.

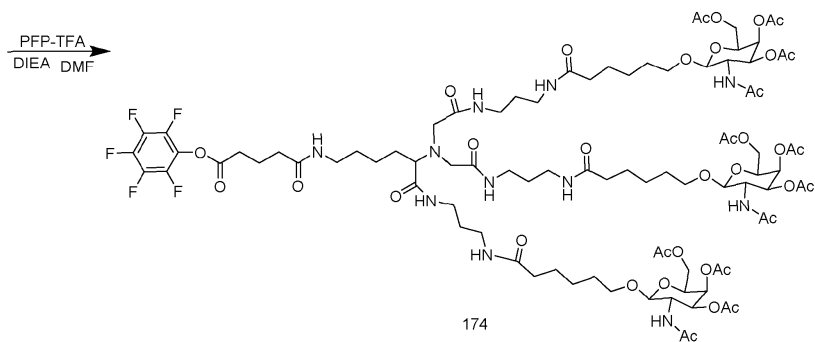
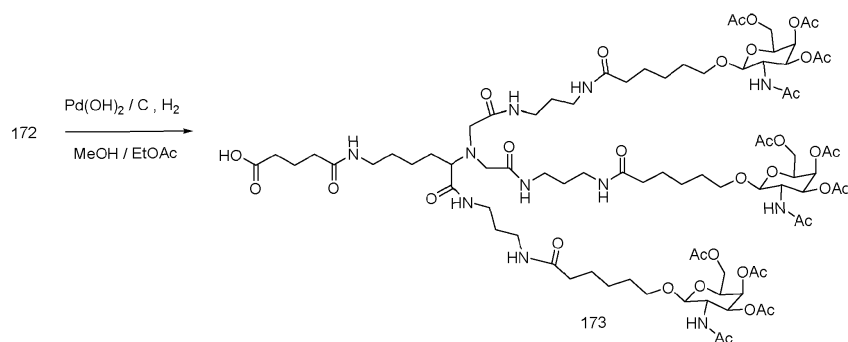
[1452] 실시예 61: GalNAc₃-12을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 175의 제조



[1454]

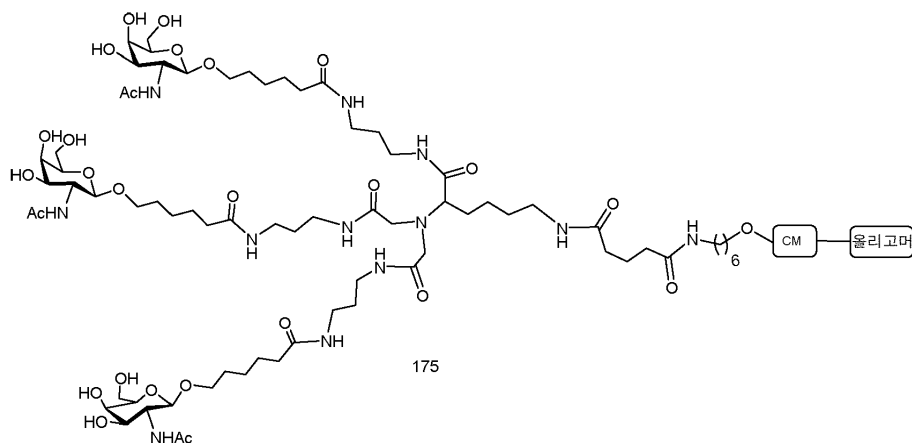
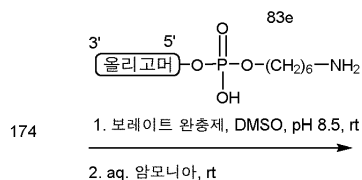


172



[1455]

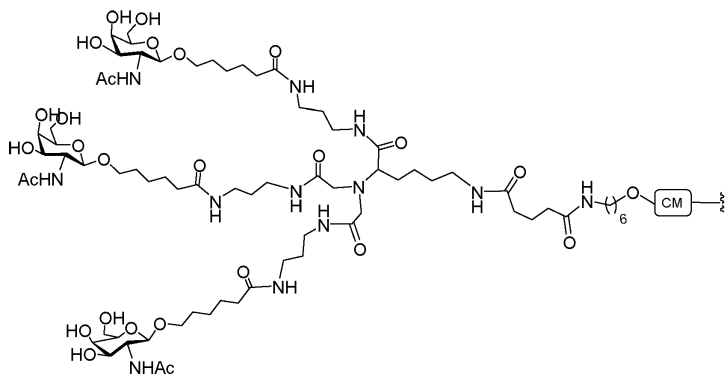
[1456]



[1457]

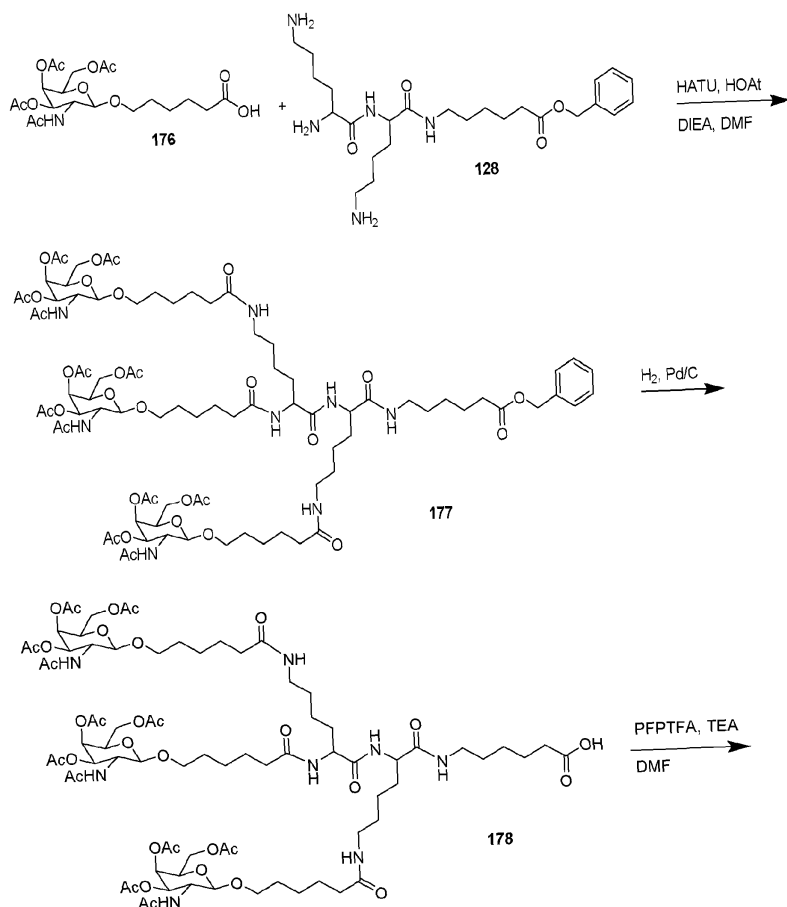
[1458]

화합물 169는 상업적으로 이용가능하다. 화합물 172를, 벤질 (퍼플루오로페닐) 글루타레이트를 화합물 171에 부가하여 제조했다. 벤질 (퍼플루오로페닐) 글루타레이트를, DMF 중 PFP-TFA 및 DIEA을 5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산에 부가하여 제조했다. Ga1Nac₃-12 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 175를 화합물 174로부터 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 Ga1Nac₃-12의 Ga1Nac₃ 클러스터 부분 (Ga1Nac₃-12_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. Ga1Nac₃-12 (Ga1Nac₃-12_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

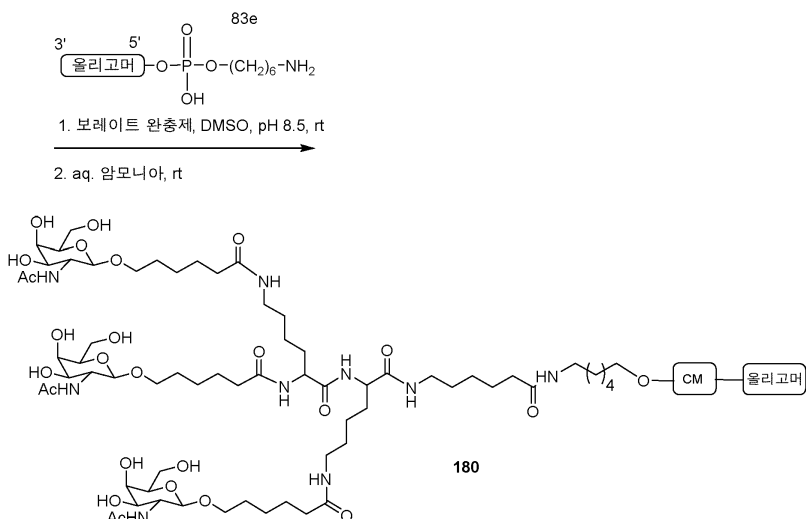
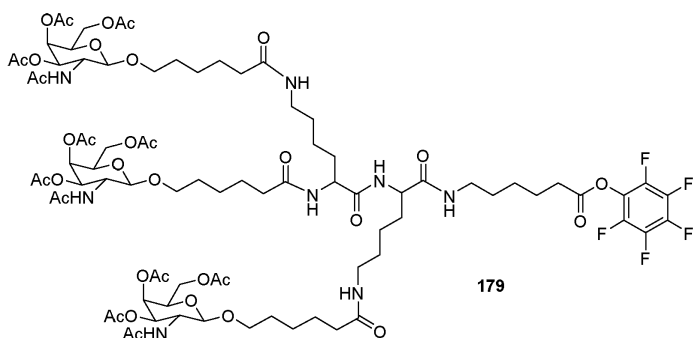


[1459]

[1460] 실시예 62: GalNAc₃-13을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 180의 제조

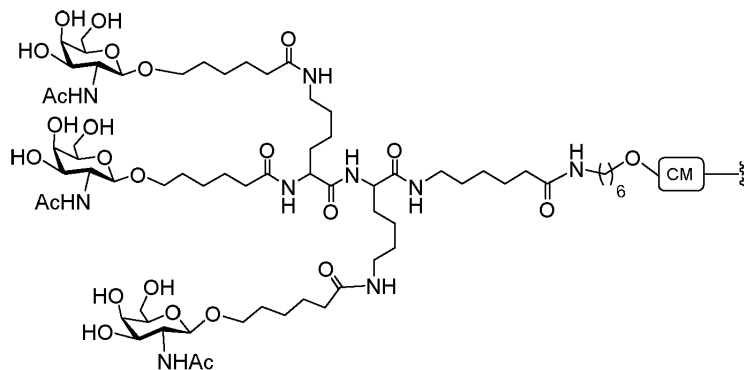


[1461]



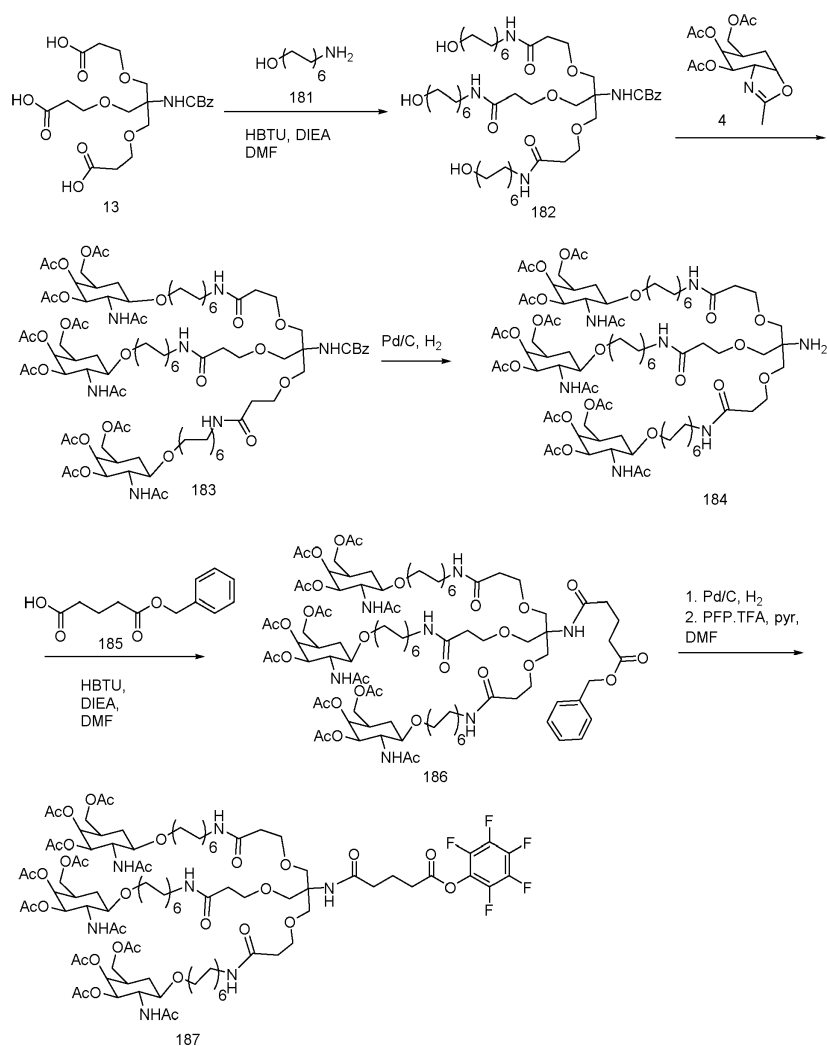
[1462]

[1463] 화합물 176은 실시예 2에서 보여진 일반적인 절차를 사용하여 제조되었다. $\text{GalNAc}_3\text{-13}$ 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 180를 화합물 177로부터 실시예 49에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 $\text{GalNAc}_3\text{-13}$ 의 GalNAc_3 클러스터 부분 ($\text{GalNAc}_3\text{-13}_a$)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{A}_q-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-$ 이다. $\text{GalNAc}_3\text{-13}$ ($\text{GalNAc}_3\text{-13}_a\text{-CM-}$)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

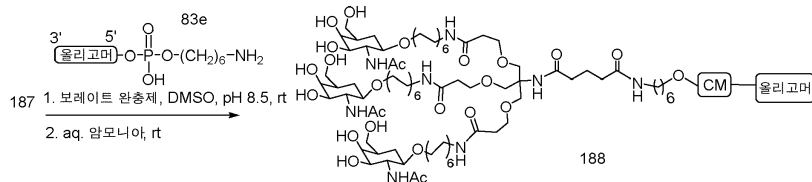


[1464]

[1465] 실시예 63: $\text{GalNAc}_3\text{-14}$ 을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 188의 제조



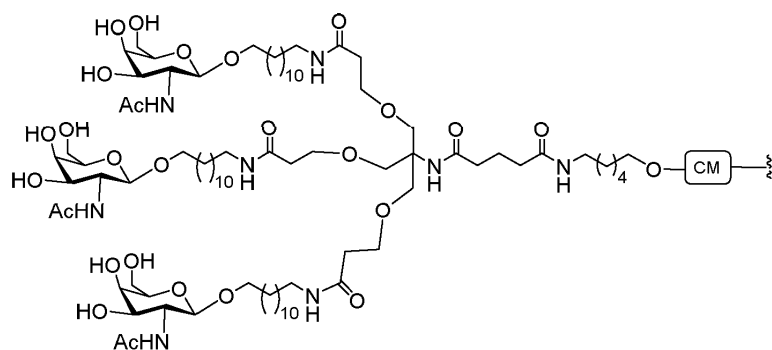
[1466]



[1467]

[1468]

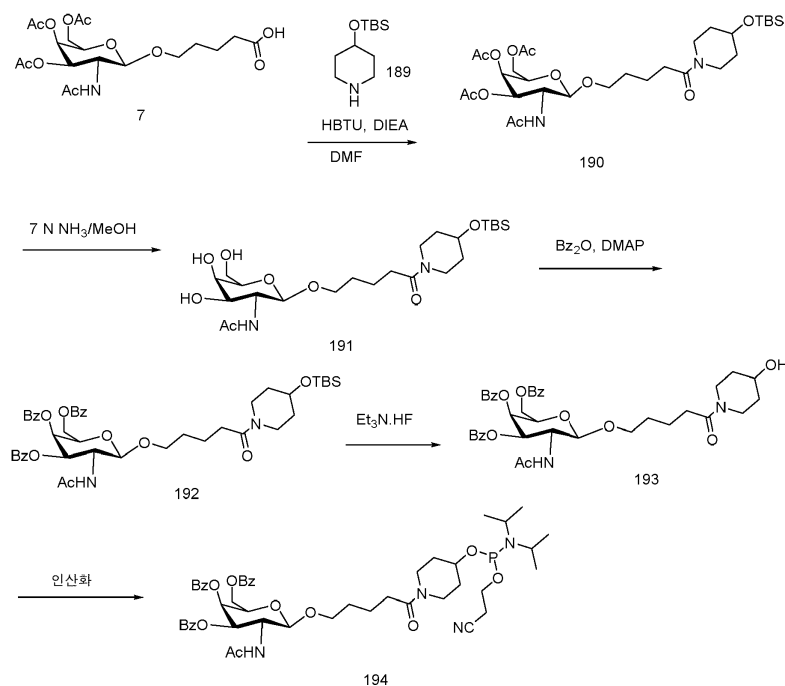
화합물 181 및 185는 시판되고 있다. $\text{GalNAc}_3\text{-14}$ 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 188를 화합물 187로부터 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 $\text{GalNAc}_3\text{-14}$ 의 GalNAc_3 클러스터 부분 ($\text{GalNAc}_3\text{-14}_a$)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{A}_d-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-$ 이다. $\text{GalNAc}_3\text{-14}$ ($\text{GalNAc}_3\text{-14}_a\text{-CM-}$)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



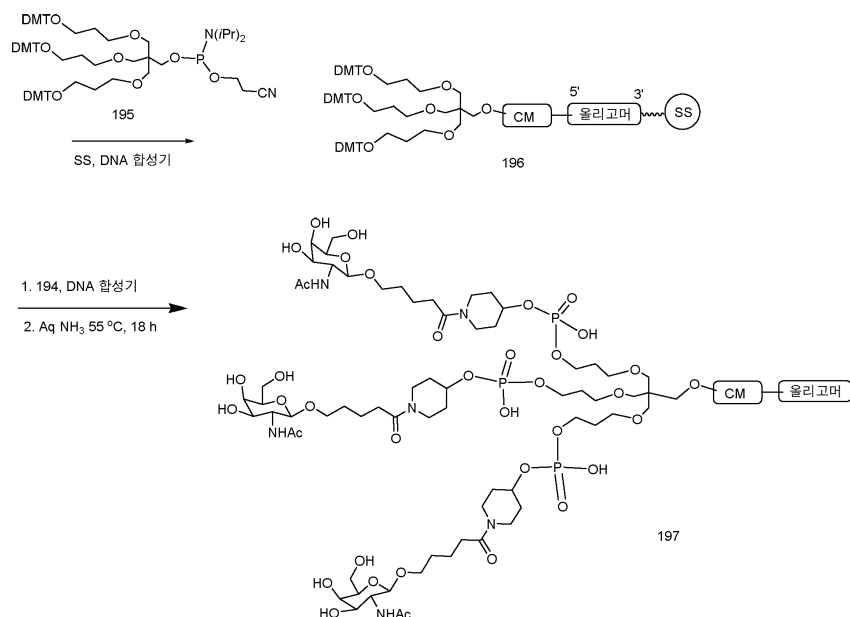
[1469]

[1470]

실시예 64: $\text{GalNAc}_3\text{-15}$ 을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 197의 제조



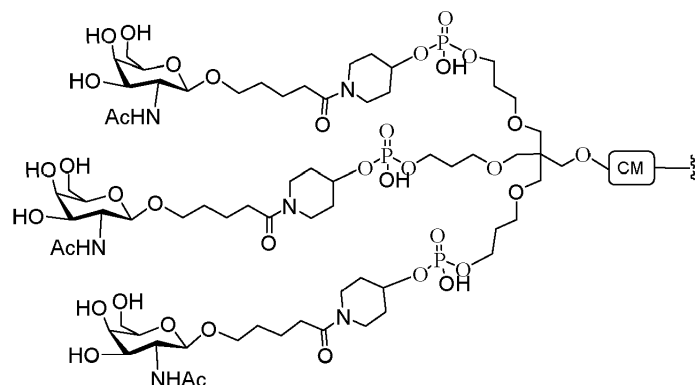
[1471]



[1472]

[1473]

화합물 189는 상업적으로 이용가능하다. 화합물 195은 실시예 31에서 보여진 일반적인 절차를 사용하여 제조되었다. GalNAc₃-15 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 197은, 표준 올리고뉴클레오타이드 합성 절차를 사용하여 화합물 194 및 195로부터 제조되었다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-15의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-15_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-15 (GalNAc₃-15_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1474]

[1475]

실시예 65: 생체내에서 SRB-1을 표적으로 하는 5'-콘주게이트 그룹 (GalNAc₃-3, 12, 13, 14, 및 15의 비교)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 용량-의존적 연구

[1476]

아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 비콘주게이트된 ISIS 353382는 표준으로서 포함된다. 각각의 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 2'-데옥시아데노신 뉴클레오타이드 절단가능 모이어티에 의해 각 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에서 부착되었다.

[1477]

표 54

[1478] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	콘주게이트	서열 번호
353382	G _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	없음	2304
661161	G _{es} ^m A _{ds} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	GalNAc ₃ -3	2306
671144	G _{es} ^m A _{ds} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	GalNAc ₃ -12	2306
670061	G _{es} ^m A _{ds} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	GalNAc ₃ -13	2306
671261	G _{es} ^m A _{ds} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	GalNAc ₃ -14	2306
671262	G _{es} ^m A _{ds} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m A _{ds} ^m G _{ds} ^m T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m T _{ds} ^m G _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} ^m T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m T _{es} ^m T _e	GalNAc ₃ -15	2306

[1480] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1481] "GalNAc₃-3a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-12a"의 구조가 이미 실시예 61에 나타나 있다. "GalNAc₃-13a"의 구조가 이미 실시예 62에 나타나 있다. "GalNAc₃-14a"의 구조가 이미 실시예 63에 나타나 있다. "GalNAc₃-15a"의 구조가 이미 실시예 64에 나타나 있다.

[1482] 치료

[1483] 6 내지 8 주령 C57b16 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 아래에서 보여진 투여량으로 ISIS 353382, 661161, 671144, 670061, 671261, 671262, 또는 염수가 1 회 또는 2 회 피하로 주사되었다. 2 회 투여된 마우스는 제 1 용량 3일 후에 제2 용량을 수용했다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1484] 표 55에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다. 표적 녹다운(target knockdown)의 유의미한 차이는 단회 용량을 수용한 동물과 2 회 용량을 수용한 동물 사이에 관찰되지 않았다 (참고 ISIS 353382 투여량 30 및 2 x 15 mg/kg; 및 ISIS 661161 투여량 5 및 2 x 2.5 mg/kg). 포스포디에스테르 연결된 GalNAc₃-3, 12, 13, 14, 및 15 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 비콘주게이트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (ISIS 335382)와 비교하여 효능의 실질적인 개선을 보여주었다.

[1485] 표 55

[1486] SRB-1 mRNA (% 염수)

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	ED ₅₀ (mg/kg)	콘주게이트
염수	n/a	100.0	n/a	n/a
353382	3	85.0	22.4	없음
	10	69.2		
	30	34.2		
	2 x 15	36.0		
661161	0.5	87.4	2.2	GalNAc ₃ -3
	1.5	59.0		
	5	25.6		
	2 x 2.5	27.5		
671144	15	17.4	3.4	GalNAc ₃ -12
	0.5	101.2		
	1.5	76.1		
	5	32.0		
670061	15	17.6	2.1	GalNAc ₃ -13
	0.5	94.8		
	1.5	57.8		
	5	20.7		
	15	13.3		

[1487]

671261	0.5	110.7	4.1	GalNAc ₃ -14
	1.5	81.9		
	5	39.8		
	15	14.1		
671262	0.5	109.4	9.8	GalNAc ₃ -15
	1.5	99.5		
	5	69.2		
	15	36.1		

[1488]

[1489]

혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화는 염수 그룹으로부터 유의미한 차이 없이 평가되었다 (데이터 도시되지 않음). ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 56에서 보여진다.

[1490]

표 56

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	콘주게이트
염수	n/a	28	60	0.1	39	n/a
353382	3	30	77	0.2	36	없음
	10	25	78	0.2	36	
	30	28	62	0.2	35	
	2 x 15	22	59	0.2	33	
	0.5	39	72	0.2	34	
661161	1.5	26	50	0.2	33	GalNAc ₃ -3
	5	41	80	0.2	32	
	2 x 2.5	24	72	0.2	28	
	15	32	69	0.2	36	
	0.5	25	39	0.2	34	
671144	1.5	26	55	0.2	28	GalNAc ₃ -12
	5	48	82	0.2	34	
	15	23	46	0.2	32	
	0.5	27	53	0.2	33	
670061	1.5	24	45	0.2	35	GalNAc ₃ -13
	5	23	58	0.1	34	
	15	24	72	0.1	31	
	0.5	69	99	0.1	33	
671261	1.5	34	62	0.1	33	GalNAc ₃ -14
	5	43	73	0.1	32	
	15	32	53	0.2	30	
	0.5	24	51	0.2	29	
671262	1.5	32	62	0.1	31	GalNAc ₃ -15
	5	30	76	0.2	32	
	15	31	64	0.1	32	
	0.5	32	62	0.1	31	

[1491]

[1492]

실시예 66: 5'-GalNAc₃ 클러스터를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제에 대한 다양한 절단가능 모이어티의 효과

[1493]

아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 각각의 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹은 포스포디에스테르 연결된 뉴클레오타이드 (절단가능 모이어티 (CM))에 의해 각 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에서 부착되었다.

[1494]

표 57

[1495]

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
661161	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	A _d	2306
670699	GalNAc ₃ -3 _a -o-T _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	T _d	2309
670700	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{eo} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	A _e	2306
670701	GalNAc ₃ -3 _a -o-T _{eo} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	T _e	2309
671165	GalNAc ₃ -13 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -13a	A _d	2306

[1496]

[1497] 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ¹³C는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 -O-P(=O)(OH)-를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1498] "GalNAc₃-3_a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-13a"의 구조가 이미 실시예 62에 나타나 있다.

[1499] 치료

[1500] 6 내지 8 주령 C57BL 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 ISIS 661161, 670699, 670700, 670701, 671165, 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 간 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1501] 표 58에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다. 다양한 절단가능 모이어티 모두를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 유사한 효능을 예증하였다.

[1502] 표 58

[1503] SRB-1 mRNA (% 염수)

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	100.0	n/a	n/a
661161	0.5	87.8	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	61.3		
	5	33.8		
	15	14.0		
670699	0.5	89.4	GalNAc ₃ -3a	T _d
	1.5	59.4		
	5	31.3		
	15	17.1		
670700	0.5	79.0	GalNAc ₃ -3a	A _e
	1.5	63.3		
	5	32.8		
	15	17.9		
670701	0.5	79.1	GalNAc ₃ -3a	T _e
	1.5	59.2		
	5	35.8		
	15	17.7		
671165	0.5	76.4	GalNAc ₃ -13a	A _d
	1.5	43.2		
	5	22.6		
	15	10.0		

[1504]

[1505] 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화는 염수 그룹으로부터 유의미한 차이 없이 평가되었다 (데이터 도시되지 않음). ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 59에서 보여진다.

[1506] 표 59

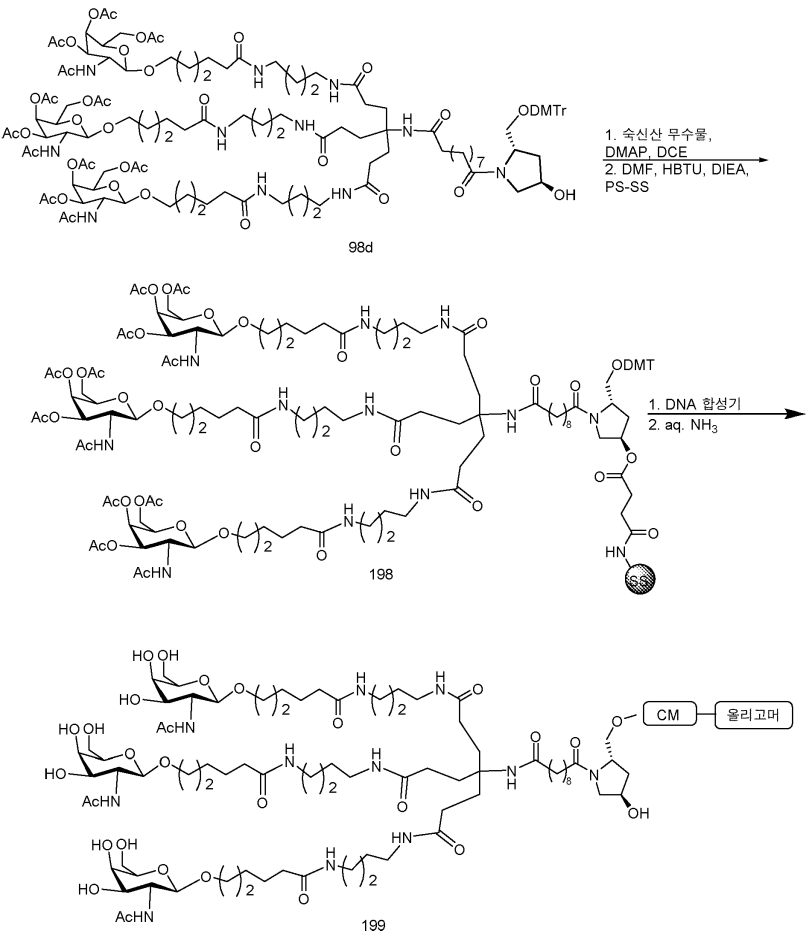
ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	24	64	0.2	31	n/a	n/a
661161	0.5	25	64	0.2	31	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	24	50	0.2	32		
	5	26	55	0.2	28		
	15	27	52	0.2	31		
670699	0.5	42	83	0.2	31	GalNAc ₃ -3a	T _d
	1.5	33	58	0.2	32		
	5	26	70	0.2	29		
	15	25	67	0.2	29		

[1507]

670700	0.5	40	74	0.2	27	GalNAc ₃ -3a	A _e
	1.5	23	62	0.2	27		
	5	24	49	0.2	29		
	15	25	87	0.1	25		
670701	0.5	30	77	0.2	27	GalNAc ₃ -3a	T _e
	1.5	22	55	0.2	30		
	5	81	101	0.2	25		
	15	31	82	0.2	24		
671165	0.5	44	84	0.2	26	GalNAc ₃ -13a	A _d
	1.5	47	71	0.1	24		
	5	33	91	0.2	26		
	15	33	56	0.2	29		

[1508]

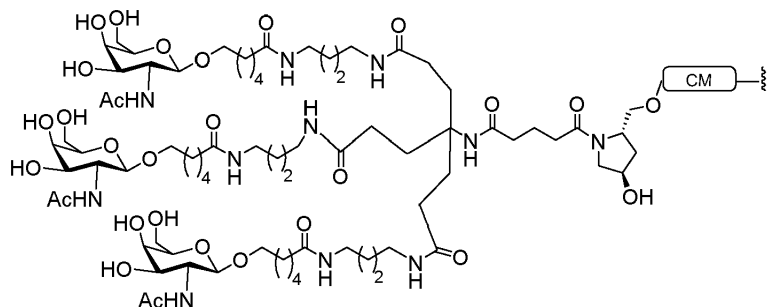
[1509] 실시예 67: GalNAc₃-16을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 199의 제조



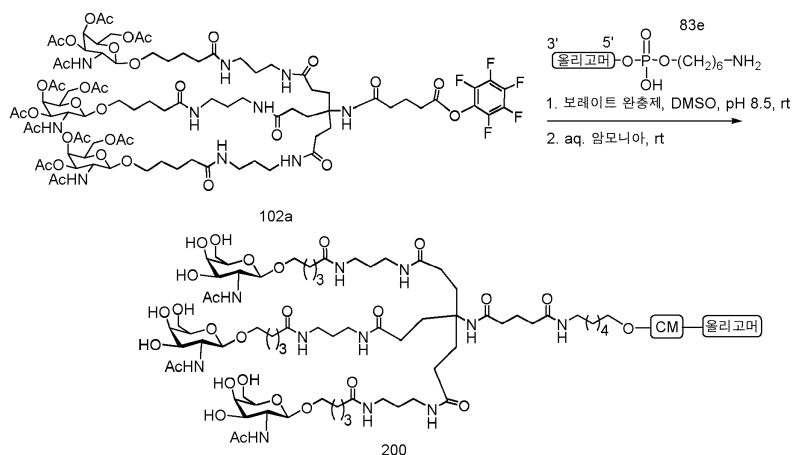
[1510]

[1511] GalNAc₃-16 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 199를 실시예 7 및 9에 예시된 일반적인 과정을 이용

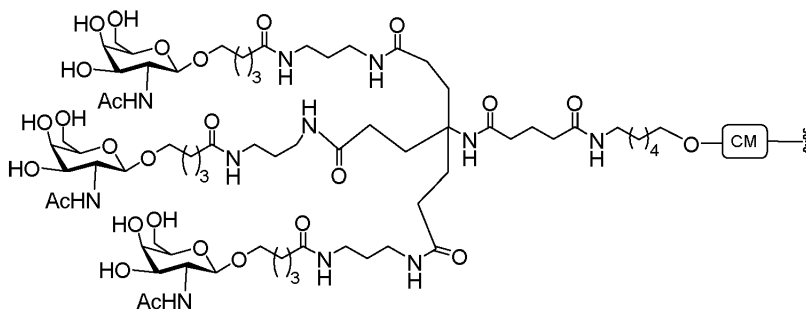
하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 Ga1Nac₃-16의 Ga1Nac₃ 클러스터 부분 (Ga1Nac₃-16_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. Ga1Nac₃-16 (Ga1Nac₃-16_a-CM-)의 구조는 이하에서 보여진다:



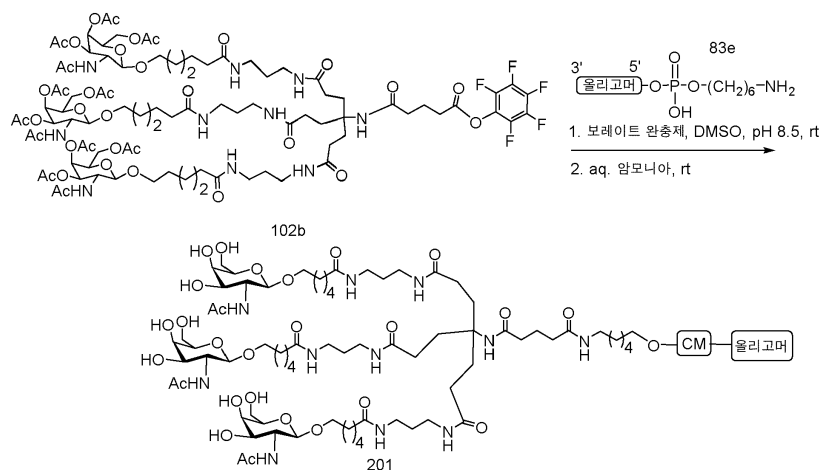
실시예 68: Ga1Nac₃-17을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 200의 제조



Ga1Nac₃-17 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 200를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 Ga1Nac₃-17의 Ga1Nac₃ 클러스터 부분 (Ga1Nac₃-17_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. Ga1Nac₃-17 (Ga1Nac₃-17_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

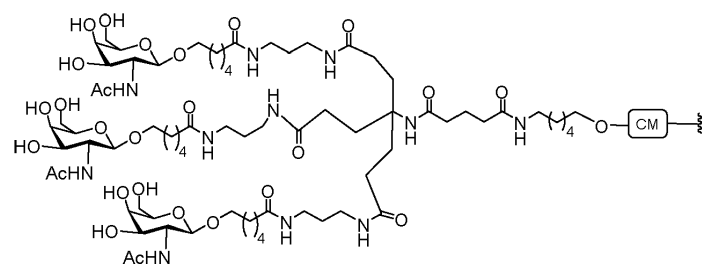


[1517] 실시예 69: GalNAc₃-18을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 201의 제조



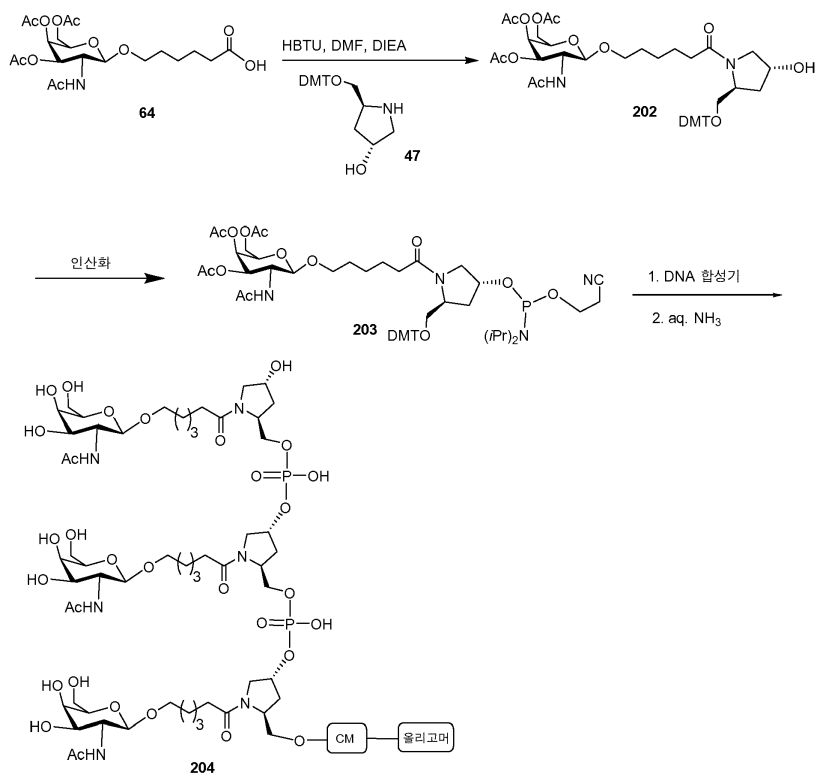
[1518]

[1519] GalNAc₃-18 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 201를 실시예 46에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-18의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-18_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-18 (GalNAc₃-18_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1520]

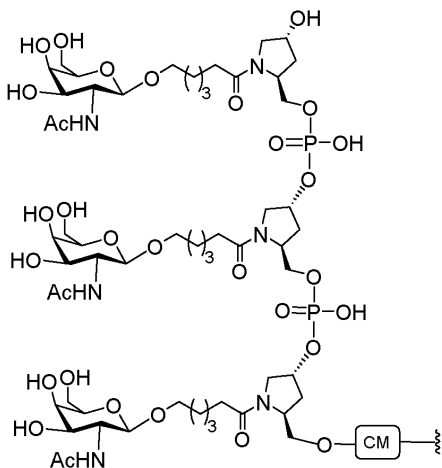
[1521] 실시예 70: GalNAc₃-19을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 204의 제조



[1522]

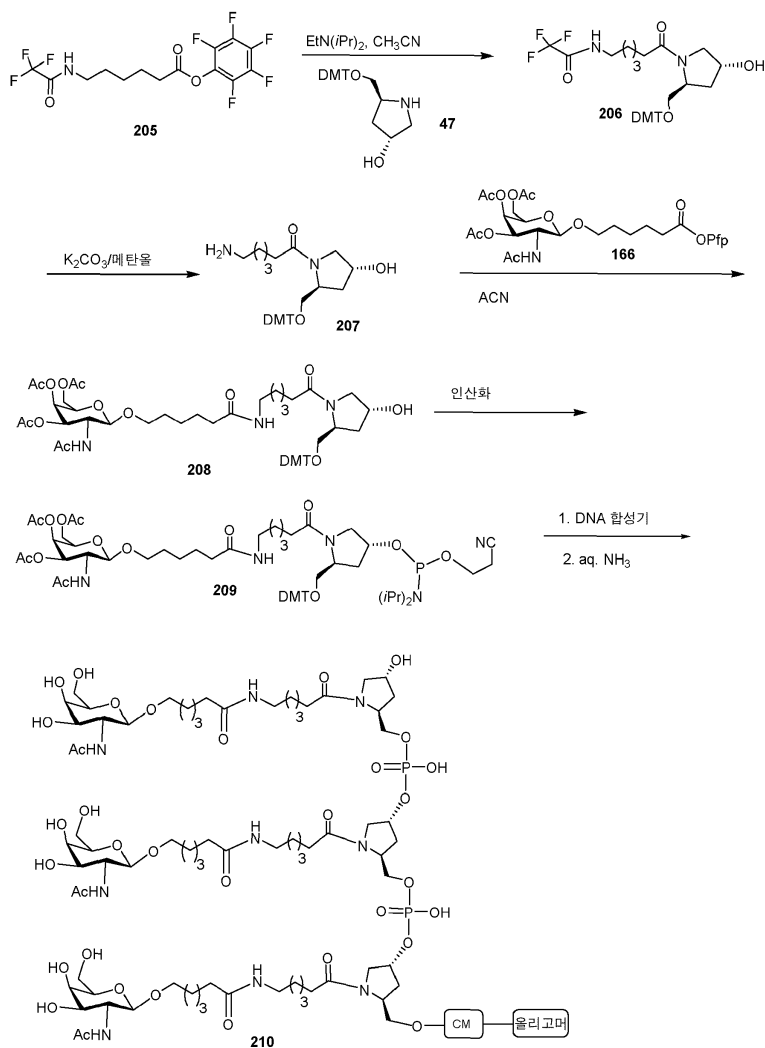
[1523]

GalNAc₃-19 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 204를 화합물 64로부터 실시예 52에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-19의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-19_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-19 (GalNAc₃-19_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1524]

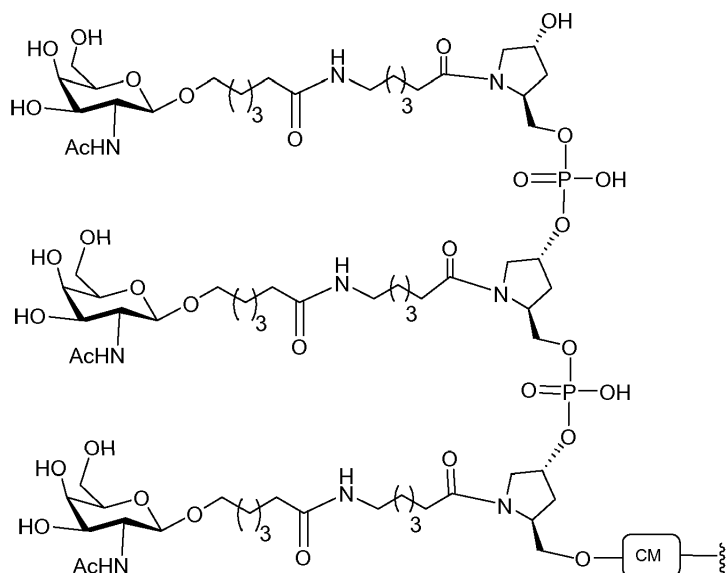
[1525] 실시예 71: GaINAc₃-20을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 210의 제조



[1526]

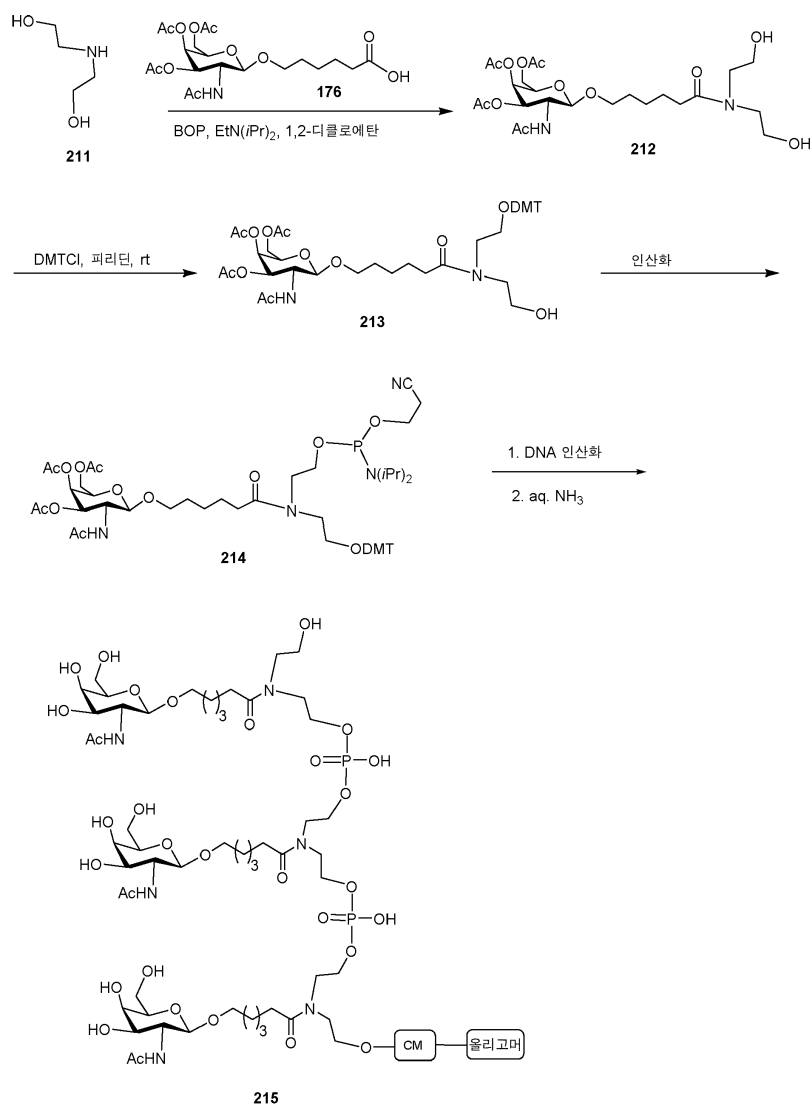
[1527]

화합물 205을, 트리플릭산 무수물을 6-아미노헥산산에 부가하여 제조된 아세토니트릴에서 PFP-TFA 및 DIEA을 6-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)헥산산에 부가하여 제조했다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 그 다음 실온으로 낮게 했다. GaInAc₃-20 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 210를 화합물 208로부터 실시예 52에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GaInAc₃-20의 GaInAc₃ 클러스터 부분 (GaInAc₃-20_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_n-P(=O)(OH)-이다. GaInAc₃-20 (GaInAc₃-20_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1528]

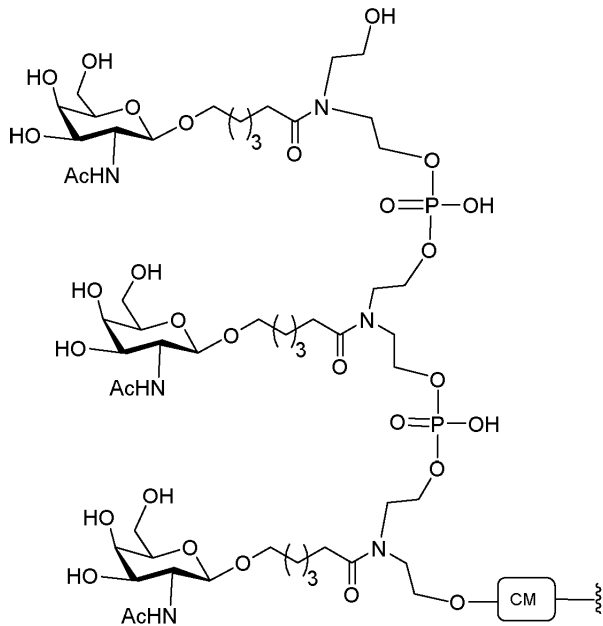
[1529] 실시예 72: GaINac₃-21을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 215의 제조



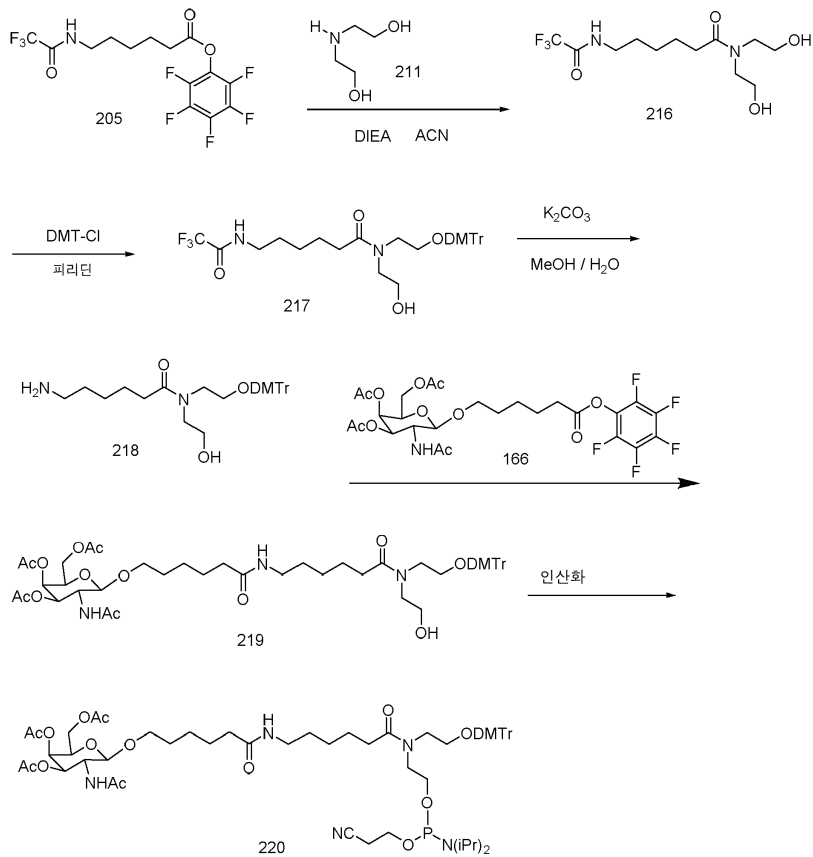
[1530]

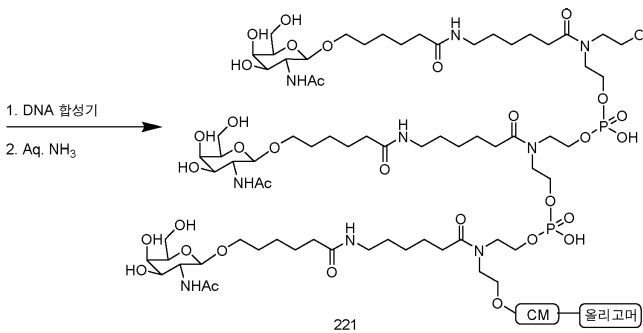
[1531] 화합물 211는 상업적으로 이용가능하다. GaInAc₃-21 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 215를 화합물 213로부터 실시예 52에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GaInAc₃-21의 GaInAc₃ 클

러스터 부분 (GalNAc₃-21_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-21 (GalNAc₃-21_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:

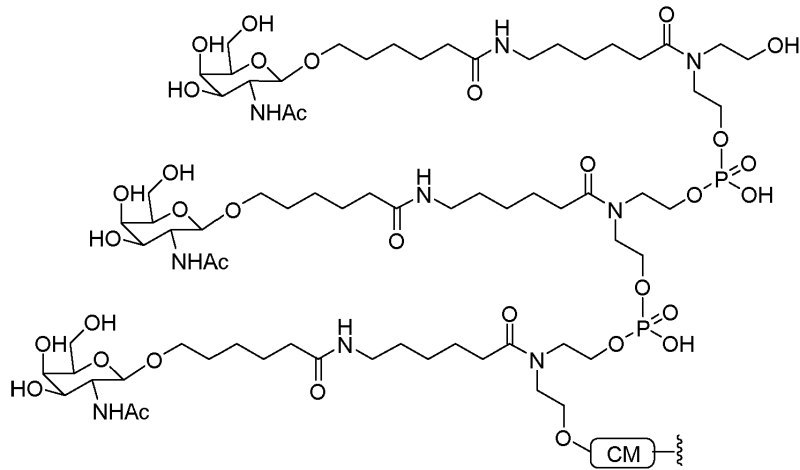


실시예 73: GalNAc₃-22을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 221의 제조





화합물 220은 디이소프로필암모늄 테트라졸라이드를 사용하여 화합물 219로부터 제조되었다. GalNAc₃-21 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 221를 화합물 220로부터 실시예 52에 예시된 일반적인 과정을 이용하여 제조하였다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-22의 GalNAc₃ 클러스터 부분 (GalNAc₃-22_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능 모이어티는 -P(=O)(OH)-A_d-P(=O)(OH)-이다. GalNAc₃-22 (GalNAc₃-22_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



실시예 74: 5'-GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제에 대한 다양한 절단가능 모이어티의 효과

아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다. 각각의 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹은 각 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에서 부착되었다.

표 60

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
353382	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{es} ^m	n/a	n/a	2304
661161	GalNAc ₃ -3a ^o :AdoG _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{es} ^m	GalNAc ₃ -3a	A _d	2306
666904	GalNAc ₃ -3a ^o :G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{es} ^m	GalNAc ₃ -3a	PO	2304
675441	GalNAc ₃ -17a ^o :AdoG _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{es} ^m	GalNAc ₃ -17a	A _d	2306
675442	GalNAc ₃ -18a ^o :AdoG _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{es} ^m	GalNAc ₃ -18a	A _d	2306

모든 표에서, 대문자는 각 뉴클레오타이드에 대한 핵염기를 나타내고 ^mC는 5-메틸 시토신을 나타낸다. 하첨자:

"e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오시드를 나타내고; "d"는 β -D-2'-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; "s"는 포스포티오에이트 뉴클레오시드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결 (PO)을 나타내고; 그리고 "o'"는 $-O-P(=O)(OH)-$ 를 나타낸다. 콘주게이트 그룹은 굵은 글자체이다.

[1544] "GalNAc₃-3_a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. GalNAc₃-17a의 구조는 실시예 68에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-18a의 구조는 실시예 69에서 보여졌다.

[1545] 치료

[1546] 6 내지 8 주령 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 표 60에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1547] 표 61에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다. GalNAc 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드 유사한 효능을 보여주었고 GalNAc 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오티드보다 유의미하게 더 강했다.

[1548] 표 61

[1549] SRB-1 mRNA (% 염수)

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	100.0	n/a	n/a
353382	3	79.38	n/a	n/a
	10	68.67		
	30	40.70		
661161	0.5	79.18	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	75.96		
	5	30.53		
	15	12.52		
666904	0.5	91.30	GalNAc ₃ -3a	PO
	1.5	57.88		
	5	21.22		
	15	16.49		
675441	0.5	76.71	GalNAc ₃ -17a	A _d
	1.5	63.63		
	5	29.57		
	15	13.49		
675442	0.5	95.03	GalNAc ₃ -18a	A _d
	1.5	60.06		
	5	31.04		
	15	19.40		

[1550]

[1551] 혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 염수 주사된 마우스에 대해 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화를 염수 그룹으로부터 유의미한 변화 없이 평가했다 (데이터 도시되지 않음). ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 62에서 보여진다.

[1552] 표 62

[1553] 실시예 75: 5'-콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 약력학적 분석

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	26	59	0.16	42	n/a	n/a
353382	3	23	58	0.18	39	n/a	n/a
	10	28	58	0.16	43		
	30	20	48	0.12	34		
661161	0.5	30	47	0.13	35	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	23	53	0.14	37		
	5	26	48	0.15	39		
	15	32	57	0.15	42		
666904	0.5	24	73	0.13	36	GalNAc ₃ -3a	PO
	1.5	21	48	0.12	32		
	5	19	49	0.14	33		
	15	20	52	0.15	26		
675441	0.5	42	148	0.21	36	GalNAc ₃ -17a	A _d
	1.5	60	95	0.16	34		
	5	27	75	0.14	37		

[1554]

	15	24	61	0.14	36		
675442	0.5	26	65	0.15	37	GalNAc ₃ -18a	A _d
	1.5	25	64	0.15	43		
	5	27	69	0.15	37		
	15	30	84	0.14	37		

[1555]

[1556] 상기 표 54, 57 및 60 중 ASO의 PK를, 실시예 65, 66, 및 74에서 기재된 처리 절차에 따라 수득된 간 샘플을 사용하여 평가했다. 간 샘플을 다지고 표준 프로토콜을 사용하여 추출하고 내부 표준과 함께 IP-HPLC-MS로 분석했다. 모든 대사물의 조합된 조직 수준 ($\mu\text{g/g}$)은 적절한 UV 피크를 통합하여 측정되었고, (이 경우에 Isis 번호 353382인 "모") 콘주게이트를 누락한 전장 ASO의 조직 수준을 적절한 추출된 이온 크로마토그램 (EIC)를 사용하여 측정했다.

[1557] 표 63

[1558] 간 중 PK 분석

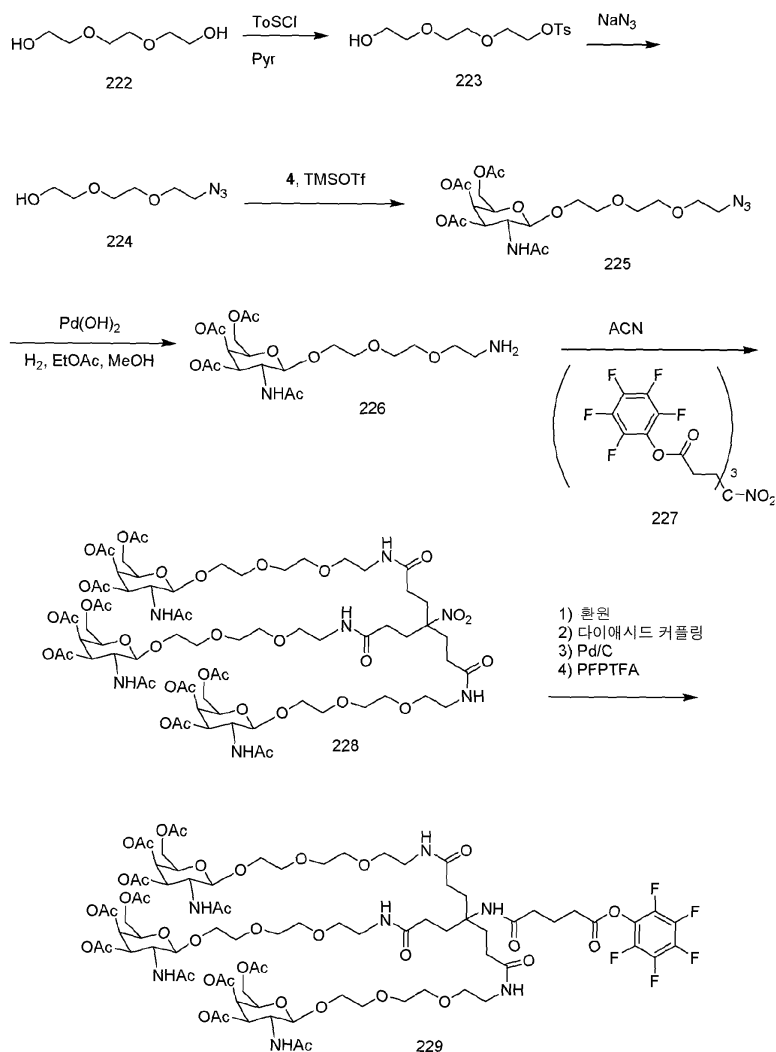
ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	UV에 의한 총 조직 수준 ($\mu\text{g/g}$)	EIC에 의한 모체 ASO 조직 수준 ($\mu\text{g/g}$)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
353382	3	8.9	8.6	n/a	n/a
	10	22.4	21.0		
	30	54.2	44.2		
661161	5	32.4	20.7	GalNAc ₃ -3a	A _d
	15	63.2	44.1		
671144	5	20.5	19.2	GalNAc ₃ -12a	A _d
	15	48.6	41.5		
670061	5	31.6	28.0	GalNAc ₃ -13a	A _d
	15	67.6	55.5		
671261	5	19.8	16.8	GalNAc ₃ -14a	A _d
	15	64.7	49.1		
671262	5	18.5	7.4	GalNAc ₃ -15a	A _d
	15	52.3	24.2		
670699	5	16.4	10.4	GalNAc ₃ -3a	T _d
	15	31.5	22.5		
670700	5	19.3	10.9	GalNAc ₃ -3a	A _e
	15	38.1	20.0		
670701	5	21.8	8.8	GalNAc ₃ -3a	T _e
	15	35.2	16.1		
671165	5	27.1	26.5	GalNAc ₃ -13a	A _d
	15	48.3	44.3		
666904	5	30.8	24.0	GalNAc ₃ -3a	PO
	15	52.6	37.6		
675441	5	25.4	19.0	GalNAc ₃ -17a	A _d
	15	54.2	42.1		
675442	5	22.2	20.7	GalNAc ₃ -18a	A _d
	15	39.6	29.0		

[1559]

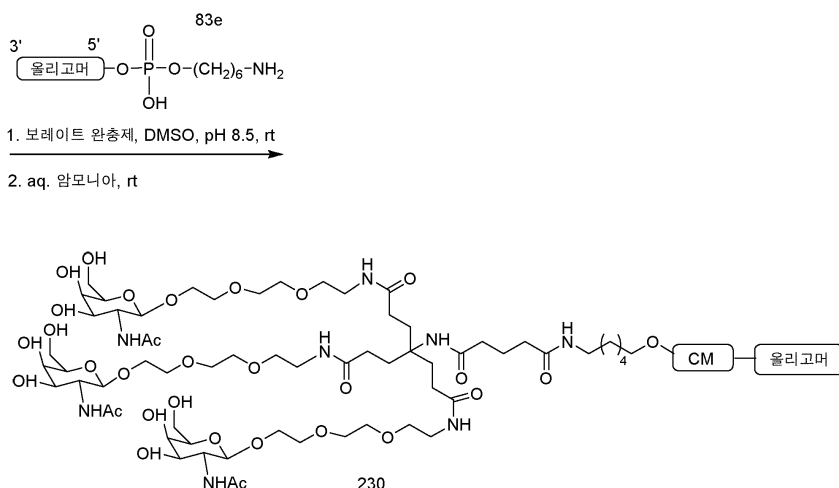
[1560]

상기 표 63의 결과는, 특히 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹의 유무에 따라 올리고뉴클레오타이드 사이의 투여의 차리를 고려할 때, 올리고뉴클레오타이드 투여 72 시간 후에 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹 (ISIS 353382)를 포함하지 않는 모 올리고뉴클레오타이드보다 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 간 조직 수준이 더 크다는 것을 보여준다. 더욱이, 72 시간까지, GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 포함하는 각 올리고뉴클레오타이드의 40-98%는 대사작용되어 모 화합물을 얻었고, 이것은, GalNAc₃ 콘주게이트 그룹이 올리고뉴클레오타이드로부터 절단되었다는 것을 나타낸다.

[1561] 실시예 76: GalNAc₃-23을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 230의 제조



[1562]



[1563]

[1564]

화합물 222는 상업적으로 이용가능하다. 44.48 ml (0.33 mol)의 화합물 222를 피리딘 (500mL) 중 토실 클로라이드 (25.39 g, 0.13 mol)로 16 시간 동안 처리했다. 그 다음 반응을 증발시켜 오일을 얻고, EtOAc에서 용해시키고 물, 포화 NaHCO₃, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 농축 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, EtOAc/헥산 (1:1) 그 다음 CH₂Cl₂ 중 10% 메탄올로 용출하여 화합물 223을 무색 오일로서 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 10 g (32.86 mmol)의 1-토실트리에틸렌 글리콜 (화합물 223)을 DMSO (100mL) 중 아지드화나트륨 (10.68 g, 164.28 mmol)로 실온에서 17 시간 동안 처리했다. 그 다음 반응 혼

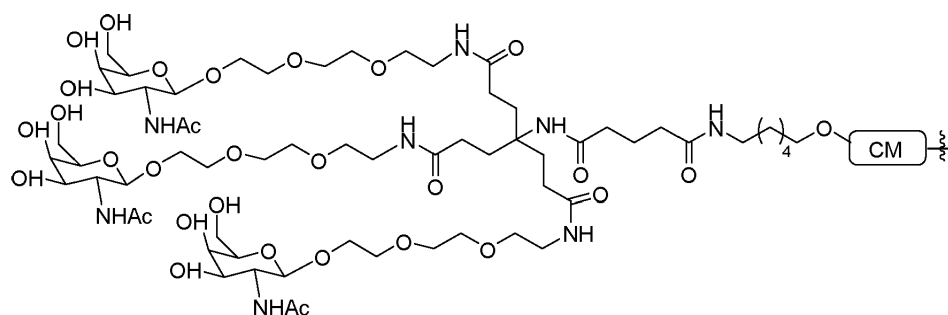
합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물로 3 회 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축 건조하여 5.3g의 화합물 224 (92%)을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 1-아지도트리에틸렌 글리콜 (화합물 224, 5.53 g, 23.69 mmol) 및 화합물 4 (6 g, 18.22 mmol)을 4A 분자체 (5g), 및 디클로로메탄 (100mL) 중 TMSOTf (1.65 ml, 9.11 mmol)로 불활성 대기 하에서 처리했다. 14 시간 후, 반응을 여과하여 체를 제거하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 디클로로메탄 중 2 내지 4% 메탄올의 구배로 용출하여 화합물 225를 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 화합물 225 (11.9 g, 23.59 mmol)을 펄만 촉매 상에서 EtOAc/메탄올 (4:1, 250mL)에서 수소첨가했다. 8 시간 후, 촉매를 여과로 제거하고 용매를 제거하고 건조시켜 화합물 226을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다.

[1565]

화합물 227를 산출하기 위해, DMF (100mL) 중 니트로메탄트리스프로피온산 (4.17 g, 15.04 mmol) 및 휘니그 염기 (10.3 ml, 60.17 mmol)의 용액을 펜타플루오로트리플루오로 아세테이트 (9.05 ml, 52.65 mmol)로 적가 처리했다. 30 분 후, 반응을 빙수에 붓고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축 건조하고 그 다음 헵탄으로부터 재결정화하여 화합물 227을 백색 고형물로서 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 화합물 227(1.5 g, 1.93 mmol) 및 화합물 226 (3.7 g, 7.74 mmol)을 실온에서 아세트니트릴 (15 mL)에서 2 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 증발 건조하고 디클로로메탄 중 2 내지 10% 메탄올의 구배로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 228을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 화합물 228 (1.7 g, 1.02 mmol)을 에탄올 (100mL) 중 라니 니켈 (약 2g 습성)로 수소의 대기에서 처리했다. 12 시간 후, 촉매를 여과로 제거하고 유기 층을 증발시켜 고형물을 얻었고, 이것을 직접적으로 다음 단계에서 사용했다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 이러한 고형물 (0.87 g, 0.53 mmol)을 DMF (5mL) 중 벤질 글루타르산 (0.18 g, 0.8 mmol), HBTU (0.3 g, 0.8 mmol) 및 DIEA (273.7 μ L, 1.6 mmol)로 처리했다. 16 시간 후, DMF를 감압 하에서 65에서 제거하여 오일을 얻었고, 오일을 디클로로메탄에서 용해시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층의 증발 후, 화합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 디클로로메탄 중 2 내지 20% 메탄올의 구배로 용출하여 커플링된 생성물을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 벤질 에스테르를 수소 대기 하에서 1 시간 동안 펄만 촉매로 탈보호했다. 그 다음 촉매를 여과로 제거하고 용매를 제거하고 건조시켜 산을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 산 (486 mg, 0.27 mmol)을 건조 DMF (3 mL)에서 용해시켰다. 피리딘 (53.61 μ L, 0.66 mmol)을 부가하고 반응을 아르곤으로 퍼지했다. 펜타플루오로트리플루오로 아세테이트 (46.39 μ L, 0.4 mmol)을 반응 혼합물에 서서히 부가했다. 반응의 색상은 담황색에서 암적색으로 변했고, 열은 연기가 생겼고, 이것을 아르곤의 스트림으로 없앴다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 했다 (반응의 완료는 LCMS으로 확인되었다). 용매를 감압 (회전증발기) 하에서 70 에서 제거했다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 1N NaHSO₄, 염수로 세정하고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 다시 세정했다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조하여 225 mg의 화합물 229를 잘 부서지는 황색 폼으로서 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다.

[1566]

GalNAc₃-23 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고머 화합물 230은, 실시예 46에서 예증된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 229로부터 제조되었다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₃-23의 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹 (GalNAc₃-23_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc₃-23 (GalNAc₃-23_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1567]

[1568]

실시예 77: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스

억제

아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

표 64

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
661161	GalNAc₃-3_a-o'-Ado G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _c	GalNAc ₃ -3a	A _d	2306
666904	GalNAc₃-3_a-o'-G G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _c	GalNAc ₃ -3a	PO	2304
673502	GalNAc₃-10_a-o'-Ado G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _c	GalNAc ₃ -10a	A _d	2306
677844	GalNAc₃-9_a-o'-Ado G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _c	GalNAc ₃ -9a	A _d	2306
677843	GalNAc₃-23_a-o'-Ado G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _c	GalNAc ₃ -23a	A _d	2306
655861	G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} Ado- GalNAc₃-1_a	GalNAc ₃ -1a	A _d	2305
677841	G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} Ado- GalNAc₃-19_a	GalNAc ₃ -19a	A _d	2305
677842	G ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} C ^m _{cs} A ^m _{ds} G ^m _{ds} T ^m _{ds} C ^m _{ds} A ^m _{ds} T ^m _{ds} G ^m _{ds} A ^m _{ds} C ^m _{ds} T ^m _{ds} T ^m _{cs} C ^m _{cs} C ^m _{cs} T ^m _{cs} T ^m _{cs} Ado- GalNAc₃-20_a	GalNAc ₃ -20a	A _d	2305

GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-9_a의 구조는 실시예 52에서 보여졌고, GalNAc₃-10_a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, GalNAc₃-19_a의 구조는 실시예 70에서 보여졌고, GalNAc₃-20_a의 구조는 실시예 71에서 보여졌고, GalNAc₃-23_a의 구조는 실시예 76에서 보여졌다.

치료

6 내지 8 주령 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 각각에게 아래에서 보여진 투여량으로 표 64에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 염수가 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72 시간 후에 희생시켰고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

표 65에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다.

표 65

[1578] SRB-1 mRNA (% 염수)

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	100.0	n/a	n/a
661161	0.5	89.18	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	77.02		
	5	29.10		
	15	12.64		
666904	0.5	93.11	GalNAc ₃ -3a	PO
	1.5	55.85		
	5	21.29		
	15	13.43		
673502	0.5	77.75	GalNAc ₃ -10a	A _d
	1.5	41.05		
	5	19.27		
	15	14.41		
677844	0.5	87.65	GalNAc ₃ -9a	A _d
	1.5	93.04		
	5	40.77		
	15	16.95		
677843	0.5	102.28	GalNAc ₃ -23a	A _d
	1.5	70.51		
	5	30.68		
	15	13.26		
655861	0.5	79.72	GalNAc ₃ -1a	A _d
	1.5	55.48		
	5	26.99		
	15	17.58		
677841	0.5	67.43	GalNAc ₃ -19a	A _d
	1.5	45.13		
	5	27.02		
	15	12.41		
677842	0.5	64.13	GalNAc ₃ -20a	A _d

[1579]

	1.5	53.56		
	5	20.47		
	15	10.23		

[1580]

[1581]

혈청 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 표준 프로토콜을 사용하여 또한 측정되었다. 총 빌리루빈 및 BUN가 또한 평가되었다. 체중의 변화가 평가되었고, 염수 그룹으로부터 유의미한 변화는 없었다 (데이터 도시되지 않음). ALT, AST, 총 빌리루빈 및 BUN 값은 아래의 표 66에서 보여진다.

[1582] 표 66

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	21	45	0.13	34	n/a	n/a
661161	0.5	28	51	0.14	39	GalNAc ₃ -3a	A _d
	1.5	23	42	0.13	39		
	5	22	59	0.13	37		
	15	21	56	0.15	35		
666904	0.5	24	56	0.14	37	GalNAc ₃ -3a	PO
	1.5	26	68	0.15	35		
	5	23	77	0.14	34		
	15	24	60	0.13	35		
673502	0.5	24	59	0.16	34	GalNAc ₃ -10a	A _d
	1.5	20	46	0.17	32		
	5	24	45	0.12	31		
	15	24	47	0.13	34		
677844	0.5	25	61	0.14	37	GalNAc ₃ -9a	A _d
	1.5	23	64	0.17	33		
	5	25	58	0.13	35		
	15	22	65	0.14	34		
677843	0.5	53	53	0.13	35	GalNAc ₃ -23a	A _d
	1.5	25	54	0.13	34		
	5	21	60	0.15	34		
	15	22	43	0.12	38		
655861	0.5	21	48	0.15	33	GalNAc ₃ -1a	A _d
	1.5	28	54	0.12	35		
	5	22	60	0.13	36		
	15	21	55	0.17	30		
677841	0.5	32	54	0.13	34	GalNAc ₃ -19a	A _d
	1.5	24	56	0.14	34		
	5	23	92	0.18	31		
	15	24	58	0.15	31		
677842	0.5	23	61	0.15	35	GalNAc ₃ -20a	A _d
	1.5	24	57	0.14	34		
	5	41	62	0.15	35		
	15	24	37	0.14	32		

[1583]

[1584] 실시예 78: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 안지오텐시노겐을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1585] 아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 정상혈압 스프래그 다우리 래트에서 안지오텐시노겐 (AGT)의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1586] 표 67

[1587] AGT을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
552668	^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} G _{es} A _{es} T _e	n/a	n/a	2310
669509	^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} G _{es} A _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -1a	GalNAc ₃ -1a	A _d	2311

[1588]

[1589] "GalNAc₃-1a"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다.

[1590] 치료

[1591] 6 주령, 수컷 스프래그 다우리 래트 각각에게 피하로 주당 1회 아래에서 보여진 투여량으로, 총 3 회 용량 동안, 표 67에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 PBS가 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 래트는 최종 용량 후 72 시간에 희생되었다. AGT 간 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 사용하여 측정되었다. AGT 혈장 단백질 수준은 총 안지오텐시노겐 ELISA (카탈로그 # JP27412, IBL International, Toronto, ON)을 1:20,000 희석된

혈장과 함께 사용하여 측정되었다. 아래의 결과는 간에서 AGT mRNA 수준 또는 PBS 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹의 혈장에서 AGT 단백질 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1592] 표 68에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 AGT 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준을 감소시켰고, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 GalNAc 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오타이드 보다 유의미하게 더 강했다.

[1593] 표 68

[1594] AGT 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	AGT 간 mRNA (% PBS)	AGT 혈장 단백질 (% PBS)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	100	100	n/a	n/a
552668	3	95	122	n/a	n/a
	10	85	97		
	30	46	79		
	90	8	11		
669509	0.3	95	70	GalNAc ₃ -1a	A _d
	1	95	129		
	3	62	97		
	10	9	23		

[1595]

[1596] 혈장 및 체중 중 간 트랜스아미나제 수준, 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST)는, 또한 표준 프로토콜을 사용하여 희생 시에 측정되었다. 결과는 아래의 표 69에서 보여준다.

[1597] 표 69

[1598] 간 트랜스아미나제 수준 및 래트 체중

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	체중 (기준선의 %)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	51	81	186	n/a	n/a
552668	3	54	93	183	n/a	n/a
	10	51	93	194		
	30	59	99	182		
	90	56	78	170		
669509	0.3	53	90	190	GalNAc ₃ -1a	A _d
	1	51	93	192		
	3	48	85	189		
	10	56	95	189		

[1599]

[1600] 실시예 79: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 APOC-III을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드의 생체내 작용의 지속시간

[1601] 아래의 표 70에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단위 용량 연구에서 시험되었다.

[1602] 표 70

[1603] APOC-III을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
304801	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	n/a	n/a	2296
647535	A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} A _{do} -GalNAc-1a	GalNAc ₃ -1a	A _d	2297
663083	GalNAc-3a _o -A _{do} A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	A _d	2312
674449	GalNAc-7a _o -A _{do} A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	GalNAc ₃ -7a	A _d	2312
674450	GalNAc-10a _o -A _{do} A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	GalNAc ₃ -10a	A _d	2312
674451	GalNAc-13a _o -A _{do} A _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _e	GalNAc ₃ -13a	A _d	2312

[1604]

[1605] GalNAc₃-1a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-7a의 구조는 실시예 48에서 보여졌고, GalNAc₃-10a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, 그리고 GalNAc₃-13a의 구조는

실시에 62에서 보여졌다.

[1606] 치료

[1607] 인간 APOC-III을 발현시키는 6 내지 8 주령 형질전환 마우스 각각에게 표 70에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 PBS가 피하로 1 회 주사되었다. 각각의 처리 그룹은 3 마리의 동물로 구성되었다. 투여 전에 채혈하여 기준선을 결정하고 투여 후 72 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 및 6 주에서 결정했다. 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 단백질 수준은 실시예 20에서 기재된 바와 같이 측정되었다. 아래의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된 각 처리 그룹의 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 수준의 평균 퍼센트로서 나타내고, 이것은, GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오티드가, 모의 투여량이 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 투여량의 3 배일지라도, 콘주게이트 그룹 (ISIS 304801)없는 모 올리고뉴클레오티드보다 더 긴 작용의 지속시간을 나타낸다는 것을 보여준다.

[1608] 표 71

[1609] 형질전환 마우스 중 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여 후 일수)	트리글리세라이드 (% 기준선)	APOC-III 단백질 (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	3	97	102	n/a	n/a
		7	101	98		
		14	108	98		
		21	107	107		
		28	94	91		
		35	88	90		
		42	91	105		
304801	30	3	40	34	n/a	n/a
		7	41	37		
		14	50	57		
		21	50	50		
		28	57	73		
		35	68	70		
		42	75	93		
647535	10	3	36	37	GalNAc ₃ -1a	A _d
		7	39	47		
		14	40	45		
		21	41	41		
		28	42	62		
		35	69	69		
		42	85	102		
663083	10	3	24	18	GalNAc ₃ -3a	A _d
		7	28	23		
		14	25	27		
		21	28	28		
		28	37	44		
		35	55	57		
		42	60	78		
674449	10	3	29	26	GalNAc ₃ -7a	A _d

[1610]

		7	32	31		
		14	38	41		
		21	44	44		
		28	53	63		
		35	69	77		
		42	78	99		
674450	10	3	33	30	GalNAc ₃ -10a	A _d
		7	35	34		
		14	31	34		
		21	44	44		
		28	56	61		
		35	68	70		
		42	83	95		
674451	10	3	35	33	GalNAc ₃ -13a	A _d
		7	24	32		
		14	40	34		
		21	48	48		
		28	54	67		
		35	65	75		
		42	74	97		

[1611]

[1612] 실시예 80: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 알파-1 항트립신 (A1AT)을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1613] 아래의 표 72에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 마우스에서 A1AT 의용량-의존적 억제에 대한 연구에서 시험되었다.

[1614] 표 72

[1615] A1AT을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
476366	A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	n/a	n/a	2313
656326	A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _{es} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	GalNAc ₃ -1 _a	A _d	2314
678381	GalNAc ₃ -3 _a -o'-A _{do} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -3 _a	A _d	2315
678382	GalNAc ₃ -7 _a -o'-A _{do} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -7 _a	A _d	2315
678383	GalNAc ₃ -10 _a -o'-A _{do} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -10 _a	A _d	2315
678384	GalNAc ₃ -13 _a -o'-A _{do} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -13 _a	A _d	2315

[1616]

[1617] GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-7_a의 구조는 실시예 48에서 보여졌고, GalNAc₃-10_a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, 그리고 GalNAc₃-13_a의 구조는 실시예 62에서 보여졌다.

[1618] 치료

[1619] 6 주령, 수컷 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 각각에게 피하로 주당 1회 아래에서 보여진 투여량으로, 총 3 회 용량 동안, 표 72에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 PBS가 주사되었다. 각각의 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 72 시간 후에 희생되었다. A1AT 간 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 사용하여 측정되었다. A1AT 혈장 단백질 수준은 마우스 알파 1-항트립신 ELISA를 사용하여 결정되었다 (카탈로그 # 41-A1AMS-E01, Alpco, Salem, NH). 아래의 결과는 PBS 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 A1AT 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준의 평균 퍼센트로부터 나타낸다.

[1620] 표 73에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 A1AT 간 mRNA 및 A1AT 혈장 단백질 수준을 낮게 했다. GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 모 (ISIS 476366)보다 유의미하게 더 강했다.

[1621] 표 73

[1622] A1AT 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	A1AT 간 mRNA (% PBS)	A1AT 혈장 단백질 (% PBS)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	100	100	n/a	n/a
476366	5	86	78	n/a	n/a
	15	73	61		
	45	30	38		
	45	30	38		
656326	0.6	99	90	GalNAc ₃ -1 _a	A _d
	2	61	70		
	6	15	30		
	18	6	10		
	18	6	10		
678381	0.6	105	90	GalNAc ₃ -3 _a	A _d
	2	53	60		
	6	16	20		
	18	7	13		
	18	7	13		
678382	0.6	90	79	GalNAc ₃ -7 _a	A _d
	2	49	57		
	6	21	27		
	18	8	11		
	18	8	11		
678383	0.6	94	84	GalNAc ₃ -10 _a	A _d
	2	44	53		
	6	13	24		
	18	6	10		
	18	6	10		
678384	0.6	106	91	GalNAc ₃ -13 _a	A _d
	2	65	59		
	6	26	31		
	18	11	15		
	18	11	15		

[1623]

[1624] 혈장 중 간 트랜스아미나제 및 BUN 수준은 표준 프로토콜을 사용하여 희생 시에 측정되었다. 체중 및 장기 중량이 또한 측정되었다. 결과는 아래의 표 74에서 보여진다. 체중은 기준선에 대한 %로서 보여진다. 장기 중량은 PBS 대조군 그룹에 대한 체중의 %로서 보여진다.

[1625] 표 74

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	체중 (% 기준선)	간 중량 (Rel % BW)	신장 중량 (Rel % BW)	비장 중량 (Rel % BW)
PBS	n/a	25	51	37	119	100	100	100
476366	5	34	68	35	116	91	98	106
	15	37	74	30	122	92	101	128
	45	30	47	31	118	99	108	123
656326	0.6	29	57	40	123	100	103	119
	2	36	75	39	114	98	111	106
	6	32	67	39	125	99	97	122
	18	46	77	36	116	102	109	101
678381	0.6	26	57	32	117	93	109	110
	2	26	52	33	121	96	106	125
	6	40	78	32	124	92	106	126
	18	31	54	28	118	94	103	120
678382	0.6	26	42	35	114	100	103	103
	2	25	50	31	117	91	104	117
	6	30	79	29	117	89	102	107
	18	65	112	31	120	89	104	113
678383	0.6	30	67	38	121	91	100	123
	2	33	53	33	118	98	102	121
	6	32	63	32	117	97	105	105
	18	36	68	31	118	99	103	108
678384	0.6	36	63	31	118	98	103	98
	2	32	61	32	119	93	102	114
	6	34	69	34	122	100	100	96
	18	28	54	30	117	98	101	104

[1626]

[1627] 실시예 81: GaINac₃ 콘주게이트를 포함하는 A1AT을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드의 생체내 작용의 지속시간

[1628] 표 72에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단위 용량 연구에서 시험되었다.

[1629] 치료

[1630] 6 주령, 수컷 C57BL/6 마우스 각각에게 표 72에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 PBS를 피하로 1 회 주사했다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 혈액을 투여 전날에 취하여 기준선을 결정했고 투여 후 5, 12, 19, 및 25 일에서 결정했다. 혈장 A1AT 단백질 수준은 ELISA를 통해 측정되었다 (참고 실시예 80). 아래의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 혈장 A1AT 단백질 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다. 이 결과는, GaINac 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 더 강했고 GaINac 콘주게이트 (ISIS 476366) 없는 모보다 더 긴 작용의 지속시간을 가졌다는 것을 보여준다. 더욱이, 5'-GaINac 콘주게이트 (ISIS 678381, 678382, 678383, 및 678384)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 3'-GaINac 콘주게이트 (ISIS 656326)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드보다 더욱 더 긴 작용의 지속시간과 함께 일반적으로 더욱 더 강했다.

[1631] 표 75

[1632] **마우스 중 혈장 A1AT 단백질 수준**

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여-후 일수)	A1AT (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	5	93	n/a	n/a
		12	93		
		19	90		
		25	97		
476366	100	5	38	n/a	n/a
		12	46		
		19	62		
		25	77		
656326	18	5	33	GalNAc ₃ -1a	A _d
		12	36		
		19	51		
		25	72		
678381	18	5	21	GalNAc ₃ -3a	A _d
		12	21		
		19	35		
		25	48		
678382	18	5	21	GalNAc ₃ -7a	A _d
		12	21		
		19	39		
		25	60		
678383	18	5	24	GalNAc ₃ -10a	A _d
		12	21		
		19	45		
		25	73		
678384	18	5	29	GalNAc ₃ -13a	A _d
		12	34		
		19	57		
		25	76		

[1633]

[1634] **실시예 82: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 시험관내 안티센스 억제**

[1635]

일차 마우스 간 간세포는 96 웰 플레이트에서 15,000 세포/웰에서 처리 2시간 전에 씨딩되었다. 표 76에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 2, 10, 50, 또는 250 nM에서 Williams E 배지에서 부가되었고 세포는 밤새 37 °C에서 5% CO₂에서 인큐베이션되었다. 세포는 올리고뉴클레오타이드 부가 다음 16 시간 동안 용해되었고, 총 RNA는 RNeasy 3000 BioRobot (Qiagen)를 사용하여 정제되었다. SRB-1 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 사용하여 측정되었다. IC₅₀ 값은 Prism 4 소프트웨어 (GraphPad)를 사용하여 측정되었다. 이 결과는, 다양한 상이한 GalNAc 콘주게이트 그룹 및 다양한 상이한 절단가능 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 GalNAc 콘주게이트 그룹 (ISIS 353382 및 666841)이 없는 모 올리고뉴클레오타이드보다 시험관내 유리 흡수 실험에서 유의미하게 더 강하다는 것을 보여준다.

[1636]

표 76

[1637]

시험관내 SRB-1 발현의 억제

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	연결	GalNAc 클러스터	CM	IC ₅₀ (nM)	서열 번호
353382	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	n/a	n/a	250	2304
655861	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	PS	GalNAc ₃ -1 _a	A _d	40	2305
661161	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a	A _d	40	2306
661162	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a	A _d	8	2306
664078	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -9 _a	PS	GalNAc ₃ -9 _a	A _d	20	2305
665001	GalNAc ₃ -8 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -8 _a	A _d	70	2306
666224	GalNAc ₃ -5 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -5 _a	A _d	80	2306
666841	G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	n/a	n/a	>250	2304
666881	GalNAc ₃ -10 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -10 _a	A _d	30	2306
666904	GalNAc ₃ -3 _a -o-G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a	PO	9	2304
666924	GalNAc ₃ -3 _a -o-T _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a	T _d	15	2309
666961	GalNAc ₃ -6 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -6 _a	A _d	150	2306
666981	GalNAc ₃ -7 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -7 _a	A _d	20	2306
670061	GalNAc ₃ -13 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -13 _a	A _d	30	2306
670699	GalNAc ₃ -3 _a -o-T _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a	T _d	15	2309
670700	GalNAc ₃ -3 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a	A _e	30	2306
670701	GalNAc ₃ -3 _a -o-T _{eo} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a	T _e	25	2306
671144	GalNAc ₃ -12 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -12 _a	A _d	40	2306

[1638]

671165	GalNAc ₃ -13 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -13 _a	A _d	8	2306
671261	GalNAc ₃ -14 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -14 _a	A _d	>250	2306
671262	GalNAc ₃ -15 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -15 _a	A _d	>250	2306
673501	GalNAc ₃ -7 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -7 _a	A _d	30	2306
673502	GalNAc ₃ -10 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -10 _a	A _d	8	2306
675441	GalNAc ₃ -17 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -17 _a	A _d	30	2306
675442	GalNAc ₃ -18 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -18 _a	A _d	20	2306
677841	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -19 _a	PS	GalNAc ₃ -19 _a	A _d	40	2305
677842	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _{eo} A _{do} -GalNAc ₃ -20 _a	PS	GalNAc ₃ -20 _a	A _d	30	2305
677843	GalNAc ₃ -23 _a -o-A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -23 _a	A _d	40	2306

[1639]

[1640]

GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-5_a의 구조는 실시예 49에서 보여졌고, GalNAc₃-6_a의 구조는 실시예 51에서 보여졌고, GalNAc₃-7_a의 구조는 실시예 48에서 보여졌고, GalNAc₃-8_a의 구조는 실시예 47에서 보여졌고, GalNAc₃-9_a의 구조는 실시예 52에서 보여졌고, GalNAc₃-10_a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, GalNAc₃-12_a의 구조는 실시예 61에서 보여졌고, GalNAc₃-13_a의 구조는 실시예 62에서 보여졌고, GalNAc₃-14_a의 구조는 실시예 63에서 보여졌고, GalNAc₃-15_a의 구조는 실시예 64

에서 보여졌고, GalNAc₃-17_a의 구조는 실시예 68에서 보여졌고, GalNAc₃-18_a의 구조는 실시예 69에서 보여졌고, GalNAc₃-19_a의 구조는 실시예 70에서 보여졌고, GalNAc₃-20_a의 구조는 실시예 71에서 보여졌고, GalNAc₃-23_a의 구조는 실시예 76에서 보여졌다.

실시예 83: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 인자 XI을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제

아래의 표 77에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 인자 XI의 용량-의존적 억제에 대한 연구에서 시험되었다.

표 77

인자 XI를 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
404071	T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es}	n/a	n/a	2307
656173	T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _{ds} ^m GalNAc₃-1_a	GalNAc ₃ -1 _a	A _d	2308
663086	GalNAc₃-3_a-A_{ds}^m T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds}	GalNAc ₃ -3 _a	A _d	2316

	T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es}			
678347	GalNAc₃-7_a-A_{ds}^m T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es}	GalNAc ₃ -7 _a	A _d	2316
678348	GalNAc₃-10_a-A_{ds}^m T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es}	GalNAc ₃ -10 _a	A _d	2316
678349	GalNAc₃-13_a-A_{ds}^m T _{es} G _{es} G _{es} T _{es} A _{es} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} G _{es} G _{es}	GalNAc ₃ -13 _a	A _d	2316

GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-7_a의 구조는 실시예 48에서 보여졌고, GalNAc₃-10_a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, 그리고 GalNAc₃-13_a의 구조는 실시예 62에서 보여졌다.

치료

6 내지 8 주령 마우스 각각에게 피하로 주당 1회 아래에서 보여진 투여량으로, 총 3 회 용량 동안, 아래에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 또는 PBS가 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스를 최종 투여로부터 72시간 후 희생시켰다. 인자 XI 간 mRNA 수준은 실시간 PCR을 사용하여 측정되었고 표준 프로토콜에 따라 사이클로필린에 대해 정규화되었다. 간 트랜스아미나제, BUN, 및 빌리루빈이 또한 측정되었다. 아래의 결과는 PBS 대조군에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 평균 퍼센트로서 나타낸다.

표 78에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 인자 XI 간 mRNA를 낮게 했다. 이 결과는, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 GalNAc 콘주게이트 (ISIS 404071)가 없는 모보다 더 강했다는 것을 보여준다. 더욱이, 5'-GalNAc 콘주게이트 (ISIS 663086, 678347, 678348, 및 678349)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 3'-GalNAc 콘주게이트 (ISIS 656173)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드보다 더욱 더 강했다.

표 78

[1652] 인자 XI 간 mRNA, 간 트랜스아미나제, BUN, 및 빌리루빈 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	인자 XI mRNA (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	빌리루빈 (mg/dL)	GalNAc ₃ 클러스터	서열 번호
PBS	n/a	100	63	70	21	0.18	n/a	n/a
404071	3	65	41	58	21	0.15	n/a	2307
	10	33	49	53	23	0.15		
	30	17	43	57	22	0.14		
656173	0.7	43	90	89	21	0.16	GalNAc ₃ -1a	2308
	2	9	36	58	26	0.17		
	6	3	50	63	25	0.15		
663086	0.7	33	91	169	25	0.16	GalNAc ₃ -3a	2316
	2	7	38	55	21	0.16		
	6	1	34	40	23	0.14		
678347	0.7	35	28	49	20	0.14	GalNAc ₃ -7a	2316
	2	10	180	149	21	0.18		
	6	1	44	76	19	0.15		
678348	0.7	39	43	54	21	0.16	GalNAc ₃ -10a	2316
	2	5	38	55	22	0.17		
	6	2	25	38	20	0.14		

[1653]

678349	0.7	34	39	46	20	0.16	GalNAc ₃ -13a	2316
	2	8	43	63	21	0.14		
	6	2	28	41	20	0.14		

[1654]

[1655] 실시예 84: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 인자 XI을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드의 생체내 작용의 지속 시간

[1656] 표 77에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단회 용량 연구에서 시험되었다.

[1657] 치료

[1658] 6 내지 8 주령 마우스 각각에게 표 77에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 PBS를 피하로 1 회 주사했다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 혈액을 투여 전날에 꼬리 출혈에 의해 취해서 기준선을 결정하고 투여 후 3, 10, 및 17 일에서 측정했다. 혈장 인자 XI 단백질 수준은 인자 XI 포획 및 바이오티닐화된 검출 항체 (R & D Systems, Minneapolis, MN (카탈로그 # AF2460 및 # BAF2460, 각각)) 및 OptEIA 시약 세트 B (카탈로그 # 550534, BD Biosciences, San Jose, CA)를 사용하여 ELISA에 의해 측정되었다. 아래의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 혈장 인자 XI 단백질 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다. 이 결과는, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 GalNAc 콘주게이트 (ISIS 404071) 없는 모보다 더 긴 작용의 지속 시간과 함께 더 강했다는 것을 보여준다. 더욱이, 5'-GalNAc 콘주게이트 (ISIS 663086, 678347, 678348, 및 678349)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 3'-GalNAc 콘주게이트 (ISIS 656173)을 포함하는 올리고뉴클레오타이드보다 더욱 더 긴 작용의 지속시간과 함께 더 더욱 더 강했다.

[1659] 표 79

[1660] 마우스 중 혈장 인자 XI 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여-후 일수)	인자 XI (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
PBS	n/a	3	123	n/a	n/a	n/a
		10	56			
		17	100			
404071	30	3	11	n/a	n/a	2307
		10	47			
		17	52			
656173	6	3	1	GalNAc ₃ -1a	A _d	2308
		10	3			
		17	21			
663086	6	3	1	GalNAc ₃ -3a	A _d	2316
		10	2			
		17	9			
678347	6	3	1	GalNAc ₃ -7a	A _d	2316
		10	1			
		17	8			
678348	6	3	1	GalNAc ₃ -10a	A _d	2316
		10	1			
		17	1			

[1661]

678349	6	17	6	GalNAc ₃ -13a	A _d	2316
		3	1			
		10	1			
		17	5			

[1662]

[1663] 실시예 85: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1664] 표 76에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1665] 치료

[1666] 6 내지 8 주령 C57BL/6 마우스 각각에게 피하로 주당 1회 아래에서 보여진 투여량으로, 총 3 회 용량 동안, 표 76에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 염수가 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 후 48 시간에 희생되었고 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약을 사용하여 SRB-1 mRNA 수준을 측정했다 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). 아래의 결과는 염수 대조군으로 정규화된 각 처리 그룹에 대한 간 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1667] 표 80 및 81에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다.

[1668] 표 80

[1669] 간 중 SRB-1 mRNA

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
염수	n/a	100	n/a	n/a
655861	0.1	94	GalNAc ₃ -1a	A _d
	0.3	119		
	1	68		
	3	32		
661161	0.1	120	GalNAc ₃ -3a	A _d
	0.3	107		
	1	68		
	3	26		
666881	0.1	107	GalNAc ₃ -10a	A _d
	0.3	107		
	1	69		
	3	27		
666981	0.1	120	GalNAc ₃ -7a	A _d
	0.3	103		
	1	54		
	3	21		
670061	0.1	118	GalNAc ₃ -13a	A _d
	0.3	89		
	1	52		
	3	18		

[1670]

677842	0.1	119	GalNAc ₃ -20a	A _d
	0.3	96		
	1	65		
	3	23		

[1671]

[1672] 표 81

[1673] 간 중 SRB-1 mRNA

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% 염수)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
661161	0.1	107	GalNAc ₃ -3a	A _d
	0.3	95		
	1	53		
	3	18		
677841	0.1	110	GalNAc ₃ -19a	A _d
	0.3	88		
	1	52		
	3	25		

[1674]

[1675] 간 트랜스아미나제 수준, 총 빌리루빈, BUN, 및 체중은 표준 프로토콜을 사용하여 또한 측정되었다. 각 처리 그룹의 평균 값은 아래의 표 82에서 보여진다.

[1676] 표 82

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	빌리루빈 (mg/dL)	BUN (mg/dL)	체중 (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
엽수	n/a	19	39	0.17	26	118	n/a	n/a
655861	0.1	25	47	0.17	27	114	GalNAc ₃ -1a	A _d
	0.3	29	56	0.15	27	118		
	1	20	32	0.14	24	112		
	3	27	54	0.14	24	115		
661161	0.1	35	83	0.13	24	113	GalNAc ₃ -3a	A _d
	0.3	42	61	0.15	23	117		
	1	34	60	0.18	22	116		
	3	29	52	0.13	25	117		
666881	0.1	30	51	0.15	23	118	GalNAc ₃ -10a	A _d
	0.3	49	82	0.16	25	119		
	1	23	45	0.14	24	117		
	3	20	38	0.15	21	112		
666981	0.1	21	41	0.14	22	113	GalNAc ₃ -7a	A _d
	0.3	29	49	0.16	24	112		
	1	19	34	0.15	22	111		
	3	77	78	0.18	25	115		
670061	0.1	20	63	0.18	24	111	GalNAc ₃ -13a	A _d
	0.3	20	57	0.15	21	115		
	1	20	35	0.14	20	115		
	3	27	42	0.12	20	116		
677842	0.1	20	38	0.17	24	114	GalNAc ₃ -20a	A _d
	0.3	31	46	0.17	21	117		
	1	22	34	0.15	21	119		
	3	41	57	0.14	23	118		

[1677]

[1678] 실시예 86: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 TTR을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1679] 아래의 표 83에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 인간 TTR 유전자를 발현시키는 형질전환 마우스에서 인간 트랜스티레틴 (TTR)의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1680] 치료

[1681] 8 주령 TTR 형질전환 마우스 각각에게 피하로 주당 1회 3 주 동안, 총 3 회 용량 동안, 아래의 표에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 및 투여량 또는 PBS가 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 72 시간 후에 희생되었다. 꼬리 출혈은 실험을 통해 다양한 시점에서 수행되었고, 혈장 TTR 단백질, ALT, 및 AST 수준은 측정되고 표 84-87에서 보고되었다. 상기 동물이 희생된 후, 혈장 ALT, AST, 및 인간 TTR 수준은 체중, 장기 중량, 및 간 인간 TTR mRNA 수준에서와 같이 측정되었다. TTR 단백질 수준은 임상 분석기 (AU480, Beckman Coulter, CA)를 사용하여 측정되었다. 간 인간 TTR mRNA 수준을 측정하기 위하여, 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 표준 프로토콜에 따라 사용하였다. 표 84-87에서 제공된 결과는 각 처리 그룹의 평균 값이다. mRNA 수준은 PBS 그룹의 평균에 대한 평균 값이다. 혈장 단백질 수준은 기준선에서 PBS 그룹의 평균 값에 대한 평균 값이다. 체중은 각 개별적인 처리 그룹에 대한 희생까지 기준선으로부터의 평균 퍼센트 체중 변화이다. 보여진 장기 중량은 동물의 체중으로 정규화되고, 그 다음 각 처리 그룹의 평균 정규화된 장기 중량은 PBS 그룹의 평균 정규화된 장기 중량에 대해 나타낸다.

[1682] 표 84 내지 87에서, "BL"는 제 1 용량 직전에 취한 기준선, 측정을 나타낸다. 표 84 및 85에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 TTR 발현 수준을 낮게 했다. GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 GalNAc 콘주게이트 (ISIS 420915)가 없는 모보다 더 강했다. 더욱이, GalNAc 콘주게이트 및 혼합된 PS/PO 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 GalNAc 콘주게이트 및 완벽한 PS 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드.

[1683] 표 83

[1684] 인간 TTR을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드

Isis 번호	서열 5' 내지 3'	연결	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
420915	$T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $A_{cs} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS	n/a	n/a	2317
660261	$T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $A_{cs} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_{eo} A_{do} \text{-GalNAc}_3\text{-}1_a$	PS	GalNAc ₃ -1a	A _d	2318
682883	GalNAc₃-3_a - $T_{cs}^m C_{eo} T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{eo} T_{eo}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -3a	PO	2317
682884	GalNAc₃-7_a - $T_{cs}^m C_{eo} T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{eo} T_{eo}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -7a	PO	2317

[1685]

682885	GalNAc₃-10_a - $T_{cs}^m C_{eo} T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{eo} T_{eo}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -10a	PO	2317
682886	GalNAc₃-13_a - $T_{cs}^m C_{eo} T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{eo} T_{eo}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -13a	PO	2317
684057	$T_{cs}^m C_{eo} T_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{eo} T_{eo}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_{eo} A_{do} \text{-GalNAc}_3\text{-}19_a$	PS/PO	GalNAc ₃ -19a	A _d	2318

[1686]

[1687]

표 85에 대한 범례는 실시예 74에서 발견될 수 있다. "GalNAc₃-1"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc₃-3_a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다. "GalNAc₃-10_a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다. "GalNAc₃-13_a"의 구조가 이미 실시예 62에 나타나 있다. "GalNAc₃-19_a"의 구조가 이미 실시예 70에 나타나 있다.

[1688]

표 84

[1689]

생체내 인간 TTR의 안티센스 억제

Isis 번호	투여량 (mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	혈장 TTR 단백질 (% PBS)	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
PBS	n/a	100	100	n/a	n/a	
420915	6	99	95	n/a	n/a	2317
	20	48	65			
	60	18	28			
660261	0.6	113	87	GalNAc ₃ -1a	A _d	2318
	2	40	56			
	6	20	27			
	20	9	11			

[1690]

[1691]

표 85

[1692]

생체내 인간 TTR의 안티센스 억제

Isis 번호	투여량 (mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	혈장 TTR 단백질 (BL에서의 PBS%)				GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
			BL	제3일	제10일	제17일 (회생 후)			
PBS	n/a	100	100	96	90	114	n/a	n/a	
420915	6	74	106	86	76	83	n/a	n/a	2317
	20	43	102	66	61	58			
	60	24	92	43	29	32			
682883	0.6	60	88	73	63	68	GalNAc ₃ -3a	PO	2317
	2	18	75	38	23	23			
	6	10	80	35	11	9			
682884	0.6	56	88	78	63	67	GalNAc ₃ -7a	PO	2317
	2	19	76	44	25	23			
	6	15	82	35	21	24			
682885	0.6	60	92	77	68	76	GalNAc ₃ -10a	PO	2317
	2	22	93	58	32	32			
	6	17	85	37	25	20			
682886	0.6	57	91	70	64	69	GalNAc ₃ -13a	PO	2317
	2	21	89	50	31	30			

[1693]

684057	6	18	102	41	24	27	GalNAc ₃ -19a	A _d	2318
	0.6	53	80	69	56	62			
	2	21	92	55	34	30			
	6	11	82	50	18	13			

[1694]

[1695]

표 86

[1696] 트랜스아미나제 수준, 체중 변화, 및 장기 중량

Isis 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)				AST (U/L)				몸체 (% BL)	간 (% PBS)	비장 (% PBS)	신장 (% PBS)	서열 번호
		BL	제 3일	제 10일	제 17일	BL	제 3일	제 10일	제 17일					
PBS	n/a	33	34	33	24	58	62	67	52	105	100	100	100	n/a
420915	6	34	33	27	21	64	59	73	47	115	99	89	91	2317
	20	34	30	28	19	64	54	56	42	111	97	83	89	
	60	34	35	31	24	61	58	71	58	113	102	98	95	
660261	0.6	33	38	28	26	70	71	63	59	111	96	99	92	2318
	2	29	32	31	34	61	60	68	61	118	100	92	90	
	6	29	29	28	34	58	59	70	90	114	99	97	95	
	20	33	32	28	33	64	54	68	95	114	101	106	92	

[1697]

[1698] 표 87

[1699] 트랜스아미나제 수준, 체중 변화, 및 장기 중량

Isis 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)				AST (U/L)				몸체 (% BL)	간 (% PBS)	비장 (% PBS)	신장 (% PBS)	서열 번호
		BL	제 3일	제 10일	제 17일	BL	제 3일	제 10일	제 17일					
PBS	n/a	32	34	37	41	62	78	76	77	104	100	100	100	n/a
420915	6	32	30	34	34	61	71	72	66	102	103	102	105	2317
	20	41	34	37	33	80	76	63	54	106	107	135	101	
	60	36	30	32	34	58	81	57	60	106	105	104	99	
682883	0.6	32	35	38	40	53	81	74	76	104	101	112	95	2317
	2	38	39	42	43	71	84	70	77	107	98	116	99	
	6	35	35	41	38	62	79	103	65	105	103	143	97	
682884	0.6	33	32	35	34	70	74	75	67	101	100	130	99	2317
	2	31	32	38	38	63	77	66	55	104	103	122	100	
	6	38	32	36	34	65	85	80	62	99	105	129	95	
682885	0.6	39	26	37	35	63	63	77	59	100	109	109	112	2317
	2	30	26	38	40	54	56	71	72	102	98	111	102	
	6	27	27	34	35	46	52	56	64	102	98	113	96	
682886	0.6	30	40	34	36	58	87	54	61	104	99	120	101	2317
	2	27	26	34	36	51	55	55	69	103	91	105	92	
	6	40	28	34	37	107	54	61	69	109	100	102	99	
684057	0.6	35	26	33	39	56	51	51	69	104	99	110	102	2318
	2	33	32	31	40	54	57	56	87	103	100	112	97	
	6	39	33	35	40	67	52	55	92	98	104	121	108	

[1700]

[1701] 실시예 87: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 TTR을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드의 생체내 작용의 지속시간

[1702] ISIS 번호 420915 및 660261 (참고 표 83)은 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단회 용량 연구에서 시험되었다. ISIS 번호 420915, 682883, 및 682885 (참고 표 83)은 또한 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단회 용량 연구에서 시험되었다.

[1703] 치료

[1704] 인간 TTR을 발현시키는 8 주령, 수컷 형질전환 마우스 각각에게 100 mg/kg ISIS 번호 420915 또는 13.5 mg/kg ISIS 번호 660261가 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 꼬리 출혈은 투여 전에 수행되어 기준선을 결정했고 투여 3, 7, 10, 17, 24, 및 39 일 후에 측정했다. 혈장 TTR 단백질 수준은 실시예 86에서 기재된 바와 같이 측정되었다. 아래의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 혈장 TTR 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1705] 표 88

[1706] 혈장 TTR 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여-후 일수)	TTR (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
420915	100	3	30	n/a	n/a	2317
		7	23			
		10	35			
		17	53			
		24	75			
		39	100			
660261	13.5	3	27	GalNAc ₃ -1a	A _d	2318
		7	21			
		10	22			
		17	36			
		24	48			
		39	69			

[1707]

[1708] 치료

[1709] 인간 TTR을 발현시키는 암컷 형질전환 마우스 각각에게 100 mg/kg ISIS 번호 420915, 10.0 mg/kg ISIS 번호 682883, 또는 10.0 mg/kg 682885가 피하로 한번 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 꼬리 출혈은 투여 전에 수행되어 기준선을 결정했고 투여 3, 7, 10, 17, 24, 및 39 일 후에 측정했다. 혈장 TTR 단백질 수준은 실시예 86에서 기재된 바와 같이 측정되었다. 아래의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된 각 처리 그룹에 대한 혈장 TTR 수준의 평균 퍼센트로서 나타낸다.

[1710] 표 89

[1711] 혈장 TTR 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여-후 일수)	TTR (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
420915	100	3	48	n/a	n/a	2317
		7	48			
		10	48			
		17	66			

[1712]

682883	10.0	31	80	GalNAc ₃ -3a	PO	2317
		3	45			
		7	37			
		10	38			
		17	42			
		31	65			
682885	10.0	3	40	GalNAc ₃ -10a	PO	2317
		7	33			
		10	34			
		17	40			
		31	64			

[1713]

[1714] 표 88 및 89의 결과는, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드가 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오티드 (ISIS 420915)보다 더 긴 지속시간과 함께 더 강하다는 것을 보여준다.

[1715] 실시예 88: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SMN을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1716] 표 90에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 마우스에서 운동 뉴런 (SMN)의 인간 생존의 스플라이싱 조절에 대해 시험되었다.

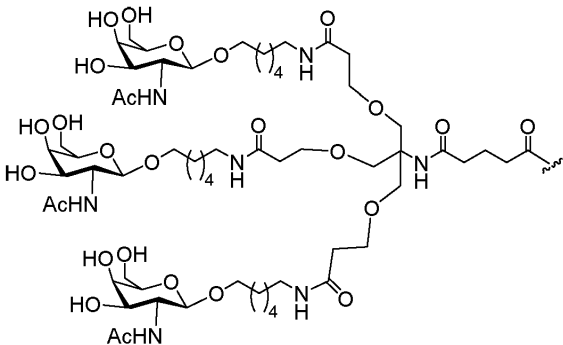
[1717] 표 90

[1718] SMN를 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
387954	A _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} T _{es} A _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} G _e	n/a	n/a	2319
699819	GalNAc₃-7a -A _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} T _{es} A _{es} A _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} G _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2319
699821	GalNAc₃-7a -A _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{eo} A _{eo} T _{eo} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} G _{es} G _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2319
700000	A _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} T _{es} A _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{es} G _{eo} A _{do} - GalNAc₃-1a	GalNAc ₃ -1a	A _d	2320
703421	X-ATT ^m CA ^m CTTT ^m CATAATG ^m CTGG	n/a	n/a	2319
703422	GalNAc₃-7b -X-ATT ^m CA ^m CTTT ^m CATAATG ^m CTGG	GalNAc ₃ -7b	n/a	2319

[1719]

[1720] "GalNAc₃-7a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다. "X"는 Gene Tools (Philomath, OR)에 의해 산출된 5' 일차 아민을 나타내고, GalNAc₃-7b는 이하에서 보여진 바와 같은 링커의 -NH-C₆-O 부분이 없는 GalNAc₃-7a의 구조를 나타낸다:



ISIS 번호 703421 및 703422는 모폴리노 올리고뉴클레오티드이고, 여기서 2 개의 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오티드는 모폴리노 뉴클레오티드이다.

치료

인간 SMN를 발현시키는 6 주령 형질전환 마우스는 표 91에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 염수가 피하로 한 번 주사되었다. 각 처리 그룹은 2 마리 수컷 및 2 마리 암컷으로 구성되었다. 마우스는 투여 3 일 후에 희생되어 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR을 사용하여 엑손 7 유무에 따른 간 인간 SMN mRNA 수준을 측정했다. 총 RNA는 리보그린 시약을 사용하여 측정되었다. SMN mRNA 수준은 총 mRNA로 정규화되었고, 염수 처리 그룹의 평균으로 추가로 정규화되었다. 엑손 7 포함 SMN mRNA 대 엑손 7 누락 SMN mRNA의 수득한 평균 비는 표 91에서 보여진다. 이 결과는, 스플라이싱을 조절하고 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 완전히 변형된 올리고뉴클레오티드가 GalNAc 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오티드보다 간에서 스플라이싱을 변경할 때 유의미하게 더 강하다는 것을 보여준다. 더욱이, 이러한 추세는 2'-MOE 및 모폴리노 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 다중 변형 화합물을 위해 유지된다.

표 91

생체내에서 인간 SMN을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드의 효과

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	+엑손 7 / -엑손 7	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
염수	n/a	1.00	n/a	n/a	n/a
387954	32	1.65	n/a	n/a	2319
387954	288	5.00	n/a	n/a	2319
699819	32	7.84	GalNAc ₃ -7a	PO	2319
699821	32	7.22	GalNAc ₃ -7a	PO	2319
700000	32	6.91	GalNAc ₃ -1a	A _d	2320
703421	32	1.27	n/a	n/a	2319
703422	32	4.12	GalNAc ₃ -7b	n/a	2319

실시예 89: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 아포지질단백질 A (아포(a))을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드에 의한 생체내 안티센스 억제

아래의 표 92에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 형질전환 마우스에서 아포(a)의 용량-의존적 억제에 대한 연구에서 시험되었다.

표 92

아포(a)를 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
494372	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} ^m C _e	n/a	n/a	2321
681257	GalNAc ₃ -7a ^o T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{eo} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2321

"GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

치료

8 주령, 암컷 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 각각에게 피하로 주당 1회 아래에서 보여

진 투여량으로, 총 6 번 용량 동안에, 표 92에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 PBS가 주사되었다. 각 처리 그룹은 3 내지 4 마리의 동물로 구성되었다. 꼬리 출혈은 제 1 용량 전날에 및 각 용량 다음 매주 수행되어 혈장 아포(a) 단백질 수준을 측정했다. 마우스는 최종 투여 2 일 후에 희생되었다. 아포(a) 간 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 사용하여 측정되었다. 아포(a) 혈장 단백질 수준은 ELISA를 사용하여 측정되었고, 간 트랜스아미나제 수준이 측정되었다. 표 93의 mRNA 및 혈장 단백질 결과는 PBS 처리된 그룹에 대한 처리 그룹 평균 퍼센트로서 나타낸다. 혈장 단백질 수준은 PBS 그룹의 기준선 (BL) 값으로 추가로 정규화되었다. 평균 절대적인 트랜스아미나제 수준 및 체중 (기준선 평균에 대한 %)은 표 94에서 보고된다.

[1736] 표 93에서 예증된 바와 같이, 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 아포(a) 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준을 낮게 했다. 더욱이, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 GalNAc 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오티드보다 더 긴 작용의 지속시간과 함께 유의미하게 더 강했다. 표 94에서 예증된 바와 같이, 트랜스아미나제 수준 및 체중은 올리고뉴클레오티드에 의해 영향을 받지 않았고, 이것은, 올리고뉴클레오티드가 잘 용인되었다는 것을 나타낸다.

[1737] 표 93

[1738] 아포(a) 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	아포(a) mRNA (% PBS)	아포(a) 혈장 단백질 (% PBS)						
			BL	제1주	제2주	제3주	제4주	제5주	제6주
PBS	n/a	100	100	120	119	113	88	121	97
494372	3	80	84	89	91	98	87	87	79
	10	30	87	72	76	71	57	59	46
	30	5	92	54	28	10	7	9	7
681257	0.3	75	79	76	89	98	71	94	78
	1	19	79	88	66	60	54	32	24
	3	2	82	52	17	7	4	6	5
	10	2	79	17	6	3	2	4	5

[1739]

[1740] 표 94

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	체중 (% 기준선)
PBS	n/a	37	54	103
494372	3	28	68	106
	10	22	55	102
	30	19	48	103
681257	0.3	30	80	104
	1	26	47	105
	3	29	62	102
	10	21	52	107

[1741]

[1742] 실시예 90: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 TTR을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드에 의한 생체내 안티센스 억제

[1743] 아래의 표 95에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 인간 TTR 유전자를 발현시키는 형질전환 마우스에서 인간 트랜스티레틴 (TTR)의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1744] 치료

[1745] TTR 형질전환 마우스 각각에게 피하로 주당 1회 3 주 동안, 총 3 회 용량 동안, 표 96에서 열거된 올리고뉴클레오티드 및 투여량 또는 PBS이 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 제 1 용량 전에, 꼬리 출혈이 수행되어 기준선 (BL)에서 혈장 TTR 단백질 수준을 측정했다. 마우스는 최종 투여 72 시간 후에 희생되었다. TTR 단백질 수준은 임상 분석기 (AU480, Beckman Coulter, CA)를 사용하여 측정되었다. 간 인간 TTR mRNA 수준을 측정하기 위하여, 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)을 표준 프로토콜에 따라 사용하였다. 표 96에서 제공된 결과는 각 처리 그룹의 평균 값이다. mRNA 수준은 PBS 그룹의 평균에 대한 평균 값이다. 혈장 단백질 수준은 기준선에서 PBS 그룹의 평균 값에 대한 평균 값이다. "BL"는 제 1 용량 직전에 취한 기준선, 측정을 나타낸다. 표 96에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 용량-의존 방식에서 TTR 발현 수준을 낮게 했다. GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 GalNAc 콘주게이트 (ISIS 420915)가 없는 모보다 더 강했고, 포스포디에스테르 또는 데옥시아데노신 절단가능 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 콘주게이트가 없는 모와 비교하여 효능의 유의미한 개선을 보여주었다 (참고 ISIS 번호 682883 및 666943 vs 420915 및 실시예 86 및 87 참고).

[1746] 표 95

[1747] 인간 TTR을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드

[1748]

Isis 번호	서열 5' 내지 3'	연결	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
420915	$T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $A_{cs} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS	n/a	n/a	2317
682883	GalNAc₃-3a $T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$	PS/PO	GalNAc ₃ -3a	PO	2317

[1749]

	$T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$				
666943	GalNAc₃-3a $T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -3a	A _d	2322
682887	GalNAc₃-7a $T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -7a	A _d	2322
682888	GalNAc₃-10a $T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -10a	A _d	2322
682889	GalNAc₃-13a $T_{cs}^m C_{cs} T_{cs} T_{cs} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{cs}^m C_{cs}^m C_{cs}^m C_e$	PS/PO	GalNAc ₃ -13a	A _d	2322

[1749]

[1750] 표 95에 대한 범례는 실시예 74에서 발견될 수 있다. "GalNAc₃-3a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc₃-7a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다. "GalNAc₃-10a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다. "GalNAc₃-13a"의 구조가 이미 실시예 62에 나타나 있다.

[1751] 표 96

[1752] 생체내 인간 TTR의 안티센스 억제

Isis 번호	투여량 (mg/kg)	TTR mRNA (% PBS)	TTR 단백질 (% BL)	GalNAc 클러스터	CM
PBS	n/a	100	124	n/a	n/a
420915	6	69	114	n/a	n/a
	20	71	86		
	60	21	36		
682883	0.6	61	73	GalNAc ₃ -3a	PO
	2	23	36		
	6	18	23		
666943	0.6	74	93	GalNAc ₃ -3a	A _d
	2	33	57		
	6	17	22		
682887	0.6	60	97	GalNAc ₃ -7a	A _d
	2	36	49		
	6	12	19		
682888	0.6	65	92	GalNAc ₃ -10a	A _d
	2	32	46		
	6	17	22		
682889	0.6	72	74	GalNAc ₃ -13a	A _d
	2	38	45		
	6	16	18		

[1753]

[1754] 실시예 91: 비-인간 영장류에서 GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 인자 VII를 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드에 의한 생체내의 안티센스 억제

[1755] 아래의 표 97에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 원숭이에서 인자 VII의 안티센스 억제에 대해 비-말단, 용량 단 계적 확대 연구에서 시험되었다.

[1756] 치료

[1757]비-나이프 원숭이 각각에게 0, 15, 및 29일에 상승하는 용량의 표 97에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 PBS가 피하로 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 수컷 및 1 마리의 암컷으로 구성되었다. 제 1 용량 전에 및 그 후 다양한 시점에서, 채혈이 수행되어 혈장 인자 VII 단백질 수준을 측정했다. 인자 VII 단백질 수준은 ELISA에 의해 측정되었다. 표 98에서 제공된 결과는 기준선 (BL)에서 PBS 그룹의 평균 값에 대한 각 처리 그룹의 평균 값이고, 상기 측정은 제 1 용량 직전에 취해졌다. 표 98에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 용량-의존 방식으로 인자 VII 발현 수준을 감소시켰고, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 GalNAc 콘주게이트가 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 원숭이에서 유의미하게 더 강했다.

[1758] 표 97

[1759] 인자 VII을 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드

ISIS 번호	서열 5' 내지 3'	연결	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
407935	A _{cs} T _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} G _{cs} A _{cs}	PS	n/a	n/a	2323
686892	GalNAc₃-10_{a-o} A _{cs} T _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} G _{cs} A _{cs}	PS	GalNAc ₃ -10a	PO	2323

[1760]

[1761] 표 97에 대한 범례는 실시예 74에서 발견될 수 있다. "GalNAc₃-10_a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다.

[1762] 표 98

[1763] 인자 VII 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	시점(일)	투여 (mg/kg)	인자 VII (% BL)
407935	0	n/a	100
	15	10	87
	22	n/a	92
	29	30	77
	36	n/a	46
	43	n/a	43
686892	0	3	100
	15	10	56
	22	n/a	29
	29	30	19
	36	n/a	15
	43	n/a	11

[1764]

[1765] 실시예 92: GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 ApoCIII을 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 일차 간세포에서의 안티센스 억제

[1766] 일차 마우스 간세포는 15,000 세포/웰에서 96-웰 플레이트에서 씨딩되었고, 마우스 ApoC-III을 표적으로 하는, 표 99에서 열거된 올리고뉴클레오티드는, 0.46, 1.37, 4.12, 또는 12.35, 37.04, 111.11, 또는 333.33 nM 또는 1.00 μm에서 부가되었다. 24 시간 동안 올리고뉴클레오티드와 함께 인큐베이션한 후, 세포는 용해되었고 총 RNA는 RNeasy (Qiagen)를 사용하여 정제되었다. ApoC-III mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 실시간 PCR 및 RIBOGREEN® RNA 정량화 시약 (Molecular Probes, Inc.)을 사용하여 측정되었다. IC₅₀ 값은 Prism 4 소프트웨어 (GraphPad)를 사용하여 측정되었다. 이 결과는, 절단가능 모이어티가 포스포디에스테르 또는 데옥시아데노신인 지와는 무관하게, GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 콘주게이트가 없는 모 올리고뉴클레오티드보다 유의미하게 더 강했다는 것을 보여준다.

[1767] 표 99

[1768] 마우스 일차 간세포 중 마우스 APOC-III 발현의 억제

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	CM	IC ₅₀ (nM)	서열 번호
440670	^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	n/a	13.20	2324
661180	^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs} Ado -GalNAc ₃ -1 _a	A _d	1.40	2325
680771	GalNAc₃-3_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	PO	0.70	2324
680772	GalNAc₃-7_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	PO	1.70	2324
680773	GalNAc₃-10_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	PO	2.00	2324
680774	GalNAc₃-13_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	PO	1.50	2324
681272	GalNAc₃-3_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{co} ^m C _{co} T _{co} T _{co} T _{co} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{co} A _{co} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	PO	< 0.46	2324
681273	GalNAc₃-3_{a-o} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs}	A _d	1.10	2324
683733	^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{cs} A _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} Ado -GalNAc ₃ -19 _a	A _d	2.50	2325

[1769]

[1770] GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 보여졌고, GalNAc₃-7_a의 구조는 실시예 48에서 보여졌고, GalNAc₃-10_a의 구조는 실시예 46에서 보여졌고, GalNAc₃-13_a의 구조는 실시예 62에서 보여졌고, 그리고 GalNAc₃-19_a의 구조는 실시예 70에서 보여졌다.

[1771] 실시예 93: 혼합된 웅 및 5'-GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내의 안티센스 억제

[1772] 표 100에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1773] 표 100

[1774] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
449093	T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	n/a	n/a	2326
699806	GalNAc₃-3a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -3a	PO	2326
699807	GalNAc₃-7a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	2326

[1775]

699809	GalNAc₃-7a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2326
699811	GalNAc₃-7a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	2326
699813	GalNAc₃-7a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	2326
699815	GalNAc₃-7a-o :T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2326

[1776]

[1777] GalNAc₃-3a의 구조는 실시예 39에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-7a의 구조는 실시예 48에서 보여졌다. 하첨자: "e"는 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드를 나타내고; "d"는 β-D-2'-데옥시리보뉴클레오타이드를 나타내고; "k"는 6'-(S)-CH₃ 이환식 뉴클레오타이드 (cEt)를 나타내고; "s"는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 (PS)을 나타내고; "o"는 포스포디에스테르 뉴클레오타이드간 연결 (PO)를 나타낸다. 상첨자 "m"은 5-메틸시토신을 나타낸다.

[1778] 치료

[1779] 6 내지 8 주령 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 표 100에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 염수가 아래에서 보여진 투여량으로 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 72 시간 후에 희생되었다. 간 SRB-1 mRNA 수준은 실시간 PCR를 사용하여 측정되었다. SRB-1 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 사이클로필린 mRNA 수준에 대해 정규화되었다. 결과는 염수 대조군 그룹에 대한 각 처리 그룹을 위해 SRB-1 mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 제공된다. 표 101에서 예증된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 용량-의존 방식으로 SRB-1 mRNA 수준을 감소시켰고, GalNAc 콘주게이트를 포함하고 완전한 cEt 또는 혼합된 당 변형이었던 웅을 갖는 갭머 올리고뉴클레오타이드는 콘주게이트가 없고 완전한 cEt 변형된 웅을 포함하는 모 올리고뉴클레오타이드보다 유의미하게 더 강했다.

[1780] 체중, 간 트랜스아미나제, 총 빌리루빈, 및 BUN가 또한 측정되었고, 각 처리 그룹에 대한 평균 값은 표 101에서 보여진다. 체중은 올리고뉴클레오타이드 용량 직전에 측정된 기준선 체중 (% BL)에 대한 평균 퍼센트 체중로서 보여진다.

[1781] 표 101

[1782] SRB-1 mRNA, ALT, AST, BUN, 및 총 빌리루빈 수준 및 체중

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	빌리루빈 (Bil)	BUN	체중 (% BL)
PBS	n/a	100	31	84	0.15	28	102
449093	1	111	18	48	0.17	31	104
	3	94	20	43	0.15	26	103
	10	36	19	50	0.12	29	104
699806	0.1	114	23	58	0.13	26	107
	0.3	59	21	45	0.12	27	108
	1	25	30	61	0.12	30	104

[1783]

699807	0.1	121	19	41	0.14	25	100
	0.3	73	23	56	0.13	26	105
	1	24	22	69	0.14	25	102
699809	0.1	125	23	57	0.14	26	104
	0.3	70	20	49	0.10	25	105
	1	33	34	62	0.17	25	107
699811	0.1	123	48	77	0.14	24	106
	0.3	94	20	45	0.13	25	101
	1	66	57	104	0.14	24	107
699813	0.1	95	20	58	0.13	28	104
	0.3	98	22	61	0.17	28	105
	1	49	19	47	0.11	27	106
699815	0.1	93	30	79	0.17	25	105
	0.3	64	30	61	0.12	26	105
	1	24	18	41	0.14	25	106

[1784]

[1785] 실시예 94: 2'-당 변형 및 5'-GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내의 안티센스 억제

[1786] 표 102에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1787] 표 102

[1788] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
353382	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	n/a	n/a	2304
700989	G _{ms} C _{ms} U _{ms} U _{ms} C _{ms} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} U _{ms} C _{ms} C _{ms} U _{ms} U _m	n/a	n/a	2327
666904	GalNAc₃-3a -o-G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₃ -3a	PO	2304
700991	GalNAc₃-7a -o-G _{ms} C _{ms} U _{ms} U _{ms} C _{ms} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} U _{ms} C _{ms} C _{ms} U _{ms} U _m	GalNAc ₃ -7a	PO	2327

[1789]

[1790] 하첨자 "m"은 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오시드를 나타낸다. 완전한 표 범례에 대한 실시예 74 참고. GalNAc₃-3a의 구조는 실시예 39에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-7a의 구조는 실시예 48에서 보여졌다.

[1791] 치료

[1792] 이러한 연구는 실시예 93에서 기재된 프로토콜을 사용하여 완료되었다. 결과는 아래의 표 103에서 보여지고 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 2'-MOE 및 2'-OMe 변형된 올리고뉴클레오타이드 둘 모두가 콘주게이트가 없는 각 모 올리고뉴클레오타이드보다 유의미하게 더 강했다는 것을 보여준다. 체중, 간 트랜스아미나제, 총 빌리루빈, 및 BUN 측정의 결과는, 모든 화합물이 용인되었다는 것을 명시했다.

[1793] 표 103

[1794] SRB-1 mRNA

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)
PBS	n/a	100
353382	5	116
	15	58
	45	27
	5	120
700989	15	92
	45	46
	1	98
666904	3	45
	10	17
	1	118
700991	3	63
	10	14

[1795]

[1796] 실시예 95: 이환식 뉴클레오시드 및 5'-GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오

티드에 의한 생체내의 안티센스 억제

[1797] 표 104에서 열거된 올리고뉴클레오티드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

[1798] 표 104

[1799] SRB-1을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	n/a	n/a	2298
666905	GalNAc₃-3_a -T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -3 _a	PO	2298
699782	GalNAc₃-7_a -T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7 _a	PO	2298
699783	GalNAc₃-3_a -T _{ls} ^m C _{ls} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ls} ^m C _l	GalNAc ₃ -3 _a	PO	2298
653621	T _{ls} ^m C _{ls} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ls} ^m C _l Ado - GalNAc₃-1_a	GalNAc ₃ -1 _a	A _d	2299
439879	T _{gs} ^m C _{gs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{gs} ^m C _g	n/a	n/a	2298
699789	GalNAc₃-3_a -T _{gs} ^m C _{gs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{gs} ^m C _g	GalNAc ₃ -3 _a	PO	2298

[1800]

[1801] 하첨자 "g"는 플루오로-HNA 뉴클레오시드를 나타내고, 하첨자 "l"는 2'-O-CH₂-4' 가교를 포함하는 잠겨진 뉴클레오시드를 나타낸다. 다른 약어에 대한 실시예 74 표 범례 참고. GalNAc₃-1_a의 구조는 실시예 9에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-3_a의 구조는 실시예 39에서 이전에 보여졌고, GalNAc₃-7_a의 구조는 실시예 48에서 이전에 보여졌다.

[1802] 처리

[1803] 이러한 연구는 실시예 93에서 기재된 프로토콜을 사용하여 완료되었다. 결과는 아래의 표 105에서 보여지고 GalNAc 콘주게이트 및 다양한 이환식 뉴클레오시드 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드가 콘주게이트가 없고 이환식 뉴클레오시드 변형을 포함하는 모 올리고뉴클레오티드보다 유의미하게 더 강했다는 것을 보여준다. 더욱이, GalNAc 콘주게이트 및 플루오로-HNA 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 콘주게이트가 없고 플루오로-HNA 변형을 포함하는 모 올리고뉴클레오티드보다 유의미하게 더 강했다. 체중, 간 트랜스아미나제, 총 빌리루빈, 및 BUN 측정의 결과는, 모든 화합물이 용인되었다는 것을 명시했다.

[1804] 표 105

[1805] SRB-1 mRNA, ALT, AST, BUN, 및 총 빌리루빈 수준 및 체중

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	SRB-1 mRNA (% PBS)
PBS	n/a	100
440762	1	104
	3	65
	10	35
666905	0.1	105
	0.3	56
	1	18
699782	0.1	93
	0.3	63
	1	15
699783	0.1	105
	0.3	53
	1	12
653621	0.1	109
	0.3	82
	1	27
439879	1	96
	3	77
	10	37
699789	0.1	82
	0.3	69
	1	26

[1806]

[1807] 실시예 96: GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 혈장 단백질 결합

[1808] ApoC-III을 표적으로 하는 표 70에서 열거된 올리고뉴클레오티드 및 아포(a))을 표적으로 하는 표 106에서의 올

리고뉴클레오타이드는 한외여과 검정에서 시험되어 혈장 단백질 결합을 평가했다.

표 106

아포(a)을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
494372	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{dsmC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es} T_{es}^mC_e}	n/a	n/a	2321
693401	T _{es} G _{co} ^m C _{co} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{dsmC_{ds}T_{ds}T_{co}G_{co}T_{es} T_{es}^mC_e}	n/a	n/a	2321
681251	GalNAc ₃ -7 _a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{dsmC_{ds} T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -7 _a	PO	2321
681257	GalNAc ₃ -7 _a -T _{es} G _{co} ^m C _{co} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{dsmC_{ds} T_{ds}T_{co}G_{co}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -7 _a	PO	2321

표 범례에 대한 실시예 74 참조. "GalNAc₃-7a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

Ultrafree-MC 한외여과 장치 (30,000 NMWL, 저-결합 재생된 셀룰로오스 막, 밀리포어, Bedford, MA)을 300 μL의 0.5% Tween 80으로 전-컨디셔닝하고 10 분 동안 2000 g에서 원심분리하고, 그 다음 H2O 중 대조 올리고뉴클레오타이드의 300 μL의 300 μg/mL 용액으로 전-컨디셔닝하고 16 분 동안 2000 g에서 원심분리했다. 본 연구에서 사용될 표 70 및 106으로부터의 각 시험 올리고뉴클레오타이드의 필터에 대한 비-특이적 결합을 평가하기 위해, H2O 중 올리고뉴클레오타이드의 300 μL의 250 ng/mL 용액을 pH 7.4에서 전-컨디셔닝된 필터 내에 두었고 16 분 동안 2000 g에서 원심분리했다. 비여과된 및 여과된 샘플을 ELISA 검정으로 분석하여 올리고뉴클레오타이드 농도를 측정했다. 3개의 복제물을 사용하여 각 샘플에 대한 평균 농도를 얻었다. 미여과된 샘플에 대한 여과된 샘플의 평균 농도를 사용하여 혈장의 부재에서 필터를 통해 회수된 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트를 결정한다 (% 회수율).

정상, 무약물 인간 지원자, 시노몰구스 원숭이, 및 CD-1 마우스로부터의 K3-EDTA에서 수집된 냉동된 전체의 혈장 샘플을, Bioreclamation LLC (Westbury, NY)로부터 구매했다. 시험 올리고뉴클레오타이드를 1.2 mL 분취량의 혈장에 2 개의 농도 (5 및 150 μg/mL)에서 부가했다. 분취량 (300 μL)의 각 스파이킹된 혈장 샘플을 전-컨디셔닝된 필터 장치에 내에 두고 37에서 30 분 동안 인큐베이션하고, 즉시 그 다음 2000 g에서 16 분 동안 원심분리했다. 분취량의 여과된 및 미여과된 스파이킹된 혈장 샘플을 ELISA로 분석하여 각 샘플 중 올리고뉴클레오타이드 농도를 측정했다. 농도 당 3 개의 복제물을 사용된 각 샘플 중 결합된 및 미결합된 올리고뉴클레오타이드의 평균 백분율을 측정했다. 미여과된 샘플의 농도에 대한 여과된 샘플의 평균 농도는 사용되어 혈장 단백질에 결합되지 않는 혈장(미결합된 %) 중 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트를 측정한다. 최종 미결합된 올리고뉴클레오타이드 값은 각 올리고뉴클레오타이드에 대해 % 미결합된 %를 % 회수율로 나누어서 비-특이적 결합을 위해 수정된다. 최종 % 결합된 올리고뉴클레오타이드 값은 100에서 최종 % 미결합된 값을 빼서 결정된다. 결과는 각 종의 혈장에서 시험된 2 개의 올리고뉴클레오타이드의 농도 시험 (5 및 150 μg/mL)에 대해 표 107에서 보여진다. 이 결과는, GalNAc 콘주게이트 그룹이 혈장 단백질 결합에 대한 유의미한 영향을 갖지 않는다는 것을 보여준다. 더욱이, 완벽한 PS 뉴클레오타이드간 연결 및 혼합된 PO/PS 연결 둘 모두를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 혈장 단백질에 결합하고, 완벽한 PS 연결을 갖는 것은 혼합된 PO/PS 연결을 갖는 것보다 어느 정도 더 큰 정도로 혈장 단백질에 결합한다.

표 107

혈장 단백질에 결합된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트

ISIS 번호	인간 혈장		원숭이 혈장		마우스 혈장	
	5 μg/mL	150 μg/mL	5 μg/mL	150 μg/mL	5 μg/mL	150 μg/mL
304801	99.2	98.0	99.8	99.5	98.1	97.2
663083	97.8	90.9	99.3	99.3	96.5	93.0
674450	96.2	97.0	98.6	94.4	94.6	89.3

494372	94.1	89.3	98.9	97.5	97.2	93.6
693401	93.6	89.9	96.7	92.0	94.6	90.2
681251	95.4	93.9	99.1	98.2	97.8	96.1
681257	93.4	90.5	97.6	93.7	95.6	92.7

실시예 97: GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 포함하는 TTR을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

[1820] GalNAc 콘주게이트를 포함하는 표 108에서 보여진 올리고뉴클레오타이드는 설계되어 TTR을 표적으로 했다.

[1821] 표 108

[1822] TTR을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
666941	GalNAc₃-3_{a-o}-A_{do} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -3	A _d	2322
666942	T _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} G _{eo} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{eo} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{eo} A_{do}-GalNAc₃-3_a	GalNAc ₃ -1	A _d	2318
682876	GalNAc₃-3_{a-o} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -3	PO	2317
682877	GalNAc₃-7_{a-o} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7	PO	2317
682878	GalNAc₃-10_{a-o} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -10	PO	2317
682879	GalNAc₃-13_{a-o} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -13	PO	2317
682880	GalNAc₃-7_{a-o}-A_{do} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7	A _d	2322
682881	GalNAc₃-10_{a-o}-A_{do} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -10	A _d	2322
682882	GalNAc₃-13_{a-o}-A_{do} T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -13	A _d	2322
684056	T _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{eo} A_{do}-GalNAc₃-19_a	GalNAc ₃ -19	A _d	2318

[1823]

[1824] 표 108에 대한 범례는 실시예 74에서 발견될 수 있다. "GalNAc3-1"의 구조가 이미 실시예 9에 나타나 있다. "GalNAc3-3_a"의 구조가 이미 실시예 39에 나타나 있다. "GalNAc3-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다. "GalNAc3-10_a"의 구조가 이미 실시예 46에 나타나 있다. "GalNAc3-13_a"의 구조가 이미 실시예 62에 나타나 있다. "GalNAc3-19_a"의 구조가 이미 실시예 70에 나타나 있다.

[1825] 실시예 98: hPMBC 검정에서 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 전-염증 효과의 평가

[1826] 표 109에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 실시예 23 및 24에서 기재된 바와 같이 hPMBC 검정에서 전-염증 효과에 대해 시험되었다. (올리고뉴클레오타이드의 기술에 대하여, 표 30, 83, 95, 및 108 참고). ISIS 353512는 양성 대조군으로서 사용된 고반응군이고, 다른 올리고뉴클레오타이드는 표 83, 95, 및 108에서 기재되어 있다. 표 109에서 보여진 이러한 결과는 하나의 지원자 공여체로부터의 혈액을 사용하여 획득되었다. 이 결과는, 혼합된 PO/PS 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 완벽한 PS 연결을 갖는 동일한 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 유의미하게 더 낮은 전-염증 반응을 생산했다는 것을 보여준다. 더욱이, GalNAc 콘주게이트 그룹은 이러한 검정에서 유의미한 효과를 가지지 않았다.

[1827] 표 109

ISIS 번호	E _{max} /EC ₅₀	GalNAc ₃ 클러스터	연결	CM
353512	3630	n/a	PS	n/a
420915	802	n/a	PS	n/a
682881	1311	GalNAc ₃ -10	PS	A _d
682888	0.26	GalNAc ₃ -10	PO/PS	A _d
684057	1.03	GalNAc ₃ -19	PO/PS	A _d

[1828]

[1829] 실시예 99: 아시알로당단백질 수용체에 대한 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 결합 친화성

[1830] 아시알로당단백질 수용체에 대한 표 110에서 열거된 올리고뉴클레오타이드의 결합 친화성 (올리고뉴클레오타이드의 설명에 대한 표 76 참고)은 경쟁적 수용체 결합 검정에서 시험되었다. 경쟁자 리간드, α1-산 당단백질 (AGP)는, 50 mM 나트륨 아세테이트 완충제 (pH 5)에서 1 U 뉴라미니다제-아가로스화 함께 16 시간 동안 37℃에서 인큐베이션되었고, > 90% 탈시알릴화는 시알산 검정 또는 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 확인되었다. 요오드 모노클로라이드는 사용되어 Atsma 등에 의한 절차에 따라 AGP를 요오드화했다 (참고 J Lipid Res. 1991 Jan; 32(1):173-81.) 이러한 방법에서, 탈시알릴화된 α1-산 당단백질 (de-AGP)을 0.25 M NaOH 중 10 mM 염화요오드, Na¹²⁵I, 및 1 M 글리신에 부가했다. 10 분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, ¹²⁵I-표지화된 de-AGP를, 3 KDMWC 스핀 칼럼을 사용하여 혼합물을 2회 농축하여 유리 ¹²⁵I로부터 분리했다. 단백질을, Agilent SEC-3 칼럼 (7.8x300mm) 및 β-RAM 계수기가 구비된 HPLC 시스템 상에서 표지화 효율 및 순도에 대해 시험했다.

^{125}I -표지화된 de-AGP 및 ASO를 함유하는 다양한 GalNAc-클러스터를 이용하는 경쟁 실험을 하기와 같이 수행했다. 인간 HepG2 세포 (10^6 세포/ml)을 2 mL의 적절한 성장 배지에서 6-웰 플레이트 상에서 플레이트했다. 10% 우태 혈청 (FBS), 2 mM L-글루타민 및 10mM HEPES로 보강된 MEM 배지를 사용했다. 세포를 16-20 시간 동안 37°C에서 5% 및 10% CO_2 각각과 함께 인큐베이션했다. 세포를 실험 전에 FBS가 없는 배지로 세정했다. 세포를, 적절한 성장 배지를 2% FBS, 10^{-8} M ^{125}I -표지화된 de-AGP와 함께 함유하는 1ml 경쟁 혼합물 및 10^{-11} 내지 10^{-5} M 범위의 농도에서 ASO를 함유하는 GalNAc-클러스터로 30 분 동안 37°C에서 인큐베이션했다. 비-특이적 결합을 10^{-2} M GalNAc 당의 존재에서 측정했다. 세포를 FBS가 없는 배지로 2회 세정하여 미결합된 ^{125}I -표지화된 de-AGP 및 경쟁자 GalNAc ASO를 제거했다. 세포를, 1% β -머캅토에탄올을 함유하는 Qiagen's RLT 완충제를 사용하여 용해시켰다. 용해물을 짧은 10 분 동결/융해 사이클 후 동근바닥 검정 튜브로 이동시키고 γ -계수기 상에서 검정했다. 비-특이적 결합을 공제한 후 ^{125}I 단백질 카운트를 최저 GalNAc-ASO 농도 카운트의 값으로 나누었다. 억제 곡선 비선형회귀 알고리즘을 사용하는 단일 부위 경쟁적 결합 방정식에 따라 적합화되어 결합 친화성 (K_D 's)을 계산했다.

[1831] 표 110의 결과는 5 개의 상이한 날에 수행된 실험으로부터 획득되었다. 상첨자 "a"로 나타낸 올리고뉴클레오타이드에 대한 결과는 2 개의 상이한 날에 실험 시행의 평균이다. 이 결과는, 5'-말단 상에 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 3'-말단 상에 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드보다 1.5 내지 16-배 더 큰 친화성을 갖는 인간 HepG2 세포 상에서 아시알로당단백질 수용체를 결합했다는 것을 보여준다.

[1832] 표 110

[1833] 아시알로당단백질 수용체 결합 검정 결과

ISIS 번호	GalNAc 콘주게이트	GalNAc 콘주게이트가 부착된 올리고뉴클레오타이드 단부	K_D (nM)
661161 ^a	GalNAc ₃ -3	5'	3.7
666881 ^a	GalNAc ₃ -10	5'	7.6
666981	GalNAc ₃ -7	5'	6.0
670061	GalNAc ₃ -13	5'	7.4
655861 ^a	GalNAc ₃ -1	3'	11.6
677841 ^a	GalNAc ₃ -19	3'	60.8

[1834]

[1835] 실시예 100: 생체내에서 아포(a)를 표적으로 하는 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내의 안티센스 억제

[1836] 아래의 표 111a에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단회 용량 연구에서 시험되었다.

[1837] 표 111a

[1838] 아포(a)를 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
681251	GalNAc ₃ -7 _a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2321
681257	GalNAc ₃ -7 _a -T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	2321

[1839]

[1840] "GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

[1841] 치료

[1842] 인간 아포(a)을 발현시키는 암컷 형질전환 마우스 각각에게, 피하로 주당 1회, 총 6 번 용량 동안에, 표 111b에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 및 투여량 또는 PBS이 주사되었다. 각 처리 그룹은 3 마리의 동물로 구성되었다. 혈액을, 투여 전날에 뽑아서 아포(a) 단백질의 기준선 수준을 혈장에서 그리고 제 1 용량 다음 72 시간, 1 주, 및 2 주에서 측정했다. 추가의 채혈은 제 1 용량 다음 3 주, 4 주, 5 주, 및 6 주에서 일어날 것이다. 혈장 아

포(a) 단백질 수준은 ELISA를 사용하여 측정되었다. 표 111b의 결과는 기준선 수준 (% BL)에 대해 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 혈장 아포(a) 단백질 수준의 평균 퍼센트로서 제공되고, 이 결과는, GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 아포(a) 발현에서 강력한 축소를 나타내었다는 것을 보여준다. 이러한 강력한 효과는 완벽한 PS 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 및 혼합된 PO 및 PS 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 대해 관찰되었다.

표 111b

아포(a) 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	제72시간에서의 아포(a) (% BL)	제1주에서의 아포(a) (% BL)	제3주에서의 아포(a) (% BL)
PBS	n/a	116	104	107
681251	0.3	97	108	93
	1.0	85	77	57
	3.0	54	49	11
	10.0	23	15	4
	0.3	114	138	104
681257	1.0	91	98	54
	3.0	69	40	6
	10.0	30	21	4

실시예 101: 안정한 모이어티를 통해 연결된 GalNAc 클러스터를 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 안티센스 억제

표 112에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스 APOC-III 발현의 억제에 대해 생체내에서 시험되었다. C57Bl/6 마우스 각각에게 표 112에서 열거된 올리고뉴클레오타이드 또는 PBS를 피하로 1 회 주사했다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. ISIS 440670로 처리된 각각의 마우스는 2, 6, 20, 또는 60 mg/kg의 용량을 수용했다. ISIS 680772 또는 696847로 처리된 각각의 마우스는 0.6, 2, 6, 또는 20 mg/kg을 수용했다. ISIS 696847의 GalNAc 콘주게이트 그룹은 쉽게 절단가능 포스포디에스테르 함유 연결 대신에 안정한 모이어티, 포스포로티오에이트 연결을 통해 연결된다. 동물은 용량 후 72 시간에 희생되었다. 간 APOC-III mRNA 수준은 실시간 PCR를 사용하여 측정되었다. APOC-III mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 사이클로필린 mRNA 수준에 대해 정규화되었다. 결과는 염수 대조군 그룹에 대한 각 처리 그룹을 위해 APOC-III mRNA 수준의 평균 퍼센트로서 표 112에서 제공된다. 이 결과는, GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 콘주게이트 그룹이 없는 올리고뉴클레오타이드보다 유의미하게 더 강했다는 것을 보여준다. 더욱이, 절단가능 모이어티 (ISIS 680772)를 통해 올리고뉴클레오타이드에 연결된 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 안정한 모이어티 (ISIS 696847)를 통해 올리고뉴클레오타이드에 연결된 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드보다 더욱 더 강했다.

표 112

마우스 APOC-III를 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	CM	투여량 (mg/kg)	ApoC-III mRNA (% PBS)	서열 번호
440670	${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	n/a	2	92	2324
			6	86	
			20	59	
			60	37	
			0.6	79	
680772	GalNAc₃-7_{a-o} ${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	PO	2	58	2324
			6	31	
			20	13	
			0.6	83	
696847	GalNAc₃-7_{a-s} ${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	n/a (PS)	2	73	2324
			6	40	
			20	28	

"GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

실시예 102: GalNAc 콘주게이트를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 간에서의 분포

GalNAc 콘주게이트를 포함하지 않는 ISIS 353382 (참고 표 36) 및 GalNAc 콘주게이트를 포함하는 ISIS 655861 (참고 표 36)의 간 분포는 평가되었다. 수컷 Balb/c 마우스에게 표 113에서 열거된 투여량으로 ISIS 353382 또는 655861을 피하로 1회 주사했다. 각각의 처리 그룹은 2 마리의 동물로 구성된 ISIS 655861에 대한 18 mg/kg

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	전체 간내 농도 (세포 당 분자*10 ⁶)	간세포내 농도 (세포 당 분자*10 ⁶)	비-실질 간세포내 농도 (세포 당 분자*10 ⁶)
353382	3	9.7	1.2	37.2
	10	17.3	4.5	34.0
	20	23.6	6.6	65.6
	30	29.1	11.7	80.0
	60	73.4	14.8	98.0
	90	89.6	18.5	119.9
655861	0.5	2.6	2.9	3.2
	1	6.2	7.0	8.8
	3	19.1	25.1	28.5
	6	44.1	48.7	55.0
	18	76.6	82.3	77.1

[1857] 아래의 표 114에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 작용의 지속시간에 대한 단회 용량 연구에서 시험되었다.

APOC-III을 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
304801	A _{cs} G _{co} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{cs} T _{cs} T _{cs} A _{cs} T _e	n/a	n/a	2296
663084	GalNAc3-3_{cs} A _{ds} A _{cs} G _{co} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{co} T _{co} T _{cs} A _{cs} T _e	GalNAc3-3a	A _d	2312
679241	A _{cs} G _{co} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{co} T _{co} T _{cs} A _{cs} T _{co} A _{do} - GalNAc3-19a	GalNAc3-19a	A _d	2297

[1862] 치료

[1863] 인간 APOC-III을 발현시키는 암컷 형질전환 마우스 각각에게 표 114에서 열거된 올리고뉴클레오티드 또는 PBS를 피하로 1 회 주사했다. 각 처리 그룹은 3 마리의 동물로 구성되었다. 투여 전에 채혈하여 투여 다음에 기준선 및 3, 7, 14, 21, 28, 35, 및 42 일에서 측정했다. 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 단백질 수준은 실시예 20에서 기재된 바와 같이 측정되었다. 표 115에서의 결과는 기준선 수준에 대해 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 수준의 평균 퍼센트로서 제공된다. 실시예 79의 표 71의 결과와 아래의 표 115의 결과와의 비교는, 포스포디에스테르와 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결의 혼합물을 포함하는 올리고뉴클레오티드가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결만을 포함하는 동등한 올리고뉴클레오티드보다 작용의 증가된 지속시간을 나타냈다는 것을 보여준다.

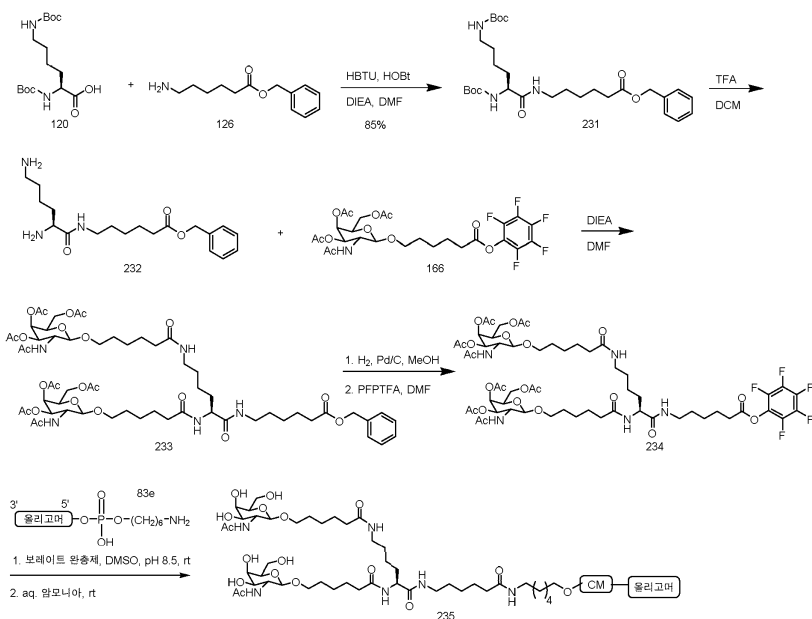
– 226 –

[1865] 형질전환 마우스 중 혈장 트리글리세라이드 및 APOC-III 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	시점 (투여-후 일수)	트리글리세라이드 (% 기준선)	APOC-III 단백질 (% 기준선)	GalNAc ₃ 클러스터	CM
PBS	n/a	3	96	101	n/a	n/a
		7	88	98		
		14	91	103		
		21	69	92		
		28	83	81		
		35	65	86		
		42	72	88		
304801	30	3	42	46	n/a	n/a
		7	42	51		
		14	59	69		
		21	67	81		
		28	79	76		
		35	72	95		
		42	82	92		
663084	10	3	35	28	GalNAc ₃ -3a	A _d
		7	23	24		
		14	23	26		
		21	23	29		
		28	30	22		
		35	32	36		
		42	37	47		
679241	10	3	38	30	GalNAc ₃ - 19a	A _d
		7	31	28		
		14	30	22		
		21	36	34		
		28	48	34		
		35	50	45		
		42	72	64		

[1866]

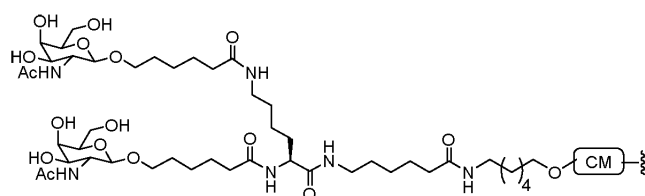
[1867] 실시예 104: 5'-GalNAc₂ 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



[1868]

[1869] 화합물 120은 시판되고 있고, 화합물 126의 합성은 실시예 49에서 기재되어 있다. 화합물 120 (1 g, 2.89 mmol), HBTU (0.39 g, 2.89 mmol), 및 HOBT (1.64 g, 4.33 mmol)를 무수 DMF (10 mL, 그리고 *N,N*-디이소프로필 에틸아민 (1.75 mL, 10.1 mmol)을 부가하였다. 약 5 분 후, 아미노헥산산 벤질 에스테르 (1.36 g, 3.46 mmol)을 반응에 부가했다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 100 mL의 1 M NaHSO₄에 붓고 2 x 50 mL 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 3 x 40 mL 포화 NaHCO₃ 및 2 x 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축했다. 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:EA:Hex, 1:1:1)로 정제하여 화합물 231을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 화합물 231 (1.34 g, 2.438 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에서 용해시키고 트리플루오르아세트산 (10 mL)을 부가했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 톨루엔 (3 x 10 mL)로 공-증발시켰다. 잔류물을 감압 하에서 건조하여 화합물 232를 트리플루오르아세트산 염으로 얻었다. 화합물 166의 합성은 실시예 54에서 기재되어 있다. 화합물 166 (3.39 g, 5.40 mmol)을 DMF (3 mL

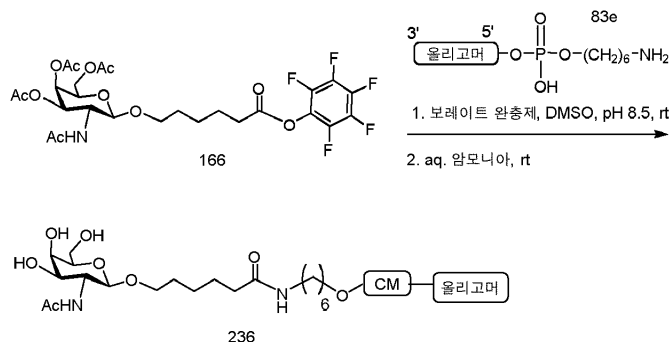
L)에서 용해시켰다. 화합물 232 (1.3 g, 2.25 mmol)의 용액을 DMF (3 mL)에서 용해시키고 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.55 mL)을 추가했다. 반응을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 물 (80 mL)에 붓고 수성 층을 EtOAc (2x100 mL)로 추출했다. 유기 상을 분리하고 포화 수성 NaHCO_3 (3 x 80 mL), 1 M NaHSO_4 (3 x 80 mL) 및 염수 (2 x 80 mL)로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 233을 얻었다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 화합물 233 (0.59 g, 0.48 mmol)을 메탄올 (2.2 mL) 및 에틸 아세테이트 (2.2 mL)에서 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 (10 wt% Pd/C, 습성, 0.07 g)을 추가하고, 반응 혼합물을 수소 대기 하에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축하여 카복실산을 얻었다. 카복실산 (1.32 g, 1.15 mmol, 클러스터 유리 산)을 DMF (3.2 mL)에서 용해시켰다. 이것에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.3 mL, 1.73 mmol) 및 PFPTFA (0.30 mL, 1.73 mmol)을 추가했다. 실온에서 30 분 교반 후 반응 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출했다. 표준 워크업은 상기에서 기재된 바와 같이 완료되어 화합물 234를 산출했다. LCMS 및 NMR은 구조와 일치했다. 올리고뉴클레오타이드 235는 실시예 46에서 기재된 일반적인 절차를 사용하여 제조되었다. 콘주게이트 그룹 GalNAc_2 -24의 GalNAc_2 클러스터 부분 (GalNAc_2 -24_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc_2 -24 (GalNAc_2 -24_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1870]

[1871]

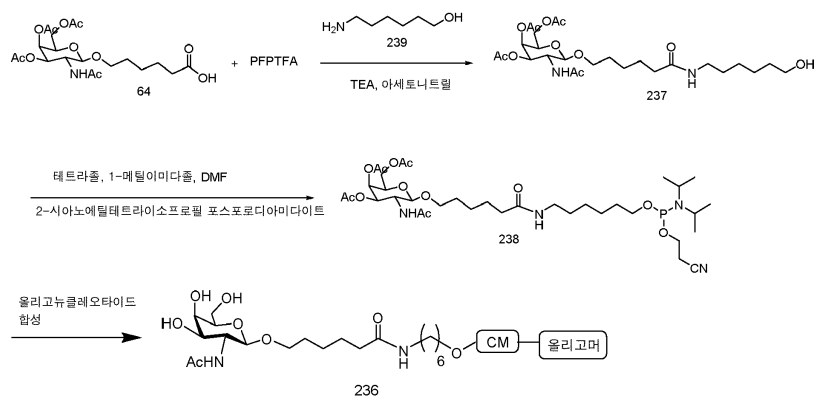
실시예 105: GalNAc_1 -25 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



[1872]

[1873]

화합물 166의 합성은 실시예 54에서 기재되어 있다. 올리고뉴클레오타이드 236는 실시예 46에서 기재된 일반적인 절차를 사용하여 제조되었다. 대안적으로, 올리고뉴클레오타이드 236은 아래에서 보여진 도식을 사용하여 합성되었고, 및 화합물 238은 사용되어 실시예 10에서 기재된 절차를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 236을 형성했다.

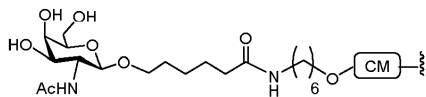


[1874]

[1875]

콘주게이트 그룹 GalNAc_1 -25의 GalNAc_1 클러스터 부분 (GalNAc_1 -25_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc_1 -25 (GalNAc_1 -25_a-CM-)의

구조는 하기와 같이 나타난다:



실시예 106: 5'-GalNAc₂ 또는 5'-GalNAc₃ 콘주게이트를 포함하는 SRB-1을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내 안티센스 억제

표 116 및 117에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 SRB-1의 안티센스 억제에 대한 용량-의존적 연구에서 시험되었다.

치료

6 주령, 수컷 C57BL/6 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에게 2, 7, 또는 20 mg/kg의 ISIS 번호 440762; 또는 0.2, 0.6, 2, 6, 또는 20 mg/kg의 ISIS 번호 686221, 686222, 또는 708561; 또는 염수가 피하로 1회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 마우스는 최종 투여 72 시간 후에 희생되었다. 간 SRB-1 mRNA 수준은 실시간 PCR를 사용하여 측정되었다. SRB-1 mRNA 수준은 표준 프로토콜에 따라 사이클로필린 mRNA 수준에 대해 정규화되었다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 용량-의존 방식으로 SRB-1 mRNA 수준을 감소시켰고, ED₅₀ 결과는 표 116 및 117에서 제공된다. 이전의 연구는, 3가 GalNAc-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드가 결국 1가 GalNAc 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드로부터 유의미하게 더 강했던 2가 GalNAc-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드보다 유의미하게 더 강했다는 것을 보여주었지만, (참고, 예를 들면, Khorev et al., *Bioorg. & Med. Chem.*, Vol. 16, 5216-5231 (2008)), 1가, 2가, 및 3가 GalNAc 클러스터를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리는 표 116 및 117에서 보여진 바와 같은 유사한 효능으로 SRB-1 mRNA 수준을 낮게 했다.

표 116

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc 클러스터	ED ₅₀ (mg/kg)	서열 번호
440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	n/a	4.7	2298
686221	GalNAc₂-24_a -T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₂ -24 _a	0.39	2302
686222	GalNAc₃-13_a -T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -13 _a	0.41	2302

표 범례에 대한 실시예 93 참조. GalNAc₃-13a의 구조는 실시예 62에서 이전에 보여졌고, GalNAc₂-24a의 구조는 실시예 104에서 보여졌다.

표 117

SRB-1을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc 클러스터	ED ₅₀ (mg/kg)	서열 번호
440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	n/a	5	2298
708561	GalNAc₁-25_a -T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₁ -25 _a	0.4	2298

표 범례에 대한 실시예 93 참조. "GalNAc₁-25a"의 구조가 이미 실시예 105에 나타나 있다.

간 중 표 116 및 117에서의 올리고뉴클레오타이드의 농도는 실시예 75에서 기재된 절차를 사용하여 또한 평가되었다. 아래의 표 117a 및 117b에서 보여진 결과는 μg 올리고뉴클레오타이드 / 간 조직의 그램의 단위로 UV에 의해 측정된 바와 같이, 각 처리 그룹에 대한 평균 총 안티센스 올리고뉴클레오타이드 조직 수준이다. 이 결과는, GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 GalNAc 콘주게이트 그룹이 없는 올리고뉴클레오타이드의 동일한 용량보다 유의미하게 더 높은 수준에서 간에서 축적된다는 것을 보여준다. 더욱이, 그의 각 콘주게이트 그룹 모두 중 1, 2 또는 3 개의 GalNAc 리간드를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 유사한 수준으로 간에서 축적된다. 이러한 결과는 상기에서 인용된 Khorev 등 문헌 참조의 관점에서 놀랍고 상기 표 116 및 117

에서 보여진 활성 데이터와 일치한다.

표 117a

GalNAc₂ 또는 GalNAc₃ 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 간 농도

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	안티센스 올리고뉴클레오타이드 (μg/g)	GalNAc 클러스터	CM
440762	2	2.1	n/a	n/a
	7	13.1		
	20	31.1		
686221	0.2	0.9	GalNAc ₂ -24 _a	A _d
	0.6	2.7		
	2	12.0		

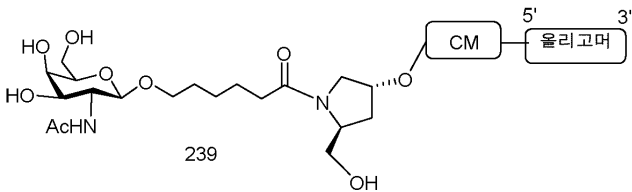
686222	6	26.5	GalNAc ₃ -13 _a	A _d
	0.2	0.5		
	0.6	1.6		
	2	11.6		
	6	19.8		

표 117b

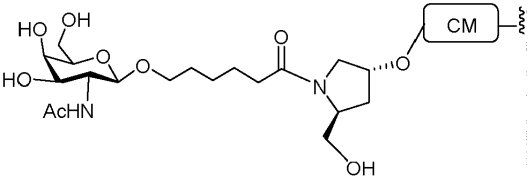
GalNAc₁ 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 간 농도

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	안티센스 올리고뉴클레오타이드 (μg/g)	GalNAc 클러스터	CM
440762	2	2.3	n/a	n/a
	7	8.9		
	20	23.7		
708561	0.2	0.4	GalNAc ₁ -25 _a	PO
	0.6	1.1		
	2	5.9		
	6	23.7		
	20	53.9		

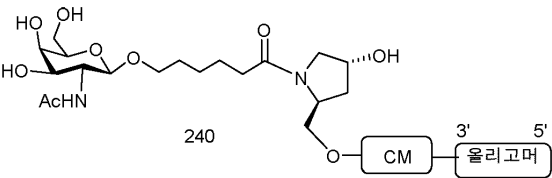
실시예 107: GalNAc₁-26 또는 GalNAc₁-27 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



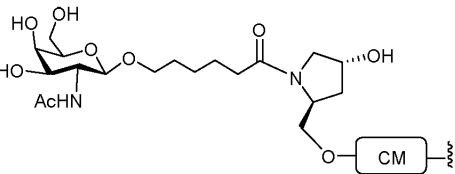
올리고뉴클레오타이드 239는 DMF 중 HBTU 및 DIEA를 사용하여 화합물 47 (참고 실시예 15)의 산 64 (참고 실시예 32)에의 커플링을 통해 합성된다. 수득한 아마이드 함유 화합물은 포스포리틸화되고, 그 다음 실시예 10에서 기재된 절차를 사용하여 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 부가된다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₁-26의 GalNAc₁ 클러스터 부분 (GalNAc₁-26_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc₁-26 (GalNAc₁-26_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



GalNAc₁ 콘주게이트 그룹을 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 부가하기 위해, 화합물 47 및 64의 반응으로부터 형성된 아마이드는 실시예 7에서 기재된 절차를 사용하여 고형 지지체에 부가된다. 그 다음 올리고뉴클레오타이드 합성은 실시예 9에서 기재된 절차를 사용하여 완료되어 올리고뉴클레오타이드 240을 형성한다.



콘주게이트 그룹 GalNAc₁-27의 GalNAc₁ 클러스터 부분 (GalNAc₁-27_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc₁-27 (GalNAc₁-27_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



실시예 108: 생체내에서 아포(a)를 표적으로 하는 GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 생체내의 안티센스 억제

아래의 표 118에서 열거된 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 단회 용량 연구에서 시험되었다.

표 118

아포(a)를 표적으로 하는 변형된 ASO

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc ₃ 클러스터	CM	서열 번호
494372	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds} T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}^mC_e}	n/a	n/a	2321
681251	GalNAc₃-7_a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -7a	PO	2321
681255	GalNAc₃-3_a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -3a	PO	2321
681256	GalNAc₃-10_a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -10a	PO	2321

681257	GalNAc₃-7_a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -7a	PO	2321
681258	GalNAc₃-13_a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}^mC_e}	GalNAc ₃ -13a	PO	2321
681260	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es} T_{es}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}^mC_{ds}GalNAc₃-19}	GalNAc ₃ -19a	A _d	2328

"GalNAc₃-7_a"의 구조가 이미 실시예 48에 나타나 있다.

치료

인간 아포(a)를 발현시키는 수컷 형질전환 마우스 각각에게, 올리고뉴클레오타이드가 그리고 표 119에서 열거된 투여량으로 또는 PBS가 피하로 1 회 주사되었다. 각 처리 그룹은 4 마리의 동물로 구성되었다. 혈액은 혈장 중 아포(a) 단백질의 기준선 수준을 측정하기 위해 투여 전 날 및 제 1 용량 다음 1 주에 뽑았다. 추가의 채혈은 대략 8 주 동안 매주 일어날 것이다. 혈장 아포(a) 단백질 수준은 ELISA를 사용하여 측정되었다. 표 119의 결과는 기준선 수준 (% BL)으로 정규화된, 각 처리 그룹에 대한 혈장 아포(a) 단백질 수준의 평균 퍼센트로서 제공된다. 이 결과는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 아포(a) 단백질 발현을 축소시킨다는 것을 보여준다. 더욱이, GalNAc 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 콘주게이트 그룹을 포함하지 않는 올리고뉴클레오타이드보다 아포(a) 발현에서 더욱 더 강한 축소를 나타내었다.

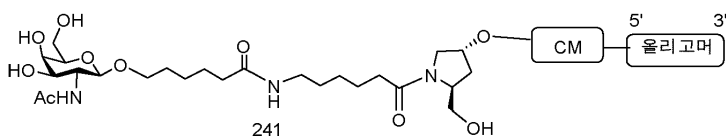
표 119

[1915] 아포(a) 혈장 단백질 수준

ISIS 번호	투여량 (mg/kg)	제1주에서의 아포(a) (% BL)
PBS	n/a	143
494372	50	58
681251	10	15
681255	10	14
681256	10	17
681257	10	24
681258	10	22
681260	10	26

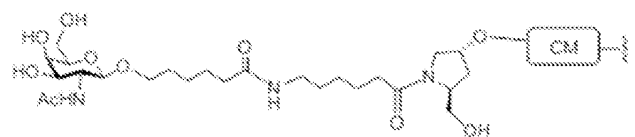
[1916]

[1917] 실시예 109: GalNAc₁-28 또는 GalNAc₁-29 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



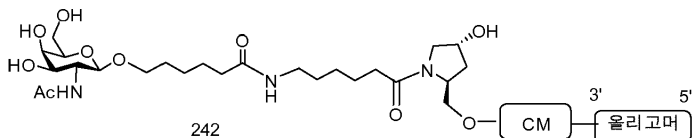
[1918]

[1919] 올리고뉴클레오타이드 241은 실시예 71에서 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 합성되어 포스포르아미다이트 중간체를 형성하고, 그 다음 실시예 10에서 기재된 절차를 사용하여 올리고뉴클레오타이드를 합성한다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₁-28의 GalNAc₁ 클러스터 부분 (GalNAc₁-28_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc₁-28 (GalNAc₁-28_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



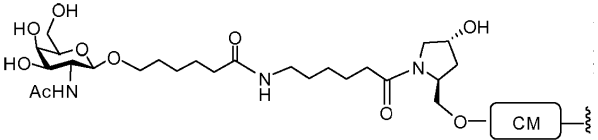
[1920]

[1921] GalNAc₁ 콘주게이트 그룹을 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 부가하기 위해, 실시예 71에서 기재된 것과 유사한 절차가 사용되어 하이드록실 중간체를 형성하고, 그 다음 이것은 실시예 7에서 기재된 절차를 사용하여 고품 지 지체에 부가된다. 그 다음 올리고뉴클레오타이드 합성은 실시예 9에서 기재된 절차를 사용하여 완료되어 올리고뉴클레오타이드 242를 형성한다.



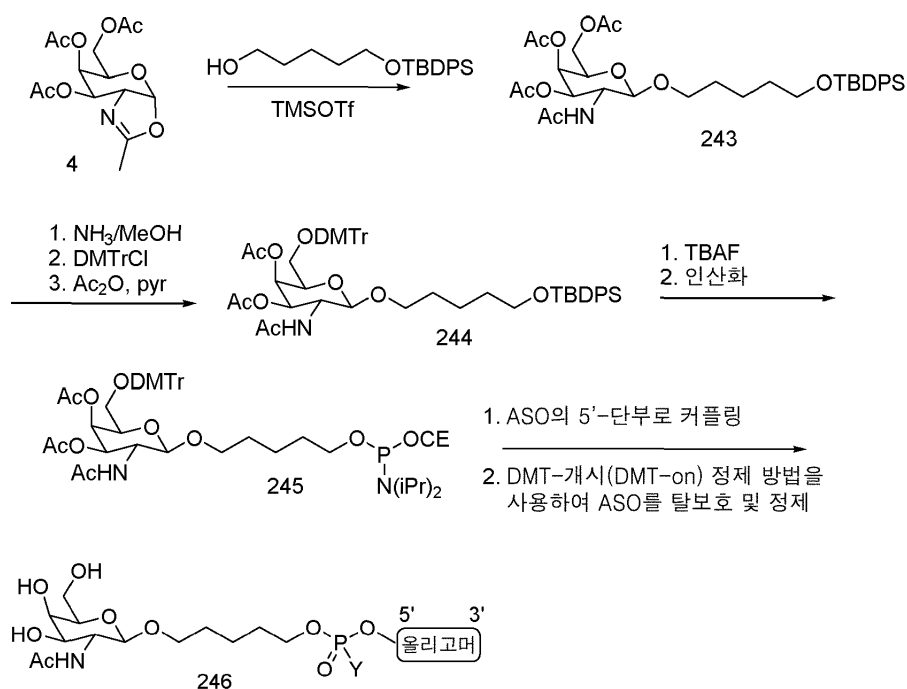
[1922]

[1923] 콘주게이트 그룹 GalNAc₁-29의 GalNAc₁ 클러스터 부분 (GalNAc₁-29_a)은 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. GalNAc₁-29 (GalNAc₁-29_a-CM-)의 구조는 하기와 같이 나타난다:



[1924]

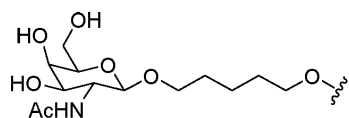
[1925] 실시예 110: GalNAc₁-30 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



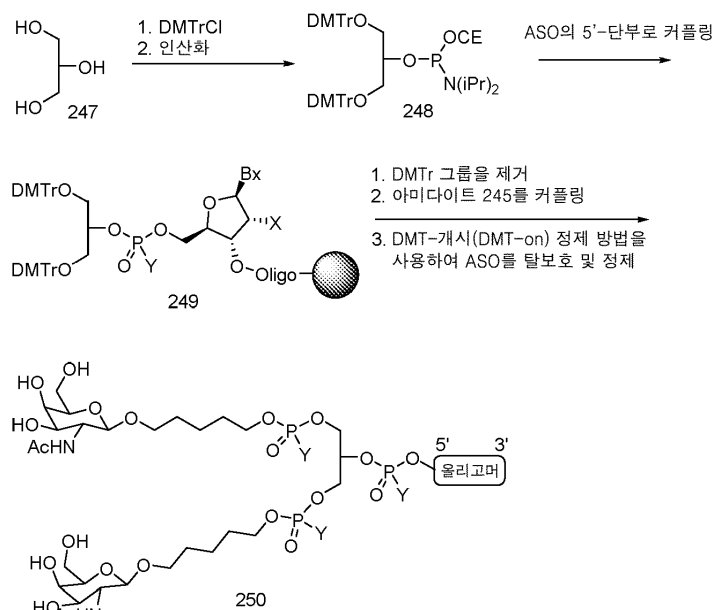
[1926]

[1927] GalNAc₁-30 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 246(여기서 Y는 O, S, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택됨)는, 상기에 보여진 바와 같이 합성된다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₁-30의 GalNAc₁ 클러스터 부분 (GalNAc₁-30_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, Y는 절단가능 모이어티의 일부이다. 특정 구현예에서, Y는 안전한 모이어티의 일부이고 절단가능 모이어티는 올리고뉴클레오타이드 상에 존재한다. "GalNAc₁-30_a"의 구조가 하기에 나타나 있다:

[1928]



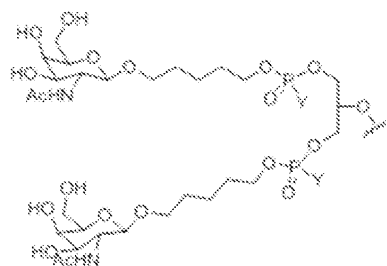
[1929] 실시예 111: GalNAc₂-31 또는 GalNAc₂-32 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성



[1930]

[1931]

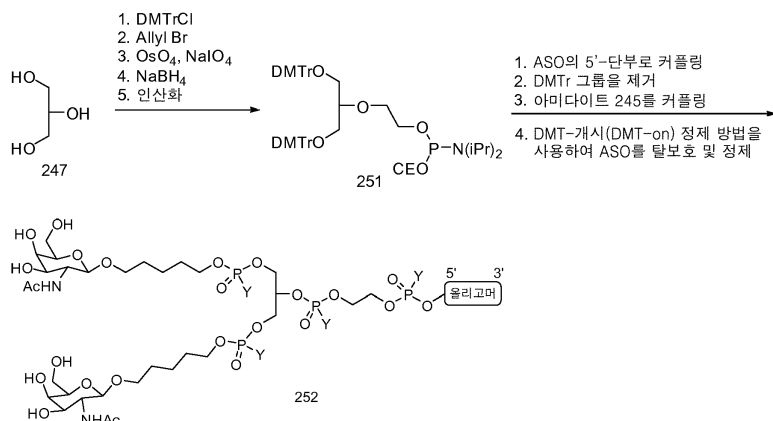
GalNAc₂-31 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 250(여기서 Y는 O, S, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택됨)는, 상기에 보여진 바와 같이 합성된다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₂-31의 GalNAc₂ 클러스터 부분 (GalNAc₂-31_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 직접적으로 인접한 Y-함유 그룹은 절단가능 모이어티의 일부이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 직접적으로 인접한 Y-함유 그룹은 안정한 모이어티의 일부이고 절단가능 모이어티는 올리고뉴클레오타이드 상에 존재한다. "GalNAc₂-31_a"의 구조가 하기에 나타나 있다:



[1932]

[1933]

GalNAc₂-32 콘주게이트를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 합성은 아래에서 보여진다.

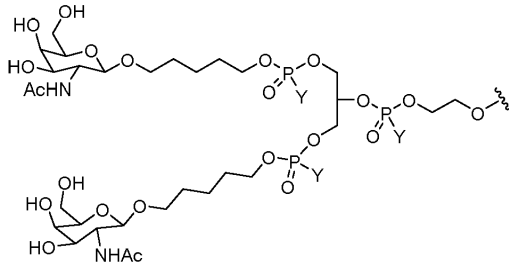


[1934]

[1935]

GalNAc₂-32 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 252(여기서 Y는 O, S, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀

알킬, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택됨)는, 상기에 보여진 바와 같이 합성된다. 콘주게이트 그룹 GalNAc₂-32의 GalNAc₂ 클러스터 부분 (GalNAc₂-32_a)은 임의의 절단가능 모이어티와 조합되어 다양한 콘주게이트 그룹을 제공할 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 직접적으로 인접한 Y-함유 그룹은 절단가능 모이어티의 일부이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 직접적으로 인접한 Y-함유 그룹은 안정한 모이어티의 일부이고 절단가능 모이어티는 올리고뉴클레오타이드 상에 존재한다. "GalNAc₂-32_a"의 구조가 하기에 나타나 있다.



실시예 112: GalNAc₁ 콘주게이트를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드

SRB-1를 표적으로 하는 표 120 중 올리고뉴클레오타이드는 1 개의 GalNAc₁ 리간드를 함유하는 콘주게이트 그룹을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 효능을 추가 시험하기 위해 GalNAc1 콘주게이트 그룹으로 합성되었다.

표 120

ISIS 번호	서열 (5' 내지 3')	GalNAc 클러스터	CM	서열 번호
711461	GalNAc₁-25_a : A _{ds} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -25 _a	A _d	2306
711462	GalNAc₁-25_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -25 _a	PO	2304
711463	GalNAc₁-25_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -25 _a	PO	2304
711465	GalNAc₁-26_a : A _{ds} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -26 _a	A _d	2306
711466	GalNAc₁-26_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -26 _a	PO	2304
711467	GalNAc₁-26_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -26 _a	PO	2304
711468	GalNAc₁-28_a : A _{ds} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -28 _a	A _d	2306
711469	GalNAc₁-28_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -28 _a	PO	2304
711470	GalNAc₁-28_a : G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	GalNAc ₁ -28 _a	PO	2304
713844	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-27_a	GalNAc ₁ -27 _a	PO	2304
713845	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-27_a	GalNAc ₁ -27 _a	PO	2304
713846	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-27_a	GalNAc ₁ -27 _a	A _d	2305
713847	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-29_a	GalNAc ₁ -29 _a	PO	2304

713848	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-29_a	GalNAc ₁ -29 _a	PO	2304
713849	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-29_a	GalNAc ₁ -29 _a	A _d	2305
713850	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e : GalNAc₁-29_a	GalNAc ₁ -29 _a	A _d	2305

실시예 113: 성장 호르몬 수용체를 표적화하고 GalNAc 클러스터를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드

표 121에서의 올리고뉴클레오타이드를 인간 성장 호르몬 수용체 (GHR)에 표적화되도록 설계하였다.

[1944] 표 121

서열 (5' 내지 3')	서열 번호
GalNAc₃-3- ^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-3- ^m C _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-7- ^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-7- ^m C _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-10- ^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-10- ^m C _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-13- ^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
GalNAc₃-13- ^m C _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} A _e	703
^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} A _e - GalNAc₃-19	703
^m C _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} A _e - GalNAc₃-19	703

[1945]

[1946] 실시예 114: MOE 캡머에 의한, Hep3B 세포 내 인간 성장 호르몬 수용체의 안티센스 억제

[1947]

안티센스 올리고뉴클레오티드는 성장 호르몬 수용체 (GHR) 핵산을 표적화하도록 설계되었으며, 시험관내에서 GHR mRNA에 대한 그들의 효과에 대해서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과가 하기에 나타난 별도의 표에 제시되어 있다. 웰당 20,000 세포의 밀도로 배양된 Hep3B 세포를 전기천공을 사용하여 4,500 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드로 형질감염시켰다. 대략 24 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB (정방향 서열 CGAGTTCAGTGAGGTGCTCTATGT, 본 발명에서는 서열 번호: 2329로 지정됨; 역방향 서열 AAGAGCCATGGAAGTAGAAATCTTC, 서열 번호: 2330로 지정됨; 프로브 서열 TTCCTCAGATGAGCCAATT, 서열 번호: 2331로 지정됨)가 mRNA 수준을 측정하기 위하여 사용되었다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[1948]

하기 표에서 새로이 설계된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드를 5-10-5 MOE 또는 3-10-4 MOE 캡머로 지정하였다. 5-10-5 MOE 캡머는, 길이가 20개 뉴클레오티드이고, 여기서 중심 캡 분절은 10개의 2' 데옥시뉴클레오시드를 포함하며 각각 5개의 뉴클레오티드를 포함하는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 분절에 의해 플랭킹되어 있다. 3-10-4 MOE 캡머는, 길이가 17개 뉴클레오티드이고, 여기서 중심 캡 분절은 10개의 2' 데옥시뉴클레오시드를 포함하고 각각 3개 및 4개의 뉴클레오티드를 포함하는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 분절에 의해 플랭킹되어 있다. 5' 윙 분절 내의 각 뉴클레오시드 및 3' 윙 분절 내의 각각의 뉴클레오시드는 2'-MOE 변형을 갖는다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트(P=S) 연결이다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 5'-대부분의 뉴클레오시드를 나타낸다. "정지 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 3'-대부분의 뉴클레오시드를 나타낸다. 하기 표에 열거된 각각의 캡머는 본원에 개시된 서열 번호: 1과 같이 지정된 인간 GHR mRNA (유전자 은행 수탁 번호 NM_000163.4) 또는 서열 번호: 2와 같이 지정된 인간 GHR 게놈 서열 (뉴클레오티드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)에 표적화된다. 'n/a'는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 100% 상보성을 갖는 특정 유전자 서열을 표적화하지 않는다는 것이다. 특정 표 내의 표적 유전자에 대한 서열 정렬이 나타나지 않을 경우, 상기 표에 제시된 올리고뉴클레오티드 중 어느것도 상기 표적 유전자와 100% 상보성을 갖고 배열되지 않는다는 것이 이해된다.

[1949]

표 122

[1950] 서열 번호: 1 및 2의 엑손 영역을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	표적 영역	서열	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523266	164	183	엑손 1	ACCTCCGAGCTTCGCCTCTG	64	3040	3059	20
523267	171	190	엑손- 엑손 접합	CTGTAGGACCTCCGAGCTTC	31	n/a	n/a	21
523268	178	197	엑손- 엑손 접합	TCCATACCTGTAGGACCTCC	37	n/a	n/a	22
523271	206	225	엑손 2	TGCCAAGGTCAACAGCAGCT	80	144990	145009	23
523272	213	232	엑손 2	CTGCCAGTGCCAAGGTCAAC	53	144997	145016	24
523273	220	239	엑손 2	CTTGATCCTGCCAGTGCCAA	49	145004	145023	25
523274	227	246	엑손 2	AGCATCACTTGATCCTGCCA	67	145011	145030	26
523275	234	253	엑손 2	CAGAAAAAGCATCACTTGAT	0	145018	145037	27
523276	241	260	엑손 2	TCACCTCCAGAAAAAGCATC	1	145025	145044	28
523284	361	380	엑손 4	GTCTCTCGCTCAGGTGAACG	48	268024	268043	29
523285	368	387	엑손 4	TGAAAAAGTCTCTCGCTCAG	15	268031	268050	30
523286	375	394	엑손 4	AGTGGCATGAAAAAGTCTCT	14	268038	268057	31

[1951]

523287	382	401	엑손 4	TCTGTCCAGTGGCATGAAAA	4	268045	268064	32
523301	625	644	엑손 6	GGATCTGGTTGCACTATTTT	36	n/a	n/a	33
523302	632	651	엑손 6	AATGGGTGGATCTGGTTGCA	28	278926	278945	34
523303	647	666	엑손 6	AGTCCAGTTGAGGGCAATGG	26	278941	278960	35
523304	654	673	엑손 6	TCAGTAAAGTCCAGTTGAGG	0	278948	278967	36
523305	675	694	엑손 6	GAATCCCAGTTAACTGACG	19	278969	278988	37
523306	682	701	엑손 6	TCTGCATGAATCCCAGTTAA	39	278976	278995	38
523309	736	755	엑손 6	ATCCATCCTTTCTGAATATC	34	279030	279049	39
523310	743	762	엑손 6	CAGAACCATCCATCCTTTCT	31	279037	279056	40
523311	750	769	엑손 6	CATACTCCAGAACCATCCAT	44	279044	279063	41
523312	757	776	엑손 6	TGAAGTTCATACTCCAGAAC	23	279051	279070	42
523313	764	783	엑손 6	TTTGATTTGAAGTTCATACT	6	279058	279077	43
523314	771	790	엑손 6	TTACTTCTTTGTATTGAAGT	0	279065	279084	44
523315	778	797	엑손 6	GTTTCATTACTTCTTTGTGA	3	279072	279091	45
523316	785	804	엑손 6	CCATTTAGTTTCATTACTT	0	279079	279098	46
523317	792	811	엑손 4- 엑손 5 접합	TCATTTTCCATTTAGTTTCA	19	n/a	n/a	47
523323	862	881	엑손 7	ACACGCACTTCATATTCCTT	63	290360	290379	48
523324	869	888	엑손 7	GGATCTCACACGCACTTCAT	80	290367	290386	49
523328	926	945	엑손 7	AAGTGTTACATAGAGCACCT	56	290424	290443	50
523329	933	952	엑손 7	TCTGAGGAAGTGTACATAG	53	290431	290450	51
523330	957	976	엑손 7	CTTCTTCACATGTAAATTGG	32	290455	290474	52
523331	964	983	엑손 5- 엑손 6 접합	TAGAAATCTTCTTCACATGT	4	n/a	n/a	53
523332	971	990	엑손 5- 엑손 6 접합	TGGAAAGTAGAAATCTTCTT	9	n/a	n/a	54
523333	978	997	엑손 8	AGAGCCATGGAAAGTAGAAA	46	292532	292551	55
523334	985	1004	엑손 8	ATAATTAAGAGCCATGGAAA	0	292539	292558	56

[1952]

[1953] 표 123

[1954] 서열 번호: 1 및 2의 엑손 영역을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	표적 영역	서열	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523421	2072	2091	엑손 10	CAGTTGGTCTGTGCTCACAT	76	298489	298508	57
533002	207	226	엑손 2	GTGCCAAGGTCAACAGCAGC	63	144991	145010	58
533003	208	227	엑손 2	AGTGCCAAGGTCAACAGCAG	62	144992	145011	59
533004	225	244	엑손 2	CATCACTTGATCCTGCCAGT	53	145009	145028	60
533005	226	245	엑손 2	GCATCACTTGATCCTGCCAG	80	145010	145029	61
533006	228	247	엑손 2	AAGCATCACTTGATCCTGCC	75	145012	145031	62

[1955]

533007	229	248	엑손 2	AAAGCATCACTTGATCCTGC	61	145013	145032	63
533019	867	886	엑손 7	ATCTCACACGCACTTCATAT	35	290365	290384	64
533020	868	887	엑손 7	GATCTCACACGCACTTCATA	47	290366	290385	65
533021	870	889	엑손 7	TGGATCTCACACGCACTTCA	86	290368	290387	66
533022	871	890	엑손 7	TTGGATCTCACACGCACTTC	70	290369	290388	67
533037	1360	1379	엑손 10	TCCAGAAATGTCAGGTTTACA	59	297777	297796	68
533038	1361	1380	엑손 10	CTCCAGAATGTCAGGTTTAC	74	297778	297797	69
533039	1363	1382	엑손 10	GTCTCCAGAATGTCAGGTTT	45	297780	297799	70
533040	1364	1383	엑손 10	AGTCTCCAGAATGTCAGGTT	51	297781	297800	71
533042	1525	1544	엑손 10	GCTTGGATAAACTGGGCTG	41	297942	297961	72
533043	1526	1545	엑손 10	TGCTTGGATAAACTGGGCT	46	297943	297962	73
533044	1528	1547	엑손 10	TCTGCTTGGATAAACTGGG	55	297945	297964	74
533045	1529	1548	엑손 10	CTCTGCTTGGATAAACTGG	47	297946	297965	75
533046	1530	1549	엑손 10	TCTCTGCTTGGATAAACTG	54	297947	297966	76
533047	1744	1763	엑손 10	CAGAGTGAGACCATTTCCGG	47	298161	298180	77
533048	1745	1764	엑손 10	GCAGAGTGAGACCATTTCCG	60	298162	298181	78
533049	1747	1766	엑손 10	TGGCAGAGTGAGACCATTT	65	298164	298183	79
533050	1748	1767	엑손 10	TTGGCAGAGTGAGACCATTT	47	298165	298184	80
533051	1749	1768	엑손 10	CTTGGCAGAGTGAGACCAT	30	298166	298185	81
533066	2685	2704	엑손 10	CAGTGTGTAGTGTAAATATA	53	299102	299121	82
533067	2686	2705	엑손 10	ACAGTGTGTAGTGTAAATATA	68	299103	299122	83
533068	2688	2707	엑손 10	ACACAGTGTGTAGTGTAAATA	62	299105	299124	84
533069	2689	2708	엑손 10	TACACAGTGTGTAGTGTAAAT	55	299106	299125	85
533070	2690	2709	엑손 10	GTACACAGTGTGTAGTGTAA	50	299107	299126	86
533071	3205	3224	엑손 10	TGTACCTTATTCCTTCCTG	68	299622	299641	87
533072	3206	3225	엑손 10	TTGTACCTTATTCCTTCCT	61	299623	299642	88
533073	3208	3227	엑손 10	TCTTGTACCTTATTCCTTC	60	299625	299644	89
533074	3209	3228	엑손 10	TTCTTGTACCTTATTCCTT	46	299626	299645	90

[1956]

[1957]

표 124

[1958]

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	표적 영역	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532174	n/a	n/a	인트론 1	ACATGTACCCAAACCAACAC	37	18731	18750	91
533086	3210	3229	엑손 10	CTTCTTGTACCTTATTCCT	72	299627	299646	92
533087	3212	3231	엑손 10	TGCTTCTGTACCTTATTC	77	299629	299648	93
533088	3213	3232	엑손 10	ATGCTTCTGTACCTTATTC	63	299630	299649	94
533089	3215	3234	엑손 10	AAATGCTTCTTGTACCTTAT	67	299632	299651	95
533090	3216	3235	엑손 10	AAAATGCTTCTTGTACCTTA	50	299633	299652	96
533091	3217	3236	엑손 10	CAAAATGCTTCTTGTACCTT	44	299634	299653	97

[1959]

533092	3518	3537	엑손 10	CTTCTGAATGCTTGCTTTGA	29	299935	299954	98
533093	3519	3538	엑손 10	TCTTCTGAATGCTTGCTTTG	47	299936	299955	99
533094	3521	3540	엑손 10	TTTCTTCTGAATGCTTGCTT	63	299938	299957	100
533095	3522	3541	엑손 10	TTTTCTTCTGAATGCTTGCT	51	299939	299958	101
533096	3523	3542	엑손 10	TTTTCTTCTGAATGCTTGCT	34	299940	299959	102
533097	4041	4060	엑손 10	TGCGATAAATGGGAAATACT	36	300458	300477	103
533098	4042	4061	엑손 10	CTGCGATAAATGGGAAATAC	52	300459	300478	104
533099	4043	4062	엑손 10	TCTGCGATAAATGGGAAATA	41	300460	300479	105
533100	4045	4064	엑손 10	GGTCTGCGATAAATGGGAAA	40	300462	300481	106
533101	4046	4065	엑손 10	AGGTCTGCGATAAATGGGAA	39	300463	300482	107
533102	4048	4067	엑손 10	AAAGGTCTGCGATAAATGGG	34	300465	300484	108
533103	4049	4068	엑손 10	AAAAGGTCTGCGATAAATGG	35	300466	300485	109
533104	4050	4069	엑손 10	AAAAAGGTCTGCGATAAATG	15	300467	300486	110
533115	n/a	n/a	인트론 1	CATGAAGGCCACTCTTCCAA	63	12777	12796	111
533116	n/a	n/a	인트론 1	CCATGAAGGCCACTCTTCCA	78	12778	12797	112
533117	n/a	n/a	인트론 1	CCCATGAAGGCCACTCTTCC	71	12779	12798	113
533118	n/a	n/a	인트론 1	TGCCCATGAAGGCCACTCTT	66	12781	12800	114
533119	n/a	n/a	인트론 1	TTGCCCATGAAGGCCACTCT	60	12782	12801	115
533120	n/a	n/a	인트론 1	GTTGCCCATGAAGGCCACTC	74	12783	12802	116
533121	n/a	n/a	인트론 1	GGTCTTTCATGAATCAAGCT	79	17927	17946	117
533122	n/a	n/a	인트론 1	TGGTCTTTCATGAATCAAGC	83	17928	17947	118
533123	n/a	n/a	인트론 1	ATGGTCTTTCATGAATCAAG	83	17929	17948	119
533124	n/a	n/a	인트론 1	TGATGGTCTTTCATGAATCA	78	17931	17950	120
533125	n/a	n/a	인트론 1	CTGATGGTCTTTCATGAATC	82	17932	17951	121
533126	n/a	n/a	인트론 1	GCTGATGGTCTTTCATGAAT	74	17933	17952	122
533127	n/a	n/a	인트론 1	GTACCCAAACCAACACTAAT	57	18727	18746	123
533128	n/a	n/a	인트론 1	TGTACCCAAACCAACACTAA	65	18728	18747	124
533129	n/a	n/a	인트론 1	ATGTACCCAAACCAACACTA	64	18729	18748	125
533130	n/a	n/a	인트론 1	GACATGTACCCAAACCAACA	63	18732	18751	126
533131	n/a	n/a	인트론 1	AGACATGTACCCAAACCAAC	81	18733	18752	127
533132	n/a	n/a	인트론 1	AGGAATGGAAAACCAATAT	49	26494	26513	128
533133	n/a	n/a	인트론 1	CAGGAATGGAAAACCAATA	74	26495	26514	129
						121986	122005	
533134	n/a	n/a	인트론 1	TCAGGAATGGAAAACCAAT	73	26496	26515	130
						121987	122006	
533135	n/a	n/a	인트론 1	ACTCAGGAATGGAAAACCAA	77	26498	26517	131
						113032	113051	
533136	n/a	n/a	인트론 1	AACTCAGGAATGGAAAACCA	79	26499	26518	132
						113033	113052	
533137	n/a	n/a	인트론 1	TAACTCAGGAATGGAAAACC	67	26500	26519	133
						113034	113053	

[1960]

						121991	122010	
533138	n/a	n/a	인트론 1	CAAAATTACTGCAGTCACAG	67	39716	39735	134
533139	n/a	n/a	인트론 1	ACAAAATTACTGCAGTCACA	81	39717	39736	135
533140	n/a	n/a	인트론 1	TACAAAATTACTGCAGTCAC	81	39718	39737	136
533141	n/a	n/a	인트론 1	CATACAAAATTACTGCAGTC	67	39720	39739	137
533142	n/a	n/a	인트론 1	ACATACAAAATTACTGCAGT	48	39721	39740	138
533143	n/a	n/a	인트론 1	AACATACAAAATTACTGCAG	53	39722	39741	139
533144	n/a	n/a	인트론 1	TTTtagTATGAACCTTAAAA	0	42139	42158	140
533145	n/a	n/a	인트론 1	CTTTtagTATGAACCTTAAA	38	42140	42159	141
533146	n/a	n/a	인트론 1	TCTTTtagTATGAACCTTAA	57	42141	42160	142
533147	n/a	n/a	인트론 1	AATCTTTtagTATGAACCTT	60	42143	42162	143
533148	n/a	n/a	인트론 1	CAATCTTTtagTATGAACCT	70	42144	42163	144
533149	n/a	n/a	인트론 1	ACAATCTTTtagTATGAACC	60	42145	42164	145
533150	n/a	n/a	인트론 1	AAGTTATGTGACTCTGAGCA	67	43174	43193	146
533151	n/a	n/a	인트론 1	CAAGTTATGTGACTCTGAGC	67	43175	43194	147
533152	n/a	n/a	인트론 1	TCAAGTTATGTGACTCTGAG	63	43176	43195	148
533153	n/a	n/a	인트론 1	AGTTCTCCATTAGGGTTCTG	83	50948	50967	149
533154	n/a	n/a	인트론 1	TAGTTCTCCATTAGGGTTCT	76	50949	50968	150
533155	n/a	n/a	인트론 1	ATAGTTCTCCATTAGGGTTC	51	50950	50969	151
533156	n/a	n/a	인트론 1	AAGCAGGTTGGCAGACAGAC	79	53467	53486	152
533157	n/a	n/a	인트론 1	GAAGCAGGTTGGCAGACAGA	60	53468	53487	153
533158	n/a	n/a	인트론 1	GGAAGCAGGTTGGCAGACAG	67	53469	53488	154
533159	n/a	n/a	인트론 1	TCTTCTTGAGCTGGCTTC	61	64882	64901	155
533160	n/a	n/a	인트론 1	GTCTTCTTGAGCTGGCTT	83	64883	64902	156
533161	n/a	n/a	인트론 1	AGTCTTCTTGAGCTGGCT	81	64884	64903	157

[1961]

[1962]

[1963] 서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	표적 영역	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
533133	n/a	n/a	인트론 1	CAGGAATGGAAAACCAAATA	76	26495 121986	26514 122005	129
533134	n/a	n/a	인트론 1	TCAGGAATGGAAAACCAAAT	83	26496 121987	26515 122006	130
533174	n/a	n/a	인트론 1	TAAGTCTTCTTGAGCTGG	73	64886	64905	158
533175	n/a	n/a	인트론 1	TTAAGTCTTCTTGAGCTG	58	64887	64906	159
533176	n/a	n/a	인트론 1	ATTAAGTCTTCTTGAGCT	51	64888	64907	160
533177	n/a	n/a	인트론 1	TCTCTTCCACTCACATCCAT	72	65989	66008	161
533178	n/a	n/a	인트론 1	GTCTCTTCCACTCACATCCA	86	65990	66009	162
533179	n/a	n/a	인트론 1	AGTCTCTTCCACTCACATCC	80	65991	66010	163

[1964]

533180	n/a	n/a	인트론 1	TAAGTATTGTAGCAGTTGC	31	78195	78214	164
533181	n/a	n/a	인트론 1	CTAAGTATTGTAGCAGTTG	14	78196	78215	165
533182	n/a	n/a	인트론 1	GCTAAGTATTGTAGCAGTT	59	78197	78216	166
533183	n/a	n/a	인트론 1	TGGCTAAGTATTGTAGCAG	34	78199	78218	167
533184	n/a	n/a	인트론 1	TTGGCTAAGTATTGTAGCA	18	78200	78219	168
533185	n/a	n/a	인트론 1	TTTGGCTAAGTATTGTAGC	21	78201	78220	169
533186	n/a	n/a	인트론 1	AAAATGTCAACAGTGCATAG	61	80636	80655	170
533187	n/a	n/a	인트론 1	CAAAATGTCAACAGTGCATA	78	80637	80656	171
533188	n/a	n/a	인트론 1	CCAAAATGTCAACAGTGCAT	85	80638	80657	172
533189	n/a	n/a	인트론 1	GCCCCAAAATGTCAACAGTGC	82	80640	80659	173
533190	n/a	n/a	인트론 1	GGCCCCAAAATGTCAACAGTG	60	80641	80660	174
533191	n/a	n/a	인트론 1	TGGCCCCAAAATGTCAACAGT	31	80642	80661	175
533192	n/a	n/a	인트론 1	CAGAATCTTCTTTTGGCCA	66	98624	98643	176
533193	n/a	n/a	인트론 1	GCAGAATCTTCTTTTGGCC	81	98625	98644	177
533194	n/a	n/a	인트론 1	TGCAGAATCTTCTTTTGGC	72	98626	98645	178
533195	n/a	n/a	인트론 1	TTTGCAGAATCTTCTTTTG	33	98628	98647	179
533196	n/a	n/a	인트론 1	ATTTCAGAATCTTCTTTT	27	98629	98648	180
533197	n/a	n/a	인트론 1	AATTTCAGAATCTTCTTT	38	98630	98649	181
533198	n/a	n/a	인트론 1	ATAAAGCTATGCCATAAAGC	37	99478	99497	182
533199	n/a	n/a	인트론 1	CATAAAGCTATGCCATAAAG	14	99479	99498	183
533200	n/a	n/a	인트론 1	CCATAAAGCTATGCCATAAA	30	99480	99499	184
533201	n/a	n/a	인트론 1	GACCATAAAGCTATGCCATA	54	99482	99501	185
533202	n/a	n/a	인트론 1	TGACCATAAAGCTATGCCAT	64	99483	99502	186
533203	n/a	n/a	인트론 1	CTGACCATAAAGCTATGCCA	61	99484	99503	187
533204	n/a	n/a	인트론 1	CAAAAAGTTGAGCTGAGAAA	0	101078	101097	188
533205	n/a	n/a	인트론 1	CCAAAAAGTTGAGCTGAGAA	28	101079	101098	189
533206	n/a	n/a	인트론 1	CCCAAAAAGTTGAGCTGAGA	52	101080	101099	190
533207	n/a	n/a	인트론 1	CACCCAAAAAGTTGAGCTGA	60	101082	101101	191
533208	n/a	n/a	인트론 1	ACACCCAAAAAGTTGAGCTG	34	101083	101102	192
533209	n/a	n/a	인트론 1	TACACCCAAAAAGTTGAGCT	36	101084	101103	193
533210	n/a	n/a	인트론 1	CTTTTAATGGCACCCAAGCA	41	103566	103585	194
533211	n/a	n/a	인트론 1	GCTTTTAATGGCACCCAAGC	54	103567	103586	195
533212	n/a	n/a	인트론 1	TGCTTTTAATGGCACCCAAG	67	103568	103587	196
533213	n/a	n/a	인트론 1	AATGCTTTTAATGGCACCCA	73	103570	103589	197
533214	n/a	n/a	인트론 1	AAATGCTTTTAATGGCACCC	73	103571	103590	198
533215	n/a	n/a	인트론 1	GAAATGCTTTTAATGGCAC	41	103572	103591	199
533216	n/a	n/a	인트론 1	TAATTCCTAAGGGCCCTCTG	36	106963	106982	200
533217	n/a	n/a	인트론 1	ATAATTCCTAAGGGCCCTCT	45	106964	106983	201
533218	n/a	n/a	인트론 1	CATAATTCTTAAGGGCCCTC	50	106965	106984	202
533219	n/a	n/a	인트론 1	AGCATAATTCTTAAGGGCCC	48	106967	106986	203
533220	n/a	n/a	인트론 1	TAGCATAATTCTTAAGGGCC	52	106968	106987	204
533221	n/a	n/a	인트론 1	TTAGCATAATTCTTAAGGGC	28	106969	106988	205
533222	n/a	n/a	인트론 1	AGGAATGGAAAACCAACAT	13	113028	113047	206

[1965]

533223	n/a	n/a	인트론 1	CAGGAATGGAAAACCAAACA	64	113029	113048	207
533224	n/a	n/a	인트론 1	TCAGGAATGGAAAACCAAAC	61	113030	113049	208
533225	n/a	n/a	인트론 1	AGGAATGGAAAACCAAATAC	18	121985	122004	209
533226	n/a	n/a	인트론 1	CATGACTATGTTCTGGCAAG	37	125591	125610	210
533227	n/a	n/a	인트론 1	ACATGACTATGTTCTGGCAA	44	125592	125611	211
533228	n/a	n/a	인트론 1	CACATGACTATGTTCTGGCA	63	125593	125612	212
533229	n/a	n/a	인트론 1	GTCACATGACTATGTTCTGG	47	125595	125614	213
533230	n/a	n/a	인트론 1	GGTCACATGACTATGTTCTG	49	125596	125615	214
533231	n/a	n/a	인트론 1	TGGTCACATGACTATGTTCT	30	125597	125616	215
533232	n/a	n/a	인트론 2	CTGAATTCTGAGCTCTGGAA	73	145428	145447	216
533233	n/a	n/a	인트론 2	CCTGAATTCTGAGCTCTGGA	88	145429	145448	217
533234	n/a	n/a	인트론 2	GCCTGAATTCTGAGCTCTGG	92	145430	145449	218
533235	n/a	n/a	인트론 2	AAGCCTGAATTCTGAGCTCT	83	145432	145451	219
533236	n/a	n/a	인트론 2	CAAGCCTGAATTCTGAGCTC	68	145433	145452	220
533237	n/a	n/a	인트론 2	ACAAGCCTGAATTCTGAGCT	81	145434	145453	221
533238	n/a	n/a	인트론 2	GGATCTCAGCTGCAATTCTT	72	146235	146254	222
533239	n/a	n/a	인트론 2	AGGATCTCAGCTGCAATTCT	53	146236	146255	223
533240	n/a	n/a	인트론 2	GAGGATCTCAGCTGCAATTC	69	146237	146256	224
533241	n/a	n/a	인트론 2	CAGAGGATCTCAGCTGCAAT	69	146239	146258	225
533242	n/a	n/a	인트론 2	GCAGAGGATCTCAGCTGCAA	76	146240	146259	226
533243	230	249	엑손 2	AAAAGCATCACTTGATCCTG	23	145014	145033	227

[1966]

[1967]

표 126

[1968]

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 3-10-4 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	표적 영역	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
539284	206	222	엑손 2	CAAGGTCAACAGCAGCT	62	144990	145006	228
539285	207	223	엑손 2	CCAAGGTCAACAGCAGC	74	144991	145007	229
539286	208	224	엑손 2	GCCAAGGTCAACAGCAG	73	144992	145008	230
539290	869	885	엑손 7	TCTCACACGCACTTCAT	29	290367	290383	231
539291	870	886	엑손 7	ATCTCACACGCACTTCA	51	290368	290384	232
539292	871	887	엑손 7	GATCTCACACGCACTTC	56	290369	290385	233
539299	n/a	n/a	인트론 1	CTTTCATGAATCAAGCT	63	17927	17943	234
539300	n/a	n/a	인트론 1	TCTTTCATGAATCAAGC	49	17928	17944	235
539301	n/a	n/a	인트론 1	GTCTTTCATGAATCAAG	61	17929	17945	236
539302	n/a	n/a	인트론 1	GGTCTTTCATGAATCAA	93	17930	17946	237
539303	n/a	n/a	인트론 1	ATGGTCTTTCATGAATC	74	17932	17948	238
539304	n/a	n/a	인트론 1	GATGGTCTTTCATGAAT	56	17933	17949	239
539305	n/a	n/a	인트론 1	TATATCAATATTCTCC	42	21820	21836	240
539306	n/a	n/a	인트론 1	TTATATCAATATTCTCC	33	21821	21837	241

[1969]

539307	n/a	n/a	인트론 1	GTTATATCAATATTCTC	12	21822	21838	242
539308	n/a	n/a	인트론 1	TTTCTTTAGCAATAGTT	21	22518	22534	243
539309	n/a	n/a	인트론 1	CTTTCTTTAGCAATAGT	38	22519	22535	244
539310	n/a	n/a	인트론 1	GCTTTCTTTAGCAATAG	39	22520	22536	245
539311	n/a	n/a	인트론 1	AGGAATGGAAAACCAAA	18	26497	26513	246
						113031	113047	
						121988	122004	
539312	n/a	n/a	인트론 1	CAGGAATGGAAAACCAA	40	26498	26514	247
						113032	113048	
						121989	122005	
539313	n/a	n/a	인트론 1	TCAGGAATGGAAAACCA	49	26499	26515	248
						113033	113049	
						121990	122006	
539314	n/a	n/a	인트론 1	TCTCCATTAGGGTTCTG	87	50948	50964	249
539315	n/a	n/a	인트론 1	TTCTCCATTAGGGTTCT	57	50949	50965	250
539316	n/a	n/a	인트론 1	GTTCTCCATTAGGGTTC	73	50950	50966	251
539317	n/a	n/a	인트론 1	AGGTTGGCAGACAGACA	73	53466	53482	252
539318	n/a	n/a	인트론 1	CAGGTTGGCAGACAGAC	84	53467	53483	253
539319	n/a	n/a	인트론 1	GCAGGTTGGCAGACAGA	85	53468	53484	254
539320	n/a	n/a	인트론 1	CTTCTGTGAGCTGGCT	87	64884	64900	255
539321	n/a	n/a	인트론 1	TCTTCTGTGAGCTGGC	89	64885	64901	256
539322	n/a	n/a	인트론 1	GTCTTCTGTGAGCTGG	87	64886	64902	257
539323	n/a	n/a	인트론 1	AGTCTTCTGTGAGCTG	70	64887	64903	258
539324	n/a	n/a	인트론 1	TCTTCCACTCACATCCA	65	65990	66006	259
539325	n/a	n/a	인트론 1	CTCTTCCACTCACATCC	78	65991	66007	260
539326	n/a	n/a	인트론 1	TCTTCTCCACTCACATC	68	65992	66008	261
539327	n/a	n/a	인트론 1	GTCTCTTCCACTCACAT	74	65993	66009	262
539328	n/a	n/a	인트론 1	ATAGATTTTGACTTCCC	57	72107	72123	263
539329	n/a	n/a	인트론 1	CATAGATTTTGACTTCC	35	72108	72124	264
539330	n/a	n/a	인트론 1	GCATAGATTTTGACTTC	53	72109	72125	265
539331	n/a	n/a	인트론 1	AAAATGTCAACAGTGCA	86	80639	80655	266
539332	n/a	n/a	인트론 1	CAAAATGTCAACAGTGC	73	80640	80656	267
539333	n/a	n/a	인트론 1	CCAAAATGTCAACAGTG	34	80641	80657	268
539334	n/a	n/a	인트론 1	CCCAAAATGTCAACAGT	66	80642	80658	269
539335	n/a	n/a	인트론 1	CATGACTATGTTCTGGC	67	125594	125610	270
539336	n/a	n/a	인트론 1	ACATGACTATGTTCTGG	42	125595	125611	271
539337	n/a	n/a	인트론 1	CACATGACTATGTTCTG	29	125596	125612	272
539338	n/a	n/a	인트론 2	GAATTCTGAGCTCTGGA	77	145429	145445	273
539339	n/a	n/a	인트론 2	TGAATTCTGAGCTCTGG	84	145430	145446	274
539340	n/a	n/a	인트론 2	CTGAATTCTGAGCTCTG	80	145431	145447	275
539341	n/a	n/a	인트론 2	CCTGAATTCTGAGCTCT	84	145432	145448	276
539342	n/a	n/a	인트론 2	GCCTGAATTCTGAGCTC	84	145433	145449	277
539343	n/a	n/a	인트론 2	AGCCTGAATTCTGAGCT	80	145434	145450	278

539344	n/a	n/a	인트론 2	ATATTGTAATTCTTGGT	0	148059	148075	279
539345	n/a	n/a	인트론 2	GATATTGTAATTCTTGG	20	148060	148076	280
539346	n/a	n/a	인트론 2	TGATATTGTAATTCTTG	13	148061	148077	281
539347	n/a	n/a	인트론 2	CTGATATTGTAATTCTT	8	148062	148078	282
539348	n/a	n/a	인트론 2	CCTGATATTGTAATTCT	67	148063	148079	283
539349	n/a	n/a	인트론 2	GCCTGATATTGTAATTC	73	148064	148080	284
539350	n/a	n/a	인트론 2	TGCCTGATATTGTAATT	32	148065	148081	285
539351	n/a	n/a	인트론 2	AATTATGTGCTTTGCCT	58	148907	148923	286
539352	n/a	n/a	인트론 2	CAATTATGTGCTTTGCC	82	148908	148924	287
539353	n/a	n/a	인트론 2	TCAATTATGTGCTTTGC	68	148909	148925	288
539354	n/a	n/a	인트론 2	GTCAATTATGTGCTTTG	80	148910	148926	289
539355	n/a	n/a	인트론 2	GCCATCACCAAACACCA	94	150972	150988	290
539356	n/a	n/a	인트론 2	TGCCATCACCAAACACC	84	150973	150989	291
539357	n/a	n/a	인트론 2	TGCCATCACCAAACAC	74	150974	150990	292
539358	n/a	n/a	인트론 2	TGGTGACTCTGCCTGAT	85	151387	151403	293
539359	n/a	n/a	인트론 2	CTGGTGACTCTGCCTGA	86	151388	151404	294

표 127

[1973] 서열 번호: 2의 인트론 1을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523561	TATTTAGAAAGACTTTCTG	11	10373	10392	295
523562	AGGAAAAAATCAAGGAGTTA	8	11173	11192	296
523563	TATTTACTGAACACCTATTC	12	11973	11992	297
523564	GCCCATGAAGGCCACTCTTC	70	12780	12799	298
523565	ACCTATAAAATAAGTGAGGA	0	13581	13600	299
523566	GTTTCATAACCTGCTAATAA	40	14451	14470	300
523567	ATGTGCCTTACAGTTATCAG	36	15251	15270	301
523568	TTCTGAATTTAGATTATAG	0	16051	16070	302
523569	GTTTATAATCTAGCAGTTAC	26	17130	17149	303
523570	GATGGTCTTTCATGAATCAA	62	17930	17949	304
523571	CATGTACCCAAACCAACACT	65	18730	18749	305
523572	TAAAATACAGCCTACATCAT	0	19637	19656	306
523573	CCATCACTACAACAACTCA	39	20451	20470	307
523574	ATCTGAAATGATCCCTTTC	33	21283	21302	308
523575	TGTTGCCCTCCAAAAAGAC	12	22144	22163	309
523576	ATTAATAATTTAAATGATGT	0	22944	22963	310
523577	CTCAGGAATGGAAAACCAAA	71	26497	26516	311
			113031	113050	
			121988	122007	
523578	AAAATTCTAGAAGATAACAT	0	27838	27857	312

[1974]

523579	CTAGAAGTCCTAGCCAGAGT	2	28748	28767	313
523580	AACCGATATCACAGAAATAC	0	29548	29567	314
523581	AAGATAGACAGTAACATAAT	0	30348	30367	315
523582	GCACTACAAGAAGTCTTAA	40	31172	31191	316
523583	TTTCCAGACAAAGAATTTCAG	6	31978	31997	317
523584	GTAGACAGCCTTCTGGAAC	20	32827	32846	318
523585	CATCCTACATAGTGGCTGTG	47	33635	33654	319
523586	CAGAACAGTGTGTGGAGACT	8	34452	34471	320
523587	AGCTTTAAAAATACCTCTGC	52	35466	35485	321
523588	CCCAGTACTTGCTCTCAGA	22	36266	36285	322
523589	TTACACCTGATTCTAGAAAT	30	37066	37085	323
523590	CTTTTCTCTACAACCTCACA	34	38094	38113	324
523591	TAGTAGTTTGAAATTCAAAAG	1	38909	38928	325
523592	ATACAAAATTACTGCAGTCA	60	39719	39738	326
523593	GCCACTGCCAAAAAGGAGGA	30	40519	40538	327
523594	TGACAGAAACAGAGCTATGA	33	41342	41361	328
523595	ATCTTTTAGTATGAACCTTA	65	42142	42161	329
523596	AGTTATGTGACTCTGAGCAC	63	43173	43192	330
523597	ACTATGCCCTAGTTACTTCT	29	43973	43992	331
523598	TATAGTGGAAAGTGATAGATC	0	44812	44831	332
523599	TGTTTTCTGAAATGGAATGT	0	45733	45752	333
523600	GCTGTAAATGTAATGAGTGT	34	46553	46572	334
523601	GAGAGAAGCCATGGCCCTAG	20	47392	47411	335
523602	CTCTCTTTCCAGACAAGA	32	48210	48229	336
523603	TCCAAAATGTCCAGTATAAT	33	50072	50091	337
523604	GTTCTCCATTAGGGTTCTGG	74	50947	50966	338
523605	TTAGTCACCCATCCACCACT	41	51747	51766	339
523606	CATGAATTCACCGAGTTAGG	51	52573	52592	340
523607	AGCAGGTTGGCAGACAGACA	62	53466	53485	341
523608	GAAAGACTTAAATTTTCACA	0	54306	54325	342
523609	TAGTAGAGGAAAAGGAGAAT	0	55730	55749	343
523610	AAACAGGGTCTGGAGTGGAC	3	61243	61262	344
523611	CAAGCTGATAATTAAAAAGA	0	62462	62481	345
523612	ATAAAGATACATTTCTGGG	8	63277	63296	346
523613	CAGGATTCTTCTGCCTGGC	47	64085	64104	347
523614	AAGTCTTCTGTGAGCTGGC	71	64885	64904	348
523615	CTCTTCCACTCACATCCATT	63	65988	66007	349
523616	CCTATATCAGAAGACAAATG	5	66806	66825	350
523617	TCAAAACCCTGCCAAGGTAC	44	67662	67681	351
523618	TCATATTCTACTTCTGTTA	11	68462	68481	352
523619	CATTCCAGTGTTTCAGTAAG	13	69262	69281	353
523620	GGCCTGGAATTAATCCTCAG	49	70114	70133	354
523621	AATGCCCTCTCCTGTGCCT	48	70925	70944	355

[1975]

523622	TTTATAATCAACCTTTGCTA	9	71741	71760	356
523623	ATATAACTACTTAAAATAAT	0	72541	72560	357
523624	TTAGCCAGGATATGGTTGCC	50	73350	73369	358
523625	CTACCTCCATCAAAGAAAAT	0	74190	74209	359
523626	GCATGCATAGATAAGTTTGA	20	74990	75009	360
523627	ATGAGAGTAAATGGATTTTC	10	75790	75809	361
523628	TTGGCAATCCTTGCTTAAAA	34	76598	76617	362
523629	GAATTAAGCCAGACTTATTT	3	77398	77417	363
523630	GGCTAAGTATTTGTAGCAGT	55	78198	78217	364
523631	TTGCCTGTGTGCAACTGGCG	0	79005	79024	365
523632	GTGGCCTTAGTAGGCCAGCT	0	79827	79846	366
523633	CCCAAAATGTCAACAGTGCA	70	80639	80658	367
523634	TTAAGCCTTCAATTTGAAAA	0	81455	81474	368
523635	TGCTCAGAAGGTTGAGCATA	0	82261	82280	369
523636	TTAATGCTTTCCCAAAGCTC	35	83061	83080	370
523637	AAAAGACTTCATACCTTTAC	52	83884	83903	371

[1976]

[1977]

표 128

[1978]

서열 번호: 2의 인트론 1을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡퍼에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532146	GGCCCCCTGGCACAACAGGA	60	3097	3116	372
532147	TCTAGGGTGATTCAGGTGGA	62	4537	4556	373
532148	CTTAGATTAATGCAAAACAA	25	4875	4894	374
532149	AGGCAGAGGAGGGTGGAACC	34	6246	6265	375
532150	AGTCTAATGAGATCTGATGG	76	6499	6518	376
532151	GCTGAAATGAGTTAAGACTT	89	6737	6756	377
532152	ACTTTGGACTGTGGATTTTT	78	6765	6784	378
532153	GCATATTTACACAATGCCTG	84	6871	6890	379
532154	GGAAATGCCTGGATGTCCAG	27	7241	7260	380
532155	CTGCTGATTTTGGAATGGAG	68	10660	10679	381
532156	ACTGAACACCTATTCTATGG	51	11968	11987	382
532157	TTTACTGAACACCTATTCTA	23	11971	11990	383
532158	CCCTCAAATTATCCACAAAC	89	12053	12072	384
532159	CTTCTAAATGTTTCCAAGGC	63	12186	12205	385
532160	TTACATCCTGTAGGCTAATT	82	12469	12488	386
532161	CCACTAGCCTGGCCAGACTT	73	12487	12506	387
532162	CTGGTAGATGATCTCAAGTT	84	13351	13370	388
532163	AAAGAATTGAGTTATAAATC	23	13670	13689	389
532164	AACTCATCTCTGGCCAGCAG	89	14361	14380	390
532165	CAACATCATTGTATTTTCTG	33	14965	14984	391

[1979]

532166	TCTTAGCTTACCAATGAGGA	81	15085	15104	392
532167	TTCCCAGAGCCAAAGCTCAA	77	15982	16001	393
532168	TTTGGCCAATCCCAGCTTAT	59	16253	16272	394
532169	GTTTGCAAATCTTCATTAC	71	16447	16466	395
532170	CAATAGTCCCTGAGGCTTGG	74	16476	16495	396
532171	TTTCCCCAGATTAATGCCC	85	17650	17669	397
532172	TTCAATAATGCAGTTATTAT	0	18308	18327	398
532173	AAATTCTTGGGCTTAAGCAC	69	18638	18657	399
532174	ACATGTACCCAAACCAACAC	71	18731	18750	91
532175	TGATCCAAATTCAGTACCTA	82	18752	18771	400
532176	GATGATCCAAATTCAGTACC	54	18754	18773	401
532177	CAATATTCATCTTTATATTC	25	19106	19125	402
532178	ATTGCTCTTAAGATAAGTAA	41	19661	19680	403
532179	CAGCTCCCTGAATATCTCTT	74	19783	19802	404
532180	ACTTCACAAATATATTATAA	0	19885	19904	405
532181	GTACAGTCAACTTTACTTCA	89	19899	19918	406
532182	CAATCCCCTCTTGTC AAC	55	20288	20307	407
532183	TCAACTGCTTTCTGGAGCAG	66	21215	21234	408
532184	ACTGCTGAGCACCTCCAAAA	73	21454	21473	409
532185	CTTAGATTCCTGGTTTATCA	78	21587	21606	410
532186	AGTTATATCAATATTCTCCC	88	21820	21839	411
532187	TATACCATCTTCCCCATAAA	32	22038	22057	412
532188	GGCTTCTTTAGCAATAGTT	86	22518	22537	413
532189	TACCAGGGATGTAGGTTTAC	82	29050	29069	414
532190	TCACAGCTGAATTCTATCTG	80	29323	29342	415
532191	GGAGATGGACAAATTCCTGC	77	29470	29489	416
532192	CTAGACATGTCATCAAGACA	19	30294	30313	417
532193	CAAAATTAATAAAACAATTAC	10	30385	30404	418
532194	TATTCTTATATCAGACAAAA	30	30532	30551	419
532195	TCAAGGGATCCCTGCCATTC	32	32361	32380	420
532196	CGTCAAGGGATCCCTGCCAT	47	32363	32382	421
532197	GGCACTCCCAGTCTCCAGCT	83	34138	34157	422
532198	TTTCCAGCAGAAGTGTC A	60	34845	34864	423
532199	AAGTCCTCTTCCGCCTCCCT	82	36023	36042	424
532200	GGAATTTACCAAAAACAGTT	63	36721	36740	425
532201	AGTTAGGTATGTCCATTTT	74	37032	37051	426
532202	ACATGGGTATCTCTAGGAA	77	37111	37130	427
532203	TCAGTTTCAGAGAGACAAAA	41	37276	37295	428
532204	TTTGCCAGGTCCTATGTCGA	69	37656	37675	429
532205	ATTCCCTTTTCTCTACAACC	70	38099	38118	430
532206	ATGATAAGAGCCAAGATTTG	13	38994	39013	431
532207	GAAAAAAGTCCACTGTGGT	49	40356	40375	432
532208	CCTGTCCTGGAATAGTTTCA	49	41164	41183	433

532209	TAGAAAAGTAAATAAGGAAT	15	41501	41520	434
532210	TTATAAACTATGCAATAGG	0	41889	41908	435
532211	TTATTTTCATTTCCAGAAA	0	42675	42694	436
532212	CATGAATTACAGCTAAAGAT	20	42741	42760	437
532213	TTGCATGTATGTGTTTCTGA	62	43518	43537	438
532214	TCAATCTCTTTATACCTTA	75	43765	43784	439
532215	TCTTCAATCTCTTTATACCC	58	43768	43787	440
532216	CTATGCCCTAGTTACTTCTA	47	43972	43991	441
532217	AAAGAGAATCTCTTCCTTTT	27	44070	44089	442
532218	TCATTAAAGATTATTATAAC	0	44222	44241	443
532219	TTTGATGAGTGGAAGGCTA	0	44528	44547	444
532220	GGAAATGGCCTTTTTCCTTA	72	45400	45419	445
532221	GGAGAAGCCCTCTGCCTGTA	60	46477	46496	446
532222	AAACCATATTGTCCACCAGA	84	46510	46529	447

표 129

[1983] 서열 번호: 2의 인트론 1을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532223	CTCAAACCATATTGTCCACC	90	46513	46532	448
532224	GTGTAAATAGTGACTTGTAC	76	50123	50142	449
532225	TGAGGCACAGGAAAGTTAAC	52	50719	50738	450
532226	AGCTATAGTTCTCCATTAGG	74	50954	50973	451
532227	TTACTTGCTGACTAAGCCAT	69	51071	51090	452
532228	GTTTGTCAACTCAACATCAA	73	51215	51234	453
532229	GACTATTTGTATATATATAC	33	51491	51510	454
532230	ATGACTATTTGTATATATAT	11	51493	51512	455
532231	ACTCTTCCTTATATTTGCTC	76	51778	51797	456
532232	ATACACTGACTTTTAACATT	67	52039	52058	457
532233	CTTAGAAACAGTAGTTTCAT	42	52124	52143	458
532234	CTGAGCTTTGCCTTAAGAAT	79	52633	52652	459
532235	CACCAGACAGCAGGTAGAGC	81	53540	53559	460
532236	GAGATGGAGTAGAAGGCAAA	43	55926	55945	461
532237	TAGGAAAGGAAGAATACACT	33	63881	63900	462
532238	TAGACCAGGAAGGGTGAGAG	27	64376	64395	463
532239	AAGTTGGATCTGGCATGCAT	64	64574	64593	464
532240	AAAGTTGGATCTGGCATGCA	70	64575	64594	465
532241	CCATAACTCTTCTAACTGGG	84	64643	64662	466
532242	ATATTAAGTTTGAGAACTA	37	65080	65099	467
532243	CTTAACACAAAATGCTGGA	71	66164	66183	468
532244	TGAGCAGCTGTCCTCAGTTC	43	67061	67080	469

[1984]

532245	GAGTTCATAAAAGTTTTACT	26	67251	67270	470
532246	CTATCCACACCATTCCTATA	73	69203	69222	471
532247	AACATCTAAGTAATGCAAAC	58	69223	69242	472
532248	TTTGCAATCAAAGCCCTGGG	91	69565	69584	473
532249	TCCATATTATAGGCTATGAT	73	69889	69908	474
532250	ATTTTATGATAATGTAAAC	27	69942	69961	475
532251	GAGATCACATTTTCTGAGTA	50	70352	70371	476
532252	ACCTCCCTAGGATTACCTCA	56	71617	71636	477
532253	AAAATCTGATTATAATCAA	40	71750	71769	478
532254	AGCATAGATTTTGACTTCCC	92	72107	72126	479
532255	AAAGTCATATACACAGGTCT	53	72584	72603	480
532256	CTCATAGCAAATTCCCAGAA	66	73689	73708	481
532257	CAACATGGAGGCTAGCATGT	55	74112	74131	482
532258	AGACTAAGTGGCCTGAATGT	52	74317	74336	483
532259	ACCTACCATGTCACTCTCAA	61	74418	74437	484
532260	AACTTTCTTGTGTTTTATCA	9	75511	75530	485
532261	TTTGCAAGACAAAGAAATGA	31	75915	75934	486
532262	CATGCAAAGTGTTCTCTTCT	63	76024	76043	487
532263	AGTGCTTTGCTTTCTCTTAT	79	76047	76066	488
532264	GAACAAGAAACACTTGGTAA	44	76555	76574	489
532265	AGTGTTCCAATTAAATGGCA	34	76643	76662	490
532266	AAACAATGCCCTTGTAGTGA	57	76703	76722	491
532267	TATTCTAGGTTTGTAGGTGA	60	76752	76771	492
532268	ATATTCTAGGTTTGTAGGTG	24	76753	76772	493
532269	GTTTTCCATTCTTTAAGAAA	41	76896	76915	494
532270	AGCAATCCATTGATTGTATG	59	77044	77063	495
532271	AATTATGGCAAAATGGAAAA	37	77076	77095	496
532272	ACATTTGCTTATGAGACTAT	62	77638	77657	497
532273	GCAGAGATAATCCTATGATG	42	77841	77860	498
532274	TCCATCTGTTACCTCTCTGT	77	78122	78141	499
532275	TTTGCTGAAGGGCAGAACCC	40	79478	79497	500
532276	GAAAAAATCAGATTTTCA	0	79664	79683	501
532277	AACTTAATTTAATCATTTCT	0	79959	79978	502
532278	TTGGTTGTCATGAGTTGAG	67	80756	80775	503
532279	TTCCATCTCTAGGGCACTTT	74	80900	80919	504
532280	AGAGCTTATTTCAAAATTC	36	80920	80939	505
532281	ATAAAGAGCAAAACAACATA	42	81524	81543	506
532282	TATAAATTCCTTGGTCTGAT	33	82835	82854	507
532283	AAAAATATAAATTCCTTGGTC	13	82839	82858	508
532284	TTTTATAACAGCCTCTGACA	38	82959	82978	509
532285	AAAAGACCATGTTGCTTATT	72	83179	83198	510
532286	ATAGTCAGTCAGAATGTGGT	72	83330	83349	511
532287	TGCCTTAGCTTGAAAAAGAC	78	83897	83916	512

[1985]

532288	AGGGCTAGCTGATGCCTCTC	69	84026	84045	513
532289	TTGGACTGGGCTCAAACAGA	72	84381	84400	514
532290	AAAGTCAGGCTAGAGGGACT	49	85713	85732	515
532291	TCCTGTGTTTCTTGTAATGA	50	85945	85964	516
532292	ACACCAGAGGAAGGAAATCA	44	86554	86573	517
532293	GATGTACACCATTTTGAATT	15	86629	86648	518
532294	TGCTCTGGCCTAGCCTATGT	62	86901	86920	519
532295	CAGAGGTGTCTCCAAGAAA	60	89940	89959	520
532296	AAAGAGAATGGATCAAAGCT	36	91930	91949	521
532297	GATTTGCAGAACAAATCTTG	37	93332	93351	522
532298	TGGTTATGAAGGTTGGACCA	52	94839	94858	523
532299	TGGCTAATTAATGGGCAATT	63	95292	95311	524

[1986]

[1987]

표 130

[1988] 서열 번호: 2의 인트론 1을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532300	CTGTGCCATATTGCCTCTAA	87	95471	95490	525
532301	GATTTCAACCAGCTCACCTG	48	95510	95529	526
532302	GCAAAAGGGAACCTGAAGC	71	95564	95583	527
532303	CTAAGTGTATAACAAACAC	43	96137	96156	528
532304	GTCCATTGGTATAAACTCA	84	96282	96301	529
532305	TTTCAATACAATAAGATTTA	34	96793	96812	530
532306	GTCCTTAGACCCCTCAATGG	62	96987	97006	531
532307	GAGGATTATTTCATCTAGGC	68	97806	97825	532
532308	CAGTGGGAGGATCAGATATC	46	97870	97889	533
532309	ATCCCATCCAGCAGCTGGAC	67	98132	98151	534
532310	AACCTGGGATGAGTTACTGA	56	98653	98672	535
532311	GAAGGCTACCTAAAAGAAAT	43	98810	98829	536
532312	AAAGAAATATTCACAACATT	39	99096	99115	537
532313	ATGCTTATACTGCTGCTGTA	69	99791	99810	538
532314	TCCTCACTTCAATCACCTTT	70	99819	99838	539
532315	CTCTTTCTTCATAAATAAGT	33	100809	100828	540
532316	TGGTAATCTGTGTCCCTTTA	96	101242	101261	541
532317	TAATAAAAAAGTTTGAAACA	41	102549	102568	542
532318	GGTGGTGGCAAGAGAAAAAT	56	103015	103034	543
532319	CAAAAGGCCCTTTTACATG	28	103034	103053	544
532320	ACTCTACTGGTACCAATTTA	31	103173	103192	545
532321	TCTGAACTTTATGCTCTGT	76	103606	103625	546
532322	AACTTTTGCCTGGGCATCCA	16	104067	104086	547
532323	TGACTCCATGTCTCACATCC	66	104392	104411	548

[1989]

532324	TTACTTCCTAGATACAACAG	53	104541	104560	549
532325	CTGGCCCCCATGATTCAATT	44	104835	104854	550
532326	AAGACTGGCCCCCATGATTC	49	104839	104858	551
532327	TGTCACTGGTCTGTGTATT	60	106233	106252	552
532328	ACAGAGTAGATTTAGCATAA	23	106980	106999	553
532329	TAAACAGGTGTACTATTACA	27	107030	107049	554
532330	GCITTTATCAACTAAGTTTAT	22	107716	107735	555
532331	CAGAACTTCTTTTAAAATTG	8	107763	107782	556
532332	GAATACAGACATACCTTGAA	25	108514	108533	557
532333	CCATGACAACAATTCAGAG	58	109486	109505	558
532334	ACAAATAGCAATGAATGGGT	45	110878	110897	559
532335	CAACAAATAGCAATGAATGG	47	110880	110899	560
532336	GTACACAAATCAGTAGCTCT	72	115087	115106	561
532337	CTATGTCAAAAAGACTGAAA	4	116370	116389	562
532338	ATATACAGAACATTCATCC	13	116743	116762	563
532339	AGAATAGATAAGAAGTACC	32	117195	117214	564
532340	AGGAAAGATACAGTCATTTT	5	117507	117526	565
532341	GCACAAAGAACACCTGGGAA	43	117781	117800	566
532342	CAAGAAGTCTGGGATTATGT	0	117938	117957	567
532343	GTTAGTTATTAAGCTAATCA	48	118245	118264	568
532344	AACCATTATTTATAGGCTAA	14	119127	119146	569
532345	CCAGAATGCGATCACTTCTT	76	120826	120845	570
532346	CCAGAAATTATCCTCCTCTC	70	121209	121228	571
532347	AGGGAAATGCAAATTAAAAC	20	122479	122498	572
532348	GCATCAAGATACAGAAAAAT	24	122751	122770	573
532349	GAATGTTTATGAGATTTTTC	0	123571	123590	574
532350	GCCAATTATATTGCCACATT	23	124413	124432	575
532351	ATACTTGCTTATGTAGAAAT	45	124589	124608	576
532352	TAATACTTGCTTATGTAGAA	3	124591	124610	577
532353	GAACACATGGCATTCTGATA	36	125178	125197	578
532354	CAGAATTTGCAGTATAAATC	0	126051	126070	579
532355	TATGTTTTGAAATCTTATTT	0	126157	126176	580
532356	ACTCACTGCTACCTCATTA	11	126998	127017	581
532357	AAGCAGTGATAGGGTATCTG	59	127080	127099	582
532358	ATGAGGCCTATTACAATGGA	14	127170	127189	583
532359	CTGGAGTCTCATGAGGCCTA	53	127180	127199	584
532360	TGACTATCAGCCTTTAATC	45	127663	127682	585
532361	TTCAGAGAACAACTTTTGAA	0	127959	127978	586
532362	AGCCATGTGTGATCTGATGT	53	128813	128832	587
532363	GAAATTTACTCCAACTAGC	17	128992	129011	588
532364	AACATCCAGACCACCATCTA	35	130094	130113	589
532365	GTACCAAACCATTCATGCTC	56	131036	131055	590
532366	AGTACCAAACCATTCATGCT	24	131037	131056	591

[1990]

532367	TTATAGAGCTTGAGATTGAC	7	132165	132184	592
532368	AGTCCATTATAGAGCTTGAG	58	132171	132190	593
532369	AACCATGAGATGCAATGCAG	40	132498	132517	594
532370	AGGATTGAGAATCGCTGATT	42	133168	133187	595
532371	TCTAAAGCATGGCCAGGATT	48	133182	133201	596
532372	GGGACTGAGTATTGATACTT	44	133222	133241	597
532373	AGAAGTAGGGTGTTCCAGAT	29	133523	133542	598
532374	AGAAATAGTCTTCTCTACTAA	0	133547	133566	599
532375	GCCTCCTTTAAGCTTCTATG	22	134240	134259	600
532376	GGCCTGCCTTTACTTTCCCA	36	134598	134617	601

[1991]

[1992]

표 131

[1993] 서열 번호: 2의 인트론 1 및 2를 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 정지 부위	서열	표적 영역	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523638	n/a	n/a	ACCTCAGTGGACTCTTTCCA	인트론 1	4	84684	84703	602
523639	n/a	n/a	CAAACCTAAGTTCAGTCCT	인트론 1	62	85523	85542	603
523640	n/a	n/a	AGTTTCACTTCTTGAATCAA	인트론 1	38	86373	86392	604
523641	n/a	n/a	AAGATCAAATGAGGTCAAGG	인트론 1	30	87181	87200	605
523642	n/a	n/a	TAGATACAAATTCATCACA	인트론 1	23	88063	88082	606
523643	n/a	n/a	ATTCTAAAATAGGAGCAGG	인트론 1	45	88870	88889	607
523644	n/a	n/a	TTTTTATGTTGTATAAGATA	인트론 1	0	89670	89689	608
523645	n/a	n/a	GTTCAGCCAATACATGAGTA	인트론 1	48	90473	90492	609
523646	n/a	n/a	CCAGAGGGAGTTCATTACCA	인트론 1	62	91273	91292	610
523647	n/a	n/a	TCTCTCTAATTCACCTTAT	인트론 1	44	92107	92126	611
523648	n/a	n/a	ATAATCCTCAGACCTCTTTA	인트론 1	29	92925	92944	612
523649	n/a	n/a	CACTGTGGCAGAATCCAAG	인트론 1	28	93762	93781	613
523650	n/a	n/a	ACACCTTGGTGCTAGAAAGC	인트론 1	54	94581	94600	614
523651	n/a	n/a	GTAACAATGACACCTAAGAA	인트론 1	58	95394	95413	615
523652	n/a	n/a	TTTAAAATAATAATGCTTA	인트론 1	0	96194	96213	616
523653	n/a	n/a	TCATTGGTCCTTAGACCCC	인트론 1	27	96994	97013	617
523654	n/a	n/a	TTATTCATCTAGGCCGAGTG	인트론 1	57	97800	97819	618
523655	n/a	n/a	TGCGAGAATCTCTCTTTGG	인트론 1	65	98627	98646	619
523656	n/a	n/a	ACCATAAAGCTATGCCATAA	인트론 1	63	99481	99500	620
523657	n/a	n/a	GGCAAGGAGCACAATAGGAC	인트론 1	20	100281	100300	621
523658	n/a	n/a	ACCCAAAAAGTTGAGCTGAG	인트론 1	66	101081	101100	622
523659	n/a	n/a	TAGATTTTCAGACTCTTTCT	인트론 1	46	101887	101906	623
523660	n/a	n/a	AATTTCAATATTGTGTGTT	인트론 1	0	102760	102779	624
523661	n/a	n/a	ATGCTTTTAATGGCACCCAA	인트론 1	69	103569	103588	625
523662	n/a	n/a	CATGTCTCACATCCAGGTCA	인트론 1	37	104386	104405	626

[1994]

523663	n/a	n/a	TTCAGTGGAGTAGACTTTTA	인트론 1	45	105255	105274	627
523664	n/a	n/a	CTTATAAGGGAGGTCTGGTA	인트론 1	41	106147	106166	628
523665	n/a	n/a	GCATAATTCTTAAGGGCCCT	인트론 1	71	106966	106985	629
523666	n/a	n/a	CCACAGAACTTCTTTTAAAA	인트론 1	27	107766	107785	630
523667	n/a	n/a	GGTGACCATGATTTTAACAA	인트론 1	25	108566	108585	631
523668	n/a	n/a	AACAGCTGCATGACAATTTT	인트론 1	50	109382	109401	632
523669	n/a	n/a	AGAAAACAGAATCAGTGACTT	인트론 1	44	110403	110422	633
523670	n/a	n/a	CAGATTCCAGAGAAAAGCCA	인트론 1	14	111203	111222	634
523671	n/a	n/a	TGTGAGAAGAACTCTATCAC	인트론 1	12	112030	112049	635
523672	n/a	n/a	CTCACAAATCACCCTAAAG	인트론 1	31	112842	112861	636
523673	n/a	n/a	CAACGAGTGGATAAAGAAAC	인트론 1	28	113646	113665	637
523674	n/a	n/a	ATAAACTGGATCCTCATCT	인트론 1	13	114446	114465	638
523675	n/a	n/a	ATTAAACTCTCAGCAAAAT	인트론 1	0	115450	115469	639
523676	n/a	n/a	AAAGACTGAAAGAACACAAA	인트론 1	0	116361	116380	640
523677	n/a	n/a	TATCTGCTGCCTTCAGGAGA	인트론 1	0	117168	117187	641
523678	n/a	n/a	TTTGAATTAACCCAATTCAA	인트론 1	0	117999	118018	642
523679	n/a	n/a	TCTTAATTTACAACAGAGGA	인트론 1	25	118821	118840	643
523680	n/a	n/a	AGAAAAGTGACAGGCTTCCC	인트론 1	31	119659	119678	644
523681	n/a	n/a	ATGTTCTTGAAGATCCCAA	인트론 1	37	120478	120497	645
523682	n/a	n/a	ATGAATAACACTTGCCACAA	인트론 1	0	121379	121398	646
523683	n/a	n/a	GTATGTTTATCACAGCACAG	인트론 1	56	122180	122199	647
523684	n/a	n/a	AAACACTGCAATATTAGGTT	인트론 1	34	123031	123050	648
523685	n/a	n/a	GATTGGTGCTTTTCAAACTG	인트론 1	39	123936	123955	649
523686	n/a	n/a	ATTTGTAAGACAAACATGAA	인트론 1	9	124764	124783	650
523687	n/a	n/a	TCACATGACTATGTTCTGGC	인트론 1	72	125594	125613	651
523688	n/a	n/a	AGTCCTGTCCACACTATTAA	인트론 1	6	126415	126434	652
523689	n/a	n/a	CTGGGCTCTGCCTGCTGAAC	인트론 1	17	127217	127236	653
523690	n/a	n/a	AAAACCTTAAGTATTTCTCT	인트론 1	12	128054	128073	654
523691	n/a	n/a	CTCTGTTTCAAACCCCCCAG	인트론 1	21	128854	128873	655
523692	n/a	n/a	GGACAGAACACCAATCACAA	인트론 1	18	129654	129673	656
523693	n/a	n/a	ACCTACCCTTCAAAGTCACG	인트론 1	0	130486	130505	657
523694	n/a	n/a	TTCACTTCCCAGGAGGCTTA	인트론 1	5	131286	131305	658
523695	n/a	n/a	TTTTGCAATGTCTAGCAATT	인트론 1	0	132086	132105	659
523696	n/a	n/a	ATTAAGATCAGAAAATATTA	인트론 1	0	132953	132972	660
523697	n/a	n/a	TTAATGAGATATTTTGACCC	인트론 1	34	133858	133877	661
523698	n/a	n/a	GAGAGGTTAAGTAAATCTCC	인트론 1	0	134678	134697	662
523699	n/a	n/a	CAGACTCAAATTTGAAAATT	인트론 1	14	135500	135519	663
523700	n/a	n/a	GATAAGGCAATAATACAGCC	인트론 1	1	136306	136325	664
523701	n/a	n/a	ATCATTTGCCAATTCTGTG	인트론 1	28	137133	137152	665
523702	n/a	n/a	CAAGAAGAAAAGATGCAAAA	인트론 1	0	138035	138054	666
523703	n/a	n/a	AATTTATTTCTCCTATGA	인트론 1	0	138857	138876	667
523704	n/a	n/a	TTTGGAAATGTGAGAAACG	인트론 1	0	139771	139790	668
523705	n/a	n/a	AAACACATGAGAAAAGATGA	인트론 1	0	140593	140612	669

523706	n/a	n/a	TGTTGGCTCAGTGGGAATGA	인트론 1	0	141412	141431	670
523707	n/a	n/a	TGAACAGGTTTGCAATTCTC	인트론 1	42	142229	142248	671
523708	n/a	n/a	TCCTAGGTGAACAGGCTATG	인트론 1	38	143029	143048	672
523709	n/a	n/a	CCCTAATCAGGCTGAAATAA	인트론 1	0	143829	143848	673
523710	n/a	n/a	AGGGCCAGTAAGGTTTGCTT	인트론 1	12	144631	144650	674
523711	n/a	n/a	AGCCTGAATTCTGAGCTCTG	인트론 2	88	145431	145450	675
523712	n/a	n/a	AGAGGATCTCAGCTGCAATT	인트론 2	71	146238	146257	676
523713	n/a	n/a	GAAAATCCCTGCTCAAGTGC	인트론 2	67	147262	147281	677
523714	n/a	n/a	TGCCTGATATTGTAATTCTT	인트론 2	90	148062	148081	678

[1998] 서열 번호: 2의 인트론 1 및 2를 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532377	CTCATACAGTGAAGTCTTCA	인트론 1	73	135431	135450	679
532378	CTCACTAAGCTTGATTCACT	인트론 1	67	135818	135837	680
532379	GATACAGAAATCCCAGTGAC	인트론 1	46	136111	136130	681
532380	TGTGCTTGGGTGTACAGGCA	인트론 1	71	136282	136301	682
532381	TCAAGCACTTACATCATATG	인트론 1	42	136377	136396	683
532382	AGGGTTAGTTATTACACTTA	인트론 1	60	136576	136595	684
532383	AGGCTTCATGTGAGGTAACA	인트론 1	58	136996	137015	685
532384	TGAAAGCTTAGTACAAGAAG	인트론 1	51	138048	138067	686
532385	CTCTCCTCTGGAGATCCAG	인트론 1	58	138782	138801	687
532386	GCTGAGATTCTCTCCTCTT	인트론 1	78	138792	138811	688
532387	CTTTTGCTGAGATTCTCTC	인트론 1	58	138797	138816	689
532388	GAACATATGTCCATAGAATG	인트론 1	57	141700	141719	690
532389	GAACAGGCTATGTAATCAAA	인트론 1	68	143021	143040	691
532390	TTTTTATTACTGTGCAAACC	인트론 1	41	143878	143897	692
532391	ACTGAGGGTGGAATGGAAA	인트론 2	23	145059	145078	693
532392	ATGCCATACTTTTCATTTC	인트론 2	87	146351	146370	694
532393	TCTTTAAAGATTTCCTATGC	인트론 2	66	146367	146386	695
532394	TCACAATTAAATTATGTTTA	인트론 2	47	149858	149877	696
532395	TTTGCCATCACCAAACACCA	인트론 2	94	150972	150991	697
532396	TCAGAATGCTGAAGGATGGG	인트론 2	70	152208	152227	698
532397	ACAATTGCAGGAGAGAACTG	인트론 2	57	152296	152315	699
532398	GTTTCAGTCACCTGGAAGAG	인트론 2	62	152549	152568	700
532399	CGGAGTTCAGTCACCTGGAA	인트론 2	77	152553	152572	701
532400	AATCTAAAGTTCAATGTCCA	인트론 2	77	152752	152771	702
532401	CCACCTTTGGGTGAATAGCA	인트론 2	95	153921	153940	703
532402	CAACATCAAAAGTTCCACC	인트론 2	81	153936	153955	704
532403	AAGCTTCTATCAACCAACTG	인트론 2	87	154093	154112	705

[1999]

532404	ACCATTTTCTAATAATTCAC	인트론 2	46	154502	154521	706
532405	ACCTGCACTTGGACAACCTGA	인트론 2	60	154727	154746	707
532406	GTCAGTGCTTTGGTGATGTA	인트론 2	11	155283	155302	708
532407	TAGAAGCACAGGAAGTAGAG	인트론 2	68	155889	155908	709
532408	TTTAATTTTATTAGAAGCAC	인트론 2	14	155900	155919	710
532409	GAGCAAGAATTAAGAAAATC	인트론 2	29	155973	155992	711
532410	CTCTGCAGTCATGTACACAA	인트론 2	93	156594	156613	712
532411	GCTTGCTTTGTCAATCCTTT	인트론 2	95	156889	156908	713
532412	GTTCTCAAGCAGGAGCCATT	인트론 2	70	157330	157349	714
532413	AGGGTGATCTTCCAAAACAA	인트론 2	87	158612	158631	715
532414	TCTCCTATGCTTCTTTAAT	인트론 2	25	158813	158832	716
532415	GACATAAATATGTTCACTGA	인트론 2	81	159216	159235	717
532416	TTACTGAGTGACAGTACAGT	인트론 2	65	161588	161607	718
532417	CCAGGCACCAGCACAGGCAC	인트론 2	47	161950	161969	719
532418	TTAATGTCAGTAGAAAGCTG	인트론 2	0	162349	162368	720
532419	GCAGGTGGAAGAAGATGTC	인트론 2	50	162531	162550	721
532420	GCCAGGGTCTTTACAAAGTT	인트론 2	93	162751	162770	722
532421	CATTACCTTTGTACATGTAC	인트론 2	83	164839	164858	723
532422	GAAGCAACTTCTCTGAGGTC	인트론 2	68	165040	165059	724
532423	GCCTGGCAAGAAGGCCCTT	인트론 2	56	165856	165875	725
532424	ACACATGTTTTTAAATTAT	인트론 2	21	166241	166260	726
532425	TCACAATGCACTAAAAGAAA	인트론 2	53	168760	168779	727
532426	TCCCAATGACTTACTGTAGA	인트론 2	78	169073	169092	728
532427	TAAGCATTATGGAGGAATG	인트론 2	46	169134	169153	729
532428	TGAGGTGGGTGGCCAACAGG	인트론 2	66	170081	170100	730
532429	GTTTTTCATTTTGATTGCAG	인트론 2	88	170158	170177	731
532430	AGCTCAAGTGTTTTTCATT	인트론 2	64	170167	170186	732
532431	CAATGTCTACAGCTGTTTCT	인트론 2	62	170272	170291	733
532432	GAACCTTTGGAGGCTTTTGA	인트론 2	55	170703	170722	734
532433	TGTATGCCCCAACTCCCAT	인트론 2	83	171431	171450	735
532434	ACACAAAATAAGGGAATAATA	인트론 2	24	171549	171568	736
532435	TAGTTCAGCCACTATGGAAA	인트론 2	47	171926	171945	737
532436	CTCCAAATTCAGTCCTAGG	인트론 2	93	172746	172765	738
532437	AGTTGGCACTGCTATATCAG	인트론 2	66	173668	173687	739
532438	GGCCTTAGATTGTAAGTTTT	인트론 2	69	174122	174141	740
532439	TTTTAGTATTATTGTAGGAA	인트론 2	16	174188	174207	741
532440	TTTCATTAATGAAACCTGAT	인트론 2	39	174812	174831	742
532441	CCCTCAGCTGCCTCTTCAAT	인트론 2	51	175014	175033	743
532442	TATTGTATCCTGGCCCCTAA	인트론 2	68	175689	175708	744
532443	AGAACAAGAGCCTAGAAGTA	인트론 2	35	176592	176611	745
532444	GTGACTATGTCACTGAATTT	인트론 2	14	176918	176937	746
532445	GCCCTACCCAGCAGCCTGTG	인트론 2	79	177540	177559	747
532446	CAAACATAAAGAGAGTTCCA	인트론 2	79	177811	177830	748

532447	CTTTAAATGAAGTAGAGCTC	인트론 2	0	178090	178109	749
532448	CTGTTCAAAGAATGCAGGCC	인트론 2	70	178905	178924	750
532449	GTCTAGCCTAACAGAGATAT	인트론 2	47	179137	179156	751
532450	AAAGAGTGATGTCTAGCCTA	인트론 2	55	179147	179166	752
532451	CACCTTCTACTCCTTTGAGG	인트론 2	50	179631	179650	753
532452	TTCCACAAGAACTCAGTTT	인트론 2	56	181514	181533	754
532453	AGAAATGCCAAAGATAGCTC	인트론 2	56	182105	182124	755

[2003] 서열 번호: 2의 인트론 2을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
533249	AGCAGAGGATCTCAGCTGCA	84	146241	146260	756
533250	AATCCCTGCTCAAGTGCTAC	75	147259	147278	757
533251	AAATCCCTGCTCAAGTGCTA	71	147260	147279	758
533252	AAAAATCCCTGCTCAAGTGCT	73	147261	147280	759
533253	AGAAAATCCCTGCTCAAGTG	56	147263	147282	760
533254	AAGAAAATCCCTGCTCAAGT	58	147264	147283	761
533255	CAAGAAAATCCCTGCTCAAG	46	147265	147284	762
533256	CTGATATTGTAATTCTTGGT	91	148059	148078	763
533257	CCTGATATTGTAATTCTTGG	90	148060	148079	764
533258	GCCTGATATTGTAATTCTTG	94	148061	148080	765
533259	ATGCCTGATATTGTAATTCT	91	148063	148082	766
533260	AATGCCTGATATTGTAATTC	74	148064	148083	767
533261	CAATGCCTGATATTGTAATT	76	148065	148084	768
533262	AATTATGTGCTTTGCCTGCA	92	148904	148923	769
533263	CAATTATGTGCTTTGCCTGC	83	148905	148924	770
533264	TCAATTATGTGCTTTGCCTG	83	148906	148925	771
533265	TGTCAATTATGTGCTTTGCC	91	148908	148927	772
533266	ATGTCAATTATGTGCTTTGC	83	148909	148928	773
533267	GATGTCAATTATGTGCTTTG	74	148910	148929	774
533268	CTGGTGACTCTGCCTGATGA	77	151385	151404	775
533269	GCTGGTGACTCTGCCTGATG	87	151386	151405	776
533270	TGCTGGTGACTCTGCCTGAT	89	151387	151406	777
533271	GCTGCTGGTGACTCTGCCTG	94	151389	151408	778
533272	GGCTGCTGGTGACTCTGCCT	77	151390	151409	779
533273	TGGCTGCTGGTGACTCTGCC	82	151391	151410	780
533274	GCTGAAGGATGGGCATCCAG	85	152201	152220	781
533275	TGCTGAAGGATGGGCATCCA	85	152202	152221	782
533276	ATGCTGAAGGATGGGCATCC	78	152203	152222	783
533277	GAATGCTGAAGGATGGGCAT	66	152205	152224	784

[2004]

533278	AGAATGCTGAAGGATGGGCA	81	152206	152225	785
533279	CAGAATGCTGAAGGATGGGC	85	152207	152226	786
533280	TCCAGTAGTCAATATTATTT	87	153001	153020	787
533281	ATCCAGTAGTCAATATTATT	85	153002	153021	788
533282	TATCCAGTAGTCAATATTAT	69	153003	153022	789
533283	GTTATCCAGTAGTCAATATT	77	153005	153024	790
533284	GGTTATCCAGTAGTCAATAT	85	153006	153025	791
533285	TGGTTATCCAGTAGTCAATA	86	153007	153026	792
533286	CAACTTGAGGACAATAAGAG	35	155591	155610	793
533287	TCAACTTGAGGACAATAAGA	62	155592	155611	794
533288	CTCAACTTGAGGACAATAAG	86	155593	155612	795
533289	AACTCAACTTGAGGACAATA	82	155595	155614	796
533290	TAACCTCAACTTGAGGACAAT	66	155596	155615	797
533291	ATAACCTCAACTTGAGGACAA	87	155597	155616	798
533292	CAGGAAGAAAGGAACCTTAG	77	156391	156410	799
533293	CCAGGAAGAAAGGAACCTTA	84	156392	156411	800
533294	ACCAGGAAGAAAGGAACCTT	86	156393	156412	801
533295	AGACCAGGAAGAAAGGAACC	74	156395	156414	802
533296	TAGACCAGGAAGAAAGGAAC	59	156396	156415	803
533297	ATAGACCAGGAAGAAAGGAA	65	156397	156416	804
533298	TACAATGCACAGGACACGCC	73	157198	157217	805
533299	CTACAATGCACAGGACACGC	85	157199	157218	806
533300	GCTACAATGCACAGGACACG	83	157200	157219	807
533301	ATGCTACAATGCACAGGACA	89	157202	157221	808
533302	TATGCTACAATGCACAGGAC	82	157203	157222	809
533303	ATATGCTACAATGCACAGGA	84	157204	157223	810
533304	CTGATATTTATTGCTGTACG	76	158006	158025	811
533305	CTCTGATATTTATTGCTGTA	80	158008	158027	812
533306	TCTCTGATATTTATTGCTGT	86	158009	158028	813
533307	GTCTCTGATATTTATTGCTG	80	158010	158029	814
533308	CCAGAAGAATTACCCATGCA	85	165550	165569	815
533309	TCCAGAAGAATTACCCATGC	84	165551	165570	816
533310	TTCCAGAAGAATTACCCATG	81	165552	165571	817
533311	TCTTCCAGAAGAATTACCCA	58	165554	165573	818
533312	ATCTTCCAGAAGAATTACCC	64	165555	165574	819
533313	CATCTTCCAGAAGAATTACC	58	165556	165575	820
533314	TTTCTGCAGTATCCTAGCCT	78	166350	166369	821
533315	GTTTCTGCAGTATCCTAGCC	88	166351	166370	822
533316	AGTTTCTGCAGTATCCTAGC	86	166352	166371	823
533317	TCAGTTTCTGCAGTATCCTA	88	166354	166373	824
533318	TTCAGTTTCTGCAGTATCCT	87	166355	166374	825
533319	TTTCAGTTTCTGCAGTATCC	80	166356	166375	826
533320	GTTTCCATTTTCTTGATTCC	70	169601	169620	827

533321	TGTTTCCATTTTCTTGATTC	54	169602	169621	828
533322	GTGTTTCCATTTTCTTGATT	55	169603	169622	829
533323	TGGTGTTTCCATTTTCTTGA	73	169605	169624	830
533324	ATGGTGTTTCCATTTTCTTG	76	169606	169625	831
533325	AATGGTGTTTCCATTTTCTT	78	169607	169626	832

[2008] 서열 번호: 2의 인트론 2 및 3을 표적화하는 5-10-5 MOE 갭머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
533326	AACCCATTTTCATCCATTAA	인트론 2	93	175369	175388	833
533327	GAACCCATTTTCATCCATTAA	인트론 2	83	175370	175389	834
533328	GGAACCCATTTTCATCCATT	인트론 2	92	175371	175390	835
533329	TAGGAACCCATTTTCATCCAT	인트론 2	91	175373	175392	836
533330	GTAGGAACCCATTTTCATCCA	인트론 2	95	175374	175393	837
533331	GGTAGGAACCCATTTTCATCC	인트론 2	92	175375	175394	838
533332	TGAGGGATTGCCTCAGTAGC	인트론 2	66	179616	179635	839
533333	TTGAGGGATTGCCTCAGTAG	인트론 2	72	179617	179636	840
533334	TTTGAGGGATTGCCTCAGTA	인트론 2	67	179618	179637	841
533335	CCTTTGAGGGATTGCCTCAG	인트론 2	74	179620	179639	842
533336	TCCTTTGAGGGATTGCCTCA	인트론 2	66	179621	179640	843
533337	CTCCTTTGAGGGATTGCCTC	인트론 2	76	179622	179641	844
533338	AACTTAGGACTTGGGACATT	인트론 2	64	184575	184594	845
533339	TAAGTTAGGACTTGGGACAT	인트론 2	54	184576	184595	846
533340	CTAAGTTAGGACTTGGGACA	인트론 2	63	184577	184596	847
533341	CACTAAGTTAGGACTTGGGA	인트론 2	82	184579	184598	848
533342	TCACTAAGTTAGGACTTGGG	인트론 2	77	184580	184599	849
533343	GTCATAAGTTAGGACTTGG	인트론 2	83	184581	184600	850
533344	TGGGCTAGATCAGGATTGGT	인트론 2	81	188617	188636	851
533345	ATGGGCTAGATCAGGATTGG	인트론 2	70	188618	188637	852
533346	CATGGGCTAGATCAGGATTG	인트론 2	64	188619	188638	853
533347	ACCATGGGCTAGATCAGGAT	인트론 2	82	188621	188640	854
533348	TACCATGGGCTAGATCAGGA	인트론 2	88	188622	188641	855
533349	CTACCATGGGCTAGATCAGG	인트론 2	87	188623	188642	856
533350	ATGAGCTTAGCAGTCACTTA	인트론 2	83	189482	189501	857
533351	CATGAGCTTAGCAGTCACTT	인트론 2	87	189483	189502	858
533352	CCATGAGCTTAGCAGTCACT	인트론 2	92	189484	189503	859
533353	GTCTCAGCAAACCTGGGATA	인트론 2	84	190283	190302	860
533354	TGTCTCAGCAAACCTGGGAT	인트론 2	82	190284	190303	861
533355	ATGTCTCAGCAAACCTGGGA	인트론 2	81	190285	190304	862
533356	GAATGTCTCAGCAAACCTGG	인트론 2	76	190287	190306	863

[2009]

533357	GGAATGTCTCAGCAAACCTG	인트론 2	82	190288	190307	864
533358	AGGAATGTCTCAGCAAACCT	인트론 2	85	190289	190308	865
533359	TACAGACATAGCTCTAACCT	인트론 2	79	191139	191158	866
533360	ATACAGACATAGCTCTAAC	인트론 2	79	191140	191159	867
533361	GATACAGACATAGCTCTAAC	인트론 2	71	191141	191160	868
533362	TGGATACAGACATAGCTCTA	인트론 2	79	191143	191162	869
533363	CTGGATACAGACATAGCTCT	인트론 2	82	191144	191163	870
533364	GCTGGATACAGACATAGCTC	인트론 2	95	191145	191164	871
533365	ACACTGTTTGTGAGGGTCAA	인트론 2	87	191939	191958	872
533366	AACACTGTTTGTGAGGGTCA	인트론 2	81	191940	191959	873
533367	CAACACTGTTTGTGAGGGTC	인트론 2	85	191941	191960	874
533368	AACAACACTGTTTGTGAGGG	인트론 2	65	191943	191962	875
533369	AAACAACACTGTTTGTGAGG	인트론 2	76	191944	191963	876
533370	CAACAACACTGTTTGTGAG	인트론 2	67	191945	191964	877
533371	TTCAAGTTTAGGATCTGCAG	인트론 2	73	196536	196555	878
533372	CTTCAAGTTTAGGATCTGCA	인트론 2	88	196537	196556	879
533373	GCTTCAAGTTTAGGATCTGC	인트론 2	86	196538	196557	880
533374	GGGCTTCAAGTTTAGGATCT	인트론 2	67	196540	196559	881
533375	AGGGCTTCAAGTTTAGGATC	인트론 2	66	196541	196560	882
533376	CAGGGCTTCAAGTTTAGGAT	인트론 2	74	196542	196561	883
533377	TGTGGCTTTAATTCACTAAT	인트론 2	84	198145	198164	884
533378	ATGTGGCTTTAATTCACTAA	인트론 2	86	198146	198165	885
533379	TATGTGGCTTTAATTCACTA	인트론 2	79	198147	198166	886
533380	GGTATGTGGCTTTAATTCA	인트론 2	83	198149	198168	887
533381	TGGTATGTGGCTTTAATTCA	인트론 2	81	198150	198169	888
533382	GTGGTATGTGGCTTTAATT	인트론 2	86	198151	198170	889
533383	TCTGTGTTTCAGTTGCATCAC	인트론 2	75	199817	199836	890
533384	TTCTGTGTTTCAGTTGCATCA	인트론 2	82	199818	199837	891
533385	GTTCTGTGTTTCAGTTGCATC	인트론 2	86	199819	199838	892
533386	GTAATCATGAGGAGGCACTT	인트론 2	81	201413	201432	893
533387	GGTACTCATGAGGAGGCACT	인트론 2	82	201414	201433	894
533388	TGGTACTCATGAGGAGGCAC	인트론 2	78	201415	201434	895
533389	ATTGGTACTCATGAGGAGGC	인트론 2	64	201417	201436	896
533390	AATTGGTACTCATGAGGAGG	인트론 2	47	201418	201437	897
533391	CAATTGGTACTCATGAGGAG	인트론 2	54	201419	201438	898
533392	AAACTCTGCAACTCCAACCC	인트론 2	69	205549	205568	899
533393	GAAACTCTGCAACTCCAACC	인트론 2	64	205550	205569	900
533394	GGAAACTCTGCAACTCCAAC	인트론 2	83	205551	205570	901
533395	ATGGAAACTCTGCAACTCCA	인트론 2	88	205553	205572	902
533396	CATGGAAACTCTGCAACTCC	인트론 2	70	205554	205573	903
533397	TCATGGAAACTCTGCAACTC	인트론 2	69	205555	205574	904
533398	ACATCTGGATGTGAGGCTCG	인트론 3	64	210559	210578	905
533399	CACATCTGGATGTGAGGCTC	인트론 3	84	210560	210579	906

533400	GTCACATCTGGATGTGAGGC	인트론 3	75	210562	210581	907
533401	TGTCACATCTGGATGTGAGG	인트론 3	51	210563	210582	908
533402	CTGTCACATCTGGATGTGAG	인트론 3	30	210564	210583	909

[2013] 서열 번호: 2의 인트론 2 및 3을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523715	GTCAATTATGTGCTTTGCCT	인트론 2	91	148907	148926	910
523716	ACATTCAAAAATCTTCCTTG	인트론 2	50	149787	149806	911
523717	ATCCTGCATATATTTATTG	인트론 2	20	150588	150607	912
523718	CTGCTGGTGA CTGCCTGA	인트론 2	77	151388	151407	913
523719	AATGCTGAAGGATGGGCATC	인트론 2	66	152204	152223	914
523720	TTATCCAGTAGTCAATATTA	인트론 2	71	153004	153023	915
523721	TCTCATGTTAAAGTTCTTAA	인트론 2	48	153831	153850	916
523722	TGCACTTGGACA ACTGATAG	인트론 2	29	154724	154743	917
523723	ACTCAACTTGAGGACAATAA	인트론 2	88	155594	155613	918
523724	GACCAGGAAGAAAGGAACCT	인트론 2	72	156394	156413	919
523725	TGCTACAATGCACAGGACAC	인트론 2	80	157201	157220	920
523726	TCTGATATTTATTGCTGTAC	인트론 2	73	158007	158026	921
523727	ATGCTTCCTTTAATAAATGT	인트론 2	0	158807	158826	922
523728	AACATTTAGAACCTAGGAGA	인트론 2	20	159610	159629	923
523729	CAAGCTTGCAAGTAGGAAAA	인트론 2	51	160410	160429	924
523730	CCAGGCTGTT CATGCCAAGG	인트론 2	26	161248	161267	925
523731	CCTGCCAAGGGCAAGCCAGG	인트론 2	17	162064	162083	926
523732	TTTACCTGGTGA CTGGAAG	인트론 2	51	163019	163038	927
523733	ATTTTCTACCATCAAAGAGA	인트론 2	4	163943	163962	928
523734	GATTAAGTTTCTTTAAAAA	인트론 2	0	164746	164765	929
523735	CTTCCAGAAGAATTACCCAT	인트론 2	56	165553	165572	930
523736	CAGTTTCTGCAGTATCCTAG	인트론 2	77	166353	166372	931
523737	TATTTTGAAAATGAGATTCA	인트론 2	0	167195	167214	932
523738	GTGGCCCGAGTAAAGATAAA	인트론 2	21	167995	168014	933
523739	CCTGTCAATCCTCTTATATG	인트론 2	37	168804	168823	934
523740	GGTGTTCATT TTTCTTGAT	인트론 2	65	169604	169623	935
523741	ACAGGGTCAAAAGTTCACCT	인트론 2	44	170407	170426	936
523742	TAGGAAAGCTGAGAGAATCC	인트론 2	35	171207	171226	937
523743	AGCATATGAAAAAATACTCA	인트론 2	0	172101	172120	938
523744	CTTCAGAAATCAGCATCTGA	인트론 2	45	172937	172956	939
523745	TTACAAGTGACAGTGT TTTGT	인트론 2	28	173737	173756	940
523746	ATCAGACCTGAAGAATTTA	인트론 2	29	174560	174579	941
523747	AGGAACCCATTTCATCCATT	인트론 2	83	175372	175391	942

[2014]

523748	CACATTGGTAACTTAAAGTT	인트론 2	18	176263	176282	943
523749	TATTATCTGACTCATTTCTG	인트론 2	16	177072	177091	944
523750	AAATAAGACAAAGAAAATTC	인트론 2	0	177872	177891	945
523751	TTTTAAAAATAACCAATTCA	인트론 2	0	178788	178807	946
523752	CTTTGAGGGATTGCCTCAGT	인트론 2	66	179619	179638	947
523753	ACAGTCCTCATGAACAGATT	인트론 2	37	180513	180532	948
523754	ACTATCATTAAATAATTGT	인트론 2	0	181323	181342	949
523755	CTTAGATTGGCCTTATAAG	인트론 2	27	182123	182142	950
523756	TGGTTGAGGAAGACAGTCTC	인트론 2	16	182962	182981	951
523757	TGGCTCATAACTTCCTTAGC	인트론 2	43	183762	183781	952
523758	ACTAACTTAGGACTTGGGAC	인트론 2	72	184578	184597	953
523759	CTTATAGCATTACTAAGTGG	인트론 2	49	185403	185422	954
523760	TGGTGGCAGGAGAGAGGGAA	인트론 2	48	186203	186222	955
523761	TTTGCCAGGAAATCTTGAAA	인트론 2	35	187003	187022	956
523762	ATAACTTTTCTCTGAAATTT	인트론 2	8	187803	187822	957
523763	CCATGGGCTAGATCAGGATT	인트론 2	59	188620	188639	958
523764	TGAGCTTAGCAGTCACTTAG	인트론 2	62	189481	189500	959
523765	AATGTCTCAGCAAACCTGGG	인트론 2	62	190286	190305	960
523766	GGATACAGACATAGCTCTAA	인트론 2	75	191142	191161	961
523767	ACAACACTGTTTGTGAGGGT	인트론 2	66	191942	191961	962
523768	TCTATTTTCTAATAGCTGTT	인트론 2	49	192742	192761	963
523769	GGCCCCACCTCTGACCTTCA	인트론 2	7	193542	193561	964
523770	TGGTAAAGCTAGAAAAAAA	인트론 2	0	194346	194365	965
523771	AAGTGGTAAATATGATCACA	인트론 2	23	195159	195178	966
523772	GGCTTCAAGTTTAGGATCTG	인트론 2	52	196539	196558	967
523773	TTGTTGACACTCTCTTTTGG	인트론 2	18	197348	197367	968
523774	ATATGTGGCTTTAATTCACT	인트론 2	71	198148	198167	969
523775	AATTAGTTGTTTTGGCAAAT	인트론 2	14	198988	199007	970
523776	CTGTGTTCAAGTTGCATCACG	인트론 2	75	199816	199835	971
523777	AATGTGGAAGTTTCTTAACA	인트론 2	15	200616	200635	972
523778	TTGGTACTCATGAGGAGGCA	인트론 2	58	201416	201435	973
523779	TTTCTCTGTGTTTAAAAATTG	인트론 2	13	202308	202327	974
523780	GTAAAGCACAATGAACAAAA	인트론 2	21	203115	203134	975
523781	ATCACAGATCTTTGCTACAA	인트론 2	51	203915	203934	976
523782	TCCTGCCTTTCTGAACCAA	인트론 2	50	204721	204740	977
523783	TGGAAACTCTGCAACTCCAA	인트론 2	58	205552	205571	978
523784	ACACAGTAGGGAACAATTTT	인트론 2	8	206412	206431	979
523785	AGACAGATGGTGAAATGATG	인트론 2	0	207219	207238	980
523786	AAACAGAAAGAGAAGAAAAAC	인트론 2	0	208117	208136	981
523787	CTTAGATAAATACTTCAAGA	인트론 3	0	208938	208957	982
523788	AGCCACTTCTTTTACAACCT	인트론 3	0	209742	209761	983
523789	TCACATCTGGATGTGAGGCT	인트론 3	80	210561	210580	984
523790	GACTGAAACTTAAAGGTGGG	인트론 3	7	211399	211418	985

[2015]

[2016]

[2017]

523791	AAAGATGTGCAATCATCTAA	인트론 3	44	212204	212223	986

[2018] 서열 번호: 2의 인트론 2 및 3을 표적화하는 3-10-4 MOE 갭머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 점지 부위	서열 번호
539360	GCTGGTGACTCTGCCTG	인트론 2	95	151389	151405	987
539361	TGCTGGTGACTCTGCCT	인트론 2	95	151390	151406	988
539362	CTGCTGGTGACTCTGCC	인트론 2	93	151391	151407	989
539363	AGTAGTCAATATTATTT	인트론 2	31	153001	153017	990
539364	CAGTAGTCAATATTATT	인트론 2	13	153002	153018	991
539365	CCAGTAGTCAATATTAT	인트론 2	34	153003	153019	992
539366	CCTTTGGGTGAATAGCA	인트론 2	64	153921	153937	993
539367	ACCTTTGGGTGAATAGC	인트론 2	78	153922	153938	994
539368	CACCTTTGGGTGAATAG	인트론 2	40	153923	153939	995
539369	CAACTTGAGGACAATAA	인트론 2	38	155594	155610	996
539370	TCAACTTGAGGACAATA	인트론 2	63	155595	155611	997
539371	CTCAACTTGAGGACAAT	인트론 2	81	155596	155612	998
539372	CAGGAAGAAAGGAACCT	인트론 2	70	156394	156410	999
539373	CCAGGAAGAAAGGAACC	인트론 2	59	156395	156411	1000
539374	ACCAGGAAGAAAGGAAC	인트론 2	43	156396	156412	1001
539375	TGCAGTCATGTACACAA	인트론 2	93	156594	156610	1002
539376	CTGCAGTCATGTACACA	인트론 2	91	156595	156611	1003
539377	TCTGCAGTCATGTACAC	인트론 2	87	156596	156612	1004
539378	TGGTTTGTCAATCCTTT	인트론 2	95	156889	156905	1005
539379	TTGGTTTGTCAATCCTT	인트론 2	97	156890	156906	1006
539380	CTTGGTTTGTCAATCCT	인트론 2	97	156891	156907	1007
539381	TACAATGCACAGGACAC	인트론 2	65	157201	157217	1008
539382	CTACAATGCACAGGACA	인트론 2	85	157202	157218	1009
539383	GCTACAATGCACAGGAC	인트론 2	96	157203	157219	1010
539384	GATATTTATTGCTGTAC	인트론 2	43	158007	158023	1011
539385	TGATATTTATTGCTGTA	인트론 2	35	158008	158024	1012
539386	CTGATATTTATTGCTGT	인트론 2	38	158009	158025	1013
539387	AGGGTCTTTACAAAGTT	인트론 2	61	162751	162767	1014
539388	CAGGGTCTTTACAAAGT	인트론 2	65	162752	162768	1015
539389	CCAGGGTCTTTACAAAG	인트론 2	88	162753	162769	1016
539390	TTCTGCAGTATCCTAGC	인트론 2	72	166352	166368	1017
539391	TTTCTGCAGTATCCTAG	인트론 2	53	166353	166369	1018
539392	GTTTCTGCAGTATCCTA	인트론 2	84	166354	166370	1019
539393	AGTTTCTGCAGTATCCT	인트론 2	78	166355	166371	1020
539394	CAGTTTCTGCAGTATCC	인트론 2	77	166356	166372	1021
539395	CAAATTCCAGTCCCTAGG	인트론 2	60	172746	172762	1022

[2019]

539396	CCAAATTCCAGTCCTAG	인트론 2	75	172747	172763	1023
539397	TCCAAATTCCAGTCCTA	인트론 2	62	172748	172764	1024
539398	AACCCATTTCATCCATT	인트론 2	82	175372	175388	1025
539399	GAACCCATTTCATCCAT	인트론 2	86	175373	175389	1026
539400	GGAACCCATTTCATCCA	인트론 2	84	175374	175390	1027
539401	GCTTCATGCTTTCTAG	인트론 2	88	189119	189135	1028
539402	TGCTTCATGCTTTCTA	인트론 2	77	189120	189136	1029
539403	GTGCTTCATGCTTTCT	인트론 2	95	189121	189137	1030
539404	TGAGCTTAGCAGTCACT	인트론 2	92	189484	189500	1031
539405	CATGAGCTTAGCAGTCA	인트론 2	82	189486	189502	1032
539406	TACAGACATAGCTCTAA	인트론 2	45	191142	191158	1033
539407	ATACAGACATAGCTCTA	인트론 2	53	191143	191159	1034
539408	GATACAGACATAGCTCT	인트론 2	67	191144	191160	1035
539409	TGTGGCTTTAATTCAC	인트론 2	70	198148	198164	1036
539410	ATGTGGCTTTAATTCAC	인트론 2	40	198149	198165	1037
539411	TATGTGGCTTTAATTC	인트론 2	35	198150	198166	1038
539412	TGTTCAAGTGCATCACG	인트론 2	84	199816	199832	1039
539413	GTGTTCAGTGCATCAC	인트론 2	80	199817	199833	1040
539414	TGTGTTCAGTGCATCA	인트론 2	74	199818	199834	1041
539415	CATCTGGATGTGAGGCT	인트론 3	82	210561	210577	1042
539416	ACATCTGGATGTGAGGC	인트론 3	86	210562	210578	1043
539417	CACATCTGGATGTGAGG	인트론 3	55	210563	210579	1044
539418	TCAGGTAATTTCTGGAA	인트론 3	35	219019	219035	1045
539419	CTCAGGTAATTTCTGGA	인트론 3	44	219020	219036	1046
539420	TCTCAGGTAATTTCTGG	인트론 3	31	219021	219037	1047
539421	TTGCTTATTTACCTGGG	인트론 3	0	225568	225584	1048
539422	TTTGCTTATTTACCTGG	인트론 3	38	225569	225585	1049
539423	TTTTGCTTATTTACCTG	인트론 3	33	225570	225586	1050
539424	ATGATGTTACTACTACT	인트론 3	29	229618	229634	1051
539425	AATGATGTTACTACTAC	인트론 3	10	229619	229635	1052
539426	CAATGATGTTACTACTA	인트론 3	0	229620	229636	1053
539427	CCCCTAGAGCAATGGTC	인트론 3	67	232826	232842	1054
539428	CCCCCTAGAGCAATGGT	인트론 3	65	232827	232843	1055
539429	TCCCCCTAGAGCAATGG	인트론 3	45	232828	232844	1056
539430	TCAATTGCAGATGCTCT	인트론 3	78	237675	237691	1057
539431	CTCAATTGCAGATGCTC	인트론 3	82	237676	237692	1058
539432	GCTCAATTGCAGATGCT	인트론 3	92	237677	237693	1059
539433	AGCTCAATTGCAGATGC	인트론 3	85	237678	237694	1060
539434	GTATATTCAAGTCCAAGG	인트론 3	73	248231	248247	1061
539435	AGTATATTCAAGTCCAAG	인트론 3	70	248232	248248	1062
539436	CAGTATATTCAAGTCCAA	인트론 3	40	248233	248249	1063

[2020]

[2021]

표 137

[2022] 서열 번호: 2의 인트론 1 및 3을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532502	GAGTATTTTCAGGCTGGAAAA	인트론 3	43	214623	214642	1064
533404	GTAACTCAGGAATGAAAAAC	인트론 1	56	26501	26520	1065
				113035	113054	
				121992	122011	
533405	AGTAACTCAGGAATGAAAA	인트론 1	41	26502	26521	1066
				113036	113055	
				121993	122012	
533406	AAGTAACTCAGGAATGGAAA	인트론 1	43	26503	26522	1067
				113037	113056	
				121994	122013	
533407	GAGATTTCAAATAAATCTCA	인트론 1	0	143207	143226	1068
				143235	143254	
				143263	143282	
				143291	143310	
				143319	143338	
				143347	143366	
				143375	143394	
				143403	143422	
				143431	143450	
533408	TGAGATTTCAAATAAATCTC	인트론 1	11	143459	143478	1069
				143208	143227	
				143236	143255	
				143264	143283	
				143292	143311	
				143320	143339	
				143348	143367	
				143376	143395	
				143404	143423	
533409	GTGAGATTTCAAATAAATCT	인트론 1	0	143432	143451	1070
				143460	143479	
				143209	143228	
				143237	143256	
				143265	143284	
				143293	143312	
				143321	143340	
				143349	143368	
				143377	143396	

[2023]

				143405	143424	
				143433	143452	
				143461	143480	
533410	TGTGAGATTTCAAATAAATC	인트론 1	0	143210	143229	1071
				143238	143257	
				143266	143285	
				143294	143313	
				143322	143341	
				143350	143369	
				143378	143397	
				143406	143425	
				143434	143453	
533411	TTGTGAGATTTCAAATAAAT	인트론 1	10	143462	143481	1072
				143183	143202	
				143211	143230	
				143239	143258	
				143267	143286	
				143295	143314	
				143323	143342	
				143351	143370	
				143379	143398	
533412	TTTGTGAGATTTCAAATAAA	인트론 1	0	143407	143426	1073
				143435	143454	
				143463	143482	
				143184	143203	
				143212	143231	
				143240	143259	
				143296	143315	
533413	CTTTGTGAGATTTCAAATAA	인트론 1	20	143324	143343	1074
				143352	143371	
				143380	143399	
				143464	143483	
				143185	143204	
				143213	143232	
				143241	143260	
533414	ACTTTGTGAGATTTCAAATA	인트론 1	57	143297	143316	1075
				143325	143344	
				143353	143372	
				143381	143400	
				143465	143484	
				143186	143205	
				143214	143233	
				143242	143261	

[2024]

				143298	143317	
				143326	143345	
				143354	143373	
				143382	143401	
				143466	143485	
533415	CACTTTGTGAGATTTCAAAT	인트론 1	69	143187	143206	1076
				143215	143234	
				143243	143262	
				143299	143318	
				143327	143346	
				143355	143374	
				143383	143402	
				143467	143486	
533895	AGTATTTTCAGGCTGGAAAAA	인트론 3	35	214622	214641	1077
533896	TGAGTATTTTCAGGCTGGAAA	인트론 3	55	214624	214643	1078
533897	TCTGAGTATTTTCAGGCTGGA	인트론 3	71	214626	214645	1079
533898	ATCTGAGTATTTTCAGGCTGG	인트론 3	77	214627	214646	1080
533899	TATCTGAGTATTTTCAGGCTG	인트론 3	58	214628	214647	1081
533900	TTTTGTGTTATGCCTTGAGG	인트론 3	51	221483	221502	1082
533901	TTTTGTGTTATGCCTTGAG	인트론 3	55	221484	221503	1083
533902	ATTTTGTGTTATGCCTTGA	인트론 3	57	221485	221504	1084
533903	ATATTTTGTGTTATGCCTT	인트론 3	56	221487	221506	1085
533904	AATATTTTGTGTTATGCCT	인트론 3	61	221488	221507	1086
533905	AAATATTTTGTGTTATGCC	인트론 3	18	221489	221508	1087
533906	TTGCTTATTTACCTGGGTAA	인트론 3	58	225565	225584	1088
533907	TTTGCTTATTTACCTGGGTAA	인트론 3	64	225566	225585	1089
533908	TTTGCTTATTTACCTGGGT	인트론 3	77	225567	225586	1090
533909	CCTTTTGCTTATTTACCTGG	인트론 3	69	225569	225588	1091
533910	GCCTTTTGCTTATTTACCTG	인트론 3	69	225570	225589	1092
533911	TGCCTTTGTCTTATTTACCT	인트론 3	55	225571	225590	1093
533912	ATGATGTTACTACTACTCAA	인트론 3	60	229615	229634	1094
533913	AATGATGTTACTACTACTCA	인트론 3	48	229616	229635	1095
533914	CAATGATGTTACTACTACTC	인트론 3	57	229617	229636	1096
533915	TCCAATGATGTTACTACTAC	인트론 3	69	229619	229638	1097
533916	TTCCAATGATGTTACTACTA	인트론 3	74	229620	229639	1098
533917	ATTCCAATGATGTTACTACT	인트론 3	74	229621	229640	1099
533918	CCCCTAGAGCAATGGTCTAG	인트론 3	71	232823	232842	1100
533919	CCCCCTAGAGCAATGGTCTA	인트론 3	44	232824	232843	1101
533920	TCCCCCTAGAGCAATGGTCT	인트론 3	54	232825	232844	1102
533921	TATCCCCCTAGAGCAATGGT	인트론 3	62	232827	232846	1103
533922	ATATCCCCCTAGAGCAATGG	인트론 3	50	232828	232847	1104
533923	AATATCCCCCTAGAGCAATG	인트론 3	61	232829	232848	1105
533924	GCTCACATTTGGAAGACAGT	인트론 3	68	233623	233642	1106

[2025]

533925	GGCTCACATTTGGAAGACAG	인트론 3	74	233624	233643	1107
533926	AGGCTCACATTTGGAAGACA	인트론 3	56	233625	233644	1108
533927	AGAGGCTCACATTTGGAAGA	인트론 3	34	233627	233646	1109
533928	TAGAGGCTCACATTTGGAAG	인트론 3	18	233628	233647	1110
533929	TTAGAGGCTCACATTTGGAA	인트론 3	19	233629	233648	1111
533930	CTCAATTGCAGATGCTCTGA	인트론 3	66	237673	237692	1112
533931	GCTCAATTGCAGATGCTCTG	인트론 3	72	237674	237693	1113
533932	AGCTCAATTGCAGATGCTCT	인트론 3	74	237675	237694	1114
533933	AAAGCTCAATTGCAGATGCT	인트론 3	66	237677	237696	1115
533934	TAAAGCTCAATTGCAGATGC	인트론 3	59	237678	237697	1116
533935	ATAAAGCTCAATTGCAGATG	인트론 3	23	237679	237698	1117
533936	GTGAGTCCATTAAACCTCTT	인트론 3	73	244873	244892	1118
533937	TGTGAGTCCATTAAACCTCT	인트론 3	73	244874	244893	1119
533938	ACTGTGAGTCCATTAAACCT	인트론 3	17	244876	244895	1120
533939	AACTGTGAGTCCATTAAACC	인트론 3	19	244877	244896	1121
533940	GAAGTGTGAGTCCATTAAAC	인트론 3	28	244878	244897	1122
533941	ATATTGAAAGGCCCATCAA	인트론 3	13	246498	246517	1123
533942	AATATTGAAAGGCCCATCAA	인트론 3	31	246499	246518	1124
533943	AAATATTGAAAGGCCCATCA	인트론 3	51	246500	246519	1125
533944	GAAAATATTGAAAGGCCCAT	인트론 3	22	246502	246521	1126
533945	GGAAAATATTGAAAGGCCCA	인트론 3	42	246503	246522	1127
533946	AGGAAAATATTGAAAGGCC	인트론 3	28	246504	246523	1128
533947	GTATATTCAAGTCCAAGGATC	인트론 3	65	248228	248247	1129
533948	AGTATATTCAAGTCCAAGGAT	인트론 3	63	248229	248248	1130
533949	CAGTATATTCAAGTCCAAGGA	인트론 3	67	248230	248249	1131
533950	AACAGTATATTCAAGTCCAAG	인트론 3	56	248232	248251	1132
533951	AAACAGTATATTCAAGTCCAA	인트론 3	60	248233	248252	1133
533952	AAAACAGTATATTCAAGTCCA	인트론 3	59	248234	248253	1134
533953	TCTATTGTTGCCACCTTTAT	인트론 3	45	252838	252857	1135
533954	TTCTATTGTTGCCACCTTTA	인트론 3	52	252839	252858	1136
533955	TTTCTATTGTTGCCACCTTT	인트론 3	46	252840	252859	1137
533956	AGTTTCTATTGTTGCCACCT	인트론 3	59	252842	252861	1138
533957	CAGTTTCTATTGTTGCCACC	인트론 3	41	252843	252862	1139
533958	CCAGTTTCTATTGTTGCCAC	인트론 3	48	252844	252863	1140

[2026]

[2027]

표 138

[2028]

서열 번호: 2의 인트론 3을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
532454	GCAGAACTGATTGCTTACTT	78	182862	182881	1141
532455	AGGTCATAAGATTTTCATTT	48	183533	183552	1142

[2029]

532456	GCCTCTGGCCATAAAGAAAT	54	183578	183597	1143
532457	AAAGTTTAAAGAGGCACCCCA	31	184508	184527	1144
532458	GAATAAGCACAAAAGTTTAA	28	184519	184538	1145
532459	GAACCAATAAACCTCTCTT	52	185452	185471	1146
532460	ATGTTGAAATTTGATCCCA	79	185763	185782	1147
532461	TGTGAGAGCTCACTCACTAT	42	186134	186153	1148
532462	CTTGTGAGAGCTCACTCACT	72	186136	186155	1149
532463	ACATGGTGGCAGGAGAGAGG	42	186206	186225	1150
532464	CTAGAAAGAACTACCTGAG	12	186341	186360	1151
532465	AACTTCAGTTGTAAAATAAT	27	187044	187063	1152
532466	GAAAAGGATTTGAGATTTTC	43	188897	188916	1153
532467	CTTAGCTGTCAAGGCCCTTT	80	189084	189103	1154
532468	TGTGCTTCATGTCTTTCTAG	88	189119	189138	1155
532469	CCCTTGAACATGCTATCCTT	85	189256	189275	1156
532470	CTTGCAGGGATGCATCTCAG	87	189625	189644	1157
532471	TCTCTTGACATCTAATTTTC	82	189656	189675	1158
532472	CTTCCAGCACACCCTATCAC	77	190109	190128	1159
532473	GTAACCTACATTCCTTTATC	52	190860	190879	1160
532474	AGTAACTACATTCCTTTAT	58	190861	190880	1161
532475	CAGATAGCACAGGGCTAAAA	84	190979	190998	1162
532476	AGAATCAGGAATGTTGCCT	86	192904	192923	1163
532477	TGACTCAATCATTTAGACTT	45	192990	193009	1164
532478	TCAACAGTCAATGGACTTGT	71	193042	193061	1165
532479	AAATTCTACTGCTATGATGC	75	194806	194825	1166
532480	ATGGTTCCAAATTTCTATCT	86	195704	195723	1167
532481	CTGTATGGCTTTAAGTATTC	63	196756	196775	1168
532482	AACTTATGAACTGTTACCA	86	198307	198326	1169
532483	AATAAGCTTGAAGTCTGAAG	63	199520	199539	1170
532484	TAGTTATCTAACTGCCCAAT	77	199544	199563	1171
532485	TTCTGCAAAGCTTCCCAGTA	72	200314	200333	1172
532486	ACAACTTCAAGCTTCACATA	65	200599	200618	1173
532487	GAATCAATGTTCTGGCAAGA	52	201842	201861	1174
532488	CAGCCTTTCAGCTGTGAAAG	52	204181	204200	1175
532489	AACAATGCCAAGAAATCTAT	74	204369	204388	1176
532490	CCCACAGTAACAATGCCAAG	90	204377	204396	1177
532491	TTTACCTCCCAGTGAAACT	34	205896	205915	1178
532492	TAATTGTTGATCCATGATGT	5	208856	208875	1179
532493	GTTGGAGAGACAAGTTTAAC	29	208975	208994	1180
532494	AGTCATAAAATTCAAATTAT	39	209537	209556	1181
532495	GGCCTTGGGCACACTTTCTC	82	207510	207529	1182
			210189	210208	
532496	AAGTTTTTATTGAAGTTAAT	0	212551	212570	1183
532497	AAGAAAAATTAGGAAGCTAG	31	212649	212668	1184

[2030]

532498	CAGGGAGATAAGTTTATTCA	61	212797	212816	1185
532499	ATTTAATACACATTGGAATA	15	213390	213409	1186
532500	GTAGGACTATTTATGATTCC	86	213914	213933	1187
532501	CACTCTCTGGGCTGTTAAG	82	214479	214498	1188
532502	GAGTATTTTCAGGCTGGAAAA	66	214623	214642	1064
532503	TTGTTTGAGTTCCTAAAAGAA	39	214932	214951	1189
532504	TTTGCCATGAGACACACAAT	77	215932	215951	1190
532505	CACCAAACCTCAGAGACATG	80	216468	216487	1191
532506	CCACTGTTAAGTGATGCATG	83	217480	217499	1192
532507	CTCTCAGGTAATTTCTGGAA	86	219019	219038	1193
532508	GCTCCTCACAATGACCCTTT	84	219452	219471	1194
532509	GGGACTGGCACTGGTAATTT	56	220062	220081	1195
532510	CTAACCATTAGTTACTGTAT	69	220558	220577	1196
532511	GGATTTTAGGTTCTTGCTGT	51	221588	221607	1197
532512	TGAATCATATACTGATATCA	63	222914	222933	1198
532513	TTGAGGTATTTAAATTTTAAA	0	223001	223020	1199
532514	AGTTTGTAATGTAGTGATT	19	223156	223175	1200
532515	AAATATTTGATAGCTCACAT	18	224409	224428	1201
532516	AGAAATATTTGATAGCTCAC	57	224411	224430	1202
532517	CCACATTTCAAATGTTCTCT	80	224717	224736	1203
532518	GCAGGAAGAGTGGCATGGAC	59	224750	224769	1204
532519	CACCTATCCAAATGCAGAGA	82	225742	225761	1205
532520	CAAGGTAATGGGAGGCTAGC	47	225903	225922	1206
532521	ATAGTCAAAGCTAAGGATAT	4	226177	226196	1207
532522	GTAATTTTCATTCATGCTTCC	67	226804	226823	1208
532523	GTCCACATTCAGCTGTGTGT	72	231912	231931	1209
532524	TCATTCAGGAAATTCTGCTA	62	232286	232305	1210
532525	AACATGTCTCATTTCAGGAAA	71	232294	232313	1211
532526	TAACATGTCTCATTTCAGGAA	85	232295	232314	1212
532527	AGATTCCTCAAATTCAGTGA	66	232389	232408	1213
532528	TAAGCGGAAAAGGAGAAAAG	0	233684	233703	1214
532529	AAAGCAAGAGAATTCCTAAA	32	234203	234222	1215
532530	AATGAACCTTTAACTTAGTA	40	234876	234895	1216

[2031]

[2032]

표 139

[2033]

서열 번호: 2의 인트론 3 내지 8 및 인트론-엑손 영역을 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호
523792	AAAGCTTTGTGGATAAAGTT	인트론 3	44	213025	213044	1217
523793	GAAGGAAAGGTTCTGTGGAA	인트론 3	38	213825	213844	1218
523794	CTGAGTATTTTCAGGCTGGAA	인트론 3	84	214625	214644	1219

[2034]

523795	TTGAATTATCCCTTTAAAAA	인트론 3	38	215446	215465	1220
523796	TTTAGAATGGTTTGGCATAC	인트론 3	66	216365	216384	1221
523797	GATATGTCCACATTGATTAG	인트론 3	65	218132	218151	1222
523798	ATTATTTAAGCTTCTACTTT	인트론 3	44	218973	218992	1223
523799	ATACATGGCAATTAAAAGAT	인트론 3	26	219886	219905	1224
523800	TGAGATAGTGTGGGAAATAT	인트론 3	18	220686	220705	1225
523801	TATTTTGTGTTATGCCTTG	인트론 3	73	221486	221505	1226
523802	TTATTAAGTAGAATATGCCT	인트론 3	16	223110	223129	1227
523803	GATTATTCTATTTTATTTT	인트론 3	33	223948	223967	1228
523804	AGGAAGAGTGGCATGGACAT	인트론 3	43	224748	224767	1229
523805	CTTTTGCTTATTACCTGGG	인트론 3	84	225568	225587	1230
523806	TTTATATTATTAATATCATT	인트론 3	31	226371	226390	1231
523807	GGTACATGGCTTTAAGTGG	인트론 3	53	227218	227237	1232
523808	AATATTGGTCAGGTTTAAGA	인트론 3	28	228018	228037	1233
523809	ATTTTCATCTCTTTCTTAGTT	인트론 3	45	228818	228837	1234
523810	CCAATGATGTTACTACTACT	인트론 3	89	229618	229637	1235
523811	GTTCCCCCAACCCCTTGGAA	인트론 3	28	230418	230437	1236
523812	TATAGGAAGTGAGATGTATG	인트론 3	46	231218	231237	1237
523813	ATTATTCTAGAAGAAGATT	인트론 3	12	232018	232037	1238
523814	ATCCCCCTAGAGCAATGGTC	인트론 3	79	232826	232845	1239
523815	GAGGCTCACATTGGGAAGAC	인트론 3	69	233626	233645	1240
523816	TACACAAATCCAAGGCAGAG	인트론 3	57	234447	234466	1241
523817	AGGAAGAGTGGGAGTGTTAC	인트론 3	35	235258	235277	1242
523818	GTCCTGACTAGGCATTTTG	인트론 3	43	236071	236090	1243
523819	AAGCTCAATTGCAGATGCTC	인트론 3	80	237676	237695	1244
523820	CTGTGAGTCCATTAAACCTC	인트론 3	81	244875	244894	1245
523821	TGAAATGTGGCTAGTGTGAC	인트론 3	51	245701	245720	1246
523822	AAAATATTGAAAGGCCCATC	인트론 3	68	246501	246520	1247
523823	AATGTCAATAGTGCCCTATT	인트론 3	48	247431	247450	1248
523824	ACAGTATATTCACTCAAGG	인트론 3	82	248231	248250	1249
523825	TGTCTATTAAAGTTTGTTC	인트론 3	45	250001	250020	1250
523826	TTCAAGTACTGTCATGAATA	인트론 3	47	251214	251233	1251
523827	TTTCTTTTCTTAAACTAAG	인트론 3	11	252041	252060	1252
523828	GTTTCTATTGTTGCCACCTT	인트론 3	70	252841	252860	1253
523829	AAGGCCACATATTATAGTAT	인트론 3	29	253698	253717	1254
523830	ACCTGAACATTAATTTCTT	인트론 3	19	255397	255416	1255
523831	GAATGGGCTGAGTAGTTGAA	인트론 3	47	256197	256216	1256
523832	TGATGAACATTGCTAATTTG	인트론 3	26	257018	257037	1257
523833	ATCTTGCCCTCGATGAAAGTT	인트론 3	17	257818	257837	1258
523834	TTAAGTGGCACAGCCATGAT	인트론 3	9	258774	258793	1259
523835	AATGAGTTAAGTTGGAACAC	인트론 3	25	261294	261313	1260
523836	TCCTTAGTAGAATGCCTGGA	인트론 3	57	263338	263357	1261
523837	TATGTAGAAAAATAAGCTGG	인트론 3	0	266514	266533	1262

[2035]

523838	GCCGAGGCAGGCACCTGAGT	인트론 3	43	267375	267394	1263
523839	TGGTACCTATATTGAGAGGT	인트론 4	46	269052	269071	1264
523840	TTAAGGAAAAATATAGTATA	인트론 4	7	269854	269873	1265
523841	TTATTTATGTGTCAGGGATG	인트론 4	28	270668	270687	1266
523842	CAAAAGTTAAGTGCTTTAGG	인트론 4	10	271468	271487	1267
523843	TTCATAGATGTCTAAGGAAT	인트론 4	32	273341	273360	1268
523844	ACCTGTGATTTACCTATTTTC	엑손 5- 인트론 5 접합	18	274185	274204	1269
523845	TGCCTAGAAAACCACATAAA	인트론 5	38	274985	275004	1270
523846	AAACATCCTCAAAGGTACCT	인트론 5	64	275808	275827	1271
523847	CTTCCCTGAGACACACACAT	인트론 5	35	276617	276636	1272
523848	CTTCTCAATCTTCTCATAC	인트론 5	33	278288	278307	1273
523849	TACCATTTTCCATTTAGTTT	엑손 6- 인트론 6 접합	7	279088	279107	1274
523850	ATTGGCATCTTTTTCAGTGG	인트론 6	34	279902	279921	1275
523851	TCAAGCTCACGTTTGGAGAC	인트론 6	36	280799	280818	1276
523852	AAATGAAATCAGTATGTTGA	인트론 6	0	281622	281641	1277
523853	TGATTTATCACAAAGGTGCT	인트론 6	29	282437	282456	1278
523854	AAAACAGTAGAAAAGATTAA	인트론 6	14	284073	284092	1279
523855	CTACATCACAGCAGTCAGAA	인트론 6	23	285187	285206	1280
523856	AAAAGATGTAAGTGTGACAT	인트론 6	28	286349 286919	286368 286938	1281
523857	TTACAAGAACTGCTAAAGGG	인트론 6	15	287151	287170	1282
523858	ATAAAGAAAAAGTTAACTGA	인트론 6	9	287982	288001	1283
523859	AGATAATATACTTCTTCTAT	인트론 6	4	288809	288828	1284
523860	CCTTCTTCACATGTAATTTG	엑손 7- 인트론 7 접합	19	290456	290475	1285
523861	TTTCTATGTAGCTTGTGGTT	인트론 7	30	291258	291277	1286
523862	AGGCAGAGTTTTTATTGATA	인트론 7	19	292058	292077	1287
523863	ATAGTCACCAGCCTAAGCCT	인트론 8	28	292858	292877	1288
523864	AGACTTTTAGCATGCTTGAC	인트론 8	56	293658	293677	1289
523865	TTTACAGCCCTACAGTTCTA	인트론 8	7	294464	294483	1290
523866	CCAGAGAACCTGACTCCAAA	인트론 8	6	295330	295349	1291
523867	CAGAAGAAAATATTAGACAG	인트론 8	10	296993	297012	1292

[2036]

[2037] 표 140

[2038] 서열 번호: 2의 인트론 3 내지 8을 표적화하는 5-10-5 MOE 갭머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열	표적 영역	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	서열 번호

[2039]

532531	TATTATACTTCTAAATCCC	인트론 3	70	236716	236735	1293
532532	TAAAAGCAAGAAAAAGGAAC	인트론 3	52	236889	236908	1294
532533	CCTAATTTATATGAACAAAC	인트론 3	56	237177	237196	1295
532534	TGCAATGCCTTAGCCTAAAA	인트론 3	86	238087	238106	1296
532535	CACCACCATTATTACACTAC	인트론 3	75	238186	238205	1297
532536	AAATAAATCAGATTATTATA	인트론 3	52	238242	238261	1298
532537	CTTAGATCTGTGCTGTCCAA	인트론 3	81	245758	245777	1299
532538	GTTAGTGTTAGATTCTTTGA	인트론 3	67	246152	246171	1300
532539	CATGCTCACGGCTGTGTTAC	인트론 3	66	246248	246267	1301
532540	CCCATCAAATACTGAGTTCT	인트론 3	86	246487	246506	1302
532541	GAAAGTAGTGATTAATGAGA	인트론 3	38	247012	247031	1303
532542	ATTAATCAACAAGTGGCATT	인트론 3	72	247203	247222	1304
532543	TTTAATTTTAGGGTTTAGAG	인트론 3	48	248344	248363	1305
532544	CTTGCTACCACAGGCCTT	인트론 3	69	248694	248713	1306
532545	ACCACTGACTTATATCATT	인트론 3	58	248743	248762	1307
532546	TTCCCCATTGCTAATTTTGT	인트론 3	48	251601	251620	1308
532547	TCCTGAAACTTAGTAGCTGG	인트론 3	83	253147	253166	1309
532548	TGCTTAAAAAGGAATAAAA	인트론 3	52	253785	253804	1310
532549	CCTATAATAAAGTATTGTCT	인트론 3	70	253800	253819	1311
532550	ATGTAAAATGGTATAGCTAC	인트론 3	50	254040	254059	1312
532551	AACCCTCACACACTTCTGTT	인트론 3	71	254064	254083	1313
532552	ATTCTGCATAAGCAGTGT	인트론 3	53	254246	254265	1314
532553	TTACTACCCTGAAGAAGAAC	인트론 3	35	254314	254333	1315
532554	AAGACCTATAACTTACTACC	인트론 3	49	254326	254345	1316
532555	TTTACAAGATTTACTTGGT	인트론 3	77	254641	254660	1317
532556	CAGTTGTGATTGTCAACCTA	인트론 3	77	257073	257092	1318
532557	AATCTTGCCTCGATGAAAGT	인트론 3	57	257819	257838	1319
532558	TGGCCTAAATGTATCAGTTA	인트론 3	66	259157	259176	1320
532559	AGGCTTTGGGTAAAACTTT	인트론 3	67	259184	259203	1321
532560	TATGATTTTAAAGATTAAA	인트론 3	20	261419	261438	1322
532561	GTACAGTGAAAAAGATGTGT	인트론 3	56	263666	263685	1323
532562	GACAGGTATGAAGCAAAACA	인트론 3	64	267033	267052	1324
532563	TGAGCTGAGGGTCTTTGCCG	인트론 3	61	267391	267410	1325
532564	AGGCTGAGTTGTACACAAAC	인트론 4	52	269422	269441	1326
532565	ATGAGGAGGCTGAGTTGTAC	인트론 4	43	269428	269447	1327
532566	TCATAAAGTGGGCCAGCTT	인트론 4	70	270044	270063	1328
532567	ACTCCTAATCCCTCAGTTT	인트론 4	62	270492	270511	1329
532568	TTTACATGCAAGGAGCTGAG	인트론 4	61	271047	271066	1330
532569	TAATGCCCTTCTCCCTACT	인트론 4	60	271215	271234	1331
532570	CCTGTTTAGATTATCCCAAA	인트론 4	62	271763	271782	1332
532571	CATGATTCACAGAATTTCTC	인트론 4	56	271831	271850	1333
532572	AGTTAGAAAACCTCAAAGTAT	인트론 4	2	271915	271934	1334
532573	TCAAATGTACTTAGCATAAG	인트론 4	9	271947	271966	1335

[2040]

532574	ATATCAAATGTACTTAGCAT	인트론 4	59	271950	271969	1336
532575	AAAGTTCAGAAGAGGGAATG	인트론 4	51	273233	273252	1337
532576	AATTCCTCATCTGAGTAGTTT	인트론 4	56	273440	273459	1338
532577	GTCCCTTAATTCAGGCTAA	인트론 4	31	273471	273490	1339
532578	CTATGTCAAATGAAACAAAA	인트론 5	38	274205	274224	1340
532579	TGATTATGCTTTGTGATAAA	인트론 5	42	274624	274643	1341
532580	TCCAGCTGACTAGGAGGGCT	인트론 5	7	275732	275751	1342
532581	CATACCACTCTCCTCGCTCA	인트론 5	0	276738	276757	1343
532582	ATATAACAGAATCCAACCAT	인트론 5	47	277045	277064	1344
				278361	278380	
532583	TGCAAAATGGCCAAACTACA	인트론 5	56	277577	277596	1345
532584	TCTTCCTAGCCACATGTGAT	인트론 5	32	278227	278246	1346
532585	TACCATGCTCTCTAATTGCC	인트론 6	47	279624	279643	1347
532586	AGTGATCTGTGCCAGGCTGC	인트론 6	65	279848	279867	1348
532587	AAGTTACAGAACAGATATCT	인트론 6	61	280012	280031	1349
532588	GTATTGTGAAAATAGTACTG	인트론 6	45	280226	280245	1350
532589	AAACACTATCAAGCTCACGG	인트론 6	54	280807	280826	1351
532590	TTCAAGAAAAGTCTTCAAAT	인트론 6	24	280831	280850	1352
532591	GGATCATTTCCCATGTCATG	인트론 6	52	280982	281001	1353
532592	ATATTATTAAGAAAAAATG	인트론 6	4	281422	281441	1354
532593	CTCCCATGTTCTTACTTAT	인트론 6	49	281587	281606	1355
532594	CATGACATTGGTTTGGGCAA	인트론 6	43	282229	282248	1356
532595	AATGTTGTTGGGAAAATTGG	인트론 6	42	282383	282402	1357
532596	AGCTGCAGGATACAAAGTCA	인트론 6	49	282986	283005	1358
532597	ATATCCTTTCATGATAAAAA	인트론 6	31	283354	283373	1359
532598	ATGGGCTAATATCTCTGATA	인트론 6	50	283590	283609	1360
532599	ACATTACTAATAATTAGAGA	인트론 6	0	285236	285255	1361
532600	ATAAAAACATATGAAAGTAT	인트론 6	12	287093	287112	1362
532601	TTCTGAATTAATCTATTAG	인트론 6	16	287408	287427	1363
532602	TTACATTTTTCGCAAATTAT	인트론 6	31	287472	287491	1364
532603	TGAACAGTTGATTAACAAAG	인트론 6	15	287887	287906	1365
532604	AAGTTATTGGTTTACTAGAT	인트론 6	0	288598	288617	1366
532605	TTGGAAGAGGTCCTAGAAAA	인트론 6	24	289808	289827	1367
532606	CATGACAGAACTTCTTAGA	인트론 7	25	292035	292054	1368
532607	CCATACTTGCTGACAAATAT	인트론 8	39	294389	294408	1369

[2041]

[2042]

실시예 115: MOE 캡머에 의한 Hep3B 세포 내에서의 인간 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2043]

GHR mRNA의 유의미한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각 실험에 대한 결과는 하기 나타난 별개의 표에서 제시된다. 하기 표에서 명시된 바와 같이, 세포를 웰당 20,000개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 0.625 μ M, 1.25 μ M, 2.50 μ M, 5.00 μ M 및 10.00 μ M 농도로 전기천공을 사용하여 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 mRNA 수준을 측정하기 위하여 사용하였다. RIBOGREEN[®]에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2044]

각각의 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)를 하기 표에 또한 제시하였다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2045]

표 141

ISIS 번호	0.625 μ M	1.250 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
523271	41	61	73	86	92	0.8
523274	20	36	64	80	92	1.8
523324	35	45	68	91	90	1.2

[2046]

[2047] 표 142

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523604	21	42	68	58	86	2.0
523577	6	22	56	66	91	2.7
523614	14	44	61	84	87	1.9
523564	4	26	48	67	86	2.8
523633	30	43	71	82	84	1.4
523571	2	9	38	55	82	3.9

[2048]

[2049] 표 143

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523570	25	50	64	77	88	1.5
523592	27	42	59	79	88	1.7
523595	21	50	62	76	90	1.6
523596	36	47	62	75	77	1.4
523607	49	62	71	82	84	0.5
523615	20	49	63	83	91	1.6
523630	4	28	54	79	78	2.6
523661	4	34	48	73	79	2.7

[2050]

523665	4	28	54	73	79	2.7
523687	30	56	61	78	81	1.4
523711	42	66	78	94	95	0.7
523712	6	37	60	72	89	2.3
523713	4	32	55	72	85	2.5
523714	59	75	88	95	97	0.2

[2051]

[2052] 표 144

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523655	26	33	60	67	78	2.1
523656	19	33	45	69	87	2.4
523658	0	42	62	67	79	3.1
523715	78	90	92	93	95	<0.6
523718	30	46	67	84	92	1.4
523723	56	69	83	92	94	0.3
523725	45	64	79	89	95	0.6
523726	32	48	77	88	89	1.2
523736	0	64	75	90	96	1.5
523747	48	64	80	91	92	0.6
523758	25	39	61	74	84	1.9
523766	7	37	66	81	93	2.0
523776	26	54	72	78	83	1.3
523789	62	68	81	85	90	0.2

[2053]

[2054] 표 145

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523719	24	46	65	84	93	1.5
523720	18	49	72	85	93	1.5
523724	43	61	77	91	91	0.7
523735	8	42	63	81	93	2.0
523740	37	58	72	83	88	1.0
523752	9	29	52	72	86	2.5
523763	8	32	57	70	80	2.6
523764	43	52	67	77	79	0.9
523765	24	48	62	88	4	1.5
523767	49	62	67	72	82	0.6
523772	29	39	54	62	61	2.7
523774	28	59	63	88	91	1.2
523778	25	32	63	78	84	1.9
523783	0	22	53	72	88	2.8

[2055]

[2056] 표 146

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532151	57	69	76	85	88	<0.6
532153	23	43	54	80	86	1.8
532158	46	58	81	87	87	0.6
532160	17	26	55	76	92	2.2
532162	14	46	71	83	93	1.7
532164	37	76	82	90	93	0.6
532171	41	81	67	81	83	<0.6
532181	56	81	84	89	93	0.2
532186	26	65	75	83	91	1.1
532188	51	68	80	89	93	<0.6
532189	24	31	52	75	86	2.1
532197	0	40	66	85	93	2.1
532199	24	37	50	73	87	2.1
532222	12	41	67	84	94	1.8

[2057]

[2058] 표 147

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532175	41	54	76	84	89	0.9
532223	53	69	75	88	94	<0.6
532235	43	58	67	77	82	0.8
532241	39	53	62	73	87	1.2
532248	49	65	72	85	93	0.6
532254	52	62	85	87	92	<0.6
532300	20	29	49	66	78	2.7
532304	26	39	66	78	90	1.7
532316	41	66	76	86	94	0.7
532395	32	56	84	93	97	1.0
532401	47	80	92	96	98	<0.6
532411	73	90	94	97	98	<0.6
532420	38	49	82	85	97	1.0
532436	37	58	75	90	96	0.9

[2059]

[2060] 표 148

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532410	66	83	92	94	97	<0.6
532468	45	68	78	93	94	0.6
532469	0	17	56	76	92	2.8
532470	10	34	62	84	94	2.0
532475	13	36	52	64	87	2.5
532476	34	64	73	79	93	0.9
532480	28	54	67	78	87	1.4
532482	21	39	69	83	92	1.7
532490	42	60	68	84	93	0.9
532500	37	50	63	81	87	1.2
532506	13	41	66	75	89	1.9
532507	47	59	71	86	89	0.7
532508	0	31	73	83	89	2.2
532526	31	56	78	79	88	1.1

[2061]

[2062] 표 149

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532495	59	74	81	87	95	<0.6
532501	49	53	71	83	84	0.7
532534	53	75	85	91	97	<0.6
532535	0	34	61	84	92	2.6
532537	49	67	80	90	94	<0.6
532540	59	70	87	93	95	<0.6
532547	57	71	81	91	92	<0.6
532555	48	36	61	72	85	1.3
532556	33	57	67	86	90	1.1

[2063]

[2064] 표 150

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523421	32	57	81	82	88	1.0
533006	46	43	69	83	91	1.0
533121	53	75	75	88	93	<0.6
533122	65	77	82	90	93	<0.6
533123	39	71	84	91	95	0.6
533125	49	61	81	85	91	0.6

[2065]

533131	3	57	59	82	90	1.9
533136	32	65	62	81	88	1.1
533139	13	51	72	90	94	1.5
533140	36	66	39	87	92	1.2
533153	50	65	83	89	90	<0.6
533156	43	64	74	85	90	0.7
533160	57	80	87	91	95	<0.6
533161	54	62	81	89	92	<0.6

[2066]

[2067] 표 151

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533234	50	70	86	93	95	<0.6
533237	5	45	63	84	93	1.9
533233	43	55	76	90	95	0.8
533179	31	63	75	87	87	1.0
533178	53	67	76	89	94	<0.6
533187	5	15	53	79	86	2.7
533188	49	68	83	89	94	<0.6
533271	45	66	85	92	94	0.6
533134	22	45	64	81	89	1.6
533258	52	72	88	93	95	<0.6
533235	50	54	75	82	90	0.7
533262	23	54	78	91	96	1.2
533189	48	66	78	82	88	<0.6
533193	38	53	72	77	91	1.0

[2068]

[2069] 표 152

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533259	63	78	84	90	92	<0.6
533291	25	57	75	86	96	1.2
533256	67	76	90	95	95	<0.6
533269	42	75	82	94	97	0.6
533265	67	78	91	95	97	<0.6
533318	16	45	77	87	95	1.5
533257	55	84	91	96	96	<0.6
533280	34	62	80	91	91	0.9
533301	52	77	84	93	96	<0.6
533316	41	50	79	93	94	0.9
533270	62	71	88	94	97	<0.6

[2070]

533330	46	76	93	97	98	<0.6
533317	55	60	82	87	96	<0.6
533315	39	56	82	87	93	0.9

[2071]

[2072] 표 153

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533364	71	77	92	90	94	<0.6
533925	26	55	61	85	91	1.4
533326	54	77	80	93	95	<0.6
533916	18	62	69	83	93	1.4
533328	52	68	89	94	98	<0.6
533932	42	49	80	86	92	0.9
533352	42	82	88	93	94	<0.6
533917	20	37	57	78	84	2.0
533331	54	83	89	93	96	<0.6
533936	21	46	73	84	88	1.5
533329	56	73	84	92	98	<0.6
533937	26	32	79	86	94	1.5
533908	58	66	81	88	94	<0.6
533898	61	64	84	90	92	<0.6

[2073]

[2074] 표 154

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539371	32	41	82	92	98	1.2
539382	18	58	74	91	97	1.3
539392	34	59	79	94	96	0.9
539398	31	53	89	94	98	1.0
539399	31	72	87	95	97	0.8
539400	36	60	79	93	97	0.9
539405	33	58	74	91	94	1.0
539412	23	61	80	93	95	1.1
539413	53	75	86	92	96	<0.6
539415	47	62	84	91	96	0.6
539416	61	85	94	97	96	<0.6
539430	24	48	68	80	93	1.5
539431	14	40	71	89	95	1.7
539433	46	67	74	92	95	0.6

[2075]

[2076] 실시예 116: MOE 캡머에 의한 Hep3B 세포 내에서의 인간 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2077]

GHR mRNA의 유의미한 *시험관내* 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각 실험에 대한 결과는 하기 나타난 별개의 표에서 제시된다. 하기 표에서 명시된 바와 같이, 세포를 웰당 20,000개 세포의 밀도로 플레이트팅하고, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 0.3125 μM, 0.625 μM, 1.25 μM, 2.50 μM, 5.00 μM 및 10.00 μM 농도로 전기천공을 사용하여 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 mRNA 수준을 측정하기 위하여 사용하였다. RIBOGREEN[®]에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2078]

각각의 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)를 하기 표에 또한 제시하였다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2079] 표 155

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523814	0	24	48	52	68	82	2.2
523805	13	29	55	0	79	85	1.5
523822	0	19	26	41	65	85	2.8
523820	0	19	29	58	74	86	2.3
523815	3	6	19	37	45	71	4.8
523828	12	19	32	51	64	74	2.7
523801	3	9	31	43	59	76	3.3
523824	12	28	44	63	77	85	1.7
523794	13	21	30	51	66	78	2.5
523810	15	34	55	72	78	86	1.3
523819	0	24	40	60	66	75	2.4

[2080]

[2081] 표 156

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539302	31	56	80	92	97	98	0.5
539314	16	28	49	69	85	95	1.3
539319	8	30	45	71	90	94	1.4
539320	11	42	64	83	92	95	1.0
539321	25	48	64	82	95	97	0.8

[2082]

539322	19	34	58	72	90	96	1.1
539331	7	14	46	69	88	96	1.6
539355	28	35	67	89	96	98	0.8
539358	12	39	56	80	93	98	1.1
539359	15	23	58	77	93	98	1.2

[2083]

[2084] 표 157

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539318	23	21	56	73	88	94	1.2
539325	14	26	38	74	92	98	1.4
539339	18	23	58	83	92	98	1.1
539341	17	29	62	84	94	95	1.0
539342	20	31	43	71	90	95	1.2
539352	15	23	41	61	89	95	1.5
539356	24	46	62	83	90	97	0.8
539361	37	42	73	88	96	98	0.6
539379	53	66	83	96	96	98	0.2
539380	52	77	91	97	97	99	0.1
539383	34	61	71	89	98	98	0.5

[2085]

[2086] 표 158

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539360	45	60	81	94	97	98	0.3
539362	21	36	72	90	98	99	0.8
539375	23	36	66	85	95	99	0.9
539376	26	35	58	82	95	99	0.9
539377	29	31	43	64	85	89	1.3
539378	37	59	81	93	97	98	0.4
539389	34	61	61	87	95	97	0.5
539401	34	52	63	84	92	95	0.6
539403	52	73	83	94	97	98	0.1
539404	22	55	74	88	94	96	0.6
539432	32	50	75	86	94	96	0.6

[2087]

[2088] 실시예 117: MOE 갭머에 의한 Hep3B 세포 내에서의 인간 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2089]

GHR mRNA의 유의미한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 갭머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각 실험에 대한 결과는 하기 나타난 별개의 표에서 제시된다. 하기 표에서 명시된 바와 같이, 세포를 웰당 20,000개 세포의 밀도로 플레이트팅하고, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 0.625 μM, 1.25 μM, 2.50 μM, 5.00 μM 및 10.00 μM 농도로 전기천공을 사용하여 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 mRNA 수준을 측정하기 위하여 사용하였다. RIBOGREEN[®]에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2090]

각각의 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)를 하기 표에 또한 제시하였다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2091] 표 159

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523271	26	41	80	89	94	1.4
523274	13	35	63	85	95	1.9
523324	26	40	64	88	95	1.6
523577	27	50	72	87	95	1.3
523604	49	66	74	81	87	0.5
523614	43	54	82	92	89	0.8

[2092]

[2093] 표 160

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523564	16	48	69	75	91	1.7
523570	24	52	65	71	88	1.6
523592	6	31	52	65	81	2.8
523595	13	49	60	79	92	1.8
523596	20	49	62	71	75	1.9
523607	38	63	66	74	76	0.8
523615	17	48	60	80	92	1.8
523630	19	42	42	67	80	2.5
523633	41	69	78	79	80	0.6
523665	16	45	56	71	80	2.1
523687	37	59	73	75	78	0.9
523711	33	63	78	91	93	0.9
523712	13	36	61	78	87	2.1
523714	63	85	91	96	96	<0.6

[2094]

[2095] 표 161

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523655	28	42	57	74	76	1.9
523656	33	43	53	74	88	1.7
523661	29	29	66	79	82	1.9
523713	35	45	64	83	87	1.3
523715	83	86	92	93	94	<0.6
523718	27	52	69	84	95	1.3
523723	65	74	86	85	94	<0.6
523725	37	63	78	78	92	0.8
523726	43	57	72	86	89	0.8
523736	39	65	80	88	95	0.8
523747	51	71	83	86	93	<0.6
523766	30	50	70	82	89	1.3
523776	45	59	67	79	84	0.7
523789	63	75	76	83	83	<0.6

[2096]

[2097] 표 162

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523719	18	40	56	73	83	2.1
523720	36	46	59	64	89	1.5
523724	44	60	75	81	87	0.7
523735	11	40	60	78	84	2.1
523740	17	47	61	80	81	1.8
523752	25	31	38	70	84	2.5
523758	23	48	58	72	80	1.8
523763	2	24	48	64	75	3.3
523764	22	49	45	73	75	2.1
523765	42	40	57	79	87	1.4
523767	43	53	56	69	79	1.2
523774	36	52	71	81	89	1.1
523778	15	45	59	75	79	2.0
523783	5	30	48	66	83	2.9

[2098]

[2099] 표 163

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532151	40	45	64	71	82	1.3
532158	28	47	63	70	87	1.6
532164	36	47	64	75	89	1.3
532171	35	47	50	69	89	1.6
532175	27	38	43	75	87	2.1
532181	21	56	63	69	80	1.7
532186	28	49	62	73	91	1.5
532188	40	52	73	75	90	1.0
532223	22	34	53	71	90	2.2
532235	35	31	48	68	73	2.3
532241	6	24	29	51	72	4.5
532248	19	37	47	73	84	2.3
532254	56	56	72	85	90	0.5
532316	32	55	50	78	90	1.5

[2100]

[2101] 표 164

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
532304	44	57	68	78	73	0.7
532395	47	62	82	91	96	0.6
532401	70	83	91	94	96	<0.6
532410	56	71	85	90	96	<0.6
532411	88	93	96	97	98	<0.6
532420	61	67	82	85	96	<0.6
532436	48	49	77	90	97	0.8
532468	42	67	82	89	94	0.6
532476	32	58	75	84	90	1.1
532482	5	26	56	71	87	2.6
532490	18	47	55	69	86	2.0
532501	4	22	43	59	77	3.5
532507	39	63	66	83	89	0.9
532526	30	48	67	82	88	1.4

[2102]

[2103] 표 165

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533121	59	67	78	83	87	0.2
533122	48	73	78	84	90	0.4

[2104]

533125	47	61	74	89	89	0.6
533136	5	25	58	79	90	2.4
533156	37	48	69	77	87	1.2
533161	28	67	77	89	90	1.0
533178	30	60	72	90	92	1.1
533179	37	66	76	76	87	0.8
533188	32	64	74	80	90	1.0
533189	49	66	77	81	81	0.4
533193	26	48	69	75	85	1.5
533233	39	60	59	84	93	1.0
533234	45	69	84	91	94	0.5
533235	28	49	69	82	90	1.4

[2105]

[2106] 표 166

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533256	47	72	86	90	94	<0.6
533257	63	77	88	91	96	<0.6
533258	66	81	88	95	95	<0.6
533259	48	70	84	90	93	<0.6
533262	44	66	79	90	96	0.7
533265	59	74	85	93	96	<0.6
533269	25	55	74	86	87	1.2
533270	34	59	73	86	95	1.0
533271	63	82	88	92	92	<0.6
533291	14	46	64	84	89	1.8
533301	49	61	75	83	91	0.6
533315	22	39	73	76	91	1.7
533317	26	53	68	85	94	1.3
533318	29	40	46	77	91	1.9

[2107]

[2108] 표 167

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
533280	58	64	77	82	87	0.3
533316	35	55	68	87	91	1.1
533326	34	68	76	89	96	0.8
533328	54	55	79	83	92	0.5
533329	46	62	72	83	95	0.7
533330	56	75	83	91	94	0.3
533331	54	61	80	86	89	0.4

[2109]

533352	54	62	79	83	89	0.4
533364	52	73	83	91	94	0.4
533898	17	47	63	78	87	1.8
533908	35	58	74	82	87	1
533916	22	46	72	78	88	1.6
533932	51	62	70	79	80	0.5
533937	20	40	61	79	85	1.9

[2110]

[2111] 실시예 118: MOE 캡머에 의한 Hep3B 세포 내에서의 인간 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2112] GHR mRNA의 유의미한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각 실험에 대한 결과는 하기 나타난 별개의 표에서 제시된다. 하기 표에서 명시된 바와 같이, 세포를 웰당 20,000개 세포의 밀도로 플레이트팅하고, 안티센스 올리고뉴클레오티드의 0.3125 μM, 0.625 μM, 1.25 μM, 2.50 μM, 5.00 μM 및 10.00 μM 농도로 전기천공을 사용하여 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 mRNA 수준을 측정하기 위하여 사용하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2113] 각각의 올리고뉴클레오티드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)를 하기 표에 또한 제시하였다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2114] 표 168

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523577	0	16	33	59	72	94	2.2
523633	15	33	66	73	82	86	1.1
523764	11	33	50	68	78	83	1.5
523794	12	30	33	56	76	82	1.9
523805	21	48	66	78	85	92	0.8
523810	18	36	61	80	89	90	1.0
523814	13	35	52	67	81	88	1.3
523819	11	30	57	72	81	89	1.3
523820	0	15	43	61	84	92	1.8
523824	21	27	59	72	84	90	1.2

[2115]

[2116] 표 169

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539302	34	41	56	83	83	96	0.8
539321	30	32	76	73	80	94	0.8
539322	22	36	57	72	78	94	1.1
539355	23	42	48	72	71	88	1.2
539359	21	38	48	73	78	92	1.2
539320	14	32	53	72	82	91	1.3
539341	3	19	35	56	78	89	2.0
539342	6	18	33	51	70	83	2.3
539356	0	0	21	45	73	94	2.7
539358	0	15	23	50	52	91	2.9

[2117]

[2118] 표 170

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539339	22	37	52	77	90	92	1.0
539360	28	49	72	82	95	97	0.7
539361	36	56	75	86	95	98	0.5
539362	24	26	63	77	91	97	1.0
539375	21	29	39	63	77	91	1.5
539378	8	42	64	85	92	97	1.0
539379	43	59	80	89	96	98	0.3
539380	61	73	90	95	98	98	0.1
539383	30	49	75	87	97	98	0.6
539403	48	55	75	85	94	96	0.3
539432	36	42	69	79	88	95	0.7

[2119]

표 171

ISIS 번호	0.3125 μM	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539376	34	46	62	82	94	98	0.7
539389	53	58	78	86	94	97	0.2
539392	1	19	26	68	81	94	1.9
539399	27	52	65	78	92	98	0.7
539400	7	26	43	59	88	95	1.6
539401	32	39	77	90	92	95	0.6
539404	22	59	77	87	93	95	0.6
539413	16	33	53	82	86	96	1.1
539415	4	44	56	74	81	94	1.2

539416	37	61	70	85	92	95	0.4
539433	31	52	70	85	87	94	0.6

실시예 119: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머에 의한, Hep3B 세포 내 인간 성장 호르몬 수용체의 안티센스 억제

추가된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 (GHR) 핵산을 표적화하도록 설계되었으며, 시험관 내에서 GHR mRNA에 대한 그들의 효과에 대해서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과가 하기에 나타난 별도의 표에 제시되어 있다. 웰당 20,000 세포의 밀도로 배양된 Hep3B 세포를 전기천공을 사용하여 5,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 24 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 분리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

하기 표에서 새로이 설계된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머로서 설계하였다. 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 올리고뉴클레오타이드는, 길이가 16개 뉴클레오타이드이며, 여기서 뉴클레오타이드는 MOE 당 변형, (S)-cEt 당 변형, 또는 데옥시 변형을 갖는다. '화학' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 개시한다. 'k'는 (S)-cEt 당 변형이고; 'd'는 데옥시리보스를 나타내며; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트(P=S) 연결이다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 5'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. "정지 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 3'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. 하기 표에 열거된 각각의 캡머는 본원에 개시된 서열 번호: 1과 같이 지정된 인간 GHR mRNA (유전자은행 수탁 번호 NM_000163.4) 또는 서열 번호: 2와 같이 지정된 인간 GHR 게놈 서열 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)에 표적화된다. 'n/a'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 갖는 특정 유전자 서열을 표적화하지 않는다는 것이다. 특정 표 내의 표적 유전자에 대한 서열 정렬이 나타나지 않을 경우, 상기 표에 제시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느것도 상기 표적 유전자와 100% 상보성을 갖고 배열되지 않는다는 것이 이해된다.

표 172

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddskk	84	156891	1370
541263	164	인트론 1	CCGAGCTTCGCCTCTG	eekdddddskk	89	3040	1371
541264	167	인트론 1	CCTCCGAGCTTCGCCT	eekdddddskk	90	3043	1372
541265	170	접합 2개 엑손에 걸침	GGACCTCCGAGCTTCG	eekdddddskk	89	n/a	1373
541266	176	접합 2개 엑손에 걸침	CCTGTAGGACCTCCGA	eekdddddskk	83	n/a	1374
541268	214	엑손 2	CCAGTGCCAAGGTCAA	eekdddddskk	87	144998	1375
541269	226	엑손 2	CACTTGATCCTGCCAG	eekdddddskk	67	145010	1376
541270	244	엑손 2	CACCTCCAGAAAAAGC	eekdddddskk	34	145028	1377
541278	365	엑손 4/인트론 3	GTCTCTCGCTCAGGTG	eekdddddskk	77	268028	1378
541279	368	엑손 4/인트론 3	AAAGTCTCTCGCTCAG	eekdddddskk	76	268031	1379
541280	373	엑손 4/인트론 3	ATGAAAAAGTCTCTCG	eekdddddskk	66	268036	1380
541283	445	엑손 2-엑손 3 접합	TCCTTCTGGTATAGAA	eekdddddskk	37	n/a	1381
541288	554	엑손 5	CAATAAGGTATCCAGA	eekdddddskk	49	274114	1382
541289	561	엑손 5	CTTGATACAATAAGGT	eekdddddskk	66	274121	1383
541290	569	엑손 5	CTAGTTAGCTTGATAC	eekdddddskk	61	274129	1384
541293	628	엑손 3-엑손 4 접합	GATCTGGTTGCACTAT	eekdddddskk	57	n/a	1385
541294	639	엑손 6	GGCAATGGGTGGATCT	eekdddddskk	38	278933	1386
541295	648	엑손 6	CCAGTTGAGGGCAATG	eekdddddskk	67	278942	1387
541296	654	엑손 6	TAAAGTCCAGTTGAGG	eekdddddskk	43	278948	1388
541301	924	엑손 7	TACATAGAGCACCTCA	eekdddddskk	86	290422	1389
541302	927	엑손 7	TGTTACATAGAGCACC	eekdddddskk	78	290425	1390
541303	930	엑손 7	AAGTGTACATAGAGC	eekdddddskk	59	290428	1391
541304	958	엑손 7	CTTCACATGTAAATTG	eekdddddskk	26	290456	1392
541305	981	엑손 8	GAGCCATGGAAAGTAG	eekdddddskk	66	292535	1393
541310	1127	엑손 8-엑손 8 접합	CCTTCCTTGAGGAGAT	eekdddddskk	26	n/a	1394
541320	1317	엑손 10	CTTCACCCCTAGGTTA	eekdddddskk	38	297734	1395
541321	1322	엑손 10	CCATCCTTCACCCCTA	eekdddddskk	81	297739	1396
541322	1326	엑손 10	GTCGCATCCTTCACC	eekdddddskk	79	297743	1397
541323	1331	엑손 10	CCAGAGTCGCCATCCT	eekdddddskk	64	297748	1398
541325	1420	엑손 10	GTGGCTGAGCAACCTC	eekdddddskk	79	297837	1399

541326	1434	엑손 10	CCCTTTAACCTCTGT	eekdddddskk	67	297851	1400
541331	1492	엑손 10	CATCATGATAAGGTGA	eekdddddskk	16	297909	1401
541332	1526	엑손 10	TGGATAACACTGGGCT	eekdddddskk	30	297943	1402
541333	1532	엑손 10	TCTGCTTGATAACAC	eekdddddskk	63	297949	1403
541335	1597	엑손 10	GAATATGGGCAGCTTG	eekdddddskk	33	298014	1404
541336	1601	엑손 10	AGCTGAATATGGGCAG	eekdddddskk	34	298018	1405
541337	1607	엑손 10	TTGCTTAGCTGAATAT	eekdddddskk	39	298024	1406
541338	1611	엑손 10	TGGATTGCTTAGCTGA	eekdddddskk	79	298028	1407
541339	1614	엑손 10	ACTTGATTGCTTAGC	eekdddddskk	73	298031	1408

실시에 120: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머에 의한, Hep3B 세포 내 인간 성장 호르몬 수용체의 안티센스 억제

추가로 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 성장 호르몬 수용체 (GHR) 핵산을 표적화하도록 설계되었으며, 시험관내에서 GHR mRNA에 대한 그들의 효과에 대해서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과가 하기에 나타난 별도의 표에 제시되어 있다. 웰당 20,000 세포의 밀도로 배양된 Hep3B 세포를 전기천공을 사용하여 4,500 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 24 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

하기 표에서 새로이 설계된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머로서 설계하였다. 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 올리고뉴클레오타이드는, 길이가 16개 뉴클레오타이드이며, 여기서 뉴클레오타이드는 MOE 당 변형, (S)-cEt 당 변형, 또는 데옥시 변형을 갖는다. '화학' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 개시한다. 'k'는 (S)-cEt 당 변형이고; 'd'는 데옥시리보스를 나타내며; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트(P=S) 연결이다. 각각의 캡머 전체에 걸쳐 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 5'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. "정지 부위"는, 캡머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 3'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. 하기 표에 열거된 각각의 캡머는 본원에 개시된 서열 번호: 1과 같이 지정된 인간 GHR mRNA (유전자은행

수탁 번호 NM_000163.4) 또는 서열 번호: 2와 같이 지정된 인간 GHR 게놈 서열 (뉴클레오타이드 42411001 내지 42714000로부터 절단된 유전자 은행 수탁 번호 NT_006576.16)에 표적화된다. 'n/a'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 갖는 특정 유전자 서열을 표적화하지 않는다는 것이다. 특정 표 내의 표적 유전자에 대한 서열 정렬이 나타나지 않을 경우, 상기 표에 제시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느것도 상기 표적 유전자와 100% 상보성을 갖고 배열되지 않는다는 것이 이해된다. 표 175의 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1 또는 2를 표적화하지 않으나, 대신 하기에 표적화된다: 변이체 유전자 서열 번호: 4 (유전자은행 수탁번호 DR006395.1) 및/또는 서열 번호: 7 (유전자은행 수탁 번호 AA398260.1).

표 173

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGTTTGTCAATCCT	eekeeeeeeeekke	86	156891	1370
541340	1619	엑손 10	AGTGAACCTGGATTGC	eekeeeeeeeekke	73	298036	1409
541341	1641	엑손 10	GGCATAAAAGTCGATG	eekeeeeeeeekke	41	298058	1410
541342	1644	엑손 10	CTGGGCATAAAAGTCG	eekeeeeeeeekke	33	298061	1411
541343	1683	엑손 10	GGAAAGGACCACACTA	eekeeeeeeeekke	34	298100	1412
541344	1746	엑손 10	GAGTGAGACCATTTC	eekeeeeeeeekke	65	298163	1413
541345	1827	엑손 10	GATGTGAGGAGCCACA	eekeeeeeeeekke	54	298244	1414
541346	1830	엑손 10	CTTGATGTGAGGAGCC	eekeeeeeeeekke	70	298247	1415
541347	1835	엑손 10	TCAACCTTGATGTGAG	eekeeeeeeeekke	38	298252	1416
541348	1839	엑손 10	TGATTCAACCTTGATG	eekeeeeeeeekke	39	298256	1417
541349	1842	엑손 10	GTGTGATTCAACCTTG	eekeeeeeeeekke	74	298259	1418
541350	1845	엑손 10	TATGTGTGATTCAACC	eekeeeeeeeekke	58	298262	1419
541351	1949	엑손 10	GGCATCTCAGAACCTG	eekeeeeeeeekke	41	298366	1420
541352	1965	엑손 10	GGTATAGTCTGGGACA	eekeeeeeeeekke	18	298382	1421
541353	1969	엑손 10	TGGAGGTATAGTCTGG	eekeeeeeeeekke	17	298386	1422
541354	1972	엑손 10	GAATGGAGGTATAGTC	eekeeeeeeeekke	0	298389	1423
541355	1975	엑손 10	TATGAATGGAGGTATA	eekeeeeeeeekke	0	298392	1424
541356	1978	엑손 10	CTATATGAATGGAGGT	eekeeeeeeeekke	30	298395	1425
541357	1981	엑손 10	GTACTATATGAATGGA	eekeeeeeeeekke	43	298398	1426
541358	1987	엑손 10	GGGACTGTACTATATG	eekeeeeeeeekke	12	298404	1427
541369	2306	엑손 10	TTACATTGCACAATAG	eekeeeeeeeekke	21	298723	1428
541373	2667	엑손 10	TAGCCATGCTTGAAGT	eekeeeeeeeekke	34	299084	1429
541374	2686	엑손 10	TGTGTAGTGTAATATA	eekeeeeeeeekke	10	299103	1430
541375	2690	엑손 10	ACAGTGTGTAGTGTA	eekeeeeeeeekke	82	299107	1431
541376	2697	엑손 10	GCAGTACACAGTGTGT	eekeeeeeeeekke	46	299114	1432
541377	2700	엑손 10	ACTGCAGTACACAGTG	eekeeeeeeeekke	32	299117	1433
541378	2740	엑손 10	TTAGACTGTAGTTGCT	eekeeeeeeeekke	25	299157	1434
541379	2746	엑손 10	CCAGCTTTAGACTGTA	eekeeeeeeeekke	69	299163	1435
541380	2750	엑손 10	TAAACCAGCTTTAGAC	eekeeeeeeeekke	20	299167	1436
541381	2755	엑손 10	AACATTAAACCAGCTT	eekeeeeeeeekke	64	299172	1437
541382	2849	엑손 10	ACTACAATCATTTTAG	eekeeeeeeeekke	0	299266	1438
541383	2853	엑손 10	GATTACTACAATCATT	eekeeeeeeeekke	0	299270	1439

541384	2859	엑손 10	AATGCAGATTACTACA	eekeeeeeeeekke	46	299276	1440
541385	2865	엑손 10	TCCAATAATGCAGATT	eekeeeeeeeekke	52	299282	1441
541386	2941	엑손 10	GTTGATCTGTGCAAAC	eekeeeeeeeekke	74	299358	1442
541389	3037	엑손 10	TCTACTTCTCTTAGCA	eekeeeeeeeekke	50	299454	1443
541393	3215	엑손 10	GCTTCTGTACCTTAT	eekeeeeeeeekke	84	299632	1444
541394	3237	엑손 10	GATTTGCTTCAACTTA	eekeeeeeeeekke	47	299654	1445
541395	3305	엑손 10	GGTTATAGGCTGTGAA	eekeeeeeeeekke	0	299722	1446
541396	3308	엑손 10	TCTGGTTATAGGCTGT	eekeeeeeeeekke	88	299725	1447
541397	3311	엑손 10	GTGTCTGGTTATAGGC	eekeeeeeeeekke	56	299728	1448
541398	3316	엑손 10	AGTATGTGTCTGGTTA	eekeeeeeeeekke	76	299733	1449
541399	3371	엑손 10	GGGACTGAAAACCTTG	eekeeeeeeeekke	50	299788	1450
541400	3975	엑손 10	AGTATCTTCACTGAG	eekeeeeeeeekke	36	300392	1451
541401	4044	엑손 10	GCGATAAATGGGAAAT	eekeeeeeeeekke	36	300461	1452
541402	4048	엑손 10	GTCTGCGATAAATGGG	eekeeeeeeeekke	52	300465	1453
541403	4058	엑손 10	CCTAAAAAAGGTCTGC	eekeeeeeeeekke	51	300475	1454
541404	4072	엑손 10	CATTAAGCTTGCTTCC	eekeeeeeeeekke	53	300489	1455

표 174

[2138] 서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddddddkke	85	156891	1370
541421	4418	엑손 10	CACAAGTGTGATCACT	eekdddddddddkke	42	300835	1456
541422	4428	엑손 10	AACTGCCAGACACAAC	eekdddddddddkke	68	300845	1457
541423	4431	엑손 10	ATAAAGTGTGACACAC	eekdddddddddkke	86	300848	1458
541424	4503	엑손 10	TATCAGGAATCCAAGA	eekdddddddddkke	11	300920	1459
541425	4521	엑손 10	TTGATAACAGAAGCAC	eekdddddddddkke	16	300938	1460
541426	4528	엑손 10	TTGGTGTGTGATAACA	eekdddddddddkke	31	300945	1461
541427	4531	엑손 10	ATGTTGGTGTGTTGATA	eekdddddddddkke	32	300948	1462
541429	30	엑손 1	CCGCCACTGTAGCAGC	eekdddddddddkke	77	2906	1463
541430	35	엑손 1	CGCCACCGCCACTGTA	eekdddddddddkke	88	2911	1464
541431	63	엑손 1	GCCGCCCGGGCTCAGC	eekdddddddddkke	86	2939	1465
541432	67	엑손 1	CGCCGCCCGGGGCT	eekdddddddddkke	61	2943	1466
541433	144	엑손 1	GAGAGCGCGGGTTCGC	eekdddddddddkke	57	3020	1467
541434	n/a	엑손 1/인트론 1	CTACTGACCCAGTTC	eekdddddddddkke	80	3655	1468
541435	n/a	엑손 1/인트론 1	TCACTCTACTGACCCC	eekdddddddddkke	90	3660	1469
541436	n/a	엑손 1/인트론 1	TCATGCGGACTGGTGG	eekdddddddddkke	56	3679	1470
541437	n/a	엑손 3/인트론 3	ATGTGAGCATGGACCC	eekdddddddddkke	82	225438	1471
541438	n/a	엑손 3/인트론 3	TCTTGATATGTGAGCA	eekdddddddddkke	93	225445	1472

[2139]

541439	n/a	엑손 3/인트론 3	TTCAAGTTGGTGAGCT	eekdddddddddkke	72	226788	1473
541440	n/a	엑손 3/인트론 3	TGCTTCCTTCAAGTTG	eekdddddddddkke	68	226795	1474
541441	n/a	엑손 3/인트론 3	TGTAATTTTCATTCATG	eekdddddddddkke	62	226809	1475
541442	n/a	엑손 3/인트론 3	CCTTTGGCCAAGAGCA	eekdddddddddkke	85	226876	1476
541443	n/a	엑손 3/인트론 3	GATCTTTTGGCCAAGA	eekdddddddddkke	77	226879	1477
541444	n/a	엑손 3/인트론 3	GCTAGTAATGTTACAT	eekdddddddddkke	68	238331	1478
541445	n/a	엑손 3/인트론 3	GCAACTTGCTAGTAAT	eekdddddddddkke	65	238338	1479
541446	n/a	엑손 3/인트론 3	TGTGCAACTTGCTAGT	eekdddddddddkke	44	238341	1480
541447	n/a	엑손 3/인트론 3	GGATTCTCAGTTGAAT	eekdddddddddkke	0	238363	1481
541448	n/a	엑손 3/인트론 3	CTCAGAGCCTTGGTAG	eekdddddddddkke	65	238428	1482
541449	n/a	엑손 1/인트론 1	CAAACGCGCAAAAGAC	eekdddddddddkke	1	3608	1483
541450	n/a	엑손 1/인트론 1	GCCCGCACAAACGCGC	eekdddddddddkke	11	3615	1484
541451	n/a	엑손 1/인트론 1	GGTTAAAGAAAGTTGCT	eekdddddddddkke	60	93190	1485
541452	n/a	엑손 1/인트론 1	CCCAGTGAATTCAGCA	eekdddddddddkke	85	93245	1486
541453	n/a	엑손 1/인트론 1	GCGCCAGTGAATTCA	eekdddddddddkke	74	93248	1487
541454	n/a	엑손 1/인트론 1	AAGATGCGCCCAAGTGA	eekdddddddddkke	71	93253	1488
541455	n/a	엑손 1/인트론 1	TGTAAGATGCGCCAG	eekdddddddddkke	75	93256	1489
541456	n/a	엑손 1/인트론 1	AATTACTTGTAAAGATG	eekdddddddddkke	15	93263	1490
541457	n/a	엑손 1/인트론 1	CCCAGAAGGCACTTGT	eekdddddddddkke	61	93302	1491
541458	n/a	엑손 1/인트론 1	TTGCAGAACAAATCTT	eekdddddddddkke	3	93333	1492
541459	n/a	엑손 1/인트론 1	CATGGAAGATTGTCAG	eekdddddddddkke	17	93343	1493
541460	n/a	엑손 1/인트론 1	GGTCATGGAAGATTG	eekdddddddddkke	57	93346	1494
541461	n/a	엑손 1/인트론 1	GACCTTGGTCATGGAA	eekdddddddddkke	51	93352	1495
541462	n/a	엑손 1/인트론 1	TGCCAATCCAAGAGG	eekdddddddddkke	34	93369	1496
541463	n/a	엑손 1/인트론 1	GGGTCTGCCAATCCAA	eekdddddddddkke	67	93374	1497
541464	n/a	엑손 1/인트론 1	TCCCTGGGTCTGCCAA	eekdddddddddkke	82	93379	1498
541465	n/a	엑손 1/인트론 1	AAGTGTGAATTTATCT	eekdddddddddkke	16	93408	1499
541466	n/a	엑손 1/인트론 1	GGAGATCTCAACAAGG	eekdddddddddkke	38	93428	1500
541468	n/a	엑손 1/인트론 1	TCGCCCATCACTCTTC	eekdddddddddkke	43	93989	1501
541469	n/a	엑손 1/인트론 1	CTGTGCGCCATCACT	eekdddddddddkke	61	93993	1502
541470	n/a	엑손 1/인트론 1	TCACCTGTCGCCCATC	eekdddddddddkke	70	93996	1503
541471	n/a	엑손 1/인트론 1	CCATCACCTGTCGCCC	eekdddddddddkke	89	93999	1504
541472	n/a	엑손 1/인트론 1	TCACCATCACCTGTGCG	eekdddddddddkke	72	94002	1505
541473	n/a	엑손 1/인트론 1	TAATAGTTGTACCAT	eekdddddddddkke	42	94011	1506
541474	n/a	엑손 1/인트론 1	TTCAGATCTTATTAAT	eekdddddddddkke	0	94023	1507
541475	n/a	엑손 1/인트론 1	TTGCAAAATTCAGTCTG	eekdddddddddkke	32	94096	1508
541477	n/a	엑손 2/인트론 2	CGTTCCTTGGAAGTA	eekdddddddddkke	78	198766	1509
541478	n/a	엑손 2/인트론 2	TCTTGAATAAAATTCG	eekdddddddddkke	25	198780	1510
541479	n/a	엑손 2/인트론 2	AAGCTCACTCTTCAAT	eekdddddddddkke	60	198810	1511
541480	n/a	엑손 2/인트론 2	TCCAAGCTCACTCTTC	eekdddddddddkke	49	198813	1512
541481	n/a	엑손 2/인트론 2	GCTCCTGCCACTCTGT	eekdddddddddkke	75	198837	1513
541482	n/a	엑손 2/인트론 2	ATGGGCAAAGGCATCT	eekdddddddddkke	60	198874	1514
541483	n/a	5' UTR	AGTCTTCCCGCGAGG	eekdddddddddkke	32	2571	1515

[2140]

541484	n/a	5' 및 엑손 1과 중첩	CCGCCGCTCCCTAGCC	eekdddddddddkke	73	2867	1516
541485	n/a	인트론 1	GCCCGCAACTCCCTGC	eekdddddddddkke	37	3341	1517
541486	n/a	인트론 1	CGCTCCCCAGGCGCA	eekdddddddddkke	34	4024	1518
541487	n/a	인트론 1	GAGTGTCTTCCAGGC	eekdddddddddkke	86	4446	1519
541488	n/a	인트론 1	CTGAAGACTCCTTGAA	eekdddddddddkke	39	4721	1520
541489	n/a	인트론 1	GGCTAGCCAAGTTGGA	eekdddddddddkke	54	5392	1521
541490	n/a	인트론 1	TGACTCCAGTCTTACC	eekdddddddddkke	76	5802	1522
541491	n/a	인트론 1	ATTCAATTGGTTCAGC	eekdddddddddkke	91	6128	1523
541492	n/a	인트론 1	GAAGTGGGTTTTTCCC	eekdddddddddkke	86	6543	1524
541493	n/a	인트론 1	GCCTTGGTTCAGGTGA	eekdddddddddkke	79	6786	1525

표 175

서열 번호: 4 및 7을 표적화하는 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	표적 개시 부위	표적 서열 번호	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541428	66	4	CCACTGTAGCAGCCGC	eekdddddddddkke	92	1526
541476	263	7	TAGGTATTTAGAGCC	eekdddddddddkke	80	1527

표 176

서열 번호: 2의 인트론 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 2 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541262	156891	541277	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddddddkke	80	1370
541494	7231	541509	인트론 1	GTCCAGGCAGAGTTGT	eekdddddddddkke	30	1528
541495	7570	541510	인트론 1	AGCCAAATGTTGGTCA	eekdddddddddkke	19	1529
541496	8395	541511	인트론 1	GAGGCGAGTTTTTCC	eekdddddddddkke	71	1530
541497	9153	541512	인트론 1	GTGGCATTGGCAAGCC	eekdddddddddkke	81	1531
541498	9554	541513	인트론 1	ACCCCACTGCACCAAG	eekdddddddddkke	67	1532
541499	9931	541514	인트론 1	TCCAAGTACTTGCCAA	eekdddddddddkke	83	1533
541500	10549	541515	인트론 1	AGTGCCTGGCCTAAGG	eekdddddddddkke	75	1534
541501	11020	541516	인트론 1	GCGCTTCTTCCCTAGG	eekdddddddddkke	71	1535
541502	11793	541517	인트론 1	CATCTTGCCCAGGGAT	eekdddddddddkke	84	1536
541503	12214	541518	인트론 1	CCATCTTGCTCCAAGT	eekdddddddddkke	93	1537
541504	12474	541519	인트론 1	CTTACATCCTGTAGGC	eekdddddddddkke	71	1538
541505	12905	541520	인트론 1	CGCCTCCTGGTCCTCA	eekdddddddddkke	97	1539
541506	13400	541521	인트론 1	CCCTATGCACTACCTA	eekdddddddddkke	49	1540
541507	13717	541522	인트론 1	GAGGGACTGTGGTGCT	eekdddddddddkke	65	1541
541508	14149	541523	인트론 1	GCCCAATATGTGCCAG	eekdddddddddkke	60	1542

541509	14540	541524	인트론 1	GCTCTCTCATCGCTGG	eeekdddddiddk	90	1543
541510	15264	541525	인트론 1	CTCAAGGCTATGTGCC	eeekdddddiddk	67	1544
541511	15849	541526	인트론 1	TCCACATCCCTCATGT	eeekdddddiddk	68	1545
541512	16530	541527	인트론 1	AGGACTGAAGGCCCAT	eeekdddddiddk	49	1546
541513	17377	541528	인트론 1	GTGCGACTTACCAGCT	eeekdddddiddk	85	1547
541514	17581	541529	인트론 1	TCGCTAAAGCCACACA	eeekdddddiddk	89	1548
541515	17943	541530	인트론 1	GCTCTGGCTGATGGTC	eeekdddddiddk	92	1549
541516	18353	541531	인트론 1	TTCCCATGAGGATTTC	eeekdddddiddk	70	1550
541517	18636	541532	인트론 1	TTGGGCTTAAGCACTA	eeekdddddiddk	71	1551
541518	19256	541533	인트론 1	GCTAGCACCTAGTCCA	eeekdddddiddk	71	1552
541519	19814	541534	인트론 1	CCTCTGGCCTACAACA	eeekdddddiddk	64	1553
541520	20365	541535	인트론 1	ACCCCTCATCAGCACC	eeekdddddiddk	93	1554
541521	20979	541536	인트론 1	GGCCACCCCTGATCCT	eeekdddddiddk	66	1555
541522	21566	541537	인트론 1	GAAGCTCCCTTGCCCA	eeekdddddiddk	96	1556
541523	22150	541538	인트론 1	AGTGTGCCCCCTCCAA	eeekdddddiddk	83	1557
541524	22803	541539	인트론 1	GGGTCTCCAACCTACT	eeekdddddiddk	70	1558
541525	29049	541540	인트론 1	GGGATGTAGGTTTACC	eeekdddddiddk	74	1559
541526	29554	541541	인트론 1	GCAACCGATATCACAG	eeekdddddiddk	60	1560
541527	30245	541542	인트론 1	TGCCCTGGAACAAATT	eeekdddddiddk	13	1561
541528	30550	541543	인트론 1	AGTCTAGGAGTAGCTA	eeekdddddiddk	50	1562
541529	30915	541544	인트론 1	GCTGTTGTCAAGAGAC	eeekdddddiddk	55	1563
541530	31468	541545	인트론 1	CACCTAGACACTCAGT	eeekdddddiddk	47	1564
541531	32366	541546	인트론 1	GTCAAGGGATCCCTGC	eeekdddddiddk	34	1565
541532	32897	541547	인트론 1	TCCCCTGGCACTCCA	eeekdddddiddk	79	1566
541533	33187	541548	인트론 1	GCCTGGTAACTCCATT	eeekdddddiddk	56	1567
541534	33780	541549	인트론 1	GGGCTACCAACTGTG	eeekdddddiddk	39	1568
541535	34407	541550	인트론 1	CCACAGGATCATATCA	eeekdddddiddk	37	1569
541536	34846	541551	인트론 1	CTCCAGCAGAAGTGTC	eeekdddddiddk	10	1570
541537	35669	541552	인트론 1	AGCCCAACTGTTGCCT	eeekdddddiddk	79	1571
541538	36312	541553	인트론 1	TGCCAGGCAGTTGCCA	eeekdddddiddk	75	1572
541539	36812	541554	인트론 1	GCCAGTAAGCACCTTG	eeekdddddiddk	93	1573
541540	37504	541555	인트론 1	CTAGCTTCCCAGCCCC	eeekdddddiddk	46	1574
541541	38841	541556	인트론 1	TCAAGCCCAGCTAGCA	eeekdddddiddk	39	1575
541542	39108	541557	인트론 1	CCTCACAGGCCCTAAT	eeekdddddiddk	4	1576
541543	39408	541558	인트론 1	ACCTGCTTACATGGTA	eeekdddddiddk	21	1577
541544	40250	541559	인트론 1	CCTTTGCTAGGACCCA	eeekdddddiddk	52	1578
541545	40706	541560	인트론 1	GGGACTGCCACCAAGG	eeekdddddiddk	27	1579
541546	40922	541561	인트론 1	GCTAGATGTTCAAGCC	eeekdddddiddk	34	1580
541547	41424	541562	인트론 1	CCTATGGCCATGCTGA	eeekdddddiddk	32	1581
541548	41999	541563	인트론 1	GTATGCTAGTTCCCAT	eeekdddddiddk	83	1582
541549	42481	541564	인트론 1	CCCTCATAATCTGGG	eeekdddddiddk	13	1583
541550	42700	541565	인트론 1	GTCCAACCACTACCAC	eeekdddddiddk	74	1584
541551	43291	541566	인트론 1	ACTTGCAGATAGCTGA	eeekdddddiddk	73	1585

541552	43500	541567	인트론 1	GCATGACCCCACTGCC	eeekdddddiddk	72	1586
541553	43947	541568	인트론 1	GAGGGTCACATTCCCT	eeekdddddiddk	23	1587
541554	44448	541569	인트론 1	TCTCTTACTGGTGGGT	eeekdddddiddk	90	1588
541555	45162	541570	인트론 1	GCCCCCTTCTGGATA	eeekdddddiddk	28	1589
541556	46010	541571	인트론 1	CCTCATGCGACACCAC	eeekdddddiddk	71	1590
541557	46476	541572	인트론 1	AGCCCTCTGCCTGTAA	eeekdddddiddk	67	1591
541558	47447	541573	인트론 1	CTCCCAGCTATAGGCG	eeekdddddiddk	38	1592
541559	47752	541574	인트론 1	GCTAGCTGCGCAAGGA	eeekdddddiddk	5	1593
541560	48001	541575	인트론 1	GCGCAGCCCGCTGCAA	eeekdddddiddk	18	1594
541561	48423	541576	인트론 1	TGCATGATCCACCCCA	eeekdddddiddk	65	1595
541562	50195	541577	인트론 1	GCTTAGTGCTGGCCCA	eeekdddddiddk	72	1596
541563	50470	541578	인트론 1	CCTTCCAGTCTCATATA	eeekdddddiddk	81	1597
541564	51104	541579	인트론 1	ATAGTGTCAAGGCCCA	eeekdddddiddk	91	1598
541565	51756	541580	인트론 1	AGGCCTTAGTCACCCA	eeekdddddiddk	88	1599
541566	52015	541581	인트론 1	TAACCAACCTAAGGGA	eeekdddddiddk	11	1600
541567	52230	541582	인트론 1	ATTCTGGTGATGCCCT	eeekdddddiddk	66	1601
541568	52588	541583	인트론 1	GTGTTCACTGCCATGA	eeekdddddiddk	67	1602
541569	53532	541584	인트론 1	GGTAGAGCACACTGCC	eeekdddddiddk	47	1603
541570	54645	541585	인트론 1	CACTTTAATGCCACC	eeekdddddiddk	76	1604

[2151] 서열 번호: 2의 인트론 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 종지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddddddke	88	1370
541571	54886	54901	인트론 1	GTCAAATGCTGTTGGG	eekdddddddddke	91	1605
541572	55900	55915	인트론 1	CATCCCTATCAGGGT	eekdddddddddke	53	1606
541573	62266	62281	인트론 1	CTCGAATCCCTTGAGC	eekdddddddddke	73	1607
541574	62733	62748	인트론 1	GATCCCTCCCTAAC	eekdddddddddke	27	1608
541575	63173	63188	인트론 1	ATCCATCCATGTGCTG	eekdddddddddke	92	1609
541576	63751	63766	인트론 1	GAGCATGCCTCAGTGG	eekdddddddddke	81	1610
541577	63964	63979	인트론 1	CAGAAGGACTGCCTCT	eekdddddddddke	50	1611
541578	64213	64228	인트론 1	ACAATGCTCAACAGCC	eekdddddddddke	75	1612
541579	64576	64591	인트론 1	GTTGGATCTGGCATGC	eekdddddddddke	80	1613
541580	65027	65042	인트론 1	CGGCTGAGAGCAAGGG	eekdddddddddke	88	1614
541581	65363	65378	인트론 1	GAGAGGGTTCAGCCTG	eekdddddddddke	62	1615
541582	65600	65615	인트론 1	ACTTAGTTCCTAGCCA	eekdddddddddke	91	1616
541583	66087	66102	인트론 1	GTGAACCAGATGTGCT	eekdddddddddke	86	1617
541584	66566	66581	인트론 1	GGAGTGACAGCTAAGT	eekdddddddddke	98	1618
541585	66978	66993	인트론 1	AAGTGTTCAGAGCCAC	eekdddddddddke	97	1619

[2152]

541586	67662	67677	인트론 1	AACCTGCCAAGGTAC	eekdddddddddke	45	1620
541587	67914	67929	인트론 1	GATGGTGAGCACTACC	eekdddddddddke	78	1621
541588	68278	68293	인트론 1	GGCAGGATAGGACAGA	eekdddddddddke	11	1622
541589	68727	68742	인트론 1	GCAAAGTGATGAGCCT	eekdddddddddke	81	1623
541590	69207	69222	인트론 1	CTATCCACACCATTC	eekdddddddddke	93	1624
541591	69605	69620	인트론 1	GGATCATGGGCCCTA	eekdddddddddke	70	1625
541592	70130	70145	인트론 1	GTGAATTTGCTGGGCC	eekdddddddddke	94	1626
541593	70569	70584	인트론 1	GTGATGGGCCCAAGGC	eekdddddddddke	67	1627
541594	71056	71071	인트론 1	TCCTCAGTCGGCTTGC	eekdddddddddke	69	1628
541595	71314	71329	인트론 1	CAGCCTTTTGCCAGAT	eekdddddddddke	93	1629
541596	71620	71635	인트론 1	CCTCCCTAGGATTACC	eekdddddddddke	42	1630
541597	72226	72241	인트론 1	ACGCCCAATCACTCA	eekdddddddddke	79	1631
541598	72655	72670	인트론 1	GCATGACCCATTATGT	eekdddddddddke	94	1632
541599	73061	73076	인트론 1	TCCTCCAAGAGCTCA	eekdddddddddke	83	1633
541600	73708	73723	인트론 1	GATGCCTGTGGCTGAC	eekdddddddddke	84	1634
541601	74107	74122	인트론 1	GGCTAGCATGTTGCCT	eekdddddddddke	19	1635
541602	74542	74557	인트론 1	TAACCCACTAGGCTGG	eekdddddddddke	84	1636
541603	74947	74962	인트론 1	TGGCCCAAACTAATC	eekdddddddddke	34	1637
541604	75192	75207	인트론 1	GGAGCAGTCTGGCACC	eekdddddddddke	85	1638
541605	75699	75714	인트론 1	TATTCTGTGGGACAAG	eekdddddddddke	51	1639
541606	75979	75994	인트론 1	GTGTCTAGTTCAGCC	eekdddddddddke	86	1640
541607	76410	76425	인트론 1	TACTATCATGTAGCGC	eekdddddddddke	87	1641
541608	76701	76716	인트론 1	TGCCCTTGTAGTGAGA	eekdddddddddke	31	1642
541609	76980	76995	인트론 1	TCCCCAACCTACAAGC	eekdddddddddke	41	1643
541610	77292	77307	인트론 1	GCTCTAGGCATATGAA	eekdddddddddke	63	1644
541611	77555	77570	인트론 1	TACCTCCCTTGTAGGG	eekdddddddddke	27	1645
541612	77854	77869	인트론 1	GGTCCCTTGCAGAGA	eekdddddddddke	62	1646
541613	78311	78326	인트론 1	GTGCCCTTTCATGCC	eekdddddddddke	68	1647
541614	79006	79021	인트론 1	CCTGTGTGCAACTGGC	eekdddddddddke	85	1648
541615	79490	79505	인트론 1	CTGAGTCATTTGCCTG	eekdddddddddke	93	1649
541616	79829	79844	인트론 1	GGCCTTAGTAGGCCAG	eekdddddddddke	0	1650
541617	80277	80292	인트론 1	GTCCCTTGCAGTCAACC	eekdddddddddke	77	1651
541618	80575	80590	인트론 1	GCTGGGCCAAGTCCAT	eekdddddddddke	77	1652
541619	80895	80910	인트론 1	TAGGGCACTTTTGCC	eekdddddddddke	31	1653
541620	81207	81222	인트론 1	GCTGAGGTCCCTCTCT	eekdddddddddke	34	1654
541621	81761	81776	인트론 1	CTTGGTCCCATTGCC	eekdddddddddke	83	1655
541622	82233	82248	인트론 1	GGAACATGCCAAGGGC	eekdddddddddke	91	1656
541623	82738	82753	인트론 1	AGGTGGTCTCCCTTCA	eekdddddddddke	74	1657
541624	83056	83071	인트론 1	TCCCAAAGCTCCCTCT	eekdddddddddke	53	1658
541625	83401	83416	인트론 1	CCTGGCCTAGCAAGCT	eekdddddddddke	47	1659
541626	84048	84063	인트론 1	TCTTAGCCCTGGGCTA	eekdddddddddke	12	1660
541627	84388	84403	인트론 1	GACTTGGACTGGGCTC	eekdddddddddke	81	1661
541628	85261	85276	인트론 1	GGCCTAGGATCTAGGA	eekdddddddddke	0	1662

[2153]

541629	85714	85729	인트론 1	GTCAGGCTAGAGGGAC	eekdddddiddk	41	1663
541630	86220	86235	인트론 1	GGAAGTTCTCCAGCC	eekdddddiddk	47	1664
541631	86640	86655	인트론 1	CCTGACTGATGTACAC	eekdddddiddk	35	1665
541632	86903	86918	인트론 1	CTCTGGCCTAGCCTAT	eekdddddiddk	54	1666
541633	87247	87262	인트론 1	GGCTGCTGTGATGC	eekdddddiddk	79	1667
541634	88293	88308	인트론 1	TCTCAGGTGTAGGCAG	eekdddddiddk	59	1668
541635	88605	88620	인트론 1	GGTCACTGAGACTGGG	eekdddddiddk	88	1669
541636	88952	88967	인트론 1	ACCCACTAGCAGCTAG	eekdddddiddk	61	1670
541637	89160	89175	인트론 1	CGGATGAGGCAGTTAG	eekdddddiddk	42	1671
541638	89855	89870	인트론 1	TGGTAGGCCCTCTGGC	eekdddddiddk	28	1672
541639	90240	90255	인트론 1	GTCACAAGGTGGGTGC	eekdddddiddk	28	1673
541640	90513	90528	인트론 1	GTCTTGCCTCACGGA	eekdddddiddk	73	1674
541641	91073	91088	인트론 1	GCAGTCTGTGGACTTA	eekdddddiddk	93	1675
541642	91647	91662	인트론 1	TGCTCTGTGGTCACAC	eekdddddiddk	75	1676
541643	92069	92084	인트론 1	TATCCCCCAGAGCCAT	eekdddddiddk	68	1677
541644	92356	92371	인트론 1	AAGGTGAGAGGGCACT	eekdddddiddk	75	1678
541645	92904	92919	인트론 1	GTTTAACTCACCT	eekdddddiddk	0	1679
541646	93846	93861	인트론 1	CCTTCACTGACCTTC	eekdddddiddk	56	1680
541647	94374	94389	인트론 1	GACACTAGCCTAAGCC	eekdddddiddk	37	1681

[2154]

[2155]

표 178

[2156]

서열 번호: 2의 인트론 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGCAATCCT	eekdddddiddk	94	1370
541648	94638	94653	인트론 1	GGTTAGCCCTCAGCCT	eekdddddiddk	61	1682
541649	94839	94854	인트론 1	TATGAAGGTTGGACCA	eekdddddiddk	69	1683
541650	95509	95524	인트론 1	CAACCAGCTCACCTGA	eekdddddiddk	37	1684
541651	95829	95844	인트론 1	GGGCTCCAAGGCTCTC	eekdddddiddk	75	1685
541652	96158	96173	인트론 1	AGCTGTTACATGCCAA	eekdddddiddk	93	1686
541653	96488	96503	인트론 1	GGCCCAGAGGTTATAG	eekdddddiddk	30	1687
541654	96991	97006	인트론 1	GTCCCTAGACCCCTCA	eekdddddiddk	70	1688
541655	97539	97554	인트론 1	GCCCTGGCTAGAGACA	eekdddddiddk	39	1689
541656	98132	98147	인트론 1	CATCCAGCAGCTGGAC	eekdddddiddk	35	1690
541657	98833	98848	인트론 1	GA CTGAGGTCATCACA	eekdddddiddk	60	1691
541658	99258	99273	인트론 1	GGCCAGGCACATCATG	eekdddddiddk	45	1692
541659	99843	99858	인트론 1	GGAGCTCATTGAGCCA	eekdddddiddk	36	1693
541660	100406	100421	인트론 1	GTGCCCATGCTGTGT	eekdddddiddk	70	1694
541661	100742	100757	인트론 1	CCAAGTGTGGCTTCAG	eekdddddiddk	54	1695
541662	101305	101320	인트론 1	CCACCTTTATACGCA	eekdddddiddk	87	1696
541663	101788	101803	인트론 1	CAGTAACCCCAAGGGA	eekdddddiddk	12	1697

[2157]

541664	102649	102664	인트론 1	CCCCACCTTATATGGG	eekdddddddddkke	9	1698
541665	103034	103049	인트론 1	AGGCCCTTTTACATG	eekdddddddddkke	9	1699
541666	103316	103331	인트론 1	TCAATAAGTCCCTAGG	eekdddddddddkke	20	1700
541667	104277	104292	인트론 1	GGCATTGAGTGA CTGC	eekdddddddddkke	51	1701
541668	104679	104694	인트론 1	ATAATGCCTTCTCAGC	eekdddddddddkke	62	1702
541669	106349	106364	인트론 1	GTGAGGCATTTAGCCC	eekdddddddddkke	35	1703
541670	106632	106647	인트론 1	GCTCTTGTTGGGTGA	eekdddddddddkke	89	1704
541671	107084	107099	인트론 1	TGTGCAGGAGGTCTCA	eekdddddddddkke	60	1705
541672	107949	107964	인트론 1	TGGAGAGTCTTGTCTC	eekdddddddddkke	17	1706
541673	108773	108788	인트론 1	GTGACCCACCCAAGAG	eekdddddddddkke	34	1707
541674	109336	109351	인트론 1	GTTGTAGCTAGTGTTTC	eekdddddddddkke	74	1708
541675	109849	109864	인트론 1	GCCTTAGTTTGTGCCA	eekdddddddddkke	78	1709
541676	110427	110442	인트론 1	GCCCCAGCTGAGAATT	eekdddddddddkke	29	1710
541677	110701	110716	인트론 1	ACAACAATCCAGGGTG	eekdddddddddkke	61	1711
541678	110959	110974	인트론 1	CTCCCTGGGAAGTCAC	eekdddddddddkke	59	1712
541679	111307	111322	인트론 1	GCCCTCATGGCTCAAG	eekdddddddddkke	60	1713
541680	112499	112514	인트론 1	TCAGCAGATAGGGAGC	eekdddddddddkke	61	1714
541681	113896	113911	인트론 1	GAATGCGGTGATCAGG	eekdddddddddkke	29	1715
541682	117477	117492	인트론 1	CTGAGAGAATTGGCCC	eekdddddddddkke	5	1716
541683	117740	117755	인트론 1	AGGCACATTGTTACCA	eekdddddddddkke	26	1717
541684	118229	118244	인트론 1	GGGAGGCACTAGAGAA	eekdddddddddkke	13	1718
541685	119269	119284	인트론 1	TACAGTAACACATCCC	eekdddddddddkke	78	1719
541686	119688	119703	인트론 1	GAAGCTCAGCCTGATC	eekdddddddddkke	45	1720
541687	120376	120391	인트론 1	CTTGCTGACAACCTA	eekdddddddddkke	53	1721
541688	120738	120753	인트론 1	GCCTACCTGCTTTTGC	eekdddddddddkke	10	1722
541689	121242	121257	인트론 1	TTTCCCAACCACTTAG	eekdddddddddkke	7	1723
541690	121615	121630	인트론 1	TCTCCTATTTCA GTTA	eekdddddddddkke	23	1724
541691	121823	121838	인트론 1	GGGTGATGGATGA ACT	eekdddddddddkke	40	1725
541692	122345	122360	인트론 1	ACACTGCTGGTAGTGA	eekdddddddddkke	0	1726
541693	122588	122603	인트론 1	ACCCA ACTAGCCTGTC	eekdddddddddkke	35	1727
541694	123152	123167	인트론 1	GAGACCTGCTGCCTGA	eekdddddddddkke	80	1728
541695	123671	123686	인트론 1	ACATCTCTTGGGAGGT	eekdddddddddkke	78	1729
541696	124040	124055	인트론 1	ACATAGTACCCCTCCA	eekdddddddddkke	35	1730
541697	124430	124445	인트론 1	CTCTCAAGTACCTGCC	eekdddddddddkke	72	1731
541698	124824	124839	인트론 1	TTTGTACCCAACCCCC	eekdddddddddkke	15	1732
541699	125032	125047	인트론 1	AGGCCACATAAATGC	eekdddddddddkke	21	1733
541700	125533	125548	인트론 1	GAGCATCCCTACACT	eekdddddddddkke	12	1734
541701	126357	126372	인트론 1	GCTGGGCCTTTAGCTG	eekdddddddddkke	66	1735
541702	126736	126751	인트론 1	TTGGTCAATTGGGCAG	eekdddddddddkke	79	1736
541703	127179	127194	인트론 1	GTCTCATGAGGCCTAT	eekdddddddddkke	60	1737
541704	127454	127469	인트론 1	GGAGGTGGGATCCAC	eekdddddddddkke	35	1738
541705	128467	128482	인트론 1	GCCCACTACCTAGCAC	eekdddddddddkke	30	1739
541706	129096	129111	인트론 1	CCCAGCTGGCTGGTCG	eekdddddddddkke	50	1740

541707	129312	129327	인트론 1	GCACCAGTCTCCTGT	eekdddddddddkke	7	1741
541708	129516	129531	인트론 1	GTCTAGAAAGCCTAGGG	eekdddddddddkke	23	1742
541709	129976	129991	인트론 1	GCCGGGTGTTGGTGCA	eekdddddddddkke	50	1743
541710	130308	130323	인트론 1	TTGGTGCTGTGTTGC	eekdddddddddkke	49	1744
541711	130767	130782	인트론 1	TGCTTCTGATCCCTAC	eekdddddddddkke	18	1745
541712	131286	131301	인트론 1	GTTCCAGGAGGCTTA	eekdddddddddkke	56	1746
541713	131676	131691	인트론 1	AGGCCCTAGAGTCTA	eekdddddddddkke	41	1747
541714	132292	132307	인트론 1	TGGTGTGCCAGACTT	eekdddddddddkke	60	1748
541715	132730	132745	인트론 1	GATGGCTAACCCTAGT	eekdddddddddkke	14	1749
541716	133101	133116	인트론 1	CCCCAAAAGTTGCC	eekdddddddddkke	12	1750
541717	133522	133537	인트론 1	TAGGGTGTTCAGATC	eekdddddddddkke	44	1751
541718	133724	133739	인트론 1	GTACCATGAAGCTCTG	eekdddddddddkke	67	1752
541719	134086	134101	인트론 1	CTTGGACTTGGACCAT	eekdddddddddkke	42	1753
541720	134441	134456	인트론 1	GTGCATAGGGCTGTC	eekdddddddddkke	42	1754
541721	135015	135030	인트론 1	CCTCACCTGAACACCC	eekdddddddddkke	23	1755
541722	135859	135874	인트론 1	ATGCCTCCCCGCAACT	eekdddddddddkke	27	1756
541723	136287	136302	인트론 1	TTGTGCTTGGGTGTAC	eekdddddddddkke	39	1757
541724	137000	137015	인트론 1	AGGCTTCATGTGAGGT	eekdddddddddkke	86	1758

표 179

[2161] 서열 번호: 2의 인트론 1 및 2를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddiddk	95	1370
541725	137372	137387	인트론 1	TGTAAAAGGTCCTCCC	eekdddddiddk	53	1759
541726	137750	137765	인트론 1	GACCTGTGCAGCAGGT	eekdddddiddk	32	1760
541727	138783	138798	인트론 1	TCCTCTTGGAGATCCA	eekdddddiddk	44	1761
541728	139825	139840	인트론 1	AGGTCATAGGACTGCT	eekdddddiddk	73	1762
541729	140343	140358	인트론 1	GAAGGTCAGACTAGGG	eekdddddiddk	53	1763
541730	140686	140701	인트론 1	TCTGTAGACTGCCCAG	eekdddddiddk	87	1764
541731	141116	141131	인트론 1	GTCCCTCTATTCCCT	eekdddddiddk	57	1765
541732	141591	141606	인트론 1	AATTGCCATGCTCCCA	eekdddddiddk	56	1766
541733	142113	142128	인트론 1	GATGACCTTCTCCAA	eekdddddiddk	15	1767
541734	142327	142342	인트론 1	GTTTCCAGTAGCACCT	eekdddddiddk	82	1768
541735	143118	143133	인트론 1	GGCCTTGAGCTGATGG	eekdddddiddk	11	1769
541736	143836	143851	인트론 1	TATCCCTAATCAGGCT	eekdddddiddk	40	1770
541737	144094	144109	인트론 1	GGTGTCCACATCCCGG	eekdddddiddk	58	1771
541738	144558	144573	인트론 1	AGCTGGACAGGCCATA	eekdddddiddk	27	1772
541740	145510	145525	인트론 2	GGTAATCACCCAGAGA	eekdddddiddk	90	1773
541741	145937	145952	인트론 2	GCGCTAAGTCTGCTGT	eekdddddiddk	92	1774
541742	146320	146335	인트론 2	CCTCAAATCTGCCCA	eekdddddiddk	96	1775

541743	147028	147043	인트론 2	ATCCAGACCTGGCAGA	eekdddddiddk	84	1776
541744	147262	147277	인트론 2	ATCCCTGCTCAAGTGC	eekdddddiddk	89	1777
541745	147671	147686	인트론 2	CAGGCACTCCTTGGA	eekdddddiddk	93	1778
541746	148139	148154	인트론 2	AGCTGAGGTATCCCTC	eekdddddiddk	94	1779
541747	148564	148579	인트론 2	GGGCCAGCAAGTCTT	eekdddddiddk	33	1780
541748	149069	149084	인트론 2	GTTTTGTCAGTGTGCA	eekdddddiddk	98	1781
541749	149491	149506	인트론 2	GTGACCTGCTGAATC	eekdddddiddk	95	1782
541750	150236	150251	인트론 2	GGCTGAAGTGTGCACC	eekdddddiddk	95	1783
541751	150748	150763	인트론 2	GGGTGGTCCCACTCCT	eekdddddiddk	91	1784
541752	151124	151139	인트론 2	GAGGAATCCTGGGCC	eekdddddiddk	94	1785
541753	151373	151388	인트론 2	ATGACAAGCTAGGTGC	eekdddddiddk	81	1786
541754	151644	151659	인트론 2	TTGCCAGACAGGGCAC	eekdddddiddk	18	1787
541755	152373	152388	인트론 2	AGACCCTCCCACTAT	eekdddddiddk	43	1788
541756	152617	152632	인트론 2	GGTGCTGGGTGACCGG	eekdddddiddk	91	1789
541757	153349	153364	인트론 2	GGCCAAACGCTGCCCT	eekdddddiddk	23	1790
541758	153918	153933	인트론 2	TGGGTGAATAGCAACC	eekdddddiddk	85	1791
541759	154171	154186	인트론 2	GCCCCAAGGAAGTGA	eekdddddiddk	76	1792
541760	154813	154828	인트론 2	CAGGCTTCATGTGTGG	eekdddddiddk	92	1793
541761	155289	155304	인트론 2	CTGTCAGTGTCTTGGT	eekdddddiddk	52	1794
541762	156233	156248	인트론 2	GAGTACCCTGGCAGGT	eekdddddiddk	58	1795
541763	156847	156862	인트론 2	TAGCTAGCACCTGGGT	eekdddddiddk	90	1796
541764	157552	157567	인트론 2	GGCAAACCTTGAGCC	eekdddddiddk	27	1797
541765	157927	157942	인트론 2	GCTATCATTTGAGCAG	eekdddddiddk	94	1798
541766	158542	158557	인트론 2	CCTCTGAGTACTCCCT	eekdddddiddk	96	1799
541767	159252	159267	인트론 2	AGCTGAAGGCAACCAG	eekdddddiddk	97	1800
541768	159539	159554	인트론 2	GGCAGTTTCCATAG	eekdddddiddk	89	1801
541769	159778	159793	인트론 2	GGTCCTACCTCTGACA	eekdddddiddk	82	1802
541770	160352	160367	인트론 2	GGCTGCCTTAGGGTGG	eekdddddiddk	90	1803
541771	160812	160827	인트론 2	CGCACCTCCCCACTA	eekdddddiddk	15	1804
541772	161461	161476	인트론 2	GCTTATTGGTCCATGG	eekdddddiddk	93	1805
541773	161821	161836	인트론 2	AACCGCAGAGCCCCA	eekdddddiddk	76	1806
541774	162132	162147	인트론 2	GGGCTTGTCTGCCAA	eekdddddiddk	33	1807
541775	162639	162654	인트론 2	GGGACCTGCGCTGACT	eekdddddiddk	86	1808
541776	163024	163039	인트론 2	CTTTCACCTGGTGACT	eekdddddiddk	83	1809
541777	163542	163557	인트론 2	AGCTTGAGGGAGTATA	eekdddddiddk	52	1810
541778	164144	164159	인트론 2	GCCTGCTCAATTGAGG	eekdddddiddk	32	1811
541779	164570	164585	인트론 2	ATAGCAGCTGGCTGCC	eekdddddiddk	24	1812
541780	165419	165434	인트론 2	AAAAGCTTGGCACCCC	eekdddddiddk	91	1813
541781	165859	165874	인트론 2	CCTGGCAAGAAGGGCC	eekdddddiddk	65	1814
541782	166435	166450	인트론 2	TTAGCCCATCTATCCC	eekdddddiddk	82	1815
541783	166837	166852	인트론 2	GTGGTCTCCCTGTGCC	eekdddddiddk	90	1816
541784	167107	167122	인트론 2	AGCCCTCTCTGGCAAA	eekdddddiddk	38	1817
541785	168004	168019	인트론 2	TACTGTGGCCCGAGT	eekdddddiddk	94	1818

541785	168004	168019	인트론 2	TACTGTGGCCCGAGT	eekdddddiddk	94	1818

541786	169062	169077	인트론 2	GTAGACTCCTAGGGTC	eekdddddddddkke	90	1819
541787	169696	169711	인트론 2	CCTCCAGTTAGTGTGC	eekdddddddddkke	91	1820
541788	170081	170096	인트론 2	GTGGGTGGCCAACAGG	eekdddddddddkke	91	1821
541789	170799	170814	인트론 2	GGGATTCCCTGGTAGC	eekdddddddddkke	77	1822
541790	171021	171036	인트론 2	GTGAGACCGGCCTTTG	eekdddddddddkke	23	1823
541791	171530	171545	인트론 2	ACTGGCACCCACTTGG	eekdddddddddkke	54	1824
541792	172447	172462	인트론 2	ATTGGCCTAATGCCCC	eekdddddddddkke	76	1825
541793	172733	172748	인트론 2	AGGCTATACATTCCAG	eekdddddddddkke	94	1826
541794	173045	173060	인트론 2	GGTGGCAGCTAGGTGG	eekdddddddddkke	80	1827
541795	173677	173692	인트론 2	TCCACAGTTGGCACTG	eekdddddddddkke	77	1828
541796	174128	174143	인트론 2	TGGGCCTTAGATTGTA	eekdddddddddkke	69	1829
541797	174521	174536	인트론 2	TGTCTTCCTGGTGGCC	eekdddddddddkke	97	1830
541798	174870	174885	인트론 2	CCCGCCTCTCCAGCAA	eekdddddddddkke	89	1831
541799	175275	175290	인트론 2	GCAGCAGCCAATAAGT	eekdddddddddkke	76	1832
541800	175691	175706	인트론 2	TTGTATCCTGGCCCT	eekdddddddddkke	80	1833
541801	176038	176053	인트론 2	GCCTCATGGGCCTTAC	eekdddddddddkke	66	1834

[2164]

[2165]

표 180

[2166]

서열 번호: 2의 인트론 2 및 3를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddddddkke	97	1370
541802	176619	176634	인트론 2	GGATGCCAGTCTTGGC	eekdddddddddkke	48	1835
541803	176835	176850	인트론 2	CTGCTCTCAGTACCTC	eekdddddddddkke	87	1836
541804	177300	177315	인트론 2	ACCCAAGAAGTACCT	eekdddddddddkke	93	1837
541805	177551	177566	인트론 2	GCCTCAAGCCCTACCC	eekdddddddddkke	73	1838
541806	178066	178081	인트론 2	AGCTCCAGCCTATAGA	eekdddddddddkke	81	1839
541807	178361	178376	인트론 2	GGTCCACATGGCCCTA	eekdddddddddkke	90	1840
541808	178895	178910	인트론 2	CAGGCCCAGGATTGTC	eekdddddddddkke	81	1841
541809	179444	179459	인트론 2	GGGCCTGCTTTGCAGC	eekdddddddddkke	81	1842
541810	179863	179878	인트론 2	ACTCCTCTCTTTAGGC	eekdddddddddkke	87	1843
541811	180524	180539	인트론 2	CTGGGTAACAGTCCTC	eekdddddddddkke	98	1844
541812	181528	181543	인트론 2	ACTGTATGGTTTCCAC	eekdddddddddkke	83	1845
541813	182103	182118	인트론 2	GCCAAAGATAGCTCTT	eekdddddddddkke	94	1846
541814	182978	182993	인트론 2	GGCATTGGAAGTTGGT	eekdddddddddkke	87	1847
541815	183193	183208	인트론 2	CCCTTCCTGACCTTAC	eekdddddddddkke	55	1848
541816	183658	183673	인트론 2	TTACCCTCTATTCACC	eekdddddddddkke	65	1849
541818	184501	184516	인트론 2	GGCACCCCAGGCCGGG	eekdddddddddkke	25	1850
541819	185080	185095	인트론 2	CAGCAGCTAGTTCCCC	eekdddddddddkke	96	1851
541820	185327	185342	인트론 2	GTGGGCACTAGTGTGT	eekdddddddddkke	75	1852
541821	185682	185697	인트론 2	TGCCCTTGTCAGGGCA	eekdddddddddkke	20	1853

[2167]

541822	186025	186040	인트론 2	GCAGATAGGCTCAGCA	eekdddddiddk	98	1854
541823	186570	186585	인트론 2	CCCTAGCCCTTAGCAC	eekdddddiddk	44	1855
541824	186841	186856	인트론 2	ACTGGAATGGCCCTCT	eekdddddiddk	86	1856
541825	187176	187191	인트론 2	TTTGCTCATGCTCACA	eekdddddiddk	96	1857
541826	187629	187644	인트론 2	GCCTTTGTGTGCTACT	eekdddddiddk	99	1858
541827	187857	187872	인트론 2	TATGTGGTAGCATGTC	eekdddddiddk	96	1859
541828	188442	188457	인트론 2	CCCCAGGAAGTTGGCC	eekdddddiddk	68	1860
541829	189086	189101	인트론 2	TAGCTGTCAAGGCCCT	eekdddddiddk	90	1861
541830	189534	189549	인트론 2	CCTAGTCAGCCACTAG	eekdddddiddk	20	1862
541831	189889	189904	인트론 2	AGACTCCCCATCAGCC	eekdddddiddk	74	1863
541832	190172	190187	인트론 2	GTGAAGGGCCTTCATC	eekdddddiddk	68	1864
541833	190961	190976	인트론 2	GGTTGAGAGTCCAATG	eekdddddiddk	95	1865
541834	191404	191419	인트론 2	CAGCTAATTCCTCAT	eekdddddiddk	79	1866
541835	191614	191629	인트론 2	TTGTGTCTCAACCAC	eekdddddiddk	95	1867
541836	191999	192014	인트론 2	GGCTATGCTGCATGCT	eekdddddiddk	91	1868
541837	192860	192875	인트론 2	CCCATACCCACTGGA	eekdddddiddk	71	1869
541838	193460	193475	인트론 2	GGTGGTTTCTCCTCCT	eekdddddiddk	95	1870
541839	194144	194159	인트론 2	GAGCCTGCCCAACTTT	eekdddddiddk	90	1871
541840	194425	194440	인트론 2	TGATGCCCAAGAGTGA	eekdddddiddk	85	1872
541841	194953	194968	인트론 2	TTCCCTCTGCGAACAT	eekdddddiddk	96	1873
541842	195428	195443	인트론 2	GTTCCATCTCAATCCA	eekdddddiddk	94	1874
541843	196858	196873	인트론 2	ACGGCCACTCCACTGG	eekdddddiddk	44	1875
541844	197326	197341	인트론 2	TGGAAGTGGTTCAGA	eekdddddiddk	90	1876
541845	197946	197961	인트론 2	TTGCCCCAGACCAACA	eekdddddiddk	47	1877
541846	198366	198381	인트론 2	GAGGTTGTGGAGGTGC	eekdddddiddk	26	1878
541847	198715	198730	인트론 2	GAGTTGCTGTGTGTGA	eekdddddiddk	83	1879
541848	198939	198954	인트론 2	CATGTCAGAGGTGTCC	eekdddddiddk	93	1880
541849	199506	199521	인트론 2	AGGTAAGGATCATGGC	eekdddddiddk	87	1881
541850	199816	199831	인트론 2	GTTCAGTTGCATCACG	eekdddddiddk	90	1882
541851	200249	200264	인트론 2	GCCCAGCTAGCCACCC	eekdddddiddk	68	1883
541852	201258	201273	인트론 2	CCTTAGCAGCCAGGCC	eekdddddiddk	86	1884
541853	202079	202094	인트론 2	GCACTTAGGGTTTTCG	eekdddddiddk	94	1885
541854	202382	202397	인트론 2	GTTGAACCTTCCCTAC	eekdddddiddk	53	1886
541855	202702	202717	인트론 2	TGACTCCTTGAGACAG	eekdddddiddk	83	1887
541856	203098	203113	인트론 2	TGCGCTGGCTTAGCAA	eekdddddiddk	59	1888
541857	203464	203479	인트론 2	GGCCTAACATCAGCAG	eekdddddiddk	88	1889
541858	204212	204227	인트론 2	ACTCCTCCCAGTTAGC	eekdddddiddk	70	1890
541859	205630	205645	인트론 2	ACCAGTGGCCAATGTC	eekdddddiddk	92	1891
541861	206422	206437	인트론 2	GCCTAGACACAGTAGG	eekdddddiddk	70	1892
541862	206749	206764	인트론 2	TATTCTCCCCCTAGGG	eekdddddiddk	42	1893
541863	207517	207532	인트론 2	GACGGCCTTGGGCACA	eekdddddiddk	96	1894
	210196	210211					
541865	208659	208674	인트론 3	GCAGGCTGTATTAGCA	eekdddddiddk	15	1895

541867	209999	210014	인트론 3	ACCCCTATCCTGCAC	eekdddddiddk	58	1896
541868	210281	210296	인트론 3	TCCTCCATACCTAGAG	eekdddddiddk	61	1897
	211033	211048					
541869	210502	210517	인트론 3	GATAGGTGCCCACTGT	eekdddddiddk	80	1898
541870	210920	210935	인트론 3	GTCAGTTCTGGCTAGG	eekdddddiddk	97	1899
541871	211269	211284	인트론 3	GCCTGAACCTTACAAGC	eekdddddiddk	68	1900
541872	211836	211851	인트론 3	ACCTGGGCTGACCTT	eekdddddiddk	92	1901
541873	212606	212621	인트론 3	GGACCTGGACAAGCAA	eekdddddiddk	97	1902
541874	213099	213114	인트론 3	CTCCTTGCGAGAGAGG	eekdddddiddk	7	1903
541875	213425	213440	인트론 3	AGAGTTGACATGGGCA	eekdddddiddk	96	1904
541876	213846	213861	인트론 3	CACTAGGTCCTGACC	eekdddddiddk	37	1905
541877	214483	214498	인트론 3	CACTCTCTTGGGCTGT	eekdddddiddk	94	1906
541878	214884	214899	인트론 3	AGGGACCTGCATTCCA	eekdddddiddk	72	1907

[2171] 서열 번호: 2의 인트론 2 및 3를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eeekddddd	91	1370
541879	215493	215508	인트론 3	TTCAACCACTTGGG	eeekddddd	63	1908
541880	216192	216207	인트론 3	ATCTGGTCTGAGGGCC	eeekddddd	92	1909
541881	216458	216473	인트론 3	GACATGCAATTGACCC	eeekddddd	98	1910
541882	217580	217595	인트론 3	GTGTGCAGCAGACTGT	eeekddddd	92	1911
541883	218233	218248	인트론 3	GACAGTCCAGCTGCAA	eeekddddd	84	1912
541884	218526	218541	인트론 3	CCTGCGGCAGTGAAGA	eeekddddd	85	1913
541885	218734	218749	인트론 3	CTCTGAGGATAACCCT	eeekddddd	76	1914
541886	219342	219357	인트론 3	GTTCCACAGTCCCAA	eeekddddd	68	1915
541887	219618	219633	인트론 3	TAGGGTCAGTGTCCA	eeekddddd	79	1916
541888	220039	220054	인트론 3	GGCGAGCCTCTACGC	eeekddddd	52	1917
541889	220393	220408	인트론 3	GACTCATCCAGGCAGT	eeekddddd	91	1918
541890	220665	220680	인트론 3	TCCTCCCTTAGGCAC	eeekddddd	71	1919
541891	221044	221059	인트론 3	GAGGAGCCAGGCATAT	eeekddddd	80	1920
541892	221562	221577	인트론 3	CACCAACGAAGTCCCC	eeekddddd	89	1921
541893	221947	221962	인트론 3	GCTGGCAGTACCAAA	eeekddddd	90	1922
541894	222569	222584	인트론 3	GCCACACCATTTGAGC	eeekddddd	70	1923
541895	222983	222998	인트론 3	AGTGAGATGCCCTGGT	eeekddddd	92	1924
541896	223436	223451	인트론 3	CACTGGCAGTTAGACC	eeekddddd	88	1925
541897	224107	224122	인트론 3	ACTCTGGCCACTAGTA	eeekddddd	80	1926
541898	224731	224746	인트론 3	GGTAGGGTGGCCACAT	eeekddddd	78	1927
541899	225133	225148	인트론 3	GAGCCATGTCTAGGCA	eeekddddd	18	1928
541900	225465	225480	인트론 3	CAGACTGAAACCCACC	eeekddddd	86	1929

[2172]

541901	225671	225686	인트론 3	TATGGTCCAGCCACCA	eeekddddd	76	1930
541902	226110	226125	인트론 3	TACCTCCTCTGTTGGT	eeekddddd	36	1931
541903	227025	227040	인트론 3	ACACCTCAGTCATGAT	eeekddddd	92	1932
541904	227236	227251	인트론 3	AACAGGCTTCAAGAGG	eeekddddd	91	1933
541905	227485	227500	인트론 3	GTACTACTGGCCATGT	eeekddddd	73	1934
541906	227914	227929	인트론 3	CTGCAGGCGGTTGCTA	eeekddddd	60	1935
541907	228718	228733	인트론 3	GTCTGTTGCCAAGAGC	eeekddddd	95	1936
541908	229174	229189	인트론 3	CCCTGGGTCACCTAAG	eeekddddd	44	1937
541909	229423	229438	인트론 3	CCTGTCCTTGCTTGCA	eeekddddd	96	1938
541910	230042	230057	인트론 3	GCCCAGCTTATCCTAA	eeekddddd	78	1939
541911	230313	230328	인트론 3	AGTAGAGCCTTTGCCT	eeekddddd	75	1940
541912	230580	230595	인트론 3	CTGTCTCTGGCCCAT	eeekddddd	80	1941
541913	231330	231345	인트론 3	GGCCCAAATCTTGAGT	eeekddddd	67	1942
541914	231817	231832	인트론 3	GCTTGTTACAGCACTA	eeekddddd	92	1943
541915	232088	232103	인트론 3	ACTTTGGCCCAGAGAT	eeekddddd	51	1944
541916	232884	232899	인트론 3	GCAGTCAGGTCAGCTG	eeekddddd	75	1945
541917	233210	233225	인트론 3	GCCTTGCTCTACTACC	eeekddddd	65	1946
541918	233657	233672	인트론 3	GGCTCTGCTATTGGCC	eeekddddd	59	1947
541919	233998	234013	인트론 3	CTTATAGAGCCTTGCC	eeekddddd	59	1948
541920	234296	234311	인트론 3	GGAAGGGCCCAAATAT	eeekddddd	15	1949
541921	234903	234918	인트론 3	GATCTACTCTACTGC	eeekddddd	65	1950
541922	235313	235328	인트론 3	GTCAGCCTGTGTCTGA	eeekddddd	45	1951
541923	235770	235785	인트론 3	AGCTTCCTCCTTACAC	eeekddddd	54	1952
541924	236198	236213	인트론 3	CTGCTAAGCCCCATACC	eeekddddd	59	1953
541925	236684	236699	인트론 3	AGAGGTCAGGTGCATA	eeekddddd	77	1954
541926	237055	237070	인트론 3	TTAGCCTGTTGGGA	eeekddddd	71	1955
541927	237585	237600	인트론 3	GATTGATTGAGCTCCT	eeekddddd	86	1956
541928	237949	237964	인트론 3	ATGGACTCCCTAGGCT	eeekddddd	61	1957
541929	238542	238557	인트론 3	TACTCAAGGGCCCTC	eeekddddd	67	1958
541930	245319	245334	인트론 3	GGCATATGTAGCTTGC	eeekddddd	91	1959
541931	245765	245780	인트론 3	GAGCTTAGATCTGTGC	eeekddddd	73	1960
541932	246251	246266	인트론 3	ATGCTCACGGCTGTGT	eeekddddd	81	1961
541933	246500	246515	인트론 3	ATTGAAAGGCCCATCA	eeekddddd	45	1962
541934	246936	246951	인트론 3	CAACCCAGTTTGCCGG	eeekddddd	71	1963
541935	247225	247240	인트론 3	CAGCTATTCCCTGTTT	eeekddddd	53	1964
541936	247644	247659	인트론 3	GCTGTGTACACTTCC	eeekddddd	98	1965
541937	248223	248238	인트론 3	GTCCAAGGATCACAGC	eeekddddd	86	1966
541938	248695	248710	인트론 3	GCTACCACTAGAGCCT	eeekddddd	81	1967
541939	249494	249509	인트론 3	GTTCAGGGCTTATGT	eeekddddd	63	1968
541940	250693	250708	인트론 3	TCCACACCTATTGAA	eeekddddd	51	1969
541941	251622	251637	인트론 3	ACTGACTAGAGAGTCC	eeekddddd	81	1970
541942	251950	251965	인트론 3	TCCAAGGCTGATGTCC	eeekddddd	85	1971
541943	252665	252680	인트론 3	TCCCATGGTGGACATG	eeekddddd	39	1972

[2173]

541944	253140	253155	인트론 3	AGTAGCTGGCAGAAGG	eekdddddiddk	85	1973
541945	253594	253609	인트론 3	CTGGGAGTGACTACTA	eekdddddiddk	77	1974
541946	254036	254051	인트론 3	TGGTATAGCTACTGGG	eekdddddiddk	84	1975
541947	254905	254920	인트론 3	CTGTGGTTTGGCAGGT	eekdddddiddk	90	1976
541948	255407	255422	인트론 3	GTTCTCACCTGAACCTA	eekdddddiddk	65	1977
541949	255618	255633	인트론 3	ATAGGCTACTGGCAGG	eekdddddiddk	89	1978
541950	255992	256007	인트론 3	CCCAGCTAGCTGGAGT	eekdddddiddk	50	1979
541951	256428	256443	인트론 3	GGCTGGCTCTCAAAGG	eekdddddiddk	61	1980
541952	256689	256704	인트론 3	TGGTGATACTGTGGCA	eekdddddiddk	94	1981
541953	257317	257332	인트론 3	GCTGATTTTGGTGCCA	eekdddddiddk	92	1982
541954	257826	257841	인트론 3	GCTAATCTTGCTCGA	eekdddddiddk	52	1983
541955	258407	258422	인트론 3	CACTGGTGGCTTTCAA	eekdddddiddk	31	1984

[2174]

[2175]

표 182

[2176]

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTC AATCCT	eekdddddiddk	93	156891	1370
541956	n/a	인트론 3	GTCCCTTCTTAAGCA	eekdddddiddk	56	258980	1985
541957	n/a	인트론 3	GCCAGGCCAACTGTGG	eekdddddiddk	53	259290	1986
541958	n/a	인트론 3	GGCCGTTATGGTGGA	eekdddddiddk	72	259500	1987
541959	n/a	인트론 3	CCTAAAGTCCAACCTCC	eekdddddiddk	76	261641	1988
541960	n/a	인트론 3	CCCTATCCAGCCTTCA	eekdddddiddk	77	262021	1989
541961	n/a	인트론 3	AAGCATGGCCTCTGGC	eekdddddiddk	23	262453	1990
541962	n/a	인트론 3	TACCCTGCACCCTCCT	eekdddddiddk	71	262764	1991
541963	n/a	인트론 3	TCCTTAGTAGAATGCC	eekdddddiddk	82	263342	1992
541964	n/a	인트론 3	TTAGCCCTGGGAGCAC	eekdddddiddk	78	263913	1993
541965	n/a	인트론 3	GCTGGGTCAGGTAGCG	eekdddddiddk	71	266503	1994
541966	n/a	인트론 3	GGGAGGCTCTCAATCT	eekdddddiddk	75	266861	1995
541967	n/a	인트론 3	GTAAGTGCAGAATGCC	eekdddddiddk	87	267116	1996
541968	n/a	인트론 3	TGCCGAGGCAGGCACC	eekdddddiddk	33	267380	1997
541969	n/a	인트론 3	TCCGTGTCTAGGAGGT	eekdddddiddk	84	267865	1998
541970	n/a	인트론 4	GTCTCCCTGCATTGGA	eekdddddiddk	31	268366	1999
541971	n/a	인트론 4	CCATATCACTCTCCTC	eekdddddiddk	79	268786	2000
541972	n/a	인트론 4	CGAACACCTTGAGCCA	eekdddddiddk	90	269252	2001
541973	n/a	인트론 4	GGCCAGCTTAAGAGG	eekdddddiddk	59	270038	2002
541974	n/a	인트론 4	CTGATACTCCTAATCC	eekdddddiddk	70	270501	2003
541975	n/a	인트론 4	GCCTGTAGGGCTGTGC	eekdddddiddk	82	270817	2004
541976	n/a	인트론 4	TGCCCTTTCTCCCTAC	eekdddddiddk	87	271216	2005
541977	n/a	인트론 4	AGTGCATGTCAGTACC	eekdddddiddk	75	271812	2006

[2177]

541978	n/a	인트론 4	TGCTCCTCAGCTGTTG	eekdddddddddkke	44	272631	2007
541979	n/a	인트론 4	GTTTGGGACCATCCCT	eekdddddddddkke	41	272834	2008
541980	n/a	인트론 4	AGTGCTCTCTAGGGTC	eekdddddddddkke	87	273257	2009
541981	n/a	인트론 4	TACAGAGAATCACCCC	eekdddddddddkke	82	273651	2010
541982	n/a	인트론 4	GTCCAAGTAAGGTGCT	eekdddddddddkke	57	273947	2011
541983	n/a	인트론 5	GACCTTGCAGGCTTCC	eekdddddddddkke	87	274244	2012
541984	n/a	인트론 5	GGGCAAAGGATCCTCT	eekdddddddddkke	71	274758	2013
541985	n/a	인트론 5	CCCATTCTGCTATCCC	eekdddddddddkke	92	275198	2014
541986	n/a	인트론 5	GCTGACTAGGAGGGCT	eekdddddddddkke	62	275732	2015
541987	n/a	인트론 5	CCTGTGAGGTAGTACC	eekdddddddddkke	83	276309	2016
541988	n/a	인트론 5	GTCCCCCTCCAGTCTA	eekdddddddddkke	50	276932	2017
541989	n/a	인트론 5	GAGGACTCAATTCCTC	eekdddddddddkke	0	277149	2018
541990	n/a	인트론 5	GACAAGGTCCTTTTGG	eekdddddddddkke	43	277391	2019
541991	n/a	인트론 5	GCTCTTGTGTGCACCC	eekdddddddddkke	90	277730	2020
541992	n/a	인트론 5	TCACCGCCTGCACCAC	eekdddddddddkke	75	278342	2021
541993	n/a	인트론 5	GGTTGCACTGTGCAAT	eekdddddddddkke	26	278917	2022
541994	n/a	인트론 6	TTCCACAGGCCTCCAT	eekdddddddddkke	64	279303	2023
541995	n/a	인트론 6	CCTGTGATTCCATATGC	eekdddddddddkke	72	279679	2024
541996	n/a	인트론 6	GAACCGCCACCTCAGG	eekdddddddddkke	38	280157	2025
541997	n/a	인트론 6	GCTCACGGTTGGAGAC	eekdddddddddkke	42	280799	2026
541998	n/a	인트론 6	TGGGCTCCCATTGTTCA	eekdddddddddkke	45	281595	2027
541999	n/a	인트론 6	TCACTGTACCAACCTC	eekdddddddddkke	33	282572	2028
542000	n/a	인트론 6	TCCTTGCTTACAGATG	eekdddddddddkke	33	283079	2029
542001	n/a	인트론 6	TGATGCTAGCATTACC	eekdddddddddkke	37	283653	2030
542002	n/a	인트론 6	TGGGTAAGTGGCTAGT	eekdddddddddkke	47	285711	2031
542003	n/a	인트론 6	AACCATTCCTCACCAA	eekdddddddddkke	53	287181	2032
542004	n/a	인트론 6	GCCTGAACAGTTGAT	eekdddddddddkke	37	287895	2033
542005	n/a	인트론 6	GGCTCCTATCATACCT	eekdddddddddkke	38	288943	2034
542006	n/a	인트론 6	TAGGTCTCACAAACCT	eekdddddddddkke	10	289638	2035
542007	n/a	인트론 6	GTGCATTAGTCTTCCA	eekdddddddddkke	74	290035	2036
542008	n/a	인트론 7	CAAAAGCCAGTTAGC	eekdddddddddkke	13	290503	2037
542009	n/a	인트론 7	CTGCTGTTGACTACCT	eekdddddddddkke	50	290924	2038
542010	n/a	인트론 7	GTACCTGCCAGCTACT	eekdddddddddkke	35	291807	2039
542011	n/a	엑손 8- 인트론 8 접합	CCTACCTTTGCTGTTT	eekdddddddddkke	12	292611	2040
542012	n/a	인트론 8	AGTCACCAGCCTAAGC	eekdddddddddkke	47	292860	2041
542013	n/a	인트론 8	AGGCAACCTGGGAGTG	eekdddddddddkke	52	293377	2042
542014	n/a	인트론 8	TGGCCTTCACAATGGC	eekdddddddddkke	33	294052	2043
542015	n/a	인트론 8	GGTGAAGTGGGTTGGA	eekdddddddddkke	27	294536	2044
542016	n/a	인트론 8	GCTGGTTGTCTGCTGC	eekdddddddddkke	60	294931	2045
542017	n/a	인트론 8	AGTTTGTGACCCCTGC	eekdddddddddkke	81	295475	2046
542018	n/a	인트론 8	CCACTCAGTGTGAATG	eekdddddddddkke	85	295955	2047

542019	n/a	인트론 8	CTGGCCTCAGGGCAAT	eekdddddddddkke	51	296186	2048
542020	n/a	인트론 8	GTAGACTTGGGTAGGT	eekdddddddddkke	53	296680	2049
542022	n/a	3'UTR	TGGTGCTAAGCTCTCC	eekdddddddddkke	67	301009	2050
542023	n/a	3'UTR	CATGCTCAAGCTGGAA	eekdddddddddkke	47	301280	2051
542024	206	엑손 2	AAGGTCAACAGCAGCT	eekdddddddddkke	93	144990	2052
542025	207	엑손 2	CAAGGTCAACAGCAGC	eekdddddddddkke	85	144991	2053
542026	208	엑손 2	CCAAGGTCAACAGCAG	eekdddddddddkke	82	144992	2054
542027	209	엑손 2	GCCAAGGTCAACAGCA	eekdddddddddkke	84	144993	2055

표 183

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eeekkkkkkkkkkkke	86	156891	1370
542034	870	엑손 7	TCTCACACGCACTTCA	eeekkkkkkkkkkkke	49	290368	2056
542035	871	엑손 7	ATCTCACACGCACTTC	eeekkkkkkkkkkkke	39	290369	2057
542036	872	엑손 7	GATCTCACACGCACTT	eeekkkkkkkkkkkke	50	290370	2058
542049	n/a	인트론 1	CTTTCATGAATCAAGC	eeekkkkkkkkkkkke	85	17928	2059
542050	n/a	인트론 1	TCTTTCATGAATCAAG	eeekkkkkkkkkkkke	54	17929	2060
542051	n/a	인트론 1	GTCTTTCATGAATCAA	eeekkkkkkkkkkkke	96	17930	2061
542052	n/a	인트론 1	GGTCTTTCATGAATCA	eeekkkkkkkkkkkke	98	17931	2062
542053	n/a	인트론 1	ATGGTCTTTCATGAAT	eeekkkkkkkkkkkke	94	17933	2063
542054	n/a	인트론 1	GATGGTCTTTCATGAA	eeekkkkkkkkkkkke	73	17934	2064
542055	n/a	인트론 1	TGATGGTCTTTCATGA	eeekkkkkkkkkkkke	83	17935	2065
542056	n/a	인트론 1	TATATCAATATTCTCC	eeekkkkkkkkkkkke	75	21821	2066
542057	n/a	인트론 1	TTATATCAATATTCTC	eeekkkkkkkkkkkke	23	21822	2067
542058	n/a	인트론 1	GTTATATCAATATTCT	eeekkkkkkkkkkkke	87	21823	2068
542059	n/a	인트론 1	TTTCTTTAGCAATAGT	eeekkkkkkkkkkkke	85	22519	2069
542060	n/a	인트론 1	CTTTCTTTAGCAATAG	eeekkkkkkkkkkkke	81	22520	2070
542061	n/a	인트론 1	GCTTCTTTAGCAATA	eeekkkkkkkkkkkke	68	22521	2071
542062	n/a	인트론 1	CTCCATTAGGGTTCTG	eeekkkkkkkkkkkke	91	50948	2072
542063	n/a	인트론 1	TCTCCATTAGGGTTCT	eeekkkkkkkkkkkke	88	50949	2073
542064	n/a	인트론 1	TTCTCCATTAGGGTTC	eeekkkkkkkkkkkke	85	50950	2074
542065	n/a	인트론 1	GTTCTCCATTAGGGTT	eeekkkkkkkkkkkke	84	50951	2075
542066	n/a	인트론 1	AGGTTGGCAGACAGAC	eeekkkkkkkkkkkke	92	53467	2076
542067	n/a	인트론 1	CAGGTTGGCAGACAGA	eeekkkkkkkkkkkke	93	53468	2077
542068	n/a	인트론 1	GCAGGTTGGCAGACAG	eeekkkkkkkkkkkke	91	53469	2078
542069	n/a	인트론 1	CTTCTTTGTGAGCTGGC	eeekkkkkkkkkkkke	95	64885	2079
542070	n/a	인트론 1	TCTTCTTGTGAGCTGG	eeekkkkkkkkkkkke	89	64886	2080

542071	n/a	인트론 1	GTCTTCTTGTGAGCTG	eeekkkkkkkkkkkke	96	64887	2081
542072	n/a	인트론 1	AGTCTTCTTGTGAGCT	eeekkkkkkkkkkkke	81	64888	2082
542073	n/a	인트론 1	TCTTCCACTCACATCC	eeekkkkkkkkkkkke	89	65991	2083
542074	n/a	인트론 1	CTCTTCCACTCACATC	eeekkkkkkkkkkkke	79	65992	2084
542075	n/a	인트론 1	TCTTCTCCACTCACAT	eeekkkkkkkkkkkke	86	65993	2085
542076	n/a	인트론 1	GTCTCTCCACTCACACA	eeekkkkkkkkkkkke	92	65994	2086
542077	n/a	인트론 1	ATAGATTTTGACTTCC	eeekkkkkkkkkkkke	86	72108	2087
542078	n/a	인트론 1	CATAGATTTTGACTTC	eeekkkkkkkkkkkke	42	72109	2088
542079	n/a	인트론 1	GCATAGATTTTGACTT	eeekkkkkkkkkkkke	66	72110	2089
542080	n/a	인트론 1	AAATGTC AACAGTGCA	eeekkkkkkkkkkkke	97	80639	2090
542081	n/a	인트론 1	CATGACTATGTTCTGG	eeekkkkkkkkkkkke	68	125595	2091
542082	n/a	인트론 1	ACATGACTATGTTCTG	eeekkkkkkkkkkkke	66	125596	2092
542083	n/a	인트론 1	CACATGACTATGTTCT	eeekkkkkkkkkkkke	74	125597	2093
542084	n/a	인트론 2	GAATTCTGAGCTCTGG	eeekkkkkkkkkkkke	91	145430	2094
542085	n/a	인트론 2	TGAATTCTGAGCTCTG	eeekkkkkkkkkkkke	94	145431	2095
542086	n/a	인트론 2	CTGAATTCTGAGCTCT	eeekkkkkkkkkkkke	94	145432	2096
542087	n/a	인트론 2	CCTGAATTCTGAGCTC	eeekkkkkkkkkkkke	93	145433	2097
542088	n/a	인트론 2	GCCTGAATTCTGAGCT	eeekkkkkkkkkkkke	87	145434	2098
542089	n/a	인트론 2	AGCCTGAATTCTGAGC	eeekkkkkkkkkkkke	84	145435	2099
542090	n/a	인트론 2	ATATTGTAATTCTTGG	eeekkkkkkkkkkkke	47	148060	2100
542091	n/a	인트론 2	GATATTGTAATTCTTG	eeekkkkkkkkkkkke	61	148061	2101
542092	n/a	인트론 2	TGATATTGTAATTCTT	eeekkkkkkkkkkkke	0	148062	2102
542093	n/a	인트론 2	CTGATATTGTAATTCT	eeekkkkkkkkkkkke	58	148063	2103
542094	n/a	인트론 2	CCTGATATTGTAATTC	eeekkkkkkkkkkkke	95	148064	2104
542095	n/a	인트론 2	GCCTGATATTGTAATT	eeekkkkkkkkkkkke	85	148065	2105
542096	n/a	인트론 2	TGCCTGATATTGTAAT	eeekkkkkkkkkkkke	86	148066	2106
542097	n/a	인트론 2	ATTATGTGCTTTGCCT	eeekkkkkkkkkkkke	86	148907	2107
542098	n/a	인트론 2	AATTATGTGCTTTGCC	eeekkkkkkkkkkkke	75	148908	2108
542099	n/a	인트론 2	CAATTATGTGCTTTGC	eeekkkkkkkkkkkke	88	148909	2109
542100	n/a	인트론 2	TCAATTATGTGCTTTG	eeekkkkkkkkkkkke	78	148910	2110
542101	n/a	인트론 2	GTCAATTATGTGCTTT	eeekkkkkkkkkkkke	97	148911	2111
542102	n/a	인트론 2	GCCATCACCAAAACACC	eeekkkkkkkkkkkke	97	150973	2112
542103	n/a	인트론 2	TGCCATCACCAAAACAC	eeekkkkkkkkkkkke	90	150974	2113
542104	n/a	인트론 2	TGCCATCACCAAAACA	eeekkkkkkkkkkkke	89	150975	2114
542105	n/a	인트론 2	TGGTGACTCTGCCTGA	eeekkkkkkkkkkkke	98	151388	2115
542106	n/a	인트론 2	CTGGTGACTCTGCCTG	eeekkkkkkkkkkkke	96	151389	2116
542107	n/a	인트론 2	GCTGGTGACTCTGCCT	eeekkkkkkkkkkkke	98	151390	2117
542108	n/a	인트론 2	TGCTGGTGACTCTGCC	eeekkkkkkkkkkkke	97	151391	2118
542109	n/a	인트론 2	CTGCTGGTGACTCTGC	eeekkkkkkkkkkkke	93	151392	2119

[2185] 서열 번호: 2의 인트론 2 및 3를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 정지 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제 %	서열 번호
541262	156891	156906	인트론 2	TTGGTTTGTCAATCCT	eekdddddiddk	95	1370
542110	153002	153017	인트론 2	AGTAGTCAATATTATT	eekdddddiddk	74	2120
542111	153003	153018	인트론 2	CAGTAGTCAATATTAT	eekdddddiddk	55	2121
542112	153004	153019	인트론 2	CCAGTAGTCAATATTA	eekdddddiddk	97	2122
542113	153922	153937	인트론 2	CCTTTGGGTGAATAGC	eekdddddiddk	90	2123
542114	153923	153938	인트론 2	ACCTTTGGGTGAATAG	eekdddddiddk	71	2124
542115	153924	153939	인트론 2	CACCTTTGGGTGAATA	eekdddddiddk	78	2125
542116	155595	155610	인트론 2	CAACTTGAGGACAATA	eekdddddiddk	89	2126
542118	155597	155612	인트론 2	CTCAACTTGAGGACAA	eekdddddiddk	98	2127
542119	156395	156410	인트론 2	CAGGAAGAAAGGAACC	eekdddddiddk	95	2128
542120	156396	156411	인트론 2	CCAGGAAGAAAGGAAC	eekdddddiddk	83	2129
542121	156397	156412	인트론 2	ACCAGGAAGAAAGGAA	eekdddddiddk	90	2130
542122	156595	156610	인트론 2	TGCAGTCATGTACACA	eekdddddiddk	97	2131
542123	156596	156611	인트론 2	TGCAGTCATGTACAC	eekdddddiddk	90	2132
542124	156597	156612	인트론 2	TCTGCAGTCATGTACA	eekdddddiddk	81	2133
542125	156890	156905	인트론 2	TGGTTTGTCAATCCTT	eekdddddiddk	97	2134
542126	156892	156907	인트론 2	CTTGTTTGTCAATCC	eekdddddiddk	99	2135
542127	157204	157219	인트론 2	GCTACAATGCACAGGA	eekdddddiddk	98	2136
542128	157205	157220	인트론 2	TGCTACAATGCACAGG	eekdddddiddk	98	2137
542129	158008	158023	인트론 2	GATATTTATTGCTGTA	eekdddddiddk	61	2138
542130	158009	158024	인트론 2	TGATATTTATTGCTGT	eekdddddiddk	41	2139
542131	158010	158025	인트론 2	CTGATATTTATTGCTG	eekdddddiddk	86	2140
542132	162752	162767	인트론 2	AGGGTCTTTACAAAGT	eekdddddiddk	69	2141
542133	162753	162768	인트론 2	CAGGGTCTTTACAAAG	eekdddddiddk	71	2142
542134	162754	162769	인트론 2	CCAGGGTCTTTACAAA	eekdddddiddk	93	2143
542135	166353	166368	인트론 2	TTCTGCAGTATCCTAG	eekdddddiddk	84	2144
542136	166354	166369	인트론 2	TTTCTGCAGTATCCTA	eekdddddiddk	88	2145
542137	166355	166370	인트론 2	GTTTCTGCAGTATCCT	eekdddddiddk	95	2146
542138	166356	166371	인트론 2	AGTTTCTGCAGTATCC	eekdddddiddk	92	2147
542139	166357	166372	인트론 2	CAGTTTCTGCAGTATC	eekdddddiddk	93	2148
542140	172747	172762	인트론 2	CAAAATCCAGTCCTAG	eekdddddiddk	73	2149
542141	172748	172763	인트론 2	CCAAATCCAGTCCTA	eekdddddiddk	91	2150
542142	172749	172764	인트론 2	TCCAAATCCAGTCCT	eekdddddiddk	90	2151
542143	175372	175387	인트론 2	ACCCATTTTCATCCATT	eekdddddiddk	94	2152
542144	175373	175388	인트론 2	AACCCATTTTCATCCAT	eekdddddiddk	93	2153
542145	175374	175389	인트론 2	GAACCCATTTTCATCCA	eekdddddiddk	97	2154

[2186]

542146	175375	175390	인트론 2	GGAACCCATTTTCATCC	eekdddddddddkke	96	2155
542147	175376	175391	인트론 2	AGGAACCCATTTTCATC	eekdddddddddkke	68	2156
542148	189120	189135	인트론 2	GCTTCATGTCTTTCTA	eekdddddddddkke	90	2157
542149	189121	189136	인트론 2	TGCTTCATGTCTTTCT	eekdddddddddkke	96	2158
542150	189122	189137	인트론 2	GTGCTTCATGTCTTTC	eekdddddddddkke	97	2159
542151	189485	189500	인트론 2	TGAGCTTAGCAGTCAC	eekdddddddddkke	92	2160
542152	189486	189501	인트론 2	ATGAGCTTAGCAGTCA	eekdddddddddkke	95	2161
542153	189487	189502	인트론 2	CATGAGCTTAGCAGTC	eekdddddddddkke	95	2162
542154	191143	191158	인트론 2	TACAGACATAGCTCTA	eekdddddddddkke	91	2163
542155	191144	191159	인트론 2	ATACAGACATAGCTCT	eekdddddddddkke	74	2164
542156	191145	191160	인트론 2	GATACAGACATAGCTC	eekdddddddddkke	91	2165
542157	191146	191161	인트론 2	GGATACAGACATAGCT	eekdddddddddkke	94	2166
542158	198149	198164	인트론 2	TGTGGCTTTAATTCAC	eekdddddddddkke	71	2167
542159	198150	198165	인트론 2	ATGTGGCTTTAATTC	eekdddddddddkke	81	2168
542160	198151	198166	인트론 2	TATGTGGCTTTAATTC	eekdddddddddkke	78	2169
542161	199817	199832	인트론 2	TGTTCAAGTGCATCAC	eekdddddddddkke	91	2170
542162	199818	199833	인트론 2	GTGTTCAGTTGCATCA	eekdddddddddkke	89	2171
542163	199819	199834	인트론 2	TGTGTTCAGTTGCATC	eekdddddddddkke	90	2172
542164	210562	210577	인트론 3	CATCTGGATGTGAGGC	eekdddddddddkke	90	2173
542165	210563	210578	인트론 3	ACATCTGGATGTGAGG	eekdddddddddkke	78	2174
542166	210564	210579	인트론 3	CACATCTGGATGTGAG	eekdddddddddkke	55	2175
542167	219020	219035	인트론 3	TCAGGTAATTTCTGGA	eekdddddddddkke	82	2176
542168	219021	219036	인트론 3	CTCAGGTAATTTCTGG	eekdddddddddkke	73	2177
542169	219022	219037	인트론 3	TCTCAGGTAATTTCTG	eekdddddddddkke	40	2178
542170	225568	225583	인트론 3	TGCTTATTTACCTGGG	eekdddddddddkke	90	2179
542171	225569	225584	인트론 3	TTGCTTATTTACCTGG	eekdddddddddkke	90	2180
542172	225570	225585	인트론 3	TTTGCTTATTTACCTG	eekdddddddddkke	79	2181
542173	225571	225586	인트론 3	TTTTGCTTATTTACCT	eekdddddddddkke	32	2182
542174	229619	229634	인트론 3	ATGATGTTACTACTAC	eekdddddddddkke	63	2183
542175	229620	229635	인트론 3	AATGATGTTACTACTA	eekdddddddddkke	53	2184
542176	229621	229636	인트론 3	CAATGATGTTACTACT	eekdddddddddkke	12	2185
542177	232827	232842	인트론 3	CCCCTAGAGCAATGGT	eekdddddddddkke	76	2186
542178	232828	232843	인트론 3	CCCCTAGAGCAATGG	eekdddddddddkke	83	2187
542179	232829	232844	인트론 3	TCCCCCTAGAGCAATG	eekdddddddddkke	49	2188
542180	237676	237691	인트론 3	TCAATTGCAGATGCTC	eekdddddddddkke	88	2189
542181	237677	237692	인트론 3	CTCAATTGCAGATGCT	eekdddddddddkke	90	2190
542182	237678	237693	인트론 3	GCTCAATTGCAGATGC	eekdddddddddkke	81	2191
542183	237679	237694	인트론 3	AGCTCAATTGCAGATG	eekdddddddddkke	85	2192
542184	248232	248247	인트론 3	GTATATTCAGTCCAAG	eekdddddddddkke	90	2193
542185	248233	248248	인트론 3	AGTATATTCAGTCCAA	eekdddddddddkke	94	2194
542186	248234	248249	인트론 3	CAGTATATTCAGTCCA	eekdddddddddkke	97	2195

[2187]

[2188]

표 185

[2189]

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTCATCCT	eekdddddddddke	93	156891	1370
545316	168	엑손 1-인트론 1 접합	ACCTCCGAGCTTCGCC	eekdddddddddke	80	3044	2196
545317	173	엑손-엑손 접합	GTAGGACCTCCGAGCT	eekdddddddddke	74	n/a	2197
545318	177	엑손-엑손 접합	ACCTGTAGGACCTCCG	eekdddddddddke	70	n/a	2198
545321	213	엑손 2	CAGTGCCAAGGTCAAC	eekdddddddddke	77	144997	2199
545322	225	엑손 2	ACTTGATCCTGCCAGT	eekdddddddddke	36	145009	2200
545332	361	엑손 4/ 인트론 3	CTCGCTCAGGTGAACG	eekdddddddddke	57	268024	2201
545333	366	엑손 4/ 인트론 3	AGTCTCTCGCTCAGGT	eekdddddddddke	88	268029	2202
545337	444	엑손 4-인트론 4 접합	CCTTCTGGTATAGAAC	eekdddddddddke	21	268107	2203
545340	570	엑손 5	GCTAGTTAGCTTGATA	eekdddddddddke	39	274130	2204
545343	626	엑손 3- 엑손 4 접합	TCTGGTTGCACTATTT	eekdddddddddke	34	n/a	2205
545344	629	엑손 3- 엑손 4 접합	GGATCTGGTTGCACTA	eekdddddddddke	30	n/a	2206
545345	632	엑손 6	GGTGGATCTGGTTGCA	eekdddddddddke	18	278926	2207
545346	638	엑손 6	GCAATGGGTGGATCTG	eekdddddddddke	50	278932	2208
545347	647	엑손 6	CAGTTGAGGGCAATGG	eekdddddddddke	71	278941	2209
545348	651	엑손 6	AGTCCAGTTGAGGGCA	eekdddddddddke	58	278945	2210
545349	655	엑손 6	GTAAAGTCCAGTTGAG	eekdddddddddke	34	278949	2211
545350	660	엑손 6	GTTCAGTAAAGTCCAG	eekdddddddddke	52	278954	2212
545351	685	엑손 6	CTGCATGAATCCCAGT	eekdddddddddke	77	278979	2213
545355	923	엑손 7	ACATAGAGCACCTCAC	eekdddddddddke	38	290421	2214
545356	926	엑손 7	GTTACATAGAGCACCT	eekdddddddddke	79	290424	2215
545357	929	엑손 7	AGTGTACATAGAGCA	eekdddddddddke	70	290427	2216
545362	1124	엑손 7- 엑손 8 접합	TCCTTGAGGAGATCTG	eekdddddddddke	3	n/a	2217
545363	1170	엑손 10	GCTATCATGAATGGCT	eekdddddddddke	69	297587	2218
545364	1180	엑손 10	CGGGTTTATAGCTATC	eekdddddddddke	58	297597	2219
545369	1320	엑손 10	ATCCTTCACCCCTAGG	eekdddddddddke	46	297737	2220
545370	1328	엑손 10	GAGTCGCCATCCTTCA	eekdddddddddke	60	297745	2221
545371	1332	엑손 10	TCCAGAGTCGCCATCC	eekdddddddddke	51	297749	2222
545373	1418	엑손 10	GGCTGAGCAACCTCTG	eekdddddddddke	80	297835	2223
545374	1422	엑손 10	CTGTGGCTGAGCAACC	eekdddddddddke	63	297839	2224

545380	1524	엑손 10	GATAAACTGGGCTGC	eekdddddddddke	60	297941	2225
545381	1530	엑손 10	TGCTTGATAAACTG	eekdddddddddke	76	297947	2226
545382	1533	엑손 10	CTGTGCTGGATAACA	eekdddddddddke	60	297950	2227
545386	1600	엑손 10	GCTGAATATGGGCAGC	eekdddddddddke	29	298017	2228
545387	1613	엑손 10	CTTGGATTGCTTAGCT	eekdddddddddke	59	298030	2229
545388	1645	엑손 10	CCTGGGCATAAAAGTC	eekdddddddddke	47	298062	2230
545392	1832	엑손 10	ACCTTGATGTGAGGAG	eekdddddddddke	44	298249	2231

표 186

서열 번호: 1 및 2의 인트론 영역 및 엑손 영역을 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머에 의한 GHR mRNA의 억제

ISIS 번호	서열 번호: 1 개시 부위	표적 영역	서열	화합성질	억제%	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호
541262	n/a	인트론 2	TTGGTTTGTCATCCT	eekeeeeeeeekke	89	156891	1370
545393	1838	엑손 10	GATTCAACCTTGATGT	eekeeeeeeeekke	40	298255	2232
545394	1844	엑손 10	ATGTGTGATTCAACCT	eekeeeeeeeekke	80	298261	2233
545395	1956	엑손 10	TGGGACAGGCATCTCA	eekeeeeeeeekke	29	298373	2234
545396	1961	엑손 10	TAGTCTGGGACAGGCA	eekeeeeeeeekke	48	298378	2235
545397	1968	엑손 10	GGAGGTATAGTCTGGG	eekeeeeeeeekke	61	298385	2236
545398	1986	엑손 10	GGACTGTACTATATGA	eekeeeeeeeekke	48	298403	2237
545401	2077	엑손 10	TCAGTTGGTCTGTGCT	eekeeeeeeeekke	60	298494	2238
545402	2095	엑손 10	GCTAAGGCATGATTTT	eekeeeeeeeekke	53	298512	2239
545406	2665	엑손 10	GCCATGCTTGAAGTCT	eekeeeeeeeekke	87	299082	2240
545407	2668	엑손 10	ATAGCCATGCTTGAAG	eekeeeeeeeekke	70	299085	2241
545408	2692	엑손 10	ACACAGTGTGTAGTGT	eekeeeeeeeekke	60	299109	2242
545409	2699	엑손 10	CTGCAGTACACAGTGT	eekeeeeeeeekke	31	299116	2243
545410	2704	엑손 10	ACCAACTGCAGTACAC	eekeeeeeeeekke	57	299121	2244
545411	2739	엑손 10	TAGACTGTAGTTGCTA	eekeeeeeeeekke	53	299156	2245
545412	2747	엑손 10	ACCAGCTTTAGACTGT	eekeeeeeeeekke	56	299164	2246
545413	2945	엑손 10	GTAAGTTGATCTGTGC	eekeeeeeeeekke	79	299362	2247
545414	2963	엑손 10	TACTTCTTTTGGTGCC	eekeeeeeeeekke	82	299380	2248
545416	3212	엑손 10	TCTTGACCTTATTCC	eekeeeeeeeekke	73	299629	2249
545417	3306	엑손 10	TGGTTATAGGCTGTGA	eekeeeeeeeekke	90	299723	2250
545418	3309	엑손 10	GTCTGGTTATAGCTG	eekeeeeeeeekke	88	299726	2251
545419	3313	엑손 10	ATGTGTCTGGTTATAG	eekeeeeeeeekke	68	299730	2252
545420	3317	엑손 10	GAGTATGTGTCTGTTT	eekeeeeeeeekke	84	299734	2253
545421	4049	엑손 10	GGTCTGCGATAAATGG	eekeeeeeeeekke	69	300466	2254
545429	4424	엑손 10	GCCAGACACAAGTGT	eekeeeeeeeekke	59	300841	2255
545430	31	엑손 1	ACCGCCACTGTAGCAG	eekeeeeeeeekke	76	2907	2256

545431	36	엑손 1	CCGCCACCGCCACTGT	eekeeeeeeeekke	94	2912	2257
545432	103	엑손 1	GGGCCTCCGGCCCGCG	eekeeeeeeeekke	22	2979	2258
545433	143	엑손 1	AGAGCGCGGTTTCGCG	eekeeeeeeeekke	61	3019	2259
545434	n/a	인트론 1/엑손 1	TACTGACCCAGTTCC	eekeeeeeeeekke	68	3654	2260
545435	n/a	인트론 1/엑손 1	ACTCTACTGACCCAG	eekeeeeeeeekke	70	3658	2261
545436	n/a	인트론 1/엑손 1	GTCACCTCTACTGACCC	eekeeeeeeeekke	83	3661	2262
545437	n/a	인트론 1/엑손 1	TTCATGCGGACTGGTG	eekeeeeeeeekke	68	3680	2263
545438	n/a	인트론 3/엑손 3	GTGAGCATGGACCCCA	eekeeeeeeeekke	94	225436	2264
545439	n/a	인트론 3/엑손 3	TGATATGTGAGCATGG	eekeeeeeeeekke	88	225442	2265
545440	n/a	인트론 3/엑손 3	AAGTTGGTGAGCTTCT	eekeeeeeeeekke	85	226785	2266
545441	n/a	인트론 3/엑손 3	CCTTCAAGTTGGTGAG	eekeeeeeeeekke	88	226790	2267
545442	n/a	인트론 3/엑손 3	GTAAGATCCTTTTGCC	eekeeeeeeeekke	70	226883	2268
545443	n/a	인트론 3/엑손 3	CAGCTGTGCAACTTGC	eekeeeeeeeekke	50	238345	2269
545444	n/a	인트론 3/엑손 3	GCCTTGGTAGGTAGGG	eekeeeeeeeekke	68	238422	2270
545445	n/a	인트론 3/엑손 3	AGAGCCTTGGTAGGTA	eekeeeeeeeekke	85	238425	2271
545446	n/a	인트론 1/엑손 1	CCCGCACAAACGCGCA	eekeeeeeeeekke	10	3614	2272
545447	n/a	인트론 1/엑손 1	GTCTTCAAGGTCAGTT	eekeeeeeeeekke	92	93208	2273
545448	n/a	인트론 1/엑손 1	GCCCAGTGAATTCAGC	eekeeeeeeeekke	76	93246	2274
545449	n/a	인트론 1/엑손 1	AGATGCGCCAGTGAA	eekeeeeeeeekke	60	93252	2275
545450	n/a	인트론 1/엑손 1	GTAAGATGCGCCAGT	eekeeeeeeeekke	78	93255	2276
545451	n/a	인트론 1/엑손 1	CCAGAAGGCACTTGTA	eekeeeeeeeekke	42	93301	2277
545452	n/a	인트론 1/엑손 1	GGAAGATTGTCAGAAC	eekeeeeeeeekke	15	93340	2278
545453	n/a	인트론 1/엑손 1	CCTTGGTCATGGAAGA	eekeeeeeeeekke	35	93350	2279
545454	n/a	인트론 1/엑손 1	TGACCTTGGTCATGGA	eekeeeeeeeekke	55	93353	2280
545455	n/a	인트론 1/엑손 1	GAGGTGACCTTGGTCA	eekeeeeeeeekke	70	93357	2281
545456	n/a	인트론 1/엑손 1	ATCCAAAGAGGTGACC	eekeeeeeeeekke	41	93364	2282
545457	n/a	인트론 1/엑손 1	GCCAATCCAAGAGGT	eekeeeeeeeekke	56	93368	2283

545458	n/a	인트론 1/엑손 1	GGTCTGCCAATCCAAA	eekdddddddddkke	79	93373	2284
545459	n/a	인트론 1/엑손 1	CCCTGGGTCTGCCAAT	eekdddddddddkke	68	93378	2285
545460	n/a	인트론 1/엑손 1	GAGATCTCAACAAGGG	eekdddddddddkke	52	93427	2286
545461	n/a	인트론 1/엑손 1	CGCCCATCACTCTTCC	eekdddddddddkke	68	93988	2287
545462	n/a	인트론 1/엑손 1	CACCTGTCGCCCATCA	eekdddddddddkke	67	93995	2288
545463	n/a	인트론 1/엑손 1	CATCACCTGTCGCCA	eekdddddddddkke	78	93998	2289
545464	n/a	인트론 1/엑손 1	CACCATCACCTGTCGC	eekdddddddddkke	74	94001	2290
545465	n/a	인트론 1/엑손 1	AATAGTTGTCACCATC	eekdddddddddkke	76	94010	2291
545466	n/a	인트론 1/엑손 1	GCCACCTTTCATGAGA	eekdddddddddkke	58	94048	2292
545467	n/a	인트론 2/엑손 2	CTCTGGAAGTAGGTA	eekdddddddddkke	89	198762	2293
545468	n/a	인트론 2/엑손 2	GTTCTCTTGAAGTAG	eekdddddddddkke	80	198765	2294
545469	n/a	인트론 2/엑손 2	TAAACAGGTGGTCTG	eekdddddddddkke	68	198854	2295

[2196]

[2197]

[2198]

실시예 121: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머에 의한 Hep3B 세포내에서 인간 GHR의 용량-의존적인 안티센스 억제

GHR mRNA의 유의미한 *시험관내* 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과가 하기에 나타난 별도의 표에 제시되어 있다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.625 μM , 1.25 μM , 2.50 μM , 5.00 μM , 및 10.00 μM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2199]

각 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC_{50})이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2200]

표 187

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC_{50} (μM)
541396	30	51	68	74	67	1.4
541262	55	87	90	94	97	0.2
541393	30	38	52	66	81	2.1
541375	41	45	54	64	79	1.6
541438	44	49	75	80	91	0.9
541428	35	32	56	78	88	1.8
541491	13	46	67	55	95	2.0
541435	21	46	55	72	94	1.9
541471	11	49	50	77	89	2.0
541430	24	44	56	57	79	2.2
541492	32	40	65	80	85	1.5
541431	22	46	73	84	92	1.5

[2201]

[2202] 표 188

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541487	36	46	66	85	92	1.3
541423	33	55	64	80	93	1.2
541452	37	60	79	87	94	0.9
541505	51	75	86	92	97	0.4
541522	54	76	81	90	95	0.3
541539	65	76	85	94	98	0.2
541503	54	65	80	93	97	0.5
541520	43	61	86	94	96	0.7
541515	57	72	85	92	94	0.3
541564	57	72	88	90	97	0.3
541554	43	65	81	89	93	0.7
541509	11	8	19	6	8	>10
541584	59	65	84	91	96	0.3
541585	70	80	93	92	98	0.1

[2203]

[2204] 표 189

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541598	26	43	75	80	76	1.5
541592	35	48	67	85	95	1.2
541641	22	63	70	91	93	1.2

[2205]

541590	27	59	70	94	95	1.2
541615	40	65	84	88	94	0.7
541595	35	57	73	84	95	1.0
541575	49	60	79	84	95	0.6
541571	41	50	76	80	94	1.0
541582	0	10	25	50	82	4.4
541262	66	79	93	94	99	<0.6
541652	1	44	80	82	87	1.9
541670	29	40	63	79	89	1.6
541662	17	13	45	62	84	3.1
541724	37	47	72	85	95	1.2

[2206]

[2207] 표 190

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541748	86	94	96	98	98	<0.6
541767	83	91	95	96	98	<0.6
541797	78	89	93	97	99	<0.6
541766	59	82	92	97	99	<0.6
541742	65	87	93	95	99	<0.6
541750	80	86	96	96	99	<0.6
541262	79	88	93	97	97	<0.6
541749	71	84	93	95	98	<0.6
541793	71	88	94	97	98	<0.6
541785	56	79	89	93	98	<0.6
541746	34	61	85	94	97	0.9
541752	49	72	88	93	93	<0.6
541826	86	94	95	99	98	<0.6
541811	66	87	93	97	98	<0.6

[2208]

[2209] 표 191

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541822	83	88	95	96	96	<0.6
541870	77	87	95	97	98	<0.6
541262	85	93	96	97	98	<0.6
541873	32	77	93	94	97	0.7
541819	60	91	97	97	99	<0.6
541841	86	91	95	96	97	<0.6
541825	78	88	95	98	98	<0.6
541863	63	77	87	93	97	<0.6

[2210]

541827	42	80	87	94	97	<0.6
541875	77	84	93	96	97	<0.6
541835	56	73	90	95	98	<0.6
541838	72	90	93	98	97	<0.6
541833	52	69	83	92	97	<0.6
541813	47	75	86	95	97	<0.6

[2211]

[2212] 표 192

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541853	74	79	88	93	91	<0.6
541842	69	85	91	97	99	<0.6
541877	79	91	93	98	97	<0.6
541848	58	90	96	98	98	0.7
541804	23	81	89	95	95	0.8
541881	87	94	98	98	99	<0.6
541936	91	96	98	99	98	<0.6
541909	56	80	89	95	97	<0.6
541907	75	91	95	97	98	<0.6
541952	68	81	93	97	98	<0.6
541953	68	80	94	97	98	<0.6
541914	60	78	94	97	97	<0.6
541880	56	74	89	94	95	<0.6
541903	37	74	87	96	98	0.6

[2213]

[2214] 표 193

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541895	47	72	85	93	94	<0.6
541882	60	67	89	93	97	<0.6
541889	63	80	87	94	97	<0.6
541904	26	78	23	89	93	1.4
545418	0	81	91	94	95	1.7
541930	58	71	82	88	92	<0.6
545439	67	87	93	96	98	<0.6
542024	15	58	78	87	90	1.4
541985	59	81	88	93	97	<0.6
541972	47	58	83	90	92	0.6
541991	57	64	88	92	83	<0.6
541980	33	50	76	72	93	1.2

[2215]

[2216] 표 194

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541264	26	44	64	79	89	1.6
541265	29	32	62	79	91	1.8
541263	25	40	62	78	93	1.7
541268	57	73	85	90	95	0.3
541266	15	33	46	66	90	2.5
542107	93	97	98	98	98	<0.6
542052	93	96	97	96	98	<0.6
542105	80	92	96	98	97	<0.6
542102	94	96	96	97	98	<0.6
542108	90	92	94	97	99	<0.6
542080	87	93	95	95	97	<0.6

[2217]

[2218] 표 195

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
542101	90	97	97	97	95	<0.6
542051	89	96	95	98	97	<0.6
542106	83	93	96	96	98	<0.6
542071	84	91	94	97	97	<0.6
542094	85	92	94	97	98	<0.6
542069	89	94	97	95	98	<0.6
542086	83	94	96	97	98	<0.6
542085	85	92	96	97	97	<0.6
542053	64	83	94	98	97	<0.6
542087	69	84	99	95	98	<0.6
542109	87	94	96	98	98	<0.6
542126	96	98	99	98	98	<0.6
542127	94	96	97	98	97	<0.6
542128	90	96	98	98	97	<0.6

[2219]

[2220] 표 196

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
542118	97	97	98	95	43	<0.6
542186	93	96	98	99	98	<0.6
542150	95	97	98	99	99	<0.6

[2221]

542122	90	94	98	98	99	<0.6
542125	88	97	98	98	99	<0.6
542145	90	96	98	99	99	<0.6
542112	86	94	99	99	99	<0.6
542149	88	93	99	98	99	<0.6
542146	79	93	96	97	98	<0.6
542153	87	94	97	98	99	<0.6
542119	64	84	93	97	98	<0.6
542137	76	91	97	97	98	<0.6
542152	84	94	96	96	97	<0.6
542157	83	95	98	99	98	<0.6

[2222]

[2223] 표 197

ISIS 번호	0.625 μM	1.250 μM	2.50 μM	5.00 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
542185	82	93	96	96	94	<0.6
542143	81	91	96	98	98	<0.6
542144	77	93	95	96	99	<0.6
542139	87	93	98	98	98	<0.6
542134	83	90	90	95	96	<0.6
545333	68	85	91	96	98	<0.6
545373	57	73	86	92	97	<0.6
545438	84	96	98	97	99	<0.6
545431	77	91	93	97	98	<0.6
545447	70	85	96	96	97	<0.6
545417	62	82	90	93	95	<0.6
545467	77	88	91	94	95	<0.6
545441	63	82	92	94	96	<0.6

[2224]

[2225] 실시예 122: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머에 의한 Hep3B 세포내에서 인간 GHR의 용량-의존적인 안티센스 억제

[2226]

GHR mRNA의 유의미한 *시험관내* 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고, Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 시험하였다. 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 평행 실험에서 효력을 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과가 하기에 나타난 별도의 표에 제시되어 있다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.04 μm, 0.11 μm, 0.33 μm, 1.00 μm, 및 3.00 μm 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2227]

각 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2228]

표 198

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	11	16	57	93	98	0.2
541724	0	27	71	66	83	0.3
541748	28	40	71	90	97	0.1
541767	19	38	54	87	98	0.2
541797	23	46	70	88	97	0.1
541766	15	26	49	82	96	0.3
541742	17	28	41	80	95	0.3
541750	33	27	60	89	98	0.2
541749	27	16	62	84	82	0.2
541793	0	14	44	77	96	0.4
541785	4	11	39	75	95	0.4
541752	14	6	45	70	94	0.4
541826	8	34	74	94	99	0.2
541811	6	4	45	79	97	0.4
541822	9	29	67	89	97	0.2

[2229]

[2230] 표 199

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	0	16	47	82	98	0.4
541819	3	12	50	76	94	0.3
541841	0	19	47	80	95	0.3
541825	0	6	40	74	96	0.4
541827	5	26	48	76	95	0.3
541835	7	11	33	74	93	0.4
541838	21	26	61	90	97	0.2
541833	0	9	41	63	89	0.5
541813	0	17	28	65	92	0.5
541842	5	15	30	72	90	0.4
541804	0	12	3	49	79	1.1
542024	0	0	26	54	76	1.0

[2231]

542107	15	45	78	92	99	0.1
542105	2	14	55	88	98	0.3
542102	10	16	73	88	98	0.2

[2232]

[2233] 표 200

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	4	18	50	86	95	0.3
542108	15	13	65	86	97	0.2
542101	17	40	68	92	98	0.2
542106	4	23	56	88	98	0.3
542094	0	30	51	86	96	0.3
542086	13	38	50	84	97	0.2
542085	0	27	57	90	98	0.3
542087	7	3	49	80	92	0.4
542109	17	10	56	88	98	0.3
542126	40	63	91	96	99	<0.03
542127	27	47	69	93	97	0.1
542128	11	30	66	90	98	0.2
542118	14	42	77	95	98	0.1
542150	31	46	72	94	98	0.1
542122	13	14	59	90	97	0.3

[2234]

[2235] 표 201

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	0	2	50	86	97	0.4
542125	31	32	69	89	96	0.1
542145	15	29	64	91	97	0.2
542112	14	38	61	87	96	0.2
542149	9	37	63	90	97	0.2
542146	13	33	59	82	95	0.2
542153	22	26	63	86	96	0.2
542119	10	20	34	70	87	0.4
542137	3	19	47	77	95	0.3
542152	0	9	47	82	96	0.4
542157	0	26	56	84	96	0.3
542143	8	12	44	81	95	0.3
542144	0	21	42	75	95	0.4
542139	0	14	46	82	97	0.4
542134	3	23	43	72	92	0.4

[2236]

[2237] 표 202

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	0	9	64	85	97	0.3
541870	7	15	48	80	92	0.3
541262	0	29	63	90	98	0.2
541863	0	26	40	82	93	0.4
541875	6	30	71	84	91	0.2
541853	0	13	39	67	91	0.5
541877	0	26	41	79	94	0.4
541881	0	30	54	87	94	0.3
541936	20	41	73	93	98	0.1
541909	0	16	34	64	90	0.5
541907	6	31	59	84	96	0.2
541952	0	0	50	72	92	0.5
541953	0	22	50	80	92	0.4
541914	0	0	46	76	93	0.4
541880	0	13	48	79	89	0.4

[2238]

[2239] 표 203

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	0	5	53	78	94	0.4
541903	12	20	26	62	88	0.5
541895	3	12	29	66	92	0.5
541882	2	0	27	65	86	0.7
541889	12	12	47	68	87	0.4
541930	0	6	40	59	85	0.6
541985	0	16	41	66	93	0.4
542031	1	0	22	55	80	0.8
541972	0	1	23	46	83	0.9
541991	4	35	42	67	89	0.4
542052	5	28	70	92	98	0.2
542080	0	18	54	87	96	0.3
542051	0	18	52	86	97	0.3
542071	5	3	51	74	95	0.4
542069	0	7	56	85	94	0.3

[2240]

[2241] 표 204

ISIS 번호	0.04 μM	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	IC ₅₀ (μM)
539380	11	20	54	89	92	0.3
542053	6	14	38	69	74	0.6
542186	14	43	70	90	98	0.2
542185	0	26	48	80	96	0.3
545333	0	4	27	65	90	0.6
545336	0	15	24	43	79	0.9
545373	0	2	9	42	86	1.0
545438	0	24	56	81	92	0.3
545431	0	18	50	73	91	0.4
545447	0	15	34	78	93	0.4
545417	0	11	39	66	87	0.5
545467	12	16	37	76	93	0.4
545441	21	15	20	60	87	0.6
545439	17	24	49	82	91	0.3

[2242]

[2243] 실시예 123: LLC-MK2 세포에서 붉은털(rhesus) 원숭이 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2244] GHR mRNA의 뚜렷한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고 LLC-MK2 세포에서의 붉은털원숭이 GHR mRNA에 대한 이들의 효력을 시험하였다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전 기천공을 사용하여 0.12 μm, 0.37 μm, 1.11 μm, 3.33 μm, 및 10.00 μm 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2245] 각 올리고뉴클레오티드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2246] 표 205

ISIS 번호	화합성질	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541262	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	9	25	42	85	91	1.1
541742	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	24	19	58	77	3.2

[2247]

541767	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	6	10	30	68	88	2.0
541875	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	7	19	64	84	96	0.9
541881	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	6	24	59	79	91	1.0
542101	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	5	38	71	81	2.0
542112	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	5	17	33	67	76	2.0
542118	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	1	6	35	68	86	2.0
542125	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	12	57	83	93	1.0
542127	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	1	0	30	68	84	2.4
542128	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	12	0	26	58	83	2.7
542153	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	4	0	0	36	59	6.6
542185	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	4	0	25	56	87	2.5
542186	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	15	23	51	73	90	1.1
542051	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	5	19	40	81	94	1.2

[2248]

[2249] 표 206

ISIS 번호	화합성질	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523723	5-10-5 MOE	23	14	31	43	71	3.5
532254	5-10-5 MOE	29	35	42	69	87	0.8
532401	5-10-5 MOE	27	28	46	73	88	1.2
533932	5-10-5 MOE	10	24	48	70	92	1.2
539376	3-10-4 MOE	21	8	8	35	81	4.3
539399	3-10-4 MOE	2	10	14	18	57	8.3
539404	3-10-4 MOE	39	12	25	27	57	7.7
539416	3-10-4 MOE	24	35	44	79	89	1.0
539432	3-10-4 MOE	9	29	42	73	89	1.2
541262	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	43	63	88	94	0.8
541742	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	3	19	35	56	85	1.9
541767	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	3	24	39	64	86	1.6
545439	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	19	15	43	74	80	1.7

[2250]

545447	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	25	34	58	80	90	0.6

[2251]

[2252] 실시예 124: 시노물구스 원숭이 1차 간세포에서의 GHR의 용량 의존적 안티센스 억제

[2253] GHR mRNA의 뚜렷한 *시험관내* 억제력을 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 갭머를 선택하고 시노물구스 원숭이 1차 간세포에서의 GHR mRNA에 대한 이들의 효력을 시험하였다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.12 μM , 0.37 μM , 1.11 μM , 3.33 μM , 및 10.00 μM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2254] 각 올리고뉴클레오티드의 절반 최대 억제 농도 (IC_{50})이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2255] 표 207

ISIS 번호	화합성질	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC_{50} (μM)
541262	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	40	52	75	92	98	0.3
541742	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	40	57	51	91	96	0.2
541767	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	36	59	60	78	91	0.4
541875	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	54	76	88	95	95	<0.1
541881	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	53	75	85	98	98	<0.1
542101	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	38	55	78	89	97	0.2
542112	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	28	50	74	89	96	0.4
542118	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	20	45	69	84	91	0.5
542125	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	33	62	77	92	97	0.3
542127	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	30	50	65	86	92	0.4
542128	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	25	40	52	80	93	0.7
542153	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	10	31	51	73	85	1.0

[2256]

542185	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	12	45	65	85	93	0.6
542186	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	36	54	74	90	96	0.3
542051	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	9	29	32	32	42	>10

[2257]

[2258] 표 208

ISIS 번호	화합성질	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523435	5-10-5 MOE	35	47	61	74	85	0.5
523723	5-10-5 MOE	4	16	40	66	86	1.8
532254	5-10-5 MOE	14	15	24	16	9	>10
532401	5-10-5 MOE	37	54	73	88	94	0.3
533932	5-10-5 MOE	23	40	69	78	86	0.6
539376	3-10-4 MOE	3	0	44	65	91	2.0
539399	3-10-4 MOE	0	0	9	42	67	5.0
539404	3-10-4 MOE	0	0	26	52	71	3.5
539416	3-10-4 MOE	8	29	62	89	93	0.7
539432	3-10-4 MOE	0	24	55	85	93	0.9
541262	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	23	52	73	92	96	0.4
541742	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	15	51	73	86	97	0.5
541767	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	19	20	39	68	81	1.8
545439	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	0	30	61	90	2.4
545447	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	0	17	17	19	27	>10

[2259]

[2260] 실시예 125: Hep3B 세포에서 GHR의 용량-의존적 안티센스 억제

[2261] GHR mRNA의 뚜렷한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머를 선택하고 Hep3B 세포에서의 다양한 용량에서 GHR mRNA에 대한 이들의 효력을 시험하였다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.12 μm, 0.37 μm, 1.11 μm, 3.33 μm, 및 10.00 μm 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2262] 각 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2263] 표 209

ISIS 번호	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
541262	25	43	76	85	94	0.5
541742	32	55	76	88	97	0.3
541767	29	56	83	89	97	0.3
541875	38	68	84	93	94	0.1
541881	32	57	81	94	97	0.3
542051	34	66	83	95	98	0.2
542101	25	55	85	95	98	0.3
542112	18	56	83	95	98	0.4
542118	42	61	88	95	97	0.1
542125	30	63	87	95	98	0.2
542127	50	70	91	91	98	0.1
542128	38	63	88	96	98	0.2
542153	37	59	85	94	97	0.2
542185	44	51	76	89	96	0.2
542186	46	59	84	95	97	0.1

[2264]

[2265] 표 210

ISIS 번호	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
523435	9	26	49	78	93	1.0
523723	7	16	39	72	90	1.4
532254	36	46	69	86	94	0.4
532401	25	54	71	86	91	0.4
533932	8	47	69	80	94	0.7
539376	26	31	54	73	86	0.8
539399	23	43	72	89	94	0.5

[2266]

539404	30	60	88	95	98	0.2
539416	30	59	84	93	98	0.3
539432	35	62	88	95	98	0.2
541262	43	60	84	89	98	0.2
541742	23	53	73	84	97	0.4
541767	22	49	74	85	92	0.4
545439	41	69	88	95	96	0.1
545447	31	47	63	74	82	0.5

[2267]

[2268] 실시예 126: 시노물구스 원숭이 1차 간세포에서의 GHR의 용량 의존적 안티센스 억제

[2269] GHR mRNA의 뚜렷한 시험관내 억제를 나타내는 상기 기술된 연구로부터의 캡머는 시노물구스 원숭이 1차 간세포에서의 다양한 용량에서 선택 및 시험되었다. 세포를 웰당 35,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.04 μm, 0.12 μm, 0.37 μm, 1.11 μm, 3.33 μm, 및 10.00 μm 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2270] 각 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)이 또한 제시된다. GHR mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 뚜렷하게 감소되었다.

[2271] 표 211

ISIS 번호	0.04 μ M	0.12 μ M	0.37 μ M	1.11 μ M	3.33 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
541767	8	17	29	48	59	58	0.4
541875	20	39	48	51	55	58	0.2
541881	23	36	49	60	56	58	0.1
542112	23	21	35	42	54	68	0.5
542118	19	14	26	38	54	59	0.8
542153	17	20	27	39	46	52	2.2
542185	20	23	27	46	39	56	2.0
532254	1	20	23	11	1	23	>10
532401	0	15	24	39	47	55	1.6
523723	0	0	7	24	49	54	2.0

[2272]

[2273] 실시예 127: Hep3B 세포에서 인간 GHR 의 용량-의존적 안티센스 억제제의 비교 분석

[2274]

ISIS 532401를 Hep3B 세포 내에서의 다양한 용량에서 시험함으로써 US 2006/0178325에 개시된 특정 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 비교하였다. 올리고뉴클레오타이드를 본 출원에 기술된 연구에서 예증된 효력을 기반으로 하여 선택하였다. 세포를 웰당 20,000 세포의 밀도로 플레이팅하고, 전기천공을 사용하여 0.11 μ m, 0.33 μ m, 1.00 μ m, 1.11 μ m, 3.00 μ m, 및 9.00 μ m 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염시켰다. 대략 16 시간의 처리기간 후에, RNA를 세포로부터 단리시키고, GHR mRNA 수준을 정량적 실시간 PCR에 의해서 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3437_MGB를 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의하여 측정 시, GHR mRNA 수준을 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 비처리 대조군 세포에 대비한 GHR의 억제율로서 표현된다.

[2275]

각 올리고뉴클레오타이드의 절반 최대 억제 농도 (IC₅₀)이 또한 제시된다. 결과는, ISIS 532401를 US 2006/0178325의 가장 강력한 올리고뉴클레오타이드보다 현저하게 더욱 강력하다는 것을 나타낸다.

[2276]

표 212

ISIS 번호	0.11 μ M	0.33 μ M	1.00 μ M	3.00 μ M	9.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
227452	11	12	46	73	92	1.4
227488	26	25	39	76	88	1.2
272309	16	14	39	66	91	1.6
272322	13	20	44	70	86	1.4
272328	22	20	24	43	56	5.7
272338	22	24	52	71	85	1.1
532401	34	53	72	87	94	0.3

[2277]

[2278] 실시예 128: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머의 내성

[2279]

CD1® 마우스(Charles River, MA)는 다중목적 마우스 모델이고, 흔히 안전성 및 효능 시험에 이용된다. 상기 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다.

[2280]

치료

[2281]

8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 50 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오타이드 (100 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2282]

혈장 화학성질 마커

[2283]

ISIS 올리고뉴클레오타이드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여

측정하였다. 결과는 표 213에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오티드를 추가 연구에서 제외시켰다.

표 213

제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	31	50	0.28	0.15	28
ISIS 523271	366	285	0.18	0.11	29
ISIS 523324	222	139	0.19	0.10	31
ISIS 523604	2106	1157	0.41	0.06	48
ISIS 532254	66	84	0.11	0.10	27
ISIS 533121	176	155	0.19	0.09	27
ISIS 533161	1094	904	0.23	0.07	29
ISIS 533178	78	83	0.18	0.08	28
ISIS 533234	164	147	0.21	0.09	26

혈액학적 검정

모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 혈소판, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 214에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

표 214

제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC (10 ⁶ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	혈소판 (10 ³ /μL)
PBS	45	13	8.2	4.1	689
ISIS 523271	42	12	7.9	4.5	1181
ISIS 523324	39	11	7.5	7.9	980
ISIS 523604	33	10	6.9	14.1	507
ISIS 532254	35	10	6.9	7.2	861
ISIS 533121	39	12	7.9	8.4	853
ISIS 533161	49	14	9.3	9.0	607

ISIS 533178	44	13	8.5	6.9	765
ISIS 533234	42	12	7.8	9.2	1045

실시예 129: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 5-10-5 MOE 캡머의 내성

CD1® 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다.

치료

8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 50 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오티드 (100 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

혈장 화학성질 마커

ISIS 올리고뉴클레오티드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 215에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오티드를 추가 연구에서 제외시켰다.

표 215

제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	30	59	0.26	0.14	20
ISIS 523715	636	505	0.24	0.14	22
ISIS 523723	57	80	0.20	0.16	23
ISIS 523726	165	167	0.18	0.15	23
ISIS 523736	140	177	0.20	0.15	23
ISIS 523747	96	108	0.17	0.14	23
ISIS 523789	45	74	0.20	0.15	22
ISIS 532395	64	111	0.23	0.12	21
ISIS 532401	47	88	0.21	0.17	22
ISIS 532411	225	426	0.17	0.16	22
ISIS 532420	60	99	0.21	0.12	25
ISIS 532468	319	273	0.15	0.14	21
ISIS 533932	62	81	0.18	0.14	21

혈액학적 검정

모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WB), RBC, 및 혈소판, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 216에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

표 216

제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC (10 ⁶ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	혈소판 (10 ³ /μL)
PBS	43	13	8.1	3.3	1047
ISIS 523715	40	12	8.1	4.2	1153
ISIS 523723	35	11	6.8	2.9	1154
ISIS 523726	32	10	6.8	5.8	1056
ISIS 523736	35	11	7.1	3.6	1019
ISIS 523747	37	11	7.7	2.8	1146
ISIS 523789	37	11	7.3	2.5	1033
ISIS 532395	37	11	7.4	4.5	890
ISIS 532401	36	11	7.1	3.7	1175
ISIS 532411	27	8	5.3	3.2	641
ISIS 532420	35	11	7.0	3.3	1101
ISIS 532468	36	11	7.4	4.0	1043
ISIS 533932	36	11	7.2	3.8	981

실시예 130: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 3-10-4 MOE 캡머의 내성

CD1® 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다.

치료

8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 50 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오티드 (100 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

혈장 화학성질 마커

[2312] ISIS 올리고뉴클레오타이드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 217에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 추가 연구에서 제외시켰다.

[2313] 표 217

[2314] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	48	63	0.20	0.13	28
ISIS 539302	204	192	0.15	0.15	24
ISIS 539321	726	455	0.17	0.12	27
ISIS 539360	3287	2495	0.58	0.13	22
ISIS 539361	310	226	0.17	0.11	21
ISIS 539376	77	75	0.14	0.12	27
ISIS 539379	134	136	0.16	0.13	24
ISIS 539380	180	188	0.14	0.12	23
ISIS 539383	80	81	0.15	0.12	25
ISIS 539399	119	127	0.13	0.12	24
ISIS 539401	1435	1172	0.24	0.11	24
ISIS 539403	1543	883	0.18	0.12	26
ISIS 539404	75	109	0.16	0.13	23
ISIS 539416	100	107	0.19	0.15	26
ISIS 539432	55	64	0.20	0.14	22
ISIS 539433	86	91	0.12	0.13	22

[2315]

[2316] 혈액학적 검정

[2317] 모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 혈소판, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 218에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2318] 표 218

[2319] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC (10 ⁶ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	혈소판 (10 ³ /μL)
PBS	46	13	8.5	6	954
ISIS 539302	40	11	8.1	13	830
ISIS 539321	39	11	7.8	16	723
ISIS 539360	49	14	9.0	14	671
ISIS 539361	45	13	8.5	9	893
ISIS 539376	42	12	7.7	6	988
ISIS 539379	42	12	8.1	7	795
ISIS 539380	38	10	7.7	8	950
ISIS 539383	45	12	8.4	8	795
ISIS 539399	41	12	8.0	10	895
ISIS 539401	41	11	8.2	9	897
ISIS 539403	33	9	6.2	13	1104
ISIS 539404	42	12	8.4	7	641
ISIS 539416	41	11	7.5	5	686
ISIS 539432	44	12	8.0	6	920
ISIS 539433	40	11	7.4	6	987

[2320]

[2321] 실시예 131: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머의 내성

[2322] CD1® 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다.

[2323] 치료

[2324] 8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 25 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오타이드 (50 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2325] 혈장 화학성질 마커

[2326] ISIS 올리고뉴클레오타이드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 219에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 추가 연구에서 제외시켰다.

[2327] 표 219

[2328] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	36	71	0.22	0.18	22
ISIS 541262	115	133	0.21	0.18	21
ISIS 541724	543	531	0.34	0.17	21
ISIS 541742	44	71	0.18	0.16	21
ISIS 541748	269	582	0.16	0.15	22
ISIS 541749	626	491	0.20	0.20	22
ISIS 541750	1531	670	0.20	0.18	23
ISIS 541766	2107	1139	0.21	0.21	23
ISIS 541767	42	62	0.21	0.17	20
ISIS 541822	493	202	0.13	0.16	22
ISIS 541826	889	398	0.21	0.14	17
ISIS 541838	266	172	0.16	0.15	20
ISIS 541870	445	272	0.23	0.16	23
ISIS 541875	103	114	0.20	0.15	20
ISIS 541907	940	725	0.16	0.19	35
ISIS 541991	1690	1733	0.31	0.20	23

[2329]

[2330] 혈액학적 검정

[2331] 모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 혈소판, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 220에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2332] 표 220

[2333] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	혈소판 ($10^3/\mu\text{L}$)
PBS	37	11	7	3	1083
ISIS 541262	38	11	7	6	1010
ISIS 541724	52	16	10	9	940
ISIS 541742	47	14	9	6	1134
ISIS 541748	41	12	8	7	941
ISIS 541749	41	12	8	5	1142
ISIS 541750	42	12	8	4	1409
ISIS 541766	39	11	7	7	989

[2334]

ISIS 541767	46	14	9	2	994
ISIS 541822	42	12	8	3	1190
ISIS 541826	41	12	8	10	1069
ISIS 541838	44	13	8	6	1005
ISIS 541870	38	11	7	8	1020
ISIS 541875	44	13	8	6	1104
ISIS 541907	40	11	8	9	1271
ISIS 541991	34	10	6	6	1274

[2335]

[2336] 실시예 132: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머의 내성

[2337] CD1® 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다. 3-10-4 MOE 캡머 ISIS 539376를 또한 본 연구에 포함시켰다.

[2338] 치료

[2339] 8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 25 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오타이드 (50 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2340] 혈장 화학성질 마커

[2341] ISIS 올리고뉴클레오타이드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 221에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 추가 연구에서 제외시켰다.

[2342] 표 221

[2343] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	43	66	0.21	0.11	20
ISIS 541881	63	109	0.28	0.13	23
ISIS 541936	3260	2108	0.40	0.13	24
ISIS 542051	97	119	0.23	0.12	23
ISIS 542052	454	236	0.23	0.12	25
ISIS 542069	293	211	0.23	0.13	27
ISIS 542085	91	87	0.18	0.10	21
ISIS 542086	137	133	0.24	0.10	23

[2344]

ISIS 542094	86	143	0.23	0.13	21
ISIS 542101	46	74	0.19	0.10	21
ISIS 542102	4920	2432	2.30	0.15	29
ISIS 542105	1255	575	0.35	0.13	21
ISIS 542106	3082	2295	3.42	0.17	23
ISIS 542107	4049	3092	0.50	0.14	20
ISIS 542108	1835	859	0.32	0.11	21
ISIS 539376	40	79	0.27	0.08	22

[2345]

[2346]

혈액학적 검정

[2347]

모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 222에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2348]

표 222

[2349]

제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)
PBS	46	13	8	6
ISIS 541881	53	15	10	7
ISIS 541936	41	11	8	18
ISIS 542051	49	14	9	8
ISIS 542052	46	13	9	9
ISIS 542069	43	13	8	7
ISIS 542085	38	11	7	5
ISIS 542086	49	14	9	9
ISIS 542094	36	10	6	5
ISIS 542101	44	13	9	5
ISIS 542102	27	7	5	25
ISIS 542105	42	12	8	7
ISIS 542106	37	10	7	14
ISIS 542107	41	12	7	17
ISIS 542108	51	14	8	10
ISIS 539376	49	14	10	5

[2350]

[2351]

실시예 133: CD1 마우스 내 인간 GHR를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머의 내성

[2352]

CD1® 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준 변화를 평가하였다.

[2353]

치료

[2354]

8 내지 10 주령 수컷 CD1 마우스의 그룹에게는 25 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오티드 (50 mg/kg/주 용량)을 6주 동안 매주 2회씩 피하로 주사하였다. CD1 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 2회 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2355]

혈장 화학성질 마커

[2356]

ISIS 올리고뉴클레오티드가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 223에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오티드를 추가 연구에서 제외시켰다.

[2357]

표 223

[2358] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	51	63	0.3	0.14	27
ISIS 542109	3695	2391	0.8	0.19	24
ISIS 542112	119	104	0.3	0.16	28
ISIS 542118	66	86	0.3	0.15	26
ISIS 542122	1112	350	0.3	0.16	27
ISIS 542125	79	92	0.2	0.13	26
ISIS 542126	381	398	0.5	0.14	23
ISIS 542127	54	85	0.3	0.16	26
ISIS 542128	55	89	0.2	0.12	24
ISIS 542145	834	671	0.3	0.11	24
ISIS 542146	163	107	0.2	0.14	30
ISIS 542149	974	752	0.3	0.12	26
ISIS 542150	2840	2126	2.4	0.17	23
ISIS 542153	53	75	0.2	0.14	28
ISIS 542157	137	122	0.3	0.13	25
ISIS 542185	57	72	0.2	0.11	23
ISIS 542186	62	84	0.2	0.12	24
ISIS 545431	2622	1375	3.0	0.15	28
ISIS 545438	1710	1000	0.3	0.14	26

[2359]

ISIS 545439	70	117	0.2	0.12	28
ISIS 545447	141	108	0.3	0.13	26

[2360]

[2361] 혈액학적 검정

[2362] 모든 마우스 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 224에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2363] 표 224

[2364] 제6주에서의 CD1 마우스 혈장 내에서의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	혈소판 ($10^3/\mu\text{L}$)
PBS	40	12	7	6	1210
ISIS 542109	47	13	9	16	1244
ISIS 542112	50	13	8	7	1065
ISIS 542118	42	12	8	8	1120
ISIS 542122	37	11	7	7	1064
ISIS 542125	42	13	8	7	1063
ISIS 542126	34	10	7	9	1477
ISIS 542127	41	12	7	7	1144
ISIS 542128	40	12	7	6	1196
ISIS 542145	42	12	8	8	1305
ISIS 542146	45	13	8	7	1310
ISIS 542149	33	10	6	12	903
ISIS 542150	27	7	5	18	1202
ISIS 542153	46	13	8	5	1130
ISIS 542157	44	12	9	6	791
ISIS 542185	45	13	8	3	1031
ISIS 542186	44	12	8	6	985
ISIS 545431	28	7	6	13	2609
ISIS 545438	40	11	8	8	1302
ISIS 545439	48	13	9	4	857
ISIS 545447	45	13	9	9	964

[2365]

[2366] 실시예 134: 스프라그-다울리 래트에서 인간 GHR을 표적화하는 MOE의 내성

[2367] 스프라그-다울리 래트는 안전성 및 효능 평가에 사용되는 다목적 모델이다. 래트를 상기 실시예에 기술된 연구로부터의 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로 치료하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준에 있어서의 변화를 평가하였다.

[2368] 치료

[2369] 수컷 스프라그-다울리 래트를 12-시간의 명/암 주기에 유지시키고 퓨리나 정상 래트 사료, 식이 5001을 자유로이 공급하였다. 각각 4마리의 스프라그-다울리 래트의 그룹에게 50mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오티드 (100 mg/kg 매주 투여)를 주당 2회로 6주 동안 피하로 주사하였다. 마지막 용량 후 48시간 쯤에, 래트를 안락사시키고 혈장을 추가의 분석을 위해 수거하였다.

[2370] 간 기능

[2371] 간 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오티드의 효능을 평가하기 위해, 트랜스아미나제의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(제조원: 뉴욕주 멜빌 소재의 Hitachi Olympus AU400e)를 사용하여 측정하였다. ALT(알라닌 트랜스아미나제) 및 AST(아스파타제 트랜스아미나제)의 혈장 수준을 측정하여 결과를 표 225에 IU/L로 표시하여 나타낸다. 빌리루빈의 혈장 수준을 또한 동일한 임상 화학 분석기를 사용하여 측정하고 결과를 또한 표 225에 mg/dL로 표시하여 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 간 기능 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2372] 표 225

[2373] 스프라그-다울리 래트의 간 기능 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)
PBS	69	90	0.15
ISIS 523723	79	123	0.12
ISIS 523789	71	105	0.15
ISIS 532254	67	97	0.14
ISIS 532401	61	77	0.12
ISIS 532420	102	127	0.17
ISIS 533178	157	219	0.34
ISIS 533234	71	90	0.11
ISIS 533932	58	81	0.12
ISIS 539376	75	101	0.14
ISIS 539380	86	128	0.16
ISIS 539383	64	94	0.14
ISIS 539399	52	95	0.14
ISIS 539404	88	118	0.13
ISIS 539416	63	104	0.14
ISIS 539432	63	90	0.13
ISIS 539433	69	92	0.13

[2374]

[2375] 신장 기능

[2376] 신장 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 혈액 우레아 질소(BUN) 및 크레아티닌의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(뉴욕주 멜빌 소재의 Hitachi Olympus AU400e)를 사용하여 측정하였다. 결과는 mg/dL로 표현하여 표 226에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 신장 기능 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2377] 표 226

[2378] 스프라그-다울리 래트에서의 신장 기능 마커 (mg/dL)

	BUN	크레아티닌
PBS	24	0.32
ISIS 523723	20	0.39
ISIS 523789	19	0.37
ISIS 532254	21	0.43
ISIS 532401	17	0.36
ISIS 532420	20	0.31
ISIS 533178	20	0.43
ISIS 533234	22	0.41
ISIS 533932	19	0.43
ISIS 539376	19	0.36
ISIS 539380	18	0.35
ISIS 539383	19	0.35
ISIS 539399	18	0.39
ISIS 539404	23	0.39
ISIS 539416	17	0.39
ISIS 539432	20	0.39
ISIS 539433	20	0.34

[2379]

[2380] 혈액학적 검정

[2381] 모든 래트 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 227에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의

의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

표 227

스프로그-다올리 래트의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	혈소판 ($10^3/\mu\text{L}$)
PBS	46	15	8	11	1078
ISIS 523723	38	12	7	19	626
ISIS 523789	38	12	8	12	702
ISIS 532254	36	12	7	11	547
ISIS 532401	42	14	8	12	858
ISIS 532420	37	12	7	17	542
ISIS 533178	37	12	7	15	1117
ISIS 533234	38	12	7	8	657
ISIS 533932	40	13	7	9	999
ISIS 539376	43	14	9	8	910
ISIS 539380	33	11	5	6	330
ISIS 539383	39	13	7	10	832
ISIS 539399	37	11	7	4	603
ISIS 539404	37	12	7	6	639
ISIS 539416	33	11	6	9	601
ISIS 539432	44	14	9	10	810
ISIS 539433	38	12	7	9	742

장기 중량

간, 심장, 비장 및 신장 중량을 연구 말기에 측정하고, 표 228에 나타내었다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 특정 장기 중량 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 추가 연구에서 제외시켰다.

표 228

장기 중량 (g)

	심장	간	비장	신장
PBS	0.35	3.6	0.2	0.8
ISIS 523723	0.31	4.9	0.7	0.8
ISIS 523789	0.34	4.8	0.6	0.8
ISIS 532254	0.32	5.0	0.6	1.0
ISIS 532401	0.32	3.8	0.4	0.8
ISIS 532420	0.29	4.6	0.7	1.0
ISIS 533178	0.34	5.2	0.7	0.9
ISIS 533234	0.30	4.4	0.6	1.0
ISIS 533932	0.31	3.9	0.5	0.9
ISIS 539376	0.29	4.4	0.4	0.8

ISIS 539380	0.31	6.3	1.6	1.2
ISIS 539383	0.31	4.5	0.6	1.0
ISIS 539399	0.31	4.5	0.8	1.0
ISIS 539404	0.34	4.9	0.6	1.0
ISIS 539416	0.32	4.7	0.7	0.9
ISIS 539432	0.30	3.8	0.4	0.8
ISIS 539433	0.28	4.1	0.7	1.0

실시예 135: 스프로그-다올리 래트 내 인간 GHR를 표적화하는 데옥시, MOE, 및 (S)-cEt 캡머의 내성

[2392] 스프라그-다울리 래트를 상기 실시예에 기술된 연구로부터의 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로 치료하고 다양한 혈장 화학성질 마커의 수준에 있어서의 변화를 평가하였다.

[2393] 치료

[2394] 수컷 스프라그-다울리 래트를 12-시간의 명/암 주기에 유지시키고 퓨리나 정상 래트 사료, 식이 5001을 자유로이 공급하였다. 각각 4마리의 스프라그-다울리 래트의 그룹에게 50mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오티드 (50 mg/kg 매주 투여)를 주당 1회로 6주 동안 피하로 주사하였다. 래트의 2개 그룹에 PBS를 피하로 6주간 일주일에 1회 주사하였다. 마지막 용량 후 48시간 췌에, 래트를 안락사시키고 혈장을 추가의 분석을 위해 수거하였다.

[2395] 간 기능

[2396] 간 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오티드의 효능을 평가하기 위해, 트랜스아미나제의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(제조원: 뉴욕주 멜빌 소재의 Hitachi Olympus AU400e)를 사용하여 측정하였다. ALT 및 AST의 혈장 수준을 측정하고, 결과는 IU/L로 표현하여 표 229에 제시된다. 빌리루빈의 혈장 수준을 또한 동일한 임상 화학 분석기를 사용하여 측정하고 결과를 또한 표 229에 mg/dL로 표시하여 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 간 기능 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2397] 표 229

[2398] 스프라그-다울리 래트의 간 기능 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)
PBS	34	56	0.08
PBS	37	54	0.09
ISIS 541881	53	77	0.12
ISIS 542051	61	96	0.09
ISIS 542101	64	214	0.10

[2399]

ISIS 542112	46	72	0.10
ISIS 542118	42	60	0.08
ISIS 542125	39	67	0.10
ISIS 542127	56	75	0.12
ISIS 542128	45	71	0.12
ISIS 542153	44	69	0.11
ISIS 542185	44	93	0.09
ISIS 542186	51	107	0.12
ISIS 545439	41	73	0.10
ISIS 545447	103	114	0.10
ISIS 541262	106	133	0.12
ISIS 541742	56	102	0.11
ISIS 541767	53	69	0.09
ISIS 541875	70	133	0.08

[2400]

[2401] 신장 기능

[2402] 신장 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위해, 혈액 우레아 질소(BUN) 및 크레아티닌의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(뉴욕주 멜빌 소재의 Hitachi Olympus AU400e)를 사용하여 측정하였다. 결과는 mg/dL로 표현하여 표 230에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대한 예상 범위를 벗어나는 신장 기능 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오티드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2403] 표 230

[2404] 스프라그-다울리 래트에서의 신장 기능 마커 (mg/dL)

	BUN	크레아티닌
PBS	16	0.2
PBS	15	0.2
ISIS 541881	22	0.3
ISIS 542051	18	0.2
ISIS 542101	22	0.3
ISIS 542112	18	0.2
ISIS 542118	18	0.3
ISIS 542125	18	0.3
ISIS 542127	19	0.3
ISIS 542128	18	0.3
ISIS 542153	17	0.3
ISIS 542185	19	0.3
ISIS 542186	19	0.3
ISIS 545439	16	0.2
ISIS 545447	16	0.2

[2405]

ISIS 541262	21	0.4
ISIS 541742	19	0.2
ISIS 541767	15	0.2
ISIS 541875	16	0.2

[2406]

[2407] 혈액학적 검정

[2408] 모든 래트 그룹에서 수득된 혈액을 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 헤마토크리트 (HCT) 측정 및 분석을 위하여 Antech Diagnostics에 송부하였다. 결과는 표 231에 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예상 범위를 벗어나는 혈액학적 마커 중 임의의 수준에 있어서의 임의의 변화를 유발하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 추가의 연구에서 배제시켰다.

[2409] 표 231

[2410] 스프라그-다울리 래트의 혈액학적 마커

	HCT (%)	헤모글로빈 (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	혈소판 ($10^3/\mu\text{L}$)
PBS	43	14	7	7	775
PBS	49	15	8	8	1065
ISIS 541881	41	13	8	6	553
ISIS 542051	39	13	7	9	564
ISIS 542101	37	12	7	15	603
ISIS 542112	45	14	8	10	587
ISIS 542118	47	15	8	7	817
ISIS 542125	41	13	7	7	909
ISIS 542127	44	14	8	10	872
ISIS 542128	44	14	8	7	679
ISIS 542153	48	15	8	7	519
ISIS 542185	44	14	8	9	453
ISIS 542186	44	14	8	12	433
ISIS 545439	40	12	7	11	733
ISIS 545447	43	13	8	9	843
ISIS 541262	46	14	8	17	881
ISIS 541742	47	15	8	10	813
ISIS 541767	53	16	9	9	860
ISIS 541875	42	13	7	9	840

[2411]

[2412] 장기 중량

[2413] 간, 심장, 비장 및 신장 중량을 연구 말기에 측정하고, 표 232에 나타내었다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 특정 장기 중량 변화를 야기한 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 추가 연구에서 제외시켰다.

[2414] 표 232

[2415] 장기 중량 (g)

	심장	간	비장	신장
PBS	0.4	3.7	0.2	0.9
PBS	0.3	3.2	0.2	0.7
ISIS 541881	0.4	3.4	0.4	0.9
ISIS 542051	0.4	3.8	0.4	1.0
ISIS 542101	0.3	4.2	0.6	1.1
ISIS 542112	0.3	3.7	0.4	0.8
ISIS 542118	0.4	3.6	0.2	0.8
ISIS 542125	0.4	3.7	0.3	1.1
ISIS 542127	0.3	4.2	0.3	0.8
ISIS 542128	0.3	3.5	0.3	0.8
ISIS 542153	0.3	3.5	0.3	0.8
ISIS 542185	0.4	3.8	0.4	0.9
ISIS 542186	0.3	3.8	0.6	0.9
ISIS 545439	0.4	4.1	0.3	0.9
ISIS 545447	0.4	3.4	0.3	1.1
ISIS 541262	0.3	3.4	0.3	2.0
ISIS 541742	0.3	3.8	0.3	0.8
ISIS 541767	0.3	3.4	0.2	0.8
ISIS 541875	0.3	5.2	0.4	1.0

[2416]

[2417] 실시예 136: 시노물구스 원숭이에서 인간 GHR를 표적으로 하는 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과

[2418] 시노물구스 원숭이를 상기 실시예에 기술된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 치료하였다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드 효능 및 내성, 및 또한 간 및 신장에서 이들의 약력학적 프로파일을 평가하였다.

[2419] 이 연구가 착수될 시점에, 시노물구스 원숭이 게놈 서열은 미국 국립생물공학정보센터(NCBI) 데이터베이스에서 이용할 수 없었으므로, 시노물구스 원숭이 유전자 서열과의 교차-반응성은 확인할 수 없었다. 대신에, 시노물구스 원숭이에서 사용된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 서열을 상동성을 위해 붉은털원숭이 서열과 비교하였다. 붉은털원숭이 서열과 상동인 ISIS 올리고뉴클레오타이드는 또한 시노물구스 원숭이 서열과 완전히 교차-반응하는 것으로 예상된다. 시험한 인간 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 붉은털 원숭이 게놈 서열(본원에서 서열 번호: 2332로 지정된, 뉴클레오타이드 4410000 내지 4720000로부터 절단된(truncated) 유전자은행 수탁 번호 제 NW_001120958.1호)과 교차 반응성이다. 인간 올리고뉴클레오타이드와 붉은털원숭이 서열 사이의 상보성이 크면 클수록, 아마도 인간 올리고뉴클레오타이드가 붉은털원숭이 서열과 더 교차-반응할 수 있다. 서열 번호: 2332로의 각 올리고뉴클레오타이드의 개시 및 정지 부위는 결과는 표 233에 제시된다. "개시 부위"는, 깎머가 붉은털 원숭이 유전자 서열내에서 표적화된 5'-최대 뉴클레오타이드를 나타낸다.

[2420] 표 233

[2421] 붉은틸원숭이 GHR 유전자 서열 (서열번호: 2332)에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오티드

ISIS 번호	표적 개시 부위	표적 정지 부위	화학 성질	서열 번호
523723	149071	149090	5-10-5 MOE	918
532254	64701	64720	5-10-5 MOE	479
532401	147560	147579	5-10-5 MOE	703
541767	152700	152715	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	1800
541875	210099	210114	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	1904
542112	146650	146665	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	2122
542118	149074	149089	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	2127
542185	245782	245797	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	2194

[2422]

[2423] 치료

[2424] 연구 전에, 원숭이를 격리 상태로 유지시켰으며, 이 기간 중에 동물들은 일반적인 건강에 대해서 매일 관찰하였다. 원숭이들은 2-4세였고 체중은 2 내지 4 kg 사이였다. 5 마리의 무작위로 배정된 수컷 시노몰구스 원숭이의 9개 그룹에게 각각 적절한 크기의 스테인레스 스틸 투약 니들 및 시린지를 사용하여 원숭이의 피막내 영역 및 바깥 허벅지 내로 ISIS 올리고뉴클레오티드 및 PBS를 피하 주사하였다. 원숭이에 제1주에 3회 (제1일, 제4일, 및 제7일) 투여하고, 이후 이어서 ISIS 올리고뉴클레오티드 40 mg/kg를 12주간 일주일에 1회 투여하였다. 5마리의 시노몰구스 원숭이의 대조군 그룹에 유사한 방식으로 PBS를 주사하고, 대조군으로서 수행시켰다.

[2425] 연구 기간 동안, 원숭이를 매일 2회 질환 또는 고통에 대해 관찰하였다. 치료, 손상 또는 병으로 인해 순간적이거나 가벼운 통증 또는 고통 이상을 경험하는 특정 동물은 연구 지도자와 협의한 후 통증을 완화시키기 위해 수의과 직원에 의해 승인받은 진통제 또는 제제로 처리하였다. 건강하지 못하거나 가능한 빈사 상태에 있는 특정 동물은 추가 관찰 및 가능한 안락사를 확인하였다. 동물의 소정의 안락사는 케타민/크실라진-유도된 마취 및 나트륨 펜토바르비탈의 투여 후에 방혈에 의해서 86일째에 수행되었다. 본 실시예에 기재된 프로토콜은 동물실험윤리위원회(IACUC)에 의해 승인되었다.

[2426] 간 표적 감소

[2427] RNA 분석

[2428] 제86일에, RNA를 GHR의 mRNA 발현의 측정의 실시간 PCR 분석을 위하여 간, 백색지방 조직 (WAT), 및 신장으로부터 추출하였다. 결과를 RIBOGREEN[®]로 정규화된, PBS 대조군과 비교시 mRNA의 변화 퍼센트로서 나타낸다. 'n.d.'는, 특정 올리고뉴클레오티드에 대한 데이터가 측정되지 않는 것을 나타낸다. 표 234에 나타낸 바와 같이, ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리는 PBS 대조군과 비교하여 GHR mRNA의 뚜렷한 감소를 초래하였다. 구체적으로, ISIS 532401로의 처리는 전체 조직에서 mRNA 발현의 유의미한 감소를 초래한다.

[2429] 표 234

[2430] PBS 대조군과 비교한 시노물구스 원숭이 간에서의 GHR mRNA 억제 퍼센트

ISIS 번호	간	신장	WAT
532401	60	47	59
532254	63	65	n.d.
523723	38	0	n.d.
542112	61	60	36
542118	0	22	27
542185	66	53	n.d.
541767	0	14	n.d.
541875	34	77	n.d.

[2431]

[2432] 단백질 분석

[2433] 대략 1mL의 혈액을 85일째에 모든 이용가능한 동물로부터 수집하여 EDTA의 칼륨 염을 함유하는 튜브 속에 두었다. 튜브를 원심분리 (실온에서 10 분 동안 3000 rpm)하여 혈장을 수득하였다. IGF-1 및 GH에서의 혈장 수준을 혈장 내에서 측정하였다. 결과는 표 235에 제시된다. 당해 결과는, ISIS 올리고뉴클레오티드를 사용한 치료가 감소된 IGF-1 단백질 수준을 생성하였음을 나타낸다.

[2434] 표 235

[2435] 시노물구스 원숭이 내 혈장 단백질 수준

	IGF-1 (% 기준선)	GH (ng/mL)
PBS	121	19
532401	57	39
532254	51	26
523723	77	16
542112	46	48
542118	97	6
542185	59	32
541767	101	22
541875	45	47

[2436]

[2437] 내성 연구

[2438] 체중 및 장기 중량 측정

[2439] 동물의 전반적인 건강에 대한 ISIS 올리고뉴클레오티드의 영향을 평가하기 위해서, 체중 및 기관 중량들을 측정하였다. 체중을 84일째에 측정하여 표 236에 나타내었다. 장기 중량을 86일째에 측정하여 데이터를 표 236에 나타내었다. 당해 결과는, 몸체 및 장기 중량에 있어서 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용한 치료의 효과가 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예측된 범위 내에 있었음을 나타낸다. 구체적으로, ISIS 532401을 사용한 치료는 또한 원숭이의 체중 및 장기 중량의 측면에서 매우 내성이었다.

[2440] 표 236

[2441] 시노물구스 원숭이에서의 최종 몸체 및 장기 중량

	몸체 중량 (kg)	비장 (g)	신장 (g)	간 (g)
PBS	2.7	2.8	12.3	56.7
532401	2.6	4.0	11.5	58.5
532254	2.6	4.8	15.4	69.5
523723	2.8	3.1	14.8	69.4
542112	2.6	3.5	13.6	60.0
542118	2.7	2.7	11.9	58.6
542185	2.6	5.5	17.2	68.5
541767	2.8	5.1	11.7	65.1
541875	2.8	5.5	13.2	55.0

[2442]

[2443] 간 기능

[2444] 간 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위하여, 혈액 샘플을 모든 연구 그룹으로부터 수집하였다. 혈액 샘플은 투여-후 48 시간에 대퇴 정맥 천자에 의해서 수집하였다. 상기 원숭이들은 채혈에 앞서 밤새 단식시켰다. 혈액은 K₂-EDTA 항응고제를 함유하는 튜브 내에 수집하고, 이것을 원심분리시켜 혈장을 수득하였다. 다양한 간 기능 마커의 수준을 Toshiba 200FR NEO Chemistry 분석기(Toshiba Co., Japan)를 사용하여 측정하였다. ALT 및 AST 및 빌리루빈의 혈장 수준을 측정하였다. 당해 결과는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예측된 범위를 벗어나는 이외의 간 기능에 효과가 없었음을 나타낸다. 구체적으로, ISIS 532401을 사용한 치료는 원숭이에서 간 기능의 측면에서 매우 내성이었다.

[2445] 신장 기능

[2446] 신장 기능에 있어서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위하여, 혈액 샘플을 모든 연구 그룹으로부터 수집하였다. 혈액 샘플은 투여-후 48 시간에 대퇴 정맥 천자에 의해서 수집하였다. 상기 원숭이들은 채혈에 앞서 밤새 단식시켰다. 혈액은 K₂-EDTA 항응고제를 함유하는 튜브 내에 수집하고, 이것을 원심분리시켜 혈장을 수득하였다. BUN 및 크레아티닌의 수준을 도시바 200FR NEO 화학 분석기(제조원: 일본 소재의 Toshiba Co.)를 사용하여 측정하였다.

[2447] 혈장 화학은, 대부분의 ISIS 올리고뉴클레오타이드가 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 예측된 범위를 벗어나는 신장 기능에 임의의 영향도 미치지 않았음을 나타낸다. 구체적으로, ISIS 532401을 사용한 치료는 원숭이에서 신장 기능의 측면에서 매우 내성이었다.

[2448] 혈액학

[2449] 혈액학적 매개변수에 있어서 시노물구스 원숭이에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 임의의 효과도 평가하기 위해, 대략 1.3mL의 혈액의 혈액 샘플을 K₂-EDTA를 함유하는 튜브 속에 이용가능한 연구 동물 각각으로부터 수집하였다. 샘플을 적혈구(RBC) 수, 백혈구(WBC) 수, 단핵구, 호중구, 림프구의 것과 같은 개체의 백혈구 수, 및 혈소판 수, 헤모글로빈 함량 및 헤마토크리트를 ADVIA120 혈액학 분석기(제조원: 미국 소재의Bayer)를 사용하여 분석하였다.

[2450] 상기 데이터는, 올리고뉴클레오타이드가 당해 투여량에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예측된 범위를 벗어나는 혈액학적 매개변수내에서 임의의 변화도 유발하지 않았음을 나타낸다. 구체적으로, ISIS 532401을 사용한 치료는 원숭이의 혈액학적 매개변수의 측면에서 매우 내성이었다.

[2451] C-반응성 단백질 수준 분석

[2452] 시노물구스 원숭이에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 염증성 효과를 평가하기 위해, 혈액 샘플을 분석을 위해 채취하였다. 상기 원숭이들은 채혈에 앞서 밤새 단식시켰다. 각 동물로부터 약 1.5 mL의 혈액을 수집하였고, 혈청 단리를 위해 이를 혈액 응고 방지제가 없는 튜브에 넣었다. 상기 튜브를 최소 90분 동안 실온에서 유지시킨 다음, 10분 동안 실온에서 3,000 rpm에서 원심분리하여 혈청을 얻었다. 간에서 합성되고 염증의 마커로 작용하는 C-반응성 단백질(CRP)을 Toshiba 200FR NEO 화학 분석기(Toshiba Co., Japan)를 사용하여 측정하였다. 상기 결과는 ISIS 532401 처리가 원숭이에서 염증을 유발하지 않았음을 보여준다.

[2453] 실시예 137: 인간 GHR을 표적으로 하는 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드들의 점도의 측정

[2454] 40 cP가 넘는 점도를 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 스크리닝하는 것을 목표로, 상기 실시예에 기재된 연구로부터의 선택된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 점도를 측정하였다. 40 cP보다 큰 점도를 갖는 올리고뉴클레오타이드들은 너무 점성이어서 특정 대상체에게도 투여할 수 없을 것이다.

[2455] ISIS 올리고뉴클레오타이드(32-35 mg)를 개량하여 유리 바이알에 넣고, 120 μ L 물을 첨가하고 상기 바이알을 50 $^{\circ}$ C에서 가열함으로써 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 용액으로 용해시켰다. 전-가열된 샘플의 일부분 (75 μ L)을 마이크로-점도계 (Cambridge)에 피펫팅하였다. 마이크로-점도계의 온도를 25 $^{\circ}$ C로 설정하고 샘플의 점도를 측정하였다. 또 다른 부분의 (20 μ L)의 전-가열된 샘플을, 85 $^{\circ}$ C에서 260 nM에서 UV 판독을 위해 10 mL의 물에 피펫팅했다 (Cary UV 장치). 결과는 표 237에 제시되며, 모든 안티센스 올리고뉴클레오타이드 용액이 상기 언급된 기준 하에서 그들의 점도에 있어서 최적임을 나타낸다.

[2456] 표 237

[2457] 인간 GHR을 표적화하는 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 점도

ISIS 번호	화합성질	점도 (cP)
523723	5-10-5 MOE	8
532254	5-10-5 MOE	22
532401	5-10-5 MOE	12
541767	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	13
541875	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	33
542112	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	10
542118	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	14
542185	데옥시, MOE 및 (S)-cEt	17

[2458]

[2459] 실시예 138: 마우스 모델에서의 GalNAc3-7로 콘주게이트된 ISIS 올리고뉴클레오타이드 대 비콘주게이트된 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 효과

[2460] 무린 GHR을 표적화하고 GalNAc3-7로 콘주게이트 또는 비콘주게이트된 ISIS 올리고뉴클레오타이드를 효능 및 내성에 대해 BALB/c 마우스에서 시험하였다. BALB/c 마우스는 다중목적 마우스 모델이고, 흔히 안전성 및 효능 시험에 이용된다.

[2461] 올리고뉴클레오타이드는 모두 5-10-5 MOE 잭머이고, 이는 길이가 20개 뉴클레오타이드이고, 여기서 중심 잭 분절은 10개의 2' 데옥시뉴클레오타이드를 포함하며 각각 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 분절에 의해 플랭킹되어 있다. 5' 윙 분절 내의 각 뉴클레오타이드 및 3' 윙 분절 내의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-MOE 변형을 갖는다. 각각의 잭머 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트(P=S) 연결이다. 각각의 잭머 전체에 걸쳐 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는, 잭머가 무린 유전자 서열내에서 표적화된 5'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. "정지 부위"는, 잭머가 인간 유전자 서열내에서 표적화된 3'-대부분의 뉴클레오타이드를 나타낸다. 하기 표에 열거된 각각의 잭머는 본원에 개시된 서열 번호: 와 같이 지정된 무린 GHR mRNA 2333 (유전자은행 수탁 번호 NM_010284.2)에 표적화된다. 올리고뉴클레오타이드는 하기 표에 상세히 기술되어 있다.

[2462] 표 238

[2463] 뮤린 GHR에 표적화되고 GalNAc3-7로 콘주게이트되거나 비콘주게이트된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드

ISIS 번호	서열	콘주게이트된	표적 개시 부위	서열 번호
563179	TGCCAACTCACTTGGATGTC	아니오	772	2334
739949	TGCCAACTCACTTGGATGTC	예	772	2334
563223	GAGACTTTTCCTTGTACACA	아니오	3230	2335
706937	GAGACTTTTCCTTGTACACA	예	3230	2335

[2464]

[2465] 치료

[2466] 7주령 암컷 BALB/c 마우스의 2개 군에 4주간 ISIS 563223 또는 ISIS 563179를 10 mg/kg/주, 25 mg/kg/주, 또는 50 mg/kg/주로 피하 주사하였다. 7주령 암컷 BALB/c 마우스의 2개 군에 4주간 ISIS 706937 또는 ISIS 739949를 1 mg/kg/주, 5 mg/kg/주, 또는 10 mg/kg/주로 피하 주사하였다. BALB/c 마우스 중 1개 군에 PBS를 피하로 4주간 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2467] 표적 감소

[2468] ISIS 올리고뉴클레오타이드의 효능을 측정하기 위하여, 간에서의 IGF-1 및 GHR, 혈장 IGF-1 수준 및 mRNA 발현 수준의 효능 뿐만 아니라, 지방 및 신장 조직내에서의 GHR의 mRNA 발현 수준을 측정하였다. 결과는 하기 표에 나타내었다.

[2469] 결과는, GalNAc3-7 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드, ISIS 706937 및 ISIS 739949는 상동한 서열, ISIS 563223 및 ISIS 563179를 갖는 양친 올리고뉴클레오타이드보다 GHR 간 mRNA 수준을 감소시키는데 있어 7-8배 더욱 강력하고, 간 및 혈장 IGF-1 수준을 감소시키는데 있어 6-8배 더욱 강력하다는 것을 나타낸다. 신장 및 지방 조직 내의 GHR 수준의 발현은 GalNAc3-7 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드로 감소되지 않았으며, 이는 GalNAc3-7 콘주게이트 그룹이 간에 특이적인 올리고뉴클레오타이드를 표적화했기 때문이다. GalNAc3-7 콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드로의 지방 및 신장 감소의 이러한 손실은 IGF-1의 감소에 영향을 주지 않았다.

[2470] 표 239

[2471] 제4주에서의 간 mRNA 발현 수준 (억제율 %)

	mg/kg/주	GHR	ED ₅₀	IGF-1	ED ₅₀
ISIS 563223	10	62	4.2	15	19.4
	25	97		69	
	50	99		77	
ISIS 706937	1	59	0.6	24	3.4
	5	97		63	
	10	98		69	
ISIS 563179	10	50	9.6	22	49.4
	25	67		31	
	50	93		50	
ISIS 739949	1	39	1.2	18	6.4
	5	89		57	
	10	94		45	

[2472]

[2473] 표 240

[2474] 제4주에서의 혈장 IGF-1 수준 (억제율 %)

	mg/kg/주	제2주	제4주
PBS	-	0	0
ISIS 563223	10	13	22
	25	40	60
	50	43	71
ISIS 706937	1	20	31
	5	46	64
	10	61	67
ISIS 563179	10	19	25
	25	10	24
	50	25	46
ISIS 739949	1	11	24
	5	29	41
	10	37	31

[2475]

[2476] 표 241

[2477] 제4주에서의 지방 및 신장 내에서의 GHR mRNA 발현 수준 (억제율 %)

	mg/kg/주	지방	신장
ISIS 563223	10	21	45
	25	30	66
	50	62	65
ISIS 706937	1	0	5
	5	0	0
	10	0	14
ISIS 563179	10	4	38
	25	14	40
	50	20	41
ISIS 739949	1	4	11
	5	0	1
	10	0	8

[2478]

[2479] 혈장 화학성질 마커

[2480] 간 및 신장 기능에 대한 ISIS 올리고뉴클레오티드들의 영향을 평가하기 위해서, 트랜스아미나제, 빌리루빈, 글루코즈, 콜레스테롤, 및 트리글리세라이드의 혈장 수준을 자동 임상 화학 분석기 (Beckman Coulter AU480, Brea, CA)를 사용하여 측정하였다. 결과는 하기 표에 나타내었다. ISIS 올리고뉴클레오티드 중 어느 것도 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기하지 않았다. GalNAc3-7 콘주게이트된 올리고뉴클레오티드는 양친 올리고뉴클레오티드에 비하여 약간 개선된 프로파일을 갖는다.

[2481] 표 242

[2482] 제4주에서의 BALB/c 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	mg/kg/주	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	글루코즈 (mg/dL)	콜레스테롤 (mg/dL)	트리글리세라이드 (mg/dL)
PBS	-	26	58	0.2	165	70	123
ISIS 563223	10	23	69	0.3	157	74	186
	25	39	91	0.3	165	62	160
	50	49	118	0.3	159	56	115
ISIS 706937	1	25	62	0.2	152	64	167
	5	28	64	0.2	180	53	140
	10	27	65	0.2	165	56	133
ISIS 563179	10	28	78	0.4	156	65	131
	25	28	95	0.2	152	59	118

[2483]

	50	63	108	0.3	157	80	143
ISIS 739949	1	24	66	0.2	156	66	114
	5	29	80	0.2	153	76	161
	10	31	59	0.3	174	78	155

[2484]

[2485]

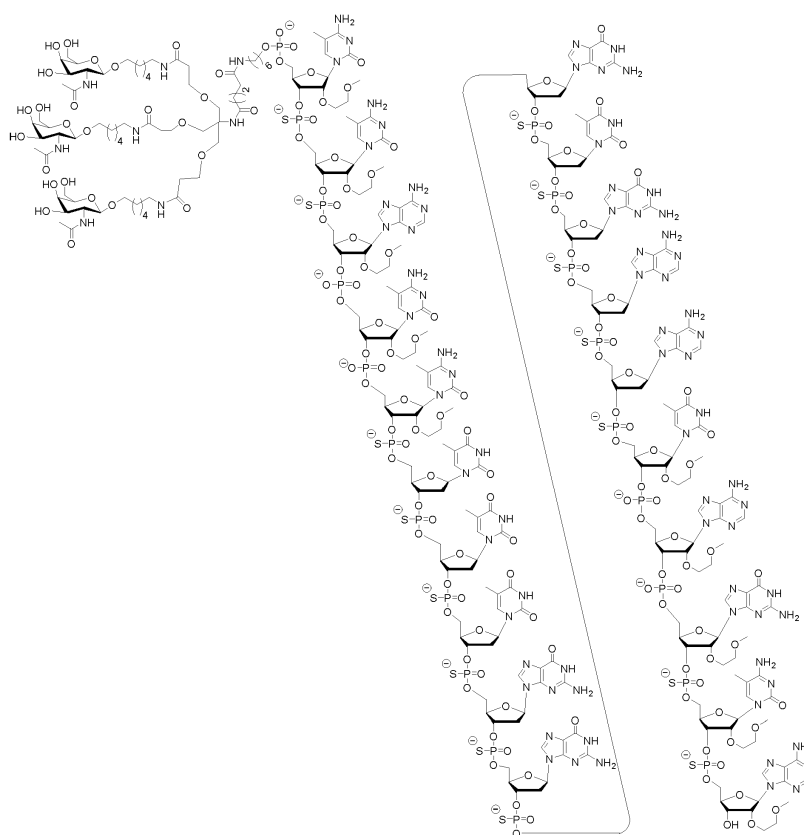
이러한 결과는, GalNAc3-7로 콘주게이트될 때, GHR mRNA 발현을 표적화하는 올리고뉴클레오타이드가, 양친 올리고뉴클레오타이드와 비교하여, 10배 큰 효력을 갖고, 유사하거나 개선된 내성 프로파일을 갖는다는 것을 나타낸다.

[2486]

실시예 139: GalNAc3-7에 콘주게이트되고 마우스 내에서 인간 GHR을 표적화하는 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 내성 연구

[2487]

ISIS 766720를, 인간 GHR를 표적화하는 강력하고 내성있는 올리고뉴클레오타이드이고, 상기 연구에서 기술된 ISIS 532401와 상동한 서열로 설계하였다. ISIS 766720는 혼합 골격 화학성질을 갖고, GalNAc3-7로 콘주게이트된 5'-10-5 MOE 캡머이다. GalNAc3-7 콘주게이트 그룹 없는 ISIS 766720의 화학적 구조는 하기로 표시된다: mCes mCes Ae mCeo mCes Tds Tds Tds Gds Gds Gds Tds Gds Ads Ads Teo Ae Ges mCes Ae (서열 번호: 703) 그리고 하기로 전체 표시된다:



[2488]

[2489]

치료

[2490]

6주령 수컷 CD-1 마우스의 군에 6주간 ISIS 766720를 25 mg/kg/주, 50 mg/kg/주, 또는 100 mg/kg/주로 피하 주사하였다. 마우스의 일 군에 6주간 PBS를 (제1, 5, 15, 22, 29, 36, 및 43일)에 피하 주사하였다. 마우스를 마지막 용량 후 48시간에 안락사시키고, 추가 분석을 위해 장기 및 혈장을 수확하였다.

[2491]

혈장 화학성질 마커

[2492]

ISIS 766720가 간 및 신장 기능에 미치는 효과를 평가하기 위해 트랜스아미나제, 빌리루빈, 크레아티닌, 및 BUN의 혈장 수준을 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정하였다. 결과는 하기 표에 나타내었다. ISIS 766720는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대해 예상되는 범위를 벗어나 간 또는 신장 마커 중 어느 하나의 수준 변화를 야기하지 않았으며, 매우 내성이 있는 것으로 고려된다.

[2493]

표 243

[2494] 제6주에서의 CD-1 마우스 혈장 내에서의 혈장 화학성질 마커

	mg/kg/주	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	-	44	79	0.3	0.2	29
ISIS 766720	25	29	47	0.2	0.2	34
	50	38	56	0.2	0.2	35
	100	29	45	0.2	0.2	31

[2495]

[2496] 체중 및 장기 중량

[2497] 몸체 및 장기 중량을 연구 말기에 측정하였다. 결과는 하기 표에 나타내었다. ISIS 766720는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대해 예상된 범위 외의 중량에서의 변화를 야기하지 않았고, 매우 내성이 있는 것으로 사료된다.

[2498] 표 244

[2499] 제6주에서의 CD-1 마우스의 중량

	mg/kg/주	몸체 (g)	간 (% 몸체)	신장 (% 몸체)	비장 (% 몸체)
PBS	-	40	3.0	1.0	0.2
ISIS 766720	25	41	3.4	0.8	0.2
	50	41	3.3	0.8	0.2
	100	40	4.8	0.8	0.2

[2500]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Isis Pharmaceuticals

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING GROWTH HORMONE RECEPTOR
EXPRESSION

<130> BIOL0253WO

<150> 61/987,478

<151> 2014-05-01

<150> 62/058,629

<151> 2014-10-01

<150> 62/088,459

<151> 2014-12-05

<160> 2335

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4563

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 1

cggcggcggc ggcggcagcg gcagcagcag ctgctacagt ggcggtggcg gcggcggctg

60

ctgctgagcc cgggcggcgg cggggacccc gggctggggc cacgcgggcc ggaggccccc 120

gcaccattgg cccagcgca gacgcgaacc cgcgtctct gatcagagc gaagctcgga 180

ggctctacag gtaaggatct ctggcagctg ctgttgacct tggcactggc aggatcaagt 240

gatgcttttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 300

caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 360

cgttcacctg agcgagagac ttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatgttaca 420

aagaacctag gaccatata gctgttctat accagaagga acactcaaga atggactcaa 480

gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 540

tcgtttacct ccatctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagagt 600

gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 660

tggactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 720

gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac 780

aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 840

gtgtactcat tgaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatcaa acaacgaaac 900

tctggaaatt atggcgagtt cagtgagggt ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa 960

tttacctgtg aagaagattt ctactttcca tggctcttaa ttattatctt tggaaatatt 1020

gggctaacag tgatgctatt tgtattctta ttttctaaac agcaaaggat taaaatgctg 1080

attctgcccc cagttccagt tccaaagatt aaaggaatcg atccagatct cctcaaggaa 1140

ggaaaattag aggaggtgaa cacaatctta gccattcatg atagctataa acccgaattc 1200

cacagtgatg actcttgggt tgaatttatt gagctagata ttgatgagcc agatgaaaag 1260

actgaggaat cagacacaga cagacttcta agcagtgacc atgagaaatc acatagtaac 1320

ctaggggtga aggatggcga ctctggacgt accagctgtt gtgaacctga cattctggag 1380

actgatttca atgccaatga catacatgag ggtacctcag aggttgctca gccacagagg 1440

ttaaaagggg aagcagatct cttatgcctt gaccagaaga atcaaaataa ctcaccttat 1500

catgatgctt gccctgctac tcagcagccc agtgttatcc aagcagagaa aaacaaacca 1560

caaccacttc ctactgaagg agctgagtca actaccaag ctgccatat tcagctaagc 1620

aatccaagtt cactgtcaaa catcgacttt tatgccagg tgagcgacat tacaccagca 1680

ggtagtgttg tcctttcccc gggccaaaag aataaggcag ggatgtcca atgtgacatg 1740

caccgggaaa tggctctcact ctgccaagaa aacttctta tggacaatgc ctacttctgt 1800

gaggcagatg caaaaaagt catccctgtg gctcctcaca tcaaggttga atcacacata 1860

cagccaagct taaaccaaga ggacatttac atcaccacag aaagccttac cactgctgct 1920
 gggaggcctg ggacaggaga acatgttcca ggttctgaga tgcctgtccc agactatacc 1980
 tccattcata tagtacagtc cccacagggc ctcatactca atgcgactgc cttagcccttg 2040
 cctgacaaag agtttctctc atcatgtggc tatgtgagca cagaccaact gaacaaaatc 2100
 atgccttagc ctttctttgg tttcccaaga gctacgtatt taatagcaaa gaattgactg 2160
 gggcaataac gttaagcca aaacaatgtt taaacctttt ttgggggagt gacaggatgg 2220

 ggtatggatt ctaaaatgcc ttttcccaa atgttgaaat atgatgttaa aaaaataaga 2280
 agaatgctta atcagataga tattcctatt gtgcaatgta aatatittaa agaattgtgt 2340
 cagactgttt agtagcagtg attgtcttaa tattgtgggt gttaattttt gatactaagc 2400
 attgaatggc tatgttttta atgtatagta aatcacgctt ttgaaaaag cgaaaaatc 2460
 aggtggcttt tgcggttcag gaaaattgaa tgcaaaccat agcacaggct aattttttgt 2520
 tgtttcttaa ataagaaact tttttattta aaaaactaaa aactagaggt gagaaattta 2580
 aactataagc aagaaggcaa aaatagtttg gatatgtaaa acatttattt tgacataaag 2640

 ttgataaaga ttttttaata atttagactt caagcatggc tattttatat tacaactacac 2700
 actgtgtact gcagttggta tgaccctctt aaggagtgtg gcaactacag tctaaagctg 2760
 gttaaatgtt ttggccaatg cacctaaaga aaaacaaact cgttttttac aaagcccttt 2820
 tatactccc cagactcctt caacaattct aaaatgattg tagtaatctg cattattgga 2880
 atataattgt tttatctgaa tttttaaaca agtatttggt aatttagaaa actttaagc 2940
 gtttgacag atcaacttac caggcaccaa aagaagtaaa agcaaaaaag aaaacctttc 3000
 ttcaccaa atcttggtgat gccaaaaaaa aatacatgct aagagaagta gaaatcatag 3060

 ctggttcaca ctgaccaaga tacttaagtg ctgcaattgc acgcggagtg agttttttag 3120
 tgcgtgcaga tggtagagaa taagatctat agcctctgca gcggaatctg ttcacacca 3180
 acttggtttt gctacataat tatccaggaa gggaataagg tacaagaagc attttgaag 3240
 ttgaagcaaa tcgaatgaaa ttaactgggt aatgaaacaa agagtccaag aaataagttt 3300
 ttgtttcaca gctataacc agacacatac tcatttttca tgataatgaa cagaacatag 3360
 acagaagaaa caaggttttc agtccccaca gataactgaa aattatttaa accgctaaaa 3420
 gaaactttct ttctactaa atcttttata ggattttattt aaaatagcaa aagaagaagt 3480

 ttcacatatt ttiacttctt ctctgagtgg actggcctca aagcaagcat tcagaagaaa 3540
 aagaagcaac ctcagtaatt tagaaatcat ttgcaatcc cttaatatcc taaacatcat 3600
 tcatttttgt tgttgttgtt gttgttgaga cagagtctcg ctctgtcgcc aggctagagt 3660
 gcggtggcgc gatcttgact cactgcaatc tccacctccc acaggttcag gcgattcccc 3720

tgcctcagcc tcttgagtag ctgggactac aggcacgcac caccatgcc ggctaatttt	3780
tttgtatfff agcagagacg gggtttcacc atgttgccca ggaaggctct gatctcctga	3840
cctcgtgac caccgcactc ggcccccac agtgctggga ttacaggtgt aagccaccgt	3900
gcccagccct aaacatcatt cttagagaca ttgggatatc tccigaaaag gtttatgaaa	3960
aagaagaatc tcatctcagt gaagaatact tctcatffff taaaaaagct taaaactttg	4020
aagttagctt taacttaaat agtatctccc atttatcgca gacctfffft aggaagcaag	4080
cttaatggct gataatttta aattctctct cttagcaggaa ggactatgaa aagctagaat	4140
tgagtgttta aagttcaaca tgttatffgt aatagatgtt tgatagattt tctgctactt	4200
tgctgctatg gttttctcca agagctacat aatttagttt catataaagt atcatcagt	4260
tagaacctaa ttcaattcaa agctgtgtgt ttggaagact atcttactat ttcacaacag	4320
cctgacaaca ttctatagc caaaaatagc taaatacctc aatcagctctc agaatgtcat	4380
tttggctactt tggtagccac ataagccatt attcactagt atgactagtt gtgtctggca	4440
gtttatattt aactctcttt atgtctgtgg attttttct tcaaagtta ataaatttat	4500
ttcttggat tctgtagt gtgcttctgt tatcaaacac caacataaaa atgatctaaa	4560
cca	4563
<210> 2	
<211> 303000	
<212> DNA	
<213> homo sapien	
<400> 2	
gccatctact gagatggaaa tgtcaccac tgtgattgga gtatgtttaa ggagaaagaa	60
ccagagtcca gatgtggaca tgtcaagttt cagaggctctg ttagacatcc aatggagat	120
accagttgt tagcctggag ctctgtggag agatctgggt tagagatata aatccaagag	180
atacaacttt tcattcaatt tgattattta ttggacgctt tataaactct gtaaatactg	240
ggcactaacc tagacattgc aggtacagat attaagaata tatagtttct ccctcagaaa	300
tctcttaatt aatgagaaaa gcagacatgt caacaaaact gcaatattta ataaaagaag	360
atataaaggc ctataaaggt gctgatacag ggagaattaa ttaattccac cctggggaat	420
agtcaggaag accttcagag agaaagtaaa caattgattg gaactttaag attaagaagg	480
atttctctgg gtggacaaag taggatcttc caagcagagt ggaaaccatg agcaaatgca	540
gtttcattct tcagaaggta aatgtgctct ggcatgcctt aacttataac aaattaatca	600
actcaatacc tgctacattt tccctcacia ttggaatat ataaagaggc acatactact	660

atggaccaat acctggtcac atatgagatt gaaggacctt tacttacgag gcttaaaaat	720
aaagactgcc cttcatgtca gttgcagggt tatatctagt tctatagtat taactgaggt	780
gtcttttctc atgttttctg tgcatgatga ctttttaaaa atcaaagaca gagcagcagc	840
cagagtagtc tagtttcatg gcacacagaa tggaggatat tgctgaaccc agatttaaaa	900
aaaaaaagaa gtcaattctt atttttttta gtatggccct gagctcatct cagagcataa	960
acaatagaat ttagaatatc ttttatgact ccgtctggca cctcctaaac tagatcaaga	1020
ttctctagct cagggaagaa gggcaaagga tgagaaggca cagagaggat ataaacagag	1080
aggttgtag tgccaggctc tgaagaaggt ccaacttga aggtcatttc agacaggcgt	1140
ggagtacga tttgaggcct gtctggtctc tactcctgcc aggactacc tgtagccag	1200
cttggcagggt atggaccacc cagcaggagt ttttcttgac tgtgccctaa tcttttactt	1260
tcccaagttt ctctatatgg gtacctcccc ttttaaaagc tccagacaca gccaagcacc	1320
actattgctc cagcaaagta tgaagcccca gaaatcaatg gtttggggaa gagtcttagg	1380
ggaaactaat gcctccttat ttttagatgc catagaacaa gagcagttca ggatcaataa	1440
ccatcccacc ccatgataaa acacgccct tccagaatct ttccttttct gttcattcta	1500
gggtgtctgtc tggaacagct ggggtatttg agccacagct gagcttctga aagcattcta	1560
aggaacagtt tttcacttat ctgattcctt tgaaaatagg ggtatcttat gtgatatctg	1620
ctatcccaga gtctttggtc ctctgttctt tctcaagtct tggtccctgt gtactacttc	1680
aaagccctat agatatttta ttctaagaa aagaaacttg gttcctttaa gttgtttaaa	1740
catttcttctc tgggtataaa cttgggtttg tgtctgggag ctctgttaaa aaaaaaagt	1800
cttttagtaag ccaaagctgt tagaagctta taagtaagt acattacaat tgaccgtcag	1860
taaatagtgg aaagattgca tgactagcta ctcttcaga tctgagacaa cctggagcta	1920
gatttttgta ctctctactc agaaaagcat atagtgactt ggggtttgat gctgtacaaa	1980
aatgacatgc ttatgcacaa ctttaacttt ctgcaacact tttacaactt cttgtgaatg	2040
aagtaggcag ggctcgcat tgcagatga gctatgtcca gcgtgaggca gaggtaaaac	2100
ccttttctgt gctcaggaac ttcaggctgg ggcctgtgtc tgctctccct gcatecctgt	2160
cctctagcag atacctctct gctaacatgc tgagtgtcct tggtaaatta ctcatctct	2220
ctgtctccgt cttctaacct ccacaataaa gtctctcgta gttttaacta tcttttctc	2280
gtgccccagt gagcaggagt ttggaacttg attgttgatg gaaaggcaat atttgatgg	2340
ctaaacacgc tttccaaggt atctcgctga tcttctctc attcctggag atagctaacc	2400
tttttgtaag tgtttctttg agtctgtgga ctgcacttaa cgctcttgta ggtcctgctt	2460
tcatttggaa cgggcaggcg gagaggaagg aagtgtattg caactacaa tattttctc	2520

taggaggagc cgcgagctc agttgagagt gacacgcacc aactccagct cctcgccggg	2580
aagacttcat cccagcaact cggaatgctt ggcccgggcg gcactcggcc tctccgcagc	2640
agttctcgaa ctggcctcct tgaacgtccg ctctgccttc gtttctgcaa cctggatctg	2700
ggggactgcg ggccaggcgc ggcgtgaccc ctggtgaacg gtggccgcct tttcccaccc	2760
ctgcctccc atcctccctt cccgtttcac ccgccccct ctctcctccc caagcctgac	2820
agcccgcgag ctgccaagca gggcgagcc atgggaagag gaggagggt agggagcggc	2880
ggcggcggcg gcagcggcag cagcagctgc tacagtggcg gtggcggcgg cggctgctgc	2940
tgagcccggg cggcggcggg gacccgggc tggggccacg cgggcccggag gcccggcac	3000
cattggcccc agcgagacg cgaacccgcg ctctctgac agaggcgaag ctcgaggta	3060
ctggagtggg gctccgggag tctggcttta ttttctcct gttgtgccag ggggcctgag	3120
ggtgaacctt gggactctag ttgtttatga aaacgggagg atctgtctta tatatttaca	3180
cggataatit tttattccgg atgacttggc tgtgtcccc tctccttgc gaagaagtgt	3240
ttttctgctg gtgggttgtt gtaacccaat ctagtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	3300
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tctggaagt ggtgaggcg gcaggaggt gcgggcgaca	3360
gacgaacctt cacactctgg cgtctgctct ggcccgcgag tagtgtacgt ggagggttt	3420
actccggaga cagttttgtt aaagtcataa aagttttgct agtgtgttc tgtttgcat	3480
catctgcctg gctgcggcag gaactgccga ggctgctgct gttgcgcggg gaagaatccc	3540
cggcagcgcg actggagaga ctggggaggt cgagctgtgc gcgtggacac agcgcgcaga	3600
gcgcgcggtc ttttgcgcgt ttgtcgggc cgagccgca cgttggcacc gatggaactg	3660
gggtcagtag agtgacagcc accagtccgc atgaactggg gtaagtggaa attgtggcga	3720
gccgacctcc cccagctttt gacacactag tggttgtaaa atcaaccagg cttaaagttt	3780
tgacagaact gccagaggct gcgggtcaat ggggtggccg cgtgtctagg gagaggcgc	3840
tggcggcgca gagggtgcgg ggcagggcac ttgcagtgct gtggggaagt ctatttgggg	3900
cgagtgtttt atatatagcc cgaggggatg cctgctgaga ccgagctgcg ggggctctcg	3960
gtctggcgcg gactgtgtgt cctgaatgag tglactgtgt cgctgtgtgt gcgcgcgca	4020
gtgtgcgcct ggggaggcgt gtcggcgcct gagccagtag ggtgtgcagg gtggaagagg	4080
ccacagaggt gccgcctgtc tgtttgtgcc gccaggagac cttggaaggg acagagaaag	4140
gtaacggaag gccaaagtgt tgggaagtca gagtagtttc tgcataggat taagtattaa	4200
gggctttaaa ataactaac gcattgccct gagtggctga ggactggaag tgaggttttg	4260

gggagtcttc aggagaactg catgggaggg cgtttgggag gtctaaggga tgtgtaatat 4320
 tgtgtgagtac agaacttcgg agacagacac aggttgggagc tatgaatttg aaattttcag 4380
 ggtgctgctg tccacagtcc agggactggc tggtttcaga ggtattcagg ctccctggtg 4440
 tgtgtgcctg ggaagacact catcttttct tgcagacatg ggatattgtg gcaggtcagg 4500
 ctctgtttcc tgagcaactg gtgttccagg ctagtttcca cctgaatcac cctagaagtg 4560
 tcttttttct gatgataaat gttgaaacct ttccagaaat taaaatgctg gatagaaaca 4620
 aaattgatgc agcagacagg attgttgatt ctatttatc agtgattggg agctcttttt 4680

 ccttttgaga aaagcaaagc tcagtgtttc cagattagat ttcaaggagt cttcagctat 4740
 ctacagcttc ctttctgggc ctttggatgg agctggaagg atgtgttttg gcctaaagac 4800
 ctttgaaga catcatgtgt agcttaaaga ggttgtcccg tctctcatca tcttcttcca 4860
 cccttataaa ctttttgttt tgcattaatc taaggaaagt tgggtgtgtca acatttagct 4920
 tttttttatt ggagtaataa tatcacagtg aaattatagt tatggtctcc tgaagcccat 4980
 ggaaagccaa cacttaatgg gcaaaggtgt gaaatgaaag tctataaatg caatgacaaa 5040
 gtgacgagat gagtgcattc ttttttcaaa atgaacataa ctgtgctcac aaaaatttgt 5100

 tttagccagg ctttgggccc atgtttttta ttattagttt ttaaacagca gactccacat 5160
 cataaaccac tttaaaatgg atactagagg cctcctgtat gctatctctg gcgcctgctt 5220
 aaacagatgt ttacagtgtt tggtaaccta tgggattgtc atgttgagta tcttgtagc 5280
 tcaggacata atgtttatag cataatataa taaatggagc cacagttgca gcgtgcttct 5340
 tccaagtgca tgaagcaaat cttgcagcag ggaacaaaat cttgcagttg gtccaacttg 5400
 gctagccttc tttggctatc tcctgggtgag caatgttaat gtaaagataa atgtgagtga 5460
 cgtagtgaga aagtgggaca gtaaattgtt tagcttagtg aaaaaagcat ggattatgtt 5520

 ttttaaatct gctaacctga agattacact tctcaggtcg taccactggc aaattgcaca 5580
 actatgggaa tttggtttgc ttttaaagag caatttttaa aaagtatgtc agtaatgaaa 5640
 ataacttata tttcttaatg tgtttatgtg tgtccatata agccaatact ttttcttctt 5700
 taaaaagaac cctataatit ctgtggtaat tatttaaata ttatgagcat tcaaactctc 5760
 taatcacctt ttcaatcttc aattgataag aatcgaagtt tggtaagact ggagtcaccc 5820
 ctgagccaat tgtgtaaaca agacagtaca gaatgtcttt ctggcaagta atttttttca 5880
 acctgaaca gataatataa ataatatgtc ccataaaaaga attacttaag atgataatta 5940

 ctttagaggt aattatctgg tgcataacc tctatctgtg aaaatggtct agtctatctc 6000
 ttattggaaa taatcagttg gaaatctccc tttttcattg gtcagtccat tctaggaaag 6060
 attcatttct agaaagtctt tatactgaat caacattttc ttccatccac ttgcctatcc 6120

ttcagcagct gaccacaatg aatctagtct cttttccctg tgtttacat acttgaaaac	6180
aaatattatc ctcttgcg aatccccctt tgctactct tggagcagtt tttcatccac	6240
tatagggttc caccctcctc tgccttgaac aagatgcct tgattgtaca ttctcattgt	6300
attagtctgt tctcatgctg ctaataaaga catacgtgag actgtgtaat ttataaagaa	6360
aaagaggttt aatggattca cagttccaca tggctgggga ggcctcaca tcatggcgga	6420
aggtgaagga ggagcaaagg catgtcttac atgacagcag gcaagaaagc atgtgcaggg	6480
gaactgccct ttatagaacc atcagatctc attagactta ttactatca tgagaacaac	6540
atgggaaaaa cccacttcca tgatttaac aactcctact gggtcccttc caccacatgt	6600
gggaattatg ggaactacaa ttcaagatgg catttgggtg gagacaaagc caaacatat	6660
cattccgctc ctagcccctc ctaaatctca tgttctcaca tttcaaaacc aatcatacct	6720
tcccaacagt cccccaag cttaactcat ttcagcatta actcaaaaat ccacagtcca	6780
aagtctcacc tgaaccaagg caagtcctt ccacctatga gcctgtaaaa tcaaaagcaa	6840
gttagttact ttctagatac aatggaggta caggcattgt gtaaatatgc ccattccaaa	6900
tgggagaaat tggccaaaac agaggggcta taggtgcaag tccaaagtct aatagggcag	6960
tcattaaacc ttaaagtctt gaaatgaact cctttgactt catgtctcac atccaggctg	7020
ttttcatggc tggcattgac tgtggctttt ccaggcacat ggtgctaact gtcagcccct	7080
accattgggg gtgtgggga atgggtggccc tcttctctta gctctactag gcagtgacct	7140
actggggact ctgtgtagag gatccaacct cacatttctt ttcctcattg ccctagcaag	7200
ggttgtttat gagggtctg cccctgcagg acaactctgc ctggacatcc aggcatttcc	7260
atacatctc tgaatctag gtggaagt ccaaacctca gttcttgtct tctgtgcacc	7320
tgcaggacca acaccacat gaagcttcca agacttgggg ctttcacct ttgcagccat	7380
ggcctgagct gtaccttggc cctttttaga catggctaga ggggtggga cacagggtac	7440
caagtaccta ggctgcacct agcaggccca gaaaaccatt tttccctcgt aggcctctgg	7500
gcctgtgatg tgaggggctg ccataaaggc ctctgacatg ttctggagac attttccta	7560
ttgtcttggg gaccaacatt tggcttctca ttacttatgc aaatttctgc agcagtcttg	7620
aatttctccc cagaaaatgg gttttcttt tctatggcat catcagcttg cacattttcc	7680
aaacttttat gctcttttca cctcttgaat gctttgtgc ttctaaattt ctctgccag	7740
ataccctaaa taatctctct caagttaaa gtccacaga tctctaggac aggggaaaaa	7800
tgccaccagt ctctttgcta aagcattaac aagagtcacc tttgtccag ttccaacaa	7860
gttcttcate ttcatctgag accacatcag cctggacttt attgtccata tcaactataag	7920
cattttggtc aaagccattc aacaagtctc taggaagttc caactttcc cacatcttcc	7980

tgttttctga gccctccaag tctctagaaa gttccaaact tteccacatt ttcctgtctt	8040
cttttgagcc ctccatactg ttcaaaccctc tgctgttac ccagttctaa agttgcttcc	8100
acatttttgg gtatctttac agcagcacca actctacat taccaactta ctatattagc	8160
ccatttctcat gcigctaaca aagacatacc caagactggg taatttataa agaaaattag	8220
gtttaatggt cgcacagttc cacatggctg ggaggcctct caatcatggc agaagtgaa	8280
ggaggaataa ggcaacttta catggtggca gacaataagg catgtgcggg ggaactaccc	8340
tttataaac catcacatct catgagactt aatcactatc gcaagaacag catgggaaaa	8400
actcgccctc ttggttcaat gacctccac tgggttcctc ccatgacaca tggggattat	8460
ggtagctaca attcaagatg aaattggggt ggggacacag caaaaccata ttactgactg	8520
tccctcctaa tgtgtgtttt ctaaacaaaa gatttataat ttgtagtctt gaacattcta	8580
tatctattaa gacagtttaa tattaatgaa attctttagc catttcatta cgctcttgat	8640
taatttcata cctataaaca agataacttg ttcttttcag attattaatc atccatagtc	8700
aaagcatttt tataatagct tcaaacatt ttttcatgcc tgaatgtact ataaatttat	8760
ggaaagtata atactgtgtg ggtaaaataa attctataaa cagtgcacaa agtgacttaa	8820
tttctcccta tcaaggaata tcaaccccaa atataccgaa agtagaatgt tccaaagata	8880
aacaagtga aactacatgt tatagacagg tagggactat gatgtatttt tttcataggc	8940
ctcatttgtt ctgcttccat gaacatgagt cagtactagc aatcaggcat ttattgaagg	9000
cttgttctgc caaagtccca gagagtatgc catctggcct taaatgaagt gaaagtacat	9060
caaataaaga tacttccctg ggcaactggg atttaagatg tgcatgcagg acatgtctaa	9120
gtcagccatc tactttttct caggaggtaa atggcttgcc aatgccacag gaaagtctaa	9180
agtgttcaca ctccataagc aggtcccatg tctgttgtta ggtctggaca ggagctggac	9240
aaaggccctg ttactcttag cttaccaagt cttagctgcc ttggaagaag atagcaaatc	9300
tggcttatcc agaggagagg cctgaagtgt gcattgggca cctacctggt gtgactgatt	9360
tctcttttat gtatctgtct tgggcttcca gctaaattgt gaattccct tgccaccaag	9420
ctaagaatct gccacagcat tgtcttccctg cacacacaca cacatacaca cacacaaaaa	9480
catatatgtt ggatgatgaa gagacaatgt cagtttttca gcaagtctga atgtgaaaca	9540
aatggctatg tttcttggtg cagtggggtg ggaggatgag agagaaaaaa caaacctgtg	9600
atataaactg acatctgagc ctacaaaaag ccctttgaga gacctttgat caagacaagg	9660
ggataatcat agtgttgtgc acttagataa aattgtccat gctagtcccg tgtgtgtgtg	9720

tgtgtgtgtg tgtgtgtgta tgtgtgtgtt tcttcacttt atccccagca ttatggtctc	9780
aattcataca catttgcttt ttgtctttat tctagtctga tatgaaggga agaaataagc	9840
aatgattcag ttcccttttt tacatttcaa acattcattt cactactccc cacctcccag	9900
tcctcacccc ccaaaattac aagagaccca ttggcaagta cttggacatg caattttcaa	9960
accaaagggt tactttgcta taagaacgt ctaagttagg atgatataat atgaaataat	10020
agtaaattag atgtcaagaa acttgggtcc tctccaagct ctgcctttaa tgggctttgc	10080
agtttttgcc aactatttaa ccttcctggg ctccatattt cttgtatgtt aaaaacaagc	10140
aaaaaggaga agtaacaaa atgaccctt agaattctct tcagggtat tgtttgaatc	10200
catttaatta tcaaatttct ctcttctttt aaatgtaagc atcaaaaaat gtttgctat	10260
tttattctct catcattaat ttttaatcaa ttaataaaaa tagataaaaa ttttatcaaa	10320
accatgcttc ttgctttcat tctaaaacaa tgcaactcat cactatctga tgcagaaagt	10380
ctttctgaaa tattgttttt ctcttttgtt gttgtttttt tctttgtgct aaagaaaatt	10440
cattgatgag taccagggtc ttcaaagaag gatggaaaag tcattgtttt ttagtctcaa	10500
cttctttctt cagtgtctct tctaccttt taatataggc aaataaagcc ttaggccagg	10560
cactaatttt acttagtaat gattcataag aaggtagtga tttgtcaga aattgctggc	10620
tgcatgcttt taatcagcat ctaaacttac ctccaatac tccattccaa aatcagcaga	10680
taacttcttc tacagagttt ttcaaacttc cagatgtgtt tactgttttg attagggctt	10740
tcttcttttg ttgttgataa gacttcagcc agttttcttt aggctaacat tattatattc	10800
ccaatgaatt atacttctta ggttgtgaat ttgtttaaag ataaatctat ctccagctgg	10860
ctggcttcta agtaaaaagg ggtatcctag ggaagaagtg cacttcacag ggattcagta	10920
caggtgtaga gaattccctg atagagaatt ggaacacatc aagagtttgc aaattgaaaa	10980
ggtactttta tgtacttate catggtggac aacctgtgtc ctagggaaga agcgcatttc	11040
acagggttc agcacagggt tagagaattc cctgataggg aactggaaca catcaagatt	11100
ttgcaatctg aacagggtact tttatgtact tatccatggt tgacaaccta ctgtgctaga	11160
catttgctgt agtaactcct tgattttttc ctcggttgtt tataaaatta aacatttgaa	11220
glagcctatt gaaaagtctt aaaagaagca tctctctat tccittagaa tacagtatat	11280
taaacaagtg ataaagtcca aagaaaaatc ctattctttt tcttgcttta aaaaatgcac	11340
tttattttat taagcattat atctatcttt taaaactttg aattgccata tcaatgaaag	11400
tagagtgtta tcattacaaa acagaatcgc agatagtctt ttcctgtgc ttattgagag	11460
aaaagggtga taattgatgc tgtaaatgat catcttgaat ttgatgatgg ctggtgagaa	11520
acctcagtca gacattcaat ttgtattgcc attggtcaga aaggcagcct ttgttcttcg	11580

tcactatgtg gcacatgac ctaattcacc ctatcagctg cttctctgca cactttcaag	11640
ctatgtgatt gttatactag aaagcctcta agttggccaa actaatgaag actaatctga	11700
caaagcatat gtgaatgata aattctgtaa agaccgtgga gatagagcct ctgcagtggc	11760
ttcttccctt ggggatagaa gaagatacca gaatccctgg gcaagatgaa atagataaag	11820
gaaaggcatc atttttatc ctaggaaatc agaaagatta aagaagaga agcaagaata	11880
aagaagaact actactttca tagttcattc tttcaatgta gcaccttatt tcccatagag	11940
acattggtga agccatgctt ttctttgcca tagaataggt gttcagtaaa tattttgcag	12000
gtggccttaa tatgtatgaa aacatacaga aatatggaag cattgacaag aagtttgttg	12060
ataattttag ggcaaaagga tgtagatagg atcaggttca taatgcaaat ttgctattat	12120
tctccttaga ttaatgatgt cactcaact tcatgacctg ctttccaagg tgtatgctgt	12180
tcacagcctt ggaaacattt agaagttttt agtacttga gcaagatgga tatatgtttc	12240
acattttatc taggacttag taggacttgg gagacatc tactttgcca gatcttagta	12300
tacttattat ggagcatgac attttaattc tctttgcttt tgtcctacaa agtttagtgt	12360
tttaatttat ttttctcgtt gcatataggg agagaattat ttatataatc tgaaggtac	12420
tttgaaaact acttgggaaa atatgttgaa taaataagtt tttttttaa ttagcctaca	12480
ggatgtaagt ctggccaggc tagtgggtatt ttgggtatca ttgtgaaaa tcaaaaacag	12540
aacatgtatt tatcaatcca ttagtgtgtt ccaggaatg tgctagacac tagggaatta	12600
aaacatgact cttagcttta gtaccaagca ttcaagctag aaggcaacac tattaatgta	12660
cattcatggt gtgattatgg aacagtcgat gactgtacaa cttaatgaaa agttcattag	12720
agactataaa tgctacattt atttagagag aaggacaatc tgtttggact gagggattgg	12780
aagagtggcc ttcattggca acatggctcc tgagccagta cttaatgatat ggtatttttt	12840
tttttttttt ttttttttgg ttaggtagaa gggttggaga gggttcatgc aaggagttag	12900
gaactgagga ccaggaggcg tatcttgatg tcttgggggt tactggtaat agggaggagg	12960
cagaggtac caggctgtgg atttgttctc cgttgggaagc tcttccatt gcttattatg	13020
gtcgtgcat ataggtcat cccttgggta gggtatttgg agtggccacc ctgacctat	13080
tgctgattgg atagtggagg ctgctgtgtg gtatttcagc acatttatct tttctgaaca	13140
ttatgtaaat tcagtctgaa aacttctttc ttaacaatg ttccaagagg cctattaaag	13200
atgccaacaa tatgacttcc attcaagaat atgatcttga atgggcttta caatggcaga	13260
gtgacctga gattacctcc tctgtctctg ctctcaagcc atgtgctgat gctgacagtc	13320
ctggcccaat agagccatag ggcctcacag aacttgagat catctaccag tggctgtcaa	13380
ccaagccact cctttctgct aggtagtgc tagggacatt gggaaataca gttattataa	13440

gaactggaaa gagtgttagg cttttggtgc ctgaagtcag aaatgctaaa tttctgtgat	13500
gccaggggca gtcctatata agaaattatt gtgcctcctc aaatgccagt agatccctat	13560
tgaataactt gagtctcata tcctcacttt atttataggt gaggaaatgg gaggcctga	13620
gaagtgacaa aactttcttc taggattaaa cttcacagtc tcagtgacag atttataact	13680
caattctttt agttttcttt caagagctct tgttcagca ccacagtcct tcctattaac	13740
atgggctata actatggaat agcatgttgt ttatctctgc cttttttata gaaggatgat	13800
agtttagctat gttaactatc tgaatgggtg gaatgtgaat tgagataact ggtacttgac	13860
cagcagttct ttcgcctggg aacacacaca gattcacctg taaattaggg ttggcagatg	13920
cctgttgaga tgicaacat agccaaagct tacaattgg ttgacttttt ggaaagggca	13980
tggagtaggc ttggattca cacaatctg cttgtctgac cggatttgaa tacaaccctt	14040
cttatcttta ctatctttgt gactctcagc caattaaact ctctgagctt tatctgcaaa	14100
aaaacagtgt attattctta ttccacaagc aatgagtc aaatagtcct ggcacatatt	14160
gggcactgca gatatagaga attccctaca gtatcttttt gagcataaag acttgaaacc	14220
ttcacttata aaagaccctc ttgataacag tcgctatttt tttctctcc tttcccaaaa	14280
caacgaaact agggcttcag tgagtccttg aagtgtttac tttgtttgaa ctgttgagat	14340
ttccctctc cagaagagtc ctgctggcca gagatgagtt ccttttgact tctctgtcaa	14400
cgtgcctgta ttattgtcac atagtaaaaa tgaaagatat atctagatga ttattagcag	14460
gttatgaaac ttagatttta aagtcaataa taaaagccat tcctgggtag agaagttttt	14520
cagagagatt tctacctgc cagcgatgag agagcctact taggtgaggt gaatacttta	14580
ggcaagttaa gggataacac aatataattt atttaagtaa gttttttatc tgggactaat	14640
ttcaggtttg cagaaaagtt gcaaaaattt tagaggctct gtatattcct cacctagttt	14700
cccatgttga catccataat catgatatat ttgtcaacac taagaaacca atgttagtac	14760
agtactatta actaaaatcc agacttcac ctaattcccc cagagcttcc actcacatct	14820
tcttttctgt tccaggattc aatccagaag cgtgcactgc ttttgatttt atgattttta	14880
aatactgtgc atgtgctttt ttaatttggg cctctcatg tgttaaactt accggccttt	14940
gtaaccagat agcaagtctt gtaacagaaa atacaatgat gttgaatcca acatcatgct	15000
gggcacaaag tatgttctcc aaactaatta aatttatcac agcaacaaga acaaagtttt	15060
actcagcgta catatgtagc tgagtcctca ttggtaagct aagaggtagt cataagagtg	15120
ggataacttg gaagaaattt gattttgaat gtgtgccctg aacattggta taaaacagga	15180

ccccctaaat catatatgaa ctgagtcctgt acactgtgcc tagcattgtg tgtgcatatc	15240
acacttactc ctgataactg taaggcacat agccttgagt aacttagctg aggaaatgag	15300
accaagggaa gttaagttac ttggccaggg attcacagct agtaacacag ctgagattaa	15360
aacatatgtt ttictggctt cagagcctac actcctaagt ctgtattcaa ttactccac	15420
acttctccac ttgcttaacc cctattcttg gtgtcctttt tctaggtata cagaatttga	15480
aaactatatt gtcaaaactac agcagacctg gatgcatggt atacatttct ttgtgagctg	15540
gattaagttt cagccttgaa ttgtggatt attttcaaaa cctgcctaac atctgtaaaa	15600
catgttgttt ttttaatatg tagatatcca cataaattga ccacaatgct cttcagaaag	15660
tcccataatc caataataaa taaatttttg atacatggct aataacaggc acagaagcat	15720
ctccaaagga caggacattg atattgtgtg ataatttaaa gtattttatg attgtataat	15780
gtgcctgagt ttggatagt tgacctctat ttctcagtct ttacatagtt actgcttttt	15840
taagtgttac atgagggatg tggaatattc agtgaacat ttgactaatc tttatgtttt	15900
gagtggccca actgaaaatt acccttggtt gccttggaac tctgggcatg atgttcaaaa	15960
ctagaaattc ttgcaaatta tttagacttt ggctctggga agataaaca catgaataac	16020
taggttaacc agggctgaaa ttctctaac ctataattct aaattcagaa aagaatgggc	16080
tttagggttt ttgtttatt ttgctttga ttacaagttg ttggaagcct agagttagta	16140
tctaataaca caatctatgt aaaacacaaa ttattggctc agaatgatat ctaatttcta	16200
agaagatatg agggaggcaat catgtaaaaa cgtgcttttc ttcctagaag gaataagctg	16260
ggatttgcca aaaggtaatc ctttagagt ctaatgttta gagcattgca tatttttaaa	16320
gaagacatat taccttttag aacatatgta ggaaccatt ttctttgctt atatggctac	16380
ataaagtgt catggtttta aaccgtgacc ttagatacct tatagaagta attacaggca	16440
caatctgtga atgaagattt gcaaaactatg cttaccaag cctcaggac tattggatgt	16500
ccagaggaca gagccatgtt ggatgtctta tgggccttca gtcctgcaa gtggtgtgct	16560
ttcatgtttt acacacagca gttctgagaa aatttaagtt gaaaaaacag cctctcttct	16620
tattattttt atattttatt attttttat ttattttatt atttatttga aacgaaatct	16680
tgctgtgtca ccaggctgga gtgcagtggc gtgaacttgg ctactgcaa cctctgcctc	16740
ccaggttcaa gcgattctct tgectctgcc tctgagtag gtgggactac aggtgcaggc	16800
caccacgccc agetaatttt tgtatatatg tatttttaat agagacaggg tttagccagg	16860
ttgcccaggc tgatcttgaa ctctgagct caagtgatca gccacctca gcctctccaa	16920
gtgctgggat tacaggtgtg aggcaccgtg ccgagccatc ctgtcttctg aaaaaaaaaa	16980
aaaagcaaac aaaaatgttt aagcctggta tatattttct tatattgcat aagctacttt	17040

tctgactgcc tccttttaga aattcctctg atttctagag aaaaaaaaaat cgcattagct	17100
ttttggtttc taaattcagg ctacttttag taactgctag attataaact cttagaaggc	17160
aaagggtat gtatttctta cttgtggaca ctcaattagt ttgcttaagc aattacttct	17220
gtgtaagcaa cattaatgaa gtgcttacta tgatcaaggg ctataccaag tcctttttta	17280
tattatttta tccacacaa aacctatgat cgacctaat gtacacttgg tgaaactatg	17340
atgtaggag gttaaataat ttgttcaaga acccacagct ggtaagtcgc acagtgtatt	17400
caaaccaga tcttctaat tgcaaatgtg tccaactccc atgcttctaa cactgccta	17460
tgtatgggt ctttgaaatt cctccctcca agaagtggaa ttttaattccc cccgtccatt	17520
gaatgtgggc caaactcagg tgactcattt ctattaaatg gagtaaagt gaagtgaaga	17580
tgtgtggct tagcgactag gtcattcaaa gtggctcctg tcttggttgt tctgtctctt	17640
atacctattg ggcatttaat ctggggaaaa ccagctgcca tgttttgagc tgctctgtgg	17700
aaaggctaac atgaaaagat actgtggatc ctacagacag cttcaaatga ggacctgagg	17760
ccctcagacc agtagccagt atgaaactga agcctcttga ccacagcctc catgagagta	17820
atggaatctt gacccctag tgaaccacag cctccatgag agtaaaatc aagatggagc	17880
cttgacacc agtggagcct cgagatgact gcagtcttcc accaacagct tgattcatga	17940
aagaccatca gccagagcca cccagctaag gtgattctag gccctactc ctagaaaata	18000
aatatttgc ttttgactg ccaagtgttt gattaatttg ttacgcagca atagataaat	18060
aatgcagcct aacactgtcc tggtcatttt taaaaaagaa attgttttaa ttttactaaa	18120
tcacaaatth taaaacattg atacagcaag gagaaacttt ccagaaaaaa aatgctgcca	18180
aatttaagta gtaaaatatt aatgtccaaa aaacatcata gttacaatga catctctagg	18240
attgaggatt ttgtaagta aaggtcagct gcttaaaaaa cccataatth taaaaggaag	18300
gatattaata ataactgcat tattgaacat agatagcatt ttgaactttt aagaaatcct	18360
catgggaaaa ctcaggaaat aatctgtttg gtaagttatc actcataatc ttaaattgtt	18420
aggtgcatgt ttgcactttc catgatttga agaggaatat aaagcaaagt tgaattttta	18480
cctcttccct aatgatttta ctcagctttt caaaggggtc ctaaaagctc agaggtaag	18540
tcatttcttg gtttgcctta cctgacaaat tgcattaact ctgctttata gccacttgca	18600
gtttaataaa tgacttggac ttgtattaat atcttttagt cttaaagcca agaatttga	18660
taagactttg ggatatagta ctgtaaatth atctaaagat ggacactgga aggtagaagg	18720
agatatatta gtgttggttt gggtagatgt ctaggtagt aatttggatc atcataagtc	18780
cttacagaag atacttgttg acttgtcttt taaaaaatat gtgaaagtga ttttttaata	18840
tatttcaaaa gtgatctaag tgatttaagg aattcattca tgaagtggat atgactagtt	18900

cttgtttagt attcagaatg actgtaaaat agaaatgctg attttccttg cccagattgt	18960
agaacacaga tcaaaccctc ctatgccttc ccttaaatgt tttttctcca tacagcttat	19020
gccctgagtt ctcaaaacat tttttatatt gaactggact gtatagtata tgcctgaccc	19080
tgattcatgg gattatgctg caagggaata taaagatgaa tattgatagc ctgagtgtga	19140
aaattcatca ttactctcat cctcattcat taattcattt gttcattaac tcataaacac	19200
actaattgat tcaacagata tttattgaac gtttacactt tgcccagtgg agcactggac	19260
taggtgctag catagtataa taagcaaccc agaaatagcc tctgccttgc tgcatttcat	19320
agtctaggac ggagaaaggc attaaccaag tataatttaa aattgtttta agtaatgtga	19380
aataaacata taigagaact tgactcaggt tggatatatt gatggttagg gaaagcttca	19440
aaaatgggat atttgagatc taagtaagag ggaaaagaaa gagcataatg ggtagagaaa	19500
aaataggatc caggaagata cttagtactt ctgagaacta aaaacagtca agtcagtgtga	19560
gtcagagttc aaagaaggag aaagaacatg atccaagaag aagccagaaa agtaagcagg	19620
gactacatct tacacgatga tgtaggctgt attttagttt ttacttatct taagagcaat	19680
agaaaacat tgaagggttt gaagcagggg agtgacataa tcaggtctgc attttaagga	19740
ggtcacctgc tctattatga agcatgaatg gaggaggatg gaaagagata ttcaggggagc	19800
tggtttatga gtcgtttgta ggccagaggt attggtagct tggaccaggg tgatgatgct	19860
gaagattgaa aggagttaat agatttataa tatatttttg aagtaaagtt gactgtactt	19920
agtgtgact tagatagtac tggtagggga tgcattggta aactccaagg tactgggctt	19980
cttcaactga gtggaaaaca ctagaggggag accaggtaaa ggttgaagga aagtgaggaa	20040
cagtagttca gtttggggat attttgattt ggaggccttt ttaagacttc ctcaaagaga	20100
cacagtgcag tcttgagtcc tggatcagag gagatacctc aatgtataaa tttgtaagac	20160
aatggtttat acacactatt aaagccactg aggtaatga gatcatgtac agagtgaaaa	20220
tgaagtgaga gaagaaagca taagtctgag ccatgagaac tccaacattt aaaggccaag	20280
tggaaaagtt gacaagagtg ggaattgtga ctggggtaga tgctagagg gcatctcaga	20340
ggccaaggaa agagaatcat ttaaggctgct gatgagggtt aaagtaagaa ggtcctgtaa	20400
atgtcctctt ggattaataa atttgatgtt ttgaaggact ttagggagaa tgagtttgtt	20460
gtagtgtgg gggcagaagc cagaatgaag tgcatggga aatgggtgga agtcttgaaa	20520
gagagacaat gaatatagat aactcaagat atgtgggtcaa gggaacaaa aaggataagg	20580
ctttaactag aggaggaaat ggagttaaag gaggagtttt ttttttttg agacggagtc	20640

tcgccaatgtc gccccaggtcg gactgcagtg gcacgatctt ggctcactgc aagctccgcc	20700
tcctgggttc acgccattct cctgcctcag cctcctgagt agctgggact acaggtgccc	20760
tccaccacgc ccagctaatt ttttatattt ttagtagaga cggggtttca ccgtgttagc	20820
caggatggtc tcgatctcct gacctcatga ttgcctgcc ttggcctccc aaagtgtcgg	20880
gattacaggt gtgagccacc actcccagcc aggaggagta ttttttaaag atgggagact	20940
tgagcacatt tgaacaataa tggggaagac cagtggggag gatcaggggt ggcctgaaga	21000
tagacagagg gtggataaat aatcatgtag gattcctgag aagatagaag aagttggatc	21060
cagagcacag cagggggaat tagctggcct tggagaggag agatgatctc tatectctat	21120
tctagaagga agccaaaggt gatgtgtgca gatgcagagg tgtgtttgat gtggtgaagc	21180
caagtcaaag gattttttgt tcgatgcctt atatctgctc cagaaagcag ttgagtcacc	21240
aactgagaca gggagagaga aaggggctgg catactagga aggaaagggg atcatttcag	21300
atatttgagg aggacagagt aagtiggaat atgaaaggga ataatgagt gaaatttagt	21360
aggactgcta gtcactgctt gaagctcag ctgaggctga tgatcatgaa ttcattgtac	21420
tactgttaga attattataa aatatatgag cttttttgga ggtgctcagc agtttaccag	21480
acacagaaaa acaggttcat ctaggcttag gattttgtca gagaggtag atgaaaagat	21540
tgcaaaggag tttaggatat tggcatgggc aaggagctt ctggagtgat aaaccaggaa	21600
tctaagcctg ctagggaggg acatatagac aggagaagga gagtatagag atctttctga	21660
aggtttaggg aaatttgtaa tcaaagtggg tgattaaaca agacagaagt atagcagtca	21720
gtgatcagcc caggatgctg caccacagat caattaaatc tgtatttctg ggtgtagggc	21780
ccatcccagt ttctcaggag attccagtgc ttcccttaag ggagaatatt gatataactg	21840
ttattaagac tattgtgaaa aaacatatta gcaatgtgaa atcaagacaa aaacacaaac	21900
acagaaagaa gttagacaaa aacaaaaaac actgaaatta cacattttct ttttcacaaa	21960
tcaaagtcaa attcacggac cttcttcctt gactcattct ccctgacatt agaagtccaa	22020
agggagcaag taaagtcttt atggggaaga tggataaatt aagcaccaat tacctaggga	22080
ccagatgctt tgggatttga ctgatgaaaa cagattagaa gcatggtgaa tttgttcact	22140
actgtctttt tggaggggca acactcctgg ctacttggc atgaggtaat gtcagtctgg	22200
ctacaaagat ttgaatgtgg ggcttgagtt tctaaaaggg gactgattgg acttctctta	22260
gccaggatac ttggacttgg tggctataat atggctcaca gtgtcttgga atggcttga	22320
gcctagttag aatttgttga aattacatat gaatattcat taatgtatta cttggaactc	22380
agtgagaagg atcatcactg ccagatttcc tagttaggaa aacttacctt cattccttcc	22440
agttaaatag aagaccattg tatagtcat tttgggctaa gtggagtgtt tatgaaatgt	22500

gtagggccta taggcataac tattgctaaa gaaagcccag taaagcttga catccctct	22560
gttgcccttg tctgtcattc cataaattta atgtcaaggg catittttaga gaagatgatc	22620
acaggatgat tcaggtagac atggagcagg ttgtgaaaac actggcatgt ttcaccaatg	22680
tattagggtt tccagagaaa caggaccagt aggggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtagattta	22740
ttttaagaga ttggctcaca caattatgga gactcgcaag ttcaaatgt gcaaagtggg	22800
ctagtaggtt ggagaccag agaagagctc atgttgcaag tcaagtcaa gtccgtgca	22860
gaatttcctt ttgcttggga ggtcagtcct ttgctctatt aaggcattca actgattgga	22920
gggcagttta ctttactcag agtacatcat ttaaaatctt aatatcatct aagaacactc	22980
tcatagaaac atttagggtta atgtttgaca acatatctgg gcaccatggc ccagccaagg	23040
tgatatagat atagatatag atagatatag atatatagat agatatagat atagacatag	23100
acatatagat atatatagat agatatagat aatggatata tataatggat atataatggt	23160
tatataatta aacattacac ctgggaagtt acagcactat cttctctgga ttaacaaca	23220
acaacaaaaa tactcagtc aattcatgat ttgttgaggg tctgtgtaga atatagaaat	23280
tatactacaa gtttggtttt ctttaggatg gtgagcatct tataaaatat gtatatataa	23340
agagaggcat tctcttgtaa cacttagaat agtcctgtac acatagaagg cacacagaat	23400
gtccagtgcc agtgacatga gacttcataa tgagtttgaa gccaaagctt tgtgtagtaa	23460
aaagccatga gcagttaata aatttcatt tgatggcagc tataaatatt aaccagaaga	23520
ctcataactg tgttttcaac tcacatacct gggttggggc agaagcaata gtttcagcag	23580
cttttattta tctgctttta attccatctc accattgtta aatttacctg aaataattgc	23640
cattttgaca atgcccicaa aaatcatctt attgcctggg gactgatttt cagattcctg	23700
agcccagtat tcagaatcct atatatccc tcaacctatc ttccatgtg tattttctgt	23760
tgagcttcaa actgaactac ctctttgtc tcaacatatt ctatttgta acttttgttc	23820
atgttatcc ctctaaaatg acttttctct aattttttc attctctcat tcttctgtc	23880
tttcgaggtg gaactcaaat gccacaacgt caaatgccac agtatctgct atgaccttc	23940
ccctttccag ctacaaattc ctctttctc taccattct ttggcacatt tattaagact	24000
cgcgatttct ctcatctaag tctcttgtgc aatgtcttac tgtaigtggc ctgaattcag	24060
gatctatgtc tacagcctcc cctttagcct cactccagta tcttcaggt gggcagtcct	24120
ctgtaaacac ttgttaaaaa agtcaaaaaca catttttcaa atcagaaaaga acctaacata	24180
caaagcctca ttgtcatttt taaatttcat cgaagagcta tacattgaat tttttgtgtg	24240
ttctctatag tacctagcca tgtgtctggac agtggaccca cagtggacat tcagtaatta	24300
glaatagatg gatatttct gtatttaaca aaattttctg gatgctttta gactgaagga	24360

gattggtttg atgacacaag tttaaaga caatgttatt gctaatagcac attatgaggg	24420
aactatgata tttttgaag tccaacaaat agaaaaatga atcaatcacg agtcagattt	24480
attgatggaa ttgtgccacc atcaagtcct aaagcattag tagtgatgtt atcagaaaat	24540
atcccactct gagatcatct gtagccagct ttatactcta aaagaatagt ctgagtatgt	24600
tctgcctgga aaagggctca gtggcttagg aattattgtt ttactttttt caaagtttat	24660
aaacttggca tgactgtgct tttctgtggc ttccaatctc tgggtataag ttttctcaaa	24720
atattcttga tttatctga tgtaaatcac aattcataaa tatcaagaga gactgcctac	24780
agtaccatct tctgatttaa aaacacattt gaatcaatat ttacttatat ataatgcatt	24840
ctgctgaata aggaagtctt gacttgtaa gctcagtatg cttcgataag aaagcaaat	24900
ttttttgttg ggtttttaa atgtatttta aggtccttgt ctcttggtga tagttcttta	24960
catattgaag tgccaggga taactgtcca gtagctggac aagagagact cataatatgg	25020
cagttgaagc caaagcatta agcaaaaaca gttattaata ttaacaggct cactgtagag	25080
agaagccata gttgtcaggg gaggcagaac tgcccaggaa acccatcttt gtcttttgt	25140
ctacacaggt tggggcaaaa gcagcagtta ttgaactca gcaaacctgt gttccatatt	25200
gaaggcctgc ataagtcagg gaccagggat gtaatgaaga ccagacatgg actttaggag	25260
cacaaagtg agagataaaa ctgcactcat aatgtaagct aatgggaggc aggaacgatg	25320
gaagcagcaa agactcgcta cagtgggagg agttatgaga gacttcccag aagatatggc	25380
atctgagctg attcttaaaa gttctgtaag aggccaacag gcagagaaaa aatgaaaaaa	25440
tgctattaaa cagtatagcc cataacctg gggataatcc agaggatgat gtgttaggga	25500
aatggtaagt actttaagt ggctagatca gagaatgttc gagggcaggt gaagggaana	25560
gtaggcaggg ttcttatatt tataatcagt atcttgact ttgtctgggg acctgcaggt	25620
agctgctacc agaatttctt atgtcagtaa gtaacatgat cagatttgtt attttagcaa	25680
gacaacttac actataaagt atagagaggt gtttgagtg cactgattga acagtagtgt	25740
ggagatgtgt tttttaataa taaaccaa atgtaataac atgtcttact ctacataat	25800
tagtaagatc ttgccagcat ctttggtgga tgaaaggaag cctagtgttt atcaccaat	25860
cttttgagat gtcagtataa cacaactg tattccactt ttgaaaacag ccatccctat	25920
agtgtgtgaa gagaatactt aaagtcaga cagacaagt aacaccgcac ttctttgtca	25980
catgcagtca agaaaccaga caagatattt aagctatgat tattagtgtt ggcaagggtt	26040
cagctccagg gaaaataaat acattgagtt agtgggtgtg atgagattga cacgaataga	26100

gttgtatttt ccttttcatg ctgttgcaag ggaaatgaag ctttaaacat aatgaaattg 26160
gttcttgtga acagcaaatc tgctatcttct tcaacttttta tggctttgtc aacagtgtac 26220
taagttttgc tttacttatt tattttaaat ttgtttttat tttaatagtt tttggggaag 26280
aggtgggtttt tggttccacg aataagtctt ttagcgggtga tgtctaagat tgtgggtcac 26340
ccatcaccca agcagtatac actgtacca gtgtgtagtc ttttatectt caccctctcc 26400
cacccttctc cctgagttgc caaagtctat tatattattc ttatgacttt gcatcctcag 26460
agcttagttc ccacttaca gtgagaacat acaatatattg gttttccatt cctgagttac 26520

tttcagctcc atccgggttg ctgcaaatgc cattatattg ttcgttttta tggctgagta 26580
gtattccatg gtatatatat atcacatttt ctttatccac tcattgggtg ataggcattt 26640
aggcttgttc catatttttg caatggcaaa ctgtgctgct gtacaaatgc atgtgcaagt 26700
tgtgcaactg cctccctccc tccatctctc tctctttctt tttctcttcc ctctctctt 26760
ttcttcttcc ctgtttttct cctccctccc cctccctcct ctatctctcc ctccctccct 26820
ccctctctct ctctttcttt ctttcttctt tttctttctt tttcttctct ctctctcttt 26880
ctttctcttt tctctagccc tgccaccag gctggagtgt ggtgccatga tctcagctca 26940

ctgcaacgtc caacctctgc ctcccagggt caagcaattc tccgtctca gcctctggga 27000
ttacaggtgc ccacaacat gcctagctac tttttctatc tttagtagag atggggtttc 27060
atcatgttgg cctggctggt ctcaaaactc tgacctccag tgatccacc acctcagtct 27120
cccaaagtgt tgggattaca agcatgagtc accatgcccc gcacaagtgt ctttttcata 27180
taatgacttc ttttcttgc agtagatacc cagtagtggg attgctgaat cgaatggtat 27240
ttctactttt agttctttaa ggaatctccc tactgttttc catagcggct gtactagttt 27300
acattccac cagtagcgta aaagggttcc cttttcacta ccttcatgcc aacatctatt 27360

atttttttat tttttaataa tggccattct tgcagggtga aggtgatac acattgtggt 27420
tttaatttgc attttctga taattagtga tgtcaagcat ttttttccat gtttgttggg 27480
cattcgtata tcttcttttg agaattgtct attcatgtcc ttgcccact ttttgatggg 27540
attatttgtt ttttcttgc taatttgtt gagttccttg tagattctgg atatcttgc 27600
gattctggat attagtactt tgtcagatgc atagtttgcg aagattttct cccaatcgg 27660
gggttatctg tttactatta ttattattat tattattatt attattatta ttattgctgt 27720
gcagaagctt ttttaatta taggtccaat ttgtttattt ttatttttgt tgcatttgc 27780

ttggggtttt tgctcatgag ttctttgcct aagccaatgt tgagaagagt ttttttgatg 27840
ttatcttcta gaattttaat gatttcaggt tctagattta catctttggt ccatcctgaa 27900
ttgattttta tataagggtga gggatgagga tccagtttca tcttctaca tggggcttgc 27960

caattatccc agcaccatit gttgactagg gtgtcctttc cccacttcat gtttttgttt	28020
gctttgttga agatcagttg gctgtaagca ttgaccttta tttctgggtt ctctattctg	28080
ttccattggc ctatgtgact atttttatac cagtgccatg ctgttttggg gaatatggcc	28140
ttatagtgtg gtttgaaatc aggtagtgtg atgcctccag atttgttctt ttgcttagt	28200
ctgttttgg ctatgtgggc tcttttttgg ttccatataa attttatgat tttgttcca	28260
gttctgtgaa gaatgatgat ggtattttga tgggaattgc attaaattg tagattgctt	28320
ttggcagtat gticattttc acaatattga ttctacccat ccacaagtgt gggatgtgtt	28380
tccatttgtt tgtgtcatct attatttctt tcagcaatat tttgtagttt tcctttaga	28440
gatctttcaa ctcttcgtt aagtatattc ctaagtattt tatttttatt ttgcagctg	28500
ttgtaaaagg aattgagttc ttgattgac tctcagcttg gtcattgttg gtgtatagca	28560
atgctactga tttgtgtaca ttgatttttg atcctgaaac ttactgaat tcatttatca	28620
gatctaggag ctttttggag gagtcttttag gattttctag gtatacaatc atgtcattgg	28680
tgaacagtga cagttggact tctcttttc tgatttggat gcctttattt ctttctcttg	28740
tctaactact ctggctagga cttctagaac tacgctgaat agaagtgggtg acagtgggca	28800
tgcttgtctt gticcagttc tcaggcagaa tgctttcaac ttttcctat tcagtacaat	28860
gtgggtttct cctagatggg ttttattact ttgagttatg tcccttctat gccaatttg	28920
ttgagggttt ttatcataaa agtatgctgg attttgcac atgcttttc tgtgtctagt	28980
gagatgatca tatgattttt gtttttaatt ctgtttatgt ggtgtatcac atttattgac	29040
tcgggtatgg taaacctaca tccctgggtat gaaaccacta tatccctagt atgaaacccg	29100
cttgatcatg atgtgttacc ttttttgaat tgcgtctgga ttcagtttagc tactactttg	29160
ttgaggattt ttgcatgtat gttcattagg gatatttga cttttagttt tctgttatgt	29220
cctttccaag tttaggatatt aggggtgatac tggcttcata gaatgatttc ctctttttct	29280
atctttttga atagtttcag tatccaattc ttcttttaaat gtcagataga attcagctgt	29340
gaatccatcg ctcttggact ttttttgttg gcacttgttt ttttattact gtttcagtct	29400
cactacttgt tattggctcg tccagagttc ctgtttcttc ctgatttaat gtaggagggt	29460
tgtatatttg caggaatttg tccatctcct ctgattttc tagtttgtgt gcatataggt	29520
gtttataata gccitgaatg atcttttga tttctgtgat atcggttgca atatctcgtt	29580
tcattttcta ttgagcgtat tcggatcttc tctcttcttg gtttaatttca ctaatggttt	29640
ttcaatcaat tttatttata ttttcaaaga accagctttt tgtttcactt gtcttttgca	29700
tttttgttgt tgttgttgtt gtttcagttt cathtagttc ttctcttatt tgggttatatc	29760
ttttctctcg ctttgtttgg gtttgtttt ttcttgttcc ctagtttctt tgagggtgtga	29820

cccttagattg tctatttgtg ctctttcaga ctttttgatt taggcattta aaactatgaa	29880
atttcctctt agcatcactt ttgttgtatc ccataggttt tgataagttt tgtcatcatt	29940
atcattttga aagaattttt aattttcatc ttgatttcat tgttgacca aagatcattc	30000
aagagcagat tatttaatgt ccatgtattt ctatagtttt gaaggtttct tttggagtta	30060
attttcatth ttattccgca gttgtctgag aggatactta atatgatttt gtttttctta	30120
aatttattga gactcgttta gtggcctatc atatggctctg tcttgagaa gtcccatgt	30180
gctgatgaaa agaattgata ttctacattt ttaggttagac tgttctgtaa gtacctatta	30240
agtcaatttg ttccagggca tagtttaagc ccattgtttc tttgttgact ttctgtcttg	30300
atgacatgtc tagtgttgtc aatggagtac tgaaatccca cactattatt atgttactgt	30360
ctatcttgtt tcttaggtct agcagtaatt gttttattaa tttgggagct ccactgttag	30420
atgcataat atttatgatt gtgataattt cctgttggac taatcctttt atcattatat	30480
aatgtccctc ttgtctttt ttttttcca ctgttgttgc tttaaagtct gttttgtctg	30540
atataagaat agctactcct agactggcgc cagtggctca cacctgtaat cccagcactt	30600
tgggaggcca agatgggcag atcacaaggt caggagtct actaaaaata caaagaaatt	30660
agccagggtg gtgggtgtgc gcctgcagtc ccagctactc aagaggctgt ggcaggagag	30720
tcacttgaac ccaggaggtg gaggtcatag tgagccaaga ttgcaccact gactccagct	30780
tgggcaacag agcaagactc tgtcaaaaaa aaaaaaaaaa acctactcct gtcactttt	30840
agtttccatt tgtgtgaaat atctttttcc acttctttac cttaagttha tgtgagtcct	30900
tatgtgttac gtgggtctct tgacaacagc ggatacttgg ttgtcggatt tctctccatt	30960
ctgtcattct gtatctttta agtggagcat ttaggccatt tgctttcaat gttagtattg	31020
acataaagg tactgttcta ttcatatgt tagctgttgc ctaatacttt ttaaaattat	31080
gttattgctt tataggccct gtgagattta tgccttaaga aggttctgtt tgggtgtatt	31140
tcaaggtttt gtttcaagat ttagaacacc cttaagcagt tctttagtg ctgatttgg	31200
agtggcaaat tccctcaaca ttgttagtc tgaaaaagac tatctctcct tcatatctga	31260
agcttagttt tgctggatgc aaaatttttg actgacaatt attttgttta agggggctaa	31320
agataggacc ctgctccctt ctgattggca aggtttctct tgagaagtct gctgttaac	31380
tgataggttt ttctttatag gttacctgat gcttttgtct cacagctctt gattttttcc	31440
tttgtcttga ctttagataa actgatgact gagtgtctag gtgattatct ttgcaatgaa	31500
ttttccagga gttctttgag cttcctgtat ttggatatct aggtctccag caaggccagg	31560

gaagttttcc ttaattattc ccttaaataa gtttttctaa tttttagatt tcacttcttc	31620
ctcaggaaca ccattttattc ttaggtttga ctgtttaata tagtcccaa tttcgtggaa	31680
actttgttca tttttaaaaa ttcttttttc ttgtctgat tgggttaatt caaaagtctt	31740
atctttgagc tcigaagttc ttcttcttc ttgttctagt ttgttgctga aactttccac	31800
tgaattttat atttccctaa gtgtatcttt catttccaga agttgtggat gtttttcttt	31860
atgatatcta ttctctgga gaaaatttcg ttcataattt gtactagttt ttaaatttat	31920
ttaaattgtt ttttgccttt ttctggtaac tccttgagta gcttaataat tgacctctg	31980
aattctttgt ctggaaattc agagatttct tcctggttcg gatccattgt tgtggaacta	32040
cagtaatctt tgggggtttt atagaactct gtttttgat attaccagaa ttacttttct	32100
ggttccttct catttggga gactattact taaaattgtt ttgtggact gtgtttttt	32160
tttaatttct tatttttct ttcttaagaa tcagactcta atgtttattt tagcctaatt	32220
ggagtcttgg tgctttagg ggtgaagact ctgtacgaga tccttagtta cagaatcttc	32280
ctgcactggt tttcccaat gctgatttta gtagttacat acttgggtgtg tgggtgaatt	32340
ctctgtctcc tgtgaagctg gaatggcagg gatccctga cgcttatgtc ctctctcat	32400
ggtatacagt ttatttactg gtcttttatt tactgagttg atgattcagg cttcaggaca	32460
attggggagg tatccccgg caggcaccag ttgtggctaa ggcaagtggg tagatgtaat	32520
acccaatggc gagccgaggt cacagccttg atgagggtgg ctggaggagc tctcaattag	32580
gtgtgtgtaa attttatcaa ggtgaaaagt gggagcttcc tcagctcccc tgccaagtca	32640
gaaagaaaac tattcacctc acagcctcac tcctgtccta gcatttcagc tattcagatc	32700
agacaggcat ctcttttcat ctataggaat gttgttgttc caagtaggga ggaactgtga	32760
ctctgcctct catgcaggcc tgaatctggg gtttgcctct cttgtgggcg atactcaccc	32820
tggagtgttc cagaaaggct gtctacaggt gtatccatgt gtgttctgt gggggaagcc	32880
ccagctgtgt ctgcagtga gtgccagggg gaacaaggac tccttttcca aggccttca	32940
tggtcacaga ggctgcttgc ctattggggt ataggtgcag actttcccta ctgcacctgg	33000
cactgcaatt gggctcttgc tgtgagaaac taccactag cagaaagatc tgaaactcct	33060
actattcaga ttattttgtc tcacttagtg attccttgat gtggtgttct cctctttccc	33120
ctagggatgg gcttctgag agccagattg cagtgactgt tattgttctt ctgggtctag	33180
ccaccaatg gagtaccag gctctgggct ggtgctggcg aatgtctgca aagagaccgg	33240
tgatctgac agtcttcagg tctcctagcc atgtatacca gcacctgctc tgggtgaggt	33300
gacaggatag ggatgtagac tctgtagaa tcctgattg tagatagggt tagtgtgctg	33360
gcttttctaa atgctagtta tgctagtatt gaagttgcca cgtggacaga ctaaggacct	33420

ctggttagcc aggatgttgc aggcagtgat attagctgtt gttttctcct tcctgggagc	33480
aataattattg tcatgagtat ggcctgagtt ggttggcctc cagccaggag gtggtgtctt	33540
ttgtgttcgg ctgccaaggc agatagaaaa ataccatcaa gtgggggcag gattaggcgg	33600
gtctgagctg agactcttct tgggctagtc ttgccacagc cactatgtag gatggggagg	33660
atggttttca ggctgatggg gttatgttcc agaggggatt atggctgcct ctgtggcaca	33720
gaatagtcca ccagggaagt ggagaatagc cagtagtgaa aggccttcacc cagctccac	33780
acagttgggtg agcccaatct cactcttgca atgctgtgtt aacagcacca agtttagatc	33840
cacgcctcct gcttgtggaa ctacgtctta ctccaggcca tacacttccc cactgagaaa	33900
gcaagcaagg ctttcaggcc acaccctcc ctgtctgccc acaagggttc tgtgtcata	33960
tctgtctcag ttccattca cccaccagat tctgttcacg caggttcatg cccctcaaa	34020
attatcacia aattcatttg gaagcttctt tcacctgtg cccctccct aattctgtg	34080
gctgccttcc ctgagggccc ctgtgagata tagtcaggca tggcttcctt gggtttgagc	34140
tggagactgg gagtgcctac aagactcttc ctgctgtgc ttctactttt gtgtttcacg	34200
tggctcccta aatctgttcc agctctaggt aagggttaaat ccttctctca tgatctggat	34260
tttcagattc ccagtgagg atatgtgtt ggaggcagggt tttcccccac tcacatttg	34320
ggaactcatt gctttttgcc tgtctcacag agtttgacg agcctgtcac ttctttcaaa	34380
ggatctgtga attctttcca ttttctgat atgactctgt ggtgggttctt ggaaaaagg	34440
ttcacagtct gactctccac acactgttct gtccatcaa gcaggagatg tatgttagcc	34500
ctgcctgcta tctgccaatc ttcttctgtc cccaatcctt ctctttagat agctgagata	34560
ccatcttttg ttcttctga cttggtttca ttactgaca ttctctcta tcaagtagat	34620
ttttgaactt tcatggaaat ttattccaa tttatatgga aataattccc aatttatatg	34680
aaaagcttat aaagtgttc attaaccaag tatttactga ggtgctaaaa gtatactctg	34740
aagcaggagt ggcaagtctt ttgccttcac ggagattgca ttctcttgta aatcttcat	34800
gatgttact agatttagga ataaaggact ccagcataaa acactgacac ttctgtgga	34860
gaaatatttt aaaaactata tatattgaag cccaaactct ggtttatttg taaaggagta	34920
gcactgatac tagaattttg tgatcaacat gttggaataa gaagtcagaa gacttagatc	34980
tgtgtttctt ttctcccgt ggctataggt tgttttaate tctgagctgc agtttctca	35040
tctacagaat aggttagacc agattagtgg tcttcaactt tggctgtata ttagaattat	35100
cttactcttg accaattagg ttagaaattt cgggccacac acaatggctt acgcctgtaa	35160
tcccagcatt ttgggaggca gatacgggca gatcacaagg tcaagagatg gagaacatcc	35220
tggccaagat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaattagctg ggtgtggtgg	35280

tacacacctg tagtcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaatcgct tgaacctggg	35340
aggcggaggt ggcagtgagc cgagatcgtg ccactgcact gcagcctggt gacagagcga	35400
gactccgtct caaaataaat aaataaataa aaattaaaat tagaaatttc ctggtggaga	35460
ggaaagcaga ggtattttta aagctctcag gtgatatatt tctgttttaa ggtaggacta	35520
aaaatcatgg gactacgtca gaagttctaa ttataaatct ataggttagt tttctccagg	35580
catgggtata gtgcttaaat gcctttttaa tttgttacca acatagaaaa aaaaagggtt	35640
ccggcttctc ttgaaaaatg gaaatattag gcaacagttg ggcttatgtt tctgagtgg	35700
aaaaattaaa caaagtaaac gagtctccgt ttcatttggt cctgttcct tcttggtct	35760
tgaaggcatt gtcatttggt aaaactaaac tagatggtct ttaaaatctc caattatttg	35820
aattgcttat ttccacatcc agaaaagaga cggtaaacaa actatacctt tatctgtaag	35880
ctagtgggtt tgtgaaatca aagggaactt aatctttgaa tatggaaaaa tcccagggtc	35940
caatggaaga gaaactccat ctcatataa gcaggactcc acagactgct atggaaaaga	36000
caccacccg gggctaagag ggagggaggc ggaagaggac ttaattcatt tcttgggcat	36060
ttttaatgaa gctttccctt ctttcattat tttttatttg ggagctggat cattagtgg	36120
gatgtgactg gctttccctg gggagcaaaa aggagattaa cagaggtttt gctcgcttct	36180
tctgtgatt tactgtggga agtctcccag gttcttccct tcgcttctct gtggccttca	36240
tcttcatggt ttcttgctgt gtctctctga gagcaagtac ctgggtgaaa aaggctgagt	36300
gltgtggttt ttggcaactg cctggcattg gatttaagtg ggtatatttg aattactaga	36360
attttacatt ttataggttc aaaatatgca ctggaattct gtaggacctc ttacccaaat	36420
tgaataatcc ttigtgcctt gttaaatttt aaaaagtcac actatcaaca ttatgacata	36480
tggcatatat gatggcaata ataaaaataa cacacttatt gtccacttta atgtgccagc	36540
agtgttccaa gtgatttgcg taaatatcaa atttgttcca cacaattatc ctatgaacta	36600
aatgttatta tttcctggtt tataggtag gaacacagag gctcaaagca gctatttgat	36660
ttctcttatt tcaaaattag gggaagttag atacattaac ctgtataacc agaccttggt	36720
aactgttttt ggtaaattcc aatgtgtatt gattttcaca aagacaaatc acaccattgt	36780
tatattaaat attaatTTTT tcatagtccc tcaagtgct tactggctat attgttactg	36840
tcttttgatg ttgtttatag atgggtggatt acagaattcc atgaacataa aaaatcttga	36900
ctttatccta gcctatttcc tattcttacc cctgcaaag taaaaagttc aaaatagcgt	36960
tagtaagcca agcaactac ttactagcca catgaaccta ctagcctctc tgcctcagtt	37020

tctttgttgg gaaaatggac aatacctaac tcaactcata aggatatttc tagaatcagg	37080
tgtaatatca aataaaaaata tatttccttt ttctagaag atacccatgt atatcttagg	37140
tactgatgta ttcatagtg tgcagaacat aaaatgttta ttcttttgct tagcaacaac	37200
tatccataga gatttttcca ctttagagat ttaatcccat taaagggttt tagattgatt	37260
ggacaatgag aatgtttttg tctctctgaa actgaggctg aaagttgatt tcattctctc	37320
acttcaaadc atactacaag gctacagtaa ccaaaacagc atgtcactgg cacaaaaaca	37380
gacacataga caaatggaac agattagaga gcccgaaaat aatgccacac acctacaaca	37440
atctgatctt tgataaagtt gacaaaaaca agaaatgggg aaaggactct ctattcaata	37500
aatggggctg ggaagctagc tagccatatg cagaagattg aagctggacc cctccttaca	37560
ccatataaaa aaatcaactt gagatagatt aaaaacttaa atgtaaaacc taaaactata	37620
aaaaaccctg gaagataacc taggaaatgg cattctcgac ataggacctg gcaaagattc	37680
catgacaaag atgtcatgac aaagatgtca aaagcaattg caacaaaagc aaaaattgag	37740
aaatggaaac agattaaact aaagagcttc tgcacagcaa aagaactatc aacagagtaa	37800
acagcctaca ggatgggaga aaatatattg aaactatata tccgacaaaa gtctggtatt	37860
cagaatctat aacaaacttg aacaaatcaa caagcaaaaa acaaccaat taaaaagtga	37920
gcaaaggaca ttaacagaca tttttcaaag gaagacatac atgtggccaa caagcatatg	37980
aaaaaatgct caatatcact aatcattatg gaaatgcaaa tcaaaaccac aatgagatac	38040
catctcacia gtcagaatgg ctattacaa aaagtaaaag aaaaacagat gcctgtgagg	38100
ttgtagagaa aagggaatgc ttatacactg aaaagggaat gcttatacac tgctggtggg	38160
aatgtaaatt agttcagcaa ttgtggtaag cagtttggtg attttctaaa gaactcaaag	38220
tagaattacc attagacca ataatcccat tattggatat aaacccaaag gaatataaat	38280
cgttttacca taaagacaca tgcatatgta ttttactgt ggcaactataa cagagacaca	38340
ataacaaaga catggaacca aactaaatgt ccttcaatag tagactggat aaagaaaatg	38400
tgatacatat ataccatgga ataccatgca gccataaaaa gaaatgagat catgtccttt	38460
gcagcaacat ggatgaagct ggaggccatt atcctaagtg gactaacaca ggaacagaaa	38520
accaaatacc acatgttctc atttataagt ggaagctaaa cattgggtac atatgaacac	38580
aaagaagaga gcaacagaca gtggggccta ctgtgggta gagggaggga agaggatgag	38640
gattaacaaa ctacctatca gatactatgc ttattacctg agtggcaaaa taatctgtac	38700
accaaacccc tctgacatgc catttaccta tgtaacaaac ctgcatagta cccccgaact	38760
taaaagttaa aagaaaaaaa aatgattaat gagcgtgata ccagaacaat attatgatgc	38820
agggtctattt ttgtgtgtt tgctagctgg gcttgagatt tgataaataa gtccattgt	38880

cctaattccgc tagtgaatgat gttctagcct ttgaaattca aactactact actccacttt	38940
gagagagact gcatgagaat tggaccacgc ctggggcttt agacaccatg gttcaaatct	39000
tggctcttat ctttttttag ccacgtgtca tggactcaat gtttttgtct cccagctccc	39060
cagattcaca ggttgaagcc ctaacctcca atgtggctga atttgagatt agggcctgtg	39120
aggagctggg aaaagttaaa tgaattctta aggataggtc tccaatccta tagagtgggt	39180
gctcttaca gaagaggaac agacacccga gttctctctc tttgctatat gaggacatgg	39240
tgaggagtgg ccatctgcaa gctcagaaga gagccctcac caggaactta agtgtctggc	39300
accttgatcg tggacttccc gacctccaga actgtgagaa ataatttttt gttgtttaaa	39360
tcacccaaac tgiagtattt tgttgtggca gcccaagcca attattatac catgtaagca	39420
ggttacttaa atttactaaa tatgtaagt acttaaaatt tcaaatcctg gttctaactt	39480
tactagctat cacttttact agctaacaca ttacattttc ttcaacttgc cgcagtcttt	39540
tgctgtgagt tttaaataaa attgcttaag tactttgctt atcatactgc tgatccatag	39600
taagcactta aagttagttt ccaggaagtt tggatggat ctcaattatg caaatggttg	39660
actttgacgg tgcctgttcc tctctggaaa gggttcacct cccattagaa tagtctgtg	39720
actgcagtaa ttttgtatgt taaacttaca tgtatatctg cagaatgtta aatctgcaaa	39780
caccatccat caacccaaaa gcaaaaaaag agtgtttcct aatagttaat agttggtagc	39840
ttaataggaa atctagaaaa aaaatgttta ataataagg ctatattaat accaagtctc	39900
atttgagttc ctgtcagtaa ggaaatagtt atctttcggt gttaatcaat gaagaccagt	39960
tgccataatt agggctctgg tgtgttttct tcacatggtc ttctaggacc taatgtaata	40020
tcatttgaga ggctcaaaga ggatcccata ttcccaaagg tatcttagag tccttagctg	40080
cccaacatcc caccattaat catgctttgc agatgaaaaa ttgaagactc cttgtctctg	40140
aatatctggg atatgcttcc attcctagga tggacatttt tcttcttccc caataaggaa	40200
gaaaaaggga cagaggtgat ttataagagc agttctactg agtgaaatgt gggtcctagc	40260
aaaggaggac acagctgccc cttgtaatat tggagggaag gaaggaggca ggctggctgt	40320
actttgccct cctcaacctt aaacctatc tgtttaccac agtggacctt ttttctgaac	40380
tctaacctca ttatttcatt cattatccac gtaatatca ttaatgttct ccaaggtctt	40440
tagaataaat ctttaacatt tccccaaaaa gtcacaaggt ctgacacctg ctttctttt	40500
tccagcttcc tatcataatc ctcttttttg gcagtggcca cactgatctt ctttcaggtt	40560
cccaagctca gcatttgctt ttcatggga gcccttaca tcatgactgt cagcctgatt	40620
gtcatttctt tggggaggcc ttccctgaac cctggaactg gatcatatac ccctatcatg	40680
tgctttcata gcacatgaa tgtctccttg gtggcagtc ccagtaggag aattctgtgt	40740

ttatctgtat ggctgtttca taaatgttta tcttctctcc aatagtctgt cagcactttg	40800
gcagccagtt gtgttttgct gttgattcta cctccagcac agaatgtctc ttagtattta	40860
tggaagggga catgaaaaaa gaaaaagtcc actgcatgaa gatttaatcc agcgacactg	40920
aggcctgaac atctagcttt aggggaagcca gcttctagca ggacagactg gtagggacta	40980
ggtaaggaga atggaaaaac acagggaatg agcatcactt tctttaagac ttgacctctg	41040
gcagaccctt ccaagtaaca gattccaaag agattgtgaa tgttctccct ctggtatgca	41100
gtctctgtgc ctgtcagaaa catggtacct agaggccaaa gctgctgcat aagcaagtta	41160
tcatgaaact attccaggac aggtttcaga agcagggtct taaaaatgag tattaatct	41220
aatgttcacc cagatacatt tccaaccac atatagacac cgaatttaac gatgaaagtg	41280
gaagttactc tgttgaggat ttatttgaaa tgttggtttt ctctgtcca tctgatacag	41340
gtcatagctc tgtttctgtc attagattga ttttcatggt tctcagcaca gactctctgt	41400
gagtcagaga taagtttaat ttttcagcat ggccatagga atgatgaagt cattcctcat	41460
taaaatgaag ctaagcaaaa tttaatagta ctgttttaag attccttatt tacttttcta	41520
cacaaaaaga gttgcaaggg gaaaacaaaa actttagctt tgagtaattt ccttaattca	41580
aatatagatt taaaccactt tgtcataata tgtaaatgaa ctattgcttt tttcaccaca	41640
ggtctgtttt caaatagata atgagattat ataaataatt acctatata aacataaggt	41700
tactcattat tgaaagcaat tttctttttt tgtttctggt ttattatggt taagagttag	41760
cctttgtttt agatatttga aaacaaaatg tgtgtgtgcg tgtgcttttg tgtgtgtgtg	41820
tggatatgtg tatctagggg ggtctcmeta ttcaaaaatt ataatacaag gttgtaatgt	41880
cagcacttcc tattgcatag ttttataatg gggatatata gctatgcatt aaaatgcatt	41940
attgaaatgg aaaatcagga tgtgttaaaa atgaattagt aattatatta agatctgaat	42000
gggaactagc atacaatgta acttaagctt ttgaaaaata aaaaaaaca gaaaataatt	42060
aatgataagt tagtttcagt attacattga taaatatatt cagaataagc tataaaaaat	42120
aaggaggtag atttattatt ttaaggttca tactaaaaga ttgtaatat tacttaacct	42180
ttctttattt aatttagaat aagattactg tcatctctct aagcatctat gtaatagtgt	42240
tttatttact ttccattaa atattactga gataaataag gagtcttggt gaatgaaata	42300
taatttaata agcagagttt tcttaggtga aaactaatca tgtcctgcta taaatgtata	42360
ttgagagaga agctgaatag acaagctcca tgatttagtc aatgatacga cttcaggga	42420
aatgttttta tgccttggtg gccatatctt ttaatacttg cattgaaaat aaaattacat	42480

cccaagatta tgagggttgt gaaattttat aattagatat ttaagtcctg aattgattag 42540
 cagcagtata aacatagaca tggatttttg gttaaatctg agaactatit tttgtacta 42600
 aaatttgcgt gcagatgaca atgggaaaat caaatgtttt cctggaaaat tttcaaatgg 42660
 gacaaatagt catctttctg gaaatatgaa ataaaggag tggtagtggg tggactataa 42720
 acctctttga aggcctttta atcttttagct gtaattcatg ttttatcacc attggatttt 42780
 caaacggaa aataccttag aaataattta gtgggccggg cgcggtggct cagcctgta 42840
 atcccagcac ttggggaggc cgaggcgggt ggatcacgag gtcaggagat cgagaccatc 42900

 cgggctaaaa cggtgaaacc ccgtctctac taaaaatata aaaaattagc cgggcgtagt 42960
 ggtgggcgcc tgiagtccca gctacttggg aggcctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg 43020
 agaggcggag ctigcagtga gccgagatcc cgccactgca ctccagcctg ggcgacagag 43080
 cgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaga aaaagaaata atttagtggt 43140
 accttggtga tattacaaa aaaaaaaaaa aagtgtcag agtcacataa cttgattcag 43200
 tcagagctgg tactagatgc tcagtcttct gacttctaata ttagtttgct ttcattatct 43260
 acttactacc tgctgctgac tcagagctcc tcagctatct gcaagtggat gtgtttattg 43320

 aacatttacg atglacatga actgtctctca atgcgaagct cccatggtga atgggagctt 43380
 actttctgac tcaaaaatta gttttctctc tttgtgttct aaatgaaagt gtccttttgc 43440
 tttatctgaa gcagaaaagt gtaagtttgt ttattttact tttgaaattt tggagaattg 43500
 gcagtggggt catgccatca gaaacacata catgcaatgc atggatgcac ggtgtgaatg 43560
 agctctctgg aagatggtag attatgggaa agaaggaagc tcagaaagag agtggaccaa 43620
 gtcaagagga aagagagaag aaacaggcaa gtgtggagca gaggaaaagt aggagggtca 43680
 tgaatccatt ctgcaggltg gtgctgagtg actggaagaa ggaaaagaac caaggaagtc 43740

 tctgccatgt tatcttagtt ttgttaaggg tataaagaga ttgaagagag tttactagg 43800
 ccatctttaa ccctaggaca tccttagagt ccttggcaga actaataatc taaattatga 43860
 atggctgtgt gtgcacacac acaggatgca ctactaatg tctatcatta tgagtatctt 43920
 ctgacttctc cactacaaag aaaggaaggg aatgtgacce tctttccagg ttagaagtaa 43980
 ctagggcata gtaacacaaa tggatgaatt aaactgttta aatggtgcac tggaatatat 44040
 ttattttggg gcaaatcatg aagaaataaa aaaggaagag attctctttt gagaaaaagt 44100
 ttgtttccta ttgtcaattg agcaactctg tgaacatctt aaagataaag aatgattatt 44160

 ctgtaaagtg ctgggatttc tgggtctgtg tgacaaagtc cggttccttt tgtctaagtt 44220
 agttataata atctttaatg aaaagcagag gggtcccatg gtttgaaca agtatctgag 44280
 tcaagagttg acaagtagaa tagctgggag cagaggctgc tgtcaagttg acaaagccag 44340

aacagtlacat ttggacagaa agaatttgat tttcttatac tgaatgtgat gatcttgaag	44400
aacagatfff ttttttgcac gaaaataaat ctttattttc agttattacc caccagtaag	44460
agaaagttag gtttaaggga taaagggatt gaagagggtt ctacttttgc ccagtcctta	44520
ttttgaatag ccttccactc atccaaagtc atctcttttg gaccctcctc ttttacctct	44580
tcaacttcat tctccttatt ttcagtgtct gccactggat gatgttcttc accttcaggt	44640
gtttcctcag tcacatttga ttgatccaag tcaactgcaat tataagatat ttgtttctga	44700
atgtattttg gggactctgt taattcatct ttgacaattc cccagtgttg agatctgcta	44760
cctccacgtt acaggtcctc gtgcttcagg ccaactgtaat gtgaaaaaaa agatctatca	44820
cttccactat acctatcaaa ttcacgtttg ccacgagaat caaatccatc tccttggccc	44880
atttcacgtc cactgccctc tcgacctctt ccaagaccac catgaccttg aataggtcgg	44940
tcaataatca gtctatcaac tgaaaattcg cctccttcac ccttttcac aagtggcttt	45000
tcaagtcttc gttcacaagg tggctcctt tctggcttcc taccagtta tttcccttca	45060
ccgtgaagtt gttgagcagg tcttcttcca acttgtctta ttccttcttc tttttgtgtt	45120
ttttattttt cctctagcca agctttattc tttgattcct ctatccagga agggggctgt	45180
tggttgcac ttacccaat ggaatgcaat gggaattggg agcttgagtt gtgtggagga	45240
ggagtgttca atcttaacaa atgactatag ctggcgtgtg gtgtccatca atccttgagg	45300
gcttggccat gcacactagg gaatggtcag aacagactca acagaggtct ccagagcttt	45360
acaatatcta caatatcaag gttcaggggg tatagacagt aaggaaaaag gccatttct	45420
gtttctgtcc atttttggta cagtagacag ttaaggtttt ttttttgac tagcttttaa	45480
aaaattactt agaaaatgga aagcttataa acattcataa gtgaattgtt gaattgctac	45540
cccaagtggg ttccttacct agtcaccact taaccagaaa tactagaata cacggttcaa	45600
ccagaattca accaggcaga taacctgcct attgtcgaag caatcatcag agttttttaa	45660
aacaaaatta agcaaaaaag acctttcccc aaatacaatc attactttgt atgaccatt	45720
cctaagaaag ctacattcca tttcagaaaa catgaccact taaggtacag ttaaaacaaa	45780
gtcgttgcct tcaggtgctt actttctgtt ttttttaaat taactgctga aatgtttatc	45840
ttgtgttttg tgctgcattc ctgaaaactg taacttttaa ggacataggc ctcatcttta	45900
taaaggaaga agaaaacagc aaagagggtg ctcatctggg aggcagaagg ttatgaccaa	45960
tgctggaagt ctctctcttc cttacttgtt gttcaacaag atgggttctg tgggtgctga	46020
tgagggtgtga gttggaaatg aaagctgcac cacacttctt atattcatag ggcttctccc	46080
cagtgtgggt tctctgggtc accgtgaggc tcaacctctg tctgaaggcc tttccacact	46140
cattacacat gtaaggtttt tctccattat ggattctctg atgaataagt aggtatgagc	46200

tacatgtgaa ggccttccca cattcattac acacaaaagg aagatctcca ctgtgaattc	46260
tctgggtggac aaaaaggcaa gagagctgac tgaaggcttg cccacattca ctgcagtcac	46320
aaggtttctc tgcagtgtga attatctggt acataataag gtgtgaaaaa caactaaagg	46380
ttttccaaa ctcacactca tatggcttct caccagtatg gcttcgctga tgtacaataa	46440
gatttgcaat ctgcgtaaag gctttgccag aatcgttaca ggagaggggc ttctccccag	46500
tgtggatcct ctggtggaca atatggtttg agtcccagc aaatgttttc cgacactcat	46560
tacatttaca gcatttttct gtaatgtgga gtttctggtg ccgagcaagt tgtgagctat	46620
aactaaaggc ttcttcacat ttactacgcc taaaggtttt ttctaaggag aggttttttt	46680
gataacacgt cagatttgaa ctctgattga aggccttccc acattttgag caaacataag	46740
gtttctgtcc agtgtggatt ctctgatgca catcgagctt tgcactctga atgaaggcct	46800
tcccacactc atgacattca aaaggtttct ccccggtgtg gattctctga tgcacaacga	46860
ggtttgcact ctgactaaat ctttccccc acatgctaca atgtaaaaga ctttcgcccc	46920
agctgggttt tcggattgtt aacagtgtca gaattaaggc tgtattttcc cacagatttc	46980
ttacatttct ggtcttcttc ttctttgaag ctttcaggta agtgacagtc attcactatg	47040
acttatctga aatcttttct ttccctctt attctctgcc tctttaacat gttttctttt	47100
tcacaagcct ctcttaactc aggtccttaa ggatcagctt tctggattct tcctaatatg	47160
atgcgggggt tticagcttc ctcacgtatc tcagtttttg gaaccagtaa ctgaaggttc	47220
ttggtttcag caccttttct tctcttctg atccatcaag gcctgtctga cgaaactccc	47280
ctggggccca gactttgatg ttctcagagt gcacttggtg gctggatgcc tgatctggga	47340
agttttcttc ttctctctcc tctttttca cttcactgg gcggcatggg cctagggccca	47400
tggcttctct caattctgca gtcatttct ctgctcagca ggggaacgcc tatagctggg	47460
agctgccag cacaggtcaa acccatcta agctttatgt ttcaaaagct tcttcttgag	47520
tttctccca gggccaagat gagtattgcc tacgtgcga gctgagaggc ccgaccagag	47580
ttcactggct ctgcagcagg aggtgggggg accaggacct cagctctac tggcacgaga	47640
acaatgacct ttattccttc ttctttaagc accatggacg gctgcgtctc ctcttctctg	47700
tcaaccacgc caacgtgga gggcagcggg ttcttgctgt ctttctggga ctcttgcgc	47760
agctagctat ttgcctgccg ccttggagt ggctctgggc gcagcctgag ctgccgtct	47820
tggccccaga gacccgccc ccgccagctt ctttttctt gttctctct gccttcagca	47880
cctcgaagg gtccgattag ttgtcaaata actggtcgaa tcggttggtg accaggcagc	47940

tgaagccttc ctgtaactgc ccaggcatga tggttgctcg gcggcacatt cctccacgga	48000
ttgcagcggg ctgcgccgag ccaagagcgc gtgcttcagc tcttcccaga agatcgaaga	48060
acaatttttt tgaatccgc ctgtaaatgt caggcaaggt aaatttcaa atgaattttt	48120
aaagtctcta aaatggagtt atgtttaatt atgactttat gacaaattaa aagatagttc	48180
tagataatac tattgtagaa agaagcttct ctgttcttgg gaaagagaga cagtttggaa	48240
acttgagaca agacccttat tgtctgtttt attatttact gctaacaaac tgcattctct	48300
cactgttcac tggaataggt ggggtccaggg aacttaggaa agcctaattg gaagtgagaa	48360
aagtaaatta tttcttatat ttttatgtat acaaatagtt gataaaggag gaagtgtagt	48420
ggtaggggtgg atcatgcaga ttgggataca agagacagta taattattca caattataga	48480
taaggagatc taggcttcac attttcactt ctggaatatt ccactttgac agaacagtct	48540
actgtctgcc tcagcctatc ctggagatgt ccttgttggtg ggagaggacc tgctttctcc	48600
ttgctgtgct cctacagttt gtctctgccca gtcattgccca agcccttgt cttagtgcct	48660
cacaagacct cttcctctga ccaggattca ggcaccttct cagaaccttc attcccctga	48720
cagcaggacc agccagtctc ccagacccgg gtagtgcca agaggagagc agactcctta	48780
gaccagagt cccaggacac ttggcctcaa tccccgtgac acctatatca ccagacaaac	48840
tgggaaatgg aggtgctggt gccagaacaa aagcataagc tgtgtttctc aagtttgac	48900
tttacctggg ctgttgcttt attttctagc tgtttactga tttttagaag cataaaggtt	48960
tctttctgtg aagttcctag ggacacttaa cggagtgggg acaggtattc cttttgtctt	49020
tcagaaaggc atgttaagag ttagtctcac agtaatttaa gtctcacctc ctaaatgggg	49080
taagagtggg gagaaatata tgttgtata tttgtgtgtg tatataaata atatatatat	49140
actactaata taattaataa tgttgtata aataatatgt aaataacata ttatattata	49200
tgtcaataat aaaatattat attaatatat gttattacat taatatacta tatattataa	49260
tatataagat ataattatat attatatact attatattat atctataaca taatatatta	49320
tatatttata tatcattata taatgtatta catgtattaa tatatattat ctatatagta	49380
aatatatggg gtgtgtattt gtgtatacac acacacacgc acatatatat cctgcattgt	49440
ttgcttagaa tcatgcttg caattattaa ctgcttttcc ttccttcct tcatctaata	49500
cacctgaaga atatttcagt tagccaaagg tgagaatccg aattcatatt tgtattccca	49560
atagatttcc cgcagaatct tgggttatca tttcatcaat aacagttag cagatgttct	49620
attgctgtgt ccaatgcttg ctctgttcat atgaaatttg acttttgcc attcaaaaag	49680
caatcagtgc cttcttgttg attagcacta atcaccacaa gatccttcca atagtaaatt	49740
ttccagagca aaattctaaa cttacagatt agtttgccgc agcccttagc cctacactgt	49800

aaggatcttg ctttccatga ggtccattgt taaatggaaa tgttcccctg gctctatgca	49860
gtgctcaggt gtttcttact cagctgaagg actaatgaat ttagtttgaa tctaaatttg	49920
gagtaaaaaa tgccactcag gagagctgct tctgtgactg cattgccttc caacctgctt	49980
ttccattttt ccttattact ccatgtcctt gaggagttaa ttcctttata gcttttgtga	50040
tctggctgta attattttga aaaaaatttt cattatactg gacatttttg attaagtcct	50100
ccaaattttc ttatttttga gagtacaagt cactatttac actatggtaa actgcatgca	50160
aacatctgag taccttttctg ttcctgtctt cagctgggcc agcactaagc tggaatagcc	50220
tatactttga tgtttttctg aggaagtaca ttttctttt cctcagatt cctgggtgct	50280
ggatatgcac ttttttgatt tgctcttggt ctggcaatag gtcaactggc tttcatggtc	50340
cttaacgttt caggtaaata attccaacag ttgtgactgg aagggaattca aatcaactca	50400
aggcatccac tctatgttca aaatgccatg ttttgagtga tttgtccttt ggtagtaac	50460
tttaaaaaat atgaggactg gaaggagaag ctactatttg aggaactaat ggaaaatcaa	50520
gcagtttttg atgtactaac atatacactt atgatgcaag gagtgtgac gttagacctc	50580
ctacttatct aaacattatg ctctcagagc atgtggatag gtagcatagc ctagtggtta	50640
acacacatag aaaagtcaga ctgcctagt t cgaatcccag cttcatcact tgctagctat	50700
ataatcttta ttaaattagt taactttcct gtgcctcagt ctggttttcc tgaggattaa	50760
atgattttat atttgtaaag tgcctagaac tgtagctggc ctgcaacaag tactatacgt	50820
ctttgtttta ataataaata aaatgacagt attgttcata tggagaaaca ggggtcttag	50880
gcagcttagg agtttttcta aagtaacaga atcatttaat ggcaggaaca acaatattat	50940
cactgcccag aaccctaag gagaactata gctcttaagg gtgatgtggg gagaaataca	51000
ctgatgaaaa acaatcaaca ttattaaaga caggatggga gagagtggga actcgtcatt	51060
catttatcta atggcttagt cagcaagtaa ctaatgccta ctttgggcct tgacactata	51120
ccaacattgt gcagaaagt attaaaatgc aaaagaacat tcacttaggc tgggataaac	51180
aagaggtctt ttgcaaaatc tgatgatgag ctgtgtgatg ttgagttgac aaactatgca	51240
gcaggtcagt gggggggtga ttatcataaa attccatccc ttaaaccatct acaggaagat	51300
gattatttta agatgcttta cttctggaga tgtatgcttt acttctactt agagaatctg	51360
gcttatgttc tcatgttctg gttttatatg taattggtea tgagcttaat ttgagccaag	51420
catttgacac agttgcccc agaagttaac tcatttgtgg attgtataaa tgctattgca	51480
caaaaaagaa gtatatafat acaaatagtc atagtagacc acatctcagt taatggcttc	51540
aagtctagat gaaatgtttt aagagggata ttgacaaatt agagaacatt agaagcattt	51600
gccagaatac tggcagggca agaaattatg ccaaatagta gaaagagaat tagatgccta	51660

agtggacat ggtgtatagc ccataagaat ttgaaggatt gtcactggta gaataagatg	51720
ttattcttgg ctgcttcag ctgaggagt gtggatgggt gactaaggcc tataagagag	51780
caaataaag gaagagtttc tagatattaa aatcaatttc caaagaaaca gcctggcctc	51840
taagggaag agcttcttgt gagtagatgt gtttaggtgg ggccagatga acaagctcct	51900
gagctctagg gattagactc cttctgctgg ataggaggta caaccaggtc atcccagagg	51960
ttccttgtgt tccaagattc tgttactcta tgatttcattg acttggtatg cacctccctt	52020
aggttggta ctctaaataa tgtaaaagt cagtgtatgc cttaagattg ggtgaattgc	52080
tatgacagaa tgagatttac cagagaagca gttaagtcta agaataaac tactgtttct	52140
aagtgaaga ggtatgaata acctaaagat aatatttttc tctgtagata gaaagaattt	52200
gtattataag tctgtgttgg gtgtatagta gggcatcacc agaattcacc ctaactgggt	52260
gaattcatgg cagtgtatga tagaatatgt agtttaacaa tgaggcctta tcatttctaa	52320
glagtttctt ttgagacgg agtctcacc tgtaaccag agctttgcc tggaactctt	52380
ggagtgaac ggcgcgatct cgggtccctg caacctccgc ctcccaggtt caaacaattc	52440
tcttgactca gctcccgat ttctaagtgg agagttatga atggcccaa gataatattt	52500
ttctctatag atagaaataa ttgtatgtc aggtatgtgt tggatatata gcaggacatt	52560
accagaattc agcctaactc ggtgaattca tggcagtga cactgcaata tgtggtttaa	52620
taatgaggcc ttattcttaa ggcaaagctc agaaaagctg ataagcaaat tagaaaggtc	52680
tattgaaaag tgtctgttgg ccgggcgcag tggatcacgc ctgtaatccc agcactttgg	52740
gaggctgagg cgggtggatc atgaggtcaa gagattgaga ccatcctggc caacatggtg	52800
aaacccctgc tctactaca atacaaaaat tagctgggca tgggtggcatg cgcctgtagt	52860
cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atcgcttgaa ccatggatgc agaggttgca	52920
atgagctgag attgtgccac tgcaactccag cctggtgaca gcaagacttt gtctcaaaaa	52980
aaaaaaaa aagaaaagt tctgtctagc caggcgtggt ggttcattgcc tgtaatccta	53040
gcactttggg aggccaaggt gattggatca cttagagtc ggagttcaaa accagcttgg	53100
ccaacatggc gaaaccttat ctctactaaa aacacaaaaa attaacagga tgtggtggtg	53160
cacacctata atcccagcta cttgggaggc tgaggtagaa gaatcgcttg aaccgaggag	53220
gcagaggtag tagtgagcca agattgtgcc acagcactcc aacctgagca acagaacaag	53280
actcagtctc tgaagagag agagagatga aagagagaga gagagaaaga aaaagaaaga	53340
aagagagaga aagacagaca gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaaa gagaaagaga	53400

aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aaagaaataa agaaagaaag	53460
caaagtgtct gtctgccaac ctgtctccac aaaggccctt cttctgattg tagaagtgcc	53520
tggtttagga tggcagtgtg ctctacctgc tgtctggtga gtagtcagga ttggacttct	53580
ataagacacc ctctgagagg cttgcaaata ccttcagaat caggcagagg tctttggcca	53640
gttatttctg aataaagcat atctgcgtgt ctgtctgacc taagcctggg aaccacgatg	53700
gaagatactg tttgaacaac aacaacaaca aaaaaaggca gggaacttaa gagagaaatg	53760
gatttttagtc actaagaaca cgaagaggaa cattttgata atatgtactc tatacaaaca	53820
gaatgcttat acaagacaat caaagaggaa tgggtagttt tctaaagagt aaaacctgta	53880
tttttaggaa catatatttg tttaacaatat attttttctt ttttcacctt tgatttttaa	53940
ctatttaata attttctaca acattttttt cttttttttt ttttgccctt tttttttttt	54000
ttttaaacag agtctcgtc tgttgcccag gctggagtgc aatggtgcta tcttggtcga	54060
ttgcaacttc cgcctcctgg gtttaagtga ttctcctgcc tcagcctccc gagtagcttg	54120
gattataggc acctgccacc acacctggct aatttttgta tttgtagtag tgacggggtt	54180
tcaccacgtt ggccaggctt gtctggaact cctgacctca aggccacct tagcctccca	54240
aagtgtctggg attacagtg tgagccaccg cgccagcct gcccttgatt tttaactatc	54300
cctcctgtga aaatttaagt ctttctgtgg gttaaaggga actggtaaag agcactggat	54360
ttatgcttgg gctggaattt ccctctaggt ttggatgtaa tgaaggcagt agagatttgg	54420
gtttataaca gaggcagatt tgtgaaacta taggagtga agcctgaggg tccctcactt	54480
gcagagacc cttccagggt cctggaagga accctgctaa tgtgttatta tggtcatttt	54540
ttttataaaa attgcaaac ataatgtgtt tcagccatga ctggttaaga tcattgtctt	54600
cttccaattc aactttccct cttttctcct tccttttcta gttgggtggc attaaagtgg	54660
tcatgcgcgt tttgtatttg taattatgta tttttttttt ttcttaaaaa ggaccccccc	54720
accaaattgt ataagttaa ggccttaaaa acatggatct tccactgggt gtaggaatgg	54780
aatgagtaac aatttgaaa ttgctgtgt agcagaatca gcgaaaagtc agagtcagca	54840
gtcaaaatgt gatggggaga gtgagagtaa attggaatcc ataatccaa cagcatttga	54900
cagtgggaaa atggagcttt ttccccctc tttagggttc attttaaaga attccatgca	54960
aaggatatca tgaattgaga aatatacatc agattcatca gattaaaaat tttttttttt	55020
tttttgagac ggagtctcgc tctgtcacca ggctggagtg cagtggcggg atctcggctc	55080
actgcaagct ccgcctccca ggctcacgcc attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg	55140
gaactacagg cgccaaccac catgccggc taattttttg tatttttaat agagacgagg	55200
tttcaccgtg ttagccagga tggctgtgat tcctgacctc gtgatttgcc cgcctcagcc	55260

tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccgcgccc ggctttttgt tgtgtttttt	55320
gtttttgttt ttgttttttt gagatggagc cctgctctgt cgcccaggct ggagtgcagt	55380
ggcacaatct cggtcactg caacctccgc tcccaggttc aagtgattcc cctgcctcag	55440
cctcccagat agctgggatt acaggcacgc gccacatgc ccggctaaat tttttgtttt	55500
ttagtagaga cagggtttca ccatTTTggc caggatgatc tccatctcct gacctcgtga	55560
tgtgcctgcc ttggccttcc aaagtgtctgg gattacagge gtgagccact gcacctggcc	55620
taaatctttt ttaaaaatag caaatcttta aaaataatgc aaattgatga tgaattatga	55680
aaatcatgat gagaaactcc tgactgaaga gagaaattgt tggaaaatga ttctcctttt	55740
cctctactac tttatgtaat tataaagcct ttttctaaag ttctttcttg acacagaaat	55800
actggccaac agaaattcaa aggaaagtig agacttttga agttcaggca atttatatgg	55860
tgtttcaggt gttactacct ctaatagtct atcagtaaaa ccctgatagg ggatggctctc	55920
tcctttttgc ctctactcc atctcttctc acacacactt gtgattcttt ttcttttttt	55980
aaaaaatTTT attattataa tactttaagt tttagtgtac atgtgcacaa cgtgcaggtt	56040
tgttacatat gtatacatgt gccatgttgg tgtgctgcac ccattaactc gtcatttagc	56100
gttaggtgta tctcctaagt ctatccctcc cccctcccc caccacacaa cagtccccag	56160
tgtgtgatgt tccccctcct gtgtccatgt gttctcattg ttcaattccc acctatgagt	56220
gagaacatgc ggigttttgt tttttttcct tgcgatactt tgcTgagaat gatggtttcc	56280
agtttcatcc atgtccctac aaaggacatg aactcatcat ttttatggct gcatagtatt	56340
ccatgggtga tatgtgccac atttgcttaa tccagtctat cattgttTga catTTgggtt	56400
ggttccaagt ctttgcTatt gCGaatagt ccacaataaa catacgtgtg catgtgtctt	56460
tatagcagca tgatttataa tcctttgggt atatacccca gtaatgggat ggcaggttca	56520
aatggTattt ttagttctag atccctgagg aatcgccaca ctgacttcca cagtggttga	56580
actagtttac agtccacaca acagtgtaaa agtgttccca tttctccaca tcctctccag	56640
cacctgttgt ttctgactt tttaatgatc gccattccaa ctgggtgtgag atggtatctc	56700
atagtggttt tgatttgcat ttctctgatg gccagtgatg atgagcattt ttcatgtgt	56760
tttttggctg cataaatgtc ttcttttgag aagtgtctgt tcatatccct caccacttt	56820
ttgatggggT tgtttgtttt ttctttgtaa atttgtttga gttcattgta gattctgcat	56880
attagccctt tgcagatga gtacattgca aaaattttct cccattctgt aggttgccctg	56940
ttcactctga tggtagtttc ttttgcTgtg cagaagctct tgagtttaat tagatcccat	57000
ttgtcaattt ttgtttttgt tgccattgct tttggtgttt tagacatgaa gtccttgccc	57060
atgcctatgt ctgaatggT attgcctcgg ttttcttcta gggttttcat ggttttaggt	57120

ctaacaatgta agictttaat ccatcttgaa ttaatTTTTg tataaggtgt aaggaaggga	57180
tccagtttca gctttccaca tatggctagc cagtattccc agcaccattt attaaatagg	57240
gaatcctttc cccatttctt gtttttgtca ggtttgtcaa agatcagata gttgtagata	57300
tgcggcatta ttcttgaggg ctccgttcgg ttccattggt ctatatactt gttttggtac	57360
cagtaccatg ctgttttggg tactgtagcc tagtagtata gtttgaagtc aggtagcatg	57420
atgcctccag ctttgttctt ttggcttagg attgacttag cgatgcaggc tcttttttgg	57480
ttccatatga actttaaggt agttttttcc aattctgtga agaaagtcatt tggtagcttg	57540
atggggatgg cattgaatct ataaattacc ttgggcagta tggccatttt cacaatattg	57600
attcttecta cccatgagca tggaatgttc ttccatttgt ttgtatectc ttttatttcc	57660
ttgagcagtg gttttagatt ctccctgaag atgtccttca catcccttgt aagttggatt	57720
tctaggtatt ttatttctt tgaagcaatt gtgaatggga gttcactcat gatttggctc	57780
tctgtttgtc tgttgttggg gtataagaat gcttgtgatt tttgcatatt gattttgtat	57840
cctgagactt tgcctgaagtt gcttatcagc ttgaggagat tttgggctga gatgatgggg	57900
ttttctagat atataatcat gtcccttgca aacagggaca gtttgacttc ctcttttctt	57960
aattgaatac cttttatttc ctcttctgc ctcatggccc tggccagaac ttccaacact	58020
atgttgaata ggagtggga gaaagggcat cctgttttg tgcccgtttt caaagggat	58080
gtttccagtt ttigcccat cagtatgata ttggctgtga gtttgcata gatagctctt	58140
attattttga gatatgtccc atcattacct aatttactga gagtttttag catgaagcat	58200
tgttgaattt ttacaaaggc cttttctgcg tctattgaga taatcatgtg gttttgtct	58260
ttggttctgt ttatatgtcg gattacattt attgatttgc atatgttgaa ccagccttgc	58320
atcccaggga tgaagccagc ttgatcatgg tggataagct ttttgatgtg ctgctggatt	58380
cggtttgcca gtattttatt gagaattttt gcatcaatgt tcatcaagga tattggtcta	58440
aaattctctt ttttggttgt gtctctgcca ggcttttgta tcaggatgat gctagcctca	58500
taaaatgagt tagggaggat tccctctttt tctattgatt ggaatagttt cagaaggat	58560
ggtaccagct tctccttgta cctctggttag aattcggctg tgaatccatc tggctcctga	58620
cttttttttg ttcgtaagct attcattatt gcctcaattt cagagcctgt tattggtcta	58680
ttcagagatt caacttcttc ctggtttagt ctggggagga tgtatgtgc gaggaattta	58740
ttcatttctt ctgatttttc tagtttattt gcgtaaaggt gtttatagta ttctctgatg	58800
gtagtttgta ttctgtggg attggtgggtg atatccctt tatcattttt tattgcgtct	58860

atttgattat tcctctcttt cttctttatt agtcttgcta gcattctatc aattttgttg 58920
 atcttttcaa aaaaccagct cctggattca ttaatttttt tgaatggttt tttgtgtctc 58980
 tatttccttc agttctgctt tgatcttagt tatttcttgc cttctgctag cttttgaata 59040
 tgtttgctct tgcttttcta gttcttttaa ttgtgatgtt aggggtgtcaa ttttggtatc 59100
 ttcctgcttt ctctgggtgg catttagtgc tataaatttc cctctgcaca ctgctttgaa 59160
 tgtgtcccag agattctggt atgttgtgtc tttgttcttg ttgctttcaa agaacatctt 59220
 tatttctgcc ttcatthtgt tatgtaccca gtagtcattc aggagcaggt tgttcagttt 59280

 ccatgtagta gagcggtttt gaggagttt cttaatcctg agttctactt tgattgcact 59340
 gtggtctgag agacagtttg ttataatttc tgttctctta catttgctga ggagtgcctt 59400
 acttccaagt atgtgggtcaa ttttgaata ggtgtggtat ggtgctgaaa agaattgata 59460
 ttctgttgat ttgggggtga gaggcttcta gatgtctatt aggtccactt ggtgtagaac 59520
 tgagttcaat tctgggtat ccttgtaac tttctgtctc gttgatctgt ctaattgtga 59580
 cattggggtg ttaaagtctc ccattattat tgtgtgggag tctaagtctc ttagtacgtc 59640
 actaaggact tgctttatga atctgggtgc tctgtatta ggtgcatata tatttaggat 59700

 agttagctct tctgttgaa ttgatccctt taccattatg taatggcatt ctttgtctca 59760
 tttgatcttt gttgggttaa agtctgtttt atcagagact aggattgcaa cccctgcctt 59820
 tttctgtttt ccatttgctt ggtagatctt catgcgtccc tttatthtga gcctatgtgt 59880
 gtctctgcat gtgagatggg tttccttaac acagcacgct gatgggtctt gactctttat 59940
 ccaatttgc agcctgtgtc ttttaattgg agcatttagc ccatttacat tcaaagttaa 60000
 tatcattatg tgtgaatttg atcctgtcat tatgatgtca gctggttatt ttgctcatta 60060
 gttgatgcag tttcttcta gccttgatgg tctttacaat ttggcatgtt tttgcagtgg 60120

 ctggtaccgg ttgttcttt ccatgtttag tgettccttc aggagctctt ttagggcagg 60180
 cctgggtggg acaaaatctc tcagcatttg ctgtctgta aagtattta tttctcttc 60240
 acttatgaag cttagtttgg ctggatatga aattctgggt tgaatttct tttctttaag 60300
 aatgttgaat attggcccc actctcttct ggtttgtaga gtttctgcc agagattagc 60360
 ttttagtctg atgggcttcc ctttctgggt aacctgacct tttctctgg ctgccctgaa 60420
 ctttttttc tgcatttcaa ctttgggtgaa tctgccaatt atgtgtcttg gagggtctct 60480
 tctcaggag tatctttatg gcgttttctg ttttctga atttgaatgt tggcctgcct 60540

 tgctagattg gggaagtcca cctggataat atcctgcaga gtgtttcca acttggttcc 60600
 attctcccc tcaatttcag gtacaccaat cagacgtaga ttgggtcttt tcacatagtc 60660
 ccataattct tggaggcttt gttcatttct ttttattctt ttttcttaa acttctcttc 60720

tcgttcatt tcattcatct tccatcactg atacccttc ttccagttga tctcatcggc	60780
tactgaggct tctgcatttg tcacgtaatt ctctgcctt ggttttcagc tccatcaggt	60840
cctttaagga cttctctgca ttggttattc tagttatata ttcatactaat tttttttcaa	60900
agtttttaac ttctttgcca ttggctcaaa ctctctctg tagctcggat tagtttgatc	60960
gtctgaagcc ttcttctctc aagtcataca agtcattctc catccatctt tgttcattg	61020
ctggtgagga gctgctttcc ttggaggag gagaggcact ctgattttta gagtttcag	61080
tttttctgct gttttttccc catcttggtg gttttatcta cctttggtct ttgatgatgg	61140
tgacgtacag atgggttttt ggtgtggatg tccttctctg tcattagttt tccttctaac	61200
agacaggacc ctacgtgca ggtccattgg agtttgctag acgtccactc cagacctgt	61260
ttgcctgggt atcagcagcg gtggctgaag aacagcggat attggtgaac cgcaaatgct	61320
gctgcctgat cgttctctg gaagttttgt ctacaggag taccagccg tgtgaggtgt	61380
cagtcacccc ctgctggggg gtgcctccca gttaggctac tcaggggtca gggaccact	61440
tgaggaggca gtctgcctgt tctcagatct caagctgcgt gctgggagaa ccactacttt	61500
cttcaaaagt gtcacagagg tacatttaag tctgcagagg ttactgctgt ctttttgttt	61560
gtctgtgccc tgcctcaga gagggagcct acagaggcag gcaggcctcc ttgagctgtg	61620
gttggctcca ccagttcga gcttctggc cgctttattt acctaatcaa gtctcagcaa	61680
tggtggggcg cctccccca gcctcgtgc cgccttgag ttcaatctta gactgctgtg	61740
ctagcaatga gcgagactcc atgggcatag gacctccga gccagggtgc ggatataatc	61800
tcctggtgtg ccatttttta agccatttg gaaagtgcag tattagggtg ggagtgacct	61860
gattttccag gtgccgtctg tcccccttt ctttgactag gaaagggaat tccctgacct	61920
cttgctctc ccaggtgagg cgatgcctcg cctgtcttg gctcgcactc ggtgtgctgc	61980
acctactgtc ctgcacccac tgtctggcac acctcagtga gatgaaccg gtacctcaat	62040
tggtaatgca gaaatcacc gtcttctgtg tcacttatgc taggagctgt agactggagc	62100
tattcttatt tggccatctt ggctctccc ccagatcaca cacttgatg tcttgctggc	62160
attcacactt actctctctt tattttttga gacagggtct cactttgtca tccaggtgg	62220
agtgcagtgg tgccatctca gctcactgca gcctccacct ctggagctca agggattcga	62280
gtagctagga ctacaggcgt gtacctccac ccttggttaa tttttgtatt tttttagag	62340
ctggggtttt gccatgttgc ccaggctgat ctccaacacc tgggatcaag cagtctgccc	62400
accttggcct cccaaagtgc tgaaattaca ggtatgagcc tccatggctg ggcacttact	62460
gtctttttta ttatcagctt gcaaatgaga aatctgccc aggagcctga gcttggtgaa	62520
tacaagtta ttacagcccc attggtgagt ttatgattct atgagacttt aaagatgtat	62580

tttatttggga catgttaaaa aaaaaaaaaa agaaccgtgt gtttcttcac aacatccaaa	62640
ataattatatt tattggtatt gataattatt attgaggaat agggaagtca tgtatgttat	62700
caaccacttc ctaaataata cctagttaac acgttagggg agggaatcga atctgaaagt	62760
gataccatt tagtgaagcc aagcaatgta gcaagagttg agaaaaactt ataaaggac	62820
ctcttagccc atgtccataa cattgtcgtt aacataaaga taggttgcca gagaaagggt	62880
aactgtatgg tcaatttagc caggctctgaa ctctcaaaaa tcaagcactc tcattctgtt	62940
agggtgaagt cagagaaaag aaccttcaca aggtttgaaa acacagttgt aacatactgg	63000
gctgtgttcc agggctagca ttgactctg atttttatct tgtgcttaga accagcctac	63060
tggtgtctct gtgcagagag agtactaagt aggtactgaa taatacttgc tgtccagcac	63120
atagctctgt gcagaacgag cactaagtag gtacttaata atgcttgctg gccagcacat	63180
ggatggatca tgtttataag tgtgtatcat aaacactttg ccttgaggaa attgttttct	63240
ttttagagtt ttcatactgt ggacatcctt aaaaagccca gaaaatgtat ctttatggat	63300
tgacatgtga ctctttacat atgaagttag aagccaatga aatgctgttc ttggactga	63360
actttcaaga ctcatgtgtg tgggtgtctaa ttcattaact aaaaatatga ttcatattta	63420
ccttatgtag gactacaggt atccacatat ccaccattag gatattcttt aaatctggta	63480
gtttggaaga tttccagaca ttgtaagag taaatgcac agaaataagc attttccaga	63540
agaggagggt atgaaattgt aatgattagc ctgttgctta gtcctggaaa tgtgaaatca	63600
gataaaaatg aaaaagatgc tttccttgca ttctcttcca gaaatatgca gcctgtctgt	63660
cttttgtctt cagtgtgacc atgtgcctt gaggagagcc cagaactgtt tttaaatca	63720
aaaggacagc tgctttctgc tcactcaggt ccaactgaggc atgtccaag acaggaaaaa	63780
ggtgcttagc ggggctcttt gatagagatt caatatatga atttacttt gagaataaaa	63840
agctcaccca cttttaaaag gttaatcaaa agctcattgt agtgtattct tcctttccta	63900
tgcagtttcc tatggaaatg gaatcagttt aaattctggc ctgagaacag caatatattt	63960
cacagaggca gtccttctgc caagtggctc tagaagtacc cgtaatatcc atgtcaggag	64020
tatgaaaaat gaaagggatg aacacttcct tcagaaatta tacctttgat tcctttactt	64080
tacggccagg caggaagaat cctgagagag gtctttactg aaagttcagt atttatgaac	64140
tacatactga aaaaataaaa acgatttcta gcaactgagtt gcttaccctg tcaagtttac	64200
ccattatattt caggctgttg agcattgttt gaaaaatcga tctgagagct aaatgagact	64260
ctgtccctta ccatggtctt gctgttataa attcacactg ggctatttcc attcctaag	64320

tttgctttgc cctttectac cctttaccic tatggtcttc catccggtaa attttctctc	64380
acccttcctg gtctagctct atttcactct cacttatgaa ggcttccttg ttttcctttt	64440
ttagaattaa ttgctaattc ctactgctc tctaagcatt aataccccca tcatagcctt	64500
catcataata tgttttgtgc tgtagtatt tatgtactta cttgtttttc ccccttcttt	64560
gctctttgat taaatgcatg ccagatccaa ctttacagat gagaaaaatg agctctgaag	64620
ttcaataact tgcccaaggc taccagtta gaagagtta ggacttact ctgaatatgg	64680
tgacttttgt tctagtgtgt tgccttctct agtcttctta agaaaaacct tgtcttcttt	64740
tcttttttcc ttaggttgac ttattctata cattagaagt ttctaaattt taatcaaact	64800
gtcattccag ggcatagtc agccacatgt aatcagaat gcagttttac atagattcat	64860
tattactgtg catggagatt agaagccagc tcacaagaag acttaatttg gaaagatatg	64920
taaccaactt cacgtaagt ctagcctttc attgatttct cacctccatt ctatatctct	64980
cctggcactt gttttaaatc tgtttactg aagtccatac tctacccctt tgctctcagc	65040
cgatgatctg tttacctgct ctgagaagat ttagatcagt agttctcaa ctttaatatg	65100
tataaaaatc acatgcagag ctctttctaa catagtctcc cgggactttt cccaggaatt	65160
ctgatttcag caggtcaggg tggggtcat gaatgtcca ttctaacaag ctcccaggtg	65220
atggcaacac agctggtctg aggactacac ttgagaacc tctgatttag gccatcctct	65280
gcaataggat gtctttcca atacatcttc tctggatatt tatccttctc ctcttctat	65340
gagaattcag tcgttctatt ctgaggtga accctctcac cagagcttt tatcccatct	65400
catttcactt atttcaggac cttgcttcaa cttggctctc tttgaatctt ttatatcacc	65460
ctctcaattg ctttttattc tctactgctt tactaataaa actgttctt tctcagttgt	65520
actatttaag atacatctaa tgattgtaag caaaattatt ttctctaaga atggtcgaca	65580
atttcagatt caactcagct ggctaggaac taagtttctg taatttggga attggttgt	65640
agagagcaaa attaagaac caagtttggc cgggcacggt ggcttacgcc tgtaatccca	65700
gcactttggg agtccgagc aggtggatca cgaatgcagg agatcgagac catcctggct	65760
aacacggtga aaccccgct ctactaaaaa taaaaaaat taaccgggag tcgtggcggg	65820
cacctgtagt cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atggtgtgaa cccaggaggc	65880
ggagcttgca gtgagcggag atcgcgccac tgcactccag cctgggcgac agagcgagac	65940
tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaagaaac caaatttaac ttttttaat ggatgtgagt	66000
ggaagagact aatgagataa caaaaagag ttaacttctt acatttctgt agtctaatac	66060
gagatagttt ctccaggaat taacacagca catctggttc actgacctga gtttgtttcc	66120
tggtagggca ttgcagtatc atccatatct caggcaaagg tactccagca tttttagtt	66180

aagcagttagg aggaggagta gggagaactg ctgtactttg aaacatttca cagtggacta 66240
ctttgcattc taatgatgtt ctcttactt aaggactttg ttatgtaagg atactttgtc 66300
cttctgataa tcaattacac ttttcttctg tgttcatgtc acttcattaa tcttgattac 66360
ttgtaatgaa tcataatctt acccacttat tcttgtgtga ctcatccta ctgtatttct 66420

taatagtatt ttctatgtct gataacacat tgtcaattga ctatgctatt tttaacgtaa 66480
gcgttggcaa aaaggtttac ttagagaaaa gctctacatt taattccccg gtgcctcagt 66540
tcccaaattt gctaataaag attatactta gctgtcactc cacgtttcat cagtaggatt 66600
aaaatgaata gagatcatga aataagacaa tgaaaaaaga taattataat ggaccagatt 66660
gagaaatccc tacaatcaa cagaagcgac ctgccatgtc agattcctag atgcagttta 66720
tttactcagt gggccatatt tcttccttat tctttctttt tccatgatgc cttccaaaac 66780
tataatttaa ccaggaggga aataccattt gtcttctgat ataggaagat cctactgaga 66840

gattatattc atatatttgc tccatcggcc ttaggttga attgtattta aaataactaat 66900
aaaggttatt attgcttata tatctaaaaa tgctccaact gtccaaacaa agcttatact 66960
gttgatgata tttatcagtg gctctgaaca ctgcatatc ataaaattct cctcctaaaat 67020
ttaaccttaa actctttcag gcttgtcttg gtcacagtgg gaactgagga cagctgctca 67080
tgttttttga tagaacagct cttaacatgc ttttgcctt gcctccact gccaacacc 67140
agctgcatac acacagtcta ctgtctgtgt gcatgctctg gctcctgtct ccttttctt 67200
cagcctagtt agcctggttt tgtttggttt catcatataa tgtatctatt agtaaaactt 67260

ttatgaactc tgattatagt actaaactca taataaagta atcagaactt catttattaa 67320
aacactgtct tgagcttatt ttttaattta gtacacatga caatttggta aggtaggaat 67380
tttcttccc cttttataga tgggaaaact gaggtccagg atataggtaa cattttcaaa 67440
gttaactcgt aagtaaatgg cttagctgga atttgaaccc aggtttctgc aattctaaag 67500
cccatccttt taactgctat gctatgcgca caattactgt attcttattt gctctctgaa 67560
atacaacacc ttattctcat ttcactgtct ctttctgccc tgtacacttc agtttctgct 67620
ctatagatac ctgctcgtat tgtgacatct caattttttt tgtaccttgg cagggttttg 67680

attgatgtat tggigtcttg aactctttag catatgtatt aataggaag acctacaaa 67740
tatttcatgt aatagggatt atttgtcta cctattttat ctttctttat aatgtaagtt 67800
ttagagggc agaaactata aattgctcag ttagggactc cacattgagc caagcacata 67860
catacttgac ccagagaagt catcaccatc tttatcgcca cagctaacat atgggtagtg 67920
ctcaccatct accaaacatg tgcattgatt atttatttta ctcttcacaa taacctata 67980
aagtagacta tgttgccatc cccaagggtta aaaaactagc ccaagttcat cgagttactg 68040

catgatagag tttagtcta accaacacca atctacacgt ctgtcaacac agttaactat	68100
cccacacttc tcagtggat ctagagtcc acttatttcc tttccttcc attcttact	68160
atatgtcttc tttagcttct tttctgttt ctctacttct cactttctgc cctatacgt	68220
tctgtcctat cttaactctt ctctgcctta cctctctttt ttcaattttg ttctcgttct	68280
gtctatctct gcttccccac tcttcttacc tcattttctt agtctctttt tcttcttttt	68340
ttcacctttt tacctcttac atatttcttt tttaaaagta acttcaagct tgataataga	68400
ttcttcaacg ctcttagcaa tctgtatcc taaccataat aaaatgatag tgtgctaggt	68460
gtaaacagaa gtagaatatg aaattgaaat gaagaatctc ttactttttt ctattagaaa	68520
cataaataat gaggactgt aacatcttgg tctccataat ttctaagtgt taaataaaac	68580
acatttcttt tttattttaa cacacacaca tccacacaca cataaacttg ttttatgcat	68640
tgattgcat ttattgagca gcatattttt ggaaatgcaa caactacaaa agaattttta	68700
agttattatc atacagtgc attaataggc tcatcacttt gccttcttcc ctgttctat	68760
catgtagagg gttgctttag agatcattgt gtattgatat gaattatcat tgaagtttta	68820
ttagtctgga tgtctcatct tgggcatttt gataaatttc ttttgctcca aatccagaag	68880
ttatggccat tcatctttat aaataagact ttttaaaaaa ggtaaagtca taaaataaat	68940
atttcaaagc agtgttggat atagccagct gaataaactg ccttttctag ttaactttga	69000
actctaaacc ttattttaat atcttccctt tttttctgta aagaagacga gaaaaaaaaa	69060
caatttcagt agattctaaa agaaaatata gcaagaacat ttccataaga gatattctac	69120
ataaaaagct gtaaaaattg ggcaagtatt tgcacctaac cagtagaact tagaagagaa	69180
aacatgaaat gaacttctta gcttatggaa tgggtgtggat aggtttgcat tacttagatg	69240
ttcacagagc tctagcattt acttactgaa aacttggaat ggttcataac cctgtggttt	69300
ccaccttatt tcttccagaa ggattagggt ttatgtgtcc agagaccaca ttgactctta	69360
glaatgggat cactaaattc tgggtcacia ttttgtcat agagagattg cactaatatc	69420
tcaaaattgt agctatgatt ataaccctgg catagaaatc tgagctatgc tggcagtgtc	69480
atgtgtaca atcgaatcca cctgattatc tctgcatttg tgacagctgg gctggccttc	69540
attggcatat gcctctttgc tgtgcccagg gctttgaatg caaaatgaaa gatcagcatg	69600
atattagggg ccatgatcc atagatggag ctccacaagt gaacagcgtc tcagctttta	69660
catggcccc agtactctgc tttatcttcc tggactgaag ttctatgac agatttgttg	69720
ctttaaaaaa gtaattttgc agatttgtcc ttttttaaaa gaaataaaga ttgccttcca	69780

tttctactg aaagtgatat ggtagtatcc atcttataat tgcacagatt caaaaataag	69840
ccacaagtat gtgtgctgaa gtataactgt ggactataaa atacagatat catagcctat	69900
aatatggagg gtagtgtgat gttataaagc catTTTTctg tgttttacct tatcataaaa	69960
tttaactact gaagggaag tgaaggTTTT aatatttaac taagcctagc acttgaagag	70020
aaacacatat attttacttg gaaaaaagg aagttccatt ttggacactg caaatgacag	70080
tgccagctgt tgcataata tttctaacat ccgctgagga ttaattccag gccagcaaa	70140
ttcactggat gagcagaac agccaaagaa gtaaacactg gagcttatgc tgtgatatta	70200
ttaaattagg catgagactt ctacagagtt ggatatgtag tgaacactgg attatcatgc	70260
ctgaggatcg ttigctttgt gtatatctgc agaaaattga atcctgaact tgctttcttc	70320
tgcctcttgg ccctcttctt ctgtagaggt atactcagaa aatgtgatct catttgaata	70380
taaacTTTT tattaatatt cattaagtac tcatacaata taagctgagg aaacaaagt	70440
gtgggtgtaa aacacaggcc tcatgtaaag agcttacttt cactacagag gcaatgtagc	70500
ataatgaagc agagatgggt ttcagaggca ggtagaccag aattcaaac ctacttctcc	70560
taagtatggc cttgggcccc tcacttaaat ttctgagact cagtttcttt ttctatgaaa	70620
ggtagatact aatcatgcta cagagttcta ttaagaatta gaaatatTTA aagatactta	70680
gaccactaca aggtagctat ttttctagaa caggcatacc ttattgtata cattctatgt	70740
ttctagaaca ggcatacctt attgtataca ttctatgaaa cagaatatgg aaagtgctaa	70800
atgaaaggca caatcagaga attccccagg ccctcaagaa ggaaggcgga atggatgagg	70860
aagtctgctg tccaaggggt gggccagagc taaggcaaga tttgtgggtg ggccttctact	70920
aaccaggcac agggagaggg cattccagga gcagatgtag atctggccaa ggaattaaga	70980
caggaatgca agtggcgttt tccaggcaaa agattaggaa gttttagatc agcctggata	71040
tggagacctt gaatagcaag ccgactgagg aatgcatgaa agaatgacta ctagctggaa	71100
taagagataa atctcaaggc ctcttttctc ttccacctct cctcttgccc acatcatgga	71160
cagatagttc tggtttttcc ttatactctg ttctgtgaag caattttaag aaggcagagt	71220
gcataatggt attactttta tgtctgcgtg tgtattgcca ccatgaagcc tatagttttg	71280
cttttcaaac tactagattg tgaccttgta atgatctggc aaaaggctga atttttaaaa	71340
gcagtaaac catatagtgg ataatttgg gaaaaaatta gggctaatac tgaggaatga	71400
gaagattagg aaagagataa ataaaatatg ggtggtataa ataaaaatta aagtgaatat	71460
gtggggaaag gactgcttat gattcacctt acaaaatttc taccttatgg ggtctgtttt	71520
cactgtcagt tctttctgtg aatgcatgtt catgaagata ctgaaggctg tttttctata	71580
ggcagctggt ggttttctgc tgtaggcaga agtggttgag gtaatcctag ggaggtgatg	71640

ctgaatgggg ctgtggttct actttatgia aggttattat atgtgaaaga aagagtaatt	71700
tttaaaagta attaaactagt ggtagattct gaactaacat tagcaaaggt tgattataaa	71760
tcagatttta tttttactac tgatttagaa aaaatctttg gagaaataga tttggaatgg	71820
ttaaatatca ctttagggag cacatitttg tatcacagct taaaggtact cttagagaa	71880
agctttacaa atggggcaac ctgaaaagac acatttcatg tgcattcaaa ttcaagataa	71940
gacccaaagc tctgttgcca aggtaaaggt tttgagagtt aaatgggaat ttggaaaata	72000
atatgcaaaa attgacttaa aatgtagata agcctacaag tatttacagg gtggagacat	72060
cagagaatgt aagaatatgt ttggatcact aacaggaatg tgtaatggga agtcaaaatc	72120
tatgctgtca ggaaaaattc atattattgg atagaaactg tattatttgg tacatttaag	72180
ataaaatgaa aattgtgttt tcaaagggtt acgcctcgca gtggatgagt gattggggcg	72240
ttttctggtt tcagtgttc tgtaggcaga aaacagtttt tactgccaag tgtgtcagt	72300
gaggtgggga gacagagacc ttgctgtgtt aagtgaatc tgttgcttaa gaataaagct	72360
gggatttctg tagaatggag aaggagtttg gtattatcat attatcaaaa ataactgctc	72420
tttgaaaagt agatttttta aagtttgatt atcaagtatt tatttaaaat actgcctaag	72480
tatttaaca ctttcaggct ctgattttgt tttttttaca aaggaaacct atgcctaaaa	72540
attattttta gtagttatat ggatacatga gctacacagt ttcagacctg tgtatatgac	72600
tttctaagag gtctatggta tccaataata aatgatttta tgcagggatt taacacataa	72660
tgggtcatgc attatctata cttgtttaat gggatctata tagagtgata gcagaaaaga	72720
aagttaattt taggatcctt taatgcctat aaatttagag caaaagaaat atttctaaaa	72780
gttcaacttt tgiatacata tgcccaatca caagttttac agacattttt acacgtttag	72840
gcctgaataa tttgattccg ctcttatttg tcaagataca atataattac attagtaaaa	72900
tgcaaacagg gcagataagt tttcttctt tttctatgc tatagtcatg ctgcaaaccc	72960
tccattacag ttttttggtt gaggtaggct tagatgtcta gaggccaact aatacagttt	73020
tatataatca acatagggaa gtcatttcag agactggcat tgagctcttg gaggggaagaa	73080
aatgaacctt aaagcttctt gggaatatcc ctactgcag cagagtttat gtgctctaat	73140
ggatgctccg taaatgcttg agagaatata agtcccatag gttagcatat acttaattct	73200
acctatcatg gaaacctctc catacattct atagctgaaa ttttttagga gctcaaaagg	73260
agtaacagaa actaaaggga acaccagctc caagattgga tttttaggct ttttttctag	73320
tgtaaacatt cctttcctgt tgggccatcg gcaaccatat cctggctaata tagaagtgat	73380
tttcagggga aaggaagagg tcataagttc ttgcctccct attttcttc ttgttgggtg	73440
ctagtaactt accttaagaa gtaatgaagt cctagtaaaa ctctaatat tcagaaacca	73500

actctcatta ttcaaacatg ttgaggaaaa aatgtctcct tgcgtcctct tctgcttaaa	73560
actccccag taccatcaag catggacgga tatatgatag tggcagtatc cagaagacac	73620
accatctatg taacaaaccc tggaaataaa gtatggtata atcctaagca ttcgctcagc	73680
actcttgctt ctgggaattt gctatgagtc agccacaggc atctctgtgt accttcaagc	73740
ccagattagc acgtatggga ggataagaga gaaagtgtac ttcctgaata catcttgggt	73800
agagtaaact aatccttagc taggttgatg acatccttac ccagaattta aaagttcagt	73860
agagactctt ctigaaatgt tgaattttta tttctgcttg ttgccctcta tagatgagtg	73920
aaatgcaatg aagatattca tggctactat aaaaatgcat tagttctttt tggtagagcta	73980
cttgactatc agagccaaat atgtaggttag ttggaattaa atticcaatt tagcatcccc	74040
cttagaaggg tgatggaagc tcccatatct tggatattct ctttctgagt atctgctgtc	74100
tcactgaggc aacatgctag cctccatgtt gtattatttc acaggtatag aactaagtga	74160
cacattgcca attcccacgc cccccccca ttttctttga tggaggtaga ttacatttat	74220
aaggtgtaga tattgcttga aggtacttgt tctttcttat aagtaagcaa gaaagagagc	74280
agcaataat agctaggagg aagatgtgcc cacaccacat tcaggccact tagtctatct	74340
agtaagatag agtgtttcag gcatcaagca tgtactggga gacatgcata cagaaaaaga	74400
acaagcaata gactcctttg agagtgcacat ggtaggtctg aagagtgaat gtaacttttt	74460
gtctccatcc cctcagtgat tcatttaatta ttcattagct gtttttttcc accaggatta	74520
caatcatttt acctttgctt gccagcctag tgggttatta acagtggta ctctatttat	74580
ttacacattt tctttgtgta tgttattcat cctgtattag ttacccccca cccctagtca	74640
ccattctttt ttcttttggt tggcctttca tggctacatc attaccatgt gatcagaaaa	74700
aaaatgcact ggtgtcagaa ttaggccaac acagacatat gggatggtag gttcatttgg	74760
gttggataga gagctgtttg aaacttgtat acacattttt caatttcaag aagaaacatc	74820
tgcagtaaag gaagaactgc atagtttgca gtggtctaata ggaggtgaac tcaggaatct	74880
cagatgcatt tagctctaca agtctccatt atacaaatga tgttgaatgt ttcactctctt	74940
gctacagatt agttttgggc catcatgaaa aactttcctg aagattaagt caaacttatac	75000
tatgcatgcc ttctttggat acatagatcc acctttgaca gctactctgt ccactaatc	75060
tgtcaagtag gactgagctt tcttgaacac ctctcctttt gttacaaga aggagaagaa	75120
gaaaattaaa cactcctggc atctgcctgg ctgtgattta gcccttggtta aaaagtatta	75180
caaattgaga cggtgccaga ctgctcctgt gattcatctc ttctcctgtc aagaccagtt	75240

gaggcgatgc aattgggaac ctctctagtt tgtgaagaga cactttatgt tggaagcaac 75300
 agcataagca caatagtact taggcattca aagcagagag aattggttcc tcctgattgg 75360
 gtgaacaatc actgcaaatt aaggtaaaaa gtattgtcaa ccaattcagt gtactaggct 75420
 tcttcatcat ttcccatgac ttgttctctc ttaggagaag gtttagcaaa ttggagcaat 75480
 tttttttttt aaatcttggg gcagcgttag tgataaaaca caagaaagt ttaggctgga 75540
 tatagcatgt gcatctatat caagatgaag atccatagag agatgtgctt gatcttggga 75600
 tgctggatga aaatccaggc actgtgttgt gggagcctga tttctgaaag ttggggcatc 75660

attgtttggc ttatgacgtt tataagtgtc aggtacgtct tgtcccacag aatacttgtt 75720
 atagctgtta aaggacagat tgtcttcaag acaactggta cccatgccag agtagggtat 75780
 attctgacag aaaatccatt tactctcatc tgtaatttat ccccttagtt gaaacatgat 75840
 cccagtgtag ggcatttact ttccacactc cgtttaaatc agtgtgtgtt ctctctacct 75900
 taatgaattt tactctattt ctttgtcttg caaaaaccca gggcagaatg gtaaaatttc 75960
 aaaacaaatc ttccacaagg ctggaactag acactctgtt gggtcacatg caagttattt 76020
 gcagaagagg aacactttgc atgtgaataa gagaaagcaa agcacttaca ccagtattca 76080

gtgctcttgg ggccaggagt gaggggcctt ccatgtttgc aggacatctg tttgggcctt 76140
 aagtcttct acagcccaaa gtcttattct catatctgcc tgggtgctta ttttctgct 76200
 taaagagtca aagactgaaa ttcttatect tgtttccat tcattcctaa gttactttag 76260
 cttccatg gagccaccat gctgtggccc acagagtgtg ctattcactt aaacttattt 76320
 atcttaacct ttttgtgaaa tatggttgca ttctttgact ttccttgctt gtcacagttt 76380
 acattaatcc tggaactttt gagtcttaag cgtacatga tagtactctt tctaattggtt 76440
 tctaattgta cacgaatgcc tctctttccc atttcatccc tttctctctg ttggttttga 76500

ctttaagctc tctggctgtt tcatggcaat gattattggt gacagtatta tetattacca 76560
 agtgtttctt gttcagtttt gcatagtttc aatgtccttt taagcaagga ttgccaaact 76620
 acaggccacc tgtttttgga gatgccattt aattggaaca ctgccatacc cattcattta 76680
 catatcacct atggctcctt tctcactaca agggcattgt ttagtagttg aaacacagac 76740
 cttatgtacc ttacactcaa aacctagaat atttactatc tgactcttta cagaaaaagt 76800
 ttgctgatct ctactttgaa gaagagaaaag tcgtcagata cataaatgc caaagaactg 76860
 ctggctatga aagggatatt gtagaattct gcaattttct taaagaatgg aaaacattgg 76920

aaaagagtca cctgtttaca ggtgatttgc atttctatag gtatcagaat aatgtgggtg 76980
 ctgttaggtt ggggaaggaa ttggcaggct tctctctctg tcagtatctt caggccctga 77040
 agtcatacaa tcaatggatt gcttttctc ttacttttc cattttgcca taattttgcc 77100

aagggggagg ttggaagtgg gttaatattt tgcgttagaa gagcatttgg atacatcctg	77160
ataattactt tatctcagat attcttagat tctctctagt gaaggccaca ctttctctgt	77220
gcctcaggct ggcatggccc aactgtgcta cttaccttgg gttcctgctg ctcagcttaa	77280
agggaaatctc tticatatgc ctagagcctt gtttactcag ttcaggctctg taccagtga	77340
caccaagtca aaaagcactt tagacagaag cctgctttga aagtgctagc tagcagcaaa	77400
taagtctggc ttaattctcc cttgagtctg gagatctgat tggaagggtg aaaggagaa	77460
agggatgatt tatttgttga ctggattgac tactttatat tagtaattat gaggcaattc	77520
taccacatt atctcattta actcccata aaaaccctac aaggagggtg atatactttg	77580
gaaaactgag actcagagaa attaagtaaa ttgcaaagtc cccatgctat aagcattata	77640
gtctcataag caaatgtcat gagcttcttc tagctttttc ttcagtctca caaaatggtt	77700
gaaggagatc caagcatcat gtttctagt taaaaagaagg tgcagagtaa aaggcaaaag	77760
gcaaacggac aagccaacca agtttgttct ctttcctaga tgttctactt ggtgacttca	77820
gcttatatct cattaatgtg catcatagga ttatctctgc aagggaacct ggaaaatata	77880
gaaatttgtt tgtgttaagc tgggcacctt gccacctcca taaaaatgtg ctctataggt	77940
acagagcagg agataatcat tattaatagg caacttatag tctctgtttc aagaggtcat	78000
tctggtagct gagaaaattg acaatctctg gtctaaactc ttacaggcct ctcttgccct	78060
catttaagat gaacttgata gaataaagat tattgttgtt ctctaactc ctgggtatga	78120
gacagagagg taacagatgg aatgatttct ttctggcttc catagcaaac caaagcatgt	78180
gccagtgaag agtggcaact gctacaaata cttagccaaa cgtggggaag agtgttgatg	78240
ctgtaagtct cctagctatg tgcaggcagc aggtgtctct gtagatcagg gcagcaatcc	78300
ctttggtaag ggcatgaaga gggcacttgg gactactgga ttgcatcatc ttggcagaga	78360
aaaatgtagc atatactgga actctagctg ggtagggaat tgacaagttg aaccacaagt	78420
tgactactgt tcagtcagca ctagctttta tcttcagtc accattccct gtggctcttc	78480
attgatcgtc cacaagctcc aggcctgggt ggtgcctgtt gtgatataag aagggaagag	78540
tgatggttcc caaaatgtga acactcatgt gtacagtttt catgttgata atgaaatgct	78600
agaaggggaa cagctagctg atgcctatgt ctttgtccat acctggctac ccatgacaaa	78660
gttgttgttg ttgtggttgt tgtttcactc caggcacagg cacagagccg caagagtaga	78720
aaacaagaat tccatcctgc aaaagaaaac tgaatcccc ttgcttggtc acttagggaa	78780
tcaagttcag gagggtgga catgttttct gtgtctctgt aataggggt gaaacttagt	78840
tcaattatgg tgcttagctg aagcaccatg actgaatctt tttttgagaa ggagaaagga	78900
gaagatttta aaatgaaatg ccataagtgt aacatagtagt atatagaggt cacaacttg	78960

gaaagcctgt gggtcttgg aaggcacat aaatgtgtga aacacgccag ttgcacacag 79020

 gcaagcatat gtcccttcta gagaaattat tgccactgag gaatgctggt tctaacttcc 79080
 accctccctt cccctccct ccactcctgt aaaaaccaga ggtttgaat ttgctgtaa 79140
 taactcagtt tgttagtgtt gacaaccagg catgacagta gctcatttgg accctttgtc 79200
 caaatcagga aacagcagcc ctctcttcat ggcagccctg tagctacgcc agtcgagtgt 79260
 gggctggatt tcagccctta ctctcctct tagctgagac tttgtgccag acacaagctg 79320
 cccagctgta gacagtgggc ccagaagtta tcagtgttac atgagcaaaa caaaacatat 79380
 ctacgggcca tactcagccc atggattatt attttgcagc ttctgtagct gcggttaaaa 79440

 caaagctctg gggccagatc acctgggttt aaatctgggt tctgcccttc aggcaaatga 79500
 ctgagtattt ctggcctca gcctcctcta tctgtaaaat gaagataaat acttgtactt 79560
 acttaacagg gttgttacga ggataaaatc aatctgtgg ggcaaacact tagctctaca 79620
 gagggtgaca catagcactt aatgttataa aatacaaaa tcatgtgaaa atctgatttt 79680
 ttcacactta gagaatafac agcatataaa atgatgggag agtgcattgc agaccttcat 79740
 gattattttt tgccttctgg ggaaatgctt atgcctcttt ggtcactgtg aagacagaga 79800
 actcaaaata gtaagcatca cttactagct ggcctactaa ggccacaaga acaaatgaag 79860

 taaacactct gcttgaacca ctgattttgt ttgctgcat gaaacacttg cacaggttga 79920
 cagctgacat ccgtaacaat gacatcctaa aaccattaag aaatgattaa attaatgtca 79980
 gtattatctg ttgcaaaaga caaagatgtg tgaggtagct tttagaataa cttacaatga 80040
 aaacaactaa aaagttagga agtttaaaagt ggtgagtatt caattgcttg agttcatctt 80100
 ctacactggc tcattatctg gaagctgggc cacagagtta atactccatc tttaaagact 80160
 gtcacaggtg tttgcacct agatgcatca ggttctgcag taaaaatttg gttcctggca 80220
 ctgagacaat gctaggagga ggggtttaac ttagtactga ccataatgaa atctgtggtt 80280

 gactgcaagg acctgggttg aaataagact aaatccagta gtattgtcc ggtaggttca 80340
 atcatattca agtgttcaat aatgattata aagaagtgc aagctgtcat gcttacttta 80400
 aaacatatcc agaaaagaga atccaaggaa gtgtatttag ttctacctgc atttaaatta 80460
 gctttttttt ttatcattac atcaatgtca ttaggcccta aatgatatta agagtgtcta 80520
 tgagacccca aagacaaaga ttgtcccta aacttctatt cttatttgtt taacatggac 80580
 ttggcccagc tacctccaat ctaaagcttc ttctctaga gtaaggatc tcaatctatg 80640
 cactgttgac attttgggcc agataattct ttgttcttgg ggctaccctg tgcattttag 80700

gatgttttagc agcatctctg gtctctaccc actagatgct agtgacttcc ttccctcaa	80760
ctcatgacaa ccaaaaatat ctgtatacat tgctgtaatg tcacctgggg agaaaatctt	80820
cctggtgaga aacactactc tagactaaga aaagtagcca gatttttaaa cacaaaagt	80880
tttttctcc cagaggcaaa aagtgcccta gagatggaag aattttgaaa ataagctctt	80940
ccacaaacta tactgccaaa atggttagag aaagatccta taatcaccat gcttgacaaa	81000
tggtgttttt gctaagcctc acagcagctt tgttcattga ttgtgttaat tgcaattaaa	81060
taaactagtc tagaagtgcg ggtcatcatc cagcccatc ataccctcc ttacagtac	81120
acatccagac ttctttcaga gttttgcttg cccattgggtg ctcacatata aaaactccgt	81180
gggtgggagt tagggattca tagagcagag agggacctca gctcttcattg tccactttc	81240
ttgttttaaa ggacaaggca ctgaggtcca gaaagtggaa ttgacagcac aaattgctat	81300
gataaacctc agtgattcag cccctgggat ctcaatgat ataggcacag aacatataac	81360
tattactgag taaaatgttt aaaattatgt tcttatggca atgttcaagg ttttaggcat	81420
aagtaagaca aagcagagaa aaaataaaaa atatttttca aattgaaggc ttaaaaaatt	81480
aaggatacc tctatgtgcc ttctgcttta ggatccagaa tcttatgttt gtttgctctt	81540
tataacacat gactgtgtaa tatcagtcaa ttgtgactgg taaatttcca ttaatttgcc	81600
taatcatatt tagaaattat gcctactaaa taaattatgg ttggaacttg aaaggaataa	81660
tggtttaaat aagtgatttg ttcttttagtc agaaaaatat tctcacgctc tctctcatac	81720
cctcatgaag cactgtcatc tccatctagt ttataattaa ggcaatggga ccaagtcat	81780
cctgttgga caggatggcc atctctgcat ccaaatttct ttactaatt ggagaaaacc	81840
actaattgta cattttaaac tcaaaatgtc tttatgtata tatatattta aaatatattt	81900
tattattttt attaatattat taattataat tatatttatt aaaataataa ttatttttat	81960
taatttatac atatgtataa tttatgtttt ctccatgtgg ctagctgttg atctaaagga	82020
gaaggagcaa ggcaggaaaa ttatcagggt cagtgtttta ctgggagatg aggacatcac	82080
taaaagaaag gtacagcagg ttctactggt atgtacaagt ttgattaca aggtgtactc	82140
ttgccacctg gtgtggtgtc tcagetaact ttagtttctg attaccgggg tctctgagac	82200
aactctccag ggtcagglat agagctcctt ttgcccttgg catgttcaa atcgcttctt	82260
tatgtctaac ctctgagca atacaaggaa aaattccttg tattggcatg ttatgaaggt	82320
tattgaaata ctttaggaaa tgcctttgac ctgttttgt acttagagga tgatctcatt	82380
cagaaatggg tagtgtcaaa atatggaatg tgctagtaaa ataagcacac aattcactta	82440
aagaaacaaa aacaagacaa gacaaaacaa aacaaaactt gtttgggatg ggtgaaaggc	82500
atggggctgc aattcatcct ggattttaag gttagaagtg gttgaaagaa atgtgatatt	82560

tttacctaaa ccgttggtcaa ctatactttt acttttttagc aatgatgtga atgaagaatg	82620
gctttgaaga ctgttggtgg atttgacaaa tttttatcaa gagcctgcta tgagtgtcac	82680
cattataggt ggtagagatt ccacaatgaa caaaacagag tcctttctta cattttgtga	82740
aggagacca ccctaaaca aatatatac atgtcaggta gagataagt ccatggggaa	82800
aaacaaaata gggtaagggg ctaggtgggg caggatcaga ccaaggaatt tatattttat	82860
ataagattgt cagggaatgc ctctctaatt agatgacttt tttttaata gaactgaagg	82920
acataaaagg acgaggctta tggatatctg ggggaagatg tcagaggctg ttataaaagt	82980
tgcaacagga aactgattag gactcttagc agacttatat gtgcttagaa tgaaagggat	83040
tgggataaaa gaaaagaggg gagctttggg aaagcattaa actgtggcca tagcactgat	83100
tggataaacc ataacattgg attatgggtc tgcaaatttc ttacattttt tttaaagtgt	83160
cagaccata gccctagtaa taagcaacat ggtcttttct ttgagcatag ctgtaatgaa	83220
catgttattc ttttgagatt atcctgcaaa gcttatcaaa ctcaagaagc aatagtttat	83280
atgcattgcc caggttgaat attattaatt tgggttggga agtgatatga ccacattctg	83340
actgactata ggccctagtt cagtttacct gattttatgc ccaattttta atgagaaggg	83400
agcttgctag gccaggcagg aagaaagaaa tggggacagt gtcaagcagg aaatgcagaa	83460
gagttgagtg taggtaaatc ccatctttcc tggttttacg ttgccttcac atccctcata	83520
atgatcttct acctcagctc tcagtataag cagtatgttg ttctaaaggt atgaagtctt	83580
ggccaggcac cgtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggtgggtaga	83640
tcacgaggtc aggagattga gatcatcctg gccaacatga tgaaaccca tctctactaa	83700
aaatacaaaa attagctggg agtgggtgtg cacacctgta gtcccagcta ctcgggaggc	83760
tgaggcagga gaatcgcttg aaccaggag gcggaggttg cagtgagccg agatcgacc	83820
actgcactcc agcctgagaa cggagcgaga ttccgtctca aaataaaata aaataaaata	83880
aaagtaaagg tatgaagtct tttccaagct aaggcaagaa tgctgaaacc tcaatcatag	83940
cacttttcca aaagagtctt accttatatt ctggatctct tcattatctc aagaggggct	84000
tctttctctt taaatgtgaa aagaagagag gcatcagcta gcctattag ccagggcta	84060
agaattgctc cagatttttg aatgcttaac cttaacaaa gtcacatgta ccagtggaaa	84120
gtggctcccc tgttttcaag gacaggctcag attttaacta cgtgcctctt aggcttgccc	84180
tgtcttcgga gtgtttaaac atgcatgttg ggagctgttg actgtttttt ttttttttc	84240
tttctttctt ttttgcctt ataatttact tttattttaa atctattata ctttgaactg	84300
ttgactgtta gagaagcag tactggctta ggatcagcag agaatatggt tgaattctat	84360
ttcttaaaact gaggagaatt tctgtttgag ccagtccea gtcattactt gagcaatttt	84420

ttgcgcattt tgctgcttaa gtgtttatit tttttttgct tttacaagta atttttttta	84480
aaaaagttaa catacactca gcaaacattt tttgagcacg tacacaatgc ccagccctgt	84540
gccatgcatg ttcaaaaaaa aaaataggta acattatata tgtgcttggt aaattaatac	84600
atttgtaga aagataagac ttcaatcagt aaagcaatcc aagaaggaa aagtacaaat	84660
ccaggaagga gacattagct cagtggaaag agtccactga ggtaggtaga cttgggtttg	84720
agtcagaagc aagagattgc ttttgtgaga tttcgcttat cctgtgtggg cctcagcttc	84780
ctgttatgta aaatgggata atagtacctt ttacattgtc acattggatt gctgtgatga	84840
cttgataata tttatatata aagcaaccag tataatgcgt gctcatagta agcacttatt	84900
atattattat tatttattgg acatataatt agaaggctctg ggttataatc ttgattctac	84960
aattatttag ttttggttag tcacttaact ttatcatacc attcatgcat attacctata	85020
aagtgaagg aacagaggtt ctacaattta tctcccaaat tccatggtat tttgaaccaa	85080
aatgtattga ataagtattt gatgtttgct tccccctctt gttagtata tttacaatag	85140
caataaaaca tcaatattta tttaggactt gctctggagc cagagccgt ggtgtgttct	85200
tgacattatg ttatttactc catgtgcat actcagttag acagataacc ttgtcttgtt	85260
tcctagatcc taggcatat tttatccagt ttaatatctc tgaaatcaga atgtattatg	85320
tagtattatg tagttaataa atatatttaa tgtggaattt ttttcccaa agccctttct	85380
aagtgagatg gaccctctta tgatttaagt aggatgtctt ccaagggaat taaatatttt	85440
ttctatattt ctgatgttaa agttgaagca tagagaggat aatttcatg accaagatta	85500
atgaactaac aaaagcaaat tcaggacttg aacttaggtt tgttttattt aacaatgctc	85560
acctaccgt acttcttggg agcaaaaaat ttaaaaagt tctaacatat attcattagt	85620
tctttccatt ttttatagca aaatatattt gatctgtctc tagaatcaat gatagattca	85680
ctatttgta acttttaaca ggaatatatt ttagtccctc tagcctgact ttataggcta	85740
tgtaccagat acatgaaat atatagtagc ctacagttta tgttgatgtt tatttgatgt	85800
cgacatcact agtgacactg gtcaagcgta tccttttaga taagagccta ttagaattat	85860
atattccctg tagaaatctt acctigacca tagtacattt aacagcagat tttctcaga	85920
ctttcaaat cctgaaagtc tgggtcatta caagaaaaca aggatgtggt cataaacagt	85980
tgattattaa gcaaatcat tgaataataa cagcagtatt ctttgacctc actctttata	86040
gccaaactgc taatcttggg taaattataa gattatatta ctaatccatt gacatttagc	86100
acaaattagc tatcaaatgg gtcagttgtt actgttgga acttatgaaa atacattaaa	86160

gtttttccca tttcctgtat gtttttttct ctgacacaga atcttagagg cttttattag 86220
gctgggagaa ctccccaaat aatctaata ctagtgaat aattgtttat gatataaaat 86280
cagctttgtt gtcagaatga ttacagtttc aggggtcatag ttaatagaaa aatatttcag 86340
tgaaggttac cattagtcgt tgtaagtatc ccttgattca agaagtgaag cttttattga 86400
aaaaactatt tgcagagctg gagccctgat gggcctttct gaagttttta aaattaagaa 86460
atcctatctc tacttttaac aagacatgaa tgttagtata ttcaccaga ctaaatgaat 86520
gaatgaatga tcacattaca catgcttggg atttgatttc cttcctctgg tgttcactgg 86580

actagcagct tcagtactca agtgcgattg taaaattaca catggtggaa ttcaaaatgg 86640
tgtacatcag tcaggtcctg gaaagacaca caatctaact cagaagtttc aagagacttc 86700
aaggggaaat gtacagaagt atgggttaga ttaaagtagc tagcaaggaa tgctgagtca 86760
ctcgaccct agctgccatg agaagctatt atctctctg gacctggagc tgcagaagaa 86820
ggaaaccgtg ttactctagt cctgagaggg ccggagccat ggaggagggg tcttgtagca 86880
gaagctaaag ttctggagag acataggcta ggccagagca taggaatgtg gggaagacat 86940
ccctgacctc tctgtcaacc ttctaatttc catgttcaa acccagtagg aagttatcca 87000

gcattgagcc tggagagica gcccgcagca gtcagcctcc tgagtgaga gcagaggaag 87060
acctggaatg gatatgctat aggaggaggg ccaaacagag agtaactagt ccagatggga 87120
aatgctattt tagacctcat acactgcca aaaagaatgg catattcaag gaatecagga 87180
ccttgacctc atttgatctt ggatttgcat ccattttctg atactttctt ccaatactc 87240
ttgtaagcat ctgacagcag ccaggagaat tgctggtcag ttcagcctgt cccagcttca 87300
ttgctgaggt acatatgtgg ttaaggagct gagagaactg gtctgatagc tcaccaaagg 87360
gggcctttcc caaggaaaat aaaataaaga gaaaattcat tgagaatctg tccagaaagg 87420

acagtaagta ggcatggaat catagtagta aggaagcatg gaggaggcag gtgcataaaa 87480
atgacttggt atatttttga agctatatga taatgttctg acccacactc ttgccagcct 87540
ctgcaatctt ctggaggctt catatgaaag caggattggg atgtgttata ttataaatag 87600
tgagacctga gagatgatta ctgtcagcat aaatggatat tacacattgc acctatctcc 87660
cagcaggaag ttgttttgtt tgtttgtttg ttttagacgg agtcttgctc tgtcgcccag 87720
gctggagtgc agtggcacga tctcggtcga ctgcaagctg cgcctcccga gttcacgcca 87780
ttctctgcc tcagcctgcc aagtagctag gactacaagc gcccgcacc acgcccggct 87840

aatttttgtt attttttagt agagacgggg tttcactgtg ttggccagga tggctttgat 87900
ctctgacct tgtgatccac ccggtcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag 87960
ccaccgcgc caaccagaag ttgtgtttg atgtcactgt tgtttacca atttaaaaga 88020

aaatgaatat ttttaaagga aaagaaaaaa gttatcacac tatgtgatga aatttgtatc	88080
tatgggtggt tatttgctac ttggtaaata attaaagcct gtactgggta cttttccttt	88140
agcagctgac aacaaataaa catctcacc tcacacctta tacactttac tccatgggtc	88200
attttcagta ttattttgta cttctcttgc ttcatacatc tattgcctgg caaaattcca	88260
accagattt aatcctgctt tccatctata cctgcctac acctgagagt tcaatgttac	88320
tgtggaaaat gcacactgtg gtgacttggt tcactttaaa tgcatgggcc ctaacctcac	88380
tgagccattt attagtaatg attggcaact ctccatattt cttgaatcca ctcactttcc	88440
tagtctcctg gacaactatg tgacaactcc tctatcctca agcctccaac aattacttct	88500
cataccctaa ctctgcgcag ataacctttt ttctatttc actgcaaaaa gccagaagt	88560
aatcaaaagt gaatctacaa gcttcacca ccacatctac tcctcccagt ctcagtgacc	88620
atatggtttg ctttcttct gttaacagag agcttctatc aaagatgaac ctctccactt	88680
ggcactttat ttccctcttg cataattcaag gacattagct cagcaatttt ctttcttct	88740
cctttcttgc attatttatt ttctccctcc accagaagtt gtcaccccaa cttctattag	88800
aatgacttag gaagtgcagg cctcaaacct ttttttttt tttttacag tetacctta	88860
ttagcactcc ctgctcctat tttaggaatc caggctttta cgctaacagt tacaaattaa	88920
gccacaagct ttgtaagtat ttgctgtgc tctagctgct agtgggtttt tggaaaatca	88980
gtatctgatg ggcatttgaa tacatttgc cttgtggctt taaacaatgt ctgtacaata	89040
aaaacttgag aatttatctc ctctgaattc tagacatttc tattcaacta cctagctggc	89100
atttccactt gcatgcctta aaggccctca atcttatctg tactgaatcg atcaccccc	89160
taactgcctc atccgtcagt tatcccatc gcagttgggtg acattccatc ctttggttgc	89220
ttgggttaaa aaatgttgga gtcccccttg actcctttct ttctctcatt tcccaaagcc	89280
aattctttgg caaatagtaa ccatitatca cattttccac tgctactgtt ctggtccaag	89340
ccaccatctt catcacttg gattattgca aagacctta cctgttctat atgcttttat	89400
atgtgctcat ttttctcct tcaccctat ttgctttca gcacagtata tcattctatg	89460
catctactca aagccttcta atgccttccc atttcatgat ggctataaa gccctttgtg	89520
atctggttcc ctgaaatcct tgacttcatt tgggcagatg tttctgctat aacgtatatt	89580
atgtgttctg taaaactttt tggctcgcaa gatgtacttt gaaaaataac aggtcttatg	89640
gtaaaattac gattggaata gaacactcat atcttataca acataaaaaa ctgtagcaat	89700
aaccaaagca ataatagata ccttgggaga taacaggaag gcaggcagct cagattgact	89760
gaaggcgact caaggaatat taaaaatgca caaaaacagt agcatggaga tgccggctgg	89820
ggagctgaga tgagacagat gaatggagct ctgagccaga gggcctacca caaaagtgg	89880

cataggaaga agttcagcct gccttgagca gatagctttg cctggaggga gagggcgat	89940
ttcttgggag acacctctgg gtgcaggcgc tcatctttaa ttccttaag agagctgaaa	90000
tcactgcagt ctgtgcagca gccaaattca gggatttttc ctttcctgct aagggtataa	90060
ttctgttctt gctattctta ctccctctgc ctaagaaaaa tcttgtttcc atgtaatacc	90120
aatattatcc cactatttac cagtagcata tgagctgctt gctgttacag aaacacatgc	90180
tgtaatagaa cagactgcac tccttgggtc atctttgtta tttcccatgt gtcaggtgag	90240
caccacctt gtgacttttg ctactggtct ttcctgcct ggaatgctt cctccagaa	90300
gtcctcacgg atttcttctt ctatttcagt tctttattha aaaatatttt tcatagtttg	90360
aacctctcta accagctgat taaaagaac aacaccaccc caacaacgtt ctctacttta	90420
catcatagtt taattttctc catagtattt atcatcatct gatatattat aatactcatg	90480
tattggctga accacatcca taagtattaa gatccgtgag ggcaagactt gtgggttttt	90540
aaacttgttt tctccttttg tttttctcta ttatatcttt agtgtctgga ataaggttca	90600
gcacatacaa ggcatttact aaatgttgaa tgaatgaatg aatgaagctc aagctccatc	90660
tacaaacagt cctctgtttt ttgttttttg ttgtttgtt tgtttttgt tttgtttagc	90720
tgttatctgg ctgtttttta ttagataata atttgtcttc ctttacttac tgattttgtt	90780
tatgtgtttg cagggtgtgtg tgtgtgtgtt tgtgtgaaag aggagaatga cttttatcaa	90840
acctggtttt atgtcttctt taggatgcat cagagtttca tgcgtttcac actacccttc	90900
gggttattca gacatttaaa gtcttaatat ttcagcaata agtcttaat atttctggcc	90960
tggaaaaata ctgtgatatg ggttgaattc atctttttgc acccctctat catcataacc	91020
actccctgct cccattctag gaatccaagc tcttatgcta acaattaaaa attaatcca	91080
cagactgcag atagacccta cgcttgagct gccggtgggt tgcgaaaaa ttaatatgtg	91140
atggaaattt gaattaatg cctctttacc cctaccaat cctgtgtat ggtcaaaaaa	91200
taggacattc caatactcca cagtatggc cacagtctg gtttgtctg atgttataaa	91260
ggagcaggaa gatggtaatg aactccctct ggtgctggac aaggcttcac aagggtgctg	91320
atgaaaacaa tggagaaaaa tggactcagg ggttctcaag gcagagaatg gtgggggat	91380
ccaggaatcc acatattcaa agacacaaag aagtacagat ttctgaggtg ttcaggaat	91440
ggtgattcat taggtatggg gctgggggtg gggcacaggg taggcagagg agagagcagt	91500
aggtgtatat gccatgaaga ttttgaatc gatccaacta tacagctatc aaaggttttt	91560
ggtgatacaa ccagattcgt cttctcactc cttaccttc tcacctgac cctccctggc	91620

ttttccaaac tgicaactat aaggctgtgt gaccagagag catgcccctg tccccagtac	91680
tcagataagt gcctgacata tataatatata catagacaac ctacttgttt atgtgtctga	91740
acaaactatc aatattcatt tctgcatttt cttttcagca atgcttacac tgtcttcaaa	91800
tcctttaggg cctacactt gactatcagg ctgcctattg aaaactaact ttacaggttg	91860
ttcattgggt accatgatgg cacaagtaac cattcagtaa cttttttttt ttttttaact	91920
agaattgaaa gctttgatcc attctctttt tctggctcga tttcccttct accagatctg	91980
attcatgggt caacttttgg tggcatcacc ccttaatcca gcaacatttt tgtataccct	92040
gaggttatta ctttgatgtc ctgaacttat ggctctgggg gatatttttt taaaggggtc	92100
agagaaataa ggttgaatta gagagattct tagaagtta tgattaaaac actatcccct	92160
ctgatctgag tcccagctct gccattgaca ggttgtgtat cattagcaat agcaagctac	92220
ttcacatttc tgaatctcag ttgattgagc aaaatttaga taatcaaaga ctactggaga	92280
tgtgatgctt tgacacaaag aaatctacct ctttggtgaa atttcaattg ttaggagca	92340
gttatttggg agaaaagtgc cctctcacct tcttaaatca tctcctaggg ctataatagg	92400
aaatacgcag cttttgtcga gaacccaaat gacattgtgg attatccagc tctagtcttc	92460
tctctcccat atagaggccg gttatctttg tcacttcaca gctcattagc agccccactc	92520
agggccatgg agaggaaata gatgagatga agcttaaata tgtcacattg gttatttctt	92580
agcagctctg ataaaaggct tagcaggggc caggcgcggt actgtacgtc tgtaatccca	92640
gcactttggg aggccgaggt gggccgatca cctgaggagt tccagcccag cctgaccaac	92700
atggagaaac cttgtcgcta ctgaaaatac aaaattagcc aggcgtggtg gtgcatgcct	92760
gtaatccag ctactcggga tgctgaggca ggagaatcgc ttgaactcgg gaggcggagg	92820
ttgtggtgag ccaagatcgc gccattgcac tccagtctgg gcaacaaaag caaaactccg	92880
tctcaaaaaa aaaaagcttc agcaggggtga ggttaaaact caaataaaga ggtctgagga	92940
ttatctgtga tgttagctca tgtgtgttac ctctctgtct tcccttcttt gttcttattt	93000
ctagggatta gttgactgca aacattaatg ggttaaatat aaaaatgact gcaaacatta	93060
atgggttaaa tataaaaaat cttttctatc ctgaaggtct ttgaaaaat gattttatta	93120
cttactggaa aagaaaaata aaacaaagct tgcttcaccc agaatttatt tttcttcta	93180
gttaaaatga gcaacttctt taaccagaac tgaccttgaa gacaaatggc taaaataaaa	93240
catttgctga attcactggg cgcatcttac aagtaatttt tggattctgc attgactacc	93300
tacaagtgcc ttctgggtgc aagtccacag gcaagatttg ttctgcaaat cttccatgac	93360
caaggtcacc tctttggatt ggcagacca gggagtccat attgggaaga taaattcaca	93420
cttccccct tgttagatc tccagccttg ctctctgat aaccaggtct ctcttctgtc	93480

ctattataat ttatgacctt tgaaggtta cttatatctg gggctattca aactcccagc	93540
tatctatgac catatgcata aatggttcta gatttaaaaa aaaaaagaag ctattcagag	93600
atattgggat accctataac caatataaat gggtaattca gcagaaccag atgctggggt	93660
tgagaaatag atgtggacaa ttggggcagg gcctaagaaa gatcggaggc aaagacagtg	93720
actagatggg gagctctgat aaggtaatgc ccaggcctgt gcttgggaatt ctgccacagt	93780
ggggacatta gtgggggtct gtagtcattg cagggtgaga ggaggataga aagaaaagat	93840
tgtgtgaagg tcagtgaag gtcccccatt tcattgctaa gagaactatg tatgcacgtt	93900
ttcctgtgtt tagtctcaca cataattgta cctttaagaa ctgacacac actgcatttc	93960
cctggcagtt ttggcatct cagatgagga agagtgatgg gcgacaggtg atggtgacaa	94020
ctattaataa gatctgaaag taaacagtct catgaaaggt ggccaggaga gggcagtcac	94080
cttttatcag gagcacagac tgaatttgca aagggtactt aagctacaag actataaagc	94140
atgatgcagg cttaaccaaa atgcagtgtc ttgagcatag tagactctta gtgtatgttt	94200
gctaaatata ccttagctgc tgctgttccc cagagctcat cagagtcca tagaaacctg	94260
gtcccttcca gaaaaccaa gaatgactaa agaaaagtga ttgcaaatcc agaaagcagc	94320
tttgccctac tgggttgtaa cagcaggatt ttcttttctt tgtagtttat ttggccttag	94380
gctagtgtct ctttcatgaa gacagctact atttacaatt gttgttaaca tgttttctt	94440
ttttcatctc ccaatatact ctcttctgt cgtaaacac agtcaattta ccaatggaat	94500
ctgctttata agtcctgca ttttctttt ccacagatgg gattaatgcc attatgttct	94560
atgtcatcca catagtcttg gcttctaggc accaaggtgt tgttctagag gaaagaagag	94620
taatggtcga cacaggcagg ctgagggtca acctaagat ttcattgcatt tagtggtaat	94680
tcttaattaa gatcccaatt ttattctgtt ggatttagtc tataaccgc tgaatatcat	94740
tcttgaatta aactgggtg gatataaaag cagaaagcca aggactttgc actgttctca	94800
gctgtagctg ttattttagc tggagaaaat ttagtgggtg gtccaacctt cataaccagg	94860
aagaataaaa tagagggtga aaggccttgg tggaaggagg gcagtagcaa ctttccatt	94920
tcttcagttt tatgcagcc tatgaaatta gttccttagg tatgttgatc ttgtaggagc	94980
tagtatatta acatttgctc catcaagttg ttgggtttaa atctaagaat aagccactg	95040
aaaactattc ctaatttggtg aaacgaataa caataataga tgtaataga aacaaagact	95100
tcatttggtt agttttttaga gggggcacag agaatgtagt aacataataa gttagatttt	95160
tgttgtttcc ttttcttag ttctttgtag tctttataat ctctaattgg catttgctcc	95220
tgacttttct cagtgtactt ccacatggaa gagacaaaag tctcaaagct ggtgtagaaa	95280
aaccttaat aaattgcca ttaattagcc accttgattt ccacctttaa agcagttaat	95340

tgaagtaaga atttgttaga tttttctcaa gcatagcaga aattaagatt aatttcttag	95400
gigtcatgtgc tacttgccta cttaaaccac cagttcatct ttatcataaa tacttaagcc	95460
aaaagtcaca ttagaggcaa tatggcacag tgatttgga ccccgagtc aggtgagctg	95520
gttgaaatcc tggcttggt acttcccagc tatgtgatcc tgggcttcag ggttcccttt	95580
tgcaaatga catgattgct gagctgcttc ttagggttgt gtgtggctcc ggtaagataa	95640
tacaggaaaa gagctgaaag cagtatctga cctggagag aaagtaggga agagacaata	95700
gaggaaagag gacaaggaag tgggagatga agagaaagt caagaaggaa agtggaagaa	95760
tctcaaatag aaagttaatt ttcagttttt cctgagaaga gatatataga catcttcattg	95820
tggcttttga gagccttga gcccatcagc aagacggttg gaaattatac tgaaacagaa	95880
gigttagacct atgtgactta tgtcctggcc agttgcctca tgtcctctgt ggtcaggttg	95940
atctctactg gcactgtcaa aagatttttt atggacagct ggttggggta aactttgaaa	96000
cctgattgtt tgcacttgag tgccagagt tgtaattatt taccggtgtt cactaaggat	96060
gtcagtgtag atttttaggg ggagaaaaaa cttaaattta aaatttgag gcatcttttt	96120
cagtctgcct gccctggtgt ttgttataac acttagtttg gcatgtaaca gctgaagcta	96180
ctggttaaat cattaagcat ttattatttt aaaactcctc tttcaaagc aaaaaataac	96240
tatcatgttg aagtctttc ctctaagaat gacatttact gtgagtttta taccaatgga	96300
ctaattggag ggttgagaaa ataaattttg gaaagacaac aataacttca gaattttcct	96360
tggatggagg tttccttttt aaaacctgaa ctgagcttta tcaaaacagt aactgaactt	96420
tgaaacgaaa caagagtgt gaattgaaag ctccaggaag gcagggatgt gtctgtgttg	96480
tttatgacta taacctctgg gcctaaatca gtacctatcc catggtaggc actcggtaaa	96540
tactgaagga atgagtacag tatgaaaatt agcatggctg atccttgga aaaatataag	96600
tcaaaaggga atagcatgca tgtgtaacta aaacatcagt ccacatgctt gaaatgtcat	96660
cactttttta tggtcaggac ctgttttttt ctgctccaat taaagaagaa aattgtaatg	96720
tgaaagaagc aagaagtga gtatttggtt ttcattgtgt ttgacatctg cagtaagttt	96780
aaaataaatt tctaaatctt attgtattga aattgtatga gtttcttaag tggattattt	96840
cattcagact taaagtgaag ttaggttgct gtcactcata gtggactttt tttttttgg	96900
cattatataa acaacatgct tcttggtgt gtcttgtat tacaaaagct tgcgtgtttt	96960
ctcttgatgc tggccctgt ctgttgccat tgagggtct aaggacaaa tgaggcttg	97020
tttcttctt gatattcttt tgaccagttt agaatatgcc aggtccattc acacaactaa	97080

gcggctcagt tcctcagtt ccctggcttt ctcataatag attgttatct atgagcttga	97140
agtttagaca tgaaaaagaa tggttgtaat cctcttcctt ctctcaccct cttccctttt	97200
tttcttaagt tagccttttg aattcatgat tctaataatt aatatatatt attatataat	97260
atagtatata ttcataataa tgattaatga tagtattaat aattctgtgt gtgtgtgggc	97320
agctactcat acagaggaaa acagattgat tagtggaat tacattaatt tcataacttc	97380
ttattaaaag agtttgtgtg tgtgtgttg gttgtttgtt cctttgcaa ctcaacatgg	97440
tcttcttgag gtgtagggaa aacatatgct taggaaacag agccttcttt tctccttttg	97500
glatggaaga catatgcaaa aagaatgaag gaactaattg tctctagcca gggctctgca	97560
aaaatagtac tggtagagaa aaagctctaa aagaagtaaa agtttatagt gctttctcct	97620
ggcagagtta acctcatctt catcagcttt tcccctgcct cagagaggca gttttggaat	97680
gaccaagca gagtgccaa cctctctgtt cagagttagc gagcatttgg atcactctct	97740
ctctctgcct cagtatgagt ggaatattgc atgaccattt ctgatttctg ccatgagcgc	97800
actcggccta gatgaataaa tctccttga agaaggcggg gcattttggc attcacaaga	97860
aaccatgttg atatctgac cteccactgg agaaatgtgg caaagtgaga aagactcact	97920
ctttgggact ccaaaaatgt aaacacaagt aagcatgcaa gctgaagaag tcacttgaag	97980
tagaaaaaa aagtgttaaa ctctctgtta gtcatgtgac ttttcttgg tattcgagag	98040
ccaggaggct cttgtggtct aatctggaaa gagtgcctaa tcgctgtgtc accttggcaa	98100
attggttgat ctccctgtgc tggagtgttt agtccagctg ctggatggga tgaaagcaag	98160
acctcactga aaccagatgc tgtctctctg aaaagatttc agcaataaat aatatcgtat	98220
atactttgtt cctggcagca aatactgaac tgcataacc ctctgttttc acttgcttct	98280
aaatttctgg aaatatctcc tttgggcttg aattttcca tgcttgcctt cagcccaaaa	98340
ctttttggaa agtttgacca aaatttcaact tagctgtttt tctgaatta tgggagaata	98400
agggcaatgc attgtttttc agctcataaa ttctcathtt tccattatt cctcagaaaa	98460
atagctgcta catttaaagt gtttagaact agtaaaagaa tcttggtatg gtaagaata	98520
ctggcagaag acaaatttaa gtctctcagt atttcttct aactttaaac atgactgcac	98580
acaatcaggg cacacataaa aagctctgat gtagttttat agatggccaa agagaagatt	98640
ctgcaaatc tctcagtaac tcatcccaag ttaccaagag gcaactttag ctaccatcag	98700
ttgttacctt tcicaaccac ttgctctgtc tgtggatctg atttctaaaa aaatgcatg	98760
gttatatgtt ggcattgacc ccttatctac attttaaata aagttgacca tttcttttag	98820
gtagccttca tgtgtgatga cctcagtcac atctgctgac ctactagact caaaattcct	98880
ttacagcagg gcctaggctc gtctacctca ccattgacac tgtagtgctc agcagggtat	98940

gacacatgta gtaaaaactg attgttgaat gaattaaatg aacataagta cagttgtttt	99000
tgctgcaatt tgttcattga tttgtccact aagacatgca tgcatgtatt cagttagtat	99060
cactgagtct ctactttatg ccaggtattg gtatgaatgt tgtgaatatt tctttgcttt	99120
gatggataac acagaagttt tgctgataca caacaaaata attatattat ttgagtacaa	99180
ttactatgcc tatagttgga atattagtcc aatatagcta aaggcaatcc cagggaattt	99240
atcacttact gagcgtccat gatgtgcctg gccctgtgtt aggtactgag aagagatcaa	99300
ttagacagtt tctgcaggaa gtcacacata ggtaaacagt gccaagacaa atcctaaagt	99360
acctattata caaggggaac tataataaag agccaggtga gttgaaggca ggagaggtat	99420
cattgtacca caagatacct tgtgatcttg tgtaaatccc ctgaacaatc aggaaaagct	99480
ttatggcata gccttatggg cagagatctc atggggacag gcagttagtt gcaatgcctt	99540
ttatagccac atccttcact ccttaaccct gcactgtctg ccattcatc tctctgtgct	99600
ttcagccttg agaagctggc caaatttctc aggactggaa aataaactgg aatgacactc	99660
aggcacttga tatcaagatt attagggcca tgattgtgtt taagacccta agacctcttg	99720
atgcttttac aagaatgggt actttttttg tcctgtttt cttcttttgc cccaagtctc	99780
aagagcatgt tacagcagca gtataagcat acacaatcaa aggtgattga agtgaggaca	99840
actggctcaa tgagctccag ccacttcaac tctctccta gtcctgtcc ccttgcccgg	99900
aatgcttca cctcagactt tgacatagca ggcttctttt tgtcattcag atctcagctc	99960
aactgcaagg atttctctga cctgaagtta catatgtgtc accccttctg gtctccgttg	100020
ctctctatca catcacctat tggactacct ttatagcatt tatctccacc tgattgtgtc	100080
cttttactg tttttcttta aactttttat tgtaatttt ctttactag atgccagttc	100140
catgaagtag gaaaccttta ccactggctt tgagtgtctt tgaaagtga cgtgtgcaat	100200
aggcactcaa aaatgtttat ggaatgatca gctggatgcg tatatggcaa gtggcgagaa	100260
gccaaggga taggacaaga gtcctattgt gctccttgcc tgaagaaaac ctcttgcaag	100320
aatcataggc tgttcttgag ggtgcctttg ccttggtatc gccaaaaatt cttctgtttc	100380
ttttgtgtga aaattttccc ctcatcacaca gcaatgggca ctaagaatgc atatatccag	100440
acttttcagg ttacaggatg gcatctcaga tatagtcttc ctttgatcta tatactatga	100500
agccataatt gcttagccag tatctttttc aggatttact ccatatttct tattctaggc	100560
ctttcaggtg gcagctgcac tggctttcag atataattta gaatttagtt tcggatttgt	100620
aaagctactc atgctgcaga tcttctctga aacatttctg tcacatttta gaaagcttta	100680
cattttcacc tgctaacgat ttctatctgc caaagagccc atctactta aaagcagatc	100740
actgaagcca cacttggcac atattacttt ggcttatttt cttttgattt ttttgctttg	100800

ctgggattac ttatttatga agaaagagag aatattgact tcttatttta gaagagagga 100860

tattacttgg gttgagagtt ctagttatat aaaatgtatt tatctaagtt gttaaactata 100920

tcaaaaatgg agcagtcaat ctttggaaat agttcagggt gaaatgtttt tagcatgttc 100980

acataattctc ttigtctgttt ttaaataatt tggcaaagct tatttgcatt tcccaaatta 101040

acaattttgg ccaagaggaa aagctaaagt gttgggttttt ctacagctcaa ctttttgggt 101100

gtaattaatt tataagcaag attttatgaa gggagaacag ataggacctt tctacaaagt 101160

ccctgagcca aaataaacac cccattgttc catcgttttg tattgcacat aggaaaacat 101220

ccatccctat cattattctg ttaaagggtac acagattacc agatttgtaa ttttaaaaaa 101280

ggccatttgt tgattgagcc actttgcgta taaagggtgg tatatgttgc ctgccgaatt 101340

tctgtacaag aaaaaaatca tataatcaaaa aaatttttct cattcatcat ataagaaatt 101400

tatgcatttt agtatgtacc agaagaaatg gctttggcat tttctgtttt tagcagtctg 101460

ttgaaatttc ttcatataag acattttctg tttgaagggt aaaatgacca tataaataca 101520

gattaattca gttttaatag gtgcacttc ctgtcattta ccactttctc tcctcaatat 101580

cagctacagt gatcaacata tatttagcag tgaactgat atattctgtt tatcttcaaa 101640

tcataagctt ttgttttaaa tacaaggaa aatcttatac ctctgatttt aatatgacaa 101700

atcaaaaagt ccacacaaa cteccaactc atcccaaaaa agagattgct atctactcat 101760

cactgttctc tgcttctaag atttgtttcc cttggggtta ctgtttgagc aacttttctt 101820

acttccaaga ttgtttttgt ggttttaaga aagaatctga attccaagat tatttttctg 101880

gttttaagaa agagtctgaa aatctagaga ttacttacct tgtggtgagg tggttgtcta 101940

tgcttctgtt caacaaaggc ctcatgtact gaatggaaaa aaagcatcag gacctataat 102000

tttctaggca ttatgcaaga taatagagga gacaaaaatg atgtcttgct tcaaagtctt 102060

agatctattt ccttttgggg gttgaggaat gagaaagaga tttttagatg aaaaacagga 102120

agcccaatga ggacgtgtgg caatagtcc taaaatgagc aaagagataa atttactctt 102180

ttatatgatt acaacaaat cacacactgg tgagtttcaa aacagtagtt ttcatttaga 102240

aagcaaatta agtgaataa ttcaactgag tttcactgca atgggattca ttctagatgg 102300

ttcaactctg gaattagaaa caatatctaa ggatgttgct gatagtagtc agcagataaa 102360

taccagtaag tcgtatacag gtatacatca ttttattgtg atttgcttta ttgtgttttg 102420

tagataattg tgtttttaca aattgaaggt ttgttgcaac cctgtaacga gcaagtcttc 102480

tggctccatt tttccaatga cttgtgtca ttttgagtct ctgtgttaca tatttgtaat 102540

ccttgcaatg tticaaactt ttttattatt attatatctg ttttggatgat ctgtgatgag 102600
 tgacgtttga tgctattatt atgttgtttt ggcacaccat gaattgcacc catataaggt 102660
 ggggaactta atcactaaat gttgtgtgtg tttctgactgc ttactgaat ggctcttccc 102720
 ctatctctct cctctctctc tggcttccct attccctgaa acacaacaat attgaaatta 102780
 ggagcgtaa taatgttaca atgacctcta cgtgtctgat atggtttggt tgtgtcccca 102840
 accaaatctc aacttgaatt gtatttccca gaatttccat gtgttatggg aggcacccag 102900
 ggggtggtaa ttgaatcatg ggagccagtc tttcccatgc tatctcatg attgtgagta 102960

 agtctcacta gatctgatgg gtttatcagg ggtttccact tttgcttctt cctcattttt 103020
 ctcttgccac caccatgtaa aaaggccctt ttgccccag ccatgattct gaggcctccc 103080
 aaggcatgtg gaactgtaag tccattaaa gctatttttg tttccagttt ctggtacgtc 103140
 tttatctgca gcatgaaaaa aaactaatac agtaaatggg taccagtaga gtgggtattt 103200
 gctgaaaaga taccaaaaa tgtggaagtg actttggaac tgggttaactg gcagagtttg 103260
 gaagagtttg gagggtcag aagaagacag gaaaatgtgg gaaagtttg aacttcctag 103320
 ggacttattg aataacttig acccaacagc ctgataacga tatggacaat aaagtccagg 103380

 ctgaggtggt ttcagatgga gatgaggaac ttgttgggaa ctggagaaaa tatgactctt 103440
 gttatgtttt agcaaaaaga ctggcagcat ttgtccctag agattcatgg aactttgaaa 103500
 gtgagagatg atttaggta actggcagaa gaaatttcta aacaacaaag cattcaagag 103560
 gtgaatgctt ggggtgccatt aaaagcattt cattgtgaaa gggaaacaga gcataaaagt 103620
 tcagaaaatt tgcagcatga caatgcagta gaaaaggaaa acccattttt tgaggagaaa 103680
 ttcaagccgg ctgcagaaat ttgcatgagt agcaaggagc ctaatgttaa tcccctagac 103740
 catggggaaa atgtctccag gccatgtcgg agaccttcat ggcagacctc ccatcacaga 103800

 cccagaggcc caggaggaaa aattgttttt ctgggccagg cccagggtcc ctgtgctgta 103860
 tgcagcctaa ggacttggtg ctctatgtcc cacctgtccc agctgtggct gaaaagggcc 103920
 aacacagagc tcaggctgtg gcttcagagg gtggaagccc caagccttgg cagcttccat 103980
 atggtattga gcctgtgggt gcacaaaagt caagaactga ggtttgggaa cctccgccta 104040
 gatttcggaa gatgtacgga aatgcctgga tgcccaggca aaagtttgct gcagagtgg 104100
 ggccctcatg gagaacctgt gctagggcag tgcagaaagg aaatgtgggg tcagagcccc 104160
 cacacagagt cctgtctggg gcactgccta gtgaagctgt gagaagaggg cactgtcct 104220

 ccagacccca gaatggtaga tccaccaaca gcttgactg tgctgctgga aaagccgcag 104280
 tcaactcaat ccagcccatg aaagcagaca ggaggagac tgtactctgc aaagcctcag 104340
 agtagagccg cccaagacca tgggaacca cctcttccat cagcgtgacc tggatgtgag 104400

acatggagtc aaaggagatc atttttgagc tttaaagttt gactgccctg cggcatttca 104460
 gacttgcatg gaccctglaa tcctaatacct attgttttgt ccaatttctt ccatttggaa 104520
 cagctgtatt tacccaatac ctgtttgtatc taggaagtaa ctagcttgct tctgatttta 104580
 caggcttata ggcagaaaaag atttgccttg tctaaggtaa gactttggac tgtggacttt 104640

 tgggttaatg ctgaaatgaa ttaagacttt gggggactgc tgagaaggca ttattggttt 104700
 taaaatgtga agacatgaga tttggagggg ccagggccag aatgatatgg tttggctgtg 104760
 tccccacca aatctcacct tgaattgtat ctcccagaat tcccacaggt tgtgggaggg 104820
 acccaggggg aggttaattga atcatggggg ccagtctttc ctgtgctgtt ctcatgatag 104880
 tgcataagtc tctgagatc tgaggggttt atcagagggt tctgctttcg cttcttcctc 104940
 atttttctct tgccgccacc atgtaagaag agtcttttgc ctccctgcat gatttggagg 105000
 gctcccatc atgtggaact gtaagtccaa ttaaacctct tttgtttcc agtttcagat 105060

 atgtctttat cagcagcatg aaaacaaact aatacagtgt ccaagggaaa ggaaaagtca 105120
 catgtctctc actttaaat aattaagctt agtgaggaag gcatgttgaa agccaatata 105180
 ggctaaaagc taggcctctt gcaccaaaaga gttatccaag ttgtgaatgc aaaggaaaag 105240
 ttattgaagg aaattaaaag tctactccag tgaatacata agttattaaa aaaaaaaaag 105300
 tgacacagcc ttagtgctga tatggagaaa gtttgagtgg tctggataga aaatcaaacc 105360
 agccacaaca ttttcttaag ccaaagccta atccagagca aggcctgac tctcttcagt 105420
 tttatgtaag ctgagagaga aagctacaga agaaatgttg gaagctagca gaggttgga 105480

 atttaagaag ccactgtgt aataacataa aagtacaaga tgaaccagca ggtgctaatt 105540
 tagaaggctc agaaagttat ccagaagata tagctaagat cagtatgaa gattactaaa 105600
 caacagattt tcagtataga taaaatagcc ttctattgga agaatacgtc aatagaagat 105660
 ctaagacttt catagttaga aagaaaaagt caatgctggg ctttaagact tcaaaacttc 105720
 aaagggaagg ctgaccttt ttttatgagt tgatgaagtt ggtgacttta agttgaagcc 105780
 attctccca gccttgctag agaaaccaa agtcaaattc aggaataca gagaaccct 105840
 gcaagattct acacaagaag atcatacccc agacacataa tcacagatt ttccaaggtc 105900

 aaaaataaag aaagaatgtt aaaatcagct agagagcaag ggcaggctac ctacaaaagg 105960
 aaccccatcg ggccaacaac agacctctca gctaaaaccc tataagccag aagagattgg 106020
 gggcctatat tcaacattct taaagaaaca aatcttcaac caagaatttc atatccagct 106080
 gaactaagtt tcctatgtga aggagaaaga agattcagag aagcaaatgt tgtgggagtt 106140
 tgtagtacc agacctcct tataagagat ctgaaagga gcaactaata tagaaaggaa 106200
 agacagctac catctaatac taaaacacac ttaatacac agaccagtga cactataaag 106260

caaccacaaa agcaagccag cataaccagc taacaacaca atgacactat caagttcaca 106320

catatcaata ctaaccctga atgtaaatgg gctaaatgcc tcacttaaaa ggcacagagt 106380

ggcaagctgg ataaaaaaga aagacccaat ggtatcctgt cttcaataga cccatctcac 106440

atagcctcaa aataaagggg tggaggaaaa tctaccaggc aaatggaaaa caggaaaaag 106500

caggggttgc aatcctaatt tcagacaaac agactttaaa ccaacaaaga tcaaaaaaga 106560

caaagaaggg cattacataa tggtaaacgg ttcaattcaa caagaagacc taactaccct 106620

aaatgtatat gtaccaaca caagagcact gtattcataa ggcaaggtct tagataccta 106680

caaagagaca tagactccct cacaatatta gtgggagact tcaacactcc actgacagta 106740

ttagatcatc aaggcagaaa attaacaaag acatttagga cctgaactca acattggact 106800

aaatggatct gatagacctt tacagaactc tccacctaaa aataacaaaa tataattctt 106860

tctcatcacc acgtggcaca tactctaaga ttgatcacat aattggaaac aaaacaatcc 106920

tcagcaaatg caaaagagct gaaatcatac aatttcaaaa atcagagggc ctttaagaat 106980

tatgctaaat ctactctgtc tatactctat aaatggaaca caatacatgt gtaatagtag 107040

acctgtttac agtatggctt gctgaatatt ttaaggccac agttgagacc tcctgcacag 107100

aaaaaaaaga tttttttcta aatattagtc ctcatagaga aagcaccag tgaccaaagg 107160

gctctgatgg agatgtacaa ggaggttaat gtagttttcg tgccgtttaa cacaatgtcc 107220

attctgcagc ctatgtatca aggagtaatt ttggccttta agtcttatta ttttaagaaat 107280

acatcttgta agcctatagt tgccatagat agtcattctt ctgatggatc taagaaaaat 107340

acattaaaaa ctttatggaa aggatttacc atcctagata ccattaaaaa catttatgat 107400

tcataaggagg aggtcaaaat atcaacctta acagcagttt agaagaagtt gattccaatt 107460

ctcatagatt actttgaatt gattcaagac ttcagtggag aaagccgctg caagtgtagt 107520

ggaaatagca agaaaacttg aattagaagt ggagcctgaa gatgtgactg aattgctaca 107580

gtctcatgat aaaacttgaa cagatgagga atcacttctt atggatgaac aaaaaaatag 107640

tttcttgaga tggaatctac tctgggtgaa gatgcatga acactgttga aatggcaaaa 107700

gatttagaat atgacataaa cttagttagt aaagcagcag ccagatttga gaagattgac 107760

tccaatttta aaagaagttc tgtgggtaaa atgctgtcaa ggagtatcac atgtacaca 107820

gaaatctttt atgaaaggaa gaatcaatca gtgtgtcaaa ctttactgtt gccttatttt 107880

aagaaattat cacagccacc ccagacttca gcaaccacca ccatgatcac tcagaaggtg 107940

tcaacattga gacaagactc tccaccggca aaaagattat gactcactaa aggctcagat 108000

gatgattagc attttttagca ataaagtatt tttaaattaa agtatataca ttgtgctctt 108060
tttagacata atgctcttgc acacttacta gactacaaca gattatacac gtaacttttt 108120
tttttttttt tgagacagag tcttgcctcg tagcccagtc tgggtgtgcag tgggtgcaatc 108180
ttggctcact gcaagctctg cctcccggtt tcacgccatt ctctgcctc agcctcccga 108240
gtagctggaa ctacagggtc ccaccacaat gccagctaa tttttgtat tttcagtaga 108300
aacggggttt caccatatta gccaggatgg tcttcctc ctgaccacgt gatccacct 108360
cctcagcatc ccaaagtgtt ggtattacag gtgtgagcca ccgcgcctgg ccagacataa 108420

cttttatata cagtaggaaa ccaaaaaatt gtgtggcttg ctttattgag atatttgctt 108480
cattgcagtg gtccggaact gaactgcagt atcttcaagg tatgtctgta ttcaagtta 108540
tattttgaca tacattcttc tttacttgtt aaaatcatgg tcacctcatt attatatgac 108600
tgatcagaat ttgcagggtt gctttgacca tataccattg tttacaact acgcagatgt 108660
ctgagtccta aagggtgaatc tgtctggcca gttctgggtt taacggccta tataaaaagt 108720
agatgttaca caccttgtat aactgaagcg ccctatcacg gacacagctt aactcttggg 108780
tgggtcactt agtctgcttg gttgagggtt cagtgccttt cacatctaca gaaatgtcct 108840

atgtgtctaa ggcaatttta tgaagtaaat ttactcttgt catcctttcc aacctgaaaa 108900
tagaggatat ataattttta gcattccatt attacctagg ggatggctctt cagtcattct 108960
tccctgaatt tattacactg gccctatctt cttcacctga aataagttaa atgtagaatt 109020
agcactaaag agaaatagaa tgaacttctt ccggaatggg aataggaaat gaaagagagt 109080
aaatcagaag tgaatcactt cttttttttt tttttttttt tttttgcttt gcaaactctat 109140
atttttttcc agctttatit aggtatgatc agcaaataaa agttgtatat attcaagggtg 109200
tatgacatga tgatttgata tatgtgtaca ttttataatg atcaccatga tcaaattaat 109260

taacacatcc ttcaccacac agttaccatt tgtgtgtgtg tgtgcaagag gaggtaaggg 109320
agtttaatca tttttgaaca ctagtacaa cataattcaa ttaaaattct gagaaagaag 109380
aaaaattgtc atgcagctgt ttaatttttag aagcattaac tgacaaaatc caagtcttat 109440
gatgaatact cagtcaaat ttcattgaatg aatgggagcc tttacctctg aaattgttgt 109500
catggaagaa aacactaaca ctgtcttaca cagtaattca agttaccaat tgagttaaag 109560
tagcaagatg agccatggtt gtaattgaga atggcaacta tgggtgttctt atctaactctg 109620
ctacctagtt tgcctttttg ctctaaaatg gtgactatgt tagaattcaa agaataaaag 109680

gcctttatcc tttcagggga aatacaagta acaagcttaa tttttttttt ctttaacttg 109740
atgaaactca tttggggctg tggaaattgc tgetagcatt gaacctctta ttaacattca 109800
aggtgtgcca gttttgcaca agctgtgtca tattcagaga tagattgttg gcacaaacta 109860

aggcacttat tctcttgttt ttccacttct ttcaataaga acagataaat atactatttc 109920

tagataagca gttgaaactg ttctgctcat ctcttttgaa taggtttgtg ggggtatcac 109980

tgtatgacat gccgaagaaa tatacaaggg aaatgctccc gcatacattg agatataaat 110040

gaatgcctat tttagaatac gtcatttctt aaaagtaaaa taagttttgg ctgggcgcag 110100

tggtcacgc ctgtaatccc agcacttttg aggccaaggt ggggtgatca cctgaggtea 110160

agagttcaag actagcctcg ccaaaacagt gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa 110220

ttagccagac atggttgtgt gcgcctgtaa tcccagctac tcagaggatg aggcaggaga 110280

attgcttgaa cccaggtgat ggaggttgca gtgagctgag atagcaccat tgcactccag 110340

cctgggcaac agagttagag tccatctcca aaaaaaaac caaaaagtaa aataagtttt 110400

taaagtcact gattctgttt ctaaggaatt ctgagctggg gcttctgagt caattctcga 110460

tggttagaac ttatgagtag cagaaaaaga aaactactat ggattttctc tacaatgatt 110520

tgagacagtg aatggggctt tctggcaggt tagcagttag gaactcagat gaccatagac 110580

ttttttttt ttagagtggg tctcggcttc actctatcac ccaagctgga gtgccgtggt 110640

gtaatcatag ctccctgaag cctcgacctg ggtcaagca atccacagat ttttgaagtt 110700

caccctggat tgttgtgttc tacacagagg ttccaccttt tgctgccttt tatggttact 110760

atattattat tttgatgttt cttaaccagc tgaatcacat tgtagtatat gaaatatgtt 110820

ttggctcttg ttttaatggt tatttgctag cagatttcac aatggcccaa tgaaacaacc 110880

cattcattgc tatttgttgc aattcatggt gactaaacat gactccatgg tacggctcac 110940

caaagtcttg gtttatgtgt gacttccagg ggagagagat tgagaacat ctgttaatca 111000

ttttgtccct aaactagagt ttttcaatgg agtacttggg cagttgaatt agtatgtttc 111060

tcgtaggcta gtgagaaaaa tagctttttt tttttttggc attaatcaga ctgctgaccc 111120

acatctcttg gaatacttgt gacaagatcc agcctgacaa tatcacatat gatattgcttt 111180

tcttcttgga agggacacat tgtggctttt ctctggaatc tgtgaagaaa atgctcctga 111240

gcctagaaac tggaactgag aaagctcttc ctgatcatat aacaataagt ctgtgaggg 111300

tcaacccttg agccatgagg gcagcttgaa ggaacatggg gttgagagtc aagtcacag 111360

aacttctgtt tatttttctg tgtaatatit agggacttgt tatgtttaac tctaggcaaa 111420

ggtatagatt tggaggtctt tgatatagat gatagataga tagatagata gatagatgaa 111480

atatatttta gcatacaaag gaggtacaa tacacactca tgtacctgtc actccaatga 111540

attcatcaaa tgtaaacatt ttccccaaat ctgcttctta gctgttattc gtaaagaaac 111600

aaattgtaca gaaaaatttg aaggcccccg ttttaccttc ccagttctca ttattttctc 111660

tgccacccca gagaaaaaca ctgtcttgca taggtattta tataattctg ttttatactt 111720

tgccactttt actacatata tgaagcatgc ttgttacata catgaacata aaatatacat 111780

gttttactgt aagltgtggaa tgtattctag aatttgctac ttttactaca aatattttat 111840

tttcagaatt tacccttggt attatataac cctagttcat tttttaattg ccatatatta 111900

ctccatctta tgaanaatacc acaattttatt tattcccata ctaacagaa tttgaattga 111960

tacaattttt aattaaaatt aataatgctg aaagaaatgt tctttttata catttcctc 112020

agggtgcatg tgatagagtt cttctcacat atatatcagt gtacttgctg tgtcttagga 112080

tatgtacaat tgcattgcta ttagatatgc caaattgctc tgcaaagtac tcataccagt 112140

ttccactcct accagcaatg aatgagaact ttgtttcgca ggtcattgcc aacacttgat 112200

tattatcaga tttaatttatt tgccagtga tggatgtgaa ttgctctatc actgttttaa 112260

tattcattac ttgtattatt tataacatta ggtatacttt tcatagggcc atttaaat 112320

cctctcatct gaattgccta tttctcctct tcgttgattc ttctattatc ttttctctc 112380

tttattaatt tatagaaatg tatgtgtgat cctaatatgt gtcataatat ctatgttcat 112440

atttcatata taaatataat gaaatacttg tctctgttat atataggttg aaaagttgc 112500

tccctatctg ctgattgcat tttaattttg ttcatggcat cttttaacac acgtgat 112560

taattttgat atagttaata ttttttatta ctctagattt tgagaattgc tcaagaaatg 112620

actttat 112680

actttat 112740

caattttttt tactattgag aatgctttta ttatattata tcttattcta ttctattttt 112800

at 112860

gattctagt caccatcac ccaagcagta tacactgcac catatttggt ttcttttate 112920

cctcatcccc ctccaccct tccccaaag tccccaaatt ccattgtatc attcttatgc 112980

ctttgcatcc tcatagetta gccccacat atcagtgaga acatatcatg ttgggttttc 113040

cattcctgag ttacttcaat tagaataata gtctccagtc tcatccaagt cactgccatt 113100

aattcattcc ttctatggt tgagttagtat tccatcatat atatatagta tatgtatgta 113160

tatatatgta cgtatgtata tatgtatata tgtaagtata tatgtacgta tgtatatatg 113220

tatgtatata tatgtacata tgtatatatg tatgtatata tatgtacata tgtatatatg 113280

tatgtatata tgtacatgtg tatatatgta tatatgtata tatgtacatg tgtatatgtg 113340

tatatatgta tatatgtaca tgtgtatatg tgtatatatg tatatatgta catgtgtata 113400

tgtgtatata tgtatgtata tatgtacatg tgtatatgtg tatatatgta tgtatatatg 113460

tacatgtgta tatgtgtata tatgtatgia tatatgtaca tgtgtatatg tgtatatatg	113520
tatgtatata tgtacatgtg tatatgtgta tatatgtatg tataatgtata catatgtata	113580
tgtgtatata tgtatgtata tatgtacata tgtatatgtg tataatgtata tgtatatata	113640
ctatagtttc tttatccact cggtgattga tgagcatttg gggtgggtcc atgatttttc	113700
aattgcaaat tgtgctgcta taaatgtgtg caagtatctt tttcttataa tgacttcttt	113760
cctctgggta gataccagct agtgagattg ctgaatcaaa tcgtagttct acttttagtt	113820
ctttaaggaa tciccacgct cttttcataa gtggctgtac tagtttacat tcccaccagc	113880
agtgtagaag tgttccctga tcaccgcatt catgccaaca tctactgttt tattattatt	113940
ttttttatta tggccatcct tgcaggagca acatggatc acattgtggt tttgattgca	114000
tttcccttat cattagtgat attgagcatt tttcacata tttcttggcc atttgtatat	114060
cttcttttga gaattgcctt agcccacttt ttgatgagat tgcttgtttt tttattttct	114120
tattgatttg tttgagtttg ttatagattc cagatattag tcccttttca gacgtataga	114180
ttgtgaagat ttttctcta ctctgtgggt tgccattta ctctgctgac tgttcccttt	114240
gctgtccaaa agctctttag ttttaagtcct aactatttat cttttgtttt tatttcattt	114300
gcttttgcgt tcttggatcat gaaatccttg cctaagccaa tgtctagaag agtttttcca	114360
atgttatctt ctagtatttt tatagtttca cgtttttagat ttaagtcctt aatccatcct	114420
gagtagattt tttgtatgag gtaagagatg aggatccagt tttattctcg tatatgtgac	114480
tagccaatta tccaagcacc atttgttgaa aagggtgctt tttcccatct tatgtttttg	114540
tttgctttgt ctaaaatcag ttagctgtaa tatttggatt tatttctggg ttcaatattc	114600
tgttccattg gtctatgtgc ctattttcat accaatacca tgctgttttg gtgactatgg	114660
ccttagagta tagtttgaaa tcaggcagtg tgattcctcc agatttgctt ttttccctta	114720
tttcttgctt tggatatgca ggctcttttt tggttccata agaatttttag aattgttttt	114780
tctaattctg tgaagaatga tgggtgtatt ttgaaggaga aggttttgaa tttgtaggtt	114840
gcttttggca gtgtgatcgt tttcacaata ttgattctac ctatccatga gcatgggatg	114900
tgtttccatt tgtttggta tctacgattt ctttcagcag tgtttttag ttttcttgt	114960
caaggctttt caactctttt gtttaagtata ttctaagta ttttattttt tatttttttg	115020
gcagcaattg taaaaggggt tgagttcttg atttgattct ctgcttggtc gctgctggtg	115080
tatagaagag ctactgattt gtgtacattt atcttgatc tggacatgtt gctgaattct	115140
tttatcagtt ctgggaactt tctggaggat tcttcagggt tttcaagtta aatgatcata	115200
tcatcagcag acagtgacag tttgacttcc tttttacaa tttggatgct ctttatttct	115260
ttctctcatc tgattgctct ggctaggact cccagtacta tgttgaagag gagtggcgag	115320

agtgggcac cttgtctgt cccagtttcc agagggaatg ctttcaactt ttccccattc 115380
 agtattatgt tggttgtggg ttgtcataa atggctttta ttacattgag gtatgccctt 115440
 tgtatgcaa ttttctgag agttttaatc tgaagggat gctggatttt gtcaaatgct 115500
 ttttctgcat cttttgagat gatcatgtga tttttgtttt taattctgtt tatgtgggtg 115560

 atcacattta ttgacttgca tatgttaaac catctctgtg cccctgggat gaaaccact 115620
 tggatcatgt ggattatctt ttgatatgt tgcagattc agttagctag tattttgtta 115680
 aagagttag catctatgtt tatcaaggat atcggtctgt agttttcttt ttgggtatg 115740
 tcctttctg tttttggat tagggtgatg ctggcttcat agaatggatt agggagggtt 115800
 ccctctttct ctatcttggt gaatagcatc aaaaggattg gtatcaattc ttctttgaat 115860
 gtctgggtcaa attctgctgt gaatccatct ggtcctgggc ttttctcgg taagccttta 115920
 attaccattt ccactctact gcttgctatt ggtctgttca ggttatctaa tttttctga 115980

 ttaagctag gagagtgtga ttttctagg aatttatcca tctcttctag gttttctagt 116040
 ttactgtcac aaagggtgtc atagtactct tgaatgatct tttatattc agtgggtgca 116100
 gtgttagtat ccccatcttt gtttctaat gaggttattt ggattttctc tcttctattc 116160
 ttgggttaac ttactaatgg tctattgatt ttatttatct tttaaaataa ccagcttttt 116220
 gttttattta tcatttgat ttttctttt aattttattt agttcttctc tgttcttgg 116280
 tatgtcctct cttctctcg gtttgggttt ggtttgtcct tgtttctcta gttccttgag 116340
 gtttgacctt agaaagtcac tttgtgttct ttcagtcttt ttgacatagg tgttagggct 116400

 atgaacttct ctcttagcac tgcctttgct gtatccaaa ggttttgata ggttgtgtct 116460
 ttactgttgt tcagttcaaa gaatttttta acttccatct tgacttcatt ttgacccaa 116520
 tactcattca ggagtaactt atttagtctc tatgtatttg catggttttg acggttcctt 116580
 ctggagttag tttccaggtt tattcaatgt ggtctgagag agtacttgat ataatttcaa 116640
 ttttcttaaa ttattgagg cttattttat ggcctatcat atggcttatt cttggagaaa 116700
 gttccatgca ctgttgaata gaatgtgtat tctgcagttg ttggatgaaa tgttctgtat 116760
 atatttgta agtccatttg ctccaagtac agtttaaatc cattgtttct ttgttgtctt 116820

 tttgtctgga tgacctgtct agtgcgtgca gtggaatatt gaagtcacca ctattattgt 116880
 gttgctgttt ctctcatttc ttaggtctat tagtaattgt tttataaatt tggaacctcc 116940
 agtgttaggc gcatatatgt ttaggattgt gatattttcc tgttgacaaa ggctttttac 117000
 cattatatag tgcctctgtt tgtctctttt aactgctgtt gcttcaaagt ttgttttgc 117060
 tgatacaaga attgctacc ctgctggctt ttgggtgtcca ttgcatgaa atgccttttt 117120
 ccacctttt actttaagtt tatgtgagtt cttatgtgtt aggtgagtct cctgaaggca 117180

gcagatactt gggttggtgag ttcttatctia ttctgctgtt ctgtatcttt taagtggagc 117240

atttagggca ttacattca atgtcagtat gagatgtgtg gtactgttgc attcatcatg 117300

ctgtttgctg cctgtgtacc ttggtttttt gtttttggtg ttgggttttt aacttgtatt 117360

tttgtttata agtcctatgt gatttaggct ttaaagaggt tctgttttaa tgtttccagg 117420

atttgtttca agatttagag ctcttttag cagctcttgt agtgctggct tggcaggggc 117480

caattctctc agcatttgtt cgtctgaaaa tgactgtatc tttccttcat atatgatgct 117540

tagcttgctg gatagaaaat ttggactaa taattgtttt gtttgaggag gctgaagata 117600

ggggcccaat cttatctagc ttgcagggtt tctgatgaga aatctgctgc taatctgata 117660

gattttcctt tataggttac ccagtgcttt tgcctcacag ctcttagaat tctttctttt 117720

gtcttaactt tagataacct ggtaacaatg tgcctagggtg atgatttctt tgcgatgaat 117780

ttcccagggtg ttctttgtgc ttcttatatt tagatatcta ggtctctagc aaggctgggg 117840

aagttttcct caattattcc ctcaaatatg ttttccaaa cttttagatt tctcttcttc 117900

ctcaggaaca ccaattattc ttaggtttgg tcgtttaaca taatcccaga cttcttgga 117960

cctttgttca tattttctta ttttttctt tgcctttgtt gaattgggtt aattcaaaga 118020

ccttgccttc aagtctgca tttcttctt ctacttgctt aattttattg ctgagacttt 118080

ccagagcggt ttgcatttct ataagcttgt ccaatgttcc ctgaagtttt gatTTTTTTT 118140

ctttatgcta cctatttctt taaattttt tcttttccct gcttgatca tttcgttgta 118200

tcagatttcc ttgcgttggg cttcaccttt ctctagtgcc tccctgatta gcttaataac 118260

taacctcctg aattctttct caggtaaacc agagattttt ttcttggttt ggatccattg 118320

ctagtggact agtattactt ttgggggggtg ttaaagagcc ttgctttgtc atattaccag 118380

agtttgtttt ctggttcctt ctcatcttga agctctgtca gagggaaggt ccagtctga 118440

aggctgttgt tcagattctt ttgtccctta atgtagtact ctcctatatt tctatggat 118500

gtggtttctt gtgagctgag ctgaagtgat tgttatctct cttctgggtc tagccacaca 118560

accagtctac ctggctctga gctggtactg agggttgtct ccacagagtc ctgtgatgtg 118620

aacctctat gggctctctca gccatggata ccagcacagt atttgggtg tctcctgcat 118680

cctgcaggag cagtcactt cttctgttg gtctctcgg gattcctgtt tcattcttga 118740

agtctagatc tttttttga cagtctaacc ctaacacat ttactgagga aactctttt 118800

tttattgtt ctgtaatgcc tctctgttg taaattaaga tccataaat gccttggtat 118860

ttgctagact ttcttttct tctgttgtt taaaattttc tctccaaca agataaaata 118920

ttgtgtaaat attatatgtt tatactaagc atttttatct tgtactgaat aatagtgaga 118980
 atgcttcaaa atttcactgt ttttgctatt aagtatgata ttaagtacgc tattaagtac 119040
 tgtatagggt tttggctgac ttatTTTTgt caggTTaaga aaactgctct ctatttctag 119100
 tttattaaga cagtttatca caagtattag cctataaata atggTTTTtc tgcacattcg 119160
 aataatcatt tgattccac ttttaaatta ttaatgctgt agattatatt gatagatctg 119220
 cctgatatta aactatcctt gcattcttga tctaaatctt acttgaatgg gatgtgttac 119280
 tgtattctct ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctgtatctct ctccctctct 119340

 tcatctctct tctgcaacat cttaaagcat attttggtaa atttgctttt tatagttatt 119400
 gatTTtcaga aatatttctt tgagaagcta aaaatgcaaa ggTTTTattt caccttgttt 119460
 caaatatagt aattatctag gaataagaat tgtccatttt ctacctattg agaatcaaaa 119520
 cattcacaga acataaacct acttgTTtca aatatggtag ttatctagga ataaggattg 119580
 tccattttct acatattgag aaaaaacat tcaaagaaca taagcctaaa acctctcttt 119640
 cttttgtttc taacctacgg gaagcctgtc acttttctaa aagttagat caggctgagc 119700
 ttcactcccc ctccctgggc tctctggtag aatatgccct cccaagtcct ccctagtgtg 119760

 agtccgcccc tgtccccacc catccctct atccaccacc gccccgctc tcaggctgcc 119820
 ctgcagttgt ttcttaatgc agcagaaggc tgcaacaacc aaaaactaca ttgcccatga 119880
 tcaaccatg ccatgtctt tctgcacccc ccagtcagac taccactcc cacaacaacc 119940
 aatatcagt ttcccatatt tcatgcatta tctatccttc tctcaaataa agcagatcta 120000
 gcacatttta attatccttt gtgacagtct ctagtatttt ccttgTTTT tttttttgt 120060
 ctagaattta ctttcatctt ctgattcaca ggaaatttgt tccatattgt ttttttacia 120120
 gcaatatcta gtgaattac ccaccatgtt ttactTTTT cctcaccatt agttcattca 120180

 cctaataaat tcttattgca tgccttgtgt tttctgcta ttgtacatgc ctggaaatat 120240
 aggagtcaac caaatcgtct ctgagctcat gtagttgaca atctagttag agaacagaga 120300
 tgataaacaa gtaaatatat atcaaaaata attgccatgg agaaaaatta agtagtataa 120360
 ggattattat ttatctaggt tgtcaggcaa gagcttacag atgggtgaca ttigaatgca 120420
 tacttgaaag aagtctggga gaaaagtatc ccaggtagag ggaatagcat atactatttg 120480
 ggatcttcaa ggaacatcaa agaggccagt ttgttgagc aggatgagca agaagaacgt 120540
 agtggtaaat ggaggcagag atagtgggtg agagtgggtg tgggaaaaaa tcagatagga 120600

 ctttcagacc actgtaaata cttggtcatt tactctaagt gagataggat accatgacag 120660
 tgtctggaa aaaaaaagg gacatgttct tatTTtagtg agaccaattt ggggtgttggg 120720
 aataaggaga ttcaaaagca aaagcaggta ggccattaag aaactgttat aataatccag 120780

ataaatgttg gtgccttggg taaggagat aaagatggag atggtaagaa gtgatcgcat	120840
tctggatgta atttgaagcg atgtctgaga ggattagtgt atggagtgtt acttatgggg	120900
tatcagtga aagaatagagg aaaggcctga gaatctggaa agatgaaggt gatatttact	120960
gaaatggcct acactcttga atgaatagat taggaagtaa aattgaaagt ctggttatgg	121020
gttttataag tttgagacgc ctataaaaca ttcaaagaaa ttattaaata gtgaactgga	121080
tatatgagcc ttagattcaa gaaagaggtc tggattaaag ttatgatttg gacaacatca	121140
tcatatatgt ggcatatgtg tcatgattcc aaatgagata atccaggga taactataga	121200
gaaaagagga gaggaggata atttctgggt atatttcaat gctaagtggg tgggaaaatg	121260
aagagaacac agtgaagtgt accaggatga agtacttact gaggtggaag aatcaatgga	121320
gaagggtgtt caagatacaa aattaagaca gtgtgtcaga gaagtgggga gtgatccatt	121380
gtggcaagtgt ttattcatgt gttaaataag atgattaaga atttgccaca atgtggaagt	121440
cattggtgac tagagcaaaa gctattccat tgatgtagt gagattaaag cctgatttca	121500
ataagtttaa gaaattgggc aaggaggaat taaagaaagg agaataagac aatttcttca	121560
agaagttttg atttagagg gagcagagaa atgggtcagt aacttcatga gcagtaactg	121620
aaataggaga aattatcctt tttctaaaag gagataattt tagtgcacac ttaaggatga	121680
tcttatcttc ctgcaaaaat agctccttta ggtatttttc aaaattttat acatgtatat	121740
ttctattcca atcatttttg gggtagaagt gatttttggg tacaagggtg aattgtatgg	121800
tggtagtga gtctgagatt ttagttcatc catcaccaa gtaatgtaca ttgcaccaa	121860
tatacacctt tttttatccc tcagccacc ctaacccctc ctacgtctcc agtgtccatt	121920
atatcactct gtatgccttt gcatacccat agcttacctc ccacttaca gcaagaactt	121980
catggtatgt ggttttccat tcttgagtta cttcttttag aatagtggcc tccagctcca	122040
tccaagtgtg tgcaaaagac attatttcc tcttttttat ggctgagtag tattccatgg	122100
tgtgtatata tcacatttta tttatccact cattgtttga tgggcattta agttgtttct	122160
acatctttgc aattgtgagc tgtgtctgtg taaacatata tgagcaggta tctttttgat	122220
ataatgactt attttcctt aggtcgattc ccagtagtga gattgctgga ttgaatgga	122280
gatctacttt tagttctttg aggaatttcc atattgtttt ccatggaggt tgtactaatt	122340
gacatcacta ccagcagtg ataagtaac ctttttact acctctacac cagcatttat	122400
tgtttgtttt tgggattttt ttgtttttgt ctttttataa tggccattct ggctaggaaa	122460
aggtggcata tcattatggg tttaatttgc atttcctcc tttaggtatt attaatgag	122520
agtcttttgg tggtaaagta tcttagtttt catgtgtgct cacacacaca tacacagagt	122580
ctttagtac aggttagttg ggtatcaaat tctgaattga tgttttttc tctaacttt	122640

ttaaagttta ttgtgttct ggcatctgtt gttactaaat aaaaatcttc caccagtcca 122700

tttgagttca ttagcaggta atctgcctct tattttaagc acttttaaag atttttctgt 122760

atcttgatgc catatgatag atctaccttt tattatactt tactcagtaa ttactgtggg 122820

cttttaatct gcaaactcaa tcaattattc gattttataa aattatcagt aataaccttt 122880

tctataactg attatttgca gttgaattaa atcctctctt tctggaattc caatcatatg 122940

tgtgttggag cttctcaatc tgccctccaa ggctcgtaac tgctctttta aatttttcag 123000

tactactctc aatttttttt ttaaaaaaac aacctaatat tgcagtgttt ggcacagaag 123060

aagttcaaag tacaactttg cactgccacg ttgaccagct attctggcac tggttattct 123120

ttaaagttat ttttaagggt aacgtacctt atcaggcagc aggtctcaaa acctagggaa 123180

gcttaaaagc ctaaaggcag cctggcaaaa atcaagctga ttaaaatgct ctttccatt 123240

ttcttgcct cctatgccct catccctaaa gaatagttag agggccttcc ttaaaaagat 123300

atgtataaaa tagcagaaag aaaaagggga tccagcaagc gtgagaagac atacttagat 123360

aattcacagt aaatgttcca aataatattc agcctcacta attctcaaat aaatgtaaaa 123420

caatggcaga tcatttttat ccattaaatt agtgaataa ggaggaaaag aacattttgc 123480

tgacaattgt taacagtga actgaaattc tcttcttgtc tagtttgaat cttaaattagg 123540

acagtttgaa agcaattggg tgatatctat gaaaaatctc ataaacattc tacccttcca 123600

tgtagcaaca ttgcttctgt gaatcaacca ttaggcaaat aaatggaaat aacaaaccaa 123660

atttcccc acctccaag agatgtttat tgtaacatta ctgataatat tgaaaaacta 123720

gaagcgatct atatcagtga tccacccttg tttgactgt cactcaccgt aagaaaatat 123780

taggtataca aagtaacca acagacacac ccatgcatca aaaagttcca tataaggaaa 123840

ccgttcaatc cattccattt atttaacaa gccaatgaac aaagctggct ttgatccact 123900

aaattgatcc tacaacctaa gagtaggtta tgactcagtt tgaaaagcac caatctgaat 123960

gtcctataaa agatatatga tggaatatga attaaatttg atattcaca ttttttactt 124020

ttttttgttt gagggtagtt ggaggggtac tatgtttctt cagccagcaa ggaagataat 124080

gtttctagat aactccatat aatggagatt tactgtaatg ataccagatc tgttctacta 124140

tgccagcca ttcttatgta tctgtctctc aatgcatcat gggtccttta tggattcttt 124200

tgtgatgtcc tcaagcttcc tgteccactc ctagcaactt gcccaactg atagaaccgg 124260

cctgaatcag tcaacatctg atttcaagca ttttctcttg gtcagccttt ggtattagga 124320

ctttattctc aatctaatac attaatatta gctgagctag gttgatttca ttgaaatcaa 124380

caaagaattg ctaaaagctg catttcctag aaaatgtggc aatataattg gcaggtactt 124440
 gagagtcttt aatgttaaat ggaaaaaaa taaaaataa taagagacaa ctttttatac 124500
 ggagcatgtt ttcggttttc tttagatatt ttgttagaga caaaaaagga atccagaatt 124560
 tattttatac tacattagta cttaacagat ttctacataa gcaagtatta tgcatttgta 124620
 atcagaaaaa aatatcaaaa ttagctctgt ggaaaatgat catcttgcaa gcaagcatca 124680
 tgtacccta cttttgattt agctcatctt cttgatgtaa atatgaagtg tctgcgcttg 124740
 aaattctgtt tgaagtggaa atcttcattgt ttgtcttaca aataccatct cagagtacat 124800

 tgctcagtat aaaacttgtt ttgggggggtt gggtacaaaa acctgcaaag atatagtcca 124860
 ggctcctttt cccaaagtcc ttcactttcc tactcttagt ataaccatta ttttgtaaaa 124920
 ttttaataagg cccctaataa cttgggggtt gggaatttga tttgaggtaa catgcctcag 124980
 agtatcacct attttttatt aaaccaacaa atttctatct gacaaagatg tgcatttatg 125040
 tgggccttaa taattccccc aaataaaaact attcgtaagt tctaacagtt ccaaatactt 125100
 ttggtttcag cacactaata ggatttatag ctgtcttaga taaggagcag tatcttctaa 125160
 agctcatgaa aaagccatat cagaatgcca tgtgttcagg tataatttctt tttctttatg 125220

 glatcaagaa taaaatctca gcttatgttt tcactcaagt gttgtgtgat tactttttcc 125280
 cattactctt tcgattgagc ctgaaaaatg aggtgaaaaa atctttctct ttcaaggatg 125340
 aactagaagg atctaggctg gctggtcacc aaaccactga ctagtggcc ctttgtcttt 125400
 ttataacccc tcatgtctg ggatccaaca tcatagttag tctcagacat gttccacaag 125460
 tctagatagc cctcatccat gtgttcagt gtccagccca tcagcatcca agccagcagg 125520
 gtgaggaggg gaagtgtagg ggatgctcat tgccctgaag gatgcatatg ccacttccat 125580
 tcaggctctg cttgccagaa catagtcattg tgaccacagt tagctgcaag gttggctgag 125640

 aaatgccttt cactgggttc tattactaac tgaatatggg aagagtgaag gttggggata 125700
 actagtaaat attagttagt ccaagtcattg gattgtggt ttaattccat gtgctaggaa 125760
 ggtcatttaa atgttttatg cagaaggatg ccatgatgat aattatgttt caaagcatat 125820
 ttgtgtgtga gagagagaga ctgaaagaga aagttagata aatggattgg agagaatttg 125880
 tctgagtgtt aagaggccat tctcaaacc aagtgggaaa tgggtggctag taacagtagt 125940
 gaggataaag ggggatggaa tggactcaaa agatacagaa gagataacat caaaagatga 126000
 aacaggggca gaggaggaag aaaagacatc cagataaactc ctaggtttct gatttatact 126060

 gcaaattctg gggatcaggt gtttatggac cactgagttt agttttagaa acgtgattta 126120
 gaggtatttg tcagataggt gggtttctaca cattcaaaat aagatttcaa aacatattag 126180
 ccacaattca caatcagcaa aattctcaaa tctagtcatt gtcaactaaa ctattaaaat 126240

gaattttccc ctctaagtgt ttctcatctt aaagggtttg tatgtattac atgtcacagt 126300
 atggtttatt gcatataaac atgggaaagc aagccaggca gaaggagtct tgtaaccagc 126360
 taaaggccca gctaattctt gaagcagtca taaatcatga acggtcttct tgtgttaata 126420
 gtgtggacag gactgttggc cacacacagg aaaatgagtc acacagtctt gtgtgtacag 126480

 caactcactc cacactcaat gatgggaatg gtcagtattg ttctaactgt gtgagcagct 126540
 acaagaatta tggcaaagct ccagagctag aaagctgggt tttttttat gtcacccgag 126600
 tatgtaattc actaaatgtt tagtatttta taccttttag ttgacttgtg agccctttct 126660
 aaaggagatc tatttcctc tactagaagg taatcagaaa aacctaaac tacgttttct 126720
 aaatgctgtg ttcttctgcc caattgacca aaatatactt agttgattag gactttgaag 126780
 ggatgagatg aggggactaa attaagatgc aggaatttca gttttctagg ggttttctgt 126840
 aaactacttt atactgctga caaatgggta aatgtttcca atgaaactaa gtatgctagg 126900

 atttctaagt agcaatgaaa ttttagaatt catttactca ttaatttctt catttacaag 126960
 atgtacaatg tgctatcttc tgggcatttg gggtagctta atgaggtagc agtgagtacc 127020
 acaaatggtc acttctgcct ttgttcttat actccttaga gaagggaaag gaccagattc 127080
 agatacccta tctctgctt ctacccatcc agatcagagc ctttctgag ttctaacgct 127140
 tagccctctt ctgagctgat ttggctgcct ccattgtaat aggcctcatg agactccagc 127200
 ctaggcctgg ctttcagttc agcaggcaga gccagagat gtactgggca aaggtcaggg 127260
 gatttattat atgagacaat ggtctgatgt gatttaattt actcctctgg taccagatat 127320

 gtgtgtgtgt gcatgagaga gagagattga gaatgactga tttgggaggg attttgtgaa 127380
 ggtttatata tcaaagcaga aagaccaaga atttagagat taatcatgc caagtggtaa 127440
 ccaagaaact tctgtgggat cccacctca accctccct ctctgtcaga ttttaaccaa 127500
 atcagtgtga tgtgatctgc ttgcatatat gagtgaaga aaaaggaaat ttaaaaagtt 127560
 cttgatataa agcctggagg aaacaatacg aaaatccagc ctctatttca gcaatatctg 127620
 ccggactatt ggtagtatt ccttactgt tacttatgt ttgattaaaa ggctgatagt 127680
 cagggttttt ttttcttac tttgcattt tttagatata aatctttaat atatggctgt 127740

 ggccagatgt tttcctttct cctccactt cgttcttccc tcttctgggt taatttctca 127800
 ttgttctctc ttcccttac ttctctgcc ttttcttct tactctaagc gaaacttctt 127860
 ttttctgtg ctggagtta taaagtattc ttttaggcaa agaaagcctt tggctgcctt 127920
 cctcctgtc tggcaccat caagatataa ttttggtttt caaagggtgt tctctgaagg 127980
 aaggactagt tttctgagca tttagagagc agatacatct tgagaaagtc aacagagata 128040
 glaatttgca ctcaggaaat acttaagggt tttattctg ttccatgtgt tacatttcaa 128100

cagtttacat taagaaaagt attgtaaaga gaagtgtac cacaattgca tgtttatatt 128160

gcattcttttag tctgagagat ggtcagtact ttgaaggaaa gagaaatagg gctttgtctc 128220

cttctgcttc ttgctatacc tcttttcaga ttaactctga tgctttgggt ttcttactgc 128280

atgcctgatt aaaacccatc ccataatgcc tgatgtgatg ggaaccacca cttattctat 128340

ctcaatggaa agtattcaca tgagctttca acagaaggac attctccac ctcttccaaa 128400

cacctctttg aaaaccgtgt ccatgggcct ttattcatgt cttcaacaat ttgtttaaaa 128460

ctggttgtgc taggtatgg gcaatataaa gatgagccac aggagagaga tgacaatc 128520

actgattcct tatagtgtc taataagggt ttattaaggc tgtgatagaa gtagagagga 128580

gaggcacctg acttcacttg ggagtgggtg tgttgctaag gtgtttctaa gttgaaatgt 128640

ccttgagctg aggttttagg gaatgagtag caaagatgga ttaagtgaga agagtatagg 128700

aggcagcagg gccagagggt tgaatagccc agaaccttct gagaagattc ctttgtggac 128760

ggaagaaagg ggaggtttgt ggaaatggtg gaagataagg taggaagg ccacatcaga 128820

tcacacatgg ctggatgtac ctctctaaaa gtactggggg gtttgaaaca gaggtataa 128880

attggcagtt taagaaaatc actgtggtgt cagtgtgaag aatacatttt tgcaagattc 128940

taacgaggat tattttcaga aatttaggcc caatttagtc cagatgtcag ggctagtgtg 129000

gagtaaattt ctttctttaa ttactccagg gctcttgat tgcttcaaag aaagtagaaa 129060

gtggaactca cctcattca gggagggtgg gcaagcgacc agccagctgg ggaaggccaa 129120

agagccaggt caccttgtgc ccgacttgt tatgatttgt ttgtattgtc tgctgatga 129180

tcaatgatat tagctatgac agcacgtatg agcctgggt aagtgtgtct tcttgctact 129240

tgaagtgtct ctigaaaata gtggcaggct gaagacaaca aggaatactg aaaaagccca 129300

ttggactggg gacaggagac ctggtgctgc tcccagcttg gccggcacca gctccggggg 129360

cttagacaca ttacttcacc tctctgggt taacttacc catttgtaaa atgcaacctt 129420

tagactaaca ctgttctcgg ggccatgttc agcctctggc ttctgtcatt gtgatcctgc 129480

ctcccaagg ttcccttggg ccccatcact actaaccta ggcttctaga cattctgatt 129540

catagagaaa taggaaagcc catttatctt aagttaatgt cagccagaag tacagtgtg 129600

tcttaaggaa tctaacttag tgaacatgga aaataatttt ctaaggaaaa aaattgtgat 129660

tggtgttctg tctgaactg atggcaaaag ggaagcagaa ccacttcaca catctcaatc 129720

tctctgtttt ttcttttta tctcttgaa ttttctgcc tgtttgtctt tcaaaagtag 129780

agaggagttt gaatgggat gctgaggaga ctgaggtag ccaccgatgg gggaagctgg 129840

actgtgggaa gccgagttct gccacctgac aaaggggcac gtgttttagtg tttatttggc 129900
atagcagctg ttcaggttga gccaggcag aattttgatg tcgttgggac cttccatacc 129960
tttctgaaat tctcttgac caacacccgg caccctcagg ttatgttctg ctgccccaaag 130020
cctgaggctc aacttctage cctctctttt ctcttttacc ggaactaact tctaaaaatc 130080
cagaaatgac aagtagatgg tggctctggat gttcctgagg tggaaagaga acctctagt 130140
cctctggctg acattatata cactgacaga tccccctccg cacgcataca gtccacatgt 130200
ttctgctcat ttatcaaata cagcccatgc ttgggtgatt gagagcagag tggggattat 130260

aagttgatgc agtaggcctg tgtcttggcc ttagaagttt acaaacagca acacaggcac 130320
caagagctca tctgttacac ccacagggat ttatcatctt gtgacttgga tattgtggaa 130380
tgttttatag taaaggttaa aaaaaaaca ttaggcaca gaggagttaa cagctaagtt 130440
gcggtgggga gtctggaagg cttcatggac gtggtgatat ttgaacgtga ctttgaaggg 130500
taggtagagt cctgatttgt ctaacagtag ccttgaaagt aaaggaaact tgaccatgaa 130560
gaaggctgtt gaaagtctgg agaaaagaga aggtaggaga ctaagactct aggagaaggt 130620
actacgttcc agggagaatg cagaggtaga atcctccctc atggtgacaa gttaaatgtg 130680

agaagggatg gagliaacca ctgggtgaac cctgatctca ttaagcaaaa taagaaatag 130740
aagaaatgaa tctgcatgct cataatgtag ggatcagaag caggtaggaa atgctgactt 130800
tattttagac agaggttatt ttaggtacct gtggacatcc aggtgtatta tttccctatg 130860
tctgaagcac atgtcctttg gttcttttagc attttgatga tgatgctcca tgtaactgc 130920
cccctaggat tttctataag ttttcttctt catittgagag taaagtttta actggttaaca 130980
tgatcacaag tgggtgaaaa gttaaaatgt tattcatata gctttccaat gaggggagca 131040
tgaatggttt ggtactgttt tacaagatgt gaaaactgat ttcacttaag tagactgtaa 131100

cataaagttt atgtgtctgt ccctttggct tcttggtagg tggacagtct ctctgaatca 131160
atagtggctc aggccttctga tttcaaacct ctttgccag ccaactggtt taggagaaac 131220
atggccaggt cattgaatta taatttctg agttatgttg tgggtgtccc gtaggacagt 131280
aaacataagc ctctgggaa ctgaactttt aattcaggag gactgaaaac aagctcttct 131340
gagccaagat ttgcaaggac atgttacaaa gatagactgg ccttctgct tccacacat 131400
tttttctcc ataaatacat gctccttttc cgtatttttc ttctacccta gtctgttgta 131460
gattttgacc ttggctgtta ctttctacc aacacattgc ctatttttaa gtttctggt 131520

ttgacctgat gttaagatgg aaagcaaagc tagcaaactg atggagatag ggccttccag 131580
cctttctaac tttccctggg atcatcttat gttgatttac atgttcaaaa aatttttaaa 131640
aataaataaa ttgtatcagt tgatccagaa gtgattagac tctaggggcc tgatttatct 131700

tagccaaact taagagatga gccaatcac caaaatgcc aatatattgt ttgttctcta	131760
tggcactgtc aagcaatttc atttcatctg attactgtgt tcattttcct gaaagatagt	131820
gaaccagaa aacaagaatc agaaggcat ttgacaactg tggagttgga atagaggga	131880
ctgaatgacc ctctattggg tcatgaggga gagcatcatc aagctttgag aaattattgc	131940
acctgtctct gtgttgggac atttttttgg tcccagtag ttggaagaga caaagctgta	132000
aattatttac tagtttttca acatttcctt atcacttate gttaactgat ggaactaagt	132060
tttctctaaa gtcccttatg aataaaattg ctagacattg caaaaatgcc cctctcaata	132120
ttgacatgct tcagtggta ttatcttctt gattaatgtt tacagtcaat ctcaagctct	132180
ataatggact cttaaaggct gtagtagttt tctattgctt ccataacata ttaccacaaa	132240
cttagtggct taaacaatac ccatttattg tcccacagtt ccatatgtga gaagtctggg	132300
cacaccatgg cccaactggg ctcttgctta gattttgcaa ggcaaaaatc agtgttgta	132360
gggcctctag ggatgaattt tectccaagc tcattccagt tgttttcatg aactgagttc	132420
cttgtcattg ttggaccatg ttccccattt ccttgctggc tgtcagctgg gagccagttt	132480
ttgtcctag aggtatctg cattgcatct catggtttct gtgtgcccc ttccagcaac	132540
aagattctat gtacccctt ccagcaaca tattctatgt accctcttc agcaacagaa	132600
gatcaagtc ttttcaagtt tctagtctct ctgacttccc cttctgcat atctcattct	132660
gtttttacag gtcaggta ttacatcggg ttgtgcagat aatccaagat aatctccctg	132720
ttttaagcc agtgggttag ccatcttaat tacatctgca aaattcctc acagcagtac	132780
ctagattagt gttgaataa cccaggatgg taatcttgcg ggggatctt tagcattcca	132840
tctaccagct ctcatcagca acatttgaa atattgtcgt tgagtgatca tttctgtggc	132900
cggctgattt catctataca agtgtattct ttttatttgc cattttatag gataatattt	132960
tctgatctta attccatatt tcagtattaa aattacttga catagatcca taaatcatca	133020
tctgttgcaa aaaagcacat taattgattg gttgaatggg gagattgaga tatttctttt	133080
ctcttcttct gtcaggtag gggcaacttt tgggggcaga tgagttctgt tgccacaaaa	133140
gttatatagc acatttggtt tgcactgaat cagcgattct caatcctggc catgctttag	133200
aattatacaa gaaaaatctt caagtatcaa tactcagtc ctatcctact gatccaattc	133260
atctatgata aagccagagc attgatTTTT aagtcttgc agtgattcta atatacagcc	133320
aaggctaaga actactgata tgttccaaac actctatttt ggagataaag aagttgaggc	133380
tgaggatgag aacttagtca cataaagttc cataactagt aacagacaga agttctgtcc	133440
tacaaaaaaa aaaaaatttg atgctttaat tgtatgtaga gttcagtgt cagtaattat	133500
glacaaagt agtgttgaga cgatctggaa caccctactt cttgcttttag taggaagact	133560

atttctttct actactttaaa aaaattatca gatcttgcaa aataactgta tgaaggtctc 133620

 ttctcagcag ctttggcctg ccttgtagt aataataaac acagatctat tctacactaa 133680
 ctagggagct ggccgcttgg acttctacta cctctctgtg ttccagagct tcatggtaca 133740
 atgcagtagc cactagccac atgtagctat taaacacttg aaatggaact agtttcaact 133800
 gagatgtatg tgagtgtaaa aggcatacta gaatcaaaga tccagtatga gaaaaaaggt 133860
 gcaaaatata tcattaatac ttacattgat tacatgatga aataatattt gaatatattg 133920
 agttaataa gatacattat taaaattaat atatcaattt ttaacttttt taatgcagtt 133980
 gctagagaat ttacaactat gtatgtggtt ggcatctgtg gctcacatta tatttctgtt 134040

 agcacttttc tagggagtat tttctattaa agctattaac aatgaatggt ccaagtccaa 134100
 gctattacac ctctttgat cctgaagagt gaagggttac actgtaaact tcctggagat 134160
 gagacatgat attgatctgc cctgtgtttg ccactatctt ggccagccagt cagtctggcc 134220
 aaatagactt ctatttttac atagaagctt aaaggaggca ggataatgcc ccatgtcatg 134280
 gagagagcac actgcatagc tcttgagtaa tgtacccaaa agtagaccag gtgctattgg 134340
 aggttctaag gcatagcgat aaatattaca tcccttgagc aatgtaatac agcccttgaa 134400
 gaaactgcc tgcagcact tatgaattat cactgtcttt gacaggccct atgcactgaa 134460

 aatattatgg tgtctacctc tctttataat tcacatccaa atattactct gtctttttct 134520
 tgctccctgt agtttgttct gattcactgc taccctgatt gtgtgttttag tttgcctagt 134580
 tcacaattga agaagcatgg gaaagtaaag gcaggccttg gaaagatcaa gcacagttcg 134640
 aaacctacc cagaattatt ctgtctgtgt gagcttggga gatttactta acctctctga 134700
 gctctcttaa acttccattt tctcatttgt gaaatgagcc tttctcttgc aaggctctgc 134760
 tgagggttga atgaaataag aaggtaactg gcacacttat ttttgggta gatgtttag 134820
 tgaacatcta ctctgtggca agcctatggc taattgttag gatgtaatcg tgagtgagac 134880

 acagctactg ctccagcta agagaagaga aagacaagga gcctggtaac gtcgggacat 134940
 gaatagccgt caatgaaagg cagctattat tacactgcac agtgcaggat ttggcttata 135000
 acaaaatttt agaaggggtgt tcaggtgagg gaattgagac ccatagtgat taaatgacta 135060
 cctgagtcac cagctcggac aatgctgggc tgatgtcagg ttacgggatt gctgactcct 135120
 cctctagtaa tgccttttct gggagatcac attgectcac tcttggtttc ccaacttgtt 135180
 taccttcaaa gaataacttt accatgttgg actcgataaa aggaaagagg ggtttcctcc 135240
 aatttttgct ccatttgtta ttagggcatg ctagtaacta actgtctttg aaaacctacg 135300

ctctgttaa ctccaaagaa ggcaggaata catgcacttc ttttaagatat aaaaagtatt 135360
 tagtatacta taaattatta tagtaatcat tgttagatta tatctcacca agataatgaa 135420
 tgtttttgtt tgaagacttc actgtatgag aaattgtctc ctatacctta tttatctcct 135480
 tttagattag gtaaaacaaa attttcaaat ttgagtctga agaaaattcc aacatcttta 135540
 aatttgttta aggaacattt tccatgatct atatgatcta tcatagtaat ttaaaaaatc 135600
 agattttaga atgagccacg tgtagaaaga gaaaaaaagt agaaagtcaa taagaggttt 135660
 catttttcaa attttgtttt ggaaaaaact acttggtagg gacaatggtg taaagtaaga 135720

 tataagaagg aatatactgt tcaaataagc ggccatgcaa ttgattttct ctttcatgta 135780
 acaatcacat ctgcattgtg aatccgttag tgcaccaagt gaatcaagct tagtgagttg 135840
 acaaacatcc acagggatag ttgcggggag gcattataaa gtgcaatgtg gtcctagtga 135900
 aacagaatgc ttcgttcttt gagaaagttc cactctgaat agaataacgg tgcataccaa 135960
 tatcggagta tggccaagca ttggctact gacatgcccc ttcttcttcc actcctccat 136020
 aaaggaagag acagagactc aggttcttgt aactcagttg ctttttttga gttctcccaa 136080
 gaaaagtctt aacttcaagc caagcgtctt gtcactggga ttctgtatc taatttttag 136140

 ttctagaaat ccatgatttc aaaaaacaaa ttatccaaac ctaacgacaa ccacatagaa 136200
 ctttcttaaa gtagacgagg gaggaattag cccctaaagt atttcctgca caattggaac 136260
 tcactataga agatgtacaa ttgcctgtac acccaagcac aaataggctg tattattgcc 136320
 ttatcctagg agatatacac ttacattat gatggctcct ccttttctg gaccttcata 136380
 tgatgtaagt gcttgattta ggaatagggt cttacatatt gtggctggcg aagagcacat 136440
 ttgtgattg ctctaccaca tgcctagatg tcctcttcat gatataaaa tgagggtccc 136500
 tacttcaat ataccccata ggaacataat aaaacataaa tagtctattt gttactacta 136560

 ccaagaagac ttcagtaagt gtaataacta acccttttgg atacatgcag agggaatgcc 136620
 aaatgcttta aataaattat ctcatcta atcctgatttt ttattaaaaa gggaaaatct 136680
 tatcatatga atattagaga tgagtaaact gaggttttgt agagctggga ttgaaaccta 136740
 gccctctgtg actccaaagc acattcactt aacccaagc ccaccctctc tgtaaatgaa 136800
 gattaatgat agcatctgtg gtagaagcta atgtctcctg acctgggaaa atatctttca 136860
 atgattatta actaaatgtg atcagctgcc agtggatcag atgtcatcaa ataaaatcga 136920
 gtgtccaggg ttactcaac agtactgtct cttacatttt ttatcaatgt tagtagattg 136980

 cttaatcttt gtacctgtta cctcacatga agcctagata gcatcagtcc cttccccage 137040
 cagtttgtgc tgggttcage ttctggcttg tgaatccagt cagtgaatta atgttggtag 137100
 cttaaaaaca gccctgagag aggtattttac atcacagaaa ttggcaaatg atacaaatca 137160

tgacctttt tttaaattcc agggagacag gtgttaaaca tttaccagta caccactgtc	137220
tatgattcaa atcgggacat aataattgta tttctgaagg taaacaaatg cacactgagt	137280
accttggaa aaaagcaacc ttccacagat acaatcacac ctaagtcacc taagtcttta	137340
gtgaattttt tgtcccatc attctgcatt tgggaggacc ttttacaaca taaccataat	137400
gattttatat gtcatttgaa attttaaaaa attactttat ttgttcattt ttgttatgaa	137460
agcaaatatg cccatagtaa gcatttaatg tttttgaatg taagtgcaga catataaacc	137520
ataaaatgta tatacgaatg ctaccagtag aaataaaatg caagccacat atgtaattta	137580
aaattttcaa ctatagtcac gcaccacgta atgacttttc aatgatggac tgggccata	137640
aaattataaa atcatgtttt tatgacatct tttctatgtt tagatatgtc tagatacata	137700
aatacttaat attgtggtaa aattgcttat actattcaat agagcagtaa cctgctgcac	137760
aggtctgtag cccagagcaa taggctatcc catatagcct aggtgtgtag taggctatac	137820
catctagggt tigttaaata cactctgtgg tgttcacaga accatggaat tgcctaatga	137880
tgcatttttc agaattgatt cctgtcatta agtgcacat gactgtaac acatttaaaa	137940
aataagaaat atttgtttta ataattgatt ttatttaatt cagcagttaa aaatatgatt	138000
tcaacttgta gtcaacgta acattatcaa gatattttgc atcttttctt ctgtactaa	138060
gctttcaatt ctgtgtatat tttatactta tagcacatat gaatttagat gctaaatfff	138120
aatcataaat acttgatctg catttacatt tcataaaatg taaagcttaa aaagtgggtt	138180
catatatcca atctgttata gacttacata ttttaattaaa ttaaatttaa attgtcattg	138240
aattcctcaa ttgcattagc cacattttta gtgctcaata gccacatgtg acttattgta	138300
acataattgg tcattgcagg tacataccat atatccttat tttataaaat tggaaaccta	138360
ggctggatgt ggtggcttat ggctataatc ccagcacttt gggaggccga gacggaagga	138420
tcaggtgagg ccaggaatta gagaccagcc tgggcaacac accaagacct tgtgtataaa	138480
ataaacaat aaataaaaat agctagggtgt gttggcacat gcctatggta caagctattt	138540
gggaggctga cgaaggagga tcccttgagc caaagagttg gagactgcag tgagctatga	138600
ttatgccact gcactccaa cctgggtggc agagtgagac ccatgtctct tcaaaaagta	138660
aaaatacaaa taatataaca aataaataaa taaaattgga ggcctactat atatacaact	138720
cccaaaagtc ttttccccc tcacacgtta cacatttaaa attcccatcc tgcattccct	138780
gctggatctc caagaggaga gaaatctcag caaaagtagt tatatcaaaa ctgtctgtga	138840
gctttttctt cctcactcat aggaaggaaa taaattcaca taaggcattt tggatctgac	138900
cattttccaa attatcatca ccataaaaag ttggtaacaa catgaactct gaaagcaagc	138960
tgtttcaatg catgcctggg gctaatgaaa accagcagtt ttaaatgccc ttttgggtta	139020

gcttcttctt ttttctgtgc tgtattatta gaaaagcttc accaaggaga tcaactagat 139080

ataatttcac aatatttctt agtaatcaat gttggcattt actcttccca tatattaatt 139140

tattaacatc atgcttctaa ggatgcttta atcacttttt taaaaaaat acttgataca 139200

aattagaggg tgtagttat tttagggtgt gatttgtttt gtttctgcaa aattacaaac 139260

cagatatgag catattatc cctgtgtggc ttaataaaact gtttttctt ttttgagaca 139320

gagtctcgct ctgttgccag gctggagtgc aagggcataa tctcggtca ctgcaacctc 139380

cgctctctgg gttaagcga ttctctgcc tcagtctccc gatcagctgg gactacaggt 139440

gtgcgccacc acaccagct aatttttcta tttttgtag agacggggtt tcacatggt 139500

ggccaggatg gtctcaatct cttgaccttg tgatccacct gccctggcct cccaaaatgc 139560

tgggattaca ggtgtaagcc accacgcctg gccaatacac ttttaataata atttttgata 139620

aaggtgttat ggagacttgt caccaaatag tctagtcttc acattaaatt cacatgatac 139680

tctcatctc tattagctc tctctcacct ccagtaata cctcccttgt ctctcagtct 139740

ttggtctctt accttcagct tcccactagc cgtttctcac atttccaaaa gtcttgtaat 139800

tgccttaaaa caccaagtat ccaaagcagt cctatgacct tctctctctg ctaaccaact 139860

cagatcccca aatcctgatt tctttcacta gcactatctc tcattcacac atactcagtt 139920

atttgatgata gacatgtctc tatcatctct catatccaat catcacaaa tcttatcaat 139980

acttctcagt gatattaagt taagaagtca tgaaggcggg ctgtacccta aggaaaaccc 140040

acttttgca aaatctgagt ttctgatcaa tctgagtca gaatgctgtt ttaatctggt 140100

cctacctgc caatctaatt ttaggccctt ttattcgtga atttgaacct tgttctctat 140160

tcaccagctt cctcagaata ttgtccaaaa catactcaga attcatactc atatccagaa 140220

catttgctct gagcttttac catacaagtt caccacagtt tctctccctt ttccatatcc 140280

accaaagcct tatctgtcat ttagttttta ttttaagccc ttcagtttga tagctgattt 140340

ttccctagtc tgaccttcta ttttcgggta tgctcttct tttcacagtt tcatgtgttt 140400

gtactgcctt attcttgaag aaccattatt ttgattgctt ttgcattaat ctccatagtg 140460

ccttgctcag tgtagcagg aactagtagt ttaacaaata cttgctaatt cttaaattaaa 140520

gagcatgaaa catattgttt tctttgcctg gagttggta tagcatgctg gaaaaagtat 140580

tatatctaac cttcatctt tctcatgtgt ttatgaactg ttttatagcc aaagaataag 140640

ttagtatatc atgggcctaa ttatgtaatt tggaggcctc ctctgctggg cagtctacag 140700

atttaaaatt catgccagct gcattacgct ggttttgaac ttgcttttct ttgagaaaga 140760

tggggagcag acaaaatgcc tcaggctttg agggtagaaa tgggtgagtg tccattatgc	140820
aagaatagaa ccccatTTTT taatccctcc tgctgaaaat cttgccatga ggctatagcc	140880
aaagaatgtg taaatatcaa aagaaattta gagagggatt ttccttagga aaatattgca	140940
agcttaaaaa acccagtggg ctaaggTcca atttagtaga ttcctccgaa caatgccatc	141000
ctctacttag attgttacag aacttcttat gacagcatTT gagtagactc ctgtacctct	141060
gggttaaaaag gtacatgtaa taagtttagg tacctgggca aaaagggctt ggcagagggg	141120
aatagaggga ctttcttatt ctcacatcia gtatatcatt acattgtaat gttagataac	141180
attaaagttc caaacttcat gtgtccgcac tctgacgttt cctagggaca ttttgtctca	141240
gctagaatct aatagagaag gattccctca tctagaagct tccatatggg gctctgtgaa	141300
gatgatgtgg acagtgtaca atccaattga atgtcacgtc tcgtggcctg gctcatgtga	141360
gggcactaga gagagtTctc cagaggagtg cagatggggc tacttttTga atcattccca	141420
ctgagccaac atcagtggaa gagaagggga ggagtttagat tctaataaag cccttatctt	141480
ctgctgaatc catccacatt tttttatct cctcctggcc cctgcactta gttagagtcg	141540
ggTccctatg cagtgtTcca ggcggcagtg aactgcattc acctcctgtt tgggagcatg	141600
gcaattttaa atactTTTT ctgctgtaaag agtatgcaaa cagatttctg gtaattttg	141660
tgttgaggat tcttgtttgt tttttgttt gatagagcac attctatgga catatgttca	141720
gcttgtaaag gaagtgttat agttccTTTT ttttttttt ttttttttt ggagatggag	141780
tcttgctctg tcaccaggct ggagtgcagt ggcgcgatct cgactcactt caacctccac	141840
ctccctggtt caagcgattc tctgcctca gcctcccgag tagctgggat tacaggcatg	141900
cgctgccatg cccagctaat ttttgtattt ttagtagaga cggggtttca ccatgttggc	141960
caggatggtc tcaatctcct gacctcacga tctgcctgcc tcggccccc aaagtgtctg	142020
gattacaggc atgagccacc acgccccacc tagttcttta tttggaagaa gtgaagtTca	142080
tttgaggca gctgcttta aaagtTtggg gattggagga aggtcatctt ctattcaact	142140
gaagcaaatg ccacttgttt gtggcatctg ccaggcatcc ttgagatgtc tgaagaggtg	142200
acttccaaac cagaggatgc agccttccga gaaatgcaaa cctgttcaca ttcttgctca	142260
gatgggaagc agaaaaggct gcgtgggaat tggggattta ctgttatact ctggcattgg	142320
aatagcaggt gctactggaa acttctttac ctgacactaa gtgtcttggg agataacaag	142380
taaaattaac acagcatcca gttcttcagt gctttctcca cttaaaaaga atcaggctgg	142440
gcacggtggc tcataacctgt aatcccagca ctttgggaagg ccaaggcggg tgggtcactt	142500
gaggtcagga gtttagaca agcctggcca acatggtgaa acccgtctc tactaaaaat	142560
acaaaaaaa ttagccgggc gcggtggcgg gcgcctgtag tccagctac tcgggaggct	142620

gaggcaggag aatggcgtga acccggaag cggagcttgc agtgagccga gattgcgcca 142680
ctgcagtcgc cagtcgcc tggcgacag agcgagactc cgtctcaaaa aaaaaaaaaa 142740
aaaaaaaaa aatacaaaaa ttagctgggc atggtggtgc acacctatag tcccagctac 142800
ttggaaggct caagcaggag aatcgcttaa acctgggagg cggaagtgc agtgagctga 142860

gatcgtgcca ctgcactcca ggctgggcaa cagagtgaag caaaaaaaga aaagagacag 142920
aatcaaatgc aaagtaaata tttagtacc aacaggatgg catttttagc ctataacttt 142980
ttttcagcct ttaatatat ttctgctgga ggtttccagc ttgattaca tagcctgttc 143040
acctaggagt aaaggacatt gggagggaga gatgctcagt ggtttctcatt tgcaaatag 143100
acgaggatga tgaaggcca tcagctcaag gccttcagg ttaggaatta aaaacatgaa 143160
tgttgtaaaa accacaactc atatttattt gaaatctcac aaagtgtgag atttatttga 143220
aatctcaca agtgtgagat ttatttgaaa tctcacaag tgtgagattt atttgaaatc 143280

tcacaatgtg tgagatttat ttgaaatctc acaagtgtg agatttattt gaaatctcac 143340
aaagtgtgag atttatttga aatctcaca agtgtgagat ttatttgaaa tctcacaag 143400
tgtgagattt atttgaaatc tcacaatgtg tgagatttat ttgaaatctc acaatgtgtg 143460
agatttattt gaaatctcac aaagtgtgtt catctgcatg tttctcacgt gaaatctcac 143520
aaagtgtgtt catctgcatg ttactactca atcctatgaa cgactccatg aagtagtgta 143580
tgaaggagag ttctcatgc atgtggattt gcacatgggg attcagatac aagaagacaa 143640
tttagtttac atagagatgt gcttttttaa agaaattttt aagaatacaa aatttatatg 143700

aacaaaaag ataggtcctc tgctgtctag aaattaaagt acgtcaagaa ttttatccct 143760
atgtagaatt acacagccat tgccgggggc cacatctgta ggcccatgga aaaaaacatc 143820
tttgcctcatt atttcagcct gattagggat accatgaagg gctattccat taggtcaggt 143880
ttgcacagta ataaaaatga agccagtaga ggatctcgtg gagtccttg tatgatgata 143940
agtctctgag taacttgtaa atagtgaat tttatggaaa tgttgagct aagctttaaa 144000
gtagtggca ttagttgtca gacacagca cagctctaca aaaggcaata cgctgagttc 144060
attttcaacc agcccaaat tgcctcagaa gatccgggat gtggacaccc tggatatatt 144120

tttctagaaa agcttatttc cttctccag ataaagggtg atggctactg aggtgttgtg 144180
ctgacagaag tttgatcta ctctctccgt tagactgaag ggctccaggt gtggccacac 144240
tgggttcta aatggctagc aaagccacag acgcatccct cttggtgtct gaggtgttca 144300
cattcctggg tctttcagat ctgtattcct catgaaaata aaacctctct acgacacact 144360
gtgtccttgt gggtttttag ttctactagg gagttttgt ttcttttgc ttccctcctt 144420
ctttctgctt cccttctagt taaacctctt taggatggct cattagcaac tcgttttgag 144480

tggtttgagc tcttttgttc actgggaaac agatttatga aatgttacta ttacatgat 144540

 tgttatgttt ttccttttat ggcctgtcca gctcaaggcc ccatgctttc tgatactgct 144600
 gataaggttt tctatttcca gatcaaatta aagcaaacct tactggccct gttactgaag 144660
 ctgtgcatgg gggtcgtttg ctgtgaggig tttctatggc tttgagccag ggtatgaaca 144720
 tctctagtgt tcatgttatt tcttgagact agcactcacg ggaagtagaa tttattacaa 144780
 cctgctgttt gagttcatga aaagtaggac aatatgagac tctggggcag tgaaagactt 144840
 accaggattc ctcttggaac tgactcgtca gctcattcat gtcttaccca gtctttaaac 144900
 agtatttcat gataatggtc tgcctttaat tgcctgggctt taccttacc tttttgtgat 144960

 tgcaggctct acaggtatgg atctctggca gctgctgttg accttggcac tggcaggatc 145020
 aagtgatgct ttttctggaa gtgagggtga gttctgcttt tccatttcca ccctcagtgt 145080
 tttgaaacaa cactgaactg tattcgctac atccaagttt tttgatgat tttattaaaa 145140
 gatgcaagtt ttacatagca gcaaaaagga aacttgactt agctttaaaa tcagaaacta 145200
 gtaggacttt tctgtggatg tttaggagga atgcagtagt cagtcaactt tggcatctga 145260
 tgttttcata tcaaaaatta atactacaaa tcatgctgag gacatttatg ttgaagacaa 145320
 gccaggctctc ttgttctcag gctttgggag agatattgaa attacactga agggttatta 145380

 gcttactgtt cactcagctc atctgtgact aaggatatct aatctatttc cagagctcag 145440
 aattcaggct tgtaatcat attctcagag aaaagaaatt gcaggtttca aatgaatttc 145500
 acttctcact ctctgggtga ttaccatttg gctaagtga ggaaagagac acctgaaata 145560
 gtgaaatgat ataccagaa attatgagct tcttcccca tctctataat tctccctccc 145620
 ttttttatat ccctctcctt gtagagaagt ctcaatatgt ttaactatg tttcatagca 145680
 gacctaaact aaacaaggaa gagtaataga agggaaaggg aagaggaact tttctgtcag 145740
 aaagaaaact gtgctctcta acgggtggga gacttttttt ttttaatatga gtacttgatg 145800

 ttttcccttg cctgggcttc tacagaagaa agaaagaata tatttctccc atgctatgac 145860
 actgaattta gttgttgctt taagagtgtc agactccct tctcaccatt cagctcatgt 145920
 tggaaaacac agttaacag cagacttagc gccttaagat gtcctccctg accttctagc 145980
 caaaaataaa tccgtagtag tgagctgctg aggggtgacca cagtcactta gaaaatgaga 146040
 agagtaaaat atgtattttt atctcttaaa gcaatttaaa aatatattata gaaaagagtc 146100
 ataattgttg gaaatatttt ttggctcttc tggcggtata atgtcaacat tatgcaagtc 146160
 aaacatggag agaattgcag gctccatttc agcagctttt ccatggctg gtttttagacc 146220

ttggttctga gccaaagaat tgcagctgag atcctctgct gttccaaagt catgggtggct 146280
 taatctctcg ttcttctcatt aaggctgactt tcaactccact gggcaagatt tgaggaattt 146340
 aaaaaacttg tgaatgaaa agtatggcat aggaaatctt taaagaaaat taaaaatgca 146400
 tccccagctg agagattaga gctcaaatta cattttagaa ctagaagatc tgcaaggagc 146460
 atctgtttca gctgcttcga cattttacta aaactttgag ttcctgagtg aagagaaaac 146520
 atcactagtt gcttttaatg ttgtctttt gtttttctt ttaatagttt tgtttgattc 146580
 atttatttgt tcagggagag cagaatataa gcaaatgcaa tagtttatac taaacacaaa 146640

 tcacatatcc taccagtact tacgcataag aagtaattta acaaagaaga acatttttgt 146700
 ctcttttttt ttgtcttat tgaactaacc aatatttctt tttcctttgg aatatgtgca 146760
 tattccagaa tcctttctta aaatggctca aggattaagg atggggcatg atgtttatgt 146820
 aagaaggcat atgtaagcac gttccagtgt gtgtgtgcat gcttggtctt gtgtgtgtgt 146880
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgttcta gttctggcca cttatctaata 146940
 gaatgggttc atgggttcag ccaaagttac tgcataacat gacatgggtc agtctcagat 147000
 aatatttatg gaccatgtgt ttgtttttct gccaggctctg gattgtagcc aatcatttt 147060

 atttttattg tgctcctat tgaataaggc agactaaaaa tatagattaa atttttaaaa 147120
 agaaaagata ctactattga attcagtttg ttcagtgaat gatgtggcat tgatgggtaa 147180
 gtgatcttgg aagcatcacc tggagaaaag tcaccagga gctggtagaa gatgacagac 147240
 ctgtatgcgt agggaagggt agcacttgag cagggaattt cttgcttggg cagatgagca 147300
 attagaaata tactggccct gaaaggattt ttttttatta aatctaattg ccctgtggga 147360
 aatttaatga gaactaaatt tgaacagtgc cgttattgtg ttagctaaag tgttgtaata 147420
 gatgttttct gtctctcatc cttaatatga agttctcatc cttaatatga agctctatat 147480

 ctgctcctca aagccagtta catagtctag aggagaattt tttattccaa aatcaggaat 147540
 gatccacaat gccttgtttt caaagggtt cacatggttg acctatcaac tgattgtatc 147600
 aaaattgctg ctgctggaat aatgttgcta atgagaaatg tgcataaaga tctaattgat 147660
 ataagtattc ttccaaggag tgccgtgttat aaattaggtc gtatatctct actatttcaa 147720
 tcagtctacc ctigaatata ccttttgacc tcagtaacct aaggltggaag taagcaagcc 147780
 cctgccttgt agttcagct agctgggaca tgaggaatgt cttgaaatta atgagagcct 147840
 gtataccttt aaagtctaga ttgtgtgatg aagagaaatg gtcaagatgc cctgaaaaag 147900

 aatagatcaa ggtggactag aatagttaat tcaacaaatt cagtgtactg ataattctta 147960
 agagcttccct attttcaaag cctgcaccta tggctatgag gaatacattg attcttccct 148020
 caaggaactt ttcatgggtt aataaatcag gcatgtacac caagaattac aatatcaggc 148080

attgtatatt aactatcaaa atggcttgaa tcacacttta tagaagtgat gatgacgtga 148140
 gggatacctc agctgtgggtg aattacagct tcatgaagga ggttgacatt gtttctctag 148200
 agactagaat gtcaggttta agattttaaa aggctgagaa gaacagaagg ctattacagg 148260
 aataacttat gtgataaagc aacaacataa acagaagtgt acagatgtag atatgagatg 148320

 tctatggaca acaattcatt cacttactgt gctagtcaat ggatggttct attttatgca 148380
 tttacattc aacaagcatt tcttgagcac ttacttcgtg gaaggcatag gattaatttg 148440
 gccagggtgt gtggtacata ggtgctatat ttgtaattat tccctttgga agcaactta 148500
 ggtcagtagg tttgagtcaa attatagaag gccagagat agcaaaggca ttatggaaaa 148560
 ggcaagactt gctgggccct tgaaaaatcg gtagcatttg gagaggaaga aaagaaagag 148620
 gaagtgtatg ccatatccag ccagtaatag tcctcaatat tggaggccag acaaaagcgc 148680
 tacttgcatt atggaatagt gtgtgtgtgt gcatatgtgt gatattcata tgtaacatat 148740

 atagtatcta catgtaatat tgatatataa tatttacata caacatattt atatttgtat 148800
 gtgtgtaata catacactat atgtacacat atacatatac atgtatatat atgtacacta 148860
 tatgtatata gtatatgtat gtgcacacca gtgagggtgtg gcttgcaggc aaagcacata 148920
 attgacatca ctcaaattct gcaaaagggtg ttatatcatt ctgtaccatt caaagtaaga 148980
 gacttaggaa tgagatgcca catcctaagg gaaccaagag ccccaaaaata attttttctg 149040
 tatattttga acatttttca taaacctatg cacactgaca aaacacttac ttgaaaggaa 149100
 agacacccct gtctcattg ctatcagaca gcaacaattt attttttaa ataaactcta 149160

 ttccaccaca gttgagggtc cacagagctc tgagaggatg tcaagacatg tcagatatat 149220
 ttacacaaag tattagagtc atgggttcag ttagtaaaaca gtaatgaatg catctgttaa 149280
 atgtgttcaa gaatgaacac ttcaaggctt tccattcaca gtgaagggtg ggaaaaaagc 149340
 cacagagctt ttgattgctg ctgtcttcac cataatccag aggcaagaag aaatcttatg 149400
 gtgtgttcta gtgcaatggc ctgcttccat gtacatcagc aatcctctgt ccccttgctc 149460
 tcctgatatt gcagaattta tttgatgttg gagttcagca ggtcacagca agctggatta 149520
 atctagatgg tgccaatgta gataatgaca cataaaaagt ctttcaagaa gcttttatta 149580

 agtcatttta cagattcaag gaggaatttc atgtatttat ttatttattc attcaatttt 149640
 gcatgcatgc atttattcat tttttgttt tagagatagg aacttgctat gttgtgcagg 149700
 ccccaaacag ttctactagc ttcaacaat ccttcttcag cctgcagagt agttggcatt 149760
 ataggtatga gccactgtgc ccagcccaag gaagaatttt gaatgtatat tcctgctttt 149820
 aaggagctca cagtctttag aagagaaaac agagaaataa acataattta attgtgatec 149880
 tcttagatta ttaaagggtt ttaatctagg taataatact gttagatttt tactttgtca 149940

gtaatactag taataggata aaagtgaatt tgaaagggat gaattagagg aggaagtga 150000

tgacaatagg tcaggagaga gataatctaa gtgtgacagg gatgataaaa aatagatgga 150060

tcacaaacac ggggatgtta agaagacaga attaccagta ctcagagtct aattaacctg 150120

tggatttttg acicggggaa ctatcagtgc cttcttttcc atccatttct aagtttctgc 150180

atttttaatt aatgtgatca tcagcaatga ctcacgttta atgcagttaa gtccctggtgc 150240

acagttcagc ctattagcac taaagtggca cttgcacaga acaactctgt aggggaggaa 150300

acatgctgag gctggatgac agcagagtgt ctaagctacg cttcttttgt actatttctc 150360

tgaactcctc atgcctgtgt ctacctggg tcctgcagct gtctgctcag ctctgcagta 150420

tggctgtggt atggctcagg ctactatgca gtgagggtct acagcaagga caaaggtctg 150480

aactccctcc tcattgtagt ctctggacat gtgtgactct atcccaaac cttgacaatc 150540

ccccagatat tttgtcattg cttagtatg tacttactca tgggatacaa taaaatatat 150600

gcaggatgag ttgagaacag cagagccatg tgctgggcag agtctgggag gttggttagg 150660

ctcccacgga aaatgagtga cctacccta caaagaagct ggtagtgtga gtgattagat 150720

ttgtgccaca gctaattagt aaattgaagg agtgggacca cccaagaata ctcagaaccc 150780

tgaatgttag ttaaattcac acatgccagt gatagagtat atttctggtc ttccgcctta 150840

gatgccagct cttacgggaa cagagccagt cctggttata taatagaatg tttccacacc 150900

actttggttc agtactctaa attgtggctc ttgttatggg gtagacagga atgaggttga 150960

catacgtat tttgtgtttg gtgatggcaa agagtacctg ttcatagaca cacctggttg 151020

tccacctctg gctagagacc aaccaagtt caactgtgca gaagtccatg ttggccttta 151080

ctggcccagc cagcctctac ctgagatcat tcctacaac aaggggccca ggattcctca 151140

gtcacccag cagcttttcc caaggaaaac catctcatga agaatttgcc attgatgatt 151200

ttctctcac tgtgcatga agtcaatggg ttattactg agagtgggt ctttttaaac 151260

cttaacctta cactgtatat gatatagaac tgtaggcagg ccagggtcat caataaagac 151320

atttttgggg cctctacttg gcttgtaacc acctgcttat ccacagtact gtgcacntag 151380

cttgtcatca ggcagagtca ccagcagcca caacaaaagg gtgcaccttc gtcttttcca 151440

agcagcaggc aatgtggctc cattttaact tttctggcaa tactcacatg gattgttaaa 151500

taatgtctgc aacagtgtca ttttcaaacc caaagcaaac ttctcatca tctgtagtta 151560

gcagcatgaa gacgggtgatg atgtgtaaca taaacacact ttgaaatctg atgcaattga 151620

ccctacgaag agagtattcc ttagtgcctt gtctggcaac ttctggacag accaggaggc 151680

cttagggcctt agagcacttc ttcagcctca gctgcaaata cattttttct tgtcccttgt 151740
 tcccaggatg aagccacagt gtttcatcag gtacatttat caggaatctc tgtttctgtt 151800
 tatataacaa tttaacttaa gcctcaacct tcacagtga cgcatacat ttccatggaa 151860
 ggattgcagg tattagaaga tggtaggatca tgtcttaacc acaggggaaa tgtttcagga 151920
 tgtttttata gaaactttca ctaacaagca ggacacagga ttggcagaga ggtgggggta 151980
 ggaggcaggt gaagggtggc atttgttgtg tttccctctt ctaaatgaag ttataatgac 152040
 atctgtgttt caagagtgtg gcaagtttgg actgagcttg aaataaatac agtttaattg 152100

 gtttcaaata actgaacaaa atgaccattc catgccctgt gtaataaaat gttatagaat 152160
 taaaacttat tagacgttaa aatccatgaa ggatattttg ctggatgcc atccttcagc 152220
 attctgatga ggatcttctg gtatttgttc aatgaataag tgaatcagca gctaaatcct 152280
 gaccttgat ttcctcagtt ctctcctgca attgtcactg atgctctcat ctccagtctt 152340
 gagcaaggca ggagttagat tagtatcccc ttatagtggg aggggtctag aaatagctgt 152400
 gccactttag aagctaggct ttgtgggctt ttcggggga tggaatgatt tcattttctt 152460
 gctttctact ccacatacca ccaagatcag aattctgccc taaacactaa tgtgtgggag 152520

 cctgatgtcc tgcctaagtc ttgtcaacct cttccagggt gactgaactc cgaaccccat 152580
 gcaccagtca ctggccaaca ttctgcatta agtgaccggg tcaccagca ccacccctt 152640
 gacaccacct ttatctctac accacgtgcc tctgcctga ttaaatctcc tcaaatattg 152700
 acagacataa tgatactga agatcccaaa tccaaatttt ctttcccct ttggacattg 152760
 aacttttagat tacaaaagac cctgactagg gatcctgtgg atagctgagt caattttctt 152820
 agccccattc cttaaatatc aagtctttct aattttccaa tgagagcaca tgaaactctc 152880
 aaggttaaaa gtcaatttat attaataaaa tctttaattt cttgatttct gaatatgaaa 152940

 aaatgatact ttgtgtattt tttaattttt tggcaaaacc ttccaaatth gtggaaagag 153000
 aaataatatt gactactgga taacctgtg ctatgtgtaa atattaacgg attcacctta 153060
 gtgggcactg acttgatgat gtttgcaca ttatattttc cagagccttg gctctcccaa 153120
 aaaatgagag gtcatttttc aggggaggac catttttgtt ttggctaaca tttaggacat 153180
 ataatttctt ctctctaca tgccactgac ccactgcatc cctggttgga gcaagaagag 153240
 ccatgctttc cttaataata gctaagtgtg aaaggatgtg ttgtaacaag agcagaggaa 153300
 tagggaaaca ggagaaagac agtcagttga agagtcctgc cctgtgtcag ggcaccgttt 153360

 ggccagctgg gcttgctagg agtagaatat agaaagtaca tgaagtcca tactcagaca 153420
 gctctggcta cgttgacaaa ctggtatata atggtgcca actttctttg ttagctgggc 153480
 cagcatcata ccctctagta tttgctctga acttcgtaag cacggttgac tagctttctt 153540

ttctctgca gttatcattc agactgaata gtttctaaga ggctcttaat gagaaataga 153600
 aggaagtaag ttaacttctg tgcatactt ggccatattt gcttgacaaa ctgatgtgta 153660
 tactaaagcc attatgggtg tgaaaggcaa aagtataagt gctccccagt atgacctggc 153720
 tattttgtct tacttctata ttgtattgct aaaaatatat gttcttgggt caaaaaactc 153780

 actttaaggg aaaaaaatgg aagaatatta ataacaaaa tagaagaata ttaagaactt 153840
 taacatgaga tgtattttaga tcaaaacat ctcttttttg atttttgcgg gtgatttctc 153900
 caacatgttt agaactgggt tgctattcac ccaaagggtg aaacttttga tgttggggaa 153960
 taccactgat gccttaaagc agagggtaaa aggaaaagac tgaaattcca ggctaaaatg 154020
 aggagagcat ggccaccact gagcccaagg tagcattcaa taaatactat ataaattact 154080
 gatttatctc tacagtgggt tgatagaagc ttactatgat ctgcctaagg gtgcatcaaa 154140
 ttctctgggt acttatccta ttcttgacta tcacttcctt gggggcagca gttaatcagg 154200

 tagaggctta tcctgtcaag agagtaaagg gagctatgga ggaactcgct gggaggagaa 154260
 gctggctctc agagatgctt agggtttagg accagtaaga ggcagtctcc acaccacca 154320
 catctgattc ttgtctcctt ctctctgct gtggtcagga gaaacagttt agattaggga 154380
 ttccagagca gtggtgttga actttgtcaa aactgcattt gaatccatt tatgaattgt 154440
 gtgatttttt taagggttag ttccccagaa gtaggatgct gagacaagga ttctatgaa 154500
 agtgaattat tagaaaatgg tccagggaga aagcgatagg agagtcagaa aatgagacgg 154560
 ggaaggtaaa gaaaccagac aaggatacaa tatcaagtag aatccaacag tgggtgtgggt 154620

 gggtagaagt atctgtctca gcagattttg agttgtccag attatctca gttggtggtt 154680
 aaggttaaat ttgcatctc acgaggatgc aaatttctac aactatcag ttgtccaagt 154740
 gcaggtaaag ctggctccag cagctgagg gcagccgaca gagagacacg ggtcctgggt 154800
 gtgggagtga aaccacacat gaagcctgca tgtaaaaaa aaaaaggtaa agaggggctg 154860
 ggcgcatagg ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccaaggcgg gtggatcgag 154920
 aggtcaagag tttagacca gctggccaa catggtgaaa ccctatctct actaagaata 154980
 caaaaattag ctgggcaggg tggcgggcac ctgtagtccc agctgctcgg gaggtgagg 155040

 cagggaatt gcttgaacc aggaggcaga agttgcagt agctgagggt gtgccactgc 155100
 actccagcct ggtcaacaga gcaacactct gtctcagaaa attaaataa taaaataaaa 155160
 taaaataaaa taaaataaaa taaaataaaa taaaataaaa taaataaaat aaaataaaat 155220
 aaaataaaat aaaataaaat aaaatagtaa agtaaaataa aataaaggca aagagatcaa 155280
 tctacatcac caaagcactg acagcatctg ctacagtac tttgtagtt tcttacattc 155340
 tctgagcctc agttttctta tctcttaagt cagaggaaaa tgacttgttt aaaaaggctt 155400

caatgaggta acacaagtaa agcatgtatt gagattacta cacaggaaaa gcagttgctg 155460

aatacaatta gtcaactggg aattggtaat aattatgtaa aattcctata attatagga 155520

gcgctataca attattatat ataattccta taattggaat taccaatagg ctaattgtat 155580

tcagtaacta ctcttattgt cctcaagttg agttattatt gcaagccctg agggctgaat 155640

aaacatgcaa actaaactga catgtagaat tttatttata acaatatatg cctaaaagaa 155700

gcggtttatt tgcacaagga aattttggaa gctacagata attttaataa tgactacaga 155760

aaactatctt gaagatgttt ctaatgttta agacataata gcataagcct ttataaatg 155820

ggatactgtt atgtagtatt agttgtaaga atcagtgttt aaaggatggg ttgatgaaa 155880

ttgtactact ctagtctctg tgcttctaata aaaattaaat ctgattaata cagcaagtag 155940

gtctttgggt agttgattct gatgctggga gtgattttct taattcttgc tcagaaagcc 156000

atccatgaga attaaatgag atagcatgta caatacctgg tatagtact ggtaagaggt 156060

tttcagtaga gaccaatctc ctctttgttt accttctcat caagagagga agaacaagga 156120

aaattagggt gcttttttga gaaaatactt taggccaatt acaattatct gaaagtagaa 156180

tgaatttcta ggtaggcaa gactagagtt aaaacgtggg tgtgcagggc tgacctgcca 156240

gggtactctg tatggaagta catggaaatg tatgcccaaa tacagcttca tataattgtt 156300

ttgatcatac acagtttcca catgagatta tatttgaatg actaattcag caaatataaa 156360

aaaggagaaa accagtgagc aagatgattc ctaagggtcc tttcttctg gtctatgccc 156420

tagtgtatta tgaattgata ttcactggaa cacacagtta ctgctggaga ttgagttata 156480

aaaacattca aatgggttac tccattatat ctacttagga aattttttt taaaataact 156540

gatagatgtt cagttatgcg aaacgaaagg tatttctggc tacccttta tagttgtgta 156600

catgactgca gagccatcat ttcatgctta ctccccaca ttcattgtacc attttctcaa 156660

aggaaaaatta ttgaatgaac ttgctagttt tgattctggg gtttgtttta aacaactgat 156720

atttaaatcc acctagtcct ctttagctgt tctcctagga actttaatat taacaaacag 156780

ctgaacttat acatttttga aaagagttca gacaatgaat tcattcttct tgaaatgcat 156840

ggaagtlacc aggtgctagc tacaccaag agccttttct aaatacaaaa aggattgaca 156900

aaccaagcat tcatcctgtc tgcgtccaac agttcggaat caaacatga acttgctgtt 156960

cctctgtttg tggtttagctt gtttgtatat tttaaggaa gatgattcaa tgcaagaagt 157020

agttttatat agtactgtta gtaaatctcc tatagatat acttaatcag aaaaatattt 157080

ttgaactaga gctcacagaa catatgatta caatagtttt cagaaagcaa ggggctaaat 157140

gaggatttct caaccttggc actattgaga ttttaggtta atttatctat ggtgggaggc 157200

gtgtcctgtg cattgtagca tatttatcag cagttgtgac ctctgaccca ctagatacca 157260

gtagtcccc ttctcagttg caacaaccaa aacaactata gacattgcta agtggttctct 157320

aggggtcaaa atggctcctg cttgagaacc acagtctaga tctggtagtt gcatattgaa 157380

ctgacagtcc ccaggattgt tgtggggatc aaattagata aaacttgttt atatttttta 157440

aaaagtaaaa ctaatacata tagttacatt acacctcttc ttttcatttg ttactcatct 157500

aagatttttt gagccagatg atggagaccc ataaataaat taaccttaag aggctcaaag 157560

gtttgccagg taaacaaaga gttagaagaa aaagagagat catgtcagat gtgccttaat 157620

gaatgtgtgt gtaacatgta caaaaagtta tgggaacccc aagaaagaaa agactccttt 157680

tgaatgaaat cagagaaaac caactggacc atacagttga agctctataa caggaattac 157740

caattaacta attgtaacta aatactcttt tatacaatgt catatattca tgtagttttt 157800

aaatctagaa gtagttaagg ttcataattg tcattttctca gggacactac tgaagtggta 157860

tcaaacttaa atgagcaact taagaattga agttgtcaga cagctgttaa ttcccctttt 157920

tcatacctgc tccaatgata gccacaatc aaacaaaaat aataaaataa aaacgaaagc 157980

aaaaaataca actcagattt cactacgtac agcaataaat atcagagaca ttagggaata 158040

ataataggtc aaagcagaaa ttcattcttc agcatgttct tcaagtggaa gaattaggtc 158100

tgttttagtt ctgttgattc taaaagaaac attcaggcta tcaagaaaac ctgttttaaa 158160

ctctaactct gacactatag atagatagat agatagatag atagatagat agatagatag 158220

atagatagat agatagatag atgatagata gatatagata gatagataga tagatagata 158280

gatagataga tagatagata gacagataga tagatataat tctgcctaag taattatctg 158340

ctggtaccaa agagattgac aaagagattc actaacctac cagaatttcc caaccttggt 158400

ccagggtatt ctacattaaa tactcattac caaggaaatt ccacataaaa gctgtcatgc 158460

ttgatggagc catatttaca tgaaacgttg cagcattttc ttcittaaac ctcttctaca 158520

atttgaccaa ttccatgttc cagggagtac tcagaggctg attaggacat gagttgttag 158580

catgtgctgc actaatggtt atgagtcaca tttgttttgg aagatcacc ttaaagcctg 158640

tcactcatgc ttgtttatgg gaaatacaac aacttaaca tcagttaaca aatccccatg 158700

aatgcatggt catatttgag tgcttctaac aaatgcttcc tttcatttct cccttgacag 158760

ccctaagaat taaaggctgg tagagcaaac tgggagacat ccatgaacat ttattaaagg 158820

aagcatagga gagtatgata actgcaaagc cagctgttta tattattggt gtgagattaa 158880

atttcatcag tcttaaaacc tgctttttac cactagagaa atcaatctgc catatttaag 158940

gttacattaa cgtggaacat tccacgtact gaactgtcac atgcctttta aataaccatg 159000

ccatgctgtt tttttttttt aaaatcattt cacatgaaac aaacagctga caggtgggga 159060

tctattggta tattcaagtt ttcatgtga aaatttcccc caatattagt ggtaatcaca 159120

atttgattat gagaaacaaa cataccatat ataggcagaa ctatatatca gtagccttta 159180

tatttgacag ctactgtaa aatccatact atgattcagt gaacatatat atgtcttata 159240

tctgggttga tctgggtgcc ttcagctttc ctacttgaa aaaactatac ttaaaaaact 159300

gtaatttaat gttaaagttt attaacacag caaatactta ttgatgacct attatttact 159360

gggtactatt ttcgggtgctt gcaatgcctc aatgaacaaa agagataaaa acctctatgg 159420

tcatgctgct tgcttttagt agatatatgt gtgtttgtgg ggtggaggac atgaatgtga 159480

ggcagacaat aggcataaaa aataataaat tatctagtat ttataaggt ggaaagagct 159540

atggaaaact gccccatttg ttctcatcti gagtataccc aaaagttgat cttaaatatt 159600

ttatatgagt ctcttaggtt ctaaatgtta gaaactaatt aaaaataaat tgaaactaaa 159660

ctaaatatct ttgtgatctc tctggctaga agcctcagga ccagtcctca ctgtttactg 159720

atgaggaagc cgaggccagc agaattaaac gatgtagcca agatttcaag cagttactgt 159780

cagaggtagg accaagacac acaacctcct tctctagtgt gtttttctca atcggttggc 159840

atttaacagc aagtgtttta gttgaaaaaa ttattttgaa aatctgtttg aaacatgaca 159900

aaataggaaa tacctgctta ttccctcact gcagagtggc cctcagcaga aagaagattt 159960

tgaagtttat gaattatgtt cagacaagac cttataaaaa tctctctcct ctctccagtg 160020

gcagaagcgt ggccccgac tctcaccca ccttcattca tcttctgtat tccttgaaaa 160080

ttaccactga gtattttcct tctgttccct gcagcaccag cagaaaagat gaggatgcgt 160140

ctcttgattg ccattacaaa tctctttctt atgcttggtt ccattcttat tctgcacata 160200

acttggaact ggccatcatt cttagagctc ctctaaattg ttgattaaa agattgttta 160260

taagtccaga gtcagaacgg aattgaaaag gcactgcaca ttatgatgga gaggaataaa 160320

ctccagtcaa aagtcattgc ttctggactc accaccctaa ggcagcctca ctggaacttg 160380

cttttccaac tgcagtgga gttttagaat ttctctactt gcaagcttgt tgtgaggatt 160440

aaacggttaa gagagattgt gtctgttatg gaattgtgaa aactgtaagt tgcagtccac 160500

actgtagaaa tcttagttac ctctgccctt tctttctcta gagacaggtt gctagtggaa 160560

tagacaagtt tgccattaat ttgaagggtt cattaaagcat atattatgtt agtgaagttg 160620

gtcttctgaa agttggaagg gacctcagag gtctgttatt agaccaactg tggctgttcc 160680

ttagaataag ctggaagttt tctgaaaaat acaaatcttg aagcctcata catagagatt 160740

ctgatgtgga agatctggaa ttgatggcag cagcggccca tctggagccg ctgctgtgaa 160800

gatgccggct gtagtggggg aggtgctggc gtggttgtgc cctccacaga gctgccaggt 160860

gggaagcctg acccttctga gttggcaggt ctgaagccca gtgctcttca ggcacagttg 160920

cagctgcccc tctgtgcctc tagacctggg catccccgtg ctctcggggg cccaggaagc 160980

acccctgct cctgcaggct tggaagtgcc tgetatcact cctggcctc tccctgcacc 161040

tgcaccagc acccgctccg ggggtgaagca aagtcatggc caagcctgga tgctgtcatg 161100

acctggtcag gtgtgcacac actcggagca gtgctgacac accagcccc tggcacatag 161160

gcactctctg gactttggac accaaccagc atgggaggga gactgagagg gcactaaggg 161220

gtggttcagc gcaggcctgc aggcggccct tggcatgaac agcctgggtg ctgtggatga 161280

catgtagatg gtggcagaag gcagacaggc tcctgggcag aaagaggcca gtccccagtg 161340

aagctccacc ttcaagccag ggatggccgg aagccttggt gctgagctat cagttccagg 161400

tggagtcctt ggctgggagt gagaacttat ggtgctttat ccaggccttc ccatagccac 161460

ccatggacca ataagcacac ctttctctcc ttctgatctc ataaaaatccc tggacttate 161520

caaaactcggg cagatgtcgg gatgacctgc ctatggataa gagctacca cttcaggtct 161580

cctgagaact gtactgtcac tcagtaaagt atttcttcac cttgctcacc ttccagttgt 161640

ctgtgtatct cattcttctt ggatgtggga caagaactca ggaccactt aatagcagga 161700

ctgaaagagc tgtaacacga acagggtctga gacatgcctt ccctgccac cacattgtag 161760

gtgacaagaa cagaagagct acagcccttt ggggagccca gacctgtgtg acacctctt 161820

tgggggctct gcggtttctg tcatctccat gctcccaggc gtcaccacat tcccctctc 161880

cagatgcagt tgcacacggt ggaagccatt tgcgtacatc agatgcagcc gcaggcttgc 161940

atggagctgg tgctgtgct ggtgcctgga gctgctcacc ccaccacggc agctggtgta 162000

cctggctgta cacagtggct gaacccaatg cttaccact cacgtatccc tcattgctcc 162060

acgcctggct tgccttggc aggcattggg tccaggtg tagcgcaacc cgagcatagc 162120

ctaccaggcc gttggcagaa caagccatt gggcccagc aaaacttggg caaatgtgcc 162180

accagccaca aaaaggaaac acaaaagttt ccagctggaa aagcaagacc tgaagaatcc 162240

tgcaacagaa tgatgctctg gagtgtttt tgtgttaggt gtgctgttt gtttgactaa 162300

acctccaaac atgagtctga agattaacca gtttgggaag ccttgcttca gctttctact 162360

gacattaaac tccttctct ctccatttc tgccttact tagaaatgga aaccactaa 162420

ttactcaaga tcttacctt tccattcagt caactaggcc cttgcacccc cattactttg 162480

cgttccacct tgacaattgc tattgcaaaa catcggcatt aatctatctt gacatcttct 162540

ttccacctgc tgcctctag tggaagtgt gacaagcagc aaaatattta actgggaaca 162600

gcaggaaagt gaccagtttg agctggccag ttcacacaag tcagcgcagg tccccagcat 162660

gatgtctaca gactacagct atgccagaaa tcgttaggat ggcctccagc tgtttggaca 162720

ctatttgcac acaagttaca tttagagcag aactttgtaa agaccctggc atttattcaa 162780

gggcttttta aaggtttcaa aaatctacct ggaaaacatt acccttggga tatttttgtt 162840

tctttgtccc tcattttctt cttttgtcat ttacccaaat tcttcttctt gcaaagaag 162900

gtggttcttt cctgccttcc ctaacctttg aattttccaa atcttgcaa aaataaagat 162960

atatatatct ttaaataaag atatatatat atatatataa attcttacag tttagaagct 163020

tccagtcacc aggtgaaagg aattcacatg aactgaaaat tgacaatgta aaggacactg 163080

tgtttccta ctgttctcc aagtctcttt gcggtccgtt agtagtcttc tttttccag 163140

gagacactga agttaagaga gttaagaag attgtagtat gtcacaaagc aagtggaaaa 163200

gctagcacta gaactcaggt ctggctgatg gaaaaccctt atgtattttt ttaaatgtgc 163260

ttctttggtg tttagtgatt atttagtctt ccgtgaagta ataataata acttgcatgg 163320

taaatgttat taaggctcga ggtactaaat ttatagcaa agtcattcag cttttttta 163380

aatgaatggt taataatcag tgtgtctctg cataatctcc aattactcct tttagcagag 163440

gaacatggca ggaatgcagg taagtttggg tgggaggaaa agacagcaa agccacagca 163500

ctgatgcaa gttgagacta gatttcacag ggcagatgcc gtatactccc tcaagctttg 163560

aagaaactaa atagttaatct atgttaacca atagggcaga actcgtactc caaacaccga 163620

cataaacctg gtgtgtgttt tgtgtatgtg tgtgtcttcc cccacagcat tctgcacaat 163680

tattaacct ttttgtgtag tggtttttca taattttatc cttgattgtt aatatcatgg 163740

taagtgatgt gttataata tatttttctt taagtatcat aaacaatcta agatttcatt 163800

tggctgattt ttcttttctt agtattgcat atcattattg ctgttagaac actcatag 163860

attattcagc ttcttaacta gaatgtatac acacacacac acacacacac acacacacgt 163920

gcatgtacag aactgccttc tttctctttg atggtagaaa atacagctct ctatagtaag 163980

caaatttgc ttcagtctca gacataacct tcattctctg catgactggt aaagagcgga 164040

aagagtaata cttaggatct ggattccagt tccctgttct ctgaccattt aaaaattttg 164100

ttaccttggc caggtaaata cagtctatg aacgtcagtt gtgcctcaat tgagcaggct 164160

tgtccaaagg attcctcaag gatgaggtat ctttcagct gtatgagctg aaccttgatt 164220

tgtgcaatag ttaagcccc tgaatagtca gataaaaatc atgttaatta aaattaaata 164280

gctattggta ggaatctggtt ttccactggc ttgcatgaat gatgttttgc cctcctttct 164340

gatactcagc tcagaggatt ccttcatttg ggttttcttt cttgtagttt ttctggttca 164400

taaatagcct atagacaaac actaaactgt tacaggtaaa aggaccctag attaagcctt 164460

ttataaaaca aatagtcctg tgtaaataat gacatcttat tttatgtgtg tgaatttgag	164520
tttttaggatg tagggcatgt ctgactagat agctaaaggc tgagctccag gcagccagct	164580
gctatccaat ctccacacct ggaatgttcc aaaaaacctc ctgtgttttc tttctgcagc	164640
taagcactga tgagcaggat ttaagaagta cagccacaca ctttttgctg cacgtttttt	164700
aaagtttgtt atttttgtca tagattactt gttttgaatc aaaaattttt aaagaaaact	164760
taatctccca aattttaacc cccttgaagt ttcaggattc caaggaatat ttttatttta	164820
agatgcataa aatactcagt acatgtacaa aggtaatgct tataagaaac ttagaaaaaa	164880
aaaaggagct agtaagattg agaaggggaa gaatatctaa gctaacatta ctaacctggc	164940
aactattata ggtggctgga tagcatgaag gcataaagct gaaggcagtt aagaaaatag	165000
actggatttg aatcctggct ctacctggat tagttttgtg acctcagaga agttgcttcc	165060
cttctctgtg cctcagtttc ttcatatgta aaaggagata actatagtgt ctaacacaca	165120
gaattattgt gaggattaaa taagttaata catataaaga aagtcacaaa ctatggcaca	165180
caaatgttta atatatgtaa gctattattg ttataaaact aaagaaagag aaccagaag	165240
acattcagtt tgggtgggatt cagatatatg ttttctttc ctcctctcc tectctctc	165300
cttctctaac ccactatgc ttgcctccca atctatccct gactcctatt tttcttctc	165360
ccaacttaag aattgtcact aaaaatattt agaagaaaag aaaatgtgca tacttcaggg	165420
ggtgccaaagc ttttgggtaa agtacacttt tcagctaaca tgactgtatc caacagtaat	165480
gggctttatg gcaagaaaaa gcttttttct caataaatgg gttttaactt tgtaatggat	165540
tattctcttt gcatgggtaa ttcttctgga agatggaaat tggtctgatg ataagatagg	165600
acagttggat ttagggatct agattaaaggg actatcatgt atgcttttag gagagaagtt	165660
taatctgcaa aacctacttg tcttatttta ttaattgttg ctcttagctg ctcaattttg	165720
tacaggtgac ttgcatgaaa gcaaaaatgta tgtcaaaatc caaaagcaga gtgaagcctc	165780
gggacttcag tgcttttggg tgtctttcca gacctctgct cttccccac cctcaccaag	165840
gccccactga cctcaaaggg cccttcttgc caggccgtga attacgtctg agccagaggg	165900
ctgggactac agccaaagcc aatgaaggt gcagaattta ggactaaaaa aagcctgagc	165960
acgtggcact gggtatagca gataaatttg ttggagaaat ggtttataaa taacatgaaa	166020
agggaaaggg gatagagggt caaaatattg agctgttgag agttgttcaa tatttgaggt	166080
cagtctcacc atttttaata ctgaacccaa aagtaataca cactgaaaaa aaaaaaaac	166140
tcactgaata aaattaacta cagctgggct tattttttct tatcaagaca tttgtaagtt	166200
tggcagcaag cattttttaa caggatctct attatatgaa ataaatttaa aaacatgtgt	166260
ctacagtcag gacaaacaag tgaacaaaaa caaagcaaaa gcaataaaga agcccatga	166320

aggcattatg cttttctgag gacagtataa ggctaggata ctgcagaaac tgaataactt 166380

agggatctta ttgaaatagt tttcttttcc tccaaacaaa gcaaccatct cagagggata 166440

gatgggctaa aagacaagga ataaagtaaa cagaagattg gtaacttggg aggttttctt 166500

ttcccttttc tctttttggt tttgatttgc ttttcccttg ttaaagccag aaaggataaa 166560

ttttggcca gaactcccaa gaccagaggg tcagggaag ccaccccgag gctggaagct 166620

atgaacttat cgctagtcta aactccacct ctttcttccc tgggagtcct gcacaaatat 166680

aactgcctga tctttctgtt tactggcaaa ggttttgtc ctttctctt cgtatcgga 166740

tgtgaacttg gggaaagatt tggggttttt tttgtttttt tttgtttttt ttaagaaaca 166800

gagacttgac ttattcctcc cacaactct taccctggca caggagagacc acaaactaag 166860

tgaaaacaag gtaagaagct tagagaaatg ggaccatatg ccctccccgg agctgaaccg 166920

tgttccctgt ccaccatcac ctgtcttcc catgtacta ctccactcct gtctcttcca 166980

cactctgggt cacatgtcta ccccttactg tgagttataa tcgcccagga agggtaaccc 167040

attgactgag ggccaagctt ctgataagt aatgaacttg tcttttctcc tggccagata 167100

tctgtctttg ccagagaggg ctgagtcagg gagactaaga tttcaaggt caaatgtat 167160

attgtttaaa attgtgaaa tttgctttgt gcattgaatc tcattttcaa aataaaatta 167220

tgccttaagt cagatcatac tgatgcagat tctgcagatg ttaagaggct tccatgattg 167280

tatttgccag ctgcaggcca ggacagtggg gatggtggta agaagtaacc tatacttttg 167340

gctgggagct gtggttcatt cctgtaatcc cagcgcttta ggaggctcag gcgggcagat 167400

cacgagatca ggagattgag accatcctgg ctaacacagt gaaacccgt ctctactaaa 167460

aatacaaaaa aattagccag gcttggtagc acacgcctgt agtcccagct acttgggaga 167520

ctgaagcagg agaatcgctt gaacctggga ggcagagggt gctgtgagcg agatcgcgc 167580

attgcactcc acactccagc ctgggcagca aaagcgaaac tccatctcaa aaaaaaaaaa 167640

aaaaaaaaaa aaagtgacct atagttttgc agtagaattt tgaattcaaa ctgagccttt 167700

atattttctc caaagtaaat tgtattttgt tcattttaat ccattgggtg actctaata 167760

gatctttctg actggaaatt ctgccctttt tttcctccat aactgtatta ccagttatct 167820

ctcatccatg tgtttgataa atccatatga atgtctttt ttgttttcta ccaaacctt 167880

tatacaaaaa caaaattcat agctttgtca actacacttg aaaattatgc cccagccttt 167940

tcaggattct gtaattaact tattgagtca tttgtttaac catgggtgaa ttcatttata 168000

tttactcggg ccacagtaat gtattttact tacaacatat tatgagaaac tacatcacct 168060

gcttcaccga aattgaaaaa cattagatga acaacactgc cctaaacat atttcaataa 168120
 tcctttcatg aaaggaaagg aagtacattt cctataatga tttgttctta gtgaagccat 168180
 gtgactcca agtgacctgt tgtttccttt ctgggctcat agaaataatc taaccattct 168240
 aaaatattga tggggattca ggtcaaaggt atagtittaa aaattcacca tatttaacct 168300
 gttaaacatt cagtatctcc taccttctgt ctccaaaaa tccaaagaaa taaccattta 168360
 ttgttccgtt tatgctttca gtgtctagga catagcta atcgatactga acatttgaac 168420
 ttatcgtag ctttgaaaa atgccctatt gtccatttgg ctttatacta aagttttatt 168480

aatacattcc ctcaatagtc tccagtcttt gcccaagaag aagaaaattc tgtaagagtt 168540
 tctttttacc ttcttttctt ctctgagtgg aataatcttt tttgttgtct tcatagtatt 168600
 ttagagtttt gtgagatcag acaaaattta cctcagctta taactttatc ttttaagtgg 168660
 aaaaactctg aactattgat tatttgttca tcttgaaaa atagcttatg gaatatatat 168720
 aagtagttgt gttatTTTT ttagtgttaa gttgaccttt ttttttagt gcatttgtga 168780
 tatttaaaag gtcatttgtg caacatataa gaggattgac aggtttccat gcatgatgct 168840
 taatgtggag atgatttctt tccatcaagt tattatgctt ggaataagta acacatctta 168900

aaattacaac ctgatgtag caaatcatca gatgggttac cattacatgg aaagagccag 168960
 tgaaataaag accattaagt tcaggtagac agagatggcg gtgagaaatt cacagccaaa 169020
 gagggccata tggaggtgaa aacactggta aatggctctg ggaccctagg agtctacagt 169080
 aagtcattgg gaagttggag tggagaaagg caacattagc taggtatttc attcattcct 169140
 ccataaatgc ttattgggag catgttgtgt gcctggcatc atcctagctt cactgaaaag 169200
 aatgaggaac atataaaatg tgaaggtag aataagtag aagtaattgc tctttactct 169260
 caattatagc tgggcaagta catatatgaa tatgcttttg tgttctgaac acacactaag 169320

cagtttggtca aagtattaag ctagagacaa ctctacttt caaatgtagt gtttcaaaat 169380
 aataataata ataaagattt caggacagtt tacatataac catttagaga ttttaaggatt 169440
 aaaatcagga gggaaggaga aatgtctctg ctggggaaat ttttttaaac tagtgttttc 169500
 tactcagcta ctcaatgtga tttcttttat tttcttctt ccattgctta ttggcattta 169560
 ttgtggggaa gactgctgtg ttggcagcat gagagagatg ggaatcaaga aaatggaaac 169620
 accattcaat attcaaaagc cactatcccc ttaaaagcaa ccacagatca ttcagttttg 169680
 ccacatactc agattgcaca ctaactggag gatgttaaaa agtgttctat tacaaccagt 169740

tatccagttt ttgccactta aactctgtg tgagaaatgt gactgtagag cagccttaaa 169800
 aagagatcat ctgatatta agcagtgtta ctcatacatg cttgttgaca ttctaacagg 169860
 tgactttgaa tggatcttca ggctcagaaa catggttgtg tccctagaac tggtaggct 169920

ggaacaaggt gtacagaagt gaaatgacca ctgtcttct ctattggatt tctttatcca 169980
 gctgtgcaat tgtttcaggg actacagttg attttcctga tgcaagccta gcaacttggt 170040
 tttcagttca gcacagtaaa atatgaacag gagagaactc cctgttggcc acccacctca 170100
 caatctttaa aagggaactc tgtacagaag cattctgcat taggcaaatg tacacttctg 170160

 caatcaaaat gaaaaaact tgagctgaat cgttttctgt tagctttagt ttccagccct 170220
 gattaaaaag aacacaggga accctgcaag ttaagcggg tttggcagcc gaggaacag 170280
 ctgtgacatt gtcaagggtt gtctgttaga gctgtgcagg ctgtgacag cactgataat 170340
 gcccagaaat ggggcagacg cttttcgcgt ttggtcatca aaggagtggc agcagctagg 170400
 ttcaagaagt gaacttttga ccctgtctga gacaactggc tctcgtggat ctgtttctgt 170460
 cattctccag tctgattttc tctttcagaa caagtgggta ggatctttgg tttttaact 170520
 gtttgactgt tattaaaagt aagctagtgc ttatagctgc gattggaagg gatggaagg 170580

 gaggaagaag agctgggtatt tccactatc ctgcaggggt ggggaaatct atcaacgact 170640
 gttccactaa tctgcggatg agttatctag ggaatatcat gcagttgcca aagttttcag 170700
 catctaaaag cctccaaagt tctctctgtg aggggtctacc tccctgtct ccagatcctt 170760
 cccatgcccc tcagactcag cacttgtcca ctgtccttgc taccaggga tccctctgca 170820
 gcccccttac cctcctgccc ctccaaaag agctccagac tttagacctt ctcttcacc 170880
 tcaacatctg tttgtgtctt aaactgatgt ccattgaaag aaacagataa actaattaat 170940
 gctgagatat gacttatgaa gtattatgaa tgtgctaact ctctcagggg tatgtgcatt 171000

 ttaatagagg accagcagtc caaaggccgg tctcactcca ctgtgccct ctaacagcac 171060
 cgagtctatt tccaggcagc cagagaccag gcctgagaac ttgcccaga ccaccagcgt 171120
 cccactgag aaagcaagca gactcaacag tttttcagtg tttcaggag cctgcagcag 171180
 caatacagtt ctttcaaagg gtctgtggat tctctcagct ttctagtag gttgctgtgg 171240
 tagtttttgg agcaaaagt cagcatgtga atcttcacat gctgctcttt gtgccgagca 171300
 ggtgcttgca agctagtctt gccctatct gccatcttaa tctaacatc tcccatgttt 171360
 ttttaattta acttctattt tggtttcaga ggtacatgtg caggctctgtt atatagataa 171420

 attggatgcc atgggagttt ggggcataca tgatttcac acccaggtaa taaacatggt 171480
 ttccaatagg ttagttttta tgctctcacc cgcctccat cctccacccc caagtgggtg 171540
 ccagtgtcta ttattccctt atttgtgtt atgtgtactc agtgttttagc tcccattat 171600
 aaatgagaac acgcagtggt tagttttctg ttctgtatt agtttctca ggataatggc 171660
 ttccagcact atccatgtgg ctgcacagga catgagctca tttttatgg ctgcatagta 171720
 ttccatgggt tatatgtatc acattttctt tatccagtct actgtcaatg ggcatttagg 171780

tttatcctgt gtctttgtta ttgtgaatag agcctcagtg aacatacgtg tgtgtgtgtc 171840

tttatggtag agcagtttat attccttgga ttgttgggta aaatagcagt tctatittaa 171900

gttatttgag aaatcttcat cctgctttcc atagtggctg aactaattta cattcctaca 171960

agcaatataa atattccttt ttctctgcaa ccttgccagc atctgttatt tttttgagtt 172020

tttaataata gccattctga ctgggtgtgag atggatttca ttgtggtttt gatttgcatt 172080

tctctagtga atagtgatcg tgagtatttt ttcatatgct tattttccat gtgtatgact 172140

tcttttgaaa agtatctgtt cagggacatc attcctatga aaatgctagt taattataca 172200

agtattactt gtttccaata atcgattttt taaaaaacct tataatcaat attgcattaa 172260

aattttcagc tigtgtattc cttatcattt tcttggatgc aaatgccttg tgtcacgtac 172320

tatatctcat aaatctatat tgcattctaac aaagtgcctt gtgtaaagta ggcaattaat 172380

aaatgcttgt ttaatgagta gatttgtttt tgttttattt tgccttctat gttttcctaa 172440

ggatgtgggg cattaggcca atggaaactg tctctcaaaa gttcttatat ataaatattg 172500

atgtcaaagt cactattttt gtacaaataa acacatttac ctaatttggg gagcatttat 172560

agagtcctgc ctatattcaa ggctccctgtg ctgatcagtg ggcaactgaa gaagtatgag 172620

gcactgttac tgctgtcttc cttccctaatt tgggtcctat accttatctt ggtacagcta 172680

cctcctaagg aggcccatct gtgctgttga gggtacatct gaaggcagtg cactggaatg 172740

tatagcctag gactggaatt tggagttagg ccttgagaga tcatacacat ttttcacttg 172800

tgggggaatg tccttaagta gaaatagatg gtgatttcag atatttgatc caaacctaac 172860

ttcctcattt gaattgagta tgctaataac tattcttgag gctctggaat agtgatgaca 172920

tttcttggtt gggaaatcag atgctgattt ctgaagcaga gttttaaagt tgaaagatga 172980

aaaggaaca aaacaataaa cacaacctta gactgaaggg tcatttttct agtccaactt 173040

ccctccacct agctgccacc caagattgtc cctcagccat ccttagaata ttaaaataaa 173100

tccattgcag tgctcaaatg acttgtttct atttgaaaat ccttgccatt ggagaatttt 173160

tctatatatc ttaccttaat ggctctccac gaattttgtc aacagtttgt cagcaatgta 173220

ctcatgaaaa tatctcatat ctatgtatat tctatcactt tagcctcctt gacttctaga 173280

ccagcagttc ccaaactttt caaatgtgac cccttttagt atcaacttct gtttataaaa 173340

gtacaaaagc cctcacatct tatactttct tttatgcttt tatttattga gatattagac 173400

aacacatact tgiaggigac atggattctt agatctaaat aactccactc tccatggtca 173460

ctgtcacttc aacacaggtt gatgcagtc ttagtttggga aaacagtttt ggcataaata 173520

atcccaaac ttctatcac ttcttggagc ttttttcttc atgctttcct tgcattcttc 173580
ttaaagtgt aagactacat tggatatatt attaaaaata tgtcattatt agtgctatgt 173640
ttaaagctga ctttttcttc ctagccactg atatagcagt gccaaactgt gactctcttt 173700
agaatgaaca ctttagtaat aataagtcct tagaacacaa acactgtcac ttgtaaaaca 173760
cttttctata cttggtaacc tacacagaac agcgggtccc agacttttct ttttttttgt 173820
cttgtgggtc ctttataat tcttacaat tattaaagac tccaaagagc ttttgtttat 173880
gtgaggtttt gttattgata cttactgtct tagtaattaa aactaagaaa attgtaaaac 173940

aacacatccc attagctgtc agagcatcat catgtcttgt aggcctctga aaactccact 174000
gtacactcat gaagaatgag tgtgaagag ccaaatagta gcttaatat attataataa 174060
tagtttaact ttgtgagctc accaatataa tacatatca tgacacagtc ctaacatct 174120
aaaaacttac aatctaaggc ccaacataaa tactaataga tgatgctaaa ttctggcttc 174180
acagtgtctc ctacaataat actaaaaata tatgaattta gacagaggcc aaaatgtgtt 174240
tattaaccac ttggctttgc ttagtatttt gttaccacc ttggagaatt gcctctgctg 174300
atttacactt tataagaagc agccctatga aattttttat cataagtta acaatgatgt 174360

agaacatact gtttcatttt ataatgatcc ttgggcaaaa tgtataatat ctgtgggaga 174420
aatgctcaat gctgcagtaa aaactatact tctctcaga atcaggtagt ttcttatatg 174480
gtcagataa atcttataac tgtgtcttct gatctcttt ggccaccagg aagacaggag 174540
ctgacaatcc aacttactat aaattcttca gggctctgat tcattatttc tataagattt 174600
tccttggeat tatcttattt ctcaggcttc acttttcctt tgttctgatt tatttttctt 174660
aatatgtttt atttgttatt tgttaatatg ttttgttgtg tatttaattg ccaatgggga 174720
tgaatgaata agtgagaaag aaagatactt gatccatttg agtgggactg cttgagtacc 174780

tggagtgggt cagaccaagc agggtaactg tatcaggttt cattaatgaa atgggtctta 174840
agtggagatt aggaaggaaa ggaagtgggt tgctggagag gcggggtgtt ttatgtgaca 174900
gattggctgt aataaagatg cagctgtgga gtgagtgagt gatgtcctga gcacagtaag 174960
gagatctggc tgacgtggca ctgcacctca ttgccttaat atcttttcat ttgattgaag 175020
aggcagctga gggataggtg ctcttggaaa gtggagtaac catttccaat taaggaagga 175080
ctctcacttc agtttctaaa ataaattaga agggagaaaa tatgaagtct gagagatcaa 175140
ttaggagaaa gtcttggtgc tacatataga aataggctta tccgcataag caggtgagag 175200

tacgaagaag aatctgtgaa tggcagtcac tttttgtagc tggttccaat taaaattgat 175260
tctctataat gactacttat tggctgctgc tcaccaggtc tgctttttc atcattgtct 175320
gcagaacata tcacagtata cagcatagag taggtgcttc ataattgttt aatggatga 175380

aatgggttcc tacctccaaa ggagatggaa aaaaaaaaaac aggcaagtaa ataaagtaaa 175440
atatgtataa attgctttta gaatgtttta taaaaaagga cagtagccca acagatttca 175500
cagtaggctg gctggagtag cagtcattga agaaacccat gaaaacagcg gcagaagcaa 175560
atgtgcagct gctctgcctt ttcacactgt agggcagcac acgaatagtc ctggagcacc 175620

agggccctta gactgtggga tttttaagtt acctagtgg cacagcattg actcctctc 175680
tggtgtgatt aggggccagg atacaataaa catatgttat gttggaactt tgatgccagc 175740
ctaaacttgc cagttcagtg tttgtggttg caggtagtat cagctcctct cctgatatga 175800
ttgagagact gaggtccaag gcttcaggtt gaacagaatt gatggcccta aggattgggt 175860
tagaactctt ccaaagcact tagcaggaag ccagtttact tttcttggat gccagcttcc 175920
aagaaaagat cagtcttgag caaaatagtc cttcactctc agctcagaag cctaattgag 175980
agggtatcct ataagtaaca cagccactc tgctagtaac ctgttctact tcaacctgta 176040

aggcccatga ggctagccag tgacatcact acaggacaca gtggaggatg tttaggaatg 176100
gctgggtgat gaccaggggtg cagattgtgt ttactcaagg ctgattgaga aatactgttt 176160
tcagtgggtg gcttataaat gttaaacagt ggtgggtgga aggggggctc tggctttag 176220
catttttcta gtgcccattg tgtaataact cccaacatga ccaactttaa gttaccaatg 176280
tgattgaaag tagagtttgg aagcgaggca cagtagccca ctgttatgta gtatttttgc 176340
catacagatg cataagagac ataagtaacc tgaagaacat agataattat taaatgtagt 176400
aaaatgatca tgaagtgaca gatcttgagt gttttatcac atttgttttt aatataattt 176460

aattttaagt tgccataatt taatttgtaa ttaagactat gtttaataatt ggcttatgga 176520
atttctgaga attcaaaaac cagtgcccat aggtggatcc agtacaccac taggtaagaa 176580
cagcctagaa gtacttctag gctcttgctc tgaaggtgc caagactggc atccatggtt 176640
ccagtgccag ggtcgaggaa agacttacta ggtcctgcag tattgctccc aaatctcttt 176700
cagtggccag ggaattatc agcctgaagg caggctgaat ggcttgctta cattcaggtc 176760
ccagtatcta cgattgacaa tcggcttcat ttgtaagtac cagatagtgc aactccatgt 176820
atccaggagg ctgggaggta ctgagagcag actgatagtg tcaagagaca ctgaaatgac 176880

tgccagctct ctctgccat atccactact aagtgagaaa ttcagtgaca tagtcactga 176940
ggactccacc actgctgggt gttggggagg gcacactgag tatttcaaga caatccgggt 177000
aagatttttc ttggagggat tcaagtacaa aatagttaat atgcagaaat gaagcagaaa 177060
ttattatacc tcagaaatga gtcagataat actaaagaaa ggaagaaagg aaagcatgac 177120
ttgattcatg tctttaatga tgaccaaaaga agttgggtct ttaaagatga caagagaaga 177180
ctgatcaggt agcagtgagg tggaagggga aagatgagag aggggacatt cctggtagag 177240

gaagcaaggt agacaaagt taggaatgtg aaagagcata atgtatgtaa gtattgttca 177300

ggtgacttct tgggtaccta gatagtagag agaaattaga ggtaagaatg gaggaagggg 177360

agactcaggg ccaggttgtt gagggcattt tatgccatgc taaggagttt ccaatttttc 177420

ctttcagtaa tagcaagaaa cttaaaatga gcaggggttt gtgtttttga aagaactggg 177480

aaaacacctc tgggcaatcc attacctggg gataatgggt gaaatttccc aagtttagtgc 177540

acaggctgct gggtagggtc tgaggctttc ctcttgctc ctatttcaac actgtggtct 177600

tttaggactt gtctcaaca tgttcttaa aggaatgttt gctaactgcc aaaacagtag 177660

tcttcatatt tattctgtc ctttccaaaa ggtaaatga aaaagcaaca taccctcagc 177720

caagagaatt aatcttttat cacctaagt actgcccact gcctttcagt tttaaagtta 177780

athtagtgtg cataaatggc tatgagcccc tggaactctc tttatgtttg catcttaaat 177840

ttaccagacc ctctttctgc ctctagtctc agaattttct ttgtcttatt ttcttcaaga 177900

aatgtatttc tttaaattgg attgcaaatt tggaatacac acagtcaaag ctttttaaaa 177960

ccattctttt aaaaaaggac aagtttcttg agaacatttt taaaggaaaa agttaaaata 178020

gatgtcaatg gaagatgcaa atatgaatat aaaatatgaa aagcatctat aggctggagc 178080

ttctcagtag agctctactt catttaaagt catattatct ggcaccattt caaagctttt 178140

ggttacttga tttttagatt agaaaaaag tataaagttg aaatattggg ctctttacat 178200

gaccattttg ctagtagcag tggatgaagc ttttctctaa gagatcaata gcttttagtgt 178260

aaacttggtc aatactttat tggaagaggt gactatgtca gattaggtag aaactttaaa 178320

agccagcaag ttccaaatg tccttctgga attggcctcc tagggccatg tggaccagag 178380

agatcttata acagaagtca taaactgata tccgtgagcc aaatctagct catgggcatg 178440

ttgtttggcc tacagcacat ttttttttt ttttttttt tttgagacag agttcactct 178500

gtcaccagg ccggagtga gtggcacaat ctgagctcac tcaacctctg cctcccgggt 178560

tcaagcaatt cctggctca gcctctgag tagctgggat tacaggtgcc caccaccaca 178620

cctggctaatt ttttgtatt ttagtagaga tggggtttca ccattttggc caggctggtc 178680

ttgaactcct gacctgtga tccaccccc cgcctcttgg cctcccaaag tgctgggatt 178740

acaggcgtga gccaccacgc ctggcccaca ccacatttgt aagcagatga attggttatt 178800

tttaaaaatt tgaagaattt aacaacaaaa acaacaacaa caacaacaaa cttttgtgtc 178860

cagcttcttt tttttattg tcccaatagt taaggacaat cctgggcctg cattctttga 178920

acagttggct agacttaagt agctgctgcc ctttttagat ggggcaaaca ttctctactt 178980

tttcacagtc cccttcaagg gtgcttcagc catTTTTgct actcacttgt cttcaataaa 179040

ccaaggtcat gtttaaaaga ttaaataaca gttattgcat gctcaccaa cgcgcacaag 179100

gaaccagact tgtgtaccag aacagagtcc tggagcatat ctctgttagg ctagacatca 179160

ctcttttagt taigggatca tggaaagggt cagaaagtgc cagggaaggg gtcgggaggg 179220

atttggtgag tgaggcactt ggaggcatgg gtcaatagct tttcaccagc tagcatggaa 179280

gtacttttag tgtttaaaaa cctatggcac agtgggatct tctaggaaag tagaccctgg 179340

agatggagat tcacatgtag cacatttatt aggggatgcc actaggatca atatctgtaa 179400

aagagagaga aaggatgtaa gaggggcag agggagaagt tgagctgcaa agcaggccca 179460

gtgccagcct caactggctc cataaggagc tctggctctg gaatgccctt ttatatTTgt 179520

ttcccatggg accaggatgg ctaggccatt ctactctgac atgcatcact cactgaaagt 179580

gggaagagtc ttgctcttga gtgaggaaat ccctgctac tgaggcaatc cctcaaagga 179640

gtaagaagtg aaagctcctg gcctggagca cctgcaacat ctgaaacaag aaatccttca 179700

ttgaacagga tctgggcagc acaccagagt gatcacagtc agcagctata ccagtgacaa 179760

cagatgaata tcaactctgc ctttagcccc tagggatatga cacctggcct accaaggctg 179820

tgcctaaact ctttgactg attcagaatc aagcaagtcc tagcctaaag agaggagttt 179880

aatgtcatgc tacgctctag cccaatattt gctgacttgt aattcagtca ttaaaaaaat 179940

tctttttatc ttacatagt tttagattgt caaactgtta ccgttctgtg tccagaaatt 180000

aaaatctatt ctttctatc ttttttttt ttttttttt tttttgtgac ggagttttgc 180060

tcttgatgcc caggctggag tgcgatggtg caatctgtc tcaactgcaac ctccgcctcc 180120

tgggttcaag caatttctc gtctcagcct cctgagtagc tgggattaca ggcgcatgcc 180180

accatgctca gctaattttt gtgttttttag tagagatgag gtttcatcat attggtcagg 180240

cttgtcttga attcccgact tgaggtgatc cgcgccgctc agcctcccaa agtgctggga 180300

ttacaagtga aatctattct tataatttat tgtaacctca gaaaagaatg cttttttgag 180360

gactagagtt ctgtctcttt tattgtcttc tcctttctct tcccacaaacc tataactcta 180420

ttttgcttag cacacaatga ataacagat gtcttaaat gtggcttaca taattactag 180480

tataactttt ttgctttttt ttatttcatt ttaatctgtt catgaggact gttaccagg 180540

tatttaaaaa atctcactcc attgttttaa ggttagtggt tccaaaggga ttttagagac 180600

cctgacccaa taatagtat atttttctaa gtggttctga agcaatggtc acaagtaaga 180660

aactgcagtt caaaacacat cataggtttg ttattttcca aattcttatt aaagcattaa 180720

tgcaaatgga attttctac tagtattctg ctttctctaa tccttgacag gactaattgc 180780

taaactataa tatgatttat tataatttta tgtttatatt aaaaatatag aatatgattg 180840

ccctttgatg tcaaatacta aagatcctgc tactatittta gttgtgctgg ttccttttctt 180900

ccttatcttt cattcacctt ttcaattcat ctcataaaca tttaatgaaa aacttatgtt 180960

glatcaaggg ttgtttatta tatgatttgt aattcaaaaa ctttctttct ctggctcgag 181020

aattttagaa acatgaaaag aaagaggag gagaccaac tgagagtata aaaataaatc 181080

tggcatttat taacagttaa ccaatttctt tttctataa taatttatct actaaactgt 181140

atTTTTTaaa ttattgtttt agtttttgtt gcataatatt aaggatataca acatgatgtt 181200

ttttataatt actagagtga aacaaattaa caaactcatc tcctacatag ttatcttttg 181260

cgtgtatgtg tgtggaaga gctccagaaa tctactctat taacaaattt ccaatatgca 181320

atacaatatt attaatgata gtctttctgc tgtacgtcag attcctagac ttattcatcc 181380

ttcataactg ctactttgta ccatttgaac tacgttttca catccctgt gaaaatggga 181440

ggggggccgt accatttga tggaatatct tttccatca cttacctttt actgtatgta 181500

tgtactcaga tctaaactga gtttcttgtg gaaaccatac agttggatct tcattcttta 181560

cccattcagc cattctgtat cttttttatt gaggagtta gaccatttac aatttaagta 181620

attattgata gggacagatt taagcttgcc attttgcac ctgttttcta ttgtttata 181680

attctttttt ctcttgcctt cttcttcagt gtttgttgg atttttatgc tgataggttt 181740

tgatttcttc tttgtgtaa cttctatata tttttcttt gttgtacca aagggttac 181800

ataaaatatt ttagagtgt aactgtccaa tttatgtga tagcaactta gcttctttg 181860

cttataagaa ctctctgctt ttacctcttc tccccatta tatgtacta atatccaat 181920

gtacatctgt ttatattgtg tatgtagtaa cataatttag ttatagttgt ttttaactt 181980

gtcttttagt tttatagta gaatgaacat atttacctac cactgttata gtaatacagt 182040

attctgtatt atttttacc aatgtgtcc ctactctgct gctttctttt tgtttcaatt 182100

ttaagagcta tctttggcat ttcttataag gcaaatctag ataaactctc tcaacttttg 182160

ttgtctgag aaattattta tcttgctttt attttgaag gacaggattg ctgggtatag 182220

cgtctttgt tgttaggtt tgtgttttt tttcttttt tcagcacttg gaatatatca 182280

ttcaactccc ttcaggcctg caaggtttct gcagaaaaat cgtctgataa tactacagag 182340

atttcattat aagtagcaag tcacttctct ctgtctgctt tcaaaattct ctttgtcttc 182400

aacttttaac aattataatg tgctctggcg tgggtctctt tggattcatc ttacttgggtg 182460

tcgtttgggc ttcttgatc tggatgttta tttcttccc gggactggaa aatattcaac 182520

cattatttct ttgaattttt ttctctctct cttctcttt tgtatattcc gtaatatgta 182580

tatgggttca ctgatgtta ttccaaaatt ccttaagct atctttactt ctcttcattc 182640

tttttcttt ttgcttctct gactggataa tcatcaataa tctgtttttg agtttagctga 182700

tcttttcttc tgtttgattt agtcttctct tgaatacctt ctgagtaaaa acaaacaac 182760

aaactgtttt tctctgctt tcacagttca acagcaatca gtaaagaagc cttttgtgac 182820

aaaatgtgtg tttagggaag gggtaggttc cttcacacaa caagtaagca atcagttctg 182880

cagtaaatac cagtttggtg tctcttaatt caattccaac acttctactg agagatccta 182940

cagattgggg gctcagtc ccgagactgtc ttcctcaacc aacttccaat gccaatgca 183000

aaccccaggt tattttgcct gtacttctta ctgactggct ataaactgag gttcccacaa 183060

cccccttctg aggttcaatt aatttgcaag agtggctcat ggaacttgga aacacttgct 183120

tatgtttatg agtttattat aaaggatatt ttaagggata caaacaacaa gccagaagaa 183180

gagatgtcta gggtaaggtc aggaagggtc atgagtacag gagcttctgt ctttgtggag 183240

ttggggtaca caaccttcg gacatgtaga tgagttcttg ttcaccttcc tgtaagcctt 183300

cacatgtata gctgtctaga agctctctaa atcctgtact ctttggccat ttatggagac 183360

ctcattggat aggcattgatt gacaatcatg tggaaatgtg attggacaaa aagagtatta 183420

gctagtgcta acagactgaa tggaaaacc agaaaggcct gtctgttcag attcttctg 183480

gtctctctct gcagattctt ttcctccagg gaatggggca ggaccttttt tgaaatgaaa 183540

atcttatgac ctacaatcag acaaagtagg tcagagaatt tctttatggc cagaggcagg 183600

ggaagactta agtgtatttt tagtttctgt tgctgcctt atggagaaaa aggaacaggt 183660

gaatagaggg taagagaaag tcatagagag atttctgttt tttgaggcct gcttctaattg 183720

tctaaagcac cccagcatta taataaaaga ctgtaataag agctaaggaa gttatgagcc 183780

aggaactgtg gacaaagtaa tatcacacc ctctattttt ttttttttt tagtttactt 183840

actgtattat ttatttccat gatttctgtt tggtagcttt taatatattc tatctttttg 183900

ttgaaatctc actttgttca tgcatgtctc acataaactc agtgagcatc tttatggctg 183960

ttatttttaa ttctctgtga aatcagttac ctccatttca ttagggctag tttatagagg 184020

atttatctag ttcttttgtt tgaaatata tttctattt ctttattttc cttgactacc 184080

tagagctttc tttaaattat atgaaatagc catctctccc agtcttgtca aactggcttt 184140

gtgtagcaga ggiacctcac caatcaactt gaccagagat ttgtgggtgcc tctttttttt 184200

tttttttttt ttttttgaga cagagtttca ctcttgttgc ctaggctgga gtgcaatggt 184260

gccattcagc tcaccccaac ctccacgtcc cgggttcaag tgattccct gtccctgtc 184320

tcagcctccc gagtagctgg gattacaggc atgcaccaac acgcccggct aattttgtat 184380

tttttttagt agagatgggg tttctccatg ttggtcaggc tgggtgtcag ctcccacct 184440

caggtgatcc gtctgcctcg acctcccaaa gtgctgggat tatagatgag agccaccgcg 184500
 cccggcctgg ggtagcctctt aaacttttgt gcttattcaa accaccagtt ttgttcttag 184560
 tggccctcgg taggaatgtc ccaagtecta agttagtgac caaggtagag aaacctgtcc 184620
 ctcaagaagc agctagaaat attggggctc tagatgagtg gtccatcttc ctctctctc 184680
 agggataagc tgggagctgg actttatacc ccactcactc tgcagtcag atagaggatc 184740
 tgtgccaat gcttgtgtc tatttcagac aatgtctct ttaaacattt actttgtct 184800
 ctcaaatggc aggtctcatt agctgtcctg gataagtga ttagctggaa gcttggttat 184860

 gtttctggag ttaggagctg caggaagtgc cctcatgcct gttcagactc ccggagtct 184920
 actaattgcc tgcctcatca gctccctgat gcaggctaataa tagctta atccacggac 184980
 agcagctagg aaagtcagaa tattatgtat gcagtctaac tccgtccagg gagaaactga 185040
 gagctgggtg tttttgcttg ctactcttc actgagcttg gggaactagc tgctgtagt 185100
 gcacatgagc tcatttaaaa ccacttcttt gttccttggt gtcttggggg acacataaat 185160
 gccagtcctc catagctccc agagctaggt gatttcagag ccagctcttc aggtgggagc 185220
 tgtaaaagtt ggggtgctca atgtatggac aaactccttc caggagagat tagatgcttg 185280

 attttatcat tggattgagc tgggggagaa ggcacaggaa gtgccacac actagtcccc 185340
 acatacatc ctttcaagc tcccagaggt ctactaatt acctgcccc ctggctctta 185400
 gtccacttag taatgtata aggaataact gttgtgggt aatttatgag gaagagaggt 185460
 ttatttgggt catggttctg caggctgtac aggaagcatg atgctagcat ctgcttcag 185520
 tgagggttc aggtgtttc cactcatggt agaaggttaa ggggagttgg catgtagaaa 185580
 tcacatggca agagatgagg caagaaagaa agaggagaag gtgccaggct ctttcaaca 185640
 atcggttctc tcgtagaac taagactgag aacttaacca ctgccctgac aagggcacca 185700

 agccataaat gagagatcat tcttatgacc cagacacctc ccacaaggtc cacctcccac 185760
 actggggatc aaatttcaac atgaagcttt ctggggccaa acaactgca tcaaatcgg 185820
 gctcccagtt ttagactatg tagaacttta atccttgggc agcagctggg aaagtgaat 185880
 aaaacccta ccagagagaa actaggagtt gggcaatata gcctgttcac tctgtactaa 185940
 gcctgaggga attggggtag gaagtcttg cacacctgtt taaaattgcc acctgttct 186000
 ctgtgttcca gagataattg caaatgtga gcctatctgc ttccagagct aggtgaattg 186060
 gtgattatgg ttiggtctg tgtccccacc caaagattga tcatggggac ggtttcttc 186120

 aagcattctc atgatagta gtgagctctc acaagagctg atgaagttt aaaggtgtt 186180
 ggcagttccc ctttgetca ctttcctct ctctgccac catgtaagat ttgccttgc 186240
 tccccctcac ctccaccat gattataagt ttctgagcc ctcccagcc atgtggaact 186300

gtgagtcatt taaacctctt tccttttttaa gttaccagct ctcaggtagt ttccttctag 186360
cagggtgaaa acagaataat ataaggagca agtccctcag ggaggagctg taaaagtga 186420
gggtgctatat gtgtgggtccc aaccttttaa cttctaagaa ggtaaagcta ggagtgggt 186480
ttccttcctg attacaaagt gatgtgcctg ggtgggtgcta ttgggtgtgaa ttaaccaatt 186540

tcttaaacat caactagggtg ttccaaactg tgctaagggc tagggaaaag gctttgttat 186600
ccttattctg agagagctta tagtctgatt aggaataaga aaactgacac aaaataacag 186660
caaataacaa ggcaacataa tcagttgcta catgttatgg tggatatata atgatggtag 186720
aatttagaaa actgaaaggg gacaggatag acaagagtgg tcaggaaggc tgcattggaag 186780
agaaggaact tgatttggga tagaagaagg ggtctgggatt tgggaagaca aaacaaaaga 186840
agagggccat tccagtatcc aagtaatgac agatagaggc acagggcattg tattaacacg 186900
agaatagcag aagtttgatg ttgggttagaa cttactacca acttcttaca gaactttcct 186960

ctaagaatta tgagtttgaa aacattcaac acctcaatct actttcaaga tttcctggca 187020
aagtgaagga agcaaatacc tttattattt tacaactgaa gttacctgtt ttgtcagtta 187080
tgatctaggc tgatttctaac tacctatggg caacctagaa cagtcaaaag agctaggaat 187140
tcattcaaaa gacaaaatc tgcatgtctt ggtagtgatg gcatgagcaa atcattcat 187200
ctccttgagc cccagttttc tcatctagga atgaaaagta gagccttacc tatctgacca 187260
ggttattatg ctattaagtt atataagtaa atgtgaaaat tcttctttaa caataaaaca 187320
atataaattt tagttggtag ttttggtaac atctacacta gaccacgttt atataggtaa 187380

tttaaaaata aaaaagaatg gggaattcat tcttatgtca tggatttata tttttttgt 187440
agtacaaagt taatcgctca gcagtggttg tiacatttca agtagcaacc atcatattgc 187500
catgaaattt atttagtaac ccctaactac ttttttttta atgaaatagc atagaatgaa 187560
agtatagtgat atattgtact ttttagggca gtagattata tcatttgtca taaagatgag 187620
tgtcgtttag tgacacacaa aggcataagt gacatacaca ctggtaaaaa tgtaaaatat 187680
atttcttttt gtggattgtt gtcaaagaag attgaaagac actaattaat aatatagtat 187740
ttcaaatata aaatcctcag tcttcattat ttgaaccctc aaattaaact aacccaaaag 187800

ataaatttca gagaaaagtt attttatgta aagaaagtga gattttgatg aaatgagaca 187860
tgctaccaca tattctttat tttcttctta tgcctcttgc tgaaccacaa attctgtctt 187920
cacttctgct gcccaagtat acaaagcaaa gggatttttt gtgtgtgttt ccatcaaaag 187980
ctacatgcct agaaactcat tgtactctat ttttctgggt agctcttgag ttgtttattt 188040
taactatcaa tcaatattat ataattttaa aataaaaact taatttgtga caaagtaagt 188100
tttcagtctg ggttcaggaa agaaagggat ggcatatgca aaaatgatgt aaccaggaag 188160

aatgcaataa tatgtctatg tacaagaggg gtgatagaat taaggaaacc aaccaaagat 188220

ggatgaagaac ccagagctaa gaaaagggtg ctagctccca ggcttgaaag gtcacagtgt 188280

tctaggttcc agaagtgaca ctgagcagtg ggagaggagc aatattacta gtgccatcat 188340

gggaaaccag tcttttcagg aaagagagag gcatggaggg gacaggtgcc aatggctgaa 188400

cccaatgaag accaagggtt ctgggcaatg tcatctgtaa tggccaactt cctggggcac 188460

agagcaggga agacgagagt ggaaaatgag tgtggagcaa caaatgggga gtaaccagca 188520

acctattata tgaatgatca tttttcatgt cagatggtgg catatagctt ttctactcaa 188580

attcagtttc cttcctctgt ttgctaactg gcctagacca atcctgatct agcccatggt 188640

agtttacttt ggttcctagc tgttgggtag ccaaccagtg gtgtcttctt gcaggaaactt 188700

cttagaaggg ccaaagataa aggatgaagt gtctctattg atttcataga cacaaccagt 188760

tctagatcac tggttcaaag agggttaataa attagtaaag tgggagaaca cgaaattagg 188820

aagattcatt tctgctttat tgtgaactgg gtcaattttt gctttcttaa tattaatctt 188880

gaaaaagata tcctttgaaa tctcaaaatc cttttctgta atttaaaaac aaccttacca 188940

tctgtgtcct ctgtcatatg gtacaatatt caagagggtg aaataatggt ccagtgacta 189000

agaaaaacct taaggataa attggcctta gtgactgtca ctaaaatgta aacatggctt 189060

taaaaagtaa atcaggaggc atgaaagggc ctgacagct aaggctctca ggaagggtct 189120

agaaagacat gaagcacaat ttataagtg tgatatagga gttactcttc ttttttatt 189180

catgtgtcat agaagggaag ggaatttct aaaggagtaa gaccagccag atatcacaag 189240

aatatacagg aatgtaagga tagcatgttc aagggaaca tgaggagtca aagaaaatgt 189300

cctggatgcc aagactagct gtgttcttgc agctgctggc tcctccttgg caaacacacc 189360

attggcaatg aactgatctg atgtgaacct ctctaagtcc ttgagactct ctttttattg 189420

caaagcttgc cagcctcttt acccagtaca tgtactccac tctaagaaga aaaaacaaaa 189480

ctaagtgact gctaagctca tggacaatgt ttttgggtct ctccagcagc cagctagtgg 189540

ctgactaggt aaaatcattt atttttctca agatgttgtg attctgggaa tgcagggttt 189600

ggctgccatg ttagcctgga ttttctgaga tgcattcctg caagagattc actgggaaat 189660

tagatgtgca agagatttat ctggggaaat gcctatgagg gaaaatggag aaggagctgc 189720

agaaggctgg aagagatgac cactgcagta caggtctaata cccagtggaa aaaaaaaaag 189780

gagagaagga atgagaaaag ggaaagagag aaggaggga gaaaggaaag aggtaggag 189840

ggagggaag tcttagacat cagtgcagtg ccaagaaagt tttggcaagg ctgatgggga 189900

gctttcaaac caaagtcact tgaaagagga atccccctcat catccctcta ggaatgggcc 189960
 tgccttgggtg tccttgtcat gcaaagtcac tggctgggtg gatttcagag catagcagct 190020
 gagggcatag gccagttaca ctctgccata ggaggcttga gagatgcatt ttcataagctg 190080
 ccacatttgc cactgaaacc ttctgggagt gatgggttgt gctggaagaa ttggaagata 190140
 ctatcttatg ctccagataa agaaatgcat tgatgaaggc ccttcactat tagatttatt 190200
 tttgtgtgtc ccaactatata tataaattcc cctatcaagg aattttcagt gttttctcct 190260
 tgcctttaga taigtgatct tataatcccag gtttgctgag acattcctct tacagatagt 190320

 tctactggct catgagtgtg atgtgtctaa atgtatgggt ggaaaaatgt ggttattaga 190380
 tctaaatfff aagtccaaat ttccttagcc tgaagtttag agtcttcac agtctagctc 190440
 caaccacttt ttccaacctt aattaccatt gcactttatc ctgtatttca attcatttga 190500
 aatatttgcct cctttctaaa ttactcttgc ttaccacca ctatctcttt gttcatactg 190560
 ttctcttcaa ctaaggttaa ttaatcaaca tgtatttatt gcccccttc catgggcca 190620
 gccctgtgct tagaactgtg tgtaggggga caaacgcac atggtttctg tcttcttaga 190680
 gtttgaatff agtagaagag gaacagacaa atacacaggt caatggacag tgcattgctta 190740

 caaatcatgt gacagtgtca aaagtaaaca aagagggttc cctgacagag aattagagga 190800
 aggttttatt ttagatagag ctatcaggaa agaaatggca tttcagctgg aacttgaatg 190860
 ataaagggaa ttagattact aaggacttaa gtctgcagg taccagttcc atcatcttca 190920
 agatattgcc atgatcttca caaaatcttt actgactcat cattggactc tcaaccaatt 190980
 ttagccctgt gctatctgca tcttttatac cacagaaagt gttgaagtcc atactatata 191040
 ctaaattgtt ttgtctcaa tcagactata agattgtgga atgtagacc catgtgtgat 191100
 gtagccttt gtatcctatc agattatatg attttgaag gtagagcta tgtctgtatc 191160

 cagcataata tttatctctg tatctgcatg atacttagga taatagtatg tggccacatc 191220
 caacaaatac ttgttgaatg aataaacagt attccactct ctgcaaattt ggtctttctg 191280
 acatttgtct gaattataga aggagaagga ggctttacat aatagttgaa aattactgtt 191340
 catgtaatac agagtctga acttcaacca gaagcaagtc tacagcagat gaaaacattt 191400
 gtaatgaggg aattagctgt ggataacttt cggataggat gttataagtt tagcatttgt 191460
 attaaaaacc attattatat gcataattaa gttttaggaa gaaaatctgg ctgaatagta 191520
 aacaattact attttcaaac agttcttcag cagttagtta ccactggctt ctagaattta 191580

 actgttgttt tttttaatat atcaaaactag catgtgggtt gagacacaac atcacattac 191640
 aatgggttag tcccttcact tgtagatcaa tcagtaataa tatagatact gatttttaca 191700
 gtttgtaaaa ttattgtcat ttctttctct tattatctgt attctcagaa acaaagagta 191760

taaacaaga gaaagggcat gatgtat tttt tgataggcta ccatctcaaa ttttcatttc	191820
aatgtttatt tggagaaaca cttttatcta aaatggacct tttccatttt acaattgcac	191880
ttgctctcag aatgagaact gcaccttcca ggagagattt caatctgact ccaaagcctt	191940
gaccttcaca aacagtgttg tttgtaatgg cccttggtta gaaactctca gcctaacaag	192000
catgcagcat agcccttgaa gtctctctc ctatctgcat aaattgggga tgtagaactc	192060
ctgcatatcc agcctcactt actcataaaa tgcctgggaat cattccaaat tgctcttcca	192120
gaggagggtt tgtttttaaa attatttcag atagagatgt ttcaaattct acataaatgc	192180
ataatattat tctgattgt gctttcttgg tatttctctt cctgtaacac ctacttagcc	192240
attctccagg gaccacttca aggacttttg taatccatat agctttccta agctgttcta	192300
actttcagca atcccaacca catcactgac cgagtttgta atgactcacc agacaatgtg	192360
ttgggtctc tagtaatact ttgttaattc caagttatcc ttgctgctgt tgtttctccg	192420
tgtgtgtttc tatctgcgt ctccagttaa gctgtaatca acttaaccac tgggctttgt	192480
cttatactct acttctcaca acccttgccct cttaaattgg ttaatgtatg ttgatgact	192540
aattgtacac ataatagcta ctgataaat gttcttaaga aagggacaaa ttaagtattt	192600
tccctgataa tctctatcac caggcatcgc tgtggaaagc tgcacagttg ggaaagcgtc	192660
atttcaaaaa caggaaaaat cacctgtaa ttatttcagg gatttgactt tgacattatg	192720
ttgacataaa agaggcttaa gaacagctat tagaaaatag aaacagataa atgaatgagt	192780
gaatggcata cctaaatggc atgaaatgtg aaaatgatac aaaatgttaa ggtaatcctt	192840
ttttcttctc taattaatct ccactgggta tggggaatag ggaacaactg gggatattcgt	192900
aacaggcaaa cattcctgat tcttgcccta ctaaaggtag ggacattagg agaaaggatc	192960
atctacttgg aaaaataact ggcatgtcta agtctaaatg attgagtcaa gtgcaaattt	193020
tataggccaa atagaatttt cacaagtcca ttgactgttg aaaactactt gtacctggc	193080
tcaaaggaca ttttcttgct gtctgtagta agcggctctgt aaactgtgtt taggacctga	193140
accgaatgct ggcctttcac ttctcaaact atagcttagt aatcccagct cagaagtccc	193200
tccatacaca atttagtaaa attaacaatca gagcataacc atgctttgtt ccctcagaa	193260
glaaaatgtg aagtttcttc ccattggaag tctatttatt attagtttca gatgttgtga	193320
cacgttttc atccaaatgt tagagaacag aaagaagcct tttttaaaag cgtaactttc	193380
attattcatc taggtttttt tcagggtcct tgagaaatgc taagattatg ctttgtgttt	193440
gagaagtaga aaaggaaaaa gggaggaaaa ccacctagag aagtgttct caaactttaa	193500
ggcacacatg aatcacctgg ggaccttgca gattctgatt ctgaaggtca gaggtggggc	193560
ctgacatcct gcattttctaa cgagcttcca ggggatgctg atgctgctgg ccacagacc	193620

atactaccta gagcagcaag ctttataggc catagaggac attttttttt ttttttttt	193680
tttttttttt ttgcatgga gcacagatta ctgctctact ctaggttaca attccaagga	193740
aataatgact aaagaaaaat actgctgttt caacatttct gagtcattta gtaagaatgg	193800
aaggtaaca ttagcaattt aacatttcaa atgtgggtggg agtatattt gatgtactaa	193860
tttgcatttt gttcctgcca aatcttttta ctctgttggc tccaggaggat ttgaaagtct	193920
aggacagaat ttttcttctt aggtttgttt acatatgttg gaaaagaagt gagcatcttt	193980
ggagttaagg agagttaaga cccaaggaga agaaagaaaa agactatgaa agatttttaa	194040
aatgtttatc cctgtgtaag atctccaaag cccctccctt gaccagtag tagcaaatgg	194100
agccacagtg atggctgaaa ttgaatatcc cactaacttg gtaaaagttg ggcaggctcc	194160
cagtcagact taaatcattt tagagaagta caataatgtg gcattccttg caccctggtg	194220
atatgcgaa aatacatacc tgcttccgac gaaattttaaa catggactgt taacaagaat	194280
gtacccttaa agttttgtaa actctacagc aaagaaaaaa aaaactgcta cagaaaaaat	194340
aaggattttt tttctagctt taccagcgac ctatactttc atttcttcat gttactaatt	194400
acagaaaact tcagcagaaa tgtatcactc ttgggcatca gttagtctta aacattttag	194460
ctcttaggag cctctgatga catctgttct gttgttagtt ttgctccctg actagattgt	194520
aacttctaag ctcaggaatc atgtctgcaa ctacttttct ttagtcttaa cctaaccaag	194580
agctaggcat ttaggaaatg ctactataa atgtattgac aaatgattat gtataattag	194640
ctcttcatca caatattttt catcatcaag aaatagattt aaaggagata ttttcaaaca	194700
glatggatgt atcatccctt tacctttatg tatgtgtctg gttgtgaata gtcagcacat	194760
attatggtta aactcaagaa acaaggaggg ttattttcta agcctgcac atagcagtag	194820
aaatttgga aaaaacaaaa aacaaaaaaa aaaaaacata gaattaattg agttgtaatc	194880
aaagaaaatt atgtgactat aaattgtaat atttctaaaa tatacccaca tatgccaatc	194940
tattgtaaga aaatgttcgc agagggaaaa caatggaaat tcctagaagc tttagataga	195000
ttctaagat tggaataaag tattacaaat ggtccacatt ttaatgtgac ttctagaatt	195060
ttttagaagt catagtatcc tttcacgctc ttatgtctgt tgcttacaac atacacttgg	195120
gtcacgtttt tctgttagga aatatcatc taatgatttg tgatcatatt taccacttgg	195180
ggatcttggg ggccatgata aggaatttgg actttattct gattacatgg gaagccacta	195240
gagaatttta gccagtgagg tagcatgac ttacttatgc cttaaaaagg ttaattgttt	195300
tggtagttaa ttgaaggaag gcaaaagtgg aagtaggaag tctagttagg aaactatttg	195360

attgttcggg aaaaagggtgc tggatgcatg ggctataata atagcaaagg agatggagag 195420
aagtgaatgg attgagatgg aactgaaaga acttgttgat ggttaaatga gttggaagga 195480
gttagagaaa gcaaagtgc aaagatgact cagaagtgtt tggcttaagt acctgagtgg 195540
atggtgaaac aattttcaga catagagaag aatttaggaa gaacagtttt tttcagacat 195600
tgctcgagag ttcgtgttta ggattgagat acctattaga taccaactga agatactgaa 195660
gaggctgagt agagtctgaa gttcaatgga gaggctcaga ctaagataga aatttggaac 195720
catcaatgtg tagatgatat ttaaagccat gagactcgat gagattccct ttgcagggga 195780

aaaaaaaa aaagctagaa tattggaggg aagagttttg taacaggaca atatttatgg 195840
gtcgggcaga ggaaaagaag ccagtaaagg agaccaagaa agaacagtgc gtgagctaga 195900
agggacacca agtggctcag gcctcctcaa agctaagcaa agagcatatt tttaaaagac 195960
agtaatgtac tgggtcaaat gcctctgaga agttaagtaa tataagaaat aagaagggac 196020
tattgaattt gatatgaaca ggtttagtgg aatggaagga ttagaagtaa aaccaaagta 196080
gattcagaag aggagaaatt aggaagtaga gacagccatt cagacaagga cttaaaagat 196140
ccaggaatgg aaaggaaatt cctgggagcg caaccctaa gaagccaaaa atagagtatg 196200

ctttccatgt aggtttttta tcttttttg gtggtgttct ttagaaagag aaatgtctgt 196260
tgggattatt gtttgaaatg gtgttggggg cccaaccatt tctggcttct atagatcccc 196320
tttttgtaca tgctcattcc cttaaaaaaa aaaaagaaga agaagactag attttctaat 196380
ttagggcaag gggctaatag caaaccaaac tcatttgtaa tctaatggc cacatattat 196440
tttggttgct cttcagtggc actagctgct gctaggaagt tcattttaca cacacacaca 196500
cacacacaca cacacacaca cacacacagc atttgctgca gatcctaaac ttgaagccct 196560
ggatcttctt tacatcattt acccagaagt atctttgtca accttcttaa cttacatcca 196620

ccagaaaagta gaacaaggca gaagtgtgtt gggagtcttg ttcctcccca tttccccct 196680
cacctgctgg cgtcagcaca ataaatactg tgttcagaac ttggctaact gcttcttttc 196740
ccacattcga tcaggaataa cttaaaagcca tacagtgtcc ttgttctgcc aaaaagcata 196800
tggggcaggt tgcccttca ggctgacaca aagacacact gtgcaagaca tctatggcca 196860
gtggagtggc cgtgtatggg ttatcaatga gacttttgac tttttcttt atgtcatatt 196920
gtcatcacat taaatagaat tcaacaagg aaacaaaatt tatattctag acttttaagg 196980
cattgcctgc cctatagcta tgaaactttt ctttttcata cctggtataa ttttccactt 197040

taaacaatgt tgtgtgattt gattaccgtt ttgactctca tttaattgtc cattttaaaa 197100
attttaactg aagttagatt tagatttaaa gttcaatacc cataaaggat acttctcaat 197160
agagccgaga acttcagaag gcacaacaaa aaaagggcaa agttcaaaaa actaagcatc 197220

aggtagctac tttttactgc ccaggacat gtctaggtaa actgtcacca tatccatcta 197280
 cttttgcttg ctagtagagc ttccattttc tactgcaaaa tagtttctgg aaccatttcc 197340
 atgttgccca aaagagagtg tcaacaattc ctttccaaaa ttgaccttta gaaagtgaat 197400
 ctaaaatgtt tgattcaagt atgtgagggg agctgcatca aagttttcat ttttactaca 197460

 taaaaagtg acagataaat ccgtaaaatg tatgcatttt tctgctaaga ctgctaatta 197520
 atttaaaaag agattgttag aataaaaggt cagagagtaa acatattaca gatatttatt 197580
 gagagcctgc tgtgtgcaga gttggaaaaa ataaaatgag gttgctcctt tcaacagact 197640
 tacaatctaa ttgaggagc gacagcataa atgtatgcaa agcaaataat gcaagataca 197700
 gcataagaca taattaaacta tcagatgagt gacatatata ataaatacca ttaattcaca 197760
 ggcaatcgta atcagaagca cttaacttac tatgtgccag gcattctgct cagtacttca 197820
 catacattat ttcatttttt tgaaatatta tttctacttt atagatggga attggctctg 197880

 atcttcccc ttttctggag aaagcaagga taatggtgta aggtagacaa agaccaagc 197940
 agacatgttg gtctggggca aaggtccatt taagggaatg gagagaaatg aaccctgggg 198000
 ccagcattag tctgtttaca accatatecc agtgcctagt atagtgcctt gcacataata 198060
 agtgcctaat aatatgtctt gaaaaaaca atggccctct ggtctgtgcc tgtaatccag 198120
 atcaagtacc atggaataaa gttaattagt gaattaaagc cacataccac atagcttaag 198180
 gaccatecc caagacctcc caattcccaa ctatgacaat aaaggattgc agtggaaaag 198240
 atacatcata aggggaatag caatagcaat tccagctcac tggggtctat ttcattggaat 198300

 ctgacatggt gaacagtcca taagtttatt tccaggtctg aagacctgc aacatctggc 198360
 ctcttgacc tccacaacct caaatcttc tattcttctc tctctctc tactctgcc 198420
 acacatact ccttttact cctcaaacc atttcagggc ctatattctt gttcatatt 198480
 gcctggaatg ttcttcaca aaacatctgt gtggctcatt accatactt cagatctata 198540
 acagccactc tccccacatc tcccagctg cctgacatta taatacacat ctatttctt 198600
 atgtgttcat cccgtacac actagaacat gggcccagga aggcagaatt ccatctgctg 198660
 tttttgcat tgaatgcca gcaactagga cagtgcctgg cacattgtaa gtactcacac 198720

 acagcaactc taactcagga ttactttttc tagctctgaa atacctactt ccaagagaac 198780
 gaaatttatt caagaaatgt tggatggaaa ttgaagagtg agcttggaaa cgagacacag 198840
 agtggcagga gccagacca acctgtttat gaaagatgcc tttgccata gagggaaaaa 198900
 tacacctaa aacctctgcc aaagtatatg ctttcttagg acacctctga catgctgaat 198960
 tgcacctggt ctgaacaaga tctatgaatt tgccaaaaca actaattcct gtgatttaag 199020
 agtcactact accagtatca gcctagtaa caagtacaa gcaacgagca ccacatatt 199080

cagtatccaa agacaaacat gctgctgcat gcaaaaccag acaaatgcat tcacgcgggt 199140

gacagtgagt ggaagaaatt aatcttattt ttattatttt ttcctttatc aaacactagc 199200

aagggactag atgtcataaa tctagttaaa atatgttgac ttgacctcaa atttgagcat 199260

tcatggttcc aaaaggacac ttgttatagg atctgatgat gtactttaga atcttctttt 199320

gtgcaaattg agacttcaga gaactcaaaa tatatggtaa attcaaagta atattataag 199380

taaaatcata atgcctcaca acattttttg aaagttaaatt atttagtaat tttaacaata 199440

tgtattgagc actccctata tttaaggaac tatgctaata ctgtgatgga tcaaaaggag 199500

aataagccat gatccttacc ttcagacttc aagcttatta ttcattgggc agttagataa 199560

ctaacatatc agacatggaa taataagtgc cattgtccag atattaaaaa caaaattggt 199620

gttgtggaag caaaaagaat gtagagatgg atcccaacta ggagaaagaa aaattgcttc 199680

ctaaagaaga cacagattga ccatgaaagg tggatggttc tacacaggac tagaaggtag 199740

gaattcttca ttgtttggac ttgctaattt tttttggtgt aaatataccc actgtttgtg 199800

atttaaagtt gataacgtga tgcaactgaa cacagaactg ggaagagaag gtggctccag 199860

cacgtacct atgagtacc agctgagctc cagacttaat taaatcaacc tctcactac 199920

tattttgaat gagtgaattc acaagtctta aaaagatcta tgataacatt ataagggaag 199980

agatagtac ttctgtcatt ctcccttaca tctccatctc acctccaat attctgtttg 200040

aatatccttc caatttcagt catatgttcc tggctggcct acctaggatt aatattggcc 200100

cagtgccaaa atgtgattct atttattcct tttagcattg ctgtgattaa tctgcgtcc 200160

tgttatccca tggcatagca aactctctta ctgattatgg cctggtattg acacctctgc 200220

tgttctccat aacgaaaagc agcttttggg gtggctagct gggcaggatg ttttgctgct 200280

cttgtaacag taggaaggaa aagctggagg aattactggg aagctttgca gaaggaagat 200340

acaggccagc tgagagccag cattcatatt gcctgttctt ttcagtatc tttgtgaaaa 200400

caccaccacc aatgtgttcc ctggacgtca ctactgcacc tttaactggc ctattatgc 200460

tagggactgc atttgaaaag ccaaactcta gtatctgtct gtaattgcaa gcggatatct 200520

cagcacatgc acaagcttat gtcaggagga tgtttatgaa aaactcacca agcagaacac 200580

tgctagacag gaaataaata tgtgaagctt gaagtgttta ggaaacttcc acatttgtcc 200640

ctctaagcca gagataggac ctgtgagaaa agaaggtctt tatcattgag cattgattct 200700

tgctgaacct ctgctattct caaaatacat ttacagcaaa atgtggctac tgcagatgta 200760

tttaaacatg tgctttttta aatgacactg gtttatcttc caagtttgtt atctactatt 200820

ttactgtaaa gcattaaaaa gtgtttgaaa ccaccagcac catttcacag ttcctgtttt	200880
atttctttaa attctctagc tcatgtaata tgctgtatga tttactgttc aagtagagaa	200940
gaaatacact ccctcatgga gatgtgggga ggtaatactg tctcttgaa gggctcagag	201000
atttctgtt tagattacac aggcttcttt agagctgcca agagtcataa catgtacgag	201060
ataatacact ttggttcagg aaaaactatg gataggaatg taattaattc actgagccac	201120
aaaagatatt ccagcttaga aatgtcactg cactcaggcc tggtaggactc agtatgcca	201180
ggggtagcca tgaccaaaaa gaggattgct gcctgaggac cactgagta gtatccaacc	201240
acagagcaaa aggagggggc ctggctgcta aggacatcac acgtctcacc tgcttctttg	201300
agaattgatc cctgaagggt atttctgccc aaagcctcag caacctggct tcatcaatat	201360
aactttgtga tgcttgtagc attgagatca atcaatcagc atgtacttta tcaagtcct	201420
cctcatgagt accaattgtg gcacatagtg gggaaaccct agaggcagag ccctgcagag	201480
gatatggtga ttctgaccag agcaagaagg tatagtgaag agtttcctaa atatatattg	201540
tgtcttgta taagaatcac ctggcaggga ggggtatgga agggcaaggt aagcatacac	201600
attcccagga cctttccaaa atgtagagt accagggact tagagattca gactctatca	201660
atctggggca gggccctaga ctgtgtatat ttaataactg ctgtgtgagg ccctttacat	201720
gcatgacctc ctgtaattgt atagcttggg tgctgtatat ggtactatgt ttacttgtgt	201780
ttgactgtc tattcagggg tgtttctaaa tgccattgct acacaactgg tgaattatga	201840
ttcttgccag aacattgatt ctctactct tgcttctta atgacacact agagaactgg	201900
gattggctgc attagtctc aggatgaatc attgccataa gtagatttcc atcccctact	201960
ccaccaactc atttgccaaa caccctaaa gaacagaacc cactgcctac atgcagcctg	202020
caccaggagg gcctaaatgg tctagctggg tttatgacaa catcccgtct tcacatcagc	202080
aaaaccctaa gtgcacaaag tctaagttaa acacaatgtc aagtcttcca taggaaaaga	202140
catgtccctg ctgtcaagggt agtgactagc aataataata atgacaaaa caataacaat	202200
gataagcata tataacactt acttatcact aattatattg taaatgaaat gatttgcatg	202260
tactaactga tttaaatctt atatatatat agatactttt actctctcaa ttttaaacac	202320
agagaaacca agacctagat acgtgtttct gttgagaagt tgagtlacaag gttgagtgt	202380
agtagggaaa gttcaactgc agtcagttct agtcttgga agtacactgt gaggcgtcc	202440
acccaagca tagcaaatta atggttcccc agtgtttgca gaatcaaaat taagttcttt	202500
ggctagggtc tccctgatgt gccctgctt ctccctaata tcaacacatc cccagctcca	202560
tccatgcatt cccaacacat cacagctctt tacatgcca ggctgtgtct tctgcacctt	202620
tgtaccttct gcacctttgt ttccttgcc ccaactgccc tttcttttcc tccacattac	202680

cctttatccc aaatttagca cctgtctcaa ggagtcacct tcccaaggaa gtttctccaa 202740
 atttgtaac agatattcca ttgttcctcc aatgcttgac cactcttcct ttatagatcc 202800
 ctgcctagaa aaatgtgggc tcaactgagc caggggctgc agctagtta ttttataacc 202860
 cagcatttaa aagtgcctat ttattgattt gttgggaata gtttaataat ggagtccttg 202920

 cagatcataa ccaagaccac agttcgtaat ggtttcatta actttgttac tattggatgt 202980
 gattctctgc ttatggctct cctttacttg tttttccctt actgtcagc acctctagac 203040
 attaggtaca tggctctgat gctaattaaa attgatgact gagaatgaca ctccatttg 203100
 ctaagccagc gcagttttgt tcaattgtgt ttacttttta accagcacc ttagcataaa 203160
 tctgtagtct ttccatgagg gtaccatttg ttccttttat gtctcgattc attacatatt 203220
 ttcaggactg ttagctgact aagacttttt gctttgtgaa aatgtcacca aatgcacgat 203280
 aaaggcaaag tcacaagatg tctgtttgca aaaagaatta aatgctggtt tgtgaagatt 203340

 caaggctggc cagggctccc caagcatttc caggccagag ctttggctct gcactctcct 203400
 taggatctca taactgacc ccacattcca tttctgccat cgtggaaaaa tttgtcaact 203460
 ttactgtga tgttaggcct ggaaattgtc atccattagt tttctcagat tcaagctgaa 203520
 aattgagaca aacttctac gtaattttga ccaaataac acatatgttt atgtgctatc 203580
 ccatgattaa catattttta aaaccacttt attgaggtat ggttggcata caaaaatctg 203640
 tgcataatta atgtatacag ctccatgaat ttggagataa gtatacatcc atgaaattat 203700
 tactgcatgt atgccataaa cctatcacct acaaaaattt cctttcactt tgttattatt 203760

 ttgattaact taattttttt ctccctttga actatcaaaa ctttctcaag taatacatag 203820
 ttgtcagtta tacaaactta ctgaaccttg accaaaggct ctccttttagt gctcatctta 203880
 gagaaagaat taatgaaaca aagtgttctc tgattttagt caaagatctg tgatgttggt 203940
 gggaatggtt ctagaaaata atggtaataa taaaaactta gagtatcaaa gcagcaagta 204000
 gatttgaagg aattgttaca atgcaatttt gctttccgc cactttaaaa tcaagggtga 204060
 gtactttatt tacttttaga aaatgtttgc tttttgcat aattccttat tgcatatgag 204120
 agtaaatgat ctatagatga agataataat aaaatttaga gagagaataa aaaagaaca 204180

 ctttcacagc tgaaggctg ctcccagtt agctaactgg gaggagtac tgaaaaagta 204240
 cattgaaaag cggtcaggc gcaggtgaat tggactcacc aggctctgac attcagagag 204300
 atgggaatga gtcagctcac tgtccagcac atctttattt tatttctctt tcttgtttta 204360
 tatcagaaat agatttcttg gcattgttac tgtgggtttc tattaaggac tgaaacaaaa 204420
 gtattaataa tctgagagta tgtaaaaaaa aaattcattt tctcctacta tactctcata 204480
 acacagaata ttttggtagc cagagatcac caaatgtgt gtggtgtcaa cgaaaagagt 204540

caaactctct aaaatatttg aagagatttt ttctgagcca aatgtgagtg aacatggcct 204600

gtgacatagc cctcaggagg tcttgagaac atgtgcccaa ggtggtcagg gtacagcttg 204660

gttttatata ttttagggag gcataagaca tcaatcaaat acatttaaga aatacgttga 204720

tttggttcag aaaggcagga caactcaaat ggggggcttc caggctatag gtaaatttaa 204780

acattttctg gttgacaatt agttgagttt gtctgaagac ctgggattaa tggaaaggac 204840

tattcaggtt aagatatgtt tcttattgga cctaaaactg tgcctggctc ttagttgatt 204900

actgcctgga tctgggaagg aaggaaggaa aacaaagggg gaaggggatt ctctatagaa 204960

tgtggatttt tcccataaga gactttgtag ggcaatttca aggcattggca aggaaatata 205020

ctttggggct aatatttttt ccttgcttca taatgttatg ccagagtcac attgaaaagc 205080

aagtcacaat atacaaggtc aaataaaacc catcctgatg agaaccatg gtttgtaggg 205140

catgactccc cagaacctt aggttaggaat ttgggcaaga taaaaaatcg gaacttagtc 205200

ctcgggtggga atctctcccc acacaaattc tccaacagat tcttcagtgg gacaccaact 205260

gggtgttctc aaattcaatt caattctgac aatctaccta tctacctgga aatagcatca 205320

gataaccaca ggtttacgcg tcatccaac aatactgtcc cccacttcag atgccaactg 205380

caagtaatag gtgtttacct atacttctag ccagtcagct gtaaatggg gttcccacaa 205440

cctccccctc cggtttgata atttgagaca gcttgcttac atgtaccagc ttattagaaa 205500

ggatattaca aaggacacag atgaagagat ggatagggtg aggtatgtgg gttggagtgtg 205560

cagagtttcc atgacctctc tgagtcgagc atcttcatgt gttcagctat ccagaatctc 205620

tcggttaag acattggcca ctgggatca aattaacctt gagtccctct ccccttctctg 205680

aggttggaga gtggggctga agtgtctcaa cctctaata actcttggtc tttcctgtga 205740

ccatgcccc tctgagget ctccaggagc cccagggcat cagtcaactc attagcatac 205800

gaaagacact tatcactaca gagattcgaa ggattttagg aactgtgtca agaaacggag 205860

acaaggtaa atatgtattt cacaatatca ccagtagttt cactgggagg taaaactcag 205920

tgtttactgt gggcctgagc catgctgacc ctctaagaat aacttagagg taacgtgatc 205980

agatgtgggg aattctggag aaacaccttt caccaccaag cccagacaag agatgcatac 206040

ttttctagct gggatgctta caaagcaacc cactctaata cttcaaggta gagtgcact 206100

acattcatca tttttcattt tttcctgttt tttatgcat ctactactaa tgtcaatcaa 206160

attacgactg tgtttatagt ggatgaattia tggaccatct cacaccataa agttctgttt 206220

ctctcatgtt gagcttttca cctcccttca ttcctccct acttcagga tcattcacat 206280

gtttatttct aaaaataaac tttttttact gaactttttt tcatactgtt taaaaagaat 206340

ttatatattct ctctatttctt acagataaga ttcaagttta aactcaaata atgtaggaaa 206400

tcttttttta aaaaattgtt ccctactgtg tctaggcgtg agaccaaag taattaagac 206460

caggttttca ttigctgtga ttigtgtgag ttcttttttag aggttaggtg caattttaat 206520

ttttaaaagg gggattatta tgagaggaga aatcatactt tatcatttga aaatgatgcc 206580

ataacaggtg ttagcagaaa aatcaaacctg taaaatatit taaagagatt tattctgagc 206640

caatataagt gactgtggcc ccattgaaat gagcgagtgc cctgatccct ctacacagagc 206700

ttgcgacagg gatgtggctc acctgttcag ttgccccact gctcaaacc ctagggggag 206760

aatacagacg gtcagggtca aaggctgggg caagtgcctt ggcccccttg ccccttagcc 206820

ccgaggtagt gtctaggggt ggggtgcctg caacccagct gttacaaagt tctttcagct 206880

ttgcagtcca cggacagctt gagtgttaat cagctcaatg gacctctgc ctatagcaa 206940

aggcagaggg ccagtgtgac agctttctgt atcccaagct cttgcccagt gtcctagaaa 207000

aaacagatca tacaggggct cgaaggatga gtgcaagggt ttattgagta gtggagggtg 207060

ctctcagcaa gatggatggg gagtgggaag tggggatgga gtgggaaggt gaacttcctc 207120

tgaagtcggg cagcccagtg gctggactct tctccaacct ccccaggca agctcctctc 207180

agcgtccaga tgttctctt cctctctctc ctctgccga tcatttcacc atctgtctgc 207240

tggtcagctg gcttgcctgt gtgctggctt gttggtctgc tggctgtctt ctggaacctc 207300

aggttcagag ttatatagag tgcacagatg ggggtgtttt gggccaaaag gtagcttttt 207360

ggacatgaaa acggaaatgc ctgttcccat ttagggctgc aggtcttcag gcttaggggt 207420

ggggcctttg cccaggaact accctcttct acccagtgtt tccctgtctc ctgtccatat 207480

caccagtatt cacagtctca aggagtcttg agaaagtgtg cccaaggccg tcagattcag 207540

tttggttctg tatgtttcag ggaggcagga attacaggca aagacataaa tcagtacatg 207600

gaaggtatac attggttcac tctgaaaagg caggatgtct tgaagtgggg acttgcaggt 207660

catagtttg ttacagagatt ctttaactct cagtttggtta aaggaacaaa actgtacaga 207720

agcttcgagt tagcaaaaag aaatatitaa attaagataa ggatgctatg tcagagtcag 207780

ccacaaaatg acctgtttag caagattaat ggctatagg tgtgacttaa ccttgcctt 207840

gcatggccta aggtcttgtt tataatttag tatcttattg ccaaagagt ctatttagtc 207900

agctttatga tctctacttt aacattaatg ctggtcactt gtgcctaaac tccaaagggg 207960

aggtatatcc aacctgcctt cccattgtgg ccaggaacct ttctctggag tccccctggc 208020

caagaagggg tccattcggt tggtttggga agctgaggat ttgttttta gtttacacag 208080

ggtcatatca gattgttttg atggggatga ctaatggttt tcttctctt ctgtttcagc 208140

cacagcagct atccttagca gagcaccctg gagtctgcaa agtggttaatc caggcctaaa 208200
gacaagtaag aatttcagtc ctttttcttc ctccaatgat attttccatg ttttagtgta 208260
attaagctac tatcctttct ctattttatt tgggatggta gtaactggaa tagtgactga 208320
gttgaaattt tataggcaag caaaacattt ttttaaggatt ttttttttaa ctctgatata 208380

agtttggatg tttgtccctt ccaaattctca tgtaatcccc aatgttggaa gtggagactg 208440
ggaggagatg tttgggtcat gtgggcagat tcctcatgaa tggtttagca ccctcctctt 208500
tgtgctgtcc tcaccatgag tgagttctca tgagatctgg ttgtttaaaa gtgtgtggca 208560
cctccccctt caatctcttg ctcccactct cgccctgtga gacacctgct ccgcttcacc 208620
atgattatag gcttcctgag gctttcacca gaagcagatg ctaatacagc ctgcagaact 208680
gtgagccatt taaatcattt ttctttataa attaccagc ctgaggtact tttttatagc 208740
aatgaaaaca aactaatata acttctgtgc aaggctgctt ttttttctat tttttgcttg 208800

tgcttggagg ttaagtaagg ccaaattaat gaaggaggaa aaaagaggaa atgatacatc 208860
atggatcaac aattatttat tgaatttagg aaactgcctc tttttataaa ttctttttaa 208920
aattattttc attattatct tgaagtattt atctaagggt tacactggta gaaagttaaa 208980
cttgtctctc caaccaaatt gccttaagct tcaaaattat gccttattgt aagctctttc 209040
ttaaccttaa aatgacttta cacattcccc gctggctcct tgacaatctc ctcttcaacc 209100
acaagacaga accccaccat caactctgtg gggaagcgtc tccaaattct ctagtctga 209160
acaacattct gccttctctg ctcccatgga actttgtcct ttacaacatg atagcgtttg 209220

cctcctgaca ttttagtggt tgtgttagcc ctgcataatg aactcaccag attgtgtgga 209280
ctgcatgaat gaattaattc tattgaactt taaggcaaag cctaaacttt atgcttcttc 209340
taaattccctt acatctccta aaaaaattct gatccatagt agtaggtact tgtttaatta 209400
aattttaggg atggatatat ttcatcagtg gaagtatatg ctgaggtcca tattatgcaa 209460
taagggaagg gaagacagtg tacctaaatc agttaagata ttgctattct tgttgttatt 209520
ctagagtcac gaaatcataa ttgtaatttt atgactaaat tgcagaatta atttccaatg 209580
tgagatttta acattatttc ctgggaggtg accaaaaagg agagctggta ctgtttttaa 209640

caactgtcat tcaattgca gttgtgccag accacaaatc ctttatagcc ctctgttta 209700
agaagcatct gacatgttaa gctgtccct aattaacaca gaggttgtta aagaagtggc 209760
tgtttggttc tgtttgggtt tcccagccag tatattccaa agcctttttt cactcaacag 209820
atgagttatg tgctttatat tctgtaagga aatgagaagt aatcagttga aaatgtgtta 209880
ctaattgtac atgcttcaca ttgaaacat cctcctgaca caaacataat actttgccct 209940
ccactgtccc ccaaagtggc agtaggattt ctctaagtaa ttttctttac ttatatgagt 210000

gcaggatagg ggggtgtttg ggccaaaagg tagctttttg gacatgaaaa cggaaatgcc 210060

tgttccatt tagggctgca ggtcttcagg ctgagggtg gggcctttgc ccaggaacta 210120

ccctcttcta ccagtggtt ccctgtctcc tgcctatc accagtattc acagtctcaa 210180

ggagcttga gaaagtgtgc ccaaggccgt cagattcagt ttggttctgt atgtcacagg 210240

gtctaagaag cgtaaacatt gtgtcttgtt gaaatacagc ctctaggtat ggaggatgtg 210300

ttgaacaact tctaccagt catttggeat atgttgattt cctgtcttca tgatacgtaa 210360

gacgactagc taattatcat tcatatgtgg taagtcacat agatactgac ttcccctatc 210420

ttccagctt tttcttatca aaagtcacct gctctctgtc ccaggaacga ctggctaag 210480

taacctatat cagtgtctgt aacagtgggc acctatcata gtgcacatgc ttgaacatat 210540

cattgccttt tatcatcacg agcctcacat ccagatgtga cagactcaag tgctcacatc 210600

acctcactct gtcactgtat acattgttac cgtgtcaca atatttaaca gtctgtctgt 210660

tactcagtct ttagctgtgt gccctgagg agacagagta agatactgcc ttgacatcaa 210720

ggagctcaca ttctccctaa agagataatt tcacatgaaa agttagtgtt taatatgaaa 210780

agttagtgtt taacatgaaa tgtcttgaga atatacaatt ataatttaca cgtttcctgt 210840

gtgtactttt ctaagttctc agactcaaaa caaagcccca tggaagaaaa aatgaaataa 210900

aaacctgtc aggacaaatc ctagccagaa ctgaccaaac ataaaaata aatgccactg 210960

ccctctcaa gctacctta ctttatactt gggccaaga agcccaaaca ttgtgcctca 211020

ttgaaatata acctctaggt atggaggatg tttgaacaa cttctacca gtcagtgcag 211080

tgcagtgacc atttagcagc atctccctcc tctctcttc caccctctgc cccatctctc 211140

cttcttgca tctatcttc cctgccaaca ataattttct tatgttctaa gtaaatatct 211200

ttagtctct cctactacc taaacattaa acttcaaacc tttccaaga ccctgaacac 211260

ccacccagc ttgtaagttc aggctactta ccattcccca ggcacactgt atttccctc 211320

ctctggtaca ctgctcatgt catgaatct atcttctcc caccctatcc tggattctgt 211380

aaatataaat cagtctgcc cactttaag ttctagtc aaactgatac tcatggcctg 211440

aagcaatccc tcccttctcc atgctggtct gagagaggtc atgatattc agtagctctg 211500

gagagacaca tatggtcaaa ccagaccagc taaaattaac ccatgctatg cacaacctaa 211560

agaatcacct ctgtgtgaa cctctttctt ctctgtctca ccaaaaactg tctgtcacat 211620

ttgctaagta agcccttagg gctttgctgt gctggcaaaa ggtcttaac catgtgaatg 211680

tgcatttttg tgttagtgag cacatgctaa catgccttc acagattagt ttcttaagaa 211740

acattttctg ggggaaaaaa gacctgtttt tggtttagtaa ccccaaaagg acctttcagt 211800
 tcacatacgt ggtagcagca tactccactt atgcaaaggt cagcccaggg taaatatggg 211860
 caaaaacaca gacttaggat aagaagaatg ttaagggagt ttacagttta aagagatatac 211920
 caaacaactt tttatattt taaagaagta atgctataat ttactataca agaaaacttc 211980
 tttatatttc tggggagaag aataggaaga gttacaatct cctagagaaa agcaaaacat 212040
 ttttagtatt cccaaataag acaggcacct caactagggt gctgtggtg cacgttcttt 212100
 gtagtttttc aagaatttta tttctctgtc atgattattt attggcagaa gatttgttgg 212160

gccaaacatg taagactttc ttaaacacat atagagaaaa aaattagatg attgcacatc 212220
 tttctgaggg agatttttcc cctattttta aaagtcattg cttttcactg aatttgtctt 212280
 gtattcctat aaaagtgtaa attttgtgat tgatagcatt tttacctcaa aatgaaatga 212340
 atatccaact ggagcaagtt ttattgactg ctatttgag cataaattag tctaagtttt 212400
 catgaaaata ggcatttgaa catgagtatt aatggctgag atcagaggca agttttgaaa 212460
 ggattccaaa atattatcat attagatagg caagcaaatg aattgcttga atgctagaag 212520
 ttcacaaaca ttcaaacaat tgtgagttac attaacttca ataaaaactt ttgcaggaca 212580

aaaatttaat atagtaaaact tcatcttgct tgtccaggtc cgtatacatt cttagctgga 212640
 ctcttgctct agcttcttaa tttttcttcc tatctcctat ttttcctat tccaagccac 212700
 catactctgt tcttgattaa ttcttctgc ctacctctga ttcagtgatt catctgcccc 212760
 atcatctata gtagctccaa actcttttct aaattatgaa taaacttata tccttgccat 212820
 tcagaaaatt caacagcatt catcttacac acttttctag ccttatctcc cttttctctt 212880
 atgtactcct atgtttatat tccctgcagt ctgtcttcat tataatccatt tacaatgacc 212940
 cttttaccag taatttcttc ttcttcttc tcagtctgaa acaatcttc atagattttg 213000

tcctgtgagc catatttcaa atacaacttt atccacaaag ctttgcacag ttcccacaag 213060
 aggattctgc ttttgcttta gaattgtagc ctttttttcc tctctcgcaa ggagagagag 213120
 cgtagcaccg cagttaagt actcagctc tggagtaagc tttagtttaa gaccagttc 213180
 tactgttac ttctgtatg atcttctcta aattttatga tctctttgtc ttttttttt 213240
 catctctaaa ataaagatgc taatagtacc tacctcataa gatggttgtg agaattataa 213300
 gtgttgatat atttaaagta gttagaatag tatctggccc tacagtaagc ttacgtggtg 213360
 tttattgtat tccttatgg ctcttatttt attccaatgt gtattaaatt gaaccgtatg 213420

aaattgcccc tgtcaactct atattggacc ctaaaatcat tatgtctttt ggttcaacca 213480
 aatgtagtgc tttttgcacc ccccttaat aaattgaact atctctaaag atagggacaa 213540
 tatcttacac atcattatat cctacagtac ctgctacata cttgacatat gctgagtatt 213600

tcacggatgg ttattgaatt ttgcacacac acacacacac acacactgca aaaaataaac	213660
agaagccaag cctcctccag tatcttaagt actctttggc taccaggag tttactccat	213720
gctgttcagc agtcatttat gaaaggagag tgataaagat atagaggagg agaattttat	213780
cttgtctatt gcigagtata aatactatgc ctttccgaaa agccttcac agaaccttc	213840
cttcaggtea gggacctagt gtcattgggtc ggtcttggat aacgttgag gacatatcag	213900
ttcaactgcc aagggaatca taaatagtcc tactcctgcc tgcggccac cactgcctct	213960
ctgctttcat tctttttat cagatatatt caacatcaag aacttattag ctgataattt	214020
aactaaatta agtataacat aagggaatg tgcctggca gagatggcat cttagagtga	214080
atgcacagtc ttatttggtt accaaaaaca aaaaaaaaaa aacttgagct ttggacaagc	214140
agtagagagc agatttgata ctgggttctg acatggaagc tgacattaaa ttattgacag	214200
tctacttggt tataaactat tcaataaaca atttagtaag taaacataga ttcttgcaat	214260
cccttttaag gaaacagtg ttatgttggc tctctctgt acccaacctg gtgctcagcc	214320
tttctgact cacataagca ctaatctcca gataacacca agcacctag ggttattatt	214380
tatccccctt cttgttctc tgaaataaga gaaaggcagg tttaattatg cactttatgt	214440
aagaagaaat ggaggtacag agaaaacagc ttaagtctct taacagcca agagagtga	214500
gaagatattg ccaatgcaat gattgtatc tgccttagg taagtaaaat attaatataa	214560
gcatacaact atattaataa ttaaaacaac agtctttact tataatggact ttgcagtgc	214620
tttttccag cctgaaatac tcagataatg actgccatta gtttcacag ttagtgcttt	214680
attatatact gctttgtttt cacacaaaat cgttgagagg taagaatttt ttgaaagaaa	214740
tatttggctt taactttttt atccccctt aacttcaagc aattttctga gcaatgataa	214800
gttgtaagta gatatttacc acttagttta caagagacct gtttctctct gtgcattgac	214860
ttaggcacta ttaatgaac ctttggatg caggctcctt ctggttgtaa acatatactg	214920
aggtcttcta tttcttttgg aactcaaaca ataagaaat agttagaaat ctgtttgtgg	214980
gcataggtct ctaaaagcct taatcttaga agtgagtaaa aaaaatttta ggccagacgc	215040
ggtggctcat gcctgtaac ccagcacttt gggaggccga ggtgggcgga tcacaggtc	215100
aggagatgga gaccatcatg gctaacacag tgaaatcccg tctctactaa aaatacaaaa	215160
aattagccgg gcgttggtggc gggcgctgt agtccagct acttgggagg ctgaggcagg	215220
agaatggcgt gaacccggga ggcggagctt gcagttagcc gagatctcac cactggactc	215280
cagcctgggc gacagagcga gacccgttt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaattaga	215340
gcctaagaag gatgattaag catcttactt aaattttcag tatgcctatg tacactctat	215400
atactgactt ctagcatggt ttctttgcca aagcataaca cacatttttt aaagggataa	215460

ttcaagacaa acattctttc accctgggtg accccaatgg gtggtgaaca ctttttagta 215520

actcttgaaa gttaaagcat ccaacagttg gttgtgacct ttttggttgt gacctttgag 215580

ttcttctagc tttagccca ctgatttgc gtttaattcc acagcttcaa aaccaactct 215640

aatcactgct cccgagagag ccctagcttc tgcacacatg agtctctcac caggaaagga 215700

tacctgaagt ccagaaaagc cttttgttca cactggctcc tcctagtggg gaacagtttt 215760

tttaaataat gtacatttat gcactgggaa aatatcttga atttattatt taggtgtaac 215820

cagactttaa tacaacttaa cctacacact gagaaagcag acatttaca aaagatttat 215880

ggctttgaca aagcgttcaa atgtagttac cattaaatag tagttcaagt aattgtgtgt 215940

ctcatggcaa atacatgcaa tataaggtaa tatatattta agccaaaaat aacaagaggt 216000

gatcatttgc taaacaaaga acttattact taggaaaaaa tgttacacaa ctttcaaagg 216060

acttttgaaa atatagtatg atttatagga aatttatttg catataattc acaatatctg 216120

glacaaggta agctacctct gtgttttttt tctttaggtc aacaatatatt taaaccaagg 216180

gttggcaaac aggccctcag accagatgct tgtttttgta aataaagttt tattggacca 216240

cacccatgcc tgtttgttcc agattgtgtt tactttaggg ctacagtggc agagtggagt 216300

agctaagaca cagagcatag gtccacaaac ctaaaatatt tactctctgg ccctctaaaa 216360

aaaagtatgc caaacattc taaacagcaa agcaattaat tctttttttt caactcttat 216420

tttagattta gggggtacac gtgcaggttt gttacatggg tcaattgcat gtctctgagg 216480

tttggtgtac aaataatccc cttaccaggg tattgagcat attacttgat gtttttcaac 216540

tcacaccccg ctccaatct tcaccactct agtagtcccc tgtgtctact gtgcatct 216600

ttatacccat gttatccag tgttiagctc ctgcttataa gtaagaacat atggtatttc 216660

gttttctgtt cctgcgttaa ttcacttatg atgatgactt ccacatacat ccatgttgct 216720

gcaaaggaca tgattttgtt cttttttatg gctgcatagc ttttcatggt atacgtgtac 216780

cacattttct ttatccagtc caccatcaat gcgcacttag gttgatttta tgtttttgct 216840

gttatgaata gtctgtgat gaatatatga gtgcgtgtgt cttttttgta gaatgattta 216900

tttttcttg ggiatctacc cagttatggg attgctaggt tgaatggtag ttctgtttta 216960

atttccttga gaaatctcca cactgttttc cacagtggct gaactaattt acattccac 217020

cagcagctat aatatggttg tttgtttgtt tgtttgttg agacggagtc tcgctttgtc 217080

gcctgggctg gagtgcagtg gtgcgatttc ggctcactgc actctccgc tcccaggttc 217140

aagcaatttg cctgcctcag cctcctgagt agctgggatt acagtcgtgc accaccacgc 217200

ccggcaaat tttttat ttagtagaga cgggatttca ccgtgttggg caggctgggc 217260
 tcgaactcct gacctcgta tctgcccccc tcagcatccc aaatactata ctgccccctc 217320
 agtataatat agtattttaa ggaactaatc atcaagttag tactggttac cctcttttag 217380
 tctcctgta tcttcaattt cataattggc attaatgaca atacagtgtt cactttataa 217440
 atttgcttca tagtaaacct ttctgaaata aattacagtc atgcatcact taacagtggg 217500
 gataggttct aagaaatgca taattaggta atttcatcat tgtgtaaaca tgaagtgtac 217560
 tcacacaaac ctggatggta cagtctgctg cacaccagcc tttatgatag agtctattgt 217620

 tcctaggcta caaatctata cagcatgtta ctgtactgaa tattctcagc aattgtaaca 217680
 caatggtaag tatttatgta tctaaacata gaaatgtac agtaaacata tagtattgta 217740
 atcgatggg acgactatca tatatgcagt ctgtcgttga ccaaacatc attatacagc 217800
 acaagactat agttgaaat tttaaattac atatgtgggt tgcactgtat ttctgtttgc 217860
 agcattgata tatacattta atggtttgta tgtttgtgct tgcattcata aatattaaac 217920
 tgttacaggg agcatatttt cttgtgtaaa aaaataaata atttttattt ctaatgacat 217980
 ataaaattat tatggttatg tttaaagagg ctgaagagg tattatggtt atgtttgaag 218040

 aggcaacgga aacgtcacct ttgtcattga ccaaacatc attgtgtggc tcacgactgt 218100
 aatagtgtaa agtaaggatt caatgtatcg gctaatcaat gtggacatat cattcagtat 218160
 tattaagaat actccatcca atgaagactg aacacctgta aatgcttggg gatggatgga 218220
 aagggaatt atttgcagct ggactgtctg agacgtgtca tcattattgc ataatattta 218280
 tttaatgaag gatcaatgca ccatacagct ccagtttgag aacacacttg acattgtagt 218340
 ttgtagatct tttataaact aactgctatc actgaatttt tgcagaagaa taaagacaaa 218400
 agattctctc tttaggaaat tgtgcacttt aaagactcat aaacctgaaa cctcacagaa 218460

 tcataataga tgtattttca gagacaattt ctgagtcctt gacatattct caaatgtcat 218520
 tcatgtcttc actgccgcag gttatctttt tttttttatc tgtcatggaa aagcagcctt 218580
 ttttctttt ttatctctca ctatgcctta ataaatagaa tttaaaacce cgaatttgaa 218640
 ttatttgtaa agccaatatt tgtagcaaat ccatctatgc tctgtgttgt cagcacatat 218700
 ggttttgtgt acctgctacc atgaaactct gccagggtta tcctcagaga aatggagaga 218760
 cacctgatgc catccttact ctgacagaag ttttctttc tgtgaattcc aaaaactttt 218820
 gaagttatgc atctcttgca ttgaacttca gtggcttgtg tacacatggt atcttctttt 218880

 ctagattgta agttctttga gggcaggac tgaacctttc tcattcttat atgctctgct 218940
 cctccacct tggtttagcc agggccttac aaaaagtaga agcttaata atgtttatta 219000
 ggtgaatatc atactaagtt ccagaaatta cctgagagca attgaagaag ggaagtgtgg 219060

aggagaggt gtiagcatag atttcatagt gtttgagttt ggcagtttgg catccttttc 219120

ctcaacacta atactgacac agataagtaa cctaactgcc ttctcaaadc tgagagcagt 219180

agatgcattt tctcttttgg gacttttcta tctcatgtgg gaaaagcaaa caagaaggtc 219240

ctgcaaaagt ctigtgggta tttattctta tcagtggttg tggcaaacac tcttactggt 219300

ttcaattggt cccacaggtc atgtgatgag gactttgggg tttggggagc tgggaacat 219360

gagttgtctc ttaagtaiga cctaacatac tgctaatacc ccacaagctt caatttatec 219420

atctcgaaat ggagatacta acatctatct caaagggtca ttgtgaggag cgagtaggaa 219480

catagaaaag ttcttagcac aaagtagata tggaagatat ggaataaggt gttaggtatt 219540

ttattatatt tactgtctgt gctgtgttta ctactactgc tattattatt actactcctg 219600

gaagagtagg acttgcctgg gacactgacc ctacttacc cttcacctca ttcacaaaa 219660

cttatctcct atataaatc atgtatatatt ttctggaagg ataagaaaaa tccttcatct 219720

aggtagcgta ttttgtattt gaatagttaa tgtttcaaat cccagagaag gcctatacag 219780

ccaaatttgg aaaaaaata aatttaaaaa taaatatcca gtgtttcata tataataaaa 219840

tacctaacat cttattccat atcatatatg tgtgtgtgtg tgtgtatctt ttaattgcca 219900

tgtatttcta caaaaaata caaaacttaa ttttgcgtcc tgaaagaccc tcgtttgaga 219960

atccctgctt ttatgttctg ctttagtcca ggcaacagat agcttaggtt gtcactttac 220020

aactggagca gcaggtaggc ctgagaggct cgccatactc caaattacca gtgccagtc 220080

catggcacca agacaggaaa ggcaggcact caaacagaaa ggtagtgcaa ttaattgctt 220140

caaattcttt actcagggtc gcccttagtc atgatcaaat aaaatgtaca cattgtttgg 220200

cacttggtaa aatgttgttt cctttccttc ctcttcccc tgatagactc tccttaggta 220260

caaaaaagat gaggtgttac acagagctaa aagtgtacac ctttgaaaaa ggtgtctttt 220320

tcaaagagca cttcacccc ttactggact aaactcaatc caaagctctt ttctctaagc 220380

tttataacac ttactgcctg gatgagtcac ttgtcaataa atacagaatg ttgttatagg 220440

tggggttctt gtatatatgt acgagcccct agagtctcta acttaaaatt tatttttgct 220500

ttagaagttc aggaataagg aggccttgat gatcaatttt aacaaccgca atatataata 220560

cagtaactaa tggttaggtg tccaggctag cccagggcag cctgtgtgat tcatgtctgt 220620

ggtgaacat ggctggctgg gcgaactaga tctggaattc tgtggtgcct aaggaggagg 220680

agggaatatt tccacacta tctcatcttg cctcactat cgctaccccc aatctctctc 220740

tacattctac cccactact ttgctttttc tgtgaaagac cagctggggc aaatatattg 220800

gattaagtaa aatttgtctt gggttaacttc cctaaaattt agtttttaat tgaataatct 220860

tggttaatcc atgagtaaat aagctttag agtatagtca gcctcactgt gagaagctga 220920

caaaccagaa aaccagagga atatacacca attccttcct gtcttgcaaa cctctgcttc 220980

 ttgaggtttt taaagagtgg gtgcctaatt gattagtcac tagttattga caggacacaaa 221040
 gagatatgcc tggctcctct tggaaaaacc aaaagactga gagggaaaag tacaccaaaa 221100
 agatacctaa ggaggcagac tgctataaag aaaataatta ggagaagaaa tcatagtttt 221160
 tcagatgaaa agaattctgag gatgaaaaaa gcagcctttt caggccgatg atggaaagat 221220
 agaaactaaa ttcagaagga tcagaagacg attagaaggg caagaagtca tagaagacca 221280
 agatttccca aattacacaa agaaatcaag cccagtcttg ttcaggctgc agaagagaa 221340
 cgcccttcta gtaagatccg tacaatgaat ttcacaaatg ttgatttctt tctgtcctct 221400

 ttgagcccat aatcacctcc ttctacttgc acaaccttga ccatcaccac tacctataac 221460
 taataaccag ttcttatgtt cccctcaagg cataacacaa aaatatattc tttatgatta 221520
 ctttctctac aaaaaagagg gagagagaga gaaacaagtc aggggacttc gttggtgagt 221580
 gtagaccaca gcaagaacct aaaatcctag tgggttggtta gtatagacag gctgaaacca 221640
 ctatcctgaa gtggtggttc taggtaggta tgcccatcag aatcatctgt ggataagtat 221700
 tttcagtaaa tacacatgca ggacctctac ctcaaagtga ctgaattgaa cttcattgct 221760
 ggagcttagg catttcatat ttgtttccia agctgctata acaaattacc acaaacttgg 221820

 tggcttaata agagaaatgt attctgtcac agttctggag gccagaagtc caaagtcaag 221880
 gtagaccag gattgggtcc ttctggaggc tctgaggaaa ttctgttcca tgcctctctc 221940
 ctagattttg gtgactgcca gcaatctttg gtgttctttg atttcagaa acatcattcc 222000
 aatctctggt tctgtcttca cttgaccttc cctatgtctg cgattggtct cttttctgtc 222060
 tcttttaagg acacctatca ctgaatgtag agcctatcct aatgcacaag gagctcaatt 222120
 ataccttaat tatatctgta aagacctttt ttccaactaa agtcatatc acaggtacca 222180
 aggtttagga cttgggcata tctttggagg atacagttca acccattaca catatgcatt 222240

 gaagggaaaa attcacgcca caactgatta tcctataaag aatgttggct taacttaacg 222300
 catttaacgc accatttctc cagcacttag gaaatgctag gagatgcaaa gctgaagcta 222360
 aataggcttc tttattgcag aacctctcag aggctctcat ctgtttgtgt gcattataaa 222420
 tgtccaagag aaagaaaaga atcacacat ttcttggaat tacttgacca gggaacttct 222480
 tttcaaggga ttacctgtta actacctcaa tggacactaa tgactaaagg aatacatgct 222540
 gctggtgatc atggcacttc caaactatgc tcaatggtgt gggcatgagt ctaccacagt 222600
 gtctaacac taagattgtt aatgtctaca cgacctctcc ctggatatga gcacacatcc 222660

ttcatcaaat atccacagtg gtttccttag aggatttgca tatgtgcatg gatTTTTaga 222720
 tgtctagtct ctactcttgt cttcagccat tttttagag agaaattggc aaaatattag 222780
 catgaatgga agggaaaggt ggccaagata atacattatg cctTTTTTTT tttccctgaa 222840
 aacagccag aatatctgaa aagggagaag tgacttaatc atttctattc ccacaattct 222900
 ggtcctacaa aattgatatc agtatatgat tcatccagag aagttcacag tggatTTTT 222960
 ttaaaaaaa cttttagagg ttaccagggc atctcactat tttaaaattt aatacctcaa 223020
 gggaaataag caactacctt gaatttttgc atgaattgca tttgagaata actgaatagt 223080

 tgggtggaata aagttgtttt tttaaaagta ggcatattct agttaataaa tataaaagaa 223140
 atggtaggat tagaaaaatc actacattac aaactctaag gacataatag atttaagcaa 223200
 gatgatcagt gaatgataaa atatttaggt atgctgtctt ctaggtgaat caagctgaca 223260
 ataccttgga cccacgttaa tcttaccaca tgatattata tgtctctga tacttaaaat 223320
 aaatatcaaa taaatcttga taattgttga aaattgttga tgaacatata gttcacagca 223380
 ccacccatga tgtattcttt ccatgagaat tgatctgaat caaagtaagc ctctaggtct 223440
 aactgccagt gtgtaggaaa taccagggat agagaaacat ttttaaagtc tttagattg 223500

 cagtaagctg aaagaaattg tctggtttct gcaataacag caacaaagtt atgtaataag 223560
 aagagagagg gagaatcacg gatTTataca aacttaagag acactgtgtg aatctagttt 223620
 gtatcctgat caaacaattt aactgtcaaa agatgtcttt tgaaacatga tgggaaattt 223680
 gagcataaac taagtattct acgatattca ggaatcatta ccaatttgtt agatatgatg 223740
 ttggtatgtt tttttaaatg agaaagtttt tagcttttag agatacatc ctagatagtt 223800
 atgggtgaaa gcatatcatt aaaaaaaga tagtgggaagt acacaaaaca ggattgctat 223860
 atgttgataa ttgtgaacc ttggtgatga acatatagga attaattaaa ccatattttc 223920

 tatTTTTatg tttattttgc aaattccaaa ataaaaatag aataatccct catgaacaga 223980
 tgggtctcaa tttcatctc aagtaaacac aattcacatt ctcaggggaa ccatgagaa 224040
 tattatgaag tatatgtcta tctcatttca ttatatatgg aatcctacca ttccttttgt 224100
 ctttattact agtggccaga gttctatctt gaaaggtggg aaatgtcctt atatgaacag 224160
 attagtttag agaattattg tgagaaaacc agaaaatatt tgagttctag ctaactggat 224220
 attgaatgag ttgtgctgaa gtatgtggtc ataaagggtt gataatgaaa tacttgcttt 224280
 ccagtggcaa ggaaaaataa atgtcttaga atttacaagg tcattcttga aatcaatcaa 224340

 cgtgggctga agatctcatt gcttctgtta tctggcacga tggatattgt ttgtgcacag 224400
 ctctgttgat gtgagctatc aaatatctt tagagctgaa atcatctaag agcaaacatt 224460
 gctatgtccc aatggagatt ccaagactct ttggccatgg aacatttaca ttctatcccc 224520

ttatcatcact cctgaacaaa caaaaacaaa aaaaggaaag ataaccaata ggctttttat 224580
 ttaattgaaa accaaagaga gagagaggaa agaaccagtt agttgccatt ttctaaatgc 224640
 aggcctttgt ttgtttctgc cttctaatc tttgctcttg aagctatagc tttcaagctt 224700
 gtgtatacag gccagagag aacatttgaa atgtggccac cctacccatg tccatgccac 224760

 tcttctgcc tttctctctg cctacttctg ctccaccatc ccaggtcagg ggcttggagg 224820
 ctgacagcat tacaagtaat atagtcgttc aagctcatat aaacaagatg aaatccaaat 224880
 aataacaaa atgtatttta tttcaaggac tggactactc agttccctca gtttcgctga 224940
 ccgatttcta ggagccctag gctcagctct tggttgtctc agaactgagg agagtactca 225000
 tttgcacat atgcatctgc ttgttagcct gtgctaccaa aattgattca ttacttggcc 225060
 ttctctgaaa agaaaaatga aaacaaaaat gcactcttaa aaataattat taaaatacaa 225120
 ccaggaggta tgtgcctaga catggctcac cttctaccaa atcatacttt atgattttcc 225180

 acaatattat ctctattcc tctgcccct aaggttccat ggagcagagc aagttgaaga 225240
 atgttaaggt ttactaac ttttagaaca gaggcttttg ggaagcaaga gagaggtaca 225300
 ctgaaaaatga agtgtctgtc tctgttcta ttaatgtcat aggactagaa gttgacctca 225360
 tagctgatta caaatgaacc ctgcaaatg aaccccagca catgcctctc attatccatt 225420
 cttctctttg caggatgggg tccatgctca catatcaaga aaatggtggg tttcagctctg 225480
 gctcactggg tgaggttttg gcatgaaaac taatacgggt tagtgtacat caccataat 225540
 aaaagtaaaa gctttttttt ttatttacc aggtaaataa gcaaaaggca gatctaaat 225600

 acattagagt taagttccat ggggacagaa atgtctgctt tgtttgttgt tatacaattg 225660
 acacctagaa tgggtggctgg accatagtga ctacaaataa aatatttctt aagggaatga 225720
 atggttctgc aggatagatg ttctctgcat ttggataagt gatgatacta tagactcaga 225780
 gcctagatag aaaatattgt cccactttca gttctgcaaa ctgacttgag gtgcttggtg 225840
 acgtctgca gcaagcaaac caaatgaagg catctctgag accccatagt caccaccagc 225900
 atgctagcct cccattacct tgcccacct agattttcaa attgggaatc actgtggtac 225960
 cagactggga atcgtgactt gcatactttc tcatattggg gcttgggatt ttgagatctt 226020

 atttcctttt ttggcttctt gagatctgaa atgtgtgttc agagaaggat attaagacaa 226080
 tgactcttcc attaccatgc atttctgtta ccaacagagg aggttaagtga atcacttaaa 226140
 atgatacaat tccatccact tcagtacacc ataaacatat ccttagcttt gactataatt 226200
 atagtatgtg ggtgatgccg ctgagaaaaat ggtataatta taacattatg gttgagaatt 226260
 gtctgagtag aaaacactga gctgtactgt gcaaagtta aggcggaatt gtgggtccct 226320
 tttcaatatg aataaaattg attagccaat tgcaactgag agctttgtgc aatgatatta 226380

ataataaaa aatcggccgg gcgttgtggc tcacacctgt aatcccagca ctttgggagg 226440

 ccgaggcggg tggatcacga gatcaggaaa tcgagaccat cctggctaac acagtgaaac 226500
 ccccttctcta ataaaaataa aaaaatatag ctgggcgtgg tggcaggtgc ctgtagtccc 226560
 agctactctg gaggctgagg caggaaaatg gcatgaaccc gggaggcaga gcttgcaagt 226620
 agctgagatc ctgccactgc actccagcct gggcgacaga gcaagactgc gtctccaaaa 226680
 aaaaaaaaa aagtcaaggg ccaaagtaac aatgtaggaa aaatttgatg actttaattt 226740
 catttacttc taggagtctt acatgcaagc ctaatgcaga gtagagaagc tcaccaactt 226800
 gaaggaagca tgaatgaaat tacaaggaaa tctagcttag aaaaattaac cctgtagctt 226860

 ggtttttcca ctctttgctc ttggcaaaag gatcttacgt atgtatacca aatgtctatt 226920
 tgaaaatttt gtttctctga atatagcttt cttttctctt taacacactg gtccagtggg 226980
 tctagatttt atgctcccat aaattaagta agacagcatt ctatatcatg actgaggtgt 227040
 taatgacatt atgcagtgtg cacattttga aatataaact taaatgcgag cttttcactg 227100
 tgtgtaaagt ttctctgtat ttttttaaaa aatttttaaa gaccagagat tticagcaac 227160
 aagaaacata aagaagtaaa aagagcgtag aaaccctgcc ctagaggacc tgctccacca 227220
 cttaaaagcc atgtacctct tgaagcctgt ttcctttatt tccaacacag gaattttat 227280

 atttacacc taaccatcac atgggtcaca tgtgataaca atgtgcaagt ttcttacaag 227340
 tgttctagga atctgtaagt cttagagtgc tgaggtttat tcccaaagga caggaaattg 227400
 tgggttacac caaacagtta aacagggtgg cagggaatcc ctgtcacgta cccaggcctt 227460
 tgggttattt tctagggtga ggggacatgg ccagtagtac aaagagcatg tgaacgcatg 227520
 gatgtgggtg tgtgaggta ttagtgggtg tgtatgttta tgtacaacac atgtattgga 227580
 ggataaaagg gaaaataatt tgtcttctcg acttcttctc tattcctggc ttttcttaga 227640
 ttgttattcc tctctaaaca aagcttcaaa acagaaaccc ctecccttct ttattatatt 227700

 ggaaatctgg gaattcagtt atccttgtct taccctactc cctgttctgt tctaaatata 227760
 taataacaat aagtaatagt actactacta gtactagtag tagtagtagt agtagtggtg 227820
 gtggtagtaa tggtagtaat agtaagagga tgaaaagatg gaggaggtga attggaaata 227880
 gggaggtttc ctgtagctga ctgacagttt atatagcaac cgcctgcaga tttaggtttt 227940
 ttctgactgc gcttatttta tagcaacctc aacaagctgt gacaacctgc aatatcttta 228000
 gcccttaaga tactgtctct taaacctgac caatatttct tatttctcaa agagtaatga 228060
 tagtcttttc tgtctgataa gttcaaaagg cacaactgat tttcctaaca ttttctcaa 228120

atgaaggag tatttgaaaa atggaactca aatgaggagc cacctcagaa gcctaactgg 228180

agcattcaga ctgcatcaga cagacttggc ttcagtctctg acactgatac ttactagctg 228240

tgggattttt ggacaagctt ctcatctgta aacaagtata aatactacct actttataag 228300

ctcgtatgaa aattcccaca aagtttgaig ttagtttctt ttccttttgt gctcagctct 228360

aaaaatatgc agttagtga gtcactaata ttccattaac ataagggaac actatatacc 228420

caacccaaaa gctgagattc ttcagaacat tttttaaaga ggttctaatt aggaatttta 228480

taaatggaat acagagtact ttttaataa taataacaat gattaattha agttactaaa 228540

caaaataacct taatgaattt gaaaaaata aactgaagat aaatattaat tattaaaaga 228600

gaaaattatt aaagtaataa catgcaagtc acttgatact tgcaaagtaa cacagaatta 228660

gacataaagc cacatttaag aggagcaaaa gccaaaatgg ctggccccct ttaaaaggct 228720

cttggcaaca gacatatgga aaactgtcat ctcttccctg ggcctttctt cctactctgg 228780

ataagcagca tccttcacac aaaagaacat ccaggataac taagaaagag atgaaatgat 228840

ttatcggaac tagttaaat aattaaatct taaaagcatg ttctcctggg catagagtgg 228900

ggtgatttct gcaaacattt tgaataataa gtaccctaa aacaaggatt tggtttaact 228960

gctagaaaac aaggtagacag gttgagaaaa ctgaaaattt tcttaaaatc ttgtttactt 229020

gaatggtgag ccagccaccc agggaagaaa ccagagctct ttcctttaag aaatatagac 229080

ttcagttgga agaaaaaatt agtaggtttt aaccttcaac cttctagtga agtgagaata 229140

ttgattgagc acctattatt agaataaatt tatcttaagt gaccagggga agggctgtgg 229200

gtgacgggaa ctgtcaagaa agaaaaaaaa tatggctgtg gatcttaagt acttaaaatc 229260

tactgagggc tcttgtctcc attttcctta gaccgtgatg ttgctcaaag tcacataaga 229320

gggcacataa atttactgaa tagtattaca gaaagcagca gtgacactga aatgcttgca 229380

ttatatcac tatcccagtc atctgcagtt gcctgaggga tttgcaagca aggacaggaa 229440

aatgctagta ccaaccagtt ctagataaag aatttatttg ctccaaaaac ttctactgta 229500

ttaaattaaa ttagattggc tggaaattaaa aggtataaag gccattttc ttatgtaggt 229560

catcaattaa tttaactcta aagataattc caaaagaaga ggtttaaaaa ttgtttgagt 229620

agtagtaaca tcattggaat ttatgtaaaa ctcccaatg tactcacttt tacagataac 229680

atatatatat atatatatat atatgtatgt ctatgactgc tggcataatg atcaaaatga 229740

tcagttttat tactttgtaa tcacatcagg cggcactgat ggttgaaata aaatgtgta 229800

gatgagtga tgcaaagata acatatagca aatgaaagtc tttgtctatg aagcacatga 229860

ttgttataat tgttctgcc cttttgggat cctgaaccag attcccaaaa taagtaggta 229920

acacagaatt tgccttgagc actttttcaa gcattgtaat ccatgcattg aagtaggctt 229980

tatcagccta cagctataaa ctccaagggtg attttaaaagt ctgaaggttt ataggctctc 230040

attagataa gctgggctta ccatataaat ctatgaggac tttgctagaa aaatagtga 230100

attgttgaat agggaaaaga gataatggta acgggatttg cctgatgtct tcatcctaga 230160

aaaaaagatt tctgcttggg cattaaggac ccagtgatg attctgggag actttcagga 230220

atgctgacaa ggctggagct actcaggatt tgatgccaaa gaagccacac tgcacatgtg 230280

ttcctctaag gtgtacttgg ttctcatctg agaggcaaag gctctacttc tttttaattg 230340

tttggctcta agttacttc aaactccacc taaccacatc tctaactctg tgtatagcct 230400

ttccaacatc ttgtaaatc caaggggttg ggggaacctt taggttccaa ggctgagcta 230460

agttataaat gaataacctg tgcagtgttg agaataaac agaagctttg gtgcgtggta 230520

gcccactgtg agtgggggtt caaaggagca gtccaggggc cctacatgaa taggcatata 230580

tgggccaaga gacaggcttc tctcagccat accatagtat actggaacaa tgagaaatgg 230640

gagaggacat acttcttaaa gtgacacact gacctgtttt cattctctcc tctctctgct 230700

tctccatttc cacttattgc cctattgca tctgtccagt aactgtttct ttaacagttt 230760

tccaaactga cattattaat ccagaagatg gatgggtggtt ttttaattaa aagagaaagc 230820

tgattttatt tggtagact tctgctatca tcttcagtgt tataatccaa tatgagtact 230880

ttttttaatg ttctactaaa tccaatagta tttcacctc actctcgagt taaactcttg 230940

gctttaaaaa aattagccag aaaaacttct taagaaaaaa tacagtatct taaattctat 231000

aatgaacta tatcttaaaa tatttggggg cataattcaa ttgtatccat tttacttta 231060

gatcatgcaa aaagggaag gtatagatgc tattttattg atatgctgct ccatggattt 231120

caaatcaac atcataagcc aagatttggg ggaccagagg aatgttcaaa agtataatct 231180

gatacattat ctgctgcagg aattaagtaa aatattgcat acatctcact tcctatacca 231240

aatagagaga atgaaagtac tagattttgt attacagata gtttagacaa ctataggga 231300

ttctgaactt tcaaaccttt atactctaaa ctcaagattt gggccttgaa aaataaaact 231360

gataaaactg ctacagtgtg gatcttttaa attacattca tgtgtggaag ttgacacttt 231420

ctgttgggtat ggctagaagt cagatagatg cttaatttga aagaccatgt ttttatttct 231480

tctctttttc ttacctatg atttcattga cctgaagtgg cttttagtgc cattcaattc 231540

acacagaagc caaaattggt tactgtgtta agaagaaacc aagatgtttt atttagttta 231600

tgaacacta gcaaaattac tattgatgc aaaactgtga ggaagttttg tagtcattga 231660

aaggagcaag aatatagact gcttgacgtt ccagtgtcga gacattcatt atcagattta 231720

ccacttgaaa atattatcaa gatagtattt atattgtgtt taccaggtaa actaagcact 231780

ttagttctga gcactttaca tattttaaat cattaatagt gctgtaacaa gcctctgagg 231840

taggtactgt tatccctctt taacagataa agagactgag gcacaaggaa gagaagtgac 231900

ttgctgaaat cacacacagc tgaatgtgga cctgattca aatccacaca tcctgactca 231960

agcatccttg ctctgtacta ctgtgctaca gtgcctcttt acatcctcct gatgtagaaa 232020

tcttcttcta gaataatgag aagcagtgtg aactttgaag taggacttcc tgggcatggt 232080

gctttccatc tctgggccaa agttttctca tctttacaaa aggattacga tcaaccccca 232140

tctcatactg tggtaggag aattgagcaa gaccatatac taaaagatgt cagaacaggg 232200

cctgacagat catagtgcc aataaacatt ggctcttggt atcatcataa atatgttaaa 232260

atgagcttta gtatgtggat aatagtagca gaatttcctg aatgagacat gttaaacatt 232320

tattaagcag gcactttttg gagtttatct tataataatt cagtaagggt actcttgtca 232380

tccctatttc actgaatttg aggaatctca ggctgcaaga taacgtatta gttttctaga 232440

atcaataag caagattca aactcaggat atattgacct caaaacctca gatctttctg 232500

ccatccctat ctgtttctaa accccagggt tgctcatccg ggccctagtc attgatcaaa 232560

aagcaccaat acaaatcaga gtagagaaag tcatattgag cttgtgaggt tgtattatgg 232620

gcatggtaac aaatgtaatt cagctgtatt ggccacagtgc ataacaacca cacttaattt 232680

ctgtcctaag acctgtctga gcccataaat aaagttacat taataattac ggaatggtaa 232740

gggaccactc agaaaatctt gggtgatata ggaagtggca tctgtggctt ctaattgaga 232800

gatattgctt ctigaatcag tgctagacca ttgctctagg gggatattaa gccttctctg 232860

tccatggaag atgtgaaatt caacagctga cctgactgct tgtcgtggt gatgatccta 232920

taaaatttcc tctaagatac gaactctgtg ttctagtcca aatcaagtga atatttcctg 232980

ttgggtgacc tacaacttca agggatgag gtcataagtt taaaaagatt ccttttctcc 233040

ccagtgtgt aagagttatt ttagttctat caaatgctcc cagtgagtac tgcataattc 233100

ctttttgcca gatacattag ctattcactc ttttttctca tctcttctat gcttttattt 233160

tttcctcat ctgtttaacc aatggtacct tgaattttag aaccagacag gtagtaggac 233220

aaggcagggt aaaatgcaca gggtgtaaat ttcagaatgc acattcaaat tccatcgttg 233280

tctcttacta actgaatgaa ttaggttaag atgctttacc tctcagagtc ttacttacct 233340

catctataaa atgagaataa tacaactgt cttctgtggt tttcttgagc attaaacgtc 233400

tctatttatg gaacatagtt tcacatagta actgattctg taccaatgcc ctgccccca 233460

tgtaggcaaa tgcatgtccc gaaagacca aaacaagttg tccctctttt caagatgaag 233520

atttgaatc tctccttaaa cttatccagt tctggtgttt aatttccttt ataagccaga 233580

agttgtttta cgctcacca aatcttataa catgaatatt acactgtctt ccaaattga 233640
 gcctctaatt accttaggcc aatagcagag cctctgatct tgtcttttct cttttccgc 233700
 ttaccagaca gcacattctg cctgagagtt gagacccaaa aagatataaa tcaactaggg 233760
 ggcaaaaatg gagtttcta agcttgtccc agagtttgac tcagtagcct gaggtggagt 233820
 tcaggggctt gatgttaaaa acaagctacc ccagtggttt tgtctcaggt ggaccagact 233880
 cccaagacca cttttgcaa gcactggcat ttaggaagag cacgtaccta ctctagcaga 233940
 gtttatgcag aciatgattg cagcctagtt tgtgcagact attgattgca gccacttggc 234000

 aaggctctat aagaaaaagc gagccaacat gtaagtaaat tatcatggcc ttgaaactcc 234060
 tcatctgaaa gggtttctc tcatccctc atcccttgt gtctgccct gaatgccaga 234120
 ctatcttctc cagcccaag tcaacctctc atttttaagc cattcctcat tctctatat 234180
 agtccaaat agcgaatata ttttaggaa ttctcttgt ttatggacgt tcatccaaa 234240
 atatttcatt atgagaataa gtgcttagct taccctgtag tgtctttctg ctctaattt 234300
 tgggcccttc cttccacat agttgcattt tctttgacgg gcagatgctg ctctttaat 234360
 attttcaca ctttgtgt tctaacagag caattattc aggatgaggg cacttggaga 234420

 gctgtaagag gataaggagc ccagggtctt gccttggatt tgtgtacct aatgttacct 234480
 aattagataa acctgaggaa gatgtggaag caaagtagaa tggaacagaa agtgtttgaa 234540
 taataagaat ttggacattg ctgctccgtg gtgacattgg cagactctaa gcctcttggc 234600
 tcattttatt cattcatgta tgacggggtt atgctcagtc ataagtcact aaaatttgta 234660
 ttctacatcc cattagtaaa gtaattttg aacacatgat acatatgtt acatatttgt 234720
 aagttatata tatgtacaag gttctaatat attctgttca ttgtcaaaca taaaatatat 234780
 ataaatttgg ttaataataa aatataaaat tggcattagt agacactgtc taccgaaatg 234840

 agacactgtc tcatttctga aaaaagcaca atgtatacta agttaaggt tcattcttaa 234900
 cagcagtagg agtagatctt tatttcaaat agtctttggg ataatttctt attttgaag 234960
 acagcttctc agatttgggt agagtgtatg aaagcttatt ctagggttaa gaaaagtatt 235020
 agcccagcca ttttcttatt gttgatitgg gcttgcataa ttagttttac cttcagtatg 235080
 aagtttctt acatgaatct ttttaactca cttatttgtt atacaattat tagttaaatc 235140
 aattttaaat cagtataatc tatccacaaa atcagtcata cagaacctgc aaaaaacatg 235200
 ttctaacatg ttacatgaag aggttaactaa agatactaca aacaaccct ctgaacggta 235260

 acactccac tcttctgca aaattcctct catagcaaat gcaacatgtg actcagacac 235320
 aggtgactg aaggctttat gcaactctta catgctcaat attagaaaac tttcatttgt 235380
 ttcctatttt atataaaca cacatataaa taaacatttt agtatcttct cattaccag 235440

tggattgtct tgcattgtcc attttgaaga cagtaaactg tagcctctat ttttatttaa 235500
 tttcaataac ctgtttgcca atattcacag ccagctcttg ttaatgttct tttctgtcct 235560
 gtgaatcctg atgtcgtatc ttgcaacatc acctctaaag cctatctttg cactcctgtc 235620
 catcccccat tcctatttat tatgtctgct ctgatggcca gagaaaaaaa tcttgaaaat 235680

 atatatgtta ttgccctacc tggcgaggaa tcagcagtta tacaattcaa agttgcagca 235740
 attcaccaca ttgttttagca ccctactatg tgtaaggagg aagcttgatt taaaaaatat 235800
 atacaatcat gccttcttca agaattgttt ggagcatgca agagcttaat gctcatggac 235860
 atttacttta ttccagcaaa tttagacca atctctgtgt agtttcattt tgttttccat 235920
 ttcttgatta actgactata tatctagctt cttatttgct gccatctagt gtaataaagt 235980
 atgttgatta tacaaggaat tttagacca ttatgtagtt gaatatcagt actcaaatg 236040
 attctttttt tctggtttct tataagttaa caaaatgcct agtcagggac ctttcttctc 236100

 actgtaaccc tgaacatggt cttaatcttg tgcatagaa tctagggctc aggatcaacc 236160
 ttcgttcatt ttctataaat gtgacatttg gaaactgggt aggggcttag cagttgggtg 236220
 atatgaagta aatatataag agtaatcatt aagagatcat ctacgtttag tgacatgat 236280
 tttttctca tggaggcagc aaaacacagc atggattctt accagtagtg tgacatggg 236340
 caatttatct ctctcttga ggcatcattt tcttcatac taaaatgaaa tggtaggtcc 236400
 aggtgactgt taaggtctct tctagctcta agagtctgtg tctacatata aatgattttc 236460
 tctgccaag tagtgttttt agagtccttt ttaatgccag aaatgaatac ggcttctcta 236520

 gtcttcttaa gtggccatct atcctttggt gatggttaga agtaagcaga gatcctggct 236580
 agaaagagag agaggaaaat gtggaccaatg atttattcc ttttattctt gagagtgtc 236640
 caatgggata ttgtccacta gtggataagt agatacttg caatatgcac ctgacctctt 236700
 ctcttcactc ataattggaa tttagaagta taatacctgt tataatcaac ttcctaactc 236760
 ctatcccttt ttgtcactc tatttctac tgtaacttct ctatgaagta ctataagtct 236820
 acagtaacat actgggtgtt ccttttctt atgaagtttt atagctac tccagtatat 236880
 cctaaaatgt tctttttct tgcttttata gtggagtctt gcttgttggc caggtgggc 236940

 tcaaactcct gagctcaagt gatcctcca cctaataagta gctgggtatt cttctgagta 237000
 ggtggctcta aaatgtttta ttttcagctt atttcatagg tataagtctt attttccaa 237060
 ccaggctgaa aacttttcag aatcaggact tgcctttagt ttctcatttt ttatgagggg 237120
 atgtggcatt attgcttagg gaattcagat atttctgata ataaagatgc ttttctgttt 237180
 gtcatataa attagggtaa aagaggaagt acaaaactat ctcaaatcaa gtacaggact 237240
 cttatttatt actagctatc taacagctca tagaaaccga taagtttctg aacctaatgc 237300

caaaaaaag caaccttacc ataaaaagaa aatccaaata aaactgaaag aggcagtggg 237360

cagtgtctacc tatgggaaga aaactttgaa gtgggaaaaa tctggattca catcccagct 237420

ttgtctactta ttacctttgt gttttggcta aaaattatct aactttcctg aagttaagtt 237480

tccttctctg taaaatgagg gttataataa tatatacagc atactccaca gaagagttgt 237540

gaagatggaa tgagaaagca aatggcaaaa acttagcaca aagtaggagc tcaatcaatc 237600

atggttaaaa agaactttta tccattgtta tttttgctta tatacagtaa gaattatcca 237660

atgcaaatgt aatcagagca tctgcaattg agctttataa agtgaattat aattctcata 237720

ccatagtggg tctcatcaag ggtgattttt ttccccccag gggacatttg gcaatgtcta 237780

gagacatttt acttgtcaca ctggaaaaga gggggtgcta ctggcatcta gtaggtagag 237840

agtaggaatg atgataagca ttctctaag cacaggacag cattccacag caacaaatga 237900

tctgatccaa aataccaata gtgtggaagt tgagaaaccc taccataaag cctagggagt 237960

ccattacttc tgacctaaat ttgttttata tttaagagtg gatgtggatt aaaagtagct 238020

tccattttgg taggttatga agagagtgtg ctaatctgtg ctttagattc taattttgag 238080

gcataatttt aggctaaggc attgcaatat ataaggcttt ctaagtttca gacattttct 238140

tggaggtcaa caaatgaagg cttggggatc tattaacca ctagagtagt gtaataatgg 238200

tggtggttgt ttattgaaga ctaaccaagt gccaagtact ctataataat ctgatttatt 238260

tttcagcaac tgiataagca ggtattttgc tctcatttta cacaggggaa aactggagct 238320

tagagaactt atgtaacatt actagcaagt tgcacagctg ggattcaaac tgaaatccag 238380

ctagcttcaa agactgtgtt ctttctgtg ctgcatacta cccctacct ccaaggtctt 238440

gagattagaa agcaggatgg gtgtgtttta aaggaaataa ggtaggaaag ttttcaaata 238500

ttagaaactc tgcacaagaa gattaggtca agtttccac tgaggggccc ttgagtatct 238560

atgaactcga tgaaaactct gagcttctca ggaaggtaga ccaaagggaagg aggttcac 238620

aaaatggatg ttagcactat gccatgtgta ttactccatc ctcacacggc caaaaggaca 238680

tacctgagac tgggtaattt gtaaggaaaa agaggtttta aaaagtctc ttcgatggcc 238740

aaataggaac agctccggtc tacagctccc agcgtgagcg acacagaaga cgggtgattt 238800

ctgcatttcc atctgagcta ctgcattcat ctactaggg agtgccagac agtgggccc 238860

ggacagtggg tgcagcacac ttgacaggag ccgaagcagg gtgaggcatt gcctcactca 238920

ggaagcgcaa ggggacaggg agttcccttt ccgagtcaaa gaaaggggtg acagatggca 238980

cctggaaaat cgggtcactc ccaccctaat actgcgtttt tctgacgggc ttaaaaaacg 239040

gcgaccagg agattatata ccgcacctgg ctcgagggt cctacgcca cggagtctcg 239100

ctgattgcta gcacagcagt ctgagatcaa actgcaaggt ggagcaagg ctgggggagg 239160

ggcgccaggc attgcccagg ttgtcttagg taaacaaagc aggcgggaat ctggaactgg 239220

gtggagccca caacagctca aggaggcctg cctgcctctg tagactccac ctctgggggc 239280

agggtacaga caaacaaaa gacagcagta acctctgcag acttaaatgt ccctgtctga 239340

cagctttgaa gagagcagtg gttctcccag catgcagctg gagatctgag aacaggcaga 239400

ctgcctctc aagtgggtcc ctgacccctg acccctgagc agcctaactg ggagacaccc 239460

ctcagtaggg gcagactgac acctcacag gccaggtact cctctgagac aaaacttcca 239520

gaggaacgat caggcagcag cattcaaggt tcatgaaaat ccgtgttct gcagccaccg 239580

ctgtgtgtac ccaggaaaac aggtgtctga gtggacctct agcaaaactcc aacagacctg 239640

cagctgaggg tctgtctgt tagaagggaa actaacaac agaaaggaca tccacaccaa 239700

aaacctatct gtacatcacc atcatcaaag accaaaagta gataaaacca caaagatggg 239760

gaaaaaacag agcagaaaaa ctggaaactc tgaaaagcag agcacctctc ctctccaaa 239820

ggaacgcagt tctcaccag caacggaaca aagctggacg gagaatgact ttgacgagct 239880

gagagaagac ttcagacgat caaattactc cgagctacag gaggaattg aaaccaaagg 239940

caaagaagtt gaaaactctg aaaaaattt agaagaatgt ataactagaa taaccaatac 240000

agagaagtgc ttaaaggagc tgatggagct gaaaaccaag gctcaagaac tacatgaaga 240060

atgcagaagc ctcaggagcc gatgcgatca gctggtagaa atggtatcag tgatggaata 240120

tgaaatgaat gaaatgaagt gagaaggga gtttagagaa aaaagaataa aaagaaacaa 240180

agcctccaag aaatatggga ctatgtgaaa agaccaaactc tatgtctgat tgggtgtacct 240240

gaaattgacg gggagaatgg aaccaagtgt gaaaacactc tgcaggatat tatccaggag 240300

aacttcccca atctagcaag gcaggccaac attcagattc aggaaataca aagaacgcca 240360

caaagatatt cctcgagaag agcagctcca agacacataa ttgtcagatt caccaaagtt 240420

gaaacgaagg aaaaaatgtt cagggcagcc agagagaaaag gtcgggttac ccagaaaggg 240480

aagcccatca gtctaacagc taatctcttg gcagaaactc tacaagccag aagagagtgg 240540

gggccaatat tcaacattct taaagaaaag aattttcaac ccagaatttc atatccagcc 240600

aaactaagct tcataagtga aggggaaata aaatacttta cagacaagca aatgctgaga 240660

gattttgtca ccaccaggcc tgccctacaa gagctcctga aggaagcact aaacatggaa 240720

aggaacaaca ggtaccagcc actgcaaaat catgccaaat tgtaagacc atcaaggcta 240780

ggaagaaact gcatcaacta acgagtaaaa taaccagcta acatcataat gacaggatca 240840

aattcacaca taacaatatt aactttaaat gtaaatggac taaatgctcc aattaaaaga 240900

cacagactgg caaattggat aaagagtcaa gaaccatcag tgtgctgtat tcaggaaacc 240960
catctcacgt gcagagacac acacaggctc aaaacaaaag gatggaggaa gatctaccaa 241020
gcaaatggaa aacaaaaaaaa gtcaggggtt gcaatcctcg tctctgataa aacagacttt 241080
aaaccaacaa agatcaaaag agacaaagaa ggccattaca taatggtaaa gggatcaatt 241140

caacaagaag agctaactat cctaaatata tatgcacca atacaggagc atccagattc 241200
ataaagcaag tctgagtga cctacaaaca gacttagact cccacacaat aataatggga 241260
gactttaaca gccactgtc aacattagac agatcaacgg gacagaaagt taacaaggat 241320
accaggaat tgaactcagc tctgcacaa gcggacttaa tagacatcta cagaactctc 241380
catcacaat caacagaata tacatttttt tcagcaccac accacaccta ttccaaaatt 241440
gaccacgtgg ttgaagcaa agctctctc agcaaatgga aaaaaacaga aattataaca 241500
aactgtctct cagaccacag tgcaatcaaa ctagaactca ggattaggaa acccactcaa 241560

aaccactcaa ctacatggaa actgaacaac ctggtcctga atgactactg ggtacataac 241620
aaaatgaagg cagaaataaa gatgttcttt gaaaccaaca agaacaaaga cacaacatac 241680
cagaatctct gggacgcatt caaagcagtg tctagaggga aatttatagc actaatgcc 241740
cacaagagaa agcaggaaag atccaaaatt gacaccctaa catcacaatt aaaagaacta 241800
gaaaagcaag agcaaacaca ttcaaaagct aggagaaggc aagaataac taagatcaga 241860
gcagaactga aggaaataga gacacaaaaa acccttcaaa taattaatga atccaggagc 241920
tggtttttgg aaaggatcaa caaaattgat agaccactag caagactaat aaagaagaaa 241980

agagagtaga aaaataaaaa atgataaaga ggatatcacc actgatccca cagaaatgca 242040
aactaccatc agagaatact acaaacacct ctacacaaat aaactagaaa atctagaaga 242100
aatggataaa ttctcaaca catacacct cccaagacta aaccaggaag agttgaatct 242160
ctgaatagac caataacagg ctctgaaatt gtggctataa tcaatagctt accaaccaaa 242220
aagagtcag gccagatgg attcacagcc gaattctacc agaggtacaa ggaggaaactg 242280
gtaccattcc ttctgaaacc attccaatca atagaaaaag aaggaatcct ctctaactca 242340
ttttatgagg ccagcatcat cctgatacca aagcctggca gagacacaac caaaaaagag 242400

aattttaggc caatatcctt gatgaacatt gatgcaaaaa tctcagtaa aatactagca 242460
aaccgaatcc agcagcacat caaaaagctt atccaccatg atcaagtggg ctctatccct 242520
gggatgcaag gciggttcaa tatttgcaa tcaataaatg taatccagca tataaacaga 242580
accaaagaca aaaaccacat gattatctca atagatgcag aaaagtctt tgacaaaatt 242640
caacaacact tcatgctaaa aactctcaat aaattaggta ttgatgggac atatctcaaa 242700
ataataagag ctatatatga caaaccaca gccaatatca tactgaatgg gcaaaaactg 242760

gaagcattcc ctttgaaaac tggcacaaga cagggatgac ctctctcacc actcctattc 242820

aacatagtgt tggaagttct ggccagggca attacgcagg agaaggaaat aaagagtatt 242880

caattaggaa aagaggaagt caacttgtcc ctgtttgcag atgacatgat tgtatatcta 242940

gaaaacccca ttgtctcagc ccaaaatctc ctttaagctga taaacaactt cagcaaagtc 243000

tcaggataca aatcaatgt gcaaaaatca caagcattct tatacaccaa taacagacaa 243060

acagagccaa atcatgagtg aactccatt cacaattgct tcaaagagaa taaaataact 243120

aggaatccaa cttacaaggg acatgaagga cctcttcaag gagaactaca aaccactgct 243180

caatgaaata aaagaggata caaagaaatg gaagaacatt ccatgctcat ggataggaag 243240

aatcaatatt gtgaaaatgg ccatactgtc caaggtaatt tatagattca atgcatccc 243300

catcaagcta ccaatgactt tcttcacaga attggaaaaa actaccttaa agttcatatg 243360

gaaccaaaaa agagcctgca tcgccaagtc aatcctaagc caaaagagca aagctggagg 243420

catcacacta cctgacttca aacaatactc caaggctaca gtaacaaaa cagcatggta 243480

ctggtaccaa agcagagata tagatcaatg gaacagaaca gagccctcag aaataacact 243540

gcatgtctac aactatctga tctttgacaa acctgagaaa aacaagcaat gggaaaagga 243600

ttccctattt aataaatggt gctgggaaaa ctggctagcc atatgtagaa agctgaaact 243660

ggatcccttc cttacacctt atacaaaaat taattcaaga tggagtaaag acttaaatgt 243720

tagacctaaa accataaaaa ccctagaaga aaacctaggc attatcattc aggacatagg 243780

catgggcaag gacttcatgt ctaaaacacc aaaagcaatg gcaacaaaag caaaaattga 243840

caaatggggt ctaattaaac taaagagctt ctgcacagca aaagaaacta ccatcagagt 243900

gaacaggcag cctacaaaat gggagaaaaat ttctgcaacc tactcatctg acaaagggat 243960

aatatccaga atctacaatg aactcaaca aatctacagg aaaaaacaa acaacacat 244020

caaaaagtgg gcaaaggaca tgaacagaca cttctcaaaa gaagacattt atgcagccaa 244080

aaaacacatg aaaaaatgct caccatcact ggctatcaga gaaatgcaa tcaaaaccac 244140

aatgagatac catctcacac cagttgttag aatggcgatc attaaaaagt caggaaacaa 244200

caggtgctgg ataggatgtg gagaatatag aacactttta cactgttggt gggactgtaa 244260

actagttcaa ccattgtgga agtcagtgtg gcgattcctc agggatctag aactagaaat 244320

accatttgac ccagccatcc cattactggg tatataccca aatgactgta aatcatgctg 244380

ctataaagac acatgcacac tatgtttatt gcggcactat tcacaatagc aaagacttgg 244440

aaccaacccg aatgtccaac aatgatagac tggattaaga aaatgtggca catatacacc 244500

acggaatact atgcagccat aaaaatgatg agttcatgtc cttttagagg acatggatga 244560
 aattggaaat catcattctg agtaaaactat cgcaagaaca aaaaaccaa caccgcatat 244620
 tctcactcat aggtgggaat tgaacaatga gaacacatgg acacaggaag gggaacatca 244680
 cactctgggg acigtgttgg ggggtggagga gggggaaggg atagcttttag gagatatacc 244740
 taatgctaaa tgacgagtta atgggtgcag cacaccagca tgccacatgt atacacatgt 244800
 gactaacctg cacattgtgc acatgtaccc tgaacttaa agtataataa taataaaaga 244860
 aaaaaaaga aaaagaggtt taatggactc acagttccac atggctgggtg aggcctcaca 244920

 gtcatggtag aggttgaatg aggagcaaaa gcatgtcttg catggcggca gaaaagaaag 244980
 catgtgcagg ggaactgccc ttataaaaac catcagatct catgagactt attcactgtc 245040
 atgagaacag cacaagaaaa acctgcccc atgattcaat taccttcac cagctccctc 245100
 tcatgacaca tgcggattat gggaggtgca attcaagatg tgatttgtat ggggacacag 245160
 ccaaaccata tcacatgac atacaatttg ccgattcagc aacagttttc aggtcttcta 245220
 tttttaagcc taatgcaata tattttatga attcttcta tttatgtttt tccttttaaa 245280
 taagtcttac tatcttaact atcactttca aatataatgc aagctacata tgccatttta 245340

 aatttttttag tagttacatt taaaagagg gtgaaattaa ttttaacaaa gtaggttatt 245400
 tatccaata tatccaaact attatcattt tgacatgtag tgaagctaata aaaagcattc 245460
 attgttaatg atctatctct tacattattt ttctctaata aatcttcaga atctgggtgt 245520
 gcattttaac ttccagcac atctcaactg ggatgtgaaa ttttcagcaa ttaaagttaa 245580
 atatagccct atcaaaacta ttaatgttgc atttaggaaa aagatatttt tcaacttttt 245640
 tatttttaaa ttgagttaa aattaattaa aatggaataa aatttaaaat tcaattctct 245700
 gtcacactag ccacatttca agtgcctaat acctacgaaa gacctatggc taccatattg 245760

 gacagcacag atctaagctc ttattgtctca gaatgtggtc cccagagcag aatcaacagc 245820
 atctgtgaac ttatcaaaag tgcagtattt cagttcacac ctactgaatc tgcattttta 245880
 cacaatcccc aggtgatgct gtgtcatatg aaagttgtgt ctctctaaat cgcagatctt 245940
 ttcaacaaag agcccagaaa aagcacatga atcaataact gtgaggaata aggaaacttg 246000
 ccacaggaga atggtgccag ggttggcatt aatgatgtgc tctggtgaaa agtcgtaggt 246060
 ttcccacaaa ggcaaccatg gctattctat tgtttgaact gacacagagc cattctagag 246120
 ctggagttg gctctgtcc cagaatctac atcaaagaat ctaacactaa ctccatgac 246180

 taccacaatt aaggcagctg cacacccac cactatata atttgaaatt gcaacttttag 246240
 aaccctgta acacagccgt gagcatgttt ctgctatata caagtggaat ttaaggtcga 246300
 acctccctgg gagacccag gaagatcacc cacaagagtg gctttgttg tctgcctcac 246360

tgtcatcctc tgagagctaa cacagacaca gtcaacatcc tcttatatgg aggttggccc 246420
 agatgcccct ggggattcaa tgtattctgc ttcacctcac taatccttat ttggtttgtt 246480
 tttcacagaa ctgagtattt gatgggcctt tcaatatatt cctttaagga attcattgta 246540
 ctaatataac atagaagctc attgttctaa taagtgggcc ccaatgttgg ctgcacatta 246600

 gaatcacctg gggcattttg aaaaatacca atgcccaggc atcaccccaa tctaattaaa 246660
 ttaaacctgt ggaaggtatt ttgttaaaga tcccccaagt attacaatgt gcagccagag 246720
 ttgaaatcca ctggtccaat tagaaggagg ccttagctag cggtcagggt cccaaggaaa 246780
 ggcatctcaa gttttaatgc gcatacagat agcttgggat ttgttaaaat gcagattctg 246840
 atccagtagg tatgggtgga aataaaccca tgtttgtgta cagatgtttc tcttgttgta 246900
 tgtggttggt aatcatcctc agtatgtttc catttccggc aaactgggtt gagttgatga 246960
 ccctattctt actcctccct gaaacctttg tctctccctc aggtccccag ttctcattaa 247020

 tctactcttt ctgtgatatt ctgaagcaat tattatcttt aactgccttt tttcattagc 247080
 tacttctcta tctgcttatg tacgtgagtt atttctcta ctggattacg atcttcaagg 247140
 tagatccaaa tatcatgtca tttttataat tctcactgca cctaaagagt gccttacaca 247200
 caaatgccac ttgttgatta attgaacag ggaatagctg atgtgatcat ctcaaaaaat 247260
 atccaaaaga cttaaaaatg caagatattt tctttgttg gacagaaaaa gaaagtttag 247320
 ataggcaagg gggtaggaga tattgaggct ttcaattttt atttactcg gtacatattt 247380
 aaattttgaa gaattatttt gtaatttagt gattttaatt atttgttggg aatagggcac 247440

 tattgacatt ttggactaga tcattctttg ttgtggctgt catcctgtgc attgtaatat 247500
 gtttcacagc atccctggcc tcaaccact agatgccagt atcaccttt accccagtct 247560
 tgagaaccaa aaatgtctcc agtcattgca aaatgtctcc tgggaaactc attcatggtt 247620
 gagaaccctt agtttagaaa aatggaagtg tgacacagct gtcttaccgc actaatatag 247680
 acctgaaaaa aataaaaaat taaaacatg cacataagag aatgacaagc tatgttctga 247740
 gcaatatgtg tatatataaa tattaatata aaaatgttct ctgttctgc gttttggagg 247800
 ccatgtgctt gtagaccata tttatctttg tatttgcatt cttggtcatt ctctttataa 247860

 aaatagaggt atattgcatg ccaatgtcc tcagcttatg aggttacatc ccaataagcc 247920
 tgttgtaaat ttaaaaaatc ataagttaga aatgtcaaaa cttgaaaatg catttaatac 247980
 cctgataaac acatcataaa gttgaaaaat cctaagtcaa tccatcatga gtcaggaact 248040
 atttgatat gaaacatttt taaaatctga acatagactt aggaatttta atatgtagtg 248100
 gtagtaattc caccaagcaa gagaatacat agagcaaaaa tcattaagaa acagtgactg 248160
 agatgattct cattctcagg aaactgggcc agccccctta cataaaatat tctgttcagt 248220

gtgctgtgat ccttggactg aatatactgt tttagcaagc agagttgtta agctaaagcc 248280

tgcacatcaa cagggtgttca atgtctgctg aataaatgaa gaatgaatga atattaactg 248340

cacctctaaa ccctaaaatt aaaaagcttt aatgtgtctca tcacaaaaga ccctattttg 248400

ttgcatttga aatttcaagc ttcaaaaatg aaattacatg caaaagtata ttatcatcaa 248460

tgagaataaa tggcctcaac aaaattacaa gatagaaaac aaagtttcat ttgtcagttg 248520

gtttcttctg gcaatagaag gctccctta gacttcatta gcttcagata tttcagtgac 248580

agaaatttaa tgttggcaaa gcattgctat actttcaggc ttggattgga atgccccaca 248640

tttacttttt cctaccattc ctggctaaaa acttgaatgt gagaaccaga cacaaggctc 248700

tagtggtagc aagcagaatg tctcctaagc tccaagggga aaaaatgata taagtcagtg 248760

gttcccaaat taaccatcaa atgctacca ttaaaatcac tggggaactt ttaaaaatta 248820

aatgcccaac taacaacaaa ctgtatgaaa aagaaattta gaaaacaatc ctatttttta 248880

aagcagcaaa aaagtaaaat acttaggagt aaatttaacc aaggaaggga aatatctgtt 248940

tactgaaaac tatgaaatgt tgatgaaaga aattgaagat ggtaaaaata aatgaaaaga 249000

taaatatgta tggattggaa gaattaatat tgtaagaga tctatactac ccaaagcaat 249060

ctatagattc aatgcaatcc tatcaaaatt ccaaagtcac tctttatagc agtagaaaaa 249120

aatcataaaa ttcatatgga accacaaaag actctgaata gccaaagcaa tcttgaccaa 249180

aaagagcaat gctggaagca tcacattatc agatttcaaa atatattaca aagctacaat 249240

attcaaaata gcatgtact ggcattaaaa cagatctatc aactactgaa acagaatagt 249300

gagcccagaa ataaaccac acatctatga tcaattgatt ttcaacaaag ataccaagaa 249360

cacacaatgg ggaaagacag tgtcttcaat aaatgggtgt gagaaaactg gaaatccaca 249420

tgctgaagaa tgaattaga tcttatctc atcccttata caagaatcaa ctcaaaatag 249480

attaaagact taaacataag ccctgaaact ataaaactaa tgcagaaaat atagggggaa 249540

atctacatga tattaatcta ggcagaagt tcatggatat gacctcaaaa gcacagacaa 249600

caaaagcaaa aatagacaaa tggcattgca tcagactaaa aaacttctgt acagcagatg 249660

aagcaacaaa tagagtgaag agacaacctc cagattagga gaaaatattt gcaaatcata 249720

tattagataa ggggttaata ttccaaaagg tacaaggaaa tcaactact caataacaag 249780

aaagccaatt accctattaa aatataggga tagcattggg agatacacct aatgctagat 249840

gacgagttag tgggtgcagt gcaccagcat ggcacatgta tacatatgta actaacctgc 249900

acaaggtgca catgtacct aaaacttaaa gtataataat aatttttttt aaaaaaagc 249960

aaaaattaaa aaaaaaaaaa aaatatatat atatatatag gcaacaaact taaatagaca 250020
 tttctcaaaa gaagcaagta tcacctgat ttaaaacctg gcaaagacac aatgagaaaa 250080
 caaactacag gccaacatct ctgatgaaca tagacacaaa aatccttgac aaaatactag 250140
 caaactgaat acagcagcac atcaaaaagt taatttgcca tgataaacta gtgtgttagg 250200
 gtgttctagc atgctattaa aaaatacca agactgagta atttataaag aacaaaggct 250260
 taatttgttc atggttctgc agcctgtaca agcatggtgc cagcacctgg ccagcttctg 250320
 gggaagcctc atgaaatfff tattcatggc agaaggtgaa acaggaacag gcacatcaca 250380

 cagggaagc aggagtaaga gagagtgtga gggaggtgcc acacacttaa acaatcaggt 250440
 ctcaacaagta ctactcact actgcaagga cagcaccaag ccataagggc ccaccccat 250500
 gattcaaca cctcccacca agaccacct ccaacattgg gcattatatg tcaacatgag 250560
 atttgaacag atacaaatat tcaactata tcaagtaggc ttccttcttg ggattcaagg 250620
 ttggttcaac atacacagat caataaatct gactcaccac ataacagaa ttataaaca 250680
 aaaccacatg atttcaatag gtgtgggaaa agcttttgat aaaatccaac ctcccttcat 250740
 gttaaaaaaa aaaaaaaaaa ccttaagaaa ctaggcggcc gggcgcggtg gctcacacct 250800

 glaatcccag cactttggga ggccgagggtg ggcggatcac gaggtcagga gatcgagacc 250860
 atcccggtc aaacggtgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaaatt agccgggct 250920
 aggggcgggc gctgtagtc ccagctactt gggaggtga ggcaggagaa tggcgtgaac 250980
 ccgggaggcg gagcttgtag tgagccgaga tcccgcact gcactccagc ctgggcgaca 251040
 gagcaagact ccgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaagaaact aggcattgaa ggaatatttc 251100
 tcaaatagat aagagccatc tgtgacaaac ccacaacaac ataataata atgggcaaaa 251160
 actggaagcg ttcccttga agacaagaaa aggatgcctt ttctcacctg ttgtattcat 251220

 gacagtactt gaagtgctag ccagagcaat caggtaaaag aaagaaataa aagacatcaa 251280
 aatagaaaaa gaagaaatca aactacctct cttactgac tatataattc tatgcctaga 251340
 aaaacctaaa ggctccacca aaaaagctct tggaactgat aaacaacttc agtaaagttt 251400
 ctggatacaa aatcaatgtg caaaaatcag tagcatttct atacagcaat agtggtcaca 251460
 ttgagagcca aaccaagaat gtaatccat ttacagtagc cacaaaagaa ataaagtaca 251520
 actagggata catctaacca aggagatgaa agatctcata atgctgcaca agtacagcca 251580
 tttaatcttc acaaaagatg acaaaattag caatggggaa aggactctct agtcagtaaa 251640

 tggtagctggg ataatgtaa atgtcagtaa atggctagtc agtaagtgat actgactagc 251700
 tatatgtaga agaataaacc tggacccta cctttacca tatacaaaaa ttaactcagg 251760
 atggattaat tattcaaatg taatatctca aactataaga atgtaaatatt caaatatc 251820

tcaaagtata tacaactat aagatatata ttatatctca agctatatac aaactataag	251880
aatgtaatat tcaaagttaa tatctcaaac tataagaatc ctataagaaa acctaggaaa	251940
caccattctg gacatcagcc ttggaaaaga atttatgact gagttctcaa aagcaatttc	252000
aacaaaaaca aaaactgaca agtttttctg tgtagaagct cttagtttaa gaaaaagaaa	252060
ccagcaacag agtaaacagc ctacagaatg ggtgaaaatc ttcacaaact gtgcttccaa	252120
ccaagatcta atatctggcg tctgttagga acttaaaca ttgagcaaac aaaaaacaac	252180
cccatttaaa aatgggcaag cagcatgaac agacagtctc caaaagaagg catataaaca	252240
gctaacaac atgaaaaat gtctcacatc actaatcacc agagaaatgc aaatcaaac	252300
cacaataata tgctatatca caccagtacg aatagctatt atcaaaaagt caaaaaaac	252360
agacgtggc aaggctgcag aaaaaaagt gaacgctcat acacggttcg tgggaatgta	252420
agttagtcca gccactgtga aaagcagttt ggagatttct caaagaactt gaaacagagt	252480
taccattcaa ccagcaatc ccactgggta tatatccaaa agaaagtaca ttgtttcttt	252540
tggatattgt tctacccaaa agacacatac actcacatgt tcattacaac actgttcgca	252600
atagcaaaga catggaatca acctaggtgc ccaacaaagg tggattggat taaaaaatgt	252660
ggtacatgtc caccatggga tactacacag caataaaaaa gaatgaaatc atgtcctttg	252720
cagcaacatg gatgcagctg gaggccatta tactaagtga ggtaatacag gaacagaaaa	252780
ccaaatactg catgttttta cttataagt ggagctaaac attgggtaaa catggatata	252840
aaggtggcaa caatagaaac tggggactaa cagagtaggg aggtaggag cagagagagg	252900
actaaaaaac tattaggtac tatgtcatt ccctgggtga tgggatcaat catacccaa	252960
acctcagcat cgigtgat acccaggtaa caaacctgca catttgttcc ctgaatctaa	253020
aataaaagt gaaattaca tttttaaaag gatagaaact agtcacacg gtgtttttta	253080
atttccagg tgactctaac attcaataat tttttaaat aattatttct gtctgtagac	253140
cttctgccag ctactaagt tcaggaattt tgatggtctc attaaagaga acctgacaac	253200
cccattaca agtgcttcag ctaagtttca tttataatat tttcatattg ccaaggatcc	253260
agtagtgtct tttttacagt gagttacaaa ttcctgtttt tgtgacagt acaggccaaa	253320
attaatgagc tgtgattttt aaactgaaaa agtgactgtc caatagaggc taaaaagaaa	253380
actaaaatta tttttgtca attttagtgt taagtgtgat ttttgcctt gtatgtttta	253440
gatagttttt ttattgagat aaaacccaaa tagcataaaa tccacctttt taatctcaaa	253500
gtggtttttg gtatattcac aatgttgtgc aacaatcact actatctaac tctagaacat	253560
tttcattact tctcatgga accctgtacc cattagtagt cactcccagt tcccattca	253620
cctcatttcc tggcaaccac taatctactt tttgtgtct ctgtatgtga ctattcttaa	253680

catttcatgt aaatcagata ctataatatg tggcctttta tgtctgactt ctatcacata 253740

gcaacatatt ttcaaggica ttcgtgttgi agcatgtatc agtattttat tcctttttaa 253800

gacaatactt tattatagga ttataccaca tcttttttat ccactcatca gttgatggac 253860

ctttgagttg ttctactttt tctgttattt taaataatgc tgttatgagc attcttgacac 253920

atgtttttgt gtgatcatat gtgtttgctt cctctgggcat atacctagga gcagaattgc 253980

agggtcatat ggtaactctg tatttaacat tttaggaac ccccaaattg ctttccccag 254040

tagctatacc attttacatt ctgaacagaa gtgtgtgagg gtttctatta cttcacatcc 254100

tcttgctttc tattttaatt atttaattat ttaatttaat tatctaagat gccttttacc 254160

ctaaccaacc agaaaaataa cttgactgaa tttagtctta attgtttttg catagtcatt 254220

cagtataatt gtctttgaca tctcaaaaca ctgcttatgc agaatacact tttttaaaac 254280

agtgaataca tagcaattct atttctaag tcagttcttc ttcagggtag taagttatag 254340

gtctttgagg tcatgttctt gtttccatct tccaaaaggc aacattatta aaatcttgtt 254400

gctgtatctg ccttggcata tccccctctc tatccagaga aaagatcact gacagaatag 254460

tgtccccacc ttcttatctt agaggtctca ttacgagtca gtatgctttt aaaagaatta 254520

atggataaag agctagacat caagaagaag agagaaaatt ttaaataaga cagaggagtg 254580

tatgatcact ctttctaaga tgattaaatg aaataatttg aaaggcaata aactaactgc 254640

accaagtaaa tcttgtgaaa gcgaaaggaa agaggagaag gaagatttga gtgctgaaaa 254700

ccaggataaa ttgtattcaa ccaccagcat taagggaagt tatacaatac attttatgaa 254760

gaaagtgttc catgaaaata aaacaacaaa aagaaagttt ggtgaagggt taaatgataa 254820

atgccaatag tagtatatgt gcaattatct actgacactg ctatacaaat gagctatcta 254880

tatagctgtg gaccacataa cctcacctgc caaaccacag tactataaat aaatactttt 254940

cccagacact acagagetca gttgacttga gattcatctt atggtaactg gaaatgtaga 255000

ctgtgccttt atttgggtca atcctacaat ttcttttaat gtaccagcaa ttcattattt 255060

aaagtttact agagttttaa ttaaaattat aaaaaaggaa gaaattggct gggtatgggtg 255120

gtcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggcg ggaagatcat gaggtcagga 255180

gatcgagacc ctctggcca aaatggtgaa acccagtcct tactaaaaat acaaaaatta 255240

cctgggcatg gtggcacacg cctgtagtcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat 255300

cgcttgaacc tgggaggcgg aggttgcagt gagccaagat ctcaccactg cactccaact 255360

tgggtacaga gcgagactcc atataaaaaa aaaaggaaga aattaatagt tcaggtgaga 255420

acttgtgaat ttttattctc aactctaagc tagtaagtgc ttaaatagaa gactttacaa 255480
cgagctgtac ctctttaatt ctacagagaa tcatgaggaa aatcaaatat aaatgtgaat 255540
ttcttatgtt cagtattgtc caaaaagaaa atattttatt aaatTTTTg tcagttgcc 255600
tcattattta aagccttcct gccagtagcc tatactatTT ttggaatgga gtgtttgcag 255660
tttcataacc acttgataac accataggTt aaaaaaaaag tctaccagtc tttttcagat 255720
ggcctctttg acaatgcatt atttataggg aagttcagtt acttttaaca ataaagacaa 255780
gccaaaagaa attacagatc tcttttacca tattttgata tactagcagc atccactcag 255840

gacaggacct ttattaaaag ggggcTTaag gtacttttaa ttggaggaaT tactgaattc 255900
ctgaagctct tcaaacaaaa tagcacttgg gatatgacaa gagtactttg gagaaggctg 255960
cttggTccca aagcagagat tcaagaggag gactccagct agctgggtaa ggggttcctt 256020
cctctcaacc taagtgttta tgtaagcctg ctgggggccca ggaactgcgt aaaactcagT 256080
aagctcagta ctctcagca cagaatccag tccaaggaa gcaccagca aaaatttagg 256140
ttgaattttc tttaaaataa aataaagaaa aaagtaaaat taaaaaaaa atacaattca 256200
actactcagc ccattccatt ccgggtagtt ttggctcaga atgctggaag agttggatag 256260

gctattagtg agagaactca aaactcccca aactccactt cattactctt cttttatatt 256320
ttttctgaaa agagtattgc caatatatca ataaagcttt ttgctatgac ttcagagtgc 256380
ccaggTcact agggaaaagt atcaagtagc atcctgaate cacaaatcct ttgagagcca 256440
gccacacagT atctgcgtga gtgtggtaat tctctaccct tacgagtgtc atcacagaat 256500
tgcagcattc tcttttcatt gtttctcagg aaaacataga caaaggctct gcttggattt 256560
ttttaattta aactaatat gtaataatat agcaacatct cctagttatc tagaactcag 256620
gctttgatag ctgtgactgt ctagaataca accacagaaa atcacctctg aacagtgagg 256680

gaaatagctg ccacagtatc accacctaact ccaagcttga acctctcaac ccgcaaccaa 256740
cagactgcaa gtagttcagT acagctttga atgcagccca agacaaactc gtaaaccttc 256800
ttaaaacatt atgaaatttt ttgcaactt gtTcatcagc tatcgTtagt gttagtatat 256860
tttttTgtt gctcaagaca agTctcttct tccagtgtag cccaggaaag ccaaaagatt 256920
ggacacctat acttgggatg tttcatctag taccgatata cttataatta catgtttcaa 256980
ctagtactaa tgaacttata gttacaggat gaaatttcaa attagcaatg tTcatcattt 257040
gtctttccta ggtaacaaca gttacaaat cataggttga caatcacaac tgattgtgag 257100

gatggaaata ataacaatga gcatttataT aatgcttact ctataccagg cacttttcta 257160
agaactttac atagattagc tcacttaatc tttacaataa cctgtgaca taccattatt 257220
atccccattt tacaggTgag gaaactgaag aagTTaagta atttgcccaa gattacagat 257280

tgtatgtgat tgaggtagga tttgaactca gcagtctggc accaaaatca gcactctcag 257340
 cctctaccca gtattatcaa aagtaatttc ctggtagctt ctttcaattg tcatggcaac 257400
 tctcaagata aagaattatt gtttttaata aataatgtca ttcccagaaa tgaattatgt 257460
 gtgaatcata ctaagctgca gtgagagaat gaatatcacc atcacagtgg tgaatctact 257520

 tagttaggg gtaaaaggcc agtctctccc agcagccctg cacataggta caccgtaatt 257580
 cactaggata atccctgac gccatgctgt cataaaaaaa cgttaatga tgtttaacag 257640
 gtttcattaa tgattcagag aatcttataa tatgtcttag gaaaaataat ttcaggagta 257700
 actttcagtt agctagacaa tacagtcttg ttgagcatct cataatctat gccagacaaa 257760
 ggaaacattc ttgcctttct ttgaggggaat tatagaccaa caattttatt aattttcaac 257820
 tttcatcgag gcaagattag cttcatgaac aatgtttctc aaactgaaag tagtgacctg 257880
 tattagtaaa tcaatttata ggggttgaag cagcatcatt tataaactga aatcagaatt 257940

 cattgcaggc agtaattttg agacatttta ttttcatgt gcgtgtgtat atctatcata 258000
 taaataagta tgtgagaaca ttttaaaaca tttaaaatat atttatatat ctaaagttta 258060
 aatgtaaata tatatttata ttaataatat aattaatatg aattaataac atattaattc 258120
 atattaactt atattaattt atattaacaa tatgtaaaca atatattaat tagtaatata 258180
 ttataactat attagtatgt attaatatat tattataata tattatatat taattaatat 258240
 attatatatt gtatattata tattaattaa tatattatat attgtatatt atatattaat 258300
 aacatactat tattaatatt taaatatat tttaatatac ttaaatttat acttaaaatt 258360

 tacatataca tataaataat tttcctgaaa gtcactttca aaaactttga aagccaccag 258420
 tgcagtgggtt aagaatacaa attttgggct gggcatgggtg gctcacacct gtaatccaa 258480
 cactttggga ggccgagggtg ggtggatccc gaggtcaaga gattgagacc atcctggcca 258540
 acatggtgaa acattgtctc tactaaaaat ataaaaatta gctgggcacg gtggcacgca 258600
 cctgtagtcc cagctatgca ggaggctgag gcaggagaat cacttgaacc caggaggtgg 258660
 aggttgcagt gagccgagat catggcactg cattccagcc tggcgacaga gcgagactgc 258720
 atctcaaaaa aaaaaaaga atacaattc tgaagcacag ctgttgagtt ggaatcatgg 258780

 ctgtgccact taataaccaa gtgactttgg gccagttatt ttacttctct atgcctcagt 258840
 gcatctatt cagtgtgag aataatagta cctaactcat tctagttttg agaatgaaca 258900
 ctttttatat tacatataaa atgtgtagga cagagacccc aaagaagccg tagttgctgt 258960
 catattgtta ttctgttctt gcttaagaag gggacttggga aaaataatga tgttgaatgc 259020
 agtaacttct ttactcatg gaagaattac atattcacat cttctttgct catcaaacct 259080
 ttgaagatca tgcatgtctc attctgtaac atgccttaa ccaaatataa aggctaaata 259140

caaaggtgtt tttaaataac tgatacattt aggccagtca cacaagatt ttacccaaag 259200

 cctatgcagg catagtccaa gaagtagact tgttctactg caatcaccat ctcttgitta 259260
 ttatttgtga aaggaacatt atggtttcac cacagttggc ctggccaacg tgcttatgca 259320
 gtcctcagaa catatgaaag tgatttcggc tgacaataag tatttcctca ctttggttta 259380
 tgttcaataa tagccattct ttatccagat cagggtgact gagcatgctg taaccattct 259440
 tctcttctaa aactgacct tgtttgactg catatgcaga ttgcttagca gaacccatat 259500
 ccaccataac gggccaaaag tcatttgatc caatgtgctt ttcctttttt ttcctttttt 259560
 tttaattcca tgaattttta ttaagataaa ttaattataa acattgcaa acactttttt 259620

 ttttagacag agtctacta tgtcacccag gctggggtgc agtgacacga tctcagctca 259680
 ctgcaacttc cgactccag gttcaagtga ttcttggtgc tcagcctctc tgagtagctg 259740
 ggattacagg tatgcccac cagacctggc taatttttgt atttttagta gagacggagt 259800
 ttcactatgt tggacaggct ggcctcgaac tcctggcctc aggtaatcca cccgcctcag 259860
 cctcccaaag tgctggaatt acaggtgtga gccactgctc ccagcccaa acatgatttt 259920
 ttgattgaat gcttaatgtc tttctattat tattattttt ttttattata ctttggtctg 259980
 gcatgcatgt gcacaacgtg cagatttgtt acataggcat acatgtgcca tgttggtttg 260040

 ctgcacccat taaaaattaa ttcaagatgg attaaagact taaatgtag gcctaaaacc 260100
 ataaaaacc tagaagaaa cctaggcaat accattcagg aaataggcat gggcaaagac 260160
 ttcatgacta aaacacaaa aacaatggca acaaaagcca aaattggcaa atgggatcta 260220
 attaaactaa agagcttctg cacagcaaaa gaaactacca gcagagtga caggcaacct 260280
 acagaatggg agaaaatttt tgcaatccgc ccactgaca aagggtctaat atccagaatc 260340
 tacaagaac ttcaataat ttacaagaaa aaaaaaaaac catcaaaaag tgggcaaagg 260400
 atataaacag acatttctca aaagaagaca tttatgcagc caacagacac atgaaaaaat 260460

 gctcatcatc actggtcatc agagaaatgc aaatcaaac cacaatgaga taccatttca 260520
 caccagttag aatggcgatc gttaaaaagt caggaaacaa cagatgctgg agaggatgtg 260580
 gagaaatagg aacgctttta cactgttggg gggagtgtaa attagttaa ccattgtgga 260640
 agacagtgtg gcaattcctc aaggatctag aactagaaat accatagac ccagtgatcc 260700
 cattactggg tatataccca aaggattata aatcatgcta ctataaatac acatgcggcc 260760
 gggcgtgggt gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggctgaggca ggcagatcac 260820
 aagttcagga gatcgagacc atcctggcta acatggtgaa acccatctc tactaaaaat 260880

acaaaaaatt aggcaggcgc agtggcgggc gcctgtagtc ccagctactc gggaggctga 260940
 ggcaggagaa tggcatgaac ccgggaggcg gagcttgcag tgagccgaga tagcgccact 261000
 gcagtccagc ctgggcaaaa gggcaagact ccgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaga 261060
 catatgcaca cgtacgttta ctgcagcact attcacaata gcaaagactt ggaaccaacc 261120
 caaatgtcca tcagtgatag actggataaa gaaagtgtgg cacatataca ccatggaata 261180
 ctatgcagcc ataaaaaagg atgagttcac gtcctttgca gggacatgga tgaagctgga 261240
 aaccatcatt ctacgcaaac gatcacaaga gcagaaaacc aaacaccaca tgtgtgttcc 261300

 aacttaactc attgttctta gtgataattc acttaggggc aaagttaggc tctcttgta 261360
 attgcaacat tcctttcaga ggtgctataa atggatgttg aactatacta tttttagatt 261420
 taatctttaa aaatcataag aaagcaagaa atattactag ttcagaaatg attttctgtt 261480
 cctggcta at cagagaagac ctaagagtct atagtagtca tttgttgtct tcgtagtaaa 261540
 agtaagattc taataggatt tttagacata gtgagaaagg tgttcatttt aagattatgg 261600
 tagttcctct cagatttaga aagccttaag atgacactaa ggagttggac tttaggaatg 261660
 ctgagtgtct tcagccacag cggcacaatg gtactagatg tgacaggatg tgattaagga 261720

 gaaactaaac ggccaggcac aatatagttc ttcttgctc caaaagagga gtcaccact 261780
 ttctcacact cactgtgata cattccattt gctaagaaaa gtggcttggt tcattcttga 261840
 gcactacttt taagtctga tatattaaat tcatttactc tgtattaata gcattcaaat 261900
 atttagtaaa gttaatatac ctctcacact ttttcaaag taaccacca gctgtgtcct 261960
 gtgcttcaag ctatcttata agactgcaat caaagtgtca gccagggtg tggctctatc 262020
 tgaaggctgg atagggaaag attggttccc atgcttattt acattgttgt tggcaggatt 262080
 cagttcctca aaggtttttt ttatttttat atattttttt ttgagatgga gtcttgctcc 262140

 atcaccagac tggagtgcag tggcgcaatc ttggctcact gcaaactcgg ctcccagggt 262200
 tcaagcaatt ctctgcctc agcctcccag gtagctggga ttacaggtgc atgccaccat 262260
 gccagctaa tttttctatt tttagtagag atgggatctc accatgttgg tcaggtggt 262320
 ctgactctg tgacctatg atccacctac ctacgctcc caaagtgtg ggattacagg 262380
 catgagccac cgcgcccagc cagttcctca agggttttta tactgagggc ctctacttct 262440
 tgctgagtgt tggccagagg ccatgcttag ttctctgctg tatggttctc accacacagc 262500
 aacgtacttc atcaaaacca gcaaaagggt gagtctgcta gttaaaaaga agtctcaatc 262560

 ttttgaacc taatcataga actgccatcc actccatgct gccatattct tctgattaga 262620
 agcaagttac tcaagggaag gaaatacata aggctgtgaa tgagagaaga caggaatcat 262680
 tggaggctac tttaggggct gtctgccaca gcacttaaca gcacataccc agccataaaa 262740

tttaaaaaag ccggaagag agaaggaggg tgcagggtaa aataaagaaa agaggaaggt 262800
 ggaagggaag aaaggaaggg aaagaaagac atttaaaaag acaagaacaa aacagctctg 262860
 ctgcacaaca tctgtatcgg agttccatgt gcagacacac acgtcatcac atcagcacca 262920
 caccataaa tticctatit cttatttaca atgagaaggt aataaggact ttctatgcat 262980

 ctggagttaa aaggaaacaa taaatctaag aatactaagt ttaagtaatc aaaatgtgtt 263040
 tcagattagt tattttttct ttttaagttt tttttttgt ttcagctgac aaagtttttt 263100
 atttctttct gtttcaagtt ttgaagttga gtttattatt cttgctatta tgtaacaggc 263160
 atattttaca gagaatatag gaacctgatt gacatttgta tttggtgttc tattgttgtt 263220
 tcaattcaaa tgccaaaatt atgtttttgt tgtgtacgtt attgttcata attatatatg 263280
 cctcttaatt gtaaaagcga agctgtaaaa ttgtaaagta ctttgtgtct catctattcc 263340
 aggcattcta ctaaggaaat caagaccaa tggcttggga aggtcaacgt taaatagtgt 263400

 cagagccaga actagaglac acatctctca atttctaate tagtgcatit ctttttctta 263460
 tttctgtgca aacgaacagt tagaatgtga aatagtctcc tcagatatac cagcattaaa 263520
 acagttgtgg tttaaatatt tagttttaat aattactaac tttgtagaag gacctaaaat 263580
 agtgtttgtt ttcagtgttt caactaatag taaaaaggaa tattttcagt gctttactgt 263640
 atgagagggt cttgcctaac gaaatacaca tctttttcac tgtactcatt tgtaacagat 263700
 aatgtgggct cgtacacctc agtgttctga gaggggttgg taaacactga ccacatagag 263760
 agagctgccc atctgccctc agtaccagg caccatccat ccatgcccta aaactcttgt 263820

 aaatttctcc attcatacag gaaaatgagt atttcttaca acaatatgac cgtggaattt 263880
 gattacaaaa aactctctgc tatccccaac ctgtgtctcc agggctaaag acatatitgc 263940
 aactcaggat tttctgaaga ttcacttgtt tgtactattg agggcaacag ttgtttctca 264000
 acaaggatgc agttcccttc ttcttacctt gcttatitit ctttttatta ttattattat 264060
 tatactttaa gtcttggggt acatgtgcag aacgtgcagg tttgttacat aggtatacat 264120
 gtgccatggt ggtttgtctc accaccaac ccgtcatcta tattaggtat ttctccta 264180
 gtatccctc cccagcccc acagccctca acaggcccca gtgtgtaaag ttccctccc 264240

 tgtgtatgtg ttttctcatt gttcaactcc cacttataag tgagaacatg tgggttttgg 264300
 ttttctgttc ttgtgttagt ttgtgagga tgatggtttg cagcttcac catgtccctg 264360
 caaagaacat gaactcatcc tttttatgg ctgagtagta ttccatgggt catatatgca 264420
 acattttctt taaccagctc atcactgatg ggcatitggg ttggttccaa gtccttgcta 264480
 ttgtgaacag tgcgtcaata aacatacatg tgcaagtgtc tttatagtag aatgatttat 264540
 aatcctttgg gtatataccc agtgatggga ttgctgggtc aaatgggtatt tctagttcta 264600

gatccttgag gaattgccac actgtcttcc acaatggttg aactaattta cactcccacc 264660

aacagtgtaa aagcgttcct atttctccac atcctctcca gcatctgttt tttcctgact 264720
ttttaatgat cgccattcta actggtgtga aatggatatc cattgtggtt ttgatttgca 264780
tttctctgat gaccggtgat gacgagcatt ttttcatgtg tctgttggct gcataaatgt 264840
cttcttttga gaagtgtctg tttatatacct ttgccactt ttgatgggg ttgttttttt 264900
tcttgtaaat ttattgaagt tctttgtaga tcttgatat tagccctttg tcagatgggc 264960
agattgcaaa aatattcccc cattctgtag gttgcctgtt cactctgctg gtagtttctt 265020
ttgctgtgca gaagctcttt agtttaatta gatccattt gtcaattttg gcttttgttg 265080

ctattgcttt tgggtgtctta gtcatgaagt ctttgcctat gcciatattcc tgaatggtat 265140
tgcctagggtt ttcttctagg gtttttatgg ttttgggtct tacgtttaag tctttaatcc 265200
atcttgagtt aatttttga taagatgaaa ggaagggatc cagcttcagc tttctgcgta 265260
tggctagcca gttttccaa caccatttat taaacaggga atcctttccc cattgcttgt 265320
ttttgtcagg ttgtcaaag atcaaatggt tgtggatgtg tgggtttatt tctgaggcct 265380
ctgttctgtt ccattggct atatatctta tttggtacca gtaccatgct gtctttgtta 265440
ctgtagcctt gtagtatgaa gtcagagaca caataaaaa agaaaatttt agaccaatat 265500

ccctgatgaa cactgatgca aaaatcctca ataaaatact ggcaaacctt atccagcagc 265560
acatcaaaaa gcttatccac ccgatcaag tcggcttcat ccctggaatg caaggctggt 265620
tcaacataca caaatcaata aacgtaatcc atcacagaaa cagaaccagt gacaaaacca 265680
catgattatc tcaatagatg cagaaaaagc cttcgacaaa attcaacagc ctttcatgct 265740
aaaaactctc aattaactag gtattcatgg aatgtatctc aaaataataa gagctatttt 265800
tgacaaacc acagccaata tcatactgaa tgggcaaaag ctagaagcat tccctttgaa 265860
aacggcata agaaaagaat gccctctctc accattcctt ttcaacatat tattcaaac 265920

tctggcgagg gcagttaggc aagagaaaga aataaagggt attcaattag gaaaagagga 265980
aattcaattg tctctgtttg cagatgacat gatgtatat ttagaaaacc ccacgtctc 266040
agcccaaat ctcttaagc tgataagcaa cttcagcaaa gtctcaggat acgaaatcaa 266100
agtgcacaaa tcacaagcat tcctatacac cagtaacaga cagagagcca aatcacgagc 266160
aaactccat tcacaattgc tacaagaga ataaaatacc taggaatata acttacaag 266220
gatgtgaagg acctcttcaa ggagaactac aaaccactgc tcaaggaaat aagagaggac 266280
acaaacaaat ggaaaaacat cctcatggat aggaagaatc aatatcatga aatggccat 266340

attgcccaaa gtaatttata gattcaatgc tatcccatc aaactacat tgactttctt 266400

cacagaattg gaaaaaaact actttagatt tcatatggaa ccaaaaatga gcctgcatag 266460

ccaagataat cgtaagcaaa aagaacaaag ctgaaggcat cacgctacct gaccagctt 266520

atittttctac ataggatccc cacatccctg cttttgctag aatggaaact agacaaggac 266580

caacttttat caacttgctc atttctctat tcctagaaca cagcctggta caaaatttgc 266640

gtttaataat gtttggtgaa tgaatttgaa tgatggattt gtttagaagg ttataacat 266700

cccatgcctt atgagtttgt tgccagagga aaaaagaagc ctgtttttgg ttcataacat 266760

caggatatga acctggaaatt tggaatcatg agtttttatg catttgcttc atattattta 266820

ttttaagag atctttcaaa gtattgacaa agatacttta agattgagag cctccctgat 266880

aaccaggaa tgagagtttt agattaagtt tacaatatga ttgaaggcta atcatataag 266940

gagaaaaaaa taagaaaaag aagagaaatt tgaaaagaaa tctccaaaat ggccatggac 267000

atcagaacac tgagaattca tacacaaaaa tgtgttttgc ttcatactg tctgttgac 267060

atctatacat ttcatagatg cagaggaatt ttggctaaat tcctaacaca tgagaggcat 267120

tctgcactta cttctcaaat tagaattaac acatgagtat gtataagttg tttagagtgg 267180

gcatctatct aatgagtta ctggctgaat cttttaaaag aatgcaaaca taagtgcctt 267240

ttatcaaaaa tcaatgaaaa gataaaaggc cctgtagtgc atgctgtggt tcccacacta 267300

catcccccac atccacctga tgtcatcaca actgtctatg gtgtccattt gccactatgc 267360

accctgccgg gcagactcag gtgcctgcct cggcaaagac cctcagctca tgtgcaggta 267420

cagcctagaa gtgcatgggg gtgaacatct ctgaggcacc cttcaaccag tgagtactgg 267480

gagcggtaga taaatatcct agcctctcat ctttctacac aacagtgggtg gtgcatattc 267540

tacacagctt ctcaaaggag cctcagaggg attgggcccc attagccact gtgataacca 267600

gctcagaaca cacacatatt agttgttctc cctttccttc ccacctccc cattccctga 267660

ctgctagatc cagaagtcatt cttccagatg aactacctat atccaaatcc taatctctag 267720

ctctggtttc ttaaacaggt cctatgaaat gcttgaaata aaaggcaaaa tggtttgtgt 267780

ctagaatcaa agctgacaa tggcaagcaa caggcactaa aactatgacc caggaaaaat 267840

gcttttctgg aagacatcgg cattacctcc tagacacgga atacactggc ttcatcccag 267900

tagtttcttc acacacttta gatactgtc tcattaggat cacatatgac tcacctgatt 267960

tcatgccttg cttttcttt ttattctgca gattcttcta aggagcctaa attcaccaag 268020

tgccgttcac ctgagcgaga gactttttca tgccactgga cagatgaggt tcatcatggt 268080

acaaagaacc taggacctat acagctgttc tataccagaa ggtgccacca tcatgccttt 268140

ctgattttcc tctccatgga tgtacctact aaagtacact gagtcatatg tactgtggga 268200

atggaagtga ttgtttgtga tttatgcaat caatgaatat tcattcactc atttattgaa 268260
 aaaaatatta atcaagccca tcctatgtgc tgagtactat tttaggccct ggagatatag 268320
 cagtgtattac aaaagacaaa atccctggtc tcattggagat ttccttccaa tgcagggaga 268380
 caggcaataa aaattgaatt aaatgtcagc tagtaatata ggattattaag aaaaataaag 268440

ccagaaagca gcatatcagc agtgtgtggg agtttgtgta tgtgcatgag aatgtgtgag 268500
 agtgtgtcaa agtgtgagtg agagcatgta tggatacacg tgggcatgtg catgtggatg 268560
 agagtgtgtg taaaaggctt gaatgatgct gaaatgcgtg gtcctaggag gcctctctat 268620
 tgtgtgtgcc tagaccagag acataagtga aacgggacag gccacgtgag tatctggggg 268680
 aaaggctatg caggcagagg aaattgcaag tacaagtcc ctgaggcagt cttggcatat 268740
 ttgagggatg aaaaaggcca gcactgaagg cacaagattg aaagtgagga gagtgatatg 268800
 ggaagggatc agagagttac ttagggactg accatgccaa acctcatagg caagggaag 268860

gctttgaatt ttactttatt tgtgttgaa agctgtaggt gttttgaaa agatatatgc 268920
 tttaaaagat gtagctttgt ttctaaccag ataatacact ccttctctta aatatattca 268980
 gtaaaagact gtagtacttt ttcatTTTTA ccagtgaccc tctaaaataa cagaggaagg 269040
 glgaaacaaa gacctctcaa tataggtacc atccaagttg tttatttctt ccccttcacc 269100
 tggcattatt ttcatTTTTg tttactctca ctgtgtatat tttcccttt tttacatttt 269160
 aggcttaaac acttcattat ctctgtttt ccaccaace cccagagaag gcctaagcca 269220
 agatgcaggg ttagtgagga cctttatcc ttggctcaag gtgttcgtta gtcagaggat 269280

gacattgtct atccaaccga agagctggaa tagggaagga agatgcagcc agcagttaag 269340
 ggtagtgagct cagggciaac aaacctgcac ttcagtgtag tctgcactt tctaccaag 269400
 gaatactagg gaaattagcc agtttgtgta caactcagcc tcctcatttg cagaaaggag 269460
 ataatggact tgcctcatga ctctctgtga ggatcatatg agataacca tgaaaaatac 269520
 ttggcagagt acttgacaca taataagtac tcactaatg gtagctggta tcttcttat 269580
 cggtagtata gtgataattt taaaataatt atgatataga aatccagttc ctggactata 269640
 aatgactat aaattgtata agaccattta taccagtaaa ttgttataat tatTTtaatt 269700

attggtataa gagcatttta atgcagagct gctgcttaat ttgcagataa aaaaatactt 269760
 ggagttagca accaagcaga ctttccccac ctttcagtat aagagaggtc tcttggatga 269820
 agtgaagtga agatgaaatg tttgggcacc aagtatacta tatttttctt taaggctgac 269880
 accacagaga ggttggggcc agtaaacaga gttgatttct ataaatacat tcagacatga 269940
 agttagtatg ttgatgaca cttttgaaat gtgtggaatc attaaattat ttgtacaggc 270000
 acaattagcc aaactgtaaa gaaaagtagc agaataacct cttaaagctgg gccacttta 270060

tgaaaataat tttttgctac ctcaatatit accaaatttg atgagcaaaa agagaaatcc 270120

 aaaggaatga agccttgata aatatatatc ccttgccctc atcaatcagg gtcacataac 270180
 tctgtccaca ggcatcttat gcacactcca gtcatttcag catctctggt tcaaatccag 270240
 gatctacact accaaggatg ctgctgaaag tgtgactggg taaagggaaa cgttcagaca 270300
 tattcagaaa gatgtcttag attttgccct ggtagtggtt ggaatcccag gagggttaagt 270360
 acagcttcat gattaagtgc caacccaaac ttacaaaatt agatatttgt gttttttcta 270420
 taaaatataa ctattttgaa tatcttagcc aaactactat gagccacag cccagtttat 270480
 ccaagaagga taaaactgag ggattaggag taccaggact ggactggact gattagtgt 270540

 cagttatatt tgattttca ttgcccactt cacagagaag acaatacaaa tgcactttct 270600
 gactcttate actgtttctt agaactcagt tgccaggcaa ctctgaaac tatagaaaca 270660
 tgcttctcat cctgacaca taaataaaac tctgagatga ttttatcaa agtcagagtc 270720
 agtgggcagt gcagttgttt cagtttgctg gcctggcctc agtatctaaa gcacaacaga 270780
 acgtgaacat gtcaggctgt caacaggaca gttcaggcac agccctacag gcagtttgt 270840
 gttttgcctg gctctgctcc ttgccagggt gctggcagaa aaggcagcct ccacatgtta 270900
 gagcagcaga ttcaaaacag tgtctgccat cctgtgatga cgatagtgcc aaattcagcc 270960

 tctgagcttg caggggactc aggatgaatg cacattacag gcatggtaaa aagaggtct 271020
 gggaagcatg ttgagctgc tctgcttca gctccttgca tgtaaatgct gtgttttta 271080
 aggaagtggg catgtgaaca ctgagctctt aaggctgtat cccccactc ttccataccc 271140
 attcaacccc acttcaaaaa ttaccctggt cttaaagaaa atttcatttt ctatacaagg 271200
 ttgtgtggaa aatcagtagg gagaaagggc attattactt tcatttttct ttaacaaaag 271260
 tattaatttt aaagccaaaa acgtgcgctt tctgtcatga aaacagctgc ccttaaaaac 271320
 ataatgatg ttttattttt attactttta tctagttggt tgtctttaga tgaaaaacat 271380

 ttcttctgct cttattctt atttttaatg atagtctctt tctatggttc tcacccttc 271440
 catttcacaa gatagtctgg gagcaaacct aaagcactta acttttgga gtaagagcag 271500
 aggggagctt ccatacattg attttggtca tctgtagaga cattcaaccc agagaaggca 271560
 agtgacacag tatctgtttt atgagcta at ttgggttctt gtctacattt aatagttaa 271620
 aatataagtt ataatattt atttaaatg aaattcaaca ttggttcattg aagaaagagg 271680
 ttggaagtag tgttttgaa tagctgtttc tgatccatca tgcttaaaat aaatgctctg 271740
 tttgtcctgt ggagttcatg gatttgggat aatctaaaca gggtttttta aacagtcctc 271800

atggggaaca aggtactgac atgcactgtt gagaaattct gtgaatcatg aaagagctaa 271860
tcttttagaa atccagacct gttaagcact aatctacatc tttggaatat ctttaacttt 271920
tgagttttct aacttttata ctatcactta tgctaagtac atttgataac ctttctatta 271980
tgtgaaagcc tcattttctg ggcaattttc ttacaactac tctctttaat gcactcttac 272040
ttaatttgaa agtaaataac aaattaagca tactatagtt caatgaacca cccacctatt 272100
cctaattttt ttaacatttc tcttctgact ctacatacac acatacttac acacacacac 272160
acaaacacac cttatctttt cttctgcctt ttgccatttt actttttgca tcagagatga 272220

atctctcatt caagcatatg caactttttt tttttttgag atggagtctt gctttggcac 272280
ccaggctgga gtgcagtggc tcgatcttgg cttactgcaa actttgcctc ctgcgttcaa 272340
gcaattctcc tgcctcagcc tacctaccga atagctggga ttacagaagc atgcatcat 272400
gcccagctaa tttttgtatt tttagtacag atggggtttt accatgttag ccaggctggt 272460
ctcaatctcc taacctatga tccgcctgcc tcagcctccg aaagtgtctg gattacaggc 272520
atgaaccacc gtaccagcc agcatatgca acttttaaga gtctcaacca aagcagcaat 272580
tcactgtctc agaccctgga gtctctgcca tttaaatccc aatttcttc caacagctga 272640

ggagcagctg tctcaaggac cctctgatac tacacaagtt ttctcctagt gccaagcaga 272700
ccagcctgag aaacagctat aagaaggaaa taggcgtctt ctccagctt ggcattcctt 272760
ccttccagge cctgccttcc ctacaacctg cattgtcttc attgtccact gctgccagc 272820
acctatccca cagagggatg gtcccaaacc tccacagtct ggcctgtgag ccacaggcgc 272880
ctctgcctgc acagggccat tcttacctca tcttcacaa ccacagatta catggtttta 272940
tgtccctttg acttatatat tgtcttctca attaatagc tagtgaataa catggagatg 273000
atgaactacc tcaccaagt agcaattcta atttaagaaa atttctgt cattccattg 273060

ccttttactt ccattaccac actcatgecc atacttctt acctcaatcc ctttgacctc 273120
tctgtttatt ccttccctg ccgtattgcc atctattaaa cttttacca tcttcaaga 273180
atgctaaaaa catacctcca ccttgaagcc ttccatgaag agccagagca atcattccct 273240
cttctgaact ttaaggacc ctagagagca ctactaatga gcacttacc acattgcttt 273300
glaatatggt ttttactct ttccttctga ggcaggagga attccttaga catctatgaa 273360
tcccatagt tctgtcatta tgttttagac ataaccaatt ctattaaat gtcaatagaa 273420
tgaatataag aggcccaaaa aactactcag atgggaattt gagtcttatt ttagcctgaa 273480

attaggggac cacatcttac ttatctttat atctgcacag cgttgggtgt ggatataatg 273540
catcactctg cctggagcac acatcaactt gtctcctcag tttctttcac catagctgg 273600
tgaaacagcc aggtctaaac cttcactgtt ctctgggaat ctctagtttg ggggtgattc 273660

tctgtactgt tttaatgaac atttttaaaa tgtccctaag tctcagaacc ttcacttata 273720
 caactggcat aataaaglac ctaccatagg aatcgattta tgagcaggca tagcatattc 273780
 attcaataaa cggaagtttt accataggca gaagtaccaa acggcctcgt agcagtcgtc 273840
 agacactgat gatactgtcc actgatgtga tatgtctcgg aaatgatgtt actaaaatac 273900

ctcttcacaa aatatttgtc ttccaattta ttgaatcaga ctatcaagca ctttacttgg 273960
 acttaagcta caacatgatt ttggaacaa ttaatctttt tttaacctt catttttagga 274020
 acactcaaga atggactcaa gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa 274080
 acagctgtta ctttaattca tcgtttacct ccatctggat accttattgt atcaagctaa 274140
 ctagcaatgg tggtagctg gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata ggtaaatcac 274200
 aggtttttgt ttcatctgac atagtttttag actaaataaa tggggaagcc tgcaaggacc 274260
 aagtataatc aagtaggaag actttgtaac agtggttctat agatacatgg agatctgttt 274320

tacaggagat gggatcagct ggtgaacaag aggaaaaggg cagggggaac ttaagttgac 274380
 tttaacataa agtagcctgg cagtaaatgt tgtgaagaag agaataaggaa ctttgtggag 274440
 tcttttccct taggatact ttgaagctgc gttgtgtttt tatgttccac tgcaaagggt 274500
 gaacttaata tattcttagg atttcttact tcctaattat ttgataggat ctttatattc 274560
 aaattcactg aaatacgttg gcctttgacc tctaccattg ctgtaatcaa agcctagatt 274620
 ttctttatca caaagcataa tcattctgga attttacatt tacaaaacag ccacagttac 274680
 tttaaagaca tgtttattag atctcagaac aaatactgga gacaatcagc tcagtgaact 274740

aagtgaaga tccaaacaga ggatcctttg cccatcatat ggacacaagg tggaaacaaa 274800
 acaaataaaa caacaattg taattagaat agtcatgttt ataccttaat agtataaata 274860
 gcaaaataga aagaatcaaa gaaggacttt gagtagctga aattagtgcc tcaaaatcta 274920
 tccacaaaag ctcatctgtt gcttatagga atttctcgtt gcttctccca aatgtattgt 274980
 tctttttatg tggttttcta ggcataagct gactggaaga cataggagta tgtggctaga 275040
 acttacagat agaacaacaa aaaatctaata aggctgactt taaggagaga gattaagaga 275100
 actgtatcaa gcagtaaaga taaccaatg gctttgcaaa gacaatttag tatgtgtcct 275160

aacatcactg ggtatagctg ttgagttgaa actaaatggg atagcagaat gggatagtag 275220
 caagaacact gggttaaaaa ccatgttcta gcctgttct ctgccaatag ccagtctac 275280
 tcatttacct ggctgacatg cctgtcatgt gtcacgcact gttctggtgg tgggtggtat 275340
 agaataagta caatacagtc aaagaggga gtcaggcatg ttcacaaata attgcagtgc 275400
 agcgtgatag gtgttagcct ggaaatacgt ggaatgcaga gctgcaaagg tgggtggccaa 275460
 aggcgtgaat gactgacagg cctgagggat gaggaagggc tgcacagaga tgggtgacagt 275520

ttagttacct ctgaactgga attggactct ccctatTTTT aaaaaagtga tgacccacag 275580

tggTcaaaag catgagtgag tattgtcagg taccacagtg gacttgcctt tcagtaacta 275640

ctaagttcca acagtaactt agtagttact tagtaattac aacagtaact tagtagtccc 275700

aacatgttca gggactcagg agcagttagg aagccctcct agtcagctgg agaaatcatc 275760

agtagttgtt tgtgccccaa aaaggaattt ggactttaac tgtcacgagg tacctttgag 275820

gatgtttaaa tagggaaatt acttgaggat actaatagtt aacagtcaca aaagtcttac 275880

catgtgtcag gtataaaaac catcttttgc aatcacactt tacagataat gaaaccgagg 275940

cacagagcag ttaaaggact agttcaagtc aaacagctag tagatagagc tgggatttga 276000

acctccagcc tccatgctct tactcttgag gctttgcagt accacttgtc tctttattaa 276060

tgctcagaga aattaatctt gttgcaatgt gaaacgtaga ttggagtggg acggactaga 276120

ggtagaagag gttaaaagac tgagatgata aaggtaaaag attatgacag gtagctacaa 276180

ctagcacaat agttgtgggg caaggtgctg agagtgaag agaacaaaga actaatgtaa 276240

ccctggtaga tcttgagaaa gttgtcaatc attataagcc tcagcttcct cataaaatat 276300

gtatgtatgg tactacctca cagggtctatt ctttgattt gaagtactat attagttaga 276360

catttgtcat tcattcaatt cattcagcaa atatttatta tgctcttctc tcaggccagt 276420

caatgttctc catgctgggg atagaaactg tcttccttgg tgggatttaa tcccaacgag 276480

gatggaaagc gacaatgcta tggagaaata taggaaagga gaataggagt gttggagagg 276540

ttgcagtgtt gaggttttcag gattggcatc cctgaggcag tggcatttga ataaagaagg 276600

attggagagg ataattatgt gtgtgtctca gggaagggca tttcagcaag ggggcacgcc 276660

agaagaaaga tcicaaagta ggagcatgct tttctcact caatgaacag caggccggcg 276720

gtggagtggg cacagagtga gcgaggagac tggtatgaga ccaaatcgca cagacaagac 276780

agtcaaatct acccaacat tgccaaagac tttggcttct acttgagtg aggtaggcag 276840

cctttggagg gttttagatg atgagcgatg tgatctaacg taagtgttag gataatcact 276900

gtgtcagttc gcttgaggat tgcatggaga atagactgga gggggacaaa gaccaaaggg 276960

gtacagtggg gagacaaatg aagcaagaag aatgaaaaag gataatggcc aggaccaggt 277020

tattagtgtt gcaggcggtg ggacatggtt ggattctgtt atatcttgaa agtacagctg 277080

acggaatgtg gattagttag gaaaagatga gccaaaggaca agttcattgt ttttatcctg 277140

agcaactaga ggaattgagt cctcgttaac agagatggaa aagaggaaag gagagcaggt 277200

tttgagagg aagagcaagg gtttgtttgg ggatatatta agtttcagat attttttaa 277260

tatctcacag gagtgtgcaa tatagcatgt agatttatgt atagagataa aggagaggtc 277320
attattatgc ctgtaaatggt atctcacagg aggtcattgt tatgcctgta atggtggtac 277380
caaatctttt ccaaaaggac cttgtctcat atcctctatt tttcaaatgc agcataagta 277440
atgagttata gaaaatcttc cattaaaaac aattttatag tttggctact ttaaacggtt 277500
aagctttgat tatcaggatt cctgaatctc caacaaatcc agaagggtga ggaattattg 277560
ccattatata ggcatatgta gtttggccat tttgcatatc cttccaattt aattttcaaa 277620
atgtagtcat gattcatcaa attttgactc tcctgtttt taaaaagggtg gtgtcgaccc 277680

cacagagggc aacagcatgc tctccacca taaggcctgt tttcactgtg ggtgcacaca 277740
agagcttccc tctttggcca acagatttga cagccagtaa gagctcctca ctgtgtatat 277800
ctgtaaagtt atctccagtc aacgctaggg atgcacactc tgcaacactc taggtggcct 277860
tctgtatata tggcagaaaa agaaagtaaa ttttactctg tatctgcaag tgattttcaa 277920
aacctcagtt aatgagatcc aactagcaaa aatttaccag gaactctcta gaatataaat 277980
ttagacatag ttcttagctt tggaatccat atttttcttc atcagcctct gagaaattgt 278040
ggtcttttag gtctactaa gcagaatgca acaaattttc gtggaactgt agagtatata 278100

aatagaacct gaggaaaaca atgtttcaag ttgttcatgt gacagtcaa aagacagaaa 278160
acactgaatt gtcaccattt gtgagactag cataatgctt tcttccttct tatgtcagaa 278220
gaaaatatca catgtggcta ggaagatcac aaagctaggg agcattagca gagtgtgcag 278280
gaagattgta tgagaagatt gaagaagagt aaaaaaggat aatggctagg accaggttat 278340
agtgggtcag gcggtgagat atgggtggat tctgttatat cttgaaagta cagctgacgg 278400
aatctgacgg aatatggatt agtgaggcaa agatgagtca gggaacaaca cagaaatgag 278460
glaaacaggg tctctgcccc caggccatac atagttgcaa gaaaaagggt tctctaccc 278520

ctagtccga agcagcccca tgtctaaatt ctgtaagtct tctgactct ctgttttttc 278580
agtttcaagt gaaaataaat tcttttgcca aaatcctgat gcatttatga tatcagagca 278640
aaaagaaata tacaacatgg cagatcttgt aaatagtatg cagatgtttt actccaaaag 278700
gaatttttgt aagggttat ttagaagtta aaaacaagtc atccttgagt taaaaaaaaa 278760
agttactctc ttataaagtg aaagtataa taagaaaaat attggaagaa ataagagcat 278820
gaatgatcaa aaatgtagaa agtaatttgg tctctgaga agaatgcctt ccattaatat 278880
taaatttgtt ctgtcttgtt actaatgctc tgttgaattg cacagtgcaa ccagatccac 278940

ccattgccct caactggact ttactgaacg tcagtttaac tgggattcat gcagatatcc 279000
aagtgagatg ggaagcacca cgcaatgcag atattcagaa aggatggatg gttctggagt 279060
atgaacttca atacaaagaa gtaaatgaaa ctaaatggaa aatggtaaga tgttgctaca 279120

ccttacactt tgacttttct tttctatttca acaaactctc tctcatttat cattagactt 279180
 tcctttgacc taataccaca tgttcatgct gtatgctcca taatttctta attgagaaaa 279240
 cattatttaa ccggtaaaaat attgtcttga aattctgtaa gacaggagat gcttatgtat 279300
 atatggaggc ctgtggaagg aaaggaaaaac tatttctcca ttcattcttg ctgtccagtt 279360

 taactttaga gcaaaattat agactggcca cttagctgtc tttggggatg tggataaaaa 279420
 tgggaaagt tttgatccag tcaacagtga ctatggccaa atattttccc atgatttcag 279480
 ttgtctctac tcaaaggact cccactaaaa caaattcata cgtgtctata ggaaaacaga 279540
 gggagggaat ttgtctctta gaggtttcag aaggatgttt tgttacatac ctgagagaag 279600
 aatcaagctg agattcttat gtaggcaatt agagagcatg gtaccagttg acctctgaat 279660
 ccctctcttc cttaccaagc atatggaact cagcattttg ataaatttca catggcacat 279720
 aacaagagga aaaacaggag tatcatgctg ctcccaatat aactaattct aaatctgtct 279780

 aaccacagcc acagccacag ccacagccaa gccaagcagt tctggccac tcatcaggtg 279840
 atgccagca gcctggcaca gatcactccc agaattttga gacaccagga cattcagtga 279900
 gccactgaaa aagatgccaa ttttgtcatt agaggaaagt taagtittga ggaaatttga 279960
 glagttacaa tactgggctt tgaggctcta ttttctgaat cattttaatt tagatatctg 280020
 ttctgtaact tggtaacaat aaaatgcctg attggatgct aagtcaaaca agactgtcta 280080
 aatccaagct acaatcaaac attatttaac aacaggtaact gaaataacta ctatgcagaa 280140
 ggcaactgtc taaatgcctg aggtggcggg tctcaaagtg ggagccacag acccttgagg 280200

 gtccctgaga ccttttcagg gagttcagta ctattttcac aatacactaa aatattattt 280260
 tattaactat gtigaaattt aacttaatgg cacaaaagca atgctggaaa cactgctggc 280320
 accttagcat gaagcaaggc agtaggatca aattttacta atagtcatgc actcccaatg 280380
 aagaaggaag aaaaagccag tttcacgttt gaagttcttg atgaagctgt aaaaattgtt 280440
 aattttacta aacctcgacc tttgagtaca tagcttatta atattctgtg tgacatatgg 280500
 gaattacaca ttaagcatgt ctgctgcgta ctgaggtatt gtatttgtct tgaagaaaag 280560
 cgcttaaatg actgagttgc cagctgaact agttgctttt attgcttgga gcaccatttt 280620

 tacttgaag agccattgat aaactggcag atggttattc atatttgaat tggcaaacat 280680
 ttgtcaaaaa agaatgagge aagcttgtcg ctccaagaaa aacaactgac agtatttttt 280740
 gcaatggaaa aaatttgact tttcaaagca attcattttg cctttttcga aaatttgtgt 280800
 ctccaaccgt gagcttgata gtgttttaat atttgaagac ttttcttgaa gagattgatg 280860
 gtgatattaa tgaaagtac tttttaatta tattgtgtaa taaaatgtat gaacatttag 280920
 aaaaatctac aactcagtta accaatattt tccaaattac taatcatga tgtaatcaaa 280980

tcatgcatgg ggaaatgac cattcaaagt actagataga atcgtgaatt tttttaatga 281040

tcaaaaaattt ttttgtatat ttattgtgta caacatattt ttttgaaata tggatacatt 281100

gtagaatggt tctatcacac taagtaacat atgcattacc acacatacct ttttttgtgt 281160

gttgagaaca cttaaaatct actcagagat tttcaaaata caatacataa gcattaacta 281220

tagtcaccat ttgacacat agatttctta aactcattcc tactaactga aaattttaat 281280

tctttcatca atatctcctt aactctgcac cctgcccaca acccctgata accaccattc 281340

aactctctgc ttctgagttc aactttttta gattctgcat ataagtgaga ttatgttgta 281400

tttgtttttc tgtctctgga tcatttttct taatataata tcttccaggt tcatccacat 281460

tgtcacaagt gacaggatat ccttcttttt ttaaggctga tagcattcca ttgtatatac 281520

ctaccacatt ttctttatcc acttatccat taatggaaca taggtcgatt ctatttcttg 281580

gctgttataa gtaatgaaca tgggagccca gatattctgg ctcaacatac tgatttcatt 281640

ttccttggat atatacttag tagtggaata atataatgga tcacatggta gttctatttt 281700

taatcttttg aggaagcttc atattatttt ccatagaggg tatactaatt tacactccca 281760

ccaatagtgt gcaagggttc ccttttgtcc acattctcac caacattgt tatctcttct 281820

tttttgaaa atagccatcc taacatcttt gtgcactcta tgccttctgt gagctgatag 281880

ctcattgtgg tttaaattta catttccttg atgattaaag atgtcaagca tttttcatat 281940

acctgttggc catttctata tcttcttttt aaaaatttat attcaggtcc ttgcccatt 282000

ttttaattgg gttattttct tgttattgaa ttgttttagt tccttatata tticagatag 282060

taacttctta tcagatgtat gcaaatattg tctcccattc catagagtgt ctttttactc 282120

tgttgattgt ttccittgga gtgcagaagc tttttagttt catgtaatcc cgtttatcta 282180

tttccacttt tgttgccctg tcccaatgga gtcatatcca aaaaatcatt gcccaaacca 282240

atgtcatgga gctttttcct atattttctt ccagtagttg tacagtttca ggttttacat 282300

ttaagtcctt aatcgatttt gagtttatit ttgtatatga ggtaaaataa ggtataatt 282360

tcattcttct gcataatggat gtccaatttt cccaacaaca tttaaagaca gagtctttc 282420

cttactgtgt attcttagca ctttttgat aaatcaattt actgtaaatg tgtggattta 282480

tttccgaaca ctttattctt ttacattggt ttatgtcatt tttatgccag taccatgctg 282540

ttttgatgac tatagctttg tattatgttt tgaggttggt agagtgatga ttatcctt 282600

gttcttcttg ttcaagattg ctttggtctat tcatagtcta ttgcagttgc atacaaattt 282660

tagaattgct ttttctattt ctgtgaaaaa tgacattgga attttgataa ggattgcatt 282720

gaatctgtag attgcttttag gtagcaggga cattcgaaca atattaattc ttctaatacca 282780
 tgaacatggg ctatctgttc atttatttgt gttgtcttca tgttttacag ttttcagtgt 282840
 tcagatcttt cacctttttg tttaaattta tttctaggtc ttttatttta tttttatttt 282900
 tatagatatt gtgaaaggga tttctttatt tctttctcag attgttcctt attagtgtat 282960
 agaaatgtta ctgatttttg tatgttgact ttgtatcctg cagctttact gaatttggtt 283020
 atctgttcta gcaatttttt gttgaagtct ttagggtttt ctatatataa aatcatgtca 283080
 tctgtaagca aggacaattt aactttttcc ttctcaattt tggatgcctt ttatttctct 283140

 cttttgctta attgctctga ctaggatttt gaatcgagta gaatagagta gaggagttaac 283200
 attgaataaa aatggcaaga gtaggcatct ttgtcttggt cctcatctta gaagaaaagc 283260
 tttccacatt tcaactgttta ttatgatgtg agtttggtat atatggcctt tattgtgttg 283320
 aaatacattc ctctatatac taattgttaa gggtttttat catgaaagga tattgaattt 283380
 tgacaagtgc ttcttctgta tctgttgaga tggttccatg gtttctgtct cggttctgtt 283440
 aaagtgatgt attatgttta tgtatttggt tgtgatgaac catccttgca tccctggaat 283500
 aaatcctact tgatcatgga gaatgttctt tttagtgtgc ttttgagtta gtttcttagt 283560

 attttgttta agatttttac atctgtattt atcagagata ttagcccata attttctttt 283620
 cttgtagtgt ctttcatgg tttgggtata agggtaatgc tagcatcaag aaatagtttg 283680
 gtagtatccc cttttcttcc actttttgga aaagtttgag aaggattggt gttccggtga 283740
 agcttccagt gaaactgtca ggtcctggac ttctcttga tgacagactt tttattactg 283800
 attcaatctc cttacttatt attggtttat tagattttct atttcttcaa gaaagtctta 283860
 gtaggttggt gtgtgtagga atttattcat ttctcatgca tataattttt cagaatggtc 283920
 tcttatgaac atttgatttt ctatggtatt ggttgtaatg tctcctcctt catttctgat 283980

 tttgttttta atttgggctt tctctttttt tattatttag tctagctaaa gatttggtga 284040
 ttttgtttat cttttcaaaa aaacttggtt cattaatctt ttctactgtt ttaatgtgct 284100
 aactgaaaag cacattaaaa ggatcattct ccatgatcaa gtaggattta tcccagggat 284160
 gcaaggatgg ttcatcacac gcaatacat aaacataata catcacatta ctagaaccaa 284220
 aaacaaaatt atggaacat ctcaatattt tctattctct atttcattta tttctgttct 284280
 gatctttatt atttcttcc ttctatgaac tttatgttta gtttattctt tttctgggtt 284340
 cttcaggtaa aatgttaggt tattcatttg agatctttgt tttctgatgg aggcatitat 284400

 tgccatgaac ttccattgct cttagaacga cttttactgc attccttaag gtttgctatg 284460
 ttgtttccat tttgtctca agatatattt gatatttttt ttactttttt aactattttt 284520
 ttaggttcag agatacatgt gcacgtttgt tatataggta aattgcatgt cacaggggtt 284580

taccatacag attatttcat caccaggtaa taagcatagt acccagaagg tagttttttg 284640
atcttcacct tctttccacc cactaccctc cagtaggccc caatatctgt ggtttcagtc 284700
ttcgtgtcca tgtgttctca atgttttagct cctactaata agtgagaata tgtggtattt 284760
gttttcctgt tcatgcatta gtgtgcttag cataatggcc tccagctcca tccatgtgac 284820

tgcagaggac atgatcttgt tcttttttac gcctgagcag tattccatgg tgtacatata 284880
ccacatttcc ttatccaggt gtaccatttt ctttattcca tgtctttgct attgtgaata 284940
gtgctatgat gaacacacgc atgcatgtgt ctttatggta aaatggttta tattccttca 285000
ggtatatacc caataacggg actgctgggt caaatgacaa ttctctttta agttctttga 285060
gaagtgtcta aactgcttgc cacaatggct gaactaattt gaattattac cagcaggata 285120
taagtgttcc cttttctttg caacctcacc agcatctgtt attttttgac tttttgataa 285180
tagcctttct gactgctgtg atgtagtata tcattatggg ttgatatgc ctttctctct 285240

aattattagt aatgttgagc attttttctt acacttggtg gctcatgttt gtgttctttt 285300
gaaaagtgtc tgtttatgcc ttttgtccat ttttaaatgg gactgtttgt ttttggttg 285360
ttgatttaaa gttccttata gattctggat attagacatt tgtcagatgt atagtgtgca 285420
aataatttca gccattctgt agattatctg ttttttcagt tgtttctttt gctgtgcaga 285480
agctcttttg ttaattaga tccatttgt caattttgt tttgttgca attgttttg 285540
gcatctttgt catgaaacct ttgctaaggc ctatgtccag aatggtattt cctaggtttt 285600
cttctagggt ttttatagtt tggggttttg catttaaac ttaatccat cttgagttga 285660

tagtcgtaca tgttgaaagg aaggggtcca gtttcaatct tctgcatata actagccagt 285720
taccagcac catttattaa acagtgtttt cctcatttcc tgtttttgtc aactttgtca 285780
aatattagtt ggttgcaggt atgaggcttt attttgggg tctctgttct gttccattga 285840
tctatgtgtc ttctttttta accagtaacca tactgttttg attcctgtag cttgttagta 285900
taatttgaag tcaggtaatg tgatgccctt gggttttatc ttttagtta ggattgcttt 285960
gactatttgg gctgtttttt gcttccatat gaattttaca attgtttttt ctaaactgt 286020
gaaaaattac attgataatt tgataggcat tgcattgaat gtgtagattg gcttgggcag 286080

tatggtcac ttaacgatat tgattcttct aatccataag catggaatgt tttccattt 286140
gcgttatctg tcattttctt tcatcagtg tttatagttc tacttataaa gatatttcac 286200
ctcctttgtt aaatgtattc ctaggtttct gtgtgtgtgt gtggctataa taggctatgt 286260
taacctgata acaatttaac tttcttgcac aaaaaactct acacttttac tccacatacc 286320
gccccccaa acacatttta aattttgat gtcacactta catcttttta tattgcatat 286380
ttcttaacaa attattgtac ctagtattat ttttaataat tttatctttt aaccttcatt 286440

ctaaaataaa agtgatttgc atattacat gaaaatatta gacaggtaat gtgatgcccc 286500

tggttttatt cattttagtt aggattgctt tgccaattgg gctgtttttt gcttccatat 286560

gaattttaca attgtttttt ctaattctct gaaaaattac attgataatt tgataggat 286620

tgcaactgaat gtgtagattg gcttgggcag tatggtcac ttaacaatat tgattcttct 286680

aatccataag catggaatgt ttttccattt gcgttatctg tcattttctt tcatcagtgt 286740

tttatagttc tacttataaa gatatttcac ctcttttggt aaatgtattc ctaggtttct 286800

gtgtgtgtgt gtggctataa taggctattt taacctgata acaatttaag tttcttgcac 286860

aaaaaactct acacttttac tccacatact ccacacacac acacgtttta aattttcgat 286920

gtcacactta catcttttta tattgcatat ttcttaacaa attattgtac ctagtattat 286980

ttttaataat ttgtctttt aaccttcatt ctaaaaagtg atttgcataat taccatgaaa 287040

atattagact actttaaaat ggactgtgta ctactttta ctagtgagtt ttatactttc 287100

atatgttttt atgttactca ttagcttctt tttctttcag cttaagacct cccttttagc 287160

gttcttgtaa gataggctctg ttggtgagga atggttaatt taaatataac aaagtacaaa 287220

aagttcatca gtagagtttc aggtttcatt tttccactaa cctgtaagaa tttatcattt 287280

gagttttagt ctattgttaa acagaaatgt tcacaattat gtgaaaagtt tattaataa 287340

ttcttcattt tcttcattat ttatctgtgt gaggccaggt tttattcatt tacgaaaata 287400

gcacattcta atagatttaa ttcagaagca gttataaaaa tacagtcac ttcctttaag 287460

tctgacatta aataaatttg caaaaatgta aaacagtcac actcttctca ctctcttttt 287520

tggtgtttgg gaaagtacaa taatttttat gaaaatatat tatttaacaa aatcaattta 287580

ttattttcag tttaaaaata aggattttta aattttttca tttcaatttc taatactgta 287640

aatagtata ggtataacc aactaaacca aactctttta gattctcaa tttttaagag 287700

tgtaaaggag tctgaaata aaaaagttaa acaacctaga aaaaaacaaa gatataaatc 287760

agcatgttag cattcatcaa ttcagttacc atcatttcac ccctaaaagc catggcatat 287820

agttactgtc cactgagcca ccactttgaa actcccaccc tgtgccaggt acttgtgagc 287880

atgtaacttt gttaatcaac tggtcagggc tatatcccaa catggctttg ttgcactttt 287940

cgtggcacct ctgctaaac tcgttaggta gaccaaaggg gtcagttaac tttttcttta 288000

taccttttat tcatgatatt tataagtttg gtaatttaca aaggctttgg acaaagacca 288060

ggggcttata tataataatt tatttatctc ttgaagaac aaacaatata attggttatg 288120

aagcacaggc gtcataagca gaaaacaggt ttataggtaa agggggaaga ctagtgtgt 288180

gtcgcttgca tcaggaattc atgttaccat ttggcaatat gaatttgctt agcagtgtgc 288240

ttttttttct cccccccaca ggatcttgct ctgtccccag gctagagtac agtggcccaa 288300

tctcggtca ctgcaacctc cacctccaga gttcaagtga ttctcgtgcc tcagactcct 288360

gagtagctag gattacaggc gcaagccacc acaccagct aatacagcta atttttgtat 288420

tttttagtaga gacagggttt catcatgttg gccagactgg tctcgaactc ctgacctcag 288480

gtcatctgcc aacctcgcc tcccaaagtg ctgggattat aggcatgagc cactgtgcct 288540

ggctgccctt ttiagtaaat acattttgca tgacctgtg gttgtttaca gctatttattc 288600

tagtaaacca ataacttaca gctttttaaa ggcttaatga atagcatgga attattcatg 288660

atatctgtgc catatcttga ggaccactg tatacctgat attgcactgg actttggaaa 288720

tgaaaaataa tgagtgatct tggggaattt acaatgtaac atagaaaggt gtgtatcact 288780

aaatttgcac aatgaaacat aattaataat agaagaagta tattatctgg cagaatagag 288840

tggggaaaag taccagcaaa gacttagaat accagctctc ctcaatactt gcacttagac 288900

ttggatgaga aacagttccc cgcacaggca gatgacaggg ttaggtatga taggagccac 288960

gtaagtagga gccactcgaa atctgagttt ggtgtggctg gtgtggaggg ttgagggaat 289020

atgaagagag gaccacaact tgaatcacig agggcccttt tttgatccta ttagtgaaat 289080

ctttaagaa attgtattgg tgacaataac agagaaataa gggctttgag gatgaaaaca 289140

taggctttaa aaaaaaact taagaaaaaa ataataaagt aagttcagta ttcagtgtcc 289200

tgccttaag aaagcatttt aggcatgcaa atatcccata tattcagagg cttctataaa 289260

aaatacaaac aaacctgtc atatacacat gaggcaaaaa aagatacttt gtgagtagaa 289320

actattgagg taaaagaaaa acttgtttta gaagctgaag gccagctgc tgacttaata 289380

aaacaaatta tgagaatttt gtttatgcga aaatccatgc tgttgaaaac gcgagtgttt 289440

aaagttttct ataacagga acaagggttt ctacaaaaa aaagtataaa agcacattga 289500

ataactgctt tgagtatttg acttgaggga aactaccatc actagttgag tatacctctt 289560

tgatagcaat atgtgttaaa agtctaacag tctcactcta cccctccccg agaaggtaaa 289620

ggaatatacct gaccttaagg gttgtgagac ctatagtttt cttaccaaag aactccggtg 289680

acttttcttt gcagatttta aatagcaaac tattttatgg tggttttaag cttccagag 289740

caagcagatt aggtatgtag ttctttttaa taaaagtatt tggaagttca ataaaggcaa 289800

ttatgatgtt tctaggacct ttccaattc tgtgattatg tgaatgacta cccggaattt 289860

ccatcaaaca ctgatataca acttgctatg gctacaattt attttggtgt gaaaacatgt 289920

ttgcttttct gttcttatgt ctcccttcac acaaaagtat aatatccag atatgtaggc 289980

atatagttct gccattcaga gtaattctaa tatactttta tcttattaac tatctggaag 290040

actaatgcac agttatagct gcatttcttt aagcaagtct atcatatctt tgggtttatg 290100
 ccaaactaaa tttgtgaact attatccatt tacaaaatga ttatttacat caatcttcct 290160
 ttaaataaca aatgctcaca atgcatttta aaatattacc tactttataa aaatccattc 290220
 tgaataaaaa tgggagaata cctgtagtgt tcattgcatt gagttgttga ctctttggcc 290280

aatatgcgtt tatattttgt cttgaaagat ggaccctata ttgacaacat cagttccagt 290340
 gtactcattg aaagtggata aggaatatga agtgcgtgtg agatccaaac aacgaaactc 290400
 tggaaattat ggcgagtcca gtgaggtgct ctatgtaaca cttcctcaga tgagccaatt 290460
 tacatgtgaa gaaggtaaaa gaaataaaaag attaaaatag tagctaacct ggcttttgtc 290520
 aatataacag ttgattcacc cctgcactgg tagtgtgttg tccaaatcaa aatatattaa 290580
 catcagatat caggatgaga gaccttgagc tcactatctg taacagatat tgttcattgc 290640
 aaaagcagaa ggaagattta gtttccaaat ttttcattca ggagaagtcc ggggggcagg 290700

tggaagttta gagacaggaa tttggtggca atctccgat ggtagaattc agatgattct 290760
 tttctttata tatttttata tttctgaaat tttctatagt aagtttgttt tgaatttata 290820
 atcaggaaaa aaagctgtac tgatggtttag ggaagaaaagt atgtatctat atggatggat 290880
 agatatgtga catctaagag gaaacccaat attgagtcag cataggtagt caacagcagg 290940
 tgcatacggc tttagaaagc ggaggtgtgg cttttaccta gaggaatgcc taataagtag 291000
 tgtggcagtc atacttaag gagacgtgga acatttgaaa accctatgta ggagaatcac 291060
 aacaatgatt aaagttttta aaaatgggac ctatgaattt agaataaaaag aattaaaact 291120

tttagataca gaaataaaga aaactgatta atgatgagca gaaagtatag agtattatta 291180
 ttctcaaatg ggaaatggct ctattccatc ttcatgaaa acagaagttt acagggtctat 291240
 atgtttgtta atgaacaac cacaagctac atagaaaata aatttatatt tctgtattta 291300
 ctatacaggt agaatctcat gatactaaat agcattagga tgaaaatttc tatagcacca 291360
 ttttctctat acctagttta actgaattct tgtttccaaa ctatttgata ttatgcaatt 291420
 ctggccttaa aagtacaata gctatacacc cttaagctta gtgtagtggc atttaattca 291480
 cttacatat atttttttaa ctgccttttc cttctgttac taacaaaaaa gaagctctaa 291540

ctttatgtta ttttctgaa tatgtcattg atatgaaatt atagacacta caagacaaaa 291600
 aatgattttt tctccccac caattcttta aaatgcttat aatatctccc taggggattt 291660
 taataacttt ttaaataaga aaagactatt tcagcataaa gacctacatt ttaaatggca 291720
 atgttaaggt aaatttcac tgtcattttt ataaaaaagt ggtagcctc tgcctctgtg 291780
 gtaagaatac tgggtaccaa ctgcaaagta gctggcaggt actcaatctt aaggaatgaa 291840
 atagaagttt tacaacacgg tttccccaag tctcatacaa agtatactaa aacctgaaga 291900

tgggagcctc agtagtgatc tttctgtcaa ttttatgtat ataatatata tgagatatat 291960

 ttattatatt ttaataatTT aatttattga tataaatacg tatatttata gctgtaaaat 292020
 atatgttatt tgtgtctaag aagtttctgt catgatttat caataaaaac tctgccttca 292080
 tctttttgat aaatcttcaa tctggaaact aagaaaatca ccacacttaa aaaaaaatag 292140
 aaaagaaacc gagtgggcat tatTTaggta gtgtgttaat aagcaacact tttttactga 292200
 agctgaaacc tttatgatac tccctggaca catagtatgc ttaaagcaga ttgtttgttt 292260
 tcataaaaca cacattgatt ttgaactata tgcTgtttct ttattttgaa gttttttttt 292320
 aatgtgagga gatttgaaaa gtggacagag atgttcataa aacagaaaaa aactaagtcg 292380

 ttgcattctg tttcagtggT tatcaagaga aatcactgac tttattagat gaatacaaat 292440
 tatgaatTTt ttgtgaaaag ggaaaggga atgtaaactg tgcttcaact attcgtaatt 292500
 ctgaaagcga aatattcttg tgtgtttcag atttctactt tccatggctc ttaattatta 292560
 tcttttgaat atttgggcta acagtatgc tatttgtatt cttattttct aaacagcaaa 292620
 ggtaggtgtg gagtagtatt ctttggatatt ttgtaccagt tgtttagatt tccatatgtg 292680
 tttctatttg ttatttgata ttttctttgt caaattatga gtggaaattt tagttaacct 292740
 agtacacttt tatctccagt tataatatta ccattcatat aaaactcaat ttgttgtatt 292800

 tatcttagac aatttagagg tttagattct atctggagac ttgtacagga cattaagagg 292860
 cttaggctgg tgactatgca taccttgtga tatgtacctc tttatccaag agctagctct 292920
 ttccctcaag tctcaacaa gttagcccat tcattccagg acttcaaagt atcactgagc 292980
 ctttggctga gtctgataca gtccctatat acagacaatt ttttttttct cttgagacgg 293040
 agtcttactc tgttgcccag gctggagtgc aatggcgcaa tcttggctca ctgcaaccgc 293100
 cgccccccag gttaacgaa ttctctgcc tcagcctcca gagtagctgg gattacaggc 293160
 atgcgccacc aagcccagct aattttgtat ttttagatac agtttcacca tgttggtcag 293220

 actggtctcg aactcctgac ctgaggtgat ctgcccacct cagcctcca aagcgctggg 293280
 attacaggcg tgagctaccg cgctggccc catttaaggt atttttaaag tcccaatggt 293340
 taatcttgtt gcttctcta gaattaaagt gactaacact cccagggttc ctagaactct 293400
 cctggTTTT agcaatgcaa gtccggtgtg ccaggaaatc cctcagttcc aggtaaccaa 293460
 gacagtTgat ccccttacct agaattgaaa atacgttctc cagctgaagc caagaggcat 293520
 ctataaatca aaatgagatc tatgttaata tattttaaaa gatTTtactt tgttttgtaa 293580
 ggtagtatag cacttgtaaa cttcaaaaca gaattttgtt aggaagaaga attattggga 293640

cgctagattt ctatagtgtc aagcatgcta aaagtctaac tgaatgcaga aagggttatt 293700

ttcagtagag ctatcatgtc aattttataa tataaaccaa ttggaaagta aaattcattc 293760

tgaattccat ttgacaccta actttctggc aacattcctg ttttccaaaa aagcagctat 293820

cataaatcac aacacaattt tctattgttt caggaaaata aataaatata tttttagaat 293880

tttaatttgt gtatttaagt aatgccaaca acaaaaaagc caaattattc tgttgattaa 293940

tttcagtita ttaatctata tatttggtgg gaaaatttat acataacttc agtagataaa 294000

ctcacgaggt atgtaaagta attagctctt agtattagct gtgaatttct agccattgtg 294060

aaggccaagt caatttggtt tgttgtttag ttatattagt taacaatatt aggaagaaaa 294120

aattatcctc tcaaaaagta ggatttccaa gaaaacatat tacttctaac acagtgcatt 294180

ttataaataa tgaatgcctt aactataatg tttagtcaaa atcaccaaatt tctacaattg 294240

atttgaaatc tttattgttc tcccaaattt cctgcactaa attgaatttt ctgtaggaaa 294300

gaattaactt tattttttat ttgcccattt aaaacgctta tcattgtcta aatttgcatg 294360

ttctactgaa agtgggaaat agtagcaaatt attgtgcagc aagtatggac agaacatgta 294420

gttccaacaa ttaaatgat actgcaaaga acgagatttt tctagaact gtagggctgt 294480

aaagtggcgt caggctctac atgcctttga aattttctga gtccacaatt cattatccaa 294540

cccacttcac cctgctttta tccagttaat tgagtcaact ctagcaaaat ttataatttt 294600

atttgtatct gatacaaaac cacaacata gtttcaagtc aggctattat tatactggtt 294660

cctaccacac aaccctccca gcctttgagc tgttaccat tgaggaaaga aataactgaa 294720

tcagcctaaa atagaatttc caaaccagta gcgaaattca gcctacagat tcatattttg 294780

ttattttatt ttaattagtt ttgatttcag agtgaagatt ttcctacaaa gtgtttgtaa 294840

aatagagaat tttcacacaa aaatccagat ttggggatta tcttttaaaa aatgaaagat 294900

gtagtgaaac taaacaaggc agcatatgct gcagcagaca accagctatc ctatttgga 294960

ttggctcaca ttctttaatt tgccaccatc ctattcctc ctaatgactt tgcaactggc 295020

ttgctttatt cctctgcatg acctgcttgg gcctcttaga tttatgctct gccactgtgg 295080

cataaggtea ctacaaccac tagaaaacca ctagegcatg cctgaatgca tcatcctatt 295140

taaaaaggaa aagcacacgt cacaagtca aacatcagcc atttggaac ctttgcttcc 295200

tgtaattaga attatgttcc atctttttat gtttttggga atttgaaata ccaatttcga 295260

gatgcagaat caaaaaaaaa aaaacaaaac agcgaaacag cagcatgaca caaagaacct 295320

gggttttgat ttggagtcag gttctctggg tttagagccc aactgtgcca actatgaatg 295380

catgatttga acatgttgtt taattttcca agtttttgca cagatatac atctgcctcc 295440

ctgggagtea taaggattaa gtgaaatgtt tagtgcaggg gtcacaaact tatttcatag 295500

agtttagagta catttttagg cttttcaagc catacagtct ctatcacagc tactcaactc 295560
 tgccactgta gcacgaaagt ggccataaac aaaatggaaa tgaatgaaga tgcttgtgtt 295620
 ctcataaaat tttatctaca caaacatgtg acaggccaga tttggccac agaccttaat 295680
 ttagtgaccc atagtttagt gcaaagtata tcccacagtg tctgatttat cagaagcact 295740

 aaaaaatgat agtagttatt attaataatt tgtattactt atttctatat ctgtaattca 295800
 tcagtaacaa tatgctttaa catttgcccc actgagtagt agaggctact taatgcaatt 295860
 tataaaatgg atttttgctt attacttggg ttaggtaaaa tagcaagtgg aaatactgag 295920
 aaaatgtact ccttatggaa tggactggac tgaccattca cactgagtgg aatagtaact 295980
 gatatccaaa aatctggtta ccacctcttc atgacagtgt catctctgaa tagtcaggag 296040
 ttttttaaaa aattaaatga attgtttgga ataactcttg agcctttttc cagtgtctata 296100
 atttgatttt aaaaaataaa ctccaggcca gatacaatgg cttatagcat ataaatccag 296160

 cactttggga ggatggggcg ggagtattgc cctgaggcca ggagttccag acagctcggg 296220
 caatgactag agcaagactc cattacaaaa aatgaaacaa caaaaattag cacaccctgt 296280
 agtcctagct acttaggagg ctgaggcaag aatctcgtt ggcccaggag tttgaggctg 296340
 cagtgaatta tgattgcacc actggactcc agtgtgggca atgaagtaag accctgtctc 296400
 aaaaagtfff aaaaaaatt aaaaacacca taaattccaa ttacactatt aattgtacaa 296460
 aatagataca tgatttatc atttttatga ccaaaaaata atttaagat ttggaacaaa 296520
 aatgtgaagt gcatcctaga attgtatata taaaccata ctgattagtt agagatagtt 296580

 aaaatttaat ctgtcccatc tgaaatgaac cctgtagtaa aacctggtt aataagatca 296640
 tcttagataa tticataatt aatatgaact atatggctaa cctaccaag tctacccttt 296700
 ttcaagggtg taagtaatct tggctccatg tggattgact ctttttctt tctttcctgt 296760
 acaaattact gatgagatgt acactagaat tgccttatag ctgaaatgga aatcagcttt 296820
 agatgaaatt aaatttcttt ctttcaaata ctaaatctgg ctgaaaataa aaagcattaa 296880
 gaaaaaaca attgtgggaa aaccacattt tcttttaata gacttcagat gaggcctttt 296940
 ggggttttta gttgttcttt ttttccttc tacagttttt ctttctcatt tactgtctaa 297000

 tattttcttc tgtttctcac actccaatta tataaagtac cagaatattt ggaaaaagta 297060
 atagtattgc caatatttta tttctatctt ttgctataat tgagaatatg tagcttttaa 297120
 gatgtcaaaa ccaaaatttt atatgttttc aaggattaaa atgctgattc tgccccagt 297180
 tccagttcca aagattaaag gaatcgatcc agatctctc aaggtaacta ataattttat 297240
 ctaaattgta gctagtacta attaacacct gaagactcct gtcatatgtt gaaggttttc 297300
 tgaagctat atatatcaca ttcaattttc ttgtgtctct tctcctggag aaaatttttt 297360

taaatatcttct atttcttaaa aataagaaaa cgtcatatgt atttaaaaag ttacacacta 297420

 atttatgttt ttttataatgt tttgttactg ttgttcttat tgtaaccata attaatctct 297480
 gaacattatt tgctaattca ttttaattatt atgagtttct tttcatagat cttcattttc 297540
 tttctatttt ctaggaagga aaattagagg aggtgaacac aatcttagcc attcatgata 297600
 gctataaacc cgaattccac agtgaatgact cttgggttga atttattgag ctatgatttg 297660
 atgagccaga tgaagagact gaggaatcag acacagacag acttctaagc agtgaccatg 297720
 agaaatcaca tagtaacctg ggggtgaagg atggcgactc tggacgtacc agctgttgtg 297780
 aacctgacat tctgggagact gatttcaatg ccaatgacat acatgagggt acctcagagg 297840

 ttgctcagcc acagagggtta aaaggggaag cagatctctt atgccttgac cagaagaatc 297900
 aaaataactc accttatcat gatgcttgcc ctgctactca gcagcccagt gttatccaag 297960
 cagagaaaaa caaaccacaa ccacttctta ctgaaggagc tgagtcaact caccaagctg 298020
 cccatattca gctaagcaat ccaagttcac tgtcaaacat cgacttttat gccaggtga 298080
 gcgacattac accagcaggt agtgtgttcc tttccccggg ccaaaagaat aaggcaggga 298140
 tgtccaatg tgacatgcac ccggaaatgg tctcactctg ccaagaaaac ttccttatgg 298200
 acaatgccta ctctgtgag gcagatgcca aaaagtgcct cctgtggct cctcacatca 298260

 aggttgaatc acacatacag ccaagcttaa accaagagga catttacatc accacagaaa 298320
 gccttaccac tgctgtctggg aggcctggga caggagaaca tgttccaggt tctgagatgc 298380
 ctgtcccaga ctatactcc attcatatag tacagtcccc acagggcctc atactcaatg 298440
 cgactgcctt gcccttgctt gacaaagagt tttctctatc atgtggctat gtgagcacag 298500
 accaactgaa caaatcatg ccttagcctt tctttggttt ccaagagct acgtatttaa 298560
 tagcaagaa ttgactgggg caataacgtt taagccaaaa caatgtttaa accttttttg 298620
 ggggagtgac aggatggggt atggattcta aaatgccttt tcccaaatg ttgaaatatg 298680

 atgttaaaaa aataagaaga atgcttaatc agatagatat tcctattgtg caatgtaaat 298740
 attttaaaga attgtgtcag actgtttagt agcagtgatt gtcttaatat tgtgggtgtt 298800
 aatttttgat actaagcatt gaatggctat gtttttaatg tatagtaaat cacgcttttt 298860
 gaaaaagcga aaaaatcagg tggcttttgc ggttcaggaa aattgaatgc aaaccatagc 298920
 acaggtcaat tttttgtgt tctttaaata agaaactttt ttatttaaaa aactaaaaac 298980
 tagaggtgag aaatttaaac tataagcaag aaggcaaaaa tagtttgat atgtaaaaca 299040
 tttattttga cataaagttg ataaagattt ttttaataat tagacttcaa gcatggctat 299100

tttatattac actacacact gtgtactgca gttggtatga cccctctaag gagtgtagca 299160
 actacagtct aaagctggtt taatgttttg gccaatgcac ctaaagaaaa acaaaactcgt 299220
 tttttacaaa gcccttttat acctccccag actccttcaa caattctaaa atgattgtag 299280
 taatctgcat tattggaata taatgttttt atctgaattt ttaacaagt atttgtaaat 299340
 ttagaaaact ttaaagcgtt tgcacagatc aacttaccag gcacaaaaag aagtaaaagc 299400
 aaaaaagaaa acctttcttc accaaatctt ggttgatgcc aaaaaaaat acatgctaag 299460
 agaagtagaa atcatagctg gttcacactg accaagatac ttaagtgtg caattgcacg 299520

 cggagtgagt tttttagtc gtgcagatgg tgagagataa gatctatagc ctctgcagcg 299580
 gaatctgttc acacccaact tggttttgct acataattat ccaggaaggg aataaggtac 299640
 aagaagcatt ttgtaagttg aagcaaactg aatgaaatta actgggtaat gaaacaaaga 299700
 gttcaagaaa taagtttttg ttccacagcc tataaccaga cacatactca tttttcatga 299760
 taatgaacag aacatagaca gaagaacaaa ggttttcagt cccacagat aactgaaaat 299820
 tatttaaacc gctaaaagaa actttcttc tactaaatc ttttatagga tttatttaa 299880
 atagcaaaag aagaagtttc atcatttttt acttctctc tgagtggact ggcctcaaag 299940

 caagcattca gaagaaaaag aagcaacctc agtaatttag aaatcatttt gcaatccctt 300000
 aatatcctaa acatcattca tttttgttgt tgttgttgtt gttgagacag agtctcgctc 300060
 tgtcgccagg ctagagtgcg gtggcgcgat ctgactcac tgcaatctcc accteccaca 300120
 ggttcaggcg attccccgtc ctacgcctcc tgagtagctg ggactacagg cagcaccac 300180
 catgccaggc taattttttt gtatttttagc agagacgggg ttccaccatg ttggccagga 300240
 tggctctgat ctctgacct cgtgatccac ccgactcggc ctcccaaagt gctgggatta 300300
 caggtgtaag ccaccgtgcc cagccctaaa catcattctt gagagcattg ggatatctcc 300360

 tgaaaagggtt tatgaaaaag aagaatctca tctcagtga gaatacttct cattttttaa 300420
 aaaagcttaa aactttgaag ttagctttta cttaaatagt atttccatt tatcgagac 300480
 cttttttagg aagcaagctt aatggctgat aattttaaat tctctctctt gcaggaagga 300540
 ctatgaaaag ctagaattga gtgtttaaag ttcaacatgt tatttgtaat agatgtttga 300600
 tagattttct gctactttgc tgctatggtt ttctcaaga gctacataat ttagtttcat 300660
 ataaagtatc atcagttag aacctaatc aattcaaagc tgtgtgttg gaagactatc 300720
 ttactatttc acaacagcct gacaacattt ctatagcaa aaatagctaa atacctcaat 300780

 cagtctcaga atgtcatttt ggtacttttg tgccacata agccattatt cactagtatg 300840
 actagtgtg tctggcagtt tatatttaac tctctttatg tctgtggatt ttttcttca 300900
 aagtttaata aattttttt cttggattcc tgatagtgtg cttctgttat caaacaccaa 300960

cataaaaatg atctaaacca ctctgtatac tgtgaattat cattgtaagg agagcttagc	301020
accactggat caaatacatc agcattgggt atggagattt ttatgtgctg agatatagag	301080
agggaacat atcccccttc ccttattttt tgagaagaca aaagcccaac tcagaaatat	301140
cccactggct tggccctccc cttaggctgt gactcccat aggcaaaggt tcatagagct	301200
gtgtatttga tgcacatgg aaaataaatg acatgggtgt tggatgaggg agagtatat	301260
gtgagcatta tctttacatt tccagcttga gcatgttgtc tggaaggaag gaaagcagct	301320
cttcctctgc cattcaccca ttggcctaag tcagtttatt ggactagctg cttgttatca	301380
tgggaatcag ctaataagtc aggccttggga ggaaggctga ttaggtaagt tgtgtaggag	301440
cctgagagag ccatgaagtt tagattccia cagcaggagg caggatgcag gtgaggtagc	301500
tgctgaacc taggctcctg agcaggcact ggattctgag atgtaggaat ctggtgagga	301560
cattgataaa cctactaac aatgacgtat tgcttcagca agtcaaatgc aaagtgccac	301620
aactttttat aatactcaag tgttatgtta aaaaaaaaa atgtcttcac ctgctgccct	301680
ctgccctgtg agcagccatt acctgaaaga accatggagt gaagcctcag ggcttcttca	301740
tatagatgct ttaagatatg aggagtacag ggaaaagaaa gcctgcctac ttccatggat	301800
tgaaataaca caattctatt tcagaagatt aatggtgtgt tgaaaatggc tacacacatc	301860
tttcagcatt tcaatttctc aaagtttcta ctaacacttt attcaagtgc tataatat	301920
acatatttac atatttgtat accaaaatat gtcttgttat gtgcttggtt tagggttaaga	301980
aatagtgacc agaaaaacca gaagtactt aaatctaac ttttagttt ggaatccaag	302040
atcccacata atttgcccca gtctcctttg agagttttaa atttaagacc tagatgtaaa	302100
gggcacagct tcigaataag aatttgatgt ttggttaaca ttcaaactct attgctgtgg	302160
aaatctaag agcatatgat gtcagctatg ttacacggga aacattgctc atagttttaa	302220
tgatctctga ctgataaatg acatctggat agggagaaac tataaccacc tggagataag	302280
ttatactttg gacttgagt tagtgacttg taattaagca tttccctat agaaactctg	302340
gaagctatgt ttctggagat gtaacaagag taactggctc cagtgaggca tagagcttct	302400
aagcctggga gactccttta cctgcccaat accttctctg aatctgagct gccagttgta	302460
ggaggagagg aaggaaaaga ctttctggat agctatataa acagctgttt agattgcttc	302520
atgcactgtt atcattactg tgactctaaa gcagaaagcc tgatgctgta tcccttctgt	302580
cctacatccc tcigagtaga ctggaaccaa gtatggtgaa tctggggaat gtgtggttga	302640
gcctaagaag atccccctgc atatgtagca aaagacactt gccatttctt gaacaaagtt	302700
tgtgctttcc catctctatg ttcttgggtca tgccctctcc ttcaactaaa aagctcccac	302760
ttaccaaccc tgctgtcaa gattcccttc atccttcatt gccagctct aatgcctcct	302820

tcacgaactc tcctctgatt cccaccatcc aatcagtgat tttttcttct gaacatgtt 302880

taatggtgtt tatcacatta ctttggtagc tcacctgaca aacggctagt atagatttac 302940

cagtatgtac gctggtgaat atctatctcc aaaatgccct tgaatggata attttgtggt 303000

<210> 3

<211> 4414

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 3

ccgcgctctc tgatcagagg cgaagctcgg aggtcctaca ggtatggatc tctggcagct 60

gctgttgacc ttggcactgg caggatcaag tgatgctttt tctggaagtg aggccacagc 120

agctatcctt agcagagcac cctggagtct gcaaagtgtt aatccaggcc taaagacaaa 180

ttcttctaag gaggcctaaat tcaccaagtg ccgttcacct gagcgagaga ctttttcatg 240

ccactggaca gatgaggttc atcatggtac aaagaaccta ggaccatac agctgttcta 300

taccagaagg aacactcaag aatggactca agaatggaaa gaatgccctg attatgtttc 360

tgctggggaa aacagctgtt actttaattc atcgtttacc tccatctgga taccttattg 420

tatcaagcta actagcaatg gtggtacagt ggatgaaaag tgtttctctg ttgatgaaat 480

agtgcaacca gatccacca ttgccctcaa ctggacttta ctgaactca gtttaactgg 540

gattcatgca gatatccaag tgagatggga agcaccacgc aatgcagata ttcagaaagg 600

atggatggtt ctggagtatg aacttcaata caaagaagta aatgaaacta aatggaaaat 660

gatggaccct atattgacaa catcagttcc agtgtactca ttgaaagtgg ataaggaata 720

tgaagtgcgt gtgagatcca aacaacgaaa ctctggaaat tatggcagat tcagtgaggt 780

gctctatgta acacttcctc agatgagcca atttacctgt gaagaagatt tctactttcc 840

atggctctta attattatct ttggaatatt tgggctaaca gtgatgctat ttgtattctt 900

attttctaaa cagcaaagga ttaaaatgct gattctgccc ccagtccag ttccaaagat 960

taaaggaatc gatccagatc tcctcaagga aggaaaatta gaggaggtga acacaatctt 1020

agccattcat gatagctata aaccgaatt ccacagtatg gactcttggg ttgaatttat 1080

tgagctagat attgatgagc cagatgaaaa gactgaggaa tcagacacag acagacttct 1140

aagcagtac catgagaaat cacatagtaa cctaggggtg aaggatggcg actctggacg 1200

taccagctgt tgtgaacctg acattctgga gactgatttc aatgccaatg acatacatga 1260

gggtacctca gaggttgcct agccacagag gttaaaaggg gaagcagatc tcttatgcct 1320

tgaccagaag aatcaaaata actcacctta tcattgatgt tgccttgcta ctacagagcc 1380

cagtgttatt caagcagaga aaaacaaacc acaaccactt cctactgaag gagctgagtc 1440
aactcacaa gctgcccata ttacagtaag caatccaagt tcactgtcaa acatcgactt 1500

ttatgccag gtgagcgaca ttacaccagc aggtagtgtg gtcctttccc cgggccaaaa 1560
gaataaggca gggatgtccc aatgtgacat gcacccggaa atggctcac tctgccaaga 1620
aaacttcctt atggacaatg cctacttctg tgaggcagat gccaaaaagt gcatccctgt 1680
ggctcctcac atcaagggtg aatcacacat acagccaagc ttaaaccaag aggacattta 1740
catcaccaca gaaagcctta ccactgtctg tgggaggcct gggacaggag aacatgttcc 1800
aggttctgag atgcctgtcc cagactatac ctccattcat atagtacagt cccacaggg 1860
cctcatactc aatgcgactg ccttgccctt gctgacaaa gagtttctct catcatgtgg 1920

ctatgtgagc acagaccaac tgaacaaaat catgccttag cttttctttg gtttcccaag 1980
agctacgtat ttaatagcaa agaattgact ggggcaataa cgtttaagcc aaaacaatgt 2040
ttaaaccctt ttggggggag tgacaggatg gggataggat tctaaaatgc cttttccaa 2100
aatgttgaaa tatgatgtta aaaaaataag aagaatgctt aatcagatag atattcctat 2160
tgtgcaatgt aaatatctta aagaattgtg tcagactgtt tagtagcagt gattgtctta 2220
atattgtggg tgtaatttt tgatactaag cattgaatgg ctatgttttt aatgtatagt 2280
aaatcacgct ttttgaaaaa gcgaaaaaat caggtggctt ttgcggttca ggaaaattga 2340

atgcaaacca tagcacagc taattttttg ttgtttctta aataagaaac ttttttattt 2400
aaaaaactaa aaactagagg tgagaaattt aaactataag caagaaggca aaaatagttt 2460
ggatatgtaa aacatttact ttgacataaa gttgataaag attttttaat aatttagact 2520
tcaagcatgg ctattttata ttacactaca cactgtgtac tgcagttagt atgaccctc 2580
taaggagtgt agcaactaca gtctaaagct ggtttaatgt tttggccaat gcacctaaag 2640
aaaaacaaac tcgtttttta caaagccctt ttatacctcc ccagactcct tcaacaattc 2700
taaatgatt gtagtaatct gcattattgg aatataattg ttttatctga atttttaaac 2760

aagtatttgt taatttagaa aactttaaag cgtttgcaca gatcaactta ccaggcacca 2820
aaagaagtaa aagcaaaaaa gaaaaccttt cttcacaaa tcttggttga tgccaaaaaa 2880
aaatacatgc taagagaagt agaaatcata gctggttcac actgaccaag atacttaagt 2940
gctgcaattg cagcggaggt gagtttttta gtgcgtgcag atggtgagag ataagatcta 3000
tagcctctgc agcggaatct gttcacaccc aacttggttt tgctacataa ttatccagga 3060
agggaataag gtacaagaag catthtgtta gttgaagcaa atcgaatgaa attaaactggg 3120

taatgaaca aagagttcaa gaaataagtt ttgtttcac agcctataac cagacacata 3180

 ctcatTTTT atgataatga acagaacata gacagaagaa acaaggTTTT cagtccccac 3240
 agataactga aaattattta aaccgctaaa agaaactttc tttctcacta aatcttttat 3300
 aggatttatt taaaatagca aaagaagaag ttcatcatt ttttacttcc tctctgagtg 3360
 gactggcctc aaagcaagca ttcagaagaa aaagaagcaa cctcagtaat ttagaaatca 3420
 ttttgcaatc ccttaatatc ctaaacaatca ttcatttttg ttgttgttgt tgttgttgag 3480
 acagagtctc gctctgtcgc caggctagag tgcggtggcg cgatcttgac tcaactgcaat 3540
 ctccacctcc cacaggttca ggcgattccc gtgcctcagc ctctgagta gctgggacta 3600

 caggcacgca ccacatgcc aggctaattt ttttgatatt tagcagagac ggggtttcac 3660
 catgttgccc aggatggctc cgagtctcct gacctcgtga tccacccgac tcggcctccc 3720
 aaagtgtgg gattacaggt gtaagccacc gtgccagcc ctaaacaatca tcttgagag 3780
 cattgggata tctcctgaaa aggtttatga aaaagaagaa tctcatctca gtgaagaata 3840
 cttctcattt tttaaaaaag cttaaaactt tgaagttagc tttacttaa atagtatttc 3900
 ccatttatcg cagacctttt tttaggaagca agcttaatgg ctgataattt taaattctct 3960
 ctcttgagg aaggactatg aaaagctaga attgagtgtt taaagttcaa catgttattt 4020

 gtaatagatg ttgatagat tttctgtac ttgtgtgta tggttttctc caagagctac 4080
 ataatttagt ttcatataaa gtatcatcag ttagaacct aattcaattc aaagctgtgt 4140
 gtttggaaga ctatcttact atttcacaac agcctgacaa catttctata gccaaaaata 4200
 gctaaatacc tcaatcagtc tcagaatgtc attttgttac tttggtggcc acataagcca 4260
 ttattcacta gtatgactag ttgtgtctgg cagtttatat ttaactctct ttatgtctgt 4320
 ggattttttc ctcaaagtt taataaattt attttcttgg attcctgata atgtgtctct 4380
 gttatcaaac accaacataa aaatgatcta aacc 4414

 <210> 4
 <211> 459
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <220><221> misc_feature
 <222> (342)..(342)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 4
 tgtaatacga ctactatagg gcggccgcga attcggcacg agcggcggcg gcggcagcgg 60

cagcagcggc tgctacagtg gcggtggcgg cggcggctgc tgctgagccc gggcggcggc 120
 ggggaccccc ggctggggcc acgcggggccg gaggccccgg caccattggc cccagcgcag 180
 acgcgaacct gcgctctctg atcagaggcg aagctcggag gtcctacagg tatggatctc 240
 tggcagctgc tgitgacctt ggcactggca ggatcaagtg atgctttttc tggaaagtgag 300

gccacagcag ctatccttag cagagcacct tggagtctgc anagtgttaa tccaggccta 360
 aagacaaatt cttctaagga gcctaaattc accaagtgcc gttcacctga gcgagagaac 420
 ttttcatgcc actggacaga tgaagttcat catgttaca 459

<210> 5
 <211> 569
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <220><221> misc_feature
 <222> (148)..(148)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 5

gttttgtgcg ggccgcagcc gcacgttggc accgatggaa ctggggtcag tagagtgaca 60
 gccaccagtc cgcatgaact ggggtcctac aggtatggat ctctggcagc tgctgttgac 120

cttggcactg gcaggatcaa gtgatgcntt tttctggaag tgaggccaca gcagctatcc 180
 ttagcagagc accctggagt ctgcaaagtg ttaatccagg cctaaagaca agatggggtc 240
 catgctcaca tatcaagaaa atggagtctt acatgcaagc ctaatgcaga gtagagaagc 300
 tcaccaactt gaaggaagca tgaatgaaat tacaaggaaa tctagcttag aaaaattaac 360
 cctgtagctt ggtttttcca ctctttgtc ttggcaaaag gatcttacgg gaaaactgga 420
 gcttagagaa cttatgtaac attactagca agttgcacag ctgggattca aactgaaatc 480
 cagctagctt caaagactgt gttctttctg ctgctgcata ctaccctac ctaccaaggc 540

tctgagatta gaaagcagga tgggtgtgt 569

<210> 6
 <211> 421
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <400> 6

gcgcgtgaac acagcgcgca gagcgcgagg tcttttgccg gtttgtgcgg gccgcagccg 60
 cacttggca ccgatggaac tggggtcagt agagtgcag ccaccagtcc gcatgaactg 120

ggttaaaatg agcaacttct ttaaccagaa ctgaccttga agacaaatgg ctaaaataaa 180
 acatttgctg aattcactgg gcgcatctta caagtaattt ttggattctg cattgactac 240
 ctacaagtgc ctcttgggtg caagtccaca ggcaagattt gttctgcaaa tcttccatga 300

 ccaaggtcac ctctttggat tggcagaccc agggagtcca tattgggaag ataaattcac 360
 acttcacccc ttgttgagat ctccagcctt gctcctctga taaccaggtc ctacaggtat 420
 g 421
 <210> 7
 <211> 434
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <400> 7
 tgagatctcc atccagcctt gctcctctga taaccagttt ttggcatctc agatgaggaa 60
 gagtgatggg cgacagggtga tggtgacaac tattaataag atctgaaagt aaacagtctc 120
 atgaaagggtg gccaggagag ggcagtcacc ttttatcagg agcacagact gaatttgcaa 180

 agggctctac aggtatggat ctctggcagc tgctgttgac cttggcactg gcaggatcaa 240
 gtgatgcttt tcttggaaagt gaggtcttga aatacctact tccaagagaa cgaaatttat 300
 tcaagaaatg ttggatggaa attgaagagt gagcttggaa acgagacaca gagtggcagg 360
 agcccagacc aacctgttta tgaaagatgc ctttgcccat agagggaaaa atacacctta 420
 aaacctcaaa aaaa 434
 <210> 8
 <211> 2177
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <400> 8
 cgaagctcgg aggtcctaca ggtatggatc tctggcagct gctgttgacc ttggcactgg 60

 caggatcaag tgatgctttt tctggaagtg aggccacagc agctatcctt agcagagcac 120
 cctggagtct gcaaagtgtt aatccaggcc taaagacaag aacactcaag aatggactca 180
 agaatggaaa gaatgccttg attatgtttc tgctggggaa aacagctgtt actttaattc 240
 atcgtttacc tccatctgga tacctatttg tatcaagcta actagcaatg gtggtacagt 300
 ggatgaaaag tgtttctctg ttgatgaaat agtgaacca gatccacca ttgccctcaa 360
 ctggacttta ctgaacgtca gtttaactgg gattcatgca gatatccaag tgagatggga 420

agcaccacgc aatgcagata ttcagaaagg gtggatgggt ctggagtatg aacttcaata 480

 caaagaagta aatgaaacta aatggaaaat gatggaccct atattgacaa catcagttcc 540
 agtgtactca ttgaaagtgg ataaggaata tgaagtgcgt gtgagatcca aacaacgaaa 600
 ctctggaaat tatggcgagt tcagtgaggt gctctatgta acacttcctc agatgagcca 660
 atttacctgt gaagaagatt tctactttcc atggctctta attattatct ttggaatatt 720
 tgggctaaca gtgatgctat ttgtattctt attttctaaa cagcaaagga ttaaaatgct 780
 gattctgccc ccagttccag ttccaaagat taaaggaatc gatccagatc tcctcaagga 840
 aggaaaatta gaggaggtga acacaatctt agccattcat gatagctata aacccgaatt 900

 ccacagtgat gactcttggg ttgaatttat tgagctagat attgatgagc cagatgaaaa 960
 gactgaggaa tcagacacag acagacttct aagcagtgac catgagaaat cacatagtaa 1020
 cctaggggtg aaggatggcg actctggacg taccagctgt tgtgaacctg acattctgga 1080
 gactgatttc aatgccaatg acatacatga gggtaacctc gaggttgctc agccacagag 1140
 gttaaaaggg gaagcagatc tcttatgcct tgaccagaag aatcaaaaata actcacctta 1200
 tcatgatgct tgcctgcta ctacagagcc cagtgttata caagcagaga aaaacaaacc 1260
 acaaccactt cctactgaag gagctgagtc aactcacaa gctgcccata ttcagctaag 1320

 caatccaagt tcaactgtcaa acatcgactt ttatgcccag gtgagcgaca ttacaccagc 1380
 aggtagtgtg gtcttttccc cgggccaaaa gaataaggca gggatgtccc aatgtgacat 1440
 gcaccgggaa atggtctcac tctgccaaga aaacttcctt atggacaatg cctacttctg 1500
 tgaggcagat gccaaaaagt gcctccctgt ggtcctcac atcaaggttg aatcacacat 1560
 acagccaagc ttaaaccaag aggacattta catcaccaca gaaagcctta cactgctgc 1620
 tgggaggcct gggacaggag aacatgttcc aggttctgag atgcctgtcc cagactatac 1680
 ctccattcat atagtacagt cccacaggg cctcatactc aatgcgactg cttgcccctt 1740

 gcctgacaaa gagtttctct catcatgtgg ctatgtgagc acagaccaac tgaacaaaat 1800
 catgccttag cttttcttg gtttcccaag agctacgtat ttaatagcaa agaattgact 1860
 ggggcaataa cgtttaagcc aaaacaatgt ttaaaccttt tttgggggag tgacaggatg 1920
 gggtatggat tctaaaatgc cttttccca aatgttgaaa tatgatgtta aaaaaataag 1980
 aagaatgctt aatcagatag atattcctat tgtcaatgt aaatatatta agaattgtg 2040
 tcagactgtt tagtagcagt gattgtctta atattgtggg tgttaatttt tgatactaag 2100
 cattgaatga ctatgttttt aatgtatagi aaatcacgct ttttgaaaaa gcgaaaaaat 2160

caggtggctt ttgcggt 2177

<210> 9

<211> 4529

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 9

ggagagactg gggaggtcga gctgtgcgcg tggacacagc gcgcagagcg cgcggctctt 60

tgcgcgtttg tgcgggccgc agccgcacgt tggcaccgat ggaactgggg tcagtagagt 120

gacagccacc agtccgcatg aactggggtc ctacaggtat ggatctctgg cagctgctgt 180

tgaccttggc actggcagga tcaagtgatg ctttttctgg aagtgaggcc acagcagcta 240

tccttagcag agcaccctgg agtctgcaaa gtgttaatcc aggcctaaag acaaattctt 300

ctaaggagcc taaattcacc aagtgccgtt cacctgagcg agagactttt tcatgccact 360

ggacagatga ggttcatcat ggtacaaaga acctaggacc catacagctg ttctatacca 420

gaaggaacac tcaagaatgg actcaagaat ggaaagaatg ccctgattat gtttctgctg 480

gggaaaacag ctgttacttt aattcatcgt ttacctccat ctggatacct tattgtatca 540

agctaactag caatggtggt acagtggatg aaaagtgttt ctctgttgat gaaatagtgc 600

aaccagatcc acccattgcc ctcaactgga ctttactgaa cgtcagttta actgggattc 660

atgcagatat ccaagtgaga tgggaagcac cagcaatgc agatattcag aaaggatgga 720

tggttctgga gtatgaactt caatacaaag aagtaaatga aactaaatgg aaaatgatgg 780

accctatatt gacaacatca gttccagtgt actcattgaa agtggataag gaatatgaag 840

tgcgtgtgag atccaaacaa cgaaactctg gaaattatgg cgagttcagt gaggtgctct 900

atgtaacact tctcagatg agccaattta catgtgaaga agatttctac ttccatggc 960

tcttaattat tatctttgga atatttgggc taacagtgat gctatttgta ttcttatttt 1020

ctaaacagca aaggattaaa atgctgattc tgccccagc tccagttcca aagattaaag 1080

gaatcgatcc agatctcctc aaggaaggaa aattagagga ggtgaacaca atcttagcca 1140

ttcatgatag ctataaaccc gaattccaca gtgatgactc ttgggttgaa tttattgagc 1200

tagatattga tgagccagat gaaaagactg aggaatcaga cacagacaga cttctaagca 1260

gtgaccatga gaaatcacat agtaacctag gggatgaagga tggcgactct ggacgtacca 1320

gctgtttgta acctgacatt ctggagactg atttcaatgc caatgacata catgagggta 1380

cctcagaggt tgctcagcca cagagggtta aaggggaagc agatctctta tgccttgacc 1440

agaagaatca aaataactca cttatcatg atgcttgccc tgctactcag cagcccagtg 1500

ttatccaagc agagaaaaac aaaccacaac cacttcctac tgaaggagct gagtcaactc	1560
accaagctgc ccatattcag ctaagcaatc caagttcact gtcaaacatc gacttttatg	1620
cccaggtgag cgacattaca ccagcaggta gtgtggtcct tteccccggc caaaagaata	1680
aggcagggat gtcccaatgt gacatgcacc cggaaatggt ctactctgc caagaaaact	1740
tccttatgga caatgcctac ttctgtgagg cagatgcca aaagtgcac cctgtggctc	1800
ctcacatcaa ggttgaatca cacatacagc caagcttaaa ccaagaggac atttacatca	1860
ccacagaaag ccttaccact gctgctggga ggcttgggac aggagaacat gttccagggt	1920
ctgagatgcc tgtcccagac tatacctcca ttcatatagt acagtccca cagggcctca	1980
tactcaatgc gactgccttg cccttgccig acaaagagtt tctctcatca tgtggctatg	2040
tgagcacaga ccaactgaac aaaatcatgc cttagccttt ctttggtttc ccaagagcta	2100
cgtatttaat agcaaagaat tgactggggc aataacgttt aagccaaaac aatgtttaaa	2160
ccttttttgg gggagtgaca ggatggggta tggattctaa aatgcctttt cccaaaatgt	2220
tgaaatatga tgttaaaaaa ataagaagaa tgcttaatca gatagatatt cctattgtgc	2280
aatgtaaata ttttaaaaga ttgtgtcaga ctgttttagta gcagtgattg tcttaatat	2340
gtgggtgtta atttttgata ctaagcattg aatggctatg tttttaatgt atagtaaatc	2400
acgctttttg aaaaagcgaa aaaatcaggt ggcttttgcg gttcaggaaa attgaatgca	2460
aaccatagca caggctaatt tttgttgtt tcttaataa gaaacttttt tatttaaaaa	2520
actaaaaact agaggtgaga aatttaaact ataagcaaga aggcaaaaat agtttggata	2580
tgtaaaacat ttattttgac ataaagtga taaagatttt ttaataattt agacttcaag	2640
catggctatt ttatattaca ctacacactg tgtactgcag ttggtatgac ccctctaagg	2700
agtgtagcaa ctacagtcta aagctggttt aatgttttgg ccaatgcacc taaagaaaaa	2760
caaactcgtt ttttacaag cccttttata cctcccaga ctcttcaac aattctaaaa	2820
tgattgtagt aatctgcatt attggaatat aattgtttta tctgaatttt taaacaagta	2880
tttgttaatt tagaaaactt taaagcgttt gcacagatca acttaccagg caccaaaaga	2940
agtaaaagca aaaaagaaaa cttttcttca ccaaatcttg gttgatgcca aaaaaaata	3000
catgctaaga gaagtagaaa tcatagctgg ttcacactga ccaagatact taagtgtgc	3060
aattgcacgc ggagtgaatt ttttagtcg tgcagatggt gagagataag atctatagcc	3120
tctgcagcgg aatctgttca cacccaactt ggttttgcta cataattatc caggaaggga	3180
ataaggtaca agaagcattt tgtaagtga agcaaatcga atgaaattaa ctgggtaatg	3240

aaacaaagag ttcaagaaat aagtttttgt ttcacagcct ataaccagac acatactcat	3300
ttttcatgat aatgaacaga acatagacag aagaaacaag gttttcagtc cccacagata	3360
actgaaaatt atttaaaccg ctaaaagaaa ctttctttct cactaaatct tttataggat	3420
ttatttataa tagcaaaaga agaagtttca tcatttttta cttcctctct gagtggactg	3480
gcctcaaagc aagcattcag aagaaaaaga agcaacctca gtaatttaga aatcattttg	3540
caatccctta atalcctaaa catcattcat ttttgttgtt gtttgttgtt ttgagacaga	3600
gtctcgctct gtcgccaggc tagagtgcgg tggcgcgac ttgactcact gcaatctcca	3660
cctccacag gttcaggcga ttcccggtgcc tcagcctcct gagtagctgg gactacaggc	3720
acgcaccacc atgccaggct aatttttttg tattttagca gagacggggt ttcacatgt	3780
tggccaggat ggtctcgatc tcctgacctc gtgatccacc cgactcggcc tcccaaagtg	3840
ctgggattac aggtgtaagc caccgtgccc agccctaaac atcattcttg agagcattgg	3900
gatatctcct gaaaaggttt atgaaaaaga agaattctcat ctgagtgaag aatacttctc	3960
attttttaaa aaagcttaaa actttgaagt tagctttaac ttaaatagta tttccattt	4020
atcgagacc ttttttagga agcaagctta atggctgata attttaaatt ctctctcttg	4080
caggaaggac tatgaaaagc tagaattgag tgtttaaagt tcaacatgtt atttgaata	4140
gatgtttgat agattttctg ctactttgct gctatggttt tctccaagag ctacataatt	4200
tagtttcata taaagtatca tcagtgtaga acctaattca attcaaagct gtgtgtttgg	4260
aagactatct tactatttca caacagcctg acaacatttc tatagccaaa aatagctaaa	4320
tacctcaatc agtctcagaa tgtcattttg gtacttttgt ggccacataa gccattattc	4380
actagtatga ctagtgtgt ctggcagttt atatttaact ctctttatgt ctgtggattt	4440
tttccttcaa agtttaataa atttattttc ttggattcct gatagtgtgc ttctgttacc	4500
aaacaccaac ataaaaatga tctaaacca	4529
<210> 10	
<211> 4814	
<212> DNA	
<213> homo sapien	
<400> 10	
ggagagactg gggaggtcga gctgtgcgcg tggacacagc gcgcagagcg cgcggtcttt	60
tgcgcgtttg tgcgggccgc agccgcacgt tggcaccgat ggaactgggg tcagtagagt	120
gacagccacc agtccgcatg aactgggtta aatgagcaa cttctttaac cagaactgac	180
cttgaagaca aatggctaaa ataaaacatt tctgaattc actgggcgca tcttacaagt	240

aatttttggga ttctgcattg actacctaca agtgccttct ggggtgcaagt ccacaggcaa 300

gatttgttct gcaaatcttc catgaccaag gtcacctctt tggattggca gaccagggga 360
gtccatattg ggaagataaa ttcacacttc accccttggt gagatctcca gccttgctcc 420
tctgataacc aggtcctaca ggtatggatc tctggcagct gctgttgacc ttggcactgg 480
caggatcaag tgatgctttt tctggaagtg aggccacagc agctatcctt agcagagcac 540
cctggagtct gcaaagtgtt aatccaggcc taaagacaaa ttcttctaag gaggcctaat 600
tcaccaagtg ccgttcacct gagcgagaga ctttttcatg ccactggaca gatgaggttc 660
atcatggtac aaagaaccta ggaccatac agctgttcta taccagaagg aacactcaag 720

aatggactca agaattgaaa gaatgccctg attatgtttc tgctggggaa aacagctgtt 780
actttaattc atcgtttacc tccatctgga taccttattg tatcaagcta actagcaatg 840
gtggtacagt ggatgaaaaa tgtttctctg ttgatgaaat agtgcaacca gatccacca 900
ttgccctcaa ctggacttta ctgaacgtca gtttaactgg gattcatgca gatatccaag 960
tgagatggga agcaccacgc aatgcagata ttcagaaagg atggatggtt ctggagtatg 1020
aacttcaata caaagaagta aatgaaacta aatggaaaat gatggacct atattgacaa 1080
catcagttcc agtgtactca ttgaaagtgg ataaggaata tgaagtgcgt gtgagatcca 1140

aacaacgaaa ctctggaaat tatggcgagt tcagtgaggt gctctatgta acacttcctc 1200
agatgagcca atttacctgt gaagaagatt tctactttcc atggctctta attattatct 1260
ttggaatatt tgggctaaca gtgatgctat ttgtattctt attttctaaa cagcaaagga 1320
ttaaaatgct gattctgccc ccagttccag ttccaaagat taaaggaatc gatccagatc 1380
tcctcaagga aggaaaatta gaggagggtga acacaatctt agccattcat gatagctata 1440
aaccgaatt ccacagtgat gactcttggg ttgaatttat tgagctagat attgatgagc 1500
cagatgaaaa gactgaggaa tcagacacag acagacttct aagcagtgac catgagaaat 1560

cacatagtaa cctaggggtg aaggatggcg actctggacg taccagctgt tgtgaacctg 1620
acattctgga gactgatttc aatgccaatg acatacatga gggtaacctc gaggttgctc 1680
agccacagag gttaaaaggg gaagcagatc tcttatgcct tgaccagaag aatcaaaata 1740
actcacctta tcatgatgct tgccctgcta ctgagcagcc cagtgttatc caagcagaga 1800
aaaacaaacc acaaccactt cctactgaag gagctgagtc aactcacaa gctgcccata 1860
ttcagctaag caatccaagt tcactgtcaa acatcgactt ttatgcccag gtgagcgaca 1920
ttacaccagc aggtagtgtg gtcctttccc cgggccaaaa gaataaggca gggatgtccc 1980

aatgtgacat gcacccggaa atggctctcac tctgccaaga aaacttcctt atggacaatg	2040
cctacttctg tgaggcagat gccaaaaagt gcatccctgt ggctcctcac atcaaggttg	2100
aatcacacat acagccaagc ttaaaccaag aggacattta catcaccaca gaaagcctta	2160
ccactgctgc tgggaggcct gggacaggag aacatgttcc aggttctgag atgcctgtcc	2220
cagactatac ctccattcat atagtacagt cccacaggg cctcatactc aatgcgactg	2280
ccttgcctt gcctgacaaa gagtttctct catcatgtgg ctatgtgagc acagaccaac	2340
tgaacaaaat catgccttag cctttctttg gtttccaag agctacgtat ttaatagcaa	2400
agaattgact ggggcaataa cgtttaagcc aaaacaatgt ttaaaccttt ttgggggag	2460
tgacaggatg gggatggat tctaaatgc cttttccaa aatgttgaaa tatgatgta	2520
aaaaataag aagaatgctt aatcagatag atattcctat tgtgcaatgt aaatatatta	2580
aagaattgtg tcagactgtt tagtagcagt gattgtctta atattgtggg tgtaatttt	2640
tgatactaag cattgaatgg ctatgttttt aatgtatagt aaatcacgt ttttgaaaaa	2700
gcgaaaaat caggtggctt ttgcggttca ggaaaattga atgcaaacca tagcacaggc	2760
taatttttg ttgtttctta aataagaaac tttttatatt aaaaaactaa aaactagagg	2820
tgagaaattt aaactataag caagaaggca aaaatagttt ggatatgtaa aacatttatt	2880
ttgacataaa gttgataaag attttttaat aatttagact tcaagcatgg ctattttata	2940
ttactactaca cactgtgtac tgcagttggt atgacccctc taaggagtgt agcaactaca	3000
gtctaaagct ggtttaatgt ttggccaat gcacctaaag aaaaacaaac tcgtttttta	3060
caaagccctt ttatacctcc ccagactcct tcaacaattc taaaatgatt gtagtaatct	3120
gcattattgg aatataattg ttttatctga atttttaaac aagtatttgt taatttagaa	3180
aactttaaag cgtttgcaca gatcaactta ccaggcacca aaagaagtaa aagcaaaaaa	3240
gaaaaccttt cttcaccaaa tcttggttga tgccaaaaaa aaatacatgc taagagaagt	3300
agaaatcata gctgggtcac actgaccaag atacttaagt gctgcaattg cacgcggagt	3360
gagtttttta gtgcgtgcag atgggtgagag ataagatcta tagcctctgc agcggaatct	3420
gttcacaccc aacttggttt tgctacataa ttatccagga agggaataag gtacaagaag	3480
cattttgtaa gttgaagcaa atcgaatgaa attaactggg taatgaaaca aagagttcaa	3540
gaaataagtt tttgtttcac agcctataac cagacacata ctcatTTTTT atgataatga	3600
acagaacata gacagaagaa acaaggTTTT cagtccccac agataactga aaattattta	3660
aaccgctaaa agaaactttc tttctcacta aatcttttat aggatttatt taaaatagca	3720
aaagaagaag tttcatcatt ttttacttcc tctctgagtg gactggcctc aaagcaagca	3780
ttcagaagaa aaagaagcaa cctcagtaat ttagaaatca ttttgcaatc ccttaatatc	3840

ctaaacaatca ttcatTTTTg ttgtttgtgt tgtttgtgag acagagtctc gctctgtcgc 3900
 caggctagag tgcggtggcg cgatcttgac tcaactgcaat ctccacctcc cacaggttca 3960
 ggcgattccc gtgcctcagc ctctgagta gctgggacta caggcacgca ccacatgcc 4020
 aggctaattt ttttgtattt tagcagagac ggggtttcac catgttggcc aggatggtct 4080

 cgatctctg accctgtgat ccaccgact cggcctccca aagtgtggg attacaggtg 4140
 taagccaccg tgcccagccc taaacatcat tcttgagagc attgggatat ctctgaaaa 4200
 ggtttatgaa aaagaagaat ctcatctcag tgaagaatac ttctcatTTT ttaaaaaagc 4260
 ttaaaacttt gaagttagct ttaacttaaa tagtatttcc catttatcgc agacctttt 4320
 taggaagcaa gcctaattggc tgataatttt aaattctctc tcttcagga aggactatga 4380
 aaagctagaa ttgagtgttt aaagtcaac atgttatttg taatagatgt ttgatagatt 4440
 ttctgtact ttgtgctat ggTTTTctcc aagagctaca taatttagtt tcatataaag 4500

 tatcatcagt gtagaaccta attcaattca aagctgtgtg tttggaagac tatcttacta 4560
 ttccacaaca gcctgacaac atttctatag ccaaaaatag ctaaatacct caatcagtct 4620
 cagaatgtca ttttggfact ttgggtggcca cataagccat tattcactag tatgactagt 4680
 tgtgtctggc agtttatatt taactctctt tatgtctgtg gattttttcc ttcaaagttt 4740
 aataaattta ttttcttga ttctgatag tgtgtctctg ttatcaaaca ccaacataaa 4800
 aatgatctaa acca 4814

 <210> 11
 <211> 4522
 <212> DNA
 <213> homo sapien

 <400> 11
 gcctgtctgt ttgtgccgcc aggagacctt ggaagggaca gagaaagagc tggggttttg 60
 ccatgttgcc caggctgac tccaacacct gggatcaagc agtctgccca ccttgccctc 120
 ccaaagtgt gaaattacag gtctacagg tatggatctc tggcagctgc tgttgacctt 180
 ggcaactggca ggatcaagt atgctttttc tggaagtgtg gccacagcag ctatccttag 240
 cagagcacc tggagtctgc aaagtgttaa tccaggccta aagacaaatt ctctaaagga 300
 gcctaaattc accaagtgcc gttcacctga gcgagagact tttcatgcc actggacaga 360
 tgaggttcat catggtacaa agaacctagg acccatacag ctgttctata ccagaaggaa 420

 cactcaagaa tggactcaag aatggaaaga atgccctgat tatgtttctg ctggggaaaa 480
 cagctgttac ttaattcat cgtttacctc catctggata ccttattgta tcaagctaac 540

tagcaatggt ggtacagtgg atgaaaagtg tttctctgtt gatgaaatag tgcaaccaga	600
tccaccatt gccctcaact ggactttact gaacgtcagt ttaactggga ttcattgcaga	660
tatccaagt agatgggaag caccacgcaa tgcagatatt cagaaaggat ggatggttct	720
ggagtatgaa cticaatata aagaagtaaa tgaactaaa tggaaaatga tggaccctat	780
attgacaaca tcagttccag tgtactcatt gaaagtggat aaggaatatg aagtgcgtgt	840
gagatccaaa caacgaaact ctggaaatta tggcgagtgc agtgagggtgc tctatgtaac	900
acttctcag atgagccaat ttacatgtga agaagatttc tactttccat ggctcttaac	960
tattatcttt ggaatatttg ggctaacagt gatgctatct gtattcttat tttctaaaca	1020
gcaaaggatt aaaatgctga ttctgcccc agttccagtt ccaaagatta aaggaatcga	1080
tccagatctc ctcaaggaag gaaaattaga ggagggtgaac acaatcttag ccattcatga	1140
tagctataaa cccgaattcc acagtgatga ctcttgggtt gaatttattg agctagatat	1200
tgatgagcca gatgaaaaga ctgaggaatc agacacagac agacttctaa gcagtgacca	1260
tgagaaatca catagtaacc taggggtgaa ggatggcgac tctggacgta ccagctgttg	1320
tgaacctgac attctggaga ctgatttcaa tgccaatgac atacatgagg gtacctcaga	1380
ggttgctcag ccacagaggt taaaagggga agcagatctc ttatgccttg accagaagaa	1440
tcaaaataac tcaccttacc atgatgcttg cctgtctact cagcagccca gtgttatcca	1500
agcagagaaa aacaaccac aaccacttcc tactgaagga gctgagtcaa ctcaccaagc	1560
tgcccatatt cagctaagca atccaagttc actgtcaaac atcgactttt atgccaggt	1620
gagcgacatt acaccagcag gtagtgtgtt ctttccccg ggccaaaaga ataaggcagg	1680
gatgtcccaa tigtacatgc acccgaaaat ggtctcactc tgccaagaaa acttcttat	1740
ggacaatgcc tacttctgtg aggcagatgc caaaaagtgc atccctgtgg ctctcacat	1800
caaggttgaa tcacacatac agccaagctt aaaccaagag gacatttaca tcaccacaga	1860
aagccttacc actgctgctg ggaggcctgg gacaggagaa catgttccag gttctgagat	1920
gcctgtccca gactatactt ccattcatat agtacagtcc ccacagggcc tcatactcaa	1980
tgcgactgcc ttgcccttgc ctgacaaaaga gtttctctca tcatgtggtt atgtgagcac	2040
agaccaactg aacaaaatca tgccttagcc tttcttttgt tccaagag ctacgtattt	2100
aatagcaaag aattgactgg ggcaataacg ttaagccaa aacaatgttt aaacctttt	2160
tgggggagt acaggatggg gtatggattc taaaatgcct tttccaaaa tgttgaaata	2220
tgatgttaaa aaaataagaa gaatgcttaa tcagatagat attcctattg tgcaatgtaa	2280
atatttttaa gaattgtgtc agactgttta gtagcagtga ttgtcttaac attgtgggtg	2340
ttaatttttg atactaagca ttgaatggct atgtttttta tgtatagtaa atcacgcttt	2400

ttgaaaaagc gaaaaaatca ggtggctttt gcggttcagg aaaattgaat gcaaaccata	2460
gcacaggcta attttttgtt gtttcttaaa taagaaactt ttttatttaa aaaactaaaa	2520
actagaggtg agaaatttaa actataagca agaaggcaaa aatagtttgg atatgtaaaa	2580
catttatatt gacataaagt tgataaagat tttttaataa tttagacttc aagcatggct	2640
atatttatatt acactacaca ctgtgtactg cagtttggtat gaccctctta aggagtgtag	2700
caactacagt ctaaagctgg tttaatgttt tggccaatgc acctaaagaa aaacaaactc	2760
gttttttaca aagccctttt atacctcccc agactccttc aacaattcta aaatgattgt	2820
agtaatctgc attattggaa tataattgtt ttatctgaat ttttaacaa gtatttgta	2880
atttagaaaa ctttaaagcg ttgacacaga tcaacttacc aggcacaaaa agaagtaaaa	2940
gcaaaaaaga aaacctttct tcaccaaactc ttggttgatg ccaaaaaaaaa atacatgcta	3000
agagaagtag aaatcatagc tgggtcacac tgaccaagat acttaagtgc tgcaattgca	3060
cgcgagtgga gttttttagt gcgtgcagat ggtgagagat aagatctata gcctctgcag	3120
cggaatctgt tcacacccaa cttggttttg ctacataatt atccaggaag ggaataaggt	3180
acaagaagca ttttgtaagt tgaagcaaat cgaatgaaat taactgggta atgaaacaaa	3240
gagttcaaga aataagtttt tgtttcacag cctataacca gacacatact catttttcat	3300
gataatgaac agaacataga cagaagaaac aaggttttca gtccccacag ataactgaaa	3360
attattttaa ccgctaaaag aaactttctt tctcactaaa tcttttatag gatttattta	3420
aaatagcaaa agaagaagtt tcatcatttt ttacttcttc tctgagtgga ctggcctcaa	3480
agcaagcatt cagaagaaaa agaagcaacc tcagtaattt agaaatcatt ttgcaatccc	3540
ttaatatcct aaacatcatt catttttgtt gttgttgttg ttgttgagac agagtctcgc	3600
tctgtcgcca ggctagagtg cgggtggcgcg atcttgactc actgcaatct ccacctccca	3660
caggttcagg cgattccgt gcctcagcct cctgagtagc tgggactaca ggcacgcacc	3720
accatgccag gctaattttt ttgtatttta gcagagacgg gggttcacca tgttgccag	3780
gatggtctcg atctctgac ctctgatcc acccgactcg gcctcccaaa gtgctgggat	3840
tacaggtgta agccaccgtg cccagcccta aacatcattc ttgagagcat tgggatatct	3900
cctgaaaagg tttatgaaaa agaagaatct catctcagtg aagaatactt ctcatttttt	3960
aaaaaagctt aaaactttga agtttagcttt aacttaaata gtatttccca tttatcgag	4020
acctttttta ggaagcaagc ttaatggctg ataattttaa attctctctc ttgcaggaag	4080
gactatgaaa agctagaatt gagtgtttta agttcaacat gttatttgta atagatgttt	4140

gatagatttt ctgctacttt gctgctatgg ttttctccaa gagctacata atttagtttc 4200

atataaagta tcatcagigt agaacctaat tcaattcaaa gctgtgtgtt tggaagacta 4260

tcttactatt tcacaacagc ctgacaacat ttctatagcc aaaaatagct aaatacctca 4320

atcagttctca gaatgtcatt ttggtacttt ggtggccaca taagccatta ttcactagta 4380

tgactagtgt gtgtcggcag tttatattta actctcttta tgtctgtgga ttttttcctt 4440

caaagtttaa taaatttatt ttcttggatt cctgatagtg tgcttctgtt atcaaacacc 4500

aacataaaaa tgatctaaac ca 4522

<210> 12

<211> 4491

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 12

cctcttctca gctgatttgg ctgcctccat tgtaataggc ctcatgagac tccagcctag 60

gcctggcctt cagttcagca ggcagagccc agagatgtac tgggcaaagg tcctacaggt 120

atggatctct ggagctgct gttgaccttg gcactggcag gatcaagtga tgctttttct 180

ggaagtgagg ccacagcagc tatccttagc agagcacctt ggagtctgca aagtgttaat 240

ccaggcctaa agacaaattc ttctaaggag cctaaattca ccaagtgccg ttcacctgag 300

cgagagactt tttcatgcca ctggacagat gaggttcac atggtlacaaa gaacctagga 360

cccatacagc tgttctatac cagaaggaac actcaagaat ggactcaaga atggaaagaa 420

tgccctgatt atgtttctgc tggggaaaac agctgttact ttaattcatc gtttacctcc 480

atctggatac cttattgtat caagctaact agcaatgggt gtacagtgga tgaaaagtgt 540

ttctctgttg atgaaatagt gcaaccagat ccacccattg cctcaactg gactttactg 600

aacgtcagtt taactgggat tcatgcagat atccaagtga gatgggaagc accacgcaat 660

gcagatattc agaaaggatg gatggttctg gagtatgaac ttcaatacaa agaagtaaat 720

gaaactaaat ggaaaatgat ggacctata ttgacaacat cagttccagt gtactcattg 780

aaagtggata aggaatatga agtgcgtgtg agatccaaac aacgaaactc tggaaattat 840

ggcgagtcca gtgaggtgct ctatgtaaca ctctctcaga tgagccaatt tacatgtgaa 900

gaagatttct actttccatg gctcttaatt attatctttg gaatatttgg gctaacagtg 960

atgctatttg tattcttatt ttctaaacag caaaggatta aaatgctgat tctgccccca 1020

gttcagttc caaagattaa aggaatcgat ccagatctcc tcaaggaagg aaaattagag 1080

gaggtgaaca caatcttagc cattcatgat agctataaac ccgaattcca cagtgatgac 1140

tcttgggttg aatttattga gctagatatt gatgagccag atgaaaagac tgaggaatca	1200
gacacagaca gacttctaag cagtgacat gagaaatcac atagtaacct aggggtgaag	1260
gatggcgact ctggacgtac cagctgttgt gaacctgaca ttctggagac tgatttcaat	1320
gccaatgaca tacatgaggg tacctcagag gttgctcagc cacagagggtt aaaaggggaa	1380
gcagatctct tatgccttga ccagaagaat caaataaact caccttatca tgatgcttgc	1440
cctgtacttc agcagccag tggttatcaa gcagagaaaa acaaacaca accacttcct	1500
actgaaggag ctgagtcaac tcaccaagct gcccatattc agctaagcaa tccaagtcca	1560
ctgtcaaaca tcgactttta tgcccaggtg agcgacatta caccagcagg tagtgtgttc	1620
ctttccccgg gccaaaagaa taaggcaggg atgtcccaat gtgacatgca cccggaaatg	1680
gtctcactct gccaaagaaa ctctcttatg gacaatgcct acttctgtga ggcagatgcc	1740
aaaaagtcca tcctgtggc tcctcacatc aaggttgaat cacacataca gccaaagtta	1800
aaccaagagg acattttacat caccacagaa agccttacca ctgctgctgg gaggcctggg	1860
acaggagAAC atgttccagg ttctgagatg cctgtcccag actatacttc cattcatata	1920
gtacagtccc cacagggcct catactcaat gcgactgcct tgccttgcc tgacaaagag	1980
tttctctcat catgtggcta tgtgagcaca gaccaactga acaaatcat gccttagcct	2040
ttctttgggt tccaagagc tacgtattta atagcaaaga attgactggg gcaataacgt	2100
ttaagccaaa acaatgttta aacctttttt gggggagtga caggatgggg tatggattct	2160
aaaatgcctt ttcccaaat gttgaatat gatgttaaaa aaataagaag aatgcttaat	2220
cagatagata ttctattgt gcaatgtaaa ttttttaaag aattgtgtca gactgtttag	2280
tagcagtgat tgicttaata ttgtgggtgt taatttttga tactaagcat tgaatggcta	2340
tgtttttaat gtatagtaaa tcacgttttt tgaaaaagcg aaaaaatcag gtggcttttg	2400
cggttcagga aaatigaatg caaacatag cacagctaa tttttgttg tttcttaaat	2460
aagaaacttt tttatttaa aaactaaaa ctagggtga gaaatttaa ctataagcaa	2520
gaaggcaaaa atagtttga tatgtaaaac atttattttg acataaagt gataaagatt	2580
ttttaataat ttagacttca agcatggcta ttttatatta cactacacac tgtgtactgc	2640
agttggtatg acccctctaa ggagtgtagc aactacagtc taaagctggt ttaatgtttt	2700
ggccaatgca ctaaaagaaa aacaaactcg ttttttaca agccctttta tacctcccca	2760
gactccttca acaattctaa aatgattgta gtaactctga ttattggaat ataattgttt	2820
tatctgaatt ttaaacaag tatttgtaa tttagaaaac tttaaagcgt ttgcacagat	2880

caacttacca ggcaccaaaa gaagtaaaag caaaaaagaa aacctttctt caccaaactt 2940

tggttgatgc caaaaaaaaa tacatgctaa gagaagtaga aatcatagct gggtcacact 3000

gaccaagata ctttaagtgt gcaattgcac gcggagttag ttttttagtg cgtgcagatg 3060

gtgagagata agatctatag cctctgcagc ggaatctgtt cacaccaac ttggttttgc 3120

tacataatta tccaggaagg gaataaggta caagaagcat tttgtaagtt gaagcaaact 3180

gaatgaaatt aactgggtta tgaacaaaag agttcaagaa ataagttttt gtttcacagc 3240

ctataaccag acacatactc atttttcatg ataatgaaca gaacatagac agaagaaaca 3300

aggttttcag tccccacaga taactgaaaa ttatttaaac cgctaaaaga aactttcttt 3360

ctcactaaat cttttatagg atttatttaa aatagcaaaa gaagaagttt catcattttt 3420

tacttctct ctgagtggac tggcctcaaa gcaagcattc agaagaaaaa gaagcaacct 3480

cagtaattta gaaatcattt tgcaatccct taatatccta aacatcattc atttttgttg 3540

ttgtttgtgt tgttgagaca gagtctcgct ctgtcgccag gctagagtgc ggtggcgcca 3600

tcttgactca ctgcaatctc cactccccc aggttcaggc gattcccgtg cctcagcctc 3660

ctgagtagct gggactacag gcacgcacca ccatgccagg ctaatttttt tgtattttag 3720

cagagacggg gtttcacat gttggccagg atggtctcga tctcctgacc tcgtgatcca 3780

cccgaactcg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtaa gccaccgtgc ccagccctaa 3840

acatcattct tgagagcatt gggatatctc ctgaaaaggt ttatgaaaaa gaagaatctc 3900

atctcagtga agaatacttc tcatTTTTTA aaaaagctta aaactttgaa gttagcttta 3960

acttaaatag tatttcccat ttatcgaga ctttttttag gaagcaagct taatggctga 4020

taattttaaa ttctctctct tgcaggaagg actatgaaa gctagaattg agtgtttaaa 4080

gttcaacatg ttatttgtaa tagatgtttg atagattttc tgctactttg ctgctatggt 4140

tttctccaag agctacataa tttagtttca tataaagtat catcagtgtg gaacctaatt 4200

caattcaaag ctgtgtgttt ggaagactat ctactatctt cacaacagcc tgacaacatt 4260

tctatagcca aaaatagcta aatactcaa tcagtctcag aatgtcattt tggctactttg 4320

gtggccacat aagccattat tcactagtat gactagtgtg gtctggcagt ttatatTTAA 4380

ctctctttat gtctgtggat ttttccctc aaagtTTAAT aaatttattt tcttggattc 4440

ctgatagtgt gcttctgtta tcaaacacca acataaaaat gatctaaacc a 4491

<210> 13

<211> 4698

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 13

gatatgtgtg tgtgtgcatg agagagagag attgagaatg actgatttgg gagggat	60
gtgaaggttt atatatcaaa gcagaaagac caagaattta gagattaata catgccaagt	120
ggtaaccaag aaacttctgt gggatccac ctccaacccc tccctctctg tcagatttta	180
accaaatacag tgtgatgtga tctgcttgca tatatgagtg aaagaaaaag gaaatttaaa	240
aagttcttga tataaagcct ggaggaaaca atacgaaaat ccagcctcta tttcagcaat	300
atctgccgga ctattgggcc tacaggtatg gatctctggc agctgctgtt gaccttggca	360
ctggcaggat caagtgatgc tttttctgga agtgaggcca cagcagctat ccttagcaga	420
gcaccttgga gtctgcaaag tgtaaatcca ggcctaaaga caaattcttc taaggagcct	480
aaattcacca agtgccgttc acctgagcga gagacttttt catgccactg gacagatgag	540
gttcatcatg gtacaaagaa cctaggaccc atacagctgt tctataccag aaggaacact	600
caagaatgga ctcaagaatg gaaagaatgc cctgattatg tttctgctgg gaaaaacagc	660
tgttacttta attcatcgtt tacctccatc tggatacctt attgtatcaa gctaactagc	720
aatggttgga cagtggatga aaagtgtttc tctgttgatg aaatagtga accagatcca	780
cccattgccc tcaactggac ttactgaac gtcagtttaa ctgggattca tgcagatc	840
caagtgatgat gggaagcacc acgcaatgca gatattcaga aaggatggat ggttctggag	900
tatgaacttc aatacaaaga agtaaatgaa actaaatgga aaatgatgga ccctatattg	960
acaacatcag ttccagtgtg ctcatgaaa gtggataagg aatatgaagt gcgtgtgaga	1020
tcaaacaac gaaactctgg aaattatggc gagttcagtg aggtgctcta tgtaacactt	1080
cctcagatga gccaatttac atgtgaagaa gatttctact ttccatggct ctttaattatt	1140
atctttggaa tatttgggct aacagtgatg ctatttgtat tcttattttc taaacagcaa	1200
aggattaaaa tgctgattct gccccagtt ccagttccaa agattaaagg aatcgatcca	1260
gatctcctca aggaaggaaa attagaggag gtgaacacaa tcttagccat tcatgatagc	1320
tataaaccgg aattccacag tgatgactct tgggttgaat ttattgagct agatattgat	1380
gagccagatg aaaagactga ggaatcagac acagacagac ttctaagcag tgaccatgag	1440
aaatcacata gtaacctagg ggtgaaggat ggcgactctg gacgtaccag ctgttgtgaa	1500
cctgacattc tggagactga ttccaatgcc aatgacatac atgagggtac ctgagaggtt	1560
gctcagccac agagggttaa aggggaagca gatctcttat gccttgacca gaagaatcaa	1620
aataactcac cttatcatga tgcttgccct gctactcagc agcccagtgt tatccaagca	1680

gagaaaaaca aaccacaacc acttcctact gaaggagctg agtcaactca ccaagctgcc 1740

catattcagc taagcaatcc aagttcactg tcaaacatcg acttttatgc ccaggtgagc 1800

gacattacac cagcaggtag tgtggtcctt tccccgggcc aaaagaataa ggcagggatg 1860

tcccaatgtg acatgcaccc ggaaatggtc tcactctgcc aagaaaactt ccttatggac 1920

aatgcctact tctgtgagge agatgccaaa aagtgcaccc ctgtggctcc tcacatcaag 1980

gttgaatcac acatacagcc aagcttaaac caagaggaca ttacatcac cacagaaagc 2040

cttaccactg ctgctgggag gcctgggaca ggagaacatg ttccaggttc tgagatgcct 2100

gtcccagact atacctccat tcatatagta cagtccccac agggcctcat actcaatgcg 2160

actgccttgc ccttgcctga caaagagttt ctctcatcat gtggctatgt gagcacagac 2220

caactgaaca aaatcatgcc ttagcctttc ttggtttcc caagagctac gtatttaata 2280

gcaaagaatt gactggggca ataacgttta agccaaaaca atgtttaaac ctttttggg 2340

ggagtgcag gatggggat ggattctaaa atgccttttc ccaaatgtt gaaatatgat 2400

gttaaaaaaa taagaagaat gcttaatcag atagatattc ctattgtgca atgtaaatat 2460

tttaagaat tgtgtcagac tgttttagtag cagtgttgt cttaatattg tgggtgttaa 2520

ttttgatac taagcatlga atggctatgt ttttaatgta tagtaaatca cgctttttga 2580

aaaagcgaaa aaatcaggtg gcttttgcgg ttcaggaaaa ttgaatgcaa accatagcac 2640

aggctaattt ttgttgttt cttaataaag aaactttttt atttaaaaaa ctaaaaacta 2700

gaggtgagaa atttaacta taagcaagaa ggcaaaaata gtttgatata gtaaacatt 2760

tattttgaca taaagttgat aaagattttt taataattta gacttcaagc atggctattt 2820

tatattacac tacacactgt gtactgcagt tggatgacc cctctaagga gtgtagcaac 2880

tacagtctaa agctggttta atgttttggc caatgcacct aaagaaaaac aaactcgttt 2940

tttacaaagc cttttatcac ctccccagac tccttcaaca attctaaat gattgtagta 3000

atctgcatta ttggaatata attgttttat ctgaattttt aaacaagtat ttgttaattt 3060

agaaaaactt aaagcgtttg cacagatcaa cttaccagge accaaaagaa gtaaaagcaa 3120

aaaagaaaac ctttcttcac caaatcttgg ttgatgcaa aaaaaaac atgctaagag 3180

aagtagaat catagctggt tcacactgac caagatactt aagtctgca attgcacgcg 3240

gagttagttt tttagtgcgt gcagatggtg agagataaga tctatagcct ctgcagcgga 3300

atctgttcac acccaacttg gttttgctac ataattatcc aggaaggga taaggtacaa 3360

gaagcatttt gtaagttgaa gcaaatcgaa tgaaattaac tgggtaatga aacaaagagt 3420

tcaagaaata agtttttgtt tcacagccia taaccagaca catactcatt ttatcatgata	3480
atgaacagaa catagacaga agaaacaagg ttttcagtcc ccacagataa ctgaaaatta	3540
tttaaaccgc taaaagaaac tttctttctc actaaatctt ttataggatt tatttaaaat	3600
agcaaaagaa gaagtttcat ctttttttac ttctctctcg agtggactgg cctcaaagca	3660
agcattcaga agaaaaagaa gcaacctcag taatttagaa atcattttgc aatcccttaa	3720
tatcctaaac atcattcatt ttgttgttg ttgttgttg tgagacagag tctcgtctcg	3780
tcgccaggct agagtgcggt ggcgcgatct tgactcactg caatctccac ctcccacagg	3840
ttcaggcgat tcccgctgcct cagcctctcg agtagctggg actacaggca cgcaccacca	3900
tgccaggcta atttttttgt attttagcag agacgggggtt tcaccatgtt ggccaggatg	3960
gtctcgatct cctgacctcg tgatccacc gactcgcct cccaaagtgc tgggattaca	4020
ggtgtaagcc accgtgcccc gccctaaaca tcattcttga gagcattggg atatctctg	4080
aaaaggttta tgaaaaagaa gaatctcatc tcagtgaaga atacttctca ttttttaaaa	4140
aagcttaaaa ctttgaagtt agctttaact taaatagtat ttccattta tcgcagacct	4200
tttttaggaa gcaagcttaa tggctgataa ttttaaattc tctctcttgc aggaaggact	4260
atgaaaagct agaattgagt gtttaaagtt caacatgtta tttglaatag atgtttgata	4320
gattttctgc tactttgctg ctatggtttt ctccaagagc tacataattt agtttcatat	4380
aaagtatcat cagtgtagaa cctaattcaa ttcaaagctg tgtgtttgga agactatctt	4440
actatttcac aacagcctga caacatttct atagccaaaa atagctaaat acctcaatca	4500
gtctcagaat gtcattttgg tactttggtg gccacataag ccattattca ctagtatgac	4560
tagttgtgtc tggcagttta tatttaactc tctttatgtc tgtggatttt ttccttcaaa	4620
gtttaataaa tttattttct tggattcctg atagtgtgct tctgttatca aacaccaaca	4680
taaaaatgat ctaaacca	4698
<210> 14	
<211> 4524	
<212> DNA	
<213> homo sapien	
<400> 14	
ggggaatgag tagcaaagat ggattaagtg agaagagtat aggaggcagc agggccagag	60
gtgtgaatag ccagaacct tctgagaaga ttcttttggtg gacggaagaa aggggaggtt	120
tgtggaaatg gtggaagata aggtcttaca ggtatggatc tctggcagct gctgttgacc	180
ttggcactgg caggatcaag tgatgctttt tctggaagtg aggccacagc agctatcctt	240

agcagagcac cctggagtct gcaaagtgtt aatccaggcc taaagacaaa ttcttctaag 300

gagcctaaat tcaccaagtg ccgttcacct gagcgagaga ctttttcatg ccactggaca 360

gatgagggtc atcatggtac aaagaacctt ggacccatac agctgttcta taccagaagg 420

aacactcaag aatggactca agaattgaaa gaatgccctg attatgtttc tgctggggaa 480

aacagctgtt actttaattc atcgtttacc tccatctgga taccttattg tatcaagcta 540

actagcaatg gtggtacagt ggatgaaaag tgtttctctg ttgatgaaat agtgcaacca 600

gatccacca ttgccctcaa ctggacttta ctgaacgtca gtttaactgg gattcatgca 660

gatatccaag tgagatggga agcaccacgc aatgcagata ttcagaaaagg atggatggtt 720

ctggagtatg aacttcaata caaagaagta aatgaaacta aatggaaaat gatggaccct 780

atattgacaa catcagttcc agtgtactca ttgaaagtgg ataaggaata tgaagtgcgt 840

gtgagatcca aacaacgaaa ctctggaaat tatggcgagt tcagtgaggt gctctatgta 900

acacttctc agatgagcca atttacctgt gaagaagatt tctactttcc atggctctta 960

attattatct ttggaatatt tgggctaaca gtgatgctat ttgtattctt attttctaaa 1020

cagcaaagga ttaaaatgct gattctgccc ccagttccag ttccaaagat taaaggaatc 1080

gatccagatc tcctcaagga aggaaaatta gaggaggtga acacaatctt agccattcat 1140

gatagctata aacccgaatt ccacagtgat gactcttggg ttgaatttat tgagctagat 1200

attgatgagc cagatgaaaa gactgaggaa tcagacacag acagacttct aagcagtgc 1260

catgagaaat cacatagtaa cctaggggtg aaggatggcg actctggacg taccagctgt 1320

tgtgaacctg acattctgga gactgatttc aatgccaatg acatacatga gggtaacctc 1380

gaggttgctc agccacagag gttaaaaggg gaagcagatc tcttatgcct tgaccagaag 1440

aatcaaaata actcacctta tcatgatgct tgccctgcta ctgacagcc cagtgttate 1500

caagcagaga aaaacaaacc acaaccactt cctactgaag gagctgagtc aactcacaa 1560

gtgcccata ttacagtaag caatccaagt tctactgcaa acatcgactt ttatgccag 1620

gtgagcgaca ttacaccagc aggtagtgtg gtcccttccc cgggccaaaa gaataaggca 1680

gggatgtccc aatgtgacat gcacccggaa atgggtctcac tctgccaaga aaacttcctt 1740

atggacaatg cctacttctg tgaggcagat gccaaaaagt gcatccctgt ggctcctcac 1800

atcaaggttg aatcacacat acagccaagc ttaaaccaag aggacattta catcaccaca 1860

gaaagcctta ccactgctgc tgggaggcct gggacaggag aacatgttcc aggttctgag 1920

atgcctgtcc cagactatac ctccattcat atagtacagt cccacaggg cctcatactc 1980

aatgcgactg ccttgcctt gcctgacaaa gagtttctct catcatgtgg ctatgtgagc 2040
acagaccaac tgaacaaaat catgccttag cctttctttg gtttcccaag agctacgtat 2100
ttaatagcaa agaattgact ggggcaataa cgtttaagcc aaaacaatgt ttaaaccctt 2160
tttgggggag tgacaggatg gggtatggat tctaaaatgc cttttccaa aatgttgaaa 2220
tatgatgtta aaaaaataag aagaatgctt aatcagatag atattcctat tgtgcaatgt 2280
aaatatitaa aagaattgtg tcagactgtt tagtagcagt gattgtctta atattgtggg 2340
tgttaatitaa tgatactaag cattgaatgg ctatgttttt aatgtatagt aaatcacgct 2400

ttttgaaaaa gcgaaaaaat caggtggctt ttgcggttca ggaaaattga atgcaaacca 2460
tagcacaggc taatitititg ttgtttctta aataagaaac tttttatit aaactaa 2520
aaactagagg tgagaaatit aaactataag caagaaggca aaaatagtgt ggatatgtaa 2580
aacattitatt ttgacataaa gttgataaag atitititaa aatttagact tcaagcatgg 2640
ctatititaa ttacactaca cactgtgtac tgcagtgtgt atgacccctc taaggagtgt 2700
agcaactaca gtctaaagct ggtitaaatgt ttggccaat gcacctaaag aaaaacaaac 2760
tcgtititaa caaagccctt ttatacctcc ccagactcct tcaacaatit taaaatgatt 2820

glagtaatct gcattatitg aatataatit tttatctga atititaaac aagtatitgt 2880
taattitagaa aactitaaag cgtttgcaca gatcaactta ccaggcacca aaagaagtaa 2940
aagcaaaaaa gaaaacctit cttcaccaaa tcttggttga tgccaaaaaa aaatacatgc 3000
taagagaagt agaaatcata gctggttcac actgaccaag atacttaagt gctgcaattg 3060
cacgcggagt gagtititaa gtgcgtgcag atggtgagag ataagatcta tagcctctgc 3120
agcggaatct gttcacaccc aacttggtit tgctacataa ttatccagga agggaataag 3180
gtacaagaag catitititaa gttgaagcaa atcgaatgaa attaactggg taatgaaaca 3240

aagagticaa gaaataagtt ttgtttcac agcctataac cagacacata ctcattititc 3300
atgataatga acagaacata gacagaagaa acaaggtit cagtccccc agataactga 3360
aaattatitaa aaccgctaaa agaaactitc ttctcacta aatctitit ataggattit 3420
taaaatagca aaagaagaag ttatcatit ttctacttcc tctctgagt gactggcctc 3480
aaagcaagca ttcagaagaa aaagaagcaa cctcagtaat ttagaaatca tttgcaatc 3540
ccttaatatc ctaaacatca ttcatititg ttgtgtgtgt tgtgttgag acagagtctc 3600
gctctgtgc caggctagag tgcggtggcg cgatcttgac tcaactgcaat ctccacttcc 3660

cacaggttca ggcgattccc gtgcctcagc ctctgagta gctgggacta caggcacgca 3720
ccacatgcc aggtatit tttgtatit tagcagagac ggggtttcac catgttgccc 3780
aggatggtct cgatctctg acctcgtgat ccccgact cgccctcca aagtgtggg 3840

attacaggtg taagccaccg tgcccagccc taaacatcat tcttgagagc attgggatat 3900
ctcctgaaaa ggtttatgaa aaagaagaat ctcatctcag tgaagaatac ttctcathtt 3960
ttaaaaaagc ttaaaacttt gaagtttagct ttaacttaaa tagtatttcc catttatcgc 4020
agaccttttt taggaagcaa gcttaatggc tgataatttt aaattctctc tcttgagga 4080

aggactatga aaagctagaa ttgagtgttt aaagttcaac atgttatttg taatagatgt 4140
ttgatagatt ttctgctact ttgctgctat ggttttctcc aagagctaca taatttagtt 4200
tcataataag tatcatcagt gtagaaccta attcaattca aagctgtgtg ttggaagac 4260
tatcttacta ttccacaaca gcctgacaac atttctatag ccaaaaatag ctaaatacct 4320
caatcagtct cagaatgtca ttttggtagt ttggtggcca cataagccat tattcactag 4380
tatgactagt tgtgtctggc agtttataat taactctctt tatgtctgtg gattttttcc 4440
ttcaaagttt aataaattta ttttcttggg ttcttgatag tgtgcttctg ttatcaaaca 4500

ccaacataaa aatgatctaa acca 4524

<210> 15
<211> 4419
<212> DNA
<213> homo sapien
<400> 15

caatgatatt agctatgaca gcacgtatga gcctggggtc ctacaggtat ggatctctgg 60
cagctgctgt tgaccttggc actggcagga tcaagtgatg ctttttctgg aagtgaggcc 120
acagcagcta tccttagcag agcaccttgg agtctgcaaa gtgttaatcc aggcctaaag 180
acaaattctt ctaaggagcc taaattcacc aagtgccgtt cacctgagcg agagactttt 240
tcatgccact ggacagatga ggttcatcat ggtacaaaga acctaggacc catacagctg 300

ttctatacca gaaggaacac tcaagaatgg actcaagaat ggaaagaatg ccttgattat 360
gtttctgctg gggaaaacag ctgttacttt aattcatcgt ttacctccat ctggatacct 420
tattgtatca agctaactag caatgggtgt acagtggatg aaaagtgttt ctctgttgat 480
gaaatagtgc aaccagatcc acccattgcc ctcaactgga ctttactgaa cgtcagttta 540
actgggattc atgcagatat ccaagtgaga tgggaagcac cacgcaatgc agatattcag 600
aaaggatgga tggttctgga gtatgaactt caatacaaag aagtaaatga aactaaatgg 660
aaaatgatgg accctatatt gacaacatca gttccagtgt actcattgaa agtggataag 720

gaatatgaag tgcgtgtgag atccaaacaa cgaaactctg gaaattatgg cgagttcagt 780
gaggtgctct atgtaacact tcctcagatg agccaattta catgtgaaga agatttctac 840

tttccatggc tcttaattat tatcttttga atatttgggc taacagtgat gctatttgta	900
ttcttatttt ctaaacagca aaggattaaa atgctgattc tgccccagc tccagttcca	960
aagattaaag gaatcgatcc agatctctc aaggaaggaa aattagagga ggtgaacaca	1020
atcttagcca ttcatgatag ctataaaccc gaattccaca gtgatgactc ttgggttgaa	1080
tttattgagc tagatattga tgagccagat gaaaagactg aggaatcaga cacagacaga	1140
cttctaagca gtgaccatga gaaatcacat agtaacctag ggggaagga tggcgactct	1200
ggacgtacca gctgttgta acctgacatt ctggagactg atttcaatgc caatgacata	1260
catgagggtta cctcagaggt tgcacagcca cagaggttaa aaggggaagc agatctctta	1320
tgcttgacc agaagaatca aaataactca ccttatcatg atgcttgccc tgctactcag	1380
cagcccgatg ttatccaagc agagaaaaac aaaccacaac cacttctac tgaaggagct	1440
gagtcaactc accaagctgc ccatattcag ctaagcaatc caagttcact gtcaaacatc	1500
gacttttatg cccaggtgag cgacattaca ccagcaggta gtgtggtcct tccccgggc	1560
caaaagaata aggcagggat gtcccaatgt gacatgcacc cggaaatggt ctactctgc	1620
caagaaaact tcttatgga caatgcctac ttctgtgagg cagatgcca aaagtgcac	1680
cctgtggctc ctacatcaa ggttgaatca cacatacagc caagcttaa ccaaggagc	1740
atttacatca ccacagaaag ccttaccact gctgctggga ggcctgggac aggagaacat	1800
gttccagggt ctgagatgcc tgteccagac tatacctcca ttcatatagt acagtccca	1860
cagggcctca tactcaatgc gactgccttg cccttgctg acaaagagtt tctctcatca	1920
tgtggctatg tgagcacaga ccaactgaac aaaatcatgc cttagccttt ctttggtttc	1980
ccaagagcta cgtatttaat agcaaagaat tgactggggc aataacgttt aagccaaaac	2040
aatgtttaaa ctttttttg gggagtgaac ggatggggta tggattctaa aatgcctttt	2100
cccaaatgt tgaatatga tgttaaaaaa ataagaagaa tgcttaatca gatagatatt	2160
cctattgtgc aatgtaata ttttaagaa ttgtgtcaga ctgtttagta gcagtattg	2220
tcttaatatg gtgggtgta atttttgata ctaagcattg aatggctatg tttttaatgt	2280
atagtaaac acgctttttg aaaaagcgaa aaaatcaggt ggcttttgcg gttcaggaaa	2340
attgaatgca aaccatagca caggctaatt tttgttgtt tcttaataa gaaactttt	2400
tatttaaaaa actaaaaact agaggtgaga aatttaaact ataagcaaga aggcaaaaat	2460
agtttgata tgtaaaacat ttattttgac ataaagtga taaagatttt ttaataattt	2520
agacttcaag catggctatt ttatattaca ctacacactg tgtactgcag ttggtatgac	2580
ccctctaagg agttagtcaa ctacagtcta aagctggttt aatgttttg ccaatgcacc	2640
taaagaaaa caaactcgtt ttttacaag cccttttata cctccccaga ctcttcaac	2700

aattctaaaa tgattgtagt aatctgcatt attggaatat aattgtttta tctgaatttt 2760
 taaacaagta ttgtttaatt tagaaaactt taaagcgttt gcacagatca acttaccagg 2820

cacaaaaaga agtaaaagca aaaaagaaaa cttttcttca ccaaatcttg gttgatgcca 2880
 aaaaaaata catgctaaga gaagtagaaa tcatagctgg ttcacactga ccaagatact 2940
 taagtctgc aattgcacgc ggagtgagtt ttttagtgcg tgcagatggg gagagataag 3000
 atctatagcc tctgcagcgg aatctgttca cacccaactt ggttttgcta cataattatc 3060
 caggaaggga ataaggtaaca agaagcattt tgtaagttga agcaaactga atgaaattaa 3120
 ctgggtaatg aaacaaagag ttcaagaaat aagtttttgt ttcacagcct ataaccagac 3180
 acatactcat ttttcatgat aatgaacaga acatagacag aagaacaaag gttttcagtc 3240

cccacagata actgaaaatt atttaaaccg ctaaaagaaa ctttctttct cactaaatct 3300
 tttataggat ttatttaaaa tagcaaaaga agaagtttca tcatttttta ctctctctct 3360
 gagtggactg gcctcaaagc aagcattcag aagaaaaaga agcaacctca gtaatttaga 3420
 aatcattttg caatccctta atatcctaaa catcattcat tttgttgtt gttgttgttg 3480
 ttgagacaga gtctcgtct gtgcgcaggc tagagtgcgg tggcgcgac ttgactcact 3540
 gcaatctcca cctcccagac gttcaggcga ttcccgctgc tcagcctcct gagtagctgg 3600
 gactacaggc acgcaccacc atgccaggct aatttttttg tattttagca gagacggggt 3660

ttcaccatgt tggccaggat ggtctcgatc tctgacctc gtgatccacc cgactcggcc 3720
 tcccaaagt ctgggattac aggtgtaagc caccgtgccc agccctaaac atcattcttg 3780
 agagcattgg gatattcctt gaaaagggtt atgaaaaaga agaattctcat ctgagtgaag 3840
 aatacttctc atttttttaa aaagctttaa actttgaagt tagctttaac ttaaatagta 3900
 tttccattt atcgagacc ttttttagga agcaagctta atggctgata attttaaatt 3960
 ctctctcttg caggaaggac tatgaaaagc tagaattgag tgtttaaagt tcaacatgtt 4020
 atttgaata gatgtttgat agattttctg ctactttgct gctatggttt tctccaagag 4080

ctacataatt tagtttcata taaagtatca tcagtgtaga acctaatca attcaaagct 4140
 gtgtgtttgg aagactatct tactatttca caacagcctg acaacatttc tatagccaaa 4200
 aatagctaaa tacctcaatc agtctcagaa tgcattttg gtactttggt ggccacataa 4260
 gccattatc actagtatga ctagtgtgt ctggcagttt atatttaact ctctttatgt 4320
 ctgtggattt tticcttcaa agtttaataa atttatttct ttggattcct gatagtgtgc 4380
 ttctgttate aaacaccaac ataaaaatga tctaaacca 4419

<210> 16

<211> 4785

<212> DNA

<213> homo sapien

<400> 16

```
cctgtccagc tcaaggcccc atgctttctg atactgctga taaggttttc tatttccaga      60
tcaaattaaa gcaaacctta ctggccctgt tactgaagct gtgcatgggg gtcgtttgct      120
gtgaggtgtt tctatggctt tgagccaggg tatgaacatc tctagtgttc atgttatttc      180
ctgagactag cactcacggg aagtagaatt tattacaacc tgctgtttga gttcatgaaa      240
agtaggacaa tatgagactc tggggcagtg aaagacttac caggattcct tctggaactg      300
actcgtcagc tcattcatgt cttaccctgt ctttaaacag tatttcatga taatggtctg      360
cttttaattg ctgggcttta ccttaccctt tttgtgattg caggtcctac aggtatggat      420
```

```
ctctggcagc tgctgttgac cttggcactg gcaggatcaa gtgatgcttt ttctggaagt      480
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc      540
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag      600
actttttcat gccactggac agatgagggt catcatggta caaagaacct aggaccata      660
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct      720
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg      780
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct      840
```

```
gttgatgaaa tagtgaacc agatccacc attgccctca actggacttt actgaacgtc      900
agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat      960
attcagaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaagaagt aaatgaaact      1020
aaatggaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg      1080
gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag      1140
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aatttcatg tgaagaagat      1200
ttctactttc catggctctt aattattatc ttgggaatat ttgggctaac agtgatgcta      1260
```

```
tttgattctt tattttctaa acagcaaagg attaaaatgc tgattctgcc ccagttcca      1320
gttcaaaga ttaaaggaat cgatccagat ctctcaagg aaggaaaatt agaggaggtg      1380
aacacaatct tagccattca tgatagctat aaaccgaat tccacagtga tgactcttgg      1440
gttgaattta ttgagctaga tattgatgag ccagatgaaa agactgagga atcagacaca      1500
gacagacttc taagcagtga ccatgagaaa tcacatagta acctaggggt gaaggatggc      1560
gactctggac gtaccagctg ttgtgaacct gacattctgg agactgattt caatgccaat      1620
```

gacatacatg agggtaacctc agaggttgct cagccacaga ggttaaaagg ggaagcagat 1680

ctcttatgcc ttgaccagaa gaatcaaaat aactcacctt atcatgatgc ttgccctgct 1740

actcagcagc ccagtgttat ccaagcagag aaaaacaaac cacaaccact tcctactgaa 1800

ggagctgagt caactcacca agctgcccac attcagctaa gcaatccaag ttcactgtca 1860

aacatcgact tttatgccca ggtgagcgac attacaccag caggtagtgt ggtcctttcc 1920

ccgggccaaa agaataaggc agggatgtcc caatgtgaca tgcacccgga aatggtctca 1980

ctctgccaaag aaaacttcct tatggacaat gcctacttct gtgaggcaga tgccaaaaag 2040

tgcacccctg tggctcctca catcaaggtt gaatcacaca tacagccaag cttaaaccaa 2100

gaggacattt acatcaccac agaaagcctt accactgctg ctgggaggcc tgggacagga 2160

gaacatgttc caggttctga gatgcctgtc ccagactata cctccattca tatagtacag 2220

tccccacagg gctcatact caatgcgact gccttgccct tgctgacaa agagtttctc 2280

tcatcatgtg gctatgtgag cacagaccaa ctgaacaaaa tcatgcctta gcctttcttt 2340

ggtttcccaa gagctacgta tttaatagca aagaattgac tggggcaata acgtttaagc 2400

caaaacaatg tttaaacctt ttttggggga gtgacaggat ggggtatgga ttctaaaatg 2460

ccttttccca aaatgttgaa atatgatgtt aaaaaataa gaagaatgct taatcagata 2520

gatatctcta ttgtgcaatg taaatatttt aaagaattgt gtcagactgt ttagtagcag 2580

tgattgtctt aatattgtgg gtgttaattt ttgatactaa gcattgaatg gctatgtttt 2640

taatgtatag taaatcacgc tttttgaaaa agcgaaaaaa tcaggtggct tttgcggttc 2700

aggaaaattg aatgcaaacc atagcacagg ctaatttttt gttgtttctt aaataagaaa 2760

cttttttatt taaaaaacta aaaactagag gtgagaaatt taaactataa gcaagaaggc 2820

aaaaatagtt tggatatgta aaacatttat ttgacataa agttgataaa gatttttta 2880

taatttagac ttcaagcatg gctattttat attacactac aactgtgta ctgcagttgg 2940

tatgaccctt ctaaggagtg tagcaactac agtctaaagc tggtttaatg ttttgccaa 3000

tgcacctaaa gaaaaacaaa ctcgtttttt acaaagccct tttatactc cccagactcc 3060

ttcaacaatt ctaaaatgat tgtagtaatc tgcattattg gaataataat gttttatctg 3120

aatttttaaa caagtatttg ttaatttaga aaactttaaa gcgtttgcac agatcaactt 3180

accaggcacc aaaaagaagta aaagcaaaaa agaaaacctt tcttcaccaa atcttggttg 3240

atgccaaaaa aaaatacatg ctaagagaag tagaaatcat agctggttca cactgaccaa 3300

gatacttaag tgctgcaatt gcacgcggag tgagtttttt agtgcgtgca gatggtgaga 3360

gataagatct atagcctctg cagcggaatc tgttcacacc caacttgggtt ttgctacata 3420
attatccagg aagggaataa ggtacaagaa gcatttttga agttgaagca aatcgaatga 3480
aattaactgg gtaatgaaac aaagagttca agaaataagt ttttgtttca cagcctataa 3540
ccagacacat acicattttt catgataatg aacagaacat agacagaaga aacaaggttt 3600
tcagtcacca cagataactg aaaattatit aaaccgctaa aagaaacttt ctttctcact 3660
aaatctttta taggatttat ttaaaatagc aaaagaagaa gtttcatcat tttttacttc 3720
ctctctgagt ggactggcct caaagcaagc attcagaaga aaaagaagca acctcagtaa 3780

tttagaaatc attttgcaat cctttaatat cctaaacatc attcattttt gttgttgttg 3840
ttgtttgtga gacagagtct cgctctgtcg ccaggctaga gtgcgggtggc gcgatcttga 3900
ctcactgcaa tctccacctc ccacagggtc aggcgattcc cgtgcctcag cctcctgagt 3960
agctgggact acaggcacgc accaccatgc caggctaatt tttttgtatt ttagcagaga 4020
cgggggtttca ccatgttggc caggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccacccgac 4080
tcggcctccc aaagtgtcgg gattacaggt gtaagccacc gtgccagcc ctaaacaatca 4140
ttcttgagag cattgggata tctctgaaa aggtttatga aaaagaagaa tctcatctca 4200

gtgaagaata ctctcatit tttaaaaag cttaaaactt tgaagttagc tttacttaa 4260
atagtatttc ccatitatcg cagacctttt ttaggaagca agcttaatgg ctgataattt 4320
taaattctct ctcttcagg aaggactatg aaaagctaga attgagtgtt taaagttcaa 4380
catgttattt gtaatagatg ttgatagat tttctgtac tttgtgcta tggttttctc 4440
caagagctac ataatttagt ttcatataaa gtatcatcag tgtagaacct aattcaattc 4500
aaagctgtgt gtttgaaga ctatcttact atttacaac agcctgacaa catttctata 4560
gccaaaaata gctaaatacc tcaatcagtc tcagaatgac attttggtac tttgggtggc 4620

acataagcca ttattacta gtatgactag ttgtgtctgg cagtttatat ttaactctct 4680
ttatgtctgt ggattttttc cttcaaagt taataaattt atttcttgg attcctgata 4740
gtgtgcttct gttatcaaac accaacataa aatgatcta aacca 4785

<210> 17
<211> 4316
<212> DNA
<213> homo sapien
<400> 17

gtcctacagg tatggatctc tggcagctgc tgttgacctt ggactggca ggatcaagtg 60
atgctttttc tggaagtgag gattcttcta aggagcctaa attcaccaag tgccgttcac 120

ctgagcgaga gactttttca tgccactgga cagatgaggt tcatcatggt acaaagaacc 180

taggacccat acagctgttc tataaccagaa ggaacactca agaattggact caagaatgga 240

aagaatgccc tgattatgtt tctgctgggg aaaacagctg ttactttaat tcatcgttta 300

cctccatctg gataccitat tgtatcaagc taactagcaa tgggtgtaca gtggatgaaa 360

agtgtttctc tgttgatgaa atagtgaac cagatccacc cattgccctc aactggactt 420

tactgaacgt cagttaact gggattcatg cagatatcca agtgagatgg gaagcaccac 480

gcaatgcaga tattcagaaa ggatggatgg tttcggagta tgaacttcaa tacaagaag 540

taaatgaaac taaatggaaa atgatggacc ctatattgac aacatcagtt ccagtgtact 600

cattgaaagt ggataaggaa tatgaagtgc gtgtgagatc caaacaacga aactctggaa 660

attatggcga gttcagttag gtgctctatg taacacttcc tcagatgagc caatttaccat 720

gtgaagaaga ttttactttt ccatggctct taattattat ctttggataa tttgggctaa 780

cagtgatgct atttgtattc ttattttcta aacagcaaag gattaaaatg ctgattctgc 840

ccccagtacc agttccaaag attaaaggaa tcgatccaga tctcctcaag gaaggaaaat 900

tagaggaggt gaacacaatc ttagccattc atgatagcta taaacccgaa ttccacagtg 960

atgactcttg ggttgaattt attgagctag atattgatga gccagatgaa aagactgagg 1020

aatcagacac agacagactt ctaagcagtg accatgagaa atcacatagt aacctagggg 1080

tgaaggatgg cgactctgga cgtaccagct gttgtgaacc tgacattctg gagactgatt 1140

tcaatgcaa tgacatacat gaggttacct cagaggttgc tcagccacag aggttaaaag 1200

gggaagcaga tctcttatgc cttgaccaga agaatacaaa taactcacct tatcatgatg 1260

cttgccctgc tactcagcag ccagtggtta tccaagcaga gaaaaacaaa ccacaaccac 1320

ttcctactga aggagctgag tcaactcacc aagctgcca tattcagcta agcaatcaa 1380

gttcaactgc aaacatcgac ttttatgcc aggtgagcga cattacacca gcaggtagtg 1440

tggctctttc cccgggcaa aagaataagg cagggatgct ccaatgtgac atgcacccgg 1500

aatgggtctc actctgcaa gaaaacttcc ttatggacaa tgcctacttc tgtgaggcag 1560

atgcaaaaa gtgcatccct gtggctctc acatcaaggt tgaatcacac atacagcaa 1620

gcttaacca agaggacatt tacatcacca cagaaagcct taccactgct gctgggaggc 1680

ctgggacagg agaacatgtt ccaggttctg agatgcctgt ccagactat acctccattc 1740

atatagtaca gtccccacag ggcctcatal tcaatgcgac tgccttgccc ttgcctgaca 1800

aagagtttct ctcatcatgt ggctatgtga gcacagacca actgaacaaa atcatgcctt 1860

agccttttctt tggtttccca agagctacgt atttaatagc aaagaattga ctggggcaat 1920
 aacgtttaag ccaaacaat gtttaaacct tttttggggg agtgacagga tggggtatgg 1980
 attctaaaat gccttttccc aaaatgttga aatatgatgt taaaaaata agaagaatgc 2040
 ttaatcagat agatattcct atttgcaat gtaaatatit taaagaattg tgtcagactg 2100
 tttagtagca gtgattgtct taatatgtg ggtgttaatt tttgatacta agcattgaat 2160
 ggctatgttt ttaatgtata gtaaatcacg ctttttgaag aagcgaaaaa atcaggtggc 2220
 ttttgcggtt caggaaaatt gaatgcaaac catagcacag gctaattttt tgttttttct 2280

 taaataagaa acttttttat ttaaaaaact aaaaactaga ggtgagaaat ttaactata 2340
 agcaagaagg caaaaatagt ttggatatgt aaaacattta ttttgacata aagttgataa 2400
 agatttttta ataattttaga cttcaagcat ggctatttta tattacacta cacactgtgt 2460
 actgcagttg gtatgacccc tctaaggagt gtagcaacta cagtctaaag ctggtttaat 2520
 gttttggcca atgcaccta agaaaaacaa actcgttttt tacaagccc ttttatacct 2580
 cccagactc cttcaacaat tctaaaatga ttgtagtaat ctgcattatt ggaatataat 2640
 tgttttatct gaatttttaa acaagtattt gtttaatttag aaaacttta agcgtttgca 2700

 cagatcaact taccaggcac caaaagaagt aaaagcaaaa aagaaaacct tcttcacca 2760
 aatcttgggt gatgccaaaa aaaaatacat gctaagagaa gtagaaatca tagctggttc 2820
 aactgacca agatacttaa gtgctgcaat tgcacgcgga gtgagttttt tagtgcgtgc 2880
 agatggtgag agataagatc tatagcctct gcagcggaat ctgttcacac ccaacttgg 2940
 tttgctacat aattatccag gaagggaata aggtacaaga agcattttgt aagttgaagc 3000
 aaatcgaatg aaattaactg ggtaatgaaa caaagagttc aagaaataag tttttgttc 3060
 acagcctata accagacaca tactcatttt tcatgataat gaacagaaca tagacagaag 3120

 aaacaagggt ttcagtcacc acagataact gaaaattatt taaaccgcta aaagaaactt 3180
 tctttctcac taaatctttt ataggattta tttaaaatag caaaagaaga agtttcatca 3240
 ttttttactt cctctctgag tggactggcc tcaaagcaag cattcagaag aaaaagaagc 3300
 aacctcagta atttagaaat cattttgcaa tcccttaata tctaaacat cattcatttt 3360
 tgttgttgtt gttgttgttg agacagagtc tcgctctgtc gccaggctag agtgcggtgg 3420
 cgcatcttg actcactgca atctccacct cccacaggtt caggcgatc cgtgcctca 3480
 gcctcctgag tagctgggac tacaggcacg caccacatg ccaggctaatt tttttgtat 3540

 tttagcagag acggggtttc accatgttgg ccaggatggt ctcgatctcc tgacctcgtg 3600
 atccaccga ctcggcctcc caaagtgtg ggattacagg tgtaagccac cgtgccacgc 3660
 cctaacaatc attcttgaga gcattgggat atctcctgaa aaggtttatg aaaaagaaga 3720

atctcatctc agtgaagaat acttctcatt ttttaaaaaa gcttaaaaact ttgaagttag 3780
ctttaactta aatagtattt cccattttatc gcagaccttt ttttaggaagc aagcttaatg 3840
gctgataatt ttaaattctc tctcttgcag gaaggactat gaaaagctag aattgagtgt 3900
ttaaagttca acatgttatt tgtaatagat gtttgataga ttttctgcta ctttgctgct 3960

atggttttct ccaagagcta cataatttag tttcatataa agtatcatca gtgtagaacc 4020
taattcaatt caaagctgtg tgtttggaag actatcttac tatttcacaa cagcctgaca 4080
acatttctat agccaaaaat agctaaatac ctcaatcagt ctgagaatgt cattttggta 4140
ctttgggtggc cacataagcc attattcact agtatgacta gttgtgtctg gcagtttata 4200
tttaactctc tttatgtctg tggatttttt ccttcaaagt ttaataaatt tattttcttg 4260
gattcctgat agtgtgcttc tgttatcaaa caccaacata aaaatgatct aaacca 4316

<210> 18
<211> 4356
<212> DNA
<213> homo sapien

<400> 18

gtcctacagg tatggatctc tggcagctgc tgttgacctt ggcaactggca ggatcaagtg 60
atgctttttc tggaagttag gccacagcag ctatccttag cagagcaccc tggagtctgc 120
aaagtgttaa tccaggccta aagacaaatt cttctaagga gcctaaattc accaagtgcc 180
gttcacctga gcgagagact ttttcatgcc actggacaga tgaggttcat catggtacaa 240
agaacctagg acccatacag ctgttctata ccagaaggaa cactcaagaa tggactcaag 300
aatggaaaga atgccctgat tatgtttctg ctggggaaaa cagctgttac tttaatcat 360
cgtttacctc catctggata ctttattgta tcaagctaac tagcaatggt ggtacagtgg 420

atgaaaagtg tttctctgtt gatgaaatag tgcaaccaga tccaccatt gccctcaact 480
ggactttact gaacgtcagt ttaactggga ttcattgcaga tatccaagt agatgggaag 540
caccacgcaa tgcagatatt cagaaaggat ggatggttct ggagtatgaa cttcaataca 600
aagaagtaaa tgaactaaa tggaaaatga tggaccctat attgacaaca tcagttccag 660
tgtactcatt gaaagtggat aaggaatatg aagtgcgtgt gagatccaaa caacgaaact 720
ctggaaatta tggcgagttc agtgaggtgc tctatgtaac acttctcag atgagccaat 780
ttacatgtga agaagatttc tactttccat ggctcttaat tattatcttt ggaatatattg 840

ggctaacagt gatgctatit gtattcttat tttctaaaca gcaaagttcc agttccaaag 900
attaaaggaa tcgatccaga tctctcaag gaaggaaaat tagaggaggt gaacacaatc 960

ttagccattc atgatatgcta taaacccgaa ttccacagtg atgactcttg ggttgaattt	1020
attgagctag atattgatga gccagatgaa aagactgagg aatcagacac agacagactt	1080
ctaagcagtg accatgagaa atcacatagt aacctagggg tgaaggatgg cgactctgga	1140
cgtaccagct gttgtgaacc tgacattctg gagactgatt tcaatgccaa tgacatacat	1200
gagggtacct cagaggttgc tcagccacag aggttaaaag gggaagcaga tctcttatgc	1260
cttgaccaga agaatcaaaa taactcacct tatcatgatg cttgccctgc tactcagcag	1320
cccagtgtta tccaagcaga gaaaaacaaa ccacaaccac ttcctactga aggagctgag	1380
tcaactcacc aagctgcccc tattcagcta agcaatccaa gttcactgtc aaacatcgac	1440
ttttatgccc aggtgagcga cattacacca gcaggtagtg tggctcttcc cccgggccaa	1500
aagaataagg cagggatgtc ccaatgtgac atgcaccggg aaatggctctc actctgccaa	1560
gaaaacttcc ttatggacaa tgcctacttc tgtgaggcag atgccccaaa gtgcatcctt	1620
gtggctcctc acatcaaggt tgaatcacac atacagccaa gcttaaacca agaggacatt	1680
tacatcacca cagaaagcct taccactgct gctgggaggc ctgggacagg agaacatgtt	1740
ccaggttctg agatgectgt ccagactat acctccattc atatagtaca gtccccacag	1800
ggcctcatac tcaatgcgac tgccttgcct ttgcctgaca aagagtttct ctcacatgt	1860
ggctatgtga gcacagacca actgaacaaa atcatgcctt agcctttctt tggtttccca	1920
agagctacgt atttaatagc aaagaattga ctggggcaat aacgtttaag ccaaaacaat	1980
gtttaaacct tttttggggg agtgacagga tggggtatgg attctaaaat gccttttccc	2040
aaaatgttga aatatgatgt taaaaaata agaagaatgc ttaatcagat agatatctct	2100
attgtgcaat gtaaatatit taaagaattg tgcagactg tttagtagca gtgattgtct	2160
taatatgttg ggtgttaatt tttgatacta agcattgaat ggctatgttt ttaatgtata	2220
gtaaatcacg ctttttgaaa aagcgaaaaa atcagggtggc ttttgcggtt caggaaaatt	2280
gaatgcaaac catagcacag gctaattttt tgttgtttct taaataagaa acttttttat	2340
ttaaaaaact aaaaactaga ggtgagaaat ttaaaactata agcaagaagg caaaaatagt	2400
ttggatatgt aaaacattta ttttgacata aagttgataa agatttttta ataatttaga	2460
cttcaagcat ggctatttta tattacacta cacactgtgt actgcagttg gtatgacccc	2520
tctaaggagt gtagcaacta cagtctaaag ctggtttaat gttttggcca atgcacctaa	2580
agaaaaacaa actcgttttt tacaaagccc ttttatacct cccagactc cttcaacaat	2640
tctaaaatga ttgtagtaat ctgcattatt ggaatataat tgttttatct gaatttttaa	2700
acaagtattt gttaatttag aaaactttta agcgtttgca cagatcaact taccaggcac	2760
caaaagaagt aaaagcaaaa aagaaaacct ttcttcacca aatcttggtt gatgccaaaa	2820

aaaaatacat gctaagagaa gtagaaatca tagctggttc acactgacca agataacttaa 2880
 gtgctgcaat tgcacgcgga gtgagttttt tagtgcgtgc agatggtgag agataagatc 2940

 tatagcctct gcagcggaaat ctgttcacac ccaacttggg tttgctacat aattatccag 3000
 gaagggaata aggtacaaga agcattttgt aagtgaagc aaatcgaatg aaattaactg 3060
 ggtaatgaaa caaagagttc aagaaataag tttttgttc acagcctata accagacaca 3120
 tactcathtt tcatgataat gaacagaaca tagacagaag aaacaagggt ttcagtcctc 3180
 acagataact gaaaattatt taaaccgcta aaagaaactt tctttctcac taaatctttt 3240
 ataggattta tttaaaatag caaaagaaga agtttcatca ttttttactt cctctctgag 3300
 tggactggcc tcaaagcaag cattcagaag aaaaagaagc aacctcagta atttagaaat 3360

 cattttgcaa tcccttaata tcttaaacat cattcathtt tgttgtgtgt gttgtgtgtg 3420
 agacagagtc tcgtctgtgc gccaggctag agtgcggtgg cgcatcttg actcactgca 3480
 atctccacct cccacagggt caggcgattc ccgtgcctca gcctcctgag tagctgggac 3540
 tacaggcacg caccaccatg ccaggctaatt tttttgtat tttagcagag acgggggttc 3600
 accatgttgg ccaggatggt ctcatctcc tgacctctg atccaccga ctggcctcc 3660
 caaagtgtg ggattacagg tgtaagccac cgtgccagc cctaacaac atcttgaga 3720
 gcattgggat atctctgaa aaggtttatg aaaaagaaga atctcatctc agtgaagaat 3780

 acttctcatt ttttaaaaa gcttaaaact ttgaagttag ctttaactta aatagtattt 3840
 cccatttate gcagaccttt tttaggaagc aagcttaatg gctgataatt ttaaattctc 3900
 tctcttgca gaaggactat gaaaagctag aattgagtgt ttaaagttca acatgttatt 3960
 tgtaatagat gttgataga tttctgcta ctttgctgct atggttttct ccaagagcta 4020
 cataatttag tttcataata agtatcatca gtgtagaacc taattcaatt caaagctgtg 4080
 tgtttgaag actatcttac tatttcacaa cagcctgaca acatttctat agccaaaaat 4140
 agctaataac ctcaatcagt ctcaaatgt cattttggta ctttgggtggc cacataagcc 4200

 attattcact agtatgacta gttgtgtctg gcagtttata ttttaactct tttatgtctg 4260
 tggatttttt ccttcaaagt ttaataaatt tattttcttg gattcctgat agtgtgcttc 4320
 tgttatcaaa caccaacata aaaatgatct aaacca 4356

 <210> 19
 <211> 4312
 <212> DNA
 <213> homo sapien
 <400> 19

gtcctacagg taatgatctc tggcagctgc tgttgacctt ggcaactggca ggatcaagtg	60
atgctttttc tggaagttag gccacagcag ctatccttag cagagcaccg tggagtctgc	120
aaagtgttaa tccagcccta aagacaaatt cttctaagga gcctaaattc accaagtgcc	180
gttcacctga gcgagagact ttttcatgcc actggacaga tgaggttcat catggtacaa	240
agaacctagg acccatacag ctgtttctata ccagaaggaa cactcaagaa tggactcaag	300
aatggaaaga atgccctgat tatgtttctg ctggggaaaa cagctgttac ttttaattcat	360
cgtttacctc catctggata ccttattgta tcaagctaac tagcaatggt ggtacagtgg	420
atgaaaagtg tttctctgtt gatgaaatag tgcaaccaga tccaccatt gccctcaact	480
ggactttact gaacgtcagt ttaactggga ttcattgcaga tatccaagt agatgggaag	540
caccacgcaa tgcagatatt cagaaaggat ggatggttct ggagtatgaa cttcaatata	600
aagaagtaaa tgaactaaa tggaaaatga tggacctat attgacaaca tcagttccag	660
tgtactcatt gaaagtggat aaggaatatg aagtgcgtgt gagatccaaa caacgaaact	720
ctggaaatta tggcgagttc agtgagggtgc tctatgtaac acttctcag atgagccaat	780
ttacatgtga agaagatttc tactttccat ggctcttaat tattatcttt ggaatatittg	840
ggctaacagt gatgctattt gtattcttat tttctaaca gcaaaggag gaaaattaga	900
ggagggtgaac acaatcttag ccattcatga tagctataaa cccgaattcc acagtgatga	960
ctcttgggtt gaatttatitg agctagatat tgatgagcca gatgaaaaga ctgaggaatc	1020
agacacagac agacttctaa gcagtaccca tgagaaatca catagtaacc taggggtgaa	1080
ggatggcgac tctggacgta ccagctgttg tgaacctgac attctggaga ctgatttcaa	1140
tgccaatgac atacatgagg gtacctcaga ggttgctcag ccacagaggt taaaagggga	1200
agcagatctc ttaatgccttg accagaagaa tcaaaaataac tcaccttata atgatgcttg	1260
ccctgtact cagcagccca gtgttateca agcagagaaa aacaaaccac aaccatttc	1320
tactgaagga gctgagtcaa ctcaccaagc tgcccatatt cagctaagca atccaagttc	1380
actgtcaaac atcgactttt atgcccaggt gagcgacatt acaccagcag gtatgttggt	1440
cttttccccg ggccaaaaga ataaggcagg gatgtcccaa tgtgacatgc acccgaaat	1500
ggtctcactc tgccaagaaa acttcttat ggacaatgcc tacttctgtg aggcagatgc	1560
caaaaagtgc atccctgtgg cteetacat caaggttgaa tcacacatac agccaagctt	1620
aaaccaagag gacatttaca tcaccacaga aagccttacc actgctgctg ggaggcctgg	1680
gacaggagaa catgttccag gttctgagat gcctgtccca gactatacct ccattcatat	1740
agtacagtcc ccacagggcc tcatactcaa tgcgactgcc ttgcccttgc ctgacaaaga	1800

gtttctctca tcatgtggct atgtgagcac agaccaactg aacaaaatca tgccttagcc	1860
tttcttttgggt ttccaagag ctacgtattt aatagcaaag aattgactgg ggcaataacg	1920
tttaagccaa aacaatgttt aaaccttttt tgggggagtg acaggatggg gtatggattc	1980
taaaatgcct ttccccaaaa tgttgaaata tgatgtttaa aaaataagaa gaatgcttaa	2040
tcagatagat attcctattg tgcaatgtaa atatttttaa gaattgtgtc agactgttta	2100
gtagcagtga ttgtcttaat attgtgggtg ttaatttttg atactaagca ttgaatggct	2160
atgtttttta tgtatagtaa atcacgcttt ttgaaaaagc gaaaaaatca ggtggctttt	2220
gcggttcagg aaaattgaat gcaaaccata gcacaggcta attttttgtt gtttcttaaa	2280
taagaaactt tttatttta aaaactaaaa actagagggtg agaaatttaa actataagca	2340
agaaggcaaa aatagtttgg atatgtaaaa cttttatttt gacataaagt tgataaagat	2400
tttttaataa tttagacttc aagcatggct attttatatt aactacaca ctgtgtactg	2460
cagtttgtat gacctctcta aggagtgtag caactacagt ctaaagctgg tttaatgttt	2520
tggccaatgc acctaaagaa aaacaaactc gttttttaca aagccctttt atacctcccc	2580
agactccttc aacaattcta aaatgattgt agtaatctgc attattggaa tataattgtt	2640
ttatctgaat ttttaacaa gtatttgtta atttagaaaa ctttaaagcg ttgacacaga	2700
tcaacttacc aggcacaaaa agaagtaaaa gcaaaaaaga aaacctttct tcaccaaadc	2760
ttggttgatg ccaaaaaaaaa atacatgcta agagaagtag aaatcatagc tggttcacac	2820
tgaccaagat acttaagtgc tgcaattgca cgcggagtga gttttttagt gcgtgcagat	2880
ggtgagagat aagatctata gcctctgcag cggaatctgt tcacacccaa ctgggttttg	2940
ctacataatt atccaggaag ggaataaggt acaagaagca ttttgtaagt tgaagcaaat	3000
cgaatgaaat taactgggta atgaacaaaa gagttcaaga aataagtttt tgtttcacag	3060
cctataacca gacacatact catttttcat gataatgaac agaacataga cagaagaaac	3120
aaggttttca gtccccacag ataactgaaa attattttaa ccgctaaaaag aaactttctt	3180
tctcactaaa tcttttatag gatttattta aaatagcaaa agaagaagtt tcatcatttt	3240
ttacttcctc tctgagtgga ctggcctcaa agcaagcatt cagaagaaaa agaagcaacc	3300
tcagtaattt agaaatcatt ttgcaatccc ttaatacctt aaacatcatt catttttgtt	3360
gttgtgtgtt ttgttgagac agagtctgcg tctgtcgcca ggctagagtg cggtggcgcg	3420
atcttgactc actgcaatct ccacctccca cagggttcagg cgattcccgt gcctcagcct	3480
cctgagtagc tgggactaca ggcacgcacc accatgccag gctaattttt ttgtatttta	3540

gcagagacgg ggtttcacca tggtggccag gatggtctcg atctcctgac ctcgtgatcc 3600
 acccgactcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgta agccaccgtg cccagcccta 3660
 aacatcattc ttgagagcat tgggatatct cctgaaaagg tttatgaaaa agaagaatct 3720
 catctcagtg aagaatactt ctcatTTTTT aaaaaagctt aaaactttga agttagcttt 3780
 aacttaata gtatttccca tttatcgag acctTTTTTA ggaagcaagc ttaatggctg 3840
 ataattttaa attctctctc ttgcaggaag gactatgaaa agctagaatt gagtgtttaa 3900
 agttcaacat gtiatttgta atagatgttt gatagatttt ctgctacttt gctgctatgg 3960

ttttctccaa gagctacata atttagtttc atataaagta tcacagtggt agaacctaat 4020
 tcaattcaaa gcgtgtgttt tggaagacta tcttactatt tcacaacagc ctgacaacat 4080
 ttctatagcc aaaaatagct aaatacctca atcagttctca gaatgtcatt ttggtacttt 4140
 ggtggccaca taagccatta ttactagta tgactagtgt tgtctggcag tttatatTTA 4200
 actctcttta tgctgtgga ttttttcctt caaagtttaa taaatttatt ttcttggatt 4260
 cctgatagtg tgcttctgtt atcaaacacc aacataaaaa tgatctaaac ca 4312

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 20

acctccgagc ttgcctctg 20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 21

ctgtaggacc tccgagcttc 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 22

tccatacctg taggacctcc	20
<210> 23	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 23	
tgccaaggctc aacagcagct	20
<210> 24	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 24	
ctgccagtgc caaggtcaac	20
<210> 25	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 25	
cttgatcctg ccagtgccaa	20
<210> 26	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 26	
agcatcactt gatcctgcca	20
<210> 27	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 27
 cagaaaaagc atcacttgat 20
 <210> 28
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 28
 tcacttcag aaaaagcatc 20
 <210> 29
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 29
 gtctctcgct caggtgaacg 20
 <210> 30
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 30
 tgaaaaagtc tctcgctcag 20
 <210> 31
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 31
 agtggcatga aaaagtctct 20
 <210> 32
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 32
 tctgtccagt ggcataaaaa 20
 <210> 33
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 33
 ggatctggtt gcactatttc 20
 <210> 34
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 34
 aatgggtgga tctggttgca 20

 <210> 35
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 35
 agtccagttg agggcaatgg 20
 <210> 36
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 36
 tcagtaaagt ccagttgagg 20
 <210> 37

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 37
 gaatcccagt taaactgacg 20

<210> 38
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 38
 tctgcatgaa tcccagttaa 20

<210> 39
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 39
 atccatcctt tctgaatata 20

<210> 40
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 40
 cagaaccatc catcctttct 20

<210> 41
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 41

catactccag aaccatccat	20
<210> 42	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 42	
tgaagttcat actccagaac	20
<210> 43	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 43	
tttgattga agttcatact	20
<210> 44	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 44	
ttacttcttt gtattgaagt	20
<210> 45	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 45	
gtttcattta cttctttgta	20
<210> 46	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 46	
ccatttagtt tcatttactt	20
<210> 47	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 47	
tcattttcca tttagtttca	20
<210> 48	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 48	
acacgcactt catattcctt	20
<210> 49	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 49	
ggatctcaca cgcattcat	20
<210> 50	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 50	
aagtgttaca tagagcacct	20
<210> 51	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 51
 tctgaggaag tgttacatag 20
 <210> 52
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 52
 cttcttcaca tgtaaattgg 20
 <210> 53
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 53
 tagaaatctt cttcacatgt 20
 <210> 54
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 54
 tggaaagtag aaatcttctt 20
 <210> 55
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 55
 agagccatgg aaagtagaaa 20
 <210> 56

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 56
 ataattaaga gccatggaaa 20
 <210> 57
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 57
 cagttggtct gtgctcacat 20
 <210> 58
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 58
 gtgccaaggt caacagcagc 20
 <210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 59
 agtgccaagg tcaacagcag 20
 <210> 60
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 60
 catcacttga tctgccagt 20

<210> 61
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 61
 gcatcacttg atcctgccag 20

<210> 62
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 62
 aagcatcact tgatcctgcc 20

<210> 63
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 63
 aaagcatcac ttgatcctgc 20

<210> 64
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 64
 atctcacacg cacttcatat 20

<210> 65
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 65	
gatctcacac gcacttcata	20
<210> 66	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 66	
tggatctcac acgcacttca	20
<210> 67	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 67	
ttggatctca cagcacttc	20
<210> 68	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 68	
tccagaatgt caggttcaca	20
<210> 69	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 69	
ctccagaatg tcaggttcac	20
<210> 70	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 70
 gtctccagaa tgtcaggttc 20

<210> 71
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 71
 agtctccaga atgtcaggtt 20

<210> 72
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 72
 gcttgataa cactgggctg 20

<210> 73
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 73
 tgcttgata acactgggct 20

<210> 74
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 74
 tctgcttgga taactggg 20

<210> 75
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 75
 ctctgcttgg ataactgg 20
 <210> 76
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 76
 tctctgcttg gataaactg 20

 <210> 77
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 77
 cagagtgaga ccatttccgg 20
 <210> 78
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 78
 gcagagtgag accatttccg 20
 <210> 79
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 79
 tggcagagtg agaccatttc 20

<210> 80
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 80
 ttggcagagt gagaccattt 20
 <210> 81
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 81
 cttggcagag tgagaccatt 20
 <210> 82
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 82
 cagtgtgtag tgtaatataa 20
 <210> 83
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 83
 acagtgtgta gtgtaatata 20
 <210> 84
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 84

acacagtgtg tagtgaata	20
<210> 85	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 85	
tacacagtgt gtagtgtaat	20
<210> 86	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 86	
gtacacagtg ttagtgtaa	20
<210> 87	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 87	
tgtaccttat tcccttcctg	20
<210> 88	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 88	
ttgtacctta ttcccttcct	20
<210> 89	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 89
 tcttgtacct tattcccttc 20
 <210> 90
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 90
 ttcttgtacc ttattccctt 20
 <210> 91
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 91
 acatgtaccc aaaccaacac 20
 <210> 92
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 92
 cttcttgtac cttattccct 20
 <210> 93
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 93
 tgcttcttgt accttatcc 20
 <210> 94
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 94

atgcttcttg taccttattc 20

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 95

aaatgcttct tgtaccttat 20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 96

aaaatgcttc ttgtacctta 20

<210> 97

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 97

caaaatgctt cttgtacctt 20

<210> 98

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 98

cttctgaatg cttgctttga 20

<210> 99

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 99
 tcttctgaat gcttgctttg 20
 <210> 100
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 100
 tttcttctga atgcttgctt 20

 <210> 101
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 101
 ttttcttctg aatgcttgct 20
 <210> 102
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 102
 tttttcttct gaatgcttgc 20
 <210> 103
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 103

tgcgataaat gggaaatact	20
<210> 104	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 104	
ctgcgataaa tgggaaatac	20
<210> 105	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 105	
tctgcgataa atgggaaata	20
<210> 106	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 106	
ggtctcgcat aaatgggaaa	20
<210> 107	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 107	
aggtctgcga taaatgggaa	20
<210> 108	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 108	
aaaggtctgc gataaatggg	20
<210> 109	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 109	
aaaaggtctg cgataaatgg	20
<210> 110	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 110	
aaaaaggtct gcgataaatg	20
<210> 111	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 111	
catgaaggcc actcttccaa	20
<210> 112	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 112	
ccatgaaggc cactcttcca	20
<210> 113	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 113

cccatgaagg ccactcttcc 20

<210> 114

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 114

tgcccatgaa ggccactctt 20

<210> 115

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 115

ttgcccatga aggccactct 20

<210> 116

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 116

gttgcccatg aaggccactc 20

<210> 117

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 117

ggtctttcat gaatcaagct 20

<210> 118

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 118
 tgggtctttca tgaatcaagc 20
 <210> 119
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 119

 atgggtctttc atgaatcaag 20
 <210> 120
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 120
 tgatgggtctt tcatgaatca 20
 <210> 121
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 121
 ctgatgggtct tcatgaatc 20
 <210> 122
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 122

gctgatggtc ttcatgaat	20
<210> 123	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 123	
gtacccaaac caacactaat	20
<210> 124	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 124	
tgtacccaaa ccaacactaa	20
<210> 125	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 125	
atgtacccaa accaacta	20
<210> 126	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 126	
gacatgtacc caaaccaaca	20
<210> 127	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 127	
agacatgtac ccaaccaac	20
<210> 128	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 128	
aggaatggaa aaccaaatat	20
<210> 129	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 129	
caggaatgga aaaccaaata	20
<210> 130	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 130	
tcaggaatgg aaaaccaaata	20
<210> 131	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 131	
actcaggaat ggaaaaccaa	20
<210> 132	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 132
 aactcaggaa tggaaaacca 20

<210> 133
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 133
 taactcagga atggaaaacc 20

<210> 134
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 134
 caaaattact gcagtcacag 20

<210> 135
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 135

acaaaattac tgcaatcaca 20

<210> 136
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 136
 taaaaatta ctgcagtcac 20

<210> 137

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 137
 catacaaaat tactgcagtc 20
 <210> 138
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 138
 acatacaaaa ttactgcagt 20
 <210> 139
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 139
 aacatacaaaa attactgcag 20
 <210> 140
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 140
 ttttagtatg aaccttaaaa 20

 <210> 141
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 141

cttttagtat gaaccttaaa	20
<210> 142	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 142	
tcttttagta tgaaccttaa	20
<210> 143	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 143	
aatcttttag tatgaacctt	20
<210> 144	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 144	
caatctttta gtatgaacct	20
<210> 145	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 145	
acaatctttt agtatgaacc	20
<210> 146	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 146
 aagttatgtg actctgagca 20
 <210> 147
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 147
 caagttatgt gactctgagc 20
 <210> 148
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 148
 tcaagttatg tgactctgag 20
 <210> 149
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 149
 agttctccat tagggttctg 20
 <210> 150
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 150
 tagttctcca ttagggttct 20
 <210> 151
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 151

atagttctcc attagggttc 20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 152

aagcaggttg gcagacagac 20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 153

gaagcaggtt ggcagacaga 20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 154

ggaagcaggt tggcagacag 20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 155

tcttcttg agctggcttc 20

<210> 156

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 156
 gtctttctgt gagctggctt 20

<210> 157
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 157
 agtcttcttg tgagctggct 20

<210> 158
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 158
 taagtcttct tgtgagctgg 20

<210> 159
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 159

ttaagtcttc ttgtgagctg 20
 <210> 160
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 160

attaagtctt cttgtgagct	20
<210> 161	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 161	
tctcttccac tcacatccat	20
<210> 162	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 162	
gtctcttcca ctcacatcca	20
<210> 163	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 163	
agtctcttcc actcacatcc	20
<210> 164	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 164	
taagtatttg tagcagttgc	20
<210> 165	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 165
 ctaagtattt gtagcagttg 20
 <210> 166
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 166
 gctaagtatt ttagcagtt 20
 <210> 167
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 167

 tggctaagta ttttagcag 20
 <210> 168
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 168
 ttggctaagt attttagca 20
 <210> 169
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 169
 tttggctaag tattttagc 20
 <210> 170
 <211> 20
 <212> DNA

```

<213>
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 170
aaaatgtcaa cagtgcatag 20
<210> 171
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 171
caaaatgtca acagtgcata 20
<210> 172
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 172
ccaaaatgtc aacagtgcata 20
<210> 173
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 173
gcccaaatg tcaacagtgc 20
<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 174
ggcccaaat gtcaacagtgc 20
<210> 175

```

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 175

tgccccaaaa tgtcaacagt 20

<210> 176
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 176

cagaatcttc tctttggcca 20

<210> 177
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 177

gcagaatctt ctctttggcc 20

<210> 178
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>

> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 178

tgcagaatct tctctttggc 20

<210> 179
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 179

tttgcagaat cttctctttg	20
<210> 180	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 180	
atttgcagaa tcttctcttt	20
<210> 181	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 181	
aatttgcaga atcttctctt	20
<210> 182	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 182	
ataaaagctat gccataaagc	20
<210> 183	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 183	
cataaagcta tgccataaag	20
<210> 184	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 184
 ccataaagct atgccataaa 20
 <210> 185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 185
 gaccataaag ctatgccata 20
 <210> 186
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 186
 tgaccataaa gctatgcat 20
 <210> 187
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 187
 ctgaccataa agctatgcca 20
 <210> 188
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 188
 caaaaagttg agctgagaaa 20
 <210> 189
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 189
 ccaaaaagtt gagctgagaa 20
 <210> 190
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 190
 cccaaaaagt tgagctgaga 20
 <210> 191
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 191

 cacccaaaaa gttgagctga 20
 <210> 192
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 192
 acaccaaaaa agttgagctg 20
 <210> 193
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 193
 tacaccaaaa aagttgagct 20
 <210> 194

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 194
 cttttaatgg cacccaagca 20
 <210> 195
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 195
 gcttttaatg gcaccaagc 20
 <210> 196
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 196
 tgcttttaat ggcaccaag 20
 <210> 197
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 197
 aatgctttta atggcaccca 20
 <210> 198
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 198

aaatgctttt aatggcaccc	20
<210> 199	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 199	
gaaatgcttt taatggcacc	20
<210> 200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 200	
taattcttaa gggccctctg	20
<210> 201	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 201	
ataattctta agggccctct	20
<210> 202	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 202	
cataattctt aaggccctc	20
<210> 203	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 203
 agcataattc ttaagggccc 20
 <210> 204
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 204
 tagcataatt ctttaagggcc 20
 <210> 205
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 205
 ttagcataat tcttaagggc 20
 <210> 206
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 206
 aggaatggaa aaccaaacat 20
 <210> 207
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 207
 caggaatgga aaaccaaacat 20
 <210> 208
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 208
 tcaggaatgg aaaaccaaac 20
 <210> 209
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 209
 aggaatggaa aaccaaatac 20
 <210> 210
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 210
 catgactatg ttctggcaag 20
 <210> 211
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 211
 acatgactat gttctggcaa 20
 <210> 212
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 212
 cacatgacta tgttctggca 20

<210> 213
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 213
 gtcacatgac tatgttctgg 20
 <210> 214
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 214
 ggtcacatga ctatgttctg 20
 <210> 215
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 215

 tggtcacatg actatgttct 20
 <210> 216
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 216
 ctgaattctg agctctggaa 20
 <210> 217
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 217

cctgaattct gagctctgga 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 218

gcctgaattc tgagctctgg 20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 219

aagcctgaat tctgagctct 20

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 220

caagcctgaa ttctgagctc 20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 221

acaagcctga attctgagct 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 222
 ggatctcagc tgcaattctt 20
 <210> 223
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 223

 aggatctcag ctgcaattct 20
 <210> 224
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 224
 gaggatctca gctgcaattc 20
 <210> 225
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 225
 cagaggatct cagctgcaat 20
 <210> 226
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 226
 gcagaggatc tcagctgcaa 20
 <210> 227
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 227
 aaaagcatca cttgacctg 20
 <210> 228
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 228
 caaggtcaac agcagct 17

 <210> 229
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 229
 ccaaggtcaa cagcagc 17
 <210> 230
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 230
 gccaaggtca acagcag 17
 <210> 231
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 231

 tctcacacgc acttcac 17

<210> 232
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 232
 atctcacacg cacttca 17
 <210> 233
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 233
 gatctcacac gcacttc 17
 <210> 234
 <211> 17
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 234
 ctttcatgaa tcaagct 17
 <210> 235
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 235
 tctttcatga atcaagc 17
 <210> 236
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 236

gtctttcatg aatcaag	17
<210> 237	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 237	
ggtctttcat gaatcaa	17
<210> 238	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 238	
atggtctttc atgaatc	17
<210> 239	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 239	
gatggtcttt catgaat	17
<210> 240	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 240	
tatatcaata ttctccc	17
<210> 241	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 241
 ttatatcaat attctcc 17
 <210> 242
 <211> 17
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 242
 gttatatcaa tattctc 17
 <210> 243
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 243
 tttcttttagc aatagtt 17
 <210> 244
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 244
 ctttcttttag caatagt 17
 <210> 245
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 245
 gctttcttta gcaatag 17
 <210> 246
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 246
 aggaatggaa aaccaaa 17
 <210> 247
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 247

 caggaatgga aaaccaa 17
 <210> 248
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 248
 tcaggaatgg aaaacca 17
 <210> 249
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 249
 tctccattag ggttctg 17
 <210> 250
 <211> 17
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 250
 ttctccatta gggttct 17

<210> 251
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 251
 gttctccatt agggttc 17
 <210> 252
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 252
 aggttggcag acagaca 17
 <210> 253
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 253
 caggttggca gacagac 17
 <210> 254
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 254
 gcaggttggc agacaga 17
 <210> 255
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 255

cttcttgtga gctggct

17

<210> 256

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 256

tcttcttgtg agctggc

17

<210> 257

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 257

gtcttcttgt gagctgg

17

<210> 258

<211> 17

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 258

agtcttcttg tgagctg

17

<210> 259

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 259

tcttcactc acatcca

17

<210> 260

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 260	
ctcttccact cacatcc	17
<210> 261	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 261	
tctcttccac tcacatc	17
<210> 262	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 262	
gtctcttcca ctcacat	17
<210> 263	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 263	
atagattttg acttccc	17
<210> 264	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 264	
catagatttt gacttcc	17
<210> 265	

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 265
 gcatagattt tgacttc 17
 <210> 266
 <211> 17
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 266
 aaaatgtcaa cagtgc 17
 <210> 267
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 267
 caaaatgtca acagtgc 17
 <210> 268
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 268
 ccaaaatgtc aacagtg 17
 <210> 269
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 269

cccaaaatgt caacagt	17
<210> 270	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 270	
catgactatg ttctggc	17
<210> 271	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 271	
acatgactat gttctgg	17
<210> 272	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 272	
cacatgacta tgttctg	17
<210> 273	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 273	
gaattctgag ctctgga	17
<210> 274	
<211> 17	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 274
 tgaattctga gctctgg 17
 <210> 275
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 275
 ctgaattctg agctctg 17
 <210> 276
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 276
 cctgaattct gagctct 17
 <210> 277
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 277
 gcctgaattc tgagctc 17
 <210> 278
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 278
 agcctgaatt ctgagct 17
 <210> 279
 <211> 17
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 279

atattgtaat tcttgg 17

<210> 280

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 280

gatattgtaa ttcttgg 17

<210> 281

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 281

tgatattgta attcttg 17

<210> 282

<211> 17

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 282

ctgatattgt aattctt 17

<210> 283

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 283

cctgatattg taattct 17

<210> 284

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 284
 gcctgatatt gtaattc 17

<210> 285
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 285
 tgcctgatat tgtaatt 17

<210> 286
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 286
 aattatgtgc ttgcct 17

<210> 287
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 287

caattatgtg cttgcc 17
 <210> 288
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 288

tcaattatgt gctttgc	17
<210> 289	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 289	
gtcaattatg tgctttg	17
<210> 290	
<211> 17	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 290	
gccatcacca aacacca	17
<210> 291	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 291	
tgccatcacc aaacacc	17
<210> 292	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 292	
ttgccatcac caaacac	17
<210> 293	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 293	
tggtgactct gcctgat	17
<210> 294	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 294	
ctgggtgactc tgctga	17
<210> 295	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 295	
tatttcagaa agactttctg	20
<210> 296	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 296	
aggaaaaaat caaggagtta	20
<210> 297	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 297	
tatttactga acacctattc	20
<210> 298	
<211> 20	
<212> DNA	

<213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 298
 gcccatgaag gccactcttc 20
 <210> 299
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 299
 acctataaat aaagtgagga 20
 <210> 300
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 300
 gtttcataac ctgctaataa 20
 <210> 301
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 301
 atgtgcctta cagttatcag 20
 <210> 302
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 302
 ttctgaattt agaattatag 20
 <210> 303

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 303

gtttataatc tagcagttac 20

<210> 304
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 304

gatggtcttt catgaatcaa 20

<210> 305
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 305

catgtaccca aaccaacact 20

<210> 306
 <211> 20
 <212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 306

taaaatacag cctacatcat 20

<210> 307
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 307

ccatcactac aacaaactca	20
<210> 308	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 308	
atctgaaatg atcccccttc	20
<210> 309	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 309	
tgttgccctt ccaaaaagac	20
<210> 310	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 310	
attaaaattt taaatgatgt	20
<210> 311	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 311	
ctcaggaatg gaaaaccaa	20
<210> 312	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 312
 aaaattctag aagataacat 20
 <210> 313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 313
 ctagaagtcc tagccagagt 20
 <210> 314
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 314
 aaccgatatc acagaaatac 20
 <210> 315
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 315
 aagatagaca gtaacataat 20
 <210> 316
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 316
 gcactacaag aactgcttaa 20
 <210> 317
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 317
 tttccagaca aagaattcag 20
 <210> 318
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 318
 gtagacagcc tttctggaac 20
 <210> 319
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 319

 catcctacat agtggctgtg 20
 <210> 320
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 320
 cagaacagtg tgtggagact 20
 <210> 321
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 321
 agctttaaaa atacctctgc 20
 <210> 322

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 322
 cccaggtact tgctctcaga 20
 <210> 323
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 323
 ttacacctga ttctagaaat 20
 <210> 324
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 324
 cttttctcta caacctcaca 20
 <210> 325
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 325
 tagtagtttg aatttcaaag 20
 <210> 326
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 326

atacaaaatt actgcagtca	20
<210> 327	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 327	
gccactgccca aaaaggagga	20
<210> 328	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 328	
tgacagaaac agagctatga	20
<210> 329	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 329	
atcttttagt atgaacctta	20
<210> 330	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 330	
agttatgtga ctctgagcac	20
<210> 331	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 331
 actatgccct agttacttct 20
 <210> 332
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 332
 tatagtggaa gtgatatgc 20
 <210> 333
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 333
 tgttttctga aatggaatgt 20
 <210> 334
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 334
 gctgtaaatg taatgagtg 20
 <210> 335
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 335
 gagagaagcc atggccctag 20
 <210> 336
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 336
 ctctctttcc cagaacaaga 20
 <210> 337
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 337
 tccaaaatgt ccagtataat 20
 <210> 338
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 338
 gttctccatt aggtttctgg 20
 <210> 339
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 339
 ttagtcaccc atccaccact 20
 <210> 340
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 340
 catgaattca ccgagttagg 20

<210> 341
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 341
 agcaggttgg cagacagaca 20
 <210> 342
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 342
 gaaagactta aattttcaca 20
 <210> 343
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 343
 tagtagagga aaaggagaat 20
 <210> 344
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 344
 aaacagggtc tggagtggac 20
 <210> 345
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 345

caagctgata attaaaaaga 20

<210> 346

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 346

ataaagatac attttctggg 20

<210> 347

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 347

caggattctt cctgcctggc 20

<210> 348

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 348

aagtcttctt gtgagctggc 20

<210> 349

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 349

ctcttcact cacatccatt 20

<210> 350

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 350
 cctatatcag aagacaaatg 20
 <210> 351
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 351

 tcaaaaccct gccaaaggtac 20
 <210> 352
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 352
 tcatattcta cttctgttta 20
 <210> 353
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 353
 cattccagtg tttcagtaag 20
 <210> 354
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 354
 ggcttgaat taatcctcag 20
 <210> 355
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 355
 aatgccctct ccctgtgcct 20
 <210> 356
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 356
 ttataatca acctttgcta 20
 <210> 357
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 357
 atataactac ttaaaataat 20
 <210> 358
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 358
 ttagccagga tatggtgcc 20
 <210> 359
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 359
 ctacctccat caaagaaaat 20

<210> 360
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 360
 gcatgcatag ataagtttga 20
 <210> 361
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 361
 atgagagtaa atggattttc 20
 <210> 362
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 362
 ttggcaatcc ttgcttaaaa 20
 <210> 363
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 363
 gaattaagcc agacttattt 20
 <210> 364
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 364

ggctaagtat ttgtagcagt	20
<210> 365	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 365	
ttgcctgtgt gcaactggcg	20
<210> 366	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 366	
gtggccttag taggccagct	20
<210> 367	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 367	
cccaaaatgt caacagtga	20
<210> 368	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 368	
ttaagccttc aattgaaaa	20
<210> 369	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 369
 tgctcagaag gttgagcata 20
 <210> 370
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 370
 ttaatgcttt cccaaagctc 20
 <210> 371
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 371
 aaaagacttc atacctttac 20
 <210> 372
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 372
 ggccccctgg cacaacagga 20
 <210> 373
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 373
 tctagggtga ttcaggtgga 20
 <210> 374
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 374
 cttagattaa tgcaaaacaa 20
 <210> 375
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 375

 aggcagagga ggggtggaacc 20
 <210> 376
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 376
 agtctaata ga gatctgatgg 20
 <210> 377
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 377
 gctgaaatga gttaagactt 20
 <210> 378
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 378
 actttggact gtggattttt 20

<210> 379
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 379
 gcatatttac acaatgcctg 20
 <210> 380
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 380
 ggaaatgcct ggatgtccag 20

 <210> 381
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 381
 ctgctgattt tggaatggag 20
 <210> 382
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 382
 actgaacacc tattctatgg 20
 <210> 383
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 383

tttactgaac acctattcta 20

<210> 384

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 384

ccctcaaatt atccacaaac 20

<210> 385

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 385

cttctaaatg tttccaaggc 20

<210> 386

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 386

ttacatcctg taggctaatt 20

<210> 387

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 387

ccactagcct ggccagactt 20

<210> 388

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 388
 ctggtagatg atctcaagtt 20

<210> 389
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 389
 aaagaattga gttataaatc 20

<210> 390
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 390
 aactcatctc tggccagcag 20

<210> 391
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 391

caacatcatt gtatcttctg 20

<210> 392
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 392
 tcttagctta ccaatgagga 20

<210> 393

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 393
 ttcccagagc caaagctcaa 20
 <210> 394
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 394
 tttggccaat cccagcttat 20
 <210> 395
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 395
 gtttgcaaat cttcattcac 20
 <210> 396
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 396
 caatagtcctc tgaggcttgg 20
 <210> 397
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 397

tttccccaga ttaaattgcc	20
<210> 398	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 398	
ttcaataatg cagttattat	20
<210> 399	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 399	
aaattcttgg gcttaagcac	20
<210> 400	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 400	
tgatccaaat tcagtaccta	20
<210> 401	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 401	
gatgatcaa attcagtacc	20
<210> 402	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 402
 caatattcat ctttatattc 20
 <210> 403
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 403
 attgctctta agataagtaa 20
 <210> 404
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 404
 cagctccctg aatatctctt 20
 <210> 405
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 405
 acttcacaaa tatattataa 20
 <210> 406
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 406
 gtacagtcaa ctttacttca 20
 <210> 407
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 407

caattccac tctgtcaac 20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 408

tcaactgctt tctggagcag 20

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 409

actgctgagc acctcaaaa 20

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 410

cttagattcc tggtttatca 20

<210> 411

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 411

agttatatca atattctccc 20

<210> 412

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 412
 tataccatct tcccataaa 20

<210> 413
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 413
 ggctttcttt agcaatagtt 20

<210> 414
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 414
 taccagggat gtaggtttac 20

<210> 415
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 415

tcacagctga attctatctg 20
 <210> 416
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 416

ggagatggac aaattcctgc 20

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 417

ctagacatgt catcaagaca 20

<210> 418

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 418

caaattaata aaacaattac 20

<210> 419

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 419

tattcttata tcagacaaaa 20

<210> 420

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 420

tcaagggatc cctgccattc 20

<210> 421

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 421
 cgtcaaggga tccctgccat 20
 <210> 422
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 422
 ggcactccca gtctccagct 20
 <210> 423
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 423

 tttctccagc agaagtgtca 20
 <210> 424
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 424
 aagtcctctt ccgcctcct 20
 <210> 425
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 425
 ggaatttacc aaaaacagtt 20
 <210> 426
 <211> 20
 <212> DNA

<213
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 426
agttaggtat tgtccatctt 20
<210> 427
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 427
acatgggtat cttctaggaa 20
<210> 428
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 428
tcagtttcag agagacaaaa 20
<210> 429
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 429
tttgccaggt cctatgtcga 20
<210> 430
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 430
attccctttt ctctacaacc 20
<210> 431

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 431

atgataagag ccaagatttg 20

<210> 432
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 432

gaaaaaaggt ccactgtggt 20

<210> 433
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 433

cctgtcctgg aatagtttca 20

<210> 434
 <211> 20
 <212> DNA

<213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 434

tagaaaagta aataaggaat 20

<210> 435
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 435

ttataaaact atgcaatagg	20
<210> 436	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 436	
ttatttcata tttccagaaa	20
<210> 437	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 437	
catgaattac agctaaagat	20
<210> 438	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 438	
ttgcatgtat gtgtttctga	20
<210> 439	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 439	
tcaatctctt tataccctta	20
<210> 440	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 440
 tcttcaatct ctttataccc 20
 <210> 441
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 441
 ctatgcccta gttacttcta 20
 <210> 442
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 442
 aaagagaatc tcttcctttt 20
 <210> 443
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 443
 tcattaaaga ttattataac 20
 <210> 444
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 444
 tttggatgag tggaaggcta 20
 <210> 445
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 445
 ggaaatggcc ttttcctta 20
 <210> 446
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 446
 ggagaagccc tctgcctgta 20
 <210> 447
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 447

 aaaccatatt gtccaccaga 20
 <210> 448
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 448
 ctcaaaccat attgtccacc 20
 <210> 449
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 449
 gtgtaaata tagtctgtac 20
 <210> 450

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 450
 tgaggcacag gaaagttaac 20
 <210> 451
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 451
 agctatagtt ctccattagg 20
 <210> 452
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 452
 ttacttgctg actaagccat 20
 <210> 453
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 453
 gtttgtaac tcaacatcaa 20
 <210> 454
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 454

gactatttgt atatataac	20
<210> 455	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 455	
atgactatgt gtatatatat	20
<210> 456	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 456	
actcttcctt atatttgctc	20
<210> 457	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 457	
atacactgac tttaacatt	20
<210> 458	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 458	
cttagaaaca gtagtttcat	20
<210> 459	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 459
 ctgagctttg ccttaagaat 20
 <210> 460
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 460
 caccagacag caggtagagc 20
 <210> 461
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 461
 gagatggagt agaaggcaaa 20
 <210> 462
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 462
 taggaaagga agaatacact 20
 <210> 463
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 463
 tagaccagga aggtgagag 20
 <210> 464
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 464
 aagttggatc tggcatgcat 20
 <210> 465
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 465
 aaagttggat ctggcatgca 20
 <210> 466
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 466
 ccataactct tctaactggg 20
 <210> 467
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 467
 atattaaagt ttgagaacta 20
 <210> 468
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 468
 cttactaca aaatgctgga 20

<210> 469
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 469
 tgagcagctg tcctcagttc 20
 <210> 470
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 470
 gagttcataa aagttttact 20
 <210> 471
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 471

 ctatccacac cattccataa 20
 <210> 472
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 472
 aacatctaag taatgcaaac 20
 <210> 473
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 473

tttgcattca aagccctggg 20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 474

tccatattat aggctatgat 20

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 475

atztatgat aatgtaaac 20

<210> 476

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 476

gagatcacat tttctgagta 20

<210> 477

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 477

acctccctag gattacctca 20

<210> 478

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 478
 aaaatctgat ttataatcaa 20
 <210> 479
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 479

 agcatagatt ttgacttccc 20
 <210> 480
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 480
 aaagtcatat acacaggtct 20
 <210> 481
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 481
 ctcatagcaa attcccagaa 20
 <210> 482
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 482
 caacatggag gctagcatgt 20
 <210> 483
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 483
 agactaagtg gcctgaatgt 20
 <210> 484
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 484
 acctaccatg tcactctcaa 20

 <210> 485
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 485
 aactttcttg tgttttatca 20
 <210> 486
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 486
 ttgcaagac aaagaaatga 20
 <210> 487
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 487

 catgcaaagt gttcctcttc 20

<210> 488
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 488
 agtgctttgc ttctcttat 20
 <210> 489
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 489
 gaacaagaaa cacttggtaa 20
 <210> 490
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 490
 agtgttccaa ttaaatggca 20
 <210> 491
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 491
 aaacaatgcc cttgtagtga 20
 <210> 492
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 492

tattctaggt tttaggtga	20
<210> 493	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 493	
atattctagg tttgaggtg	20
<210> 494	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 494	
gttttccatt cttaagaaa	20
<210> 495	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 495	
agcaatccat tgattgtatg	20
<210> 496	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 496	
aattatggca aaatggaaaa	20
<210> 497	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

```

<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 497
acatttgctt atgagactat 20
<210> 498
<211> 20
<212> DNA
<213>
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 498
gcagagataa tcctatgatg 20
<210> 499
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 499
tccatctgtt acctctctgt 20
<210> 500
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 500
tttgcctgaa gggcagaacc 20
<210> 501
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 501
gaaaaaatca gattttcaca 20
<210> 502
<211> 20

```


<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 502
 aacttaattt aatcatttct 20
 <210> 503
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 503

 ttggttgatc atgagttgag 20
 <210> 504
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 504
 ttccatctct agggcacttt 20
 <210> 505
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 505
 agagcttatt ttcaaaattc 20
 <210> 506
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 506
 ataaagagca aacaaacata 20

<210> 507
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 507
 tataaattcc ttggtctgat 20
 <210> 508
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 508
 aaaatataaa ttccttggtc 20
 <210> 509
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 509
 ttttataaca gcctctgaca 20
 <210> 510
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 510
 aaaagaccat gttgcttatt 20
 <210> 511
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 511

atagtcagtc agaattgtgt 20

<210> 512

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 512

tgcccttagct tggaaaagac 20

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 513

agggctagct gatgcctctc 20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 514

ttggactggg ctcaaacaga 20

<210> 515

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 515

aaagtcaggc tagagggact 20

<210> 516

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 516
 tccttgtttt ctgtaatga

20

<210> 517
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 517
 acaccagagg aaggaaatca

20

<210> 518
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 518
 gatgtacacc attttgaatt

20

<210> 519
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 519

tgctctggcc tagcctatgt

20

<210> 520
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 520
 cagaggtgtc tccaagaaa

20

<210> 521

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 521
 aaagagaatg gatcaaagct 20
 <210> 522
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 522
 gatttgcaga acaaattctg 20
 <210> 523
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 523
 tggttatgaa ggttggacca 20
 <210> 524
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 524
 tggctaatta atgggcaatt 20
 <210> 525
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 525

ctgtgccata ttgcctctaa	20
<210> 526	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 526	
gatttcaacc agtcacctg	20
<210> 527	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 527	
 gcaaaaagga accctgaagc	 20
<210> 528	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 528	
ctaagtgtta taacaaacac	20
<210> 529	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 529	
gtccattggt ataaaactca	20
<210> 530	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 530
 ttccaataca ataagattta 20
 <210> 531
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 531
 gtccttagac ccctcaatgg 20
 <210> 532
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 532
 gaggatttat tcacttaggc 20

 <210> 533
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 533
 cagtggagg atcagatatc 20
 <210> 534
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 534
 atcccatcca gcagctggac 20
 <210> 535
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 535

aacttgggat gagttactga 20

<210> 536

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 536

gaaggetacc taaaagaaat 20

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 537

aaagaaatat tcacaacatt 20

<210> 538

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 538

atgcttatac tgctgctgta 20

<210> 539

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 539

tcctcacttc aatcaccttt 20

<210> 540

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 540
 ctctttcttc ataaataagt 20

<210> 541
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 541
 tggtaatctg tgtcccttta 20

<210> 542
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 542
 taataaaaaa gtttgaaaca 20

<210> 543
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 543

 ggtggtggca agagaaaaat 20

<210> 544
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 544

caaaaggccc tttttacatg	20
<210> 545	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 545	
actctactgg taccaattta	20
<210> 546	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 546	
tctgaacttt tatgctctgt	20
<210> 547	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 547	
aacttttgcc tgggcatcca	20
<210> 548	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 548	
tgactccatg tctcacatcc	20
<210> 549	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 549
 ttacttccta gatacaacag 20
 <210> 550
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 550
 ctggcccca tgattcaatt 20
 <210> 551
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 551

 aagactggcc cccatgattc 20
 <210> 552
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 552
 tgtcactggt ctgtgtattt 20
 <210> 553
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 553
 acagagtaga tttagcataa 20
 <210> 554
 <211> 20
 <212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 554

taaacaggtg tactattaca 20

<210> 555

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 555

gctttatcaa ctaagtttat 20

<210> 556

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 556

cagaacttct tttaaaattg 20

<210> 557

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 557

gaatacagac ataccttgaa 20

<210> 558

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 558

ccatgacaac aatttcagag 20

<210> 559

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 559

acaaatagca atgaatgggt 20

<210> 560
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 560

caacaaatag caatgaatgg 20

<210> 561
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 561

gtacacaaat cagtagctct 20

<210> 562
 <211> 20
 <212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 562

ctatgtcaaa aagactgaaa 20

<210> 563
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 563

atatacagaa catttcatcc	20
<210> 564	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 564	
agaatagata agaactcacc	20
<210> 565	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 565	
aggaaagata cagtcatttt	20
<210> 566	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 566	
gcacaaagaa cacctgggaa	20
<210> 567	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 567	
caagaagtct gggattatgt	20
<210> 568	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 568
 gttagttatt aagctaatca 20
 <210> 569
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 569
 aaccattatt tataggctaa 20
 <210> 570
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 570
 ccagaatgcg atcattctt 20
 <210> 571
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 571
 ccagaaatta tcctcctctc 20
 <210> 572
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 572
 agggaaatgc aaattaaaac 20
 <210> 573
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 573
 gcatcaagat acagaaaaat 20
 <210> 574
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 574
 gaatgtttat gagatttttc 20
 <210> 575
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 575

 gcccaattata ttgccacatt 20
 <210> 576
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 576
 atacttgctt atgtagaaat 20
 <210> 577
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 577
 taatacttgc ttatgtagaa 20
 <210> 578

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 578
 gaacacatgg cattctgata 20
 <210> 579
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 579
 cagaatttgc agtataaatc 20
 <210> 580
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 580
 tatgttttga aatcttattt 20
 <210> 581
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 581
 actcactgct acctcattaa 20
 <210> 582
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 582

aagcagtgat aggttatctg	20
<210> 583	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 583	
atgaggccta ttacaatgga	20
<210> 584	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 584	
ctggagtctc atgaggccta	20
<210> 585	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 585	
tgactatcag ccttttaac	20
<210> 586	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 586	
ttcagagaac aacctttgaa	20
<210> 587	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 587
 agccatgtgt gatctgatgt 20
 <210> 588
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 588
 gaaatttact ccaaactagc 20
 <210> 589
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 589
 aacatccaga ccaccatcta 20
 <210> 590
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 590
 gtaccaaacc attcatgctc 20
 <210> 591
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 591
 agtaccaaac cattcatgct 20
 <210> 592
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 592
 ttatagagct tgagattgac 20
 <210> 593
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 593
 agtcattat agagcttgag 20
 <210> 594
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 594
 aaccatgaga tgcaatgcag 20
 <210> 595
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 595
 aggattgaga atcgctgatt 20
 <210> 596
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 596
 tctaaagcat ggccaggatt 20

<210> 597	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 597	
gggactgagt attgatactt	20
<210> 598	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 598	
agaagtaggg tgttccagat	20
<210> 599	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 599	
agaaatagtc ttctactaa	20
<210> 600	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 600	
gcctccttta agcttctatg	20
<210> 601	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 601	

ggcctgcctt tactttcca 20

<210> 602

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 602

acctcagtgg actctttcca 20

<210> 603

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 603

caaacctaag ttcaagtcct 20

<210> 604

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 604

agtttcactt cttgaatcaa 20

<210> 605

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 605

aagatcaaat gaggtcaagg 20

<210> 606

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 606
 tagatacaaa ttcatcaca 20
 <210> 607
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 607

 attcctaaaa taggagcagg 20
 <210> 608
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 608
 tttttatggt gtataagata 20
 <210> 609
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 609
 gttcagccaa tacatgagta 20
 <210> 610
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 610
 ccagaggag ttcattacca 20
 <210> 611
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 611
 tctctctaatt tcaaccttat 20
 <210> 612
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 612
 ataatcctca gacctcttta 20

 <210> 613
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 613
 cactgtggca gaattccaag 20
 <210> 614
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 614
 acaccttggt gcctagaagc 20
 <210> 615
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 615

 gtagcaatga cacctaagaa 20

<210> 616
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 616
 tttaaaataa taaatgctta 20
 <210> 617
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 617
 tcatttggtc cttagacccc 20
 <210> 618
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 618
 ttattcatct aggccgagtg 20
 <210> 619
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 619
 ttgcagaatc ttctctttgg 20
 <210> 620
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 620

accataaagc tatgccataa	20
<210> 621	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 621	
ggcaaggagc acaataggac	20
<210> 622	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 622	
acccaaaaag ttgagctgag	20
<210> 623	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 623	
tagattttca gactctttct	20
<210> 624	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 624	
aatttcaata ttgttggtt	20
<210> 625	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

```

<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 625
atgcttttaa tggcacccaa                20
<210> 626
<211> 20
<212> DNA
<213>
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 626
catgtctcac atccaggcca                20
<210> 627
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 627
ttcactggag tagactttta                20
<210> 628
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 628
cttataaggg aggtctggta                20

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 629
gcataattct taaggccct                20
<210> 630
<211> 20

```

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 630
 ccacagaact tcttttaaaa 20
 <210> 631
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 631

 ggtgaccatg attttaacaa 20
 <210> 632
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 632
 aacagctgca tgacaatttt 20
 <210> 633
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 633
 agaaacagaa tcagtgactt 20
 <210> 634
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 634
 cagattccag agaaaagcca 20

<210> 635
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 635
 tgtgagaaga actctatcac 20
 <210> 636
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 636
 ctcacaaatc accactaaag 20
 <210> 637
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 637
 caacgagtgg ataaagaaac 20
 <210> 638
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 638
 ataaaactgg atcctcatct 20
 <210> 639
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 639

attaaaactc tcagcaaat 20

<210> 640

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 640

aaagactgaa agaacacaaa 20

<210> 641

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 641

tatctgctgc cttcaggaga 20

<210> 642

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 642

tttgaattaa cccaattcaa 20

<210> 643

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 643

tcttaattta caacagagga 20

<210> 644

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 644
 agaaaagtga caggcttccc 20

<210> 645
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 645
 atgttccttg aagatcccaa 20

<210> 646
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 646
 atgaataaca ctgcccacaa 20

<210> 647
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 647

gtatgtttat cacagcacag 20

<210> 648
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 648
 aaacactgca atattaggtt 20

<210> 649

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 649
 gattggtgct tttcaaactg 20
 <210> 650
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 650
 atttgtaaga caaacatgaa 20
 <210> 651
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 651
 tcacatgact atgttctggc 20
 <210> 652
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 652
 agtcctgtcc acactattaa 20
 <210> 653
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 653

ctgggctctg cctgctgaac	20
<210> 654	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 654	
aaaaccctta agtatttcct	20
<210> 655	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 655	
ctctgtttca aacccccag	20
<210> 656	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 656	
ggacagaaca ccaatcaca	20
<210> 657	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 657	
acctaccctt caaagtcacg	20
<210> 658	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 658
 ttcagttccc aggaggctta 20
 <210> 659
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 659
 ttttgcaatg tctagcaatt 20
 <210> 660
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 660
 attaagatca gaaaatatta 20

 <210> 661
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 661
 ttaatgagat atttgcacc 20
 <210> 662
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 662
 gagaggttaa gtaaattccc 20
 <210> 663
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 663

cagactcaaa ttgaaaatt 20

<210> 664

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 664

gataaggcaa taatacagcc 20

<210> 665

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 665

atcatttgcc aatttctgtg 20

<210> 666

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 666

caagaagaaa agatgcaaaa 20

<210> 667

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 667

aatttatttc cttcctatga 20

<210> 668

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 668
 ttttggaat gtgagaaacg 20

<210> 669
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 669
 aaacacatga gaaaagatga 20

<210> 670
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 670
 tggttgctca gtgggaatga 20

<210> 671
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 671

tgaacaggtt tgcatttctc 20
 <210> 672
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 672

tcctaggtga acaggctatg	20
<210> 673	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 673	
ccctaatacag gctgaaataa	20
<210> 674	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 674	
agggccagta aggtttgctt	20
<210> 675	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 675	
agcctgaatt ctgagctctg	20
<210> 676	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 676	
agaggatctc agctgcaatt	20
<210> 677	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 677
 gaaaatccct gctcaagtgc 20
 <210> 678
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 678
 tgcctgatat tgtaattctt 20
 <210> 679
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 679

 ctcatacagt gaagtcttca 20
 <210> 680
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 680
 ctactaagc ttgattcact 20
 <210> 681
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 681
 gatacagaaa tcccagtgc 20
 <210> 682
 <211> 20
 <212> DNA

<213
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 682
tgtgcttggg tgtacaggca 20
<210> 683
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 683
tcaagcactt acatcatatg 20
<210> 684
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 684
agggttagtt atacactta 20
<210> 685
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 685
aggcttcattg tgaggtaaca 20
<210> 686
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 686
tgaaagctta gtacaagaag 20
<210> 687

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 687

ctctcctctt ggagatccag 20

<210> 688
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 688

gctgagattt ctctcctctt 20

<210> 689
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 689

cttttgctga gatttctctc 20

<210> 690
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>

> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 690

gaacatatgt ccatagaatg 20

<210> 691
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 691

gaacaggcta tgtaatcaaa	20
<210> 692	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 692	
tttttattac tgtgcaaacc	20
<210> 693	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 693	
actgagggtg gaaatgaaa	20
<210> 694	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 694	
atgccatact tttcatttca	20
<210> 695	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 695	
tctttaaaga tttcctatgc	20
<210> 696	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 696

tcacaattaa attatgttta 20

<210> 697

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 697

tttgccatca ccaaacacca 20

<210> 698

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 698

tcagaatgct gaaggatggg 20

<210> 699

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 699

acaattgcag gagagaactg 20

<210> 700

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 700

gttcagtcac ctggaaagag 20

<210> 701

<211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 701
 cggagttcag tcacctggaa 20
 <210> 702
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 702
 aatctaaagt tcaatgtcca 20
 <210> 703
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 703

 ccacctttgg gtgaatagca 20
 <210> 704
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 704
 caacatcaaa agtttcacc 20
 <210> 705
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 705
 aagcttctat caaccaactg 20
 <210> 706

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 706
 accattttct aataattcac 20
 <210> 707
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 707
 acctgcactt ggacaactga 20
 <210> 708
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 708
 gtcagtgcctt tggatgatga 20
 <210> 709
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 709
 tagaagcaca ggaactagag 20
 <210> 710
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 710

tttaatttta ttagaagcac	20
<210> 711	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 711	
gagcaagaat taagaaaatc	20
<210> 712	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 712	
ctctgcagtc atgtacacaa	20
<210> 713	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 713	
gcttggtttg tcaatccttt	20
<210> 714	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 714	
gttctcaagc aggagccatt	20
<210> 715	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 715
 agggatgatct tccaaaacaa 20
 <210> 716
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 716
 tctcctatgc ttcctttaat 20
 <210> 717
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 717
 gacataaata tggtcactga 20
 <210> 718
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 718
 ttactgagtg acgtacagt 20
 <210> 719
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 719
 ccaggcacca gcacaggcac 20
 <210> 720
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 720
 ttaatgtcag tagaaagctg 20
 <210> 721
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 721
 gcaggtggaa agaagatgtc 20
 <210> 722
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 722
 gccaggtctt ttacaaagtt 20
 <210> 723
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 723
 cattaccttt gtacatgtac 20
 <210> 724
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 724
 gaagcaactt ctctgaggtc 20

<210> 725
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 725
 gcctggcaag aaggccctt 20
 <210> 726
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 726
 acacatgttt ttaaatttat 20
 <210> 727
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 727

 tcacaatgca ctaaagaaa 20
 <210> 728
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 728
 tccaatgac ttactgtaga 20
 <210> 729
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 729

taagcattta tggaggaatg	20
<210> 730	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 730	
tgaggtgggt ggccaacagg	20
<210> 731	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 731	
gtttttcatt ttgattgcag	20
<210> 732	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 732	
agctcaagtg tttttcattt	20
<210> 733	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 733	
caatgtcaca gctgtttcct	20
<210> 734	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 734
 gaactttgga ggcttttaga 20
 <210> 735
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 735

 tgtatgcccc aaactcccat 20
 <210> 736
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 736
 acacaaataa gggaataata 20
 <210> 737
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 737
 tagttcagcc actatggaaa 20
 <210> 738
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 738
 ctccaaattc cagtcctagg 20
 <210> 739
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 739
 agttggcact gctatatcag 20
 <210> 740
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 740
 ggccttagat tgtaagtttt 20
 <210> 741
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 741
 ttttagtatt attgtaggaa 20
 <210> 742
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 742
 tttcattaat gaaacctgat 20
 <210> 743
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 743
 ccctcagctg cctcttcaat 20

<210> 744
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 744
 tattgtatcc tggcccctaa 20
 <210> 745
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 745
 agaacaagag cctagaagta 20
 <210> 746
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 746
 gtgactatgt cactgaattt 20
 <210> 747
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 747
 gccctacca gcagcctgtg 20
 <210> 748
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 748

caaacataaa gagagttcca	20
<210> 749	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 749	
ctttaaatga agtagagctc	20
<210> 750	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 750	
ctgttcaaag aatgcaggcc	20
<210> 751	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 751	
gtctagccta acagagatat	20
<210> 752	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 752	
aaagagtgat gtctagccta	20
<210> 753	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 753
 cacttcttac tcctttgagg 20
 <210> 754
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 754
 ttccacaaga aactcagttt 20
 <210> 755
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 755
 agaaatgcc aagatagctc 20
 <210> 756
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 756
 agcagaggat ctcagctgca 20
 <210> 757
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 757
 aatccctgct caagtgetac 20
 <210> 758
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 758
 aaatccctgc tcaagtgcta 20
 <210> 759
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 759

 aaaatccctg ctcaagtgct 20
 <210> 760
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 760
 agaaaaatccc tgctcaagtg 20
 <210> 761
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 761
 aagaaaaatcc ctgctcaagt 20
 <210> 762
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 762
 caagaaaaatc cctgctcaag 20

<210> 763
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 763
 ctgatattgt aattcttgg 20
 <210> 764
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 764
 cctgatattg taattcttgg 20

 <210> 765
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 765
 gcctgatatt gtaattcttg 20
 <210> 766
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 766
 atgcctgata ttgtaattct 20
 <210> 767
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 767	
aatgcctgat attgtaattc	20
<210> 768	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 768	
caatgcctga tattgtaatt	20
<210> 769	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 769	
aattatgtgc ttgcctgca	20
<210> 770	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 770	
caattatgtg cttgcctgc	20
<210> 771	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 771	
tcaattatgt gcttgcctg	20
<210> 772	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 772
 tgtcaattat gtgctttgcc 20

<210> 773
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 773
 atgtcaatta tgtgctttgc 20

<210> 774
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 774
 gatgtcaatt atgtgctttg 20

<210> 775
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 775

ctggtgactc tgcctgatga 20

<210> 776
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 776
 gctggtgact ctgcctgatg 20

<210> 777

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 777
 tgctggtgac tctgcctgat 20
 <210> 778
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 778
 gctgctggtg actctgcctg 20
 <210> 779
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 779
 ggctgctggt gactctgcct 20
 <210> 780
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 780
 tggctgctgg tgactctgcc 20
 <210> 781
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 781

gctgaaggat gggcatccag	20
<210> 782	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 782	
tgctgaagga tgggcatcca	20
<210> 783	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 783	
atgctgaagg atgggcatcc	20
<210> 784	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 784	
gaatgctgaa ggatgggcat	20
<210> 785	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 785	
agaatgctga aggatgggca	20
<210> 786	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 786
 cagaatgctg aaggatgggc 20
 <210> 787
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 787
 tccagtagtc aatattattt 20
 <210> 788
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 788
 atccagtagt caatattatt 20

 <210> 789
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 789
 tatccagtag tcaatattat 20
 <210> 790
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 790
 gttatccagt agtcaatatt 20
 <210> 791
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 791

ggttatccag tagtcaatat 20

<210> 792

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 792

tggttatcca gtagtcaata 20

<210> 793

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 793

caacttgagg acaataagag 20

<210> 794

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 794

tcaacttgag gacaataaga 20

<210> 795

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 795

ctcaacttga ggacaataag 20

<210> 796

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 796
 aactcaactt gaggacaata 20

<210> 797
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 797
 taactcaact tgaggacaat 20

<210> 798
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 798
 ataactcaac ttgaggacaa 20

<210> 799
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 799

caggaagaaa ggaaccttag 20

<210> 800
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 800

ccaggaagaa aggaacctta	20
<210> 801	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 801	
accaggaaga aaggaacctt	20
<210> 802	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 802	
agaccaggaa gaaaggaacc	20
<210> 803	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 803	
tagaccagga agaaaggaac	20
<210> 804	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 804	
atagaccagg aagaaaggaa	20
<210> 805	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 805
 tacaatgcac aggacacgcc 20
 <210> 806
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 806
 ctacaatgca caggacacgc 20
 <210> 807
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 807

 gctacaatgc acaggacacg 20
 <210> 808
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 808
 atgctacaat gcacaggaca 20
 <210> 809
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 809
 tatgctacaa tgcacaggac 20
 <210> 810
 <211> 20
 <212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 810

atatgctaca atgcacagga 20

<210> 811

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 811

ctgatattta ttgctgtacg 20

<210> 812

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 812

ctctgatatt tattgctgta 20

<210> 813

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 813

tctctgatat ttattgctgt 20

<210> 814

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 814

gtctctgata ttattgctg 20

<210> 815

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 815

 ccagaagaat tacccatgca 20
 <210> 816
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 816

 tccagaagaa ttacccatgc 20
 <210> 817
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 817

 ttccagaaga attacccatg 20
 <210> 818
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 818

 tcttccagaa gaattaccca 20
 <210> 819
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 819

atcttccaga agaattaccc	20
<210> 820	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 820	
catcttccag aagaattacc	20
<210> 821	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 821	
tttctgcagt atcctagcct	20
<210> 822	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 822	
gtttctgcag tatcctagcc	20
<210> 823	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 823	
agtttctgca gtatcctagc	20
<210> 824	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 824
 tcagtttctg cagtatccta 20
 <210> 825
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 825
 ttcagtttct gcagtatcct 20
 <210> 826
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 826
 tttcagtttc tgcagtatcc 20
 <210> 827
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 827
 gtttccattt tcttgattcc 20
 <210> 828
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 828
 tgtttccatt ttcttgattc 20
 <210> 829
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 829
 gtgtttccat tttcttgatt 20
 <210> 830
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 830
 tgggtgttcc attttcttga 20
 <210> 831
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 831
 atggtgttcc cattttcttg 20
 <210> 832
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 832
 aatggtgttt ccattttctt 20
 <210> 833
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 833
 aaccatttc atccatttaa 20
 <210> 834

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 834
 gaaccattt catcattta 20
 <210> 835
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 835
 ggaaccatt tcattcattt 20
 <210> 836
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 836
 taggaacca ttcatccat 20

 <210> 837
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 837
 gtaggaacc attcatcca 20
 <210> 838
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 838

ggtaggaacc catttcatcc	20
<210> 839	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 839	
tgagggattg cctcagtagc	20
<210> 840	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 840	
ttgagggatt gcctcagtag	20
<210> 841	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 841	
tttgagggat tgcctcagta	20
<210> 842	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 842	
cctttgaggg attgcctcag	20
<210> 843	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 843

tcctttgagg gattgcctca

20

<210> 844

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 844

ctcctttgag ggattgcctc

20

<210> 845

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 845

aacttaggac ttgggacatt

20

<210> 846

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 846

taacttagga ctgggacat

20

<210> 847

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 847

ctaacttagg acttgggaca

20

<210> 848

<211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 848
 cactaactta ggacttggga 20
 <210> 849
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 849
 tcactaactt aggacttggg 20
 <210> 850
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 850
 gtcactaact taggacttgg 20
 <210> 851
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 851
 tgggctagat caggattggt 20
 <210> 852
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 852
 atgggctaga tcaggattgg 20

<210> 853
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 853
 catgggctag atcaggattg 20
 <210> 854
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 854
 accatgggct agatcaggat 20
 <210> 855
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 855

 taccatgggc tagatcagga 20
 <210> 856
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 856
 ctaccatggg ctagatcagg 20
 <210> 857
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 857

atgagcttag cagtcactta	20
<210> 858	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 858	
catgagctta gcagtcactt	20
<210> 859	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 859	
ccatgagctt agcagtcact	20
<210> 860	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 860	
gtctcagcaa acctgggata	20
<210> 861	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 861	
tgtctcagca aacctgggat	20
<210> 862	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 862
 atgtctcagc aaacctggga 20
 <210> 863
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 863

 gaatgtctca gcaaacctgg 20
 <210> 864
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 864
 ggaatgtctc agcaaacctg 20
 <210> 865
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 865
 aggaatgtct cagcaaacct 20
 <210> 866
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 866
 tacagacata gctctaacct 20
 <210> 867
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 867
 atacagacat agctctaacc 20
 <210> 868
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 868
 gatacagaca tagctctaac 20

 <210> 869
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 869
 tggatacaga catagctcta 20
 <210> 870
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 870
 ctggatacag acatagctct 20
 <210> 871
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 871

 gctggataca gacatagctc 20

<210> 872
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 872
 acactgtttg tgagggtcaa 20
 <210> 873
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 873
 aacactgttt gtgagggtca 20
 <210> 874
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 874
 caacactgtt tgtgagggtc 20
 <210> 875
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 875
 aacaacactg tttgtgaggg 20
 <210> 876
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 876

aaacaacact gtttgtgagg	20
<210> 877	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 877	
caaacaacac tgtttgtgag	20
<210> 878	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 878	
ttcaagttta ggatctgcag	20
<210> 879	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 879	
cttcaagttt aggatctgca	20
<210> 880	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 880	
gcttcaagtt taggatctgc	20
<210> 881	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	


```

<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 881
gggcttcaag tttaggatct                20
<210> 882
<211> 20
<212> DNA
<213>
> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 882
agggcttcaa gtttaggatc                20
<210> 883
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 883
cagggttca agtttaggat                20
<210> 884
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 884
tgtggcttta attcactaat                20

<210> 885
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 885
atgtggcttt aattcactaa                20
<210> 886
<211> 20

```

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 886
 tatgtggctt taattcacta 20
 <210> 887
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 887

 ggtatgtggc ttttaattcac 20
 <210> 888
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 888
 tggatgtgg ctttaattca 20
 <210> 889
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 889
 gtggtatgtg gctttaattc 20
 <210> 890
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 890
 tctgtgttca gttgcatcac 20

<210> 891
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 891
 ttctgtgttc agttgcatca 20
 <210> 892
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 892
 gttctgtgtt cagttgcatc 20
 <210> 893
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 893
 gtactcatga ggaggcactt 20
 <210> 894
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 894
 ggtactcatg aggaggcact 20
 <210> 895
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 895	
tggtactcat gaggaggcac	20
<210> 896	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 896	
attggtactc atgaggaggc	20
<210> 897	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 897	
aattggtact catgaggagg	20
<210> 898	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 898	
caattggtac tcatgaggag	20
<210> 899	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 899	
aaactctgca actccaaccc	20
<210> 900	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 900
 gaaactctgc aactccaacc 20

<210> 901
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 901
 ggaaactctg caactccaac 20

<210> 902
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 902
 atggaaactc tgcaactcca 20

<210> 903
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 903
 catggaaact ctgcaactcc 20

<210> 904
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 904
 tcatggaaac tctgcaactc 20

<210> 905

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 905
 acatctggat gtgaggctcg 20
 <210> 906
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 906
 cacatctgga tgtgaggctc 20
 <210> 907
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 907
 gtcacatctg gatgtgaggc 20
 <210> 908
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 908
 tgtcacatct ggatgtgagg 20
 <210> 909
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 909

ctgtcacatc tggatgtgag	20
<210> 910	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 910	
gtcaattatg tgctttgcct	20
<210> 911	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 911	
acattcaaaa ttcttccttg	20
<210> 912	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 912	
atcctgcata tatattattg	20
<210> 913	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 913	
ctgctggtga ctctgcctga	20
<210> 914	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 914
 aatgctgaag gatgggcatc 20
 <210> 915
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 915
 ttatccagta gtcaatatta 20
 <210> 916
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 916
 tctcatgtta aagttcttaa 20
 <210> 917
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 917
 tgcacttgga caactgatag 20
 <210> 918
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 918
 actcaacttg aggacaataa 20
 <210> 919
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 919

gaccaggaag aaaggaacct 20

<210> 920

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 920

tgctacaatg cacaggacac 20

<210> 921

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 921

tctgatattt attgctgtac 20

<210> 922

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 922

atgcttcctt taataaatgt 20

<210> 923

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 923

aacatttaga acctaggaga 20

<210> 924

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 924
 caagcttgca agtaggaaaa 20

<210> 925
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 925
 ccaggctgtt catgccaagg 20

<210> 926
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 926
 cctgccaagg gcaagccagg 20

<210> 927
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 927

tttcacctgg tgactggaag 20
 <210> 928
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 928

atcttctacc atcaaagaga 20

<210> 929

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 929

gattaagttt tctttaaaaa 20

<210> 930

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 930

cttccagaag aattacccat 20

<210> 931

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 931

cagtttctgc agtatcctag 20

<210> 932

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 932

tatattgaaa atgagattca 20

<210> 933

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 933
 gtggcccgag taaagataaa 20
 <210> 934
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 934
 cctgtcaatc ctcttatatg 20
 <210> 935
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 935

 ggtgtttcca ttttcttgat 20
 <210> 936
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 936
 acagggtcaa aagttcactt 20
 <210> 937
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 937
 taggaaagct gagagaatcc 20
 <210> 938
 <211> 20
 <212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 938

agcatatgaa aaaataactca

20

<210> 939

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 939

cttcagaaat cagcatctga

20

<210> 940

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 940

ttacaagtga cagtgtttgt

20

<210> 941

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 941

atcagaccct gaagaattta

20

<210> 942

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 942

aggaacccat ttcattcatt

20

<210> 943

<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 943	
 cacattggta acttaaagtt	20
<210> 944	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 944	
tattatctga ctcatttctg	20
<210> 945	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 945	
aaataagaca aagaaaattc	20
<210> 946	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 946	
ttttaaaaat aaccaattca	20
<210> 947	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 947	

ctttgaggga ttgcctcagt	20
<210> 948	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 948	
acagtcctca tgaacagatt	20
<210> 949	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 949	
actatcatta ataattattgt	20
<210> 950	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 950	
atctagattt gccttataag	20
<210> 951	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 951	
tggttgagga agacagtctc	20
<210> 952	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 952
 tggctcataa cttccttagc 20
 <210> 953
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 953
 actaacttag gacttgggac 20
 <210> 954
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 954
 cttatagcat tactaagtgg 20
 <210> 955
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 955
 tgggtggcagg agagaggga 20
 <210> 956
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 956
 tttgccagga aatcttgaaa 20
 <210> 957
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 957
 ataacttttc tctgaaattt 20
 <210> 958
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 958
 ccatgggcta gatcaggatt 20
 <210> 959
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 959

 tgagcttagc agtcacttag 20
 <210> 960
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 960
 aatgtctcag caaacctggg 20
 <210> 961
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 961
 ggatacagac atagctctaa 20
 <210> 962

<211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 962
 acaacactgt ttgtgagggt 20
 <210> 963
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 963
 tctattttct aatagctgtt 20
 <210> 964
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 964
 ggccccacct ctgaccttca 20

 <210> 965
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 965
 tggtaaagct agaaaaaaaa 20
 <210> 966
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 966

aagtggtaaa tatgatcaca	20
<210> 967	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 967	
ggcttcaagt ttaggatctg	20
<210> 968	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 968	
ttgttgacac tctcttttgg	20
<210> 969	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 969	
gtatgtggct ttaattcact	20
<210> 970	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 970	
aattagttgt ttggcaaatt	20
<210> 971	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 971
 ctgtgttcag ttgcatcacg 20
 <210> 972
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 972
 aatgtggaag tttcctaaca 20
 <210> 973
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 973
 ttggtactca tgaggaggca 20
 <210> 974
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 974
 tttctctgtg tttaaaattg 20
 <210> 975
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 975
 gtaaagcaca atgaacaaaa 20
 <210> 976
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 976
 atcacagatc ttgctacaa 20
 <210> 977
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 977
 tcctgccttt ctgaacaaaa 20
 <210> 978
 <211> 20
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 978
 tggaaactct gcaactccaa 20
 <210> 979
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 979
 acacagtagg gaacaatttt 20
 <210> 980
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 980
 agacagatgg tgaaatgatg 20

<210> 981
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 981
 aaacagaaag agaagaaaac 20
 <210> 982
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 982
 cttagataaa tacttcaaga 20
 <210> 983
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 983

 agccacttct tttaaacct 20
 <210> 984
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 984
 tcacatctgg atgtgaggct 20
 <210> 985
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 985

gactgaaact taaaggtggg	20
<210> 986	
<211> 20	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 986	
aaagatgtgc aatcatctaa	20
<210> 987	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 987	
gctggtgact ctgcctg	17
<210> 988	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 988	
tgctggtgac tctgcct	17
<210> 989	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 989	
ctgctggtga ctctgcc	17
<210> 990	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 990
 agtagtcaat attattt 17
 <210> 991
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 991

 cagtagtcaa tattatt 17
 <210> 992
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 992
 ccagtagtca atattat 17
 <210> 993
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 993
 cctttgggtg aatagca 17
 <210> 994
 <211> 17
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 994
 acctttgggt gaatagc 17
 <210> 995
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 995
 cacctttggg tgaatag 17
 <210> 996
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 996
 caacttgagg acaataa 17

 <210> 997
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 997
 tcaacttgag gacaata 17
 <210> 998
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 998
 ctcaacttga ggacaat 17
 <210> 999
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 999

 caggaagaaa ggaacct 17

<210> 1000
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1000
 ccaggaagaa aggaacc 17
 <210> 1001
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1001
 accaggaaga aaggaac 17
 <210> 1002
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1002
 tgcagtcatg tacacaa 17
 <210> 1003
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1003
 ctgcagtcac gtacaca 17
 <210> 1004
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1004

tctgcagtca tgtacac	17
<210> 1005	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1005	
tggtttgtca atccttt	17
<210> 1006	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1006	
ttggtttgtc aatcctt	17
<210> 1007	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1007	
cttggtttgt caatcct	17
<210> 1008	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1008	
tacaatgcac aggacac	17
<210> 1009	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1009
 ctacaatgca caggaca 17
 <210> 1010
 <211> 17
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1010
 gctacaatgc acaggac 17
 <210> 1011
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1011
 gatatttatt gctgtac 17
 <210> 1012
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1012
 tgatatttat tgctgta 17

 <210> 1013
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1013
 ctgatattta ttgctgt 17
 <210> 1014
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1014
 agggctcttta caaagtt 17
 <210> 1015
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1015

 cagggtctttt acaaagt 17
 <210> 1016
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1016
 ccagggtcttt taaaaag 17
 <210> 1017
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1017
 ttctgcagta tcctagc 17
 <210> 1018
 <211> 17
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1018
 tttctgcagt atcctag 17

<210> 1019
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1019
 gtttctgcag tacccta 17
 <210> 1020
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1020
 agtttctgca gtaccct 17
 <210> 1021
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1021
 cagtttctgc agtatcc 17
 <210> 1022
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1022
 caaattccag tcctagg 17
 <210> 1023
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1023	
ccaaattcca gtcctag	17
<210> 1024	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1024	
tccaaattcc agtccta	17
<210> 1025	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1025	
aaccatttc atccatt	17
<210> 1026	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1026	
gaaccattt catccat	17
<210> 1027	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1027	
ggaaccatt tcatcca	17
<210> 1028	
<211> 17	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1028

gcttcatgtc ttcttag

17

<210> 1029

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1029

tgcttcatgt ctttcta

17

<210> 1030

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1030

gtgcttcatg tctttct

17

<210> 1031

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1031

tgagcttagc agtcact

17

<210> 1032

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1032

catgagctta gcagtca

17

<210> 1033

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1033
 tacagacata gctctaa 17
 <210> 1034
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1034
 atacagacat agctcta 17
 <210> 1035
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1035
 gatacagaca tagctct 17
 <210> 1036
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1036
 tgtggcttta attcact 17
 <210> 1037
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1037

atgtggcttt aattcac	17
<210> 1038	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1038	
tatgtggctt taattca	17
<210> 1039	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1039	
tggttcagttg catcacg	17
<210> 1040	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1040	
gtgttcagtt gcatcac	17
<210> 1041	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1041	
tgtgttcagt tgcattca	17
<210> 1042	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1042
 catctggatg tgaggct 17
 <210> 1043
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1043
 acatctggat gtgaggc 17
 <210> 1044
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1044
 cacatctgga tgtgagg 17

 <210> 1045
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1045
 tcaggtatt tctggaa 17
 <210> 1046
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1046
 ctcaggtatt ttctgga 17
 <210> 1047
 <211> 17
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1047

tctcaggtaa ttcttg 17

<210> 1048

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1048

ttgcttattt acctgg 17

<210> 1049

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1049

tttgcttatt tacctgg 17

<210> 1050

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1050

ttttgcttat ttacctg 17

<210> 1051

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1051

atgatgttac tactact 17

<210> 1052

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1052
 aatgatgtta ctactac 17

<210> 1053
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1053
 caatgatggtt actacta 17

<210> 1054
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1054
 cccctagagc aatggtc 17

<210> 1055
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1055

ccccctagag caatggt 17
 <210> 1056
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1056

tccccctaga gcaatgg	17
<210> 1057	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1057	
tcaattgcag atgctct	17
<210> 1058	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1058	
ctcaattgca gatgctc	17
<210> 1059	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1059	
gctcaattgc agatgct	17
<210> 1060	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1060	
agctcaattg cagatgc	17
<210> 1061	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1061
 gtatatcag tccaagg 17
 <210> 1062
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1062
 agtatattca gtccaag 17
 <210> 1063
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1063

 cagtatatc agtccaa 17
 <210> 1064
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1064
 gagtatttca ggctggaaaa 20
 <210> 1065
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1065
 gtaactcagg aatggaaaac 20
 <210> 1066
 <211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1066

agtaactcag gaatggaaaa 20

<210> 1067

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1067

aagtaactca ggaatggaaa 20

<210> 1068

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1068

gagatttcaa ataaatctca 20

<210> 1069

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1069

tgagatttca aataaatctc 20

<210> 1070

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1070

gtgagatttc aaataaatct 20

<210> 1071
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1071

tgtgagattt caataaatc 20

<210> 1072
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1072

ttgtgagatt tcaataaat 20

<210> 1073
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1073

tttgtgagat ttcaataaa 20

<210> 1074
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1074

ctttgtgaga ttcaataaa 20

<210> 1075
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1075	
actttgtgag atttcaaata	20
<210> 1076	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1076	
cactttgtga gatttcaaat	20
<210> 1077	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1077	
agtatttcag gctggaaaaa	20
<210> 1078	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1078	
tgagtatttc aggctggaaa	20
<210> 1079	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1079	
tctgagtatt tcaggctgga	20
<210> 1080	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1080

atctgagtat ttcaggctgg

20

<210> 1081

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1081

tatctgagta tttcaggctg

20

<210> 1082

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1082

ttttgtgta tgccttgagg

20

<210> 1083

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1083

ttttgtgtt atgccttgag

20

<210> 1084

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1084

attttgtgt tatgccttga

20

<210> 1085

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1085
 atatTTTTgt gttatgcctt 20
 <210> 1086
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1086
 aatatTTTTg tgttatgcct 20
 <210> 1087
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1087

 aaatatTTTT gtgttatgcc 20
 <210> 1088
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1088
 ttgcttattt acctgggtaa 20
 <210> 1089
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1089
 ttgcttatt tacctgggta 20

<210> 1090
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1090
 ttttgcttat ttacctgggt 20
 <210> 1091
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1091
 ccttttgctt atttacctgg 20
 <210> 1092
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1092
 gccttttgct tatttacctg 20

 <210> 1093
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1093
 tgccttttgc ttatttacct 20
 <210> 1094
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1094	
atgatgttac tactactcaa	20
<210> 1095	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1095	
aatgatgtta ctactactca	20
<210> 1096	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1096	
caatgatgtt actactactc	20
<210> 1097	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1097	
tccaatgatg ttactactac	20
<210> 1098	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1098	
ttccaatgat gttactacta	20
<210> 1099	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1099
 attccaatga tgttactact 20
 <210> 1100
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1100
 cccctagagc aatggtctag 20

 <210> 1101
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1101
 ccccctagag caatggtcta 20
 <210> 1102
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1102
 tcccctaga gcaatggtct 20
 <210> 1103
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1103

 tatcccccta gagcaatggt 20
 <210> 1104

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1104
 atatccccct agagcaatgg 20
 <210> 1105
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1105
 aatatcccc tagagcaatg 20
 <210> 1106
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1106
 gctcacattt ggaagacagt 20
 <210> 1107
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1107
 ggctcacatt tggaagacag 20
 <210> 1108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1108

aggctcacat ttggaagaca	20
<210> 1109	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1109	
agaggtcac atttgaaga	20
<210> 1110	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1110	
tagaggtca catttgaag	20
<210> 1111	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1111	
ttagaggtc acatttgaa	20
<210> 1112	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1112	
ctcaattgca gatgctctga	20
<210> 1113	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1113
 gctcaattgc agatgctctg 20
 <210> 1114
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1114
 agctcaattg cagatgctct 20
 <210> 1115
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1115
 aaagctcaat tgcagatgct 20
 <210> 1116
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1116
 taaagctcaa ttgcagatgc 20

<210> 1117
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1117
 ataaagctca attgcagatg 20
 <210> 1118
 <211> 20

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1118	
gtgagtccat taaacctctt	20
<210> 1119	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1119	
tgtagtgcca ttaaacctct	20
<210> 1120	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1120	
actgtgagtc cattaaacct	20
<210> 1121	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1121	
aactgtgagt ccattaaacc	20
<210> 1122	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1122	
gaactgtgag tccattaaac	20

<210> 1123
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1123
 atattgaaag gcccatcaaa 20
 <210> 1124
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1124
 aatattgaaa ggcccatcaa 20
 <210> 1125
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1125
 aaatattgaa aggcccatca 20
 <210> 1126
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1126
 gaaaaatattg aaaggcccat 20
 <210> 1127
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1127	
ggaaaatatt gaaaggccca	20
<210> 1128	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1128	
aggaaaatat tgaaaggccc	20
<210> 1129	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1129	
gtatattcag tccaaggatc	20
<210> 1130	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1130	
agtatattca gtccaaggat	20
<210> 1131	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1131	
cagtatattc agtccaagga	20
<210> 1132	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1132
 aacagtatat tcagtccaag 20

<210> 1133
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1133
 aaacagtata ttcagtccaa 20

<210> 1134
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1134
 aaaacagtat attcagtcca 20

<210> 1135
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1135

tctattgttg ccacctttat 20

<210> 1136
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1136
 ttctattgtt gccaccttta 20

<210> 1137

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1137
 tttctattgt tgccaccttt 20
 <210> 1138
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1138
 agtttctatt gttgccacct 20
 <210> 1139
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1139
 cagtttctat tgttgccacc 20
 <210> 1140
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1140
 ccagtttcta ttgttgccac 20
 <210> 1141
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1141

gcagaactga ttgcttactt	20
<210> 1142	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1142	
aggtcataag attttcattt	20
<210> 1143	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1143	
gcctctggcc ataaagaaat	20
<210> 1144	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1144	
aaagtttaag aggcacccca	20
<210> 1145	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1145	
gaataagcac aaaagtttaa	20
<210> 1146	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1146
 gaaccaaata aacctctctt 20
 <210> 1147
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1147
 atgttgaaat ttgatcccca 20
 <210> 1148
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1148
 tgtgagagct cactcactat 20
 <210> 1149
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1149
 cttgtgagag ctcactcact 20
 <210> 1150
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1150
 acatggtggc aggagagagg 20
 <210> 1151
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1151

ctagaaagaa actacctgag 20

<210> 1152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1152

aacttcagtt gtaaaataat 20

<210> 1153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1153

gaaaaggatt ttgagatttc 20

<210> 1154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1154

cttagctgtc aaggcccttt 20

<210> 1155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1155

tgtgcttcat gtctttctag 20

<210> 1156

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1156
 cccttgaaca tgctatcctt 20

<210> 1157
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1157
 cttgcaggga tgcattcag 20

<210> 1158
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1158
 tctcttgac atctaatttc 20

<210> 1159
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1159
 cttccagcac aaccatcac 20

<210> 1160
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1160

gtaactacat tccctttatc	20
<210> 1161	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1161	
agtaactaca ttccctttat	20
<210> 1162	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1162	
cagatagcac agggctaaaa	20
<210> 1163	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1163	
agaatcagga atgtttgcct	20
<210> 1164	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1164	
tgactcaatc atttagactt	20
<210> 1165	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1165
 tcaacagtca atggacttgt 20
 <210> 1166
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1166
 aatttctact gctatgatgc 20
 <210> 1167
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1167

 atggttccaa atttctatct 20
 <210> 1168
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1168
 ctgtatggct ttaagtattc 20
 <210> 1169
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1169
 aacttatgaa ctgttcacca 20
 <210> 1170
 <211> 20

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1170	
aataagcttg aagtctgaag	20
<210> 1171	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1171	
tagttatcta actgccaat	20
<210> 1172	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1172	
ttctgcaaag cttcccagta	20
<210> 1173	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1173	
acaacttcaa gcttcacata	20
<210> 1174	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1174	
gaatcaatgt tctggcaaga	20

<210> 1175
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1175

cagcctttca gctgtgaaag 20

<210> 1176
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1176

aacaatgccca agaaatctat 20

<210> 1177
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1177

cccacagtaa caatgcccaag 20

<210> 1178
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1178

ttttacctcc cagtgaaact 20

<210> 1179
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1179	
taattgttga tccatgatgt	20
<210> 1180	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1180	
gttgagaga caagtttaac	20
<210> 1181	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1181	
agtcataaaa ttcaaattat	20
<210> 1182	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1182	
ggccttgggc acactttctc	20
<210> 1183	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1183	
aagtttttat tgaagttaat	20
<210> 1184	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1184
 aagaaaaatt aggaagctag 20
 <210> 1185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1185
 cagggagata agtttattca 20
 <210> 1186
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1186
 atttaataca cattggaata 20
 <210> 1187
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1187
 gtaggactat ttatgattcc 20
 <210> 1188
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1188
 cactctcttg ggctgttaag 20

 <210> 1189

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1189
 ttgtttgagt tccaaaagaa 20
 <210> 1190
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1190
 ttgccatga gacacacaat 20
 <210> 1191
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1191

 caccaaacct cagagacatg 20
 <210> 1192
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1192
 ccactgttaa gtgatgcatg 20
 <210> 1193
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1193
 ctctcaggta atttctggaa 20

<210> 1194
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1194
 gctcctcaca atgacccttt 20
 <210> 1195
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1195
 gggactggca ctggtaatTT 20
 <210> 1196
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1196
 ctaaccatta gttactgtat 20

 <210> 1197
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1197
 ggatttttagg ttcttgcTgt 20
 <210> 1198
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1198	
tgaatcatat actgatatca	20
<210> 1199	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1199	
ttgaggtatt aaattttaaa	20
<210> 1200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1200	
agtttgaat gtagtgattt	20
<210> 1201	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1201	
aaatatattga tagtcacat	20
<210> 1202	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1202	
agaaaatattt gatagtcac	20
<210> 1203	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1203
 ccacatttca aatgttctct 20
 <210> 1204
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1204
 gcaggaagag tggcatggac 20

 <210> 1205
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1205
 cacttatcca aatgcagaga 20
 <210> 1206
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1206
 caaggtaatg ggaggctagc 20
 <210> 1207
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1207

 atagtcaaag ctaaggatat 20
 <210> 1208

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1208
 gtaatttcac tcatgcttcc 20
 <210> 1209
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1209
 gtccacattc agctgtgtgt 20
 <210> 1210
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1210
 tcattcagga aattctgcta 20
 <210> 1211
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1211
 aacatgtctc attcaggaaa 20
 <210> 1212
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1212

taacatgtct cattcaggaa	20
<210> 1213	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1213	
agattcctca aattcagtga	20
<210> 1214	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1214	
taagcggaaa aggagaaaag	20
<210> 1215	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1215	
aaagcaagag aattcctaaa	20
<210> 1216	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1216	
aatgaacctt taacttagta	20
<210> 1217	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1217
 aaagctttgt ggataaagtt 20
 <210> 1218
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1218
 gaaggaaagg ttctgtggaa 20
 <210> 1219
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1219
 ctgagtattt caggctggaa 20
 <210> 1220
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1220
 ttgaattatc cctttaaaaa 20

<210> 1221
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1221
 tttagaatgg tttggcatac 20
 <210> 1222
 <211> 20

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1222	
gatatgtcca cattgattag	20
<210> 1223	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1223	
attattttaag ctctacttt	20
<210> 1224	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1224	
atacatggca attaaaagat	20
<210> 1225	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1225	
tgagatagtg tgggaaatat	20
<210> 1226	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1226	
tatatttgtg ttatgccttg	20

<210> 1227
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1227
 ttattaacta gaatatgcct 20
 <210> 1228
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1228
 gattattcta tttttatatt 20
 <210> 1229
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1229
 aggaagagtg gcatggacat 20
 <210> 1230
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1230
 cttttgctta tttacctggg 20
 <210> 1231
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1231	
tttatattat taatatcatt	20
<210> 1232	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1232	
ggtacatggc ttttaagtgg	20
<210> 1233	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1233	
aatattggtc aggtttaaga	20
<210> 1234	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1234	
atttcacctc tttcttagtt	20
<210> 1235	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1235	
ccaatgatgt tactactact	20
<210> 1236	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1236
 gtcccccaa ccccttggaa 20

<210> 1237
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1237
 tataggaagt gagatgtatg 20

<210> 1238
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1238
 attattctag aagaagattt 20

<210> 1239
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1239

atccccctag agcaatggtc 20

<210> 1240
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1240
 gaggctcaca ttggaagac 20

<210> 1241

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1241
 tacacaaatc caaggcagag 20
 <210> 1242
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1242
 aggaagagtg ggagtgttac 20
 <210> 1243
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1243
 gtcctgact aggcattttg 20
 <210> 1244
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1244
 aagctcaatt gcagatgctc 20
 <210> 1245
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1245

ctgtgagtcc attaaacctc	20
<210> 1246	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1246	
tgaaatgtgg ctagtgtgac	20
<210> 1247	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1247	
aaaatattga aaggcccatc	20
<210> 1248	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1248	
aatgtcaata gtgcctatt	20
<210> 1249	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1249	
acagtatatt cagtccaagg	20
<210> 1250	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1250
 tgtctattta agtttgttgc 20
 <210> 1251
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1251
 ttcaagtact gtcataaata 20
 <210> 1252
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1252
 tttctttttc ttaaactaag 20
 <210> 1253
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1253
 gtttctattg ttgccacctt 20
 <210> 1254
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1254
 aaggccacat attatagtat 20
 <210> 1255
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1255

acctgaacta ttaatttctt 20

<210> 1256

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1256

gaatgggctg agtagttgaa 20

<210> 1257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1257

tgatgaacat tgctaatttg 20

<210> 1258

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1258

atcttgctc gatgaaagtt 20

<210> 1259

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1259

ttaagtggca cagccatgat 20

<210> 1260

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1260
 aatgagttaa gttggaacac 20

<210> 1261
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1261
 tccttagtag aatgcctgga 20

<210> 1262
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1262
 tatgtagaaa aataagctgg 20

<210> 1263
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1263

gccgaggcag gcacctgagt 20

<210> 1264
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1264

tggtacctat attgagaggt	20
<210> 1265	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1265	
ttaaggaaaa ataatgtata	20
<210> 1266	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1266	
ttatttatgt gtcaggatg	20
<210> 1267	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1267	
caaaagttaa gtgctttagg	20
<210> 1268	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1268	
ttcatagatg tctaaggaat	20
<210> 1269	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1269
 acctgtgatt tacctatttc 20
 <210> 1270
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1270
 tgcctagaaa accacataaa 20
 <210> 1271
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1271

 aaacatcctc aaaggtacct 20
 <210> 1272
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1272
 cttccctgag acacacacat 20
 <210> 1273
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1273
 cttcttcaat cttctcatac 20
 <210> 1274
 <211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1274

taccattttc catttagttt 20

<210> 1275

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1275

attggcatct ttttcagtgg 20

<210> 1276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1276

tcaagctcac ggttgagac 20

<210> 1277

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1277

aaatgaaatc agtatgttga 20

<210> 1278

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1278

tgatttatca caaagtgct 20

<210> 1279
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1279

aaaacagtag aaaagattaa 20

<210> 1280
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1280

ctacatcaca gcagtcagaa 20

<210> 1281
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1281

aaaagatgta agtgtgacat 20

<210> 1282
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1282

ttacaagaac tgctaaaggg 20

<210> 1283
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1283	
ataaagaaaa agttaactga	20
<210> 1284	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1284	
agataatata cttcttctat	20
<210> 1285	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1285	
ccttcttcac atgtaaattg	20
<210> 1286	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1286	
tttctatgta gcttgtggtt	20
<210> 1287	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1287	
aggcagagtt tttattgata	20
<210> 1288	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1288
 atagtcacca gcctaagcct 20
 <210> 1289
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1289
 agacttttag catgcttgac 20
 <210> 1290
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1290
 ttacagccc tacagttcta 20
 <210> 1291
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1291
 ccagagaacc tgactcaaa 20
 <210> 1292
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1292
 cagaagaaaa tattagacag 20

 <210> 1293

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1293
 tattatactt ctaaattccc 20
 <210> 1294
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1294
 taaaagcaag aaaaaggaac 20
 <210> 1295
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1295

 cctaatttat atgaacaaac 20
 <210> 1296
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1296
 tgcaatgcct tagcctaaaa 20
 <210> 1297
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1297
 caccaccatt attacactac 20

<210> 1298
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1298
 aaataaatca gattattata 20
 <210> 1299
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1299
 cttagatctg tgctgtccaa 20
 <210> 1300
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1300
 gttagtggtta gattctttga 20

 <210> 1301
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1301
 catgctcacg gctgtgttac 20
 <210> 1302
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1302	
cccatcaaactgagttct	20
<210> 1303	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1303	
gaaagtagtgattaatgaga	20
<210> 1304	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1304	
attaatcaacagtggcatt	20
<210> 1305	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1305	
tttaatttta gggtttagag	20
<210> 1306	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1306	
cttgctaccactagacctt	20
<210> 1307	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1307
 accactgact tatatcattt 20
 <210> 1308
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1308
 ttccccattg ctaattttgt 20

 <210> 1309
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1309
 tcctgaaact tagtagctgg 20
 <210> 1310
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1310
 tgtcttaaaa aggaataaaa 20
 <210> 1311
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1311

 cctataataa agtattgtct 20
 <210> 1312

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1312
 atgtaaaatg gtatagctac 20
 <210> 1313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1313
 aaccctcaca cacttctgtt 20
 <210> 1314
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1314
 attctgcata agcagtgttt 20
 <210> 1315
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1315
 ttactaccct gaagaagaac 20
 <210> 1316
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1316

aagacctata acttactacc	20
<210> 1317	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1317	
tttcacaaga ttacttggt	20
<210> 1318	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1318	
cagttgtgat tgcaaccta	20
<210> 1319	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1319	
aatcttgcct cgatgaaagt	20
<210> 1320	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1320	
tggcctaaat gtatcagtta	20
<210> 1321	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1321
 aggctttggg taaaatcttt 20
 <210> 1322
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1322
 tatgattttt aaagattaaa 20
 <210> 1323
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1323
 gtacagtga aaagatgtgt 20
 <210> 1324
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1324
 gacaggtatg aagcaaaaca 20

<210> 1325
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1325
 tgagctgagg gtctttgccg 20
 <210> 1326
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1326
 aggctgagtt gtacacaaac 20
 <210> 1327
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1327

 atgaggaggc tgagttgtac 20
 <210> 1328
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1328
 tcataaagtg ggcccagctt 20
 <210> 1329
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1329
 actcctaate cctcagtttt 20
 <210> 1330
 <211> 20
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1330
 ttacatgca aggagctgag 20

<210> 1331
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1331
 taatgccctt ttcctact 20
 <210> 1332
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1332
 cctgtttaga ttatccaaa 20
 <210> 1333
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1333
 catgattcac agaatttctc 20
 <210> 1334
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1334
 agttagaaaa ctcaaagtat 20
 <210> 1335
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1335	
tcaaattgtac ttagcataag	20
<210> 1336	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1336	
atatcaaattg tacttagcat	20
<210> 1337	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1337	
aaagttcaga agagggaattg	20
<210> 1338	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1338	
aattcccatc tgagtagttt	20
<210> 1339	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1339	
gtcccctaatt ttcaggctaa	20
<210> 1340	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1340
 ctatgtcaaa tgaacaaaa 20

<210> 1341
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1341
 tgattatgct ttgtgataaa 20

<210> 1342
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1342
 tccagctgac taggagggt 20

<210> 1343
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1343

cataaccagtc tcctcgtca 20

<210> 1344
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1344
 atataacaga atccaacat 20

<210> 1345

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1345
 tgcaaatgg ccaaactaca 20
 <210> 1346
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1346
 tcttcctagc cacatgtgat 20
 <210> 1347
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1347
 taccatgctc tctaattgcc 20
 <210> 1348
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1348
 agtgatctgt gccaggctgc 20
 <210> 1349
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1349

aagttacaga acagatatct	20
<210> 1350	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1350	
gtattgtgaa aatagtactg	20
<210> 1351	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1351	
aaacactatc aagctcacgg	20
<210> 1352	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1352	
ttcaagaaaa gtcttcaaat	20
<210> 1353	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1353	
ggatcatttc cccatgcatg	20
<210> 1354	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1354
 atattatatt aagaaaaatg 20
 <210> 1355
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1355
 ctcccatgtt cattacttat 20
 <210> 1356
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1356
 catgacattg gtttgggcaa 20

 <210> 1357
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1357
 aatgttggtg ggaaaattgg 20
 <210> 1358
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1358
 agctgcagga tacaaagtca 20
 <210> 1359
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1359

atatacctttc atgataaaaa 20

<210> 1360

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1360

atgggctaata atctctgata 20

<210> 1361

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1361

acattactaa taattagaga 20

<210> 1362

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1362

ataaaaacat atgaaagtat 20

<210> 1363

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1363

ttctgaatta aatctattag 20

<210> 1364

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1364
 ttacatTTTT gcaaatttat 20

<210> 1365
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1365
 tgaacagttg attaacaag 20

<210> 1366
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1366
 aagttattgg tttagtagat 20

<210> 1367
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1367

ttggaaaagg tcctagaaaa 20
 <210> 1368
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1368

catgacagaa acttcttaga	20
<210> 1369	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1369	
ccatacttgc tgacaaatat	20
<210> 1370	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1370	
ttggtttgtc aatcct	16
<210> 1371	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1371	
ccgagcttcg cctctg	16
<210> 1372	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1372	
cctccgagct tcgcct	16
<210> 1373	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1373	
ggacctccga gcttcg	16
<210> 1374	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1374	
cctgtaggac ctccga	16
<210> 1375	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1375	
ccagtgccaa ggtcaa	16
<210> 1376	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1376	
cacttgatcc tgccag	16
<210> 1377	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1377	
cacttccaga aaaagc	16
<210> 1378	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1378	
gtctctcgct caggtg	16
<210> 1379	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1379	
aaagtctctc gctcag	16
<210> 1380	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1380	
atgaaaaagt ctctcg	16
<210> 1381	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1381	
tccttctggt atagaa	16
<210> 1382	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1382	
caataaggta tccaga	16

<210> 1383
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1383

cttgatacaa taaggt 16

<210> 1384
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1384

ctagttagct tgatac 16

<210> 1385
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1385

gatctggttg cactat 16

<210> 1386
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1386

ggcaatgggt ggatct 16

<210> 1387
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1387	
ccagttgagg gcaatg	16
<210> 1388	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1388	
taaagtcag ttgagg	16
<210> 1389	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1389	
tacatagagc acctca	16
<210> 1390	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1390	
tgttacatag agcacc	16
<210> 1391	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1391	
aagtgttaca tagagc	16
<210> 1392	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1392
 cttcacatgt aaattg 16
 <210> 1393
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1393
 gagccatgga aagtag 16
 <210> 1394
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1394
 ccttccttga ggagat 16
 <210> 1395
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1395
 cttcacccct aggtta 16
 <210> 1396
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1396
 ccatccttca cccta 16

 <210> 1397

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1397
 gtgcgcatcc ttcacc 16
 <210> 1398
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1398
 ccagagtcgc catcct 16
 <210> 1399
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1399

 gtggctgagc aacctc 16
 <210> 1400
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1400
 cccttttaac ctctgt 16
 <210> 1401
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1401
 catcatgata aggtga 16

<210> 1402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1402

tggataacac tgggct

16

<210> 1403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1403

tctgcttgga taacac

16

<210> 1404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1404

gaatatgggc agcttg

16

<210> 1405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1405

agctgaatat gggcag

16

<210> 1406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1406	
ttgcttagct gaatat	16
<210> 1407	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1407	
tggattgctt agctga	16
<210> 1408	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1408	
acttggattg cttagc	16
<210> 1409	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1409	
agtgaacttg gattgc	16
<210> 1410	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1410	
ggcataaaaag tcgatg	16
<210> 1411	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1411

ctgggcataa aagtcg 16

<210> 1412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1412

ggaaaggacc acacta 16

<210> 1413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1413

gagtgagacc atttcc 16

<210> 1414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1414

gatgtgagga gccaca 16

<210> 1415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1415

cttgatgtga ggagcc 16

<210> 1416

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1416
 tcaacattga tgtgag 16
 <210> 1417
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1417
 tgattcaacc ttgatg 16
 <210> 1418
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1418
 gtgtgattca accttg 16
 <210> 1419
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1419
 tatgtgtgat tcaacc 16
 <210> 1420
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1420

ggcatctcag aacctg	16
<210> 1421	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1421	
ggtatagtct gggaca	16
<210> 1422	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1422	
tggaggtata gtctgg	16
<210> 1423	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1423	
gaatggaggt atagtc	16
<210> 1424	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1424	
tatgaatgga ggtata	16
<210> 1425	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1425	
ctatatgaat ggaggt	16
<210> 1426	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1426	
gtactatatg aatgga	16
<210> 1427	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1427	
gggactgtac tatatg	16
<210> 1428	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1428	
ttacattgca caatag	16
<210> 1429	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1429	
tagccatgct tgaagt	16
<210> 1430	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1430	
tgtgtagtgt aatata	16
<210> 1431	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1431	
acagtgtgta gtgtaa	16
<210> 1432	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1432	
gcagtacaca gtgtgt	16
<210> 1433	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1433	
actgcagtac acagtg	16
<210> 1434	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1434	
ttagactgta gttgct	16

<210> 1435
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1435
 ccagcttttag actgta 16
 <210> 1436
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1436
 taaaccagct ttagac 16

 <210> 1437
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1437
 aacattaaac cagctt 16
 <210> 1438
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1438
 actacaatca ttttag 16
 <210> 1439
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1439	
gattactaca atcatt	16
<210> 1440	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1440	
aatgcagatt actaca	16
<210> 1441	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1441	
tccaataatg cagatt	16
<210> 1442	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1442	
gttgatctgt gcaaac	16
<210> 1443	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1443	
tctacttctc ttagca	16
<210> 1444	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1444

gcttcttgta ccttat

16

<210> 1445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1445

gatttgcttc aactta

16

<210> 1446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1446

ggttataggc tgtgaa

16

<210> 1447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1447

tctgggtata ggctgt

16

<210> 1448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1448

gtgtctggtt ataggc

16

<210> 1449

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1449
 agtatgtgtc tggta 16
 <210> 1450
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1450
 gggactgaaa accttg 16
 <210> 1451
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1451
 agtattcttc actgag 16
 <210> 1452
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1452
 gcgataaatg ggaaat 16
 <210> 1453
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1453

gtctgcgata aatggg	16
<210> 1454	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1454	
cctaaaaaag gtctgc	16
<210> 1455	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1455	
cattaagctt gcttcc	16
<210> 1456	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1456	
cacaactagt catact	16
<210> 1457	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1457	
aactgccaga cacaac	16
<210> 1458	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1458
 ataaactgcc agacac 16
 <210> 1459
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1459
 tatcaggaat ccaaga 16
 <210> 1460
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1460
 ttgataacag aagcac 16
 <210> 1461
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1461
 ttggtgtttg ataaca 16
 <210> 1462
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1462
 atgttggtgt ttgata 16
 <210> 1463
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1463

ccgccactgt agcagc 16

<210> 1464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1464

cgccaccgcc actgta 16

<210> 1465

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1465

gccgcccggg ctcagc 16

<210> 1466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1466

cgccgccgcc cgggct 16

<210> 1467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1467

gagagcgcg gttcgc 16

<210> 1468

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1468
 ctactgaccc cagttc 16

<210> 1469
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1469
 tcactctact gacccc 16

<210> 1470
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1470
 tcatgcgac tggtgg 16

<210> 1471
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1471

atgtgagcat ggaccc 16
 <210> 1472
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1472

tcttgatatg tgagca	16
<210> 1473	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1473	
ttcaagttgg tgagct	16
<210> 1474	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1474	
tgcttccttc aagttg	16
<210> 1475	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1475	
tgtaatttca ttcattg	16
<210> 1476	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1476	
ccttttgcca agagca	16
<210> 1477	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1477
 gatccttttg ccaaga 16
 <210> 1478
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1478
 gctagtaatg ttacat 16
 <210> 1479
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1479

 gcaacttgct agtaat 16
 <210> 1480
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1480
 tgtgcaactt gctagt 16
 <210> 1481
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1481
 ggatttcagt ttgaat 16
 <210> 1482
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1482	
ctcagagcct tggtag	16
<210> 1483	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1483	
caaacgcgca aaagac	16
<210> 1484	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1484	
gcccgcacaa acgcgc	16
<210> 1485	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1485	
ggttaaagaa gttgct	16
<210> 1486	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1486	
cccagtgaat tcagca	16

<210> 1487
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1487

gcgcccagtg aattca 16

<210> 1488
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1488

aagatgcgcc cagtga 16

<210> 1489
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1489

tgtaagatgc gccag 16

<210> 1490
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1490

aattacttgt aagatg 16

<210> 1491
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1491	
cccagaaggc acttgt	16
<210> 1492	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1492	
ttgcagaaca aatctt	16
<210> 1493	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1493	
catggaagat ttgcag	16
<210> 1494	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1494	
ggcatggaa gatttg	16
<210> 1495	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1495	
gaccttggtc atggaa	16
<210> 1496	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1496
 tgccaatcca aagagg 16
 <210> 1497
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1497
 gggtctgccaa atccaa 16
 <210> 1498
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1498
 tccctgggtc tgccaa 16
 <210> 1499
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1499
 aagtgtgaat ttatct 16
 <210> 1500
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1500
 ggagatctca acaagg 16

 <210> 1501

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1501
 tcgcccata ctcttc 16
 <210> 1502
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1502
 cctgtcgccc atcact 16
 <210> 1503
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1503

 tcacctgtcg cccatc 16
 <210> 1504
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1504
 ccatcacctg tcgccc 16
 <210> 1505
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1505
 tcaccatcac ctgtcg 16

<210> 1506
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1506
 taatagttgt caccat 16

<210> 1507
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1507
 ttcagatctt attaata 16

<210> 1508
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1508
 ttgcaaattc agtctg 16

<210> 1509
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1509
 cgttctcttg gaagta 16

<210> 1510
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1510	
tcttgaataa atttcg	16
<210> 1511	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1511	
aagctcactc ttcaat	16
<210> 1512	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1512	
tccaagctca ctcttc	16
<210> 1513	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1513	
gtccttgcca ctctgt	16
<210> 1514	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1514	
atgggcaaag gcatct	16
<210> 1515	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1515

agtcttcccg gcgagg 16

<210> 1516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1516

ccgccgtcc ctagcc 16

<210> 1517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1517

gcccgcaact ccctgc 16

<210> 1518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1518

cgctcccca ggcga 16

<210> 1519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1519

gagtgtcttc ccaggc 16

<210> 1520

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1520
 ctgaagactc cttgaa 16
 <210> 1521
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1521
 ggctagccaa gttgga 16
 <210> 1522
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1522
 tgactccagt cttacc 16
 <210> 1523
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1523
 attcattgtg gtcagc 16
 <210> 1524
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1524

gaagtgggtt ttcccc	16
<210> 1525	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1525	
gccttggttc aggtga	16
<210> 1526	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1526	
ccactgtagc agccgc	16
<210> 1527	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1527	
taggtatttc agagcc	16
<210> 1528	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1528	
gtccaggcag agttgt	16
<210> 1529	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1529

agccaaatgt tggcca

16

<210> 1530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1530

gagggcgagt tttcc

16

<210> 1531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1531

gtggcattgg caagcc

16

<210> 1532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1532

acccactgc accaag

16

<210> 1533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1533

tccaagtact tgccaa

16

<210> 1534

<211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1534
 agtgcctggc ctaagg 16
 <210> 1535
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1535

 gcgctttcttc cctagg 16
 <210> 1536
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1536
 catcttgccc agggat 16
 <210> 1537
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1537
 ccatcttgct ccaagt 16
 <210> 1538
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1538
 cttacatcct gtaggc 16

<210> 1539
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1539
 cgctctctgg tctca 16
 <210> 1540
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1540
 ccctatgcac taccta 16

 <210> 1541
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1541
 gagggactgt ggtgct 16
 <210> 1542
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1542
 gcccaatatg tgccag 16
 <210> 1543
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1543	
gctctctcat cgctgg	16
<210> 1544	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1544	
ctcaaggcta tgtgcc	16
<210> 1545	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1545	
tccacatccc tcatgt	16
<210> 1546	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1546	
aggactgaag gcccat	16
<210> 1547	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1547	
gtgcgactta ccagct	16
<210> 1548	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1548

tcgctaaagc cacaca

16

<210> 1549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1549

gctctggctg atggtc

16

<210> 1550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1550

ttcccatgag gatttc

16

<210> 1551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1551

ttgggcttaa gcacta

16

<210> 1552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1552

gctagcacct agtcca

16

<210> 1553

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1553
 cctctggcct acaaca 16
 <210> 1554
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1554
 acccctcatc agcacc 16
 <210> 1555
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1555
 ggccaccct gatcct 16
 <210> 1556
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1556
 gaagctccct tgcca 16
 <210> 1557
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1557

agtggttgccc ctccaa	16
<210> 1558	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1558	
gggtctccaa cctact	16
<210> 1559	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1559	
gggatgtagg ttacc	16
<210> 1560	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1560	
gcaaccgata tcacag	16
<210> 1561	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1561	
tgccctggaa caaatt	16
<210> 1562	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1562
 agtctaggag tagcta 16
 <210> 1563
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1563
 gctgttgtca agagac 16
 <210> 1564
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1564
 cacctagaca ctcagt 16
 <210> 1565
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1565
 gtcaagggat ccctgc 16
 <210> 1566
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1566
 tccccctggc actcca 16
 <210> 1567
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1567

gcctggtaac tccatt 16

<210> 1568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1568

gggctcacca actgtg 16

<210> 1569

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1569

ccacaggatc atatca 16

<210> 1570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1570

ctccagcaga agtgtc 16

<210> 1571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1571

agcccaactg ttgcct 16

<210> 1572

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1572
 tgccaggcag ttgcca 16

<210> 1573
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1573
 gccagtaagc accttg 16

<210> 1574
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1574
 ctagcttccc agcccc 16

<210> 1575
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1575

tcaagcccag ctagca 16
 <210> 1576
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1576

cctcacaggc cctaatt	16
<210> 1577	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1577	
acctgcttac atggta	16
<210> 1578	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1578	
cctttgctag gaccca	16
<210> 1579	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1579	
gggactgccca ccaagg	16
<210> 1580	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1580	
gctagatgtt caggcc	16
<210> 1581	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1581
 cctatggcca tgctga 16
 <210> 1582
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1582
 gtatgctagt tcccat 16
 <210> 1583
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1583

 ccctcataat cttggg 16
 <210> 1584
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1584
 gtccaaccac taccac 16
 <210> 1585
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1585
 acttgcagat agctga 16
 <210> 1586
 <211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1586

gcatgacccc actgcc 16

<210> 1587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1587

gagggtcaca ttccct 16

<210> 1588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1588

tctcttactg gtgggt 16

<210> 1589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1589

gcccccttcc tggata 16

<210> 1590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1590

cctcatgcga caccac 16

<210> 1591
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1591

agccctctgc ctgtaa 16

<210> 1592
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1592

ctcccagcta taggcg 16

<210> 1593
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1593

gctagctgcg caagga 16

<210> 1594
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1594

gcgcagcccg ctgcaa 16

<210> 1595
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1595	
tgcatgatcc acccca	16
<210> 1596	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1596	
gcttagtgct ggccca	16
<210> 1597	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1597	
ccttcagtc ctcata	16
<210> 1598	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1598	
atagtgtaa ggccca	16
<210> 1599	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1599	
aggccttagt caccca	16
<210> 1600	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1600

taaccaacct aaggga 16

<210> 1601

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1601

attctggtga tgcct 16

<210> 1602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1602

gtgttcactg ccatga 16

<210> 1603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1603

ggtagagcac actgcc 16

<210> 1604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1604

ccactttaat gccacc 16

<210> 1605

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1605
 gtcaaagct gttggg 16
 <210> 1606
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1606
 catccctat cagggt 16
 <210> 1607
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1607

 ctggaatccc ttgagc 16
 <210> 1608
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1608
 gattccctcc ctaac 16
 <210> 1609
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1609
 atccatccat gtgctg 16

<210> 1610
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1610
 gagcatgcct cagtgg 16

<210> 1611
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1611
 cagaaggact gcctct 16

<210> 1612
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1612
 acaatgctca acagcc 16

<210> 1613
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1613
 gttggatctg gcatgc 16

<210> 1614
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1614	
cggctgagag caaggg	16
<210> 1615	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1615	
 gagagggttc agcctg	16
<210> 1616	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1616	
acttagttcc tagcca	16
<210> 1617	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1617	
gtgaaccaga tgtgct	16
<210> 1618	
<211> 16	
<212> DNA	
 <213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1618	
ggagtgacag ctaagt	16
<210> 1619	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1619
 aagtgttcag agccac 16
 <210> 1620
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1620
 aaccctgcca aggtac 16

 <210> 1621
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1621
 gatggtgagc actacc 16
 <210> 1622
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1622
 ggcaggatag gacaga 16
 <210> 1623
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1623

 gcaaagtgat gaggct 16
 <210> 1624

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1624
 ctatccacac cattcc 16
 <210> 1625
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1625
 ggatcatggg ccccta 16
 <210> 1626
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1626
 gtgaatttgc tgggcc 16
 <210> 1627
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1627
 gtgatgggcc caaggc 16
 <210> 1628
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1628

tcctcagtcg gcttgc	16
<210> 1629	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1629	
cagccttttg ccagat	16
<210> 1630	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1630	
cctccctagg attacc	16
<210> 1631	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1631	
acgcccgaat cactca	16
<210> 1632	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1632	
gcatgaccga ttatgt	16
<210> 1633	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1633	
tcctccaag agctca	16
<210> 1634	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1634	
gatgcctgtg gctgac	16
<210> 1635	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1635	
ggctagcatg ttgcct	16
<210> 1636	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1636	
taaccacta ggctgg	16
<210> 1637	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1637	
tgcccaaaa ctaatc	16
<210> 1638	
<211> 16	

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1638
 ggagcagtct ggcacc 16
 <210> 1639
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1639

 tattctgtgg gacaag 16
 <210> 1640
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1640
 gigtctagtt ccagcc 16
 <210> 1641
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1641
 tactatcatg tagcgc 16
 <210> 1642
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1642
 tgccttgta gtgaga 16

<210> 1643
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1643
 tccccaacct acaagc 16
 <210> 1644
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1644
 gctctaggca tatgaa 16

 <210> 1645
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1645
 tacctccctt gtaggg 16
 <210> 1646
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1646
 ggttccttg cagaga 16
 <210> 1647
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1647

gtgccctctt catgcc

16

<210> 1648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1648

cctgtgtgca actggc

16

<210> 1649

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1649

ctgagtcatt tgcctg

16

<210> 1650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1650

ggccttagta ggccag

16

<210> 1651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1651

gtccttgcag tcaacc

16

<210> 1652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1652

gctgggccaagtccat

16

<210> 1653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1653

tagggcactt tttgcc

16

<210> 1654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1654

gctgaggtcc ctctct

16

<210> 1655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1655

ctttggtccc attgcc

16

<210> 1656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1656

ggaacatgcc aagggc

16

<210> 1657

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1657
 aggtggtctc cttca 16
 <210> 1658
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1658
 tcccaaagct ccctc 16
 <210> 1659
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1659
 cctggcctag caagct 16
 <210> 1660
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1660
 tcttagccct gggcta 16
 <210> 1661
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1661

gacttggact gggctc	16
<210> 1662	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1662	
ggcctaggat ctagga	16
<210> 1663	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1663	
gtcaggctag agggac	16
<210> 1664	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1664	
ggaagttctc ccagcc	16
<210> 1665	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1665	
cctgactgat gtacac	16
<210> 1666	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1666
 ctctggccta gcctat 16
 <210> 1667
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1667
 ggctgctgtc agatgc 16
 <210> 1668
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1668
 tctcaggtgt aggcag 16
 <210> 1669
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1669
 ggtcactgag actggg 16
 <210> 1670
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1670
 acccactagc agctag 16
 <210> 1671
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1671

cggatgaggc agttag 16

<210> 1672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1672

tggtaggccc tctggc 16

<210> 1673

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1673

gtcacaaggt ggggtgc 16

<210> 1674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1674

gtcttgccct cacgga 16

<210> 1675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1675

gcagtctgtg gactta 16

<210> 1676

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1676
 tgctctctgg tcacac 16

<210> 1677
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1677
 tatccccag agccat 16

<210> 1678
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1678
 aaggtgagag ggcact 16

<210> 1679
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1679

gttttaacct caccct 16
 <210> 1680
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1680

ccttcactg accttc	16
<210> 1681	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1681	
gacactagcc taagcc	16
<210> 1682	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1682	
ggttagccct cagcct	16
<210> 1683	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1683	
tatgaagggtt ggacca	16
<210> 1684	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1684	
caaccagctc acctga	16
<210> 1685	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1685
 gggctccaag gctctc 16
 <210> 1686
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1686
 agctgttaca tgccaa 16
 <210> 1687
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1687
 ggcccagagg ttatag 16
 <210> 1688
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1688
 gtccttagac ccctca 16
 <210> 1689
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1689
 gccctggcta gagaca 16
 <210> 1690
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1690	
catccagcag ctggac	16
<210> 1691	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1691	
gactgaggtc atcaca	16
<210> 1692	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1692	
ggccaggcac atcatg	16
<210> 1693	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1693	
ggagctcatt gagcca	16
<210> 1694	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1694	
gtgccattg ctgtgt	16

<210> 1695
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1695

ccaagtgtgg cttcag 16

<210> 1696
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1696

ccacccttta tacgca 16

<210> 1697
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1697

cagtaacccc aaggga 16

<210> 1698
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1698

ccccacctta tatggg 16

<210> 1699
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1699	
aggccctttt tacatg	16
<210> 1700	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1700	
tcaataagtc cctagg	16
<210> 1701	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1701	
ggcattgagt gactgc	16
<210> 1702	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1702	
ataatgcctt ctcagc	16
<210> 1703	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1703	
gtgaggcatt tagccc	16
<210> 1704	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1704

gctcttgtgt tgggta 16

<210> 1705

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1705

tgtgcaggag gtctca 16

<210> 1706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1706

tggagagtct tgtctc 16

<210> 1707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1707

gtgacccacc caagag 16

<210> 1708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1708

gtttagctca gtgttc 16

<210> 1709

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1709
 gccttagttt gtgcca 16
 <210> 1710
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1710
 gccccagctg agaatt 16
 <210> 1711
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1711

 acaacaatcc agggtg 16
 <210> 1712
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1712
 ctcccctgga agtcac 16
 <210> 1713
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1713
 gcctcatgg ctcaag 16

<210> 1714
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1714
 tcagcagata gggagc 16

<210> 1715
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1715
 gaatgcggtg atcagg 16

<210> 1716
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1716
 ctgagagaat tggccc 16

<210> 1717
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1717
 aggcacattg ttacca 16

<210> 1718
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1718	
gggaggcact agagaa	16
<210> 1719	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1719	
tacagtaaca catccc	16
<210> 1720	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1720	
gaagctcagc ctgatc	16
<210> 1721	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1721	
cttgctgac aaccta	16
<210> 1722	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1722	
gcctacctgc ttttgc	16
<210> 1723	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1723
 ttccccaacc acttag 16
 <210> 1724
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1724
 tctcctatatt cagtta 16

 <210> 1725
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1725
 gggatgatgga tgaact 16
 <210> 1726
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1726
 acactgctgg tagtga 16
 <210> 1727
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1727

 acccaactag cctgtc 16
 <210> 1728

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1728
 gagacctgct gcctga 16
 <210> 1729
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1729
 acatctcttg ggaggt 16
 <210> 1730
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1730
 acatagtacc cctcca 16
 <210> 1731
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1731
 ctctcaagta cctgcc 16
 <210> 1732
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1732

tttgtaccca accccc	16
<210> 1733	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1733	
aggcccacat aaatgc	16
<210> 1734	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1734	
gagcatcccc tacact	16
<210> 1735	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1735	
gctgggcctt tagctg	16
<210> 1736	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1736	
ttggtcaatt gggcag	16
<210> 1737	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1737

gtctcatgag gcctat

16

<210> 1738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1738

ggaggtggga tccac

16

<210> 1739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1739

gccactacc tagcac

16

<210> 1740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1740

cccagctggc tggcgc

16

<210> 1741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1741

gcaccagtc tcctgt

16

<210> 1742

<211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1742	
gtctagaagc ctaggg	16
<210> 1743	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1743	
gccgggtggtt ggtgca	16
<210> 1744	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1744	
ttggtgcctg tgttgc	16
<210> 1745	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1745	
tgcttctgat ccctac	16
<210> 1746	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1746	
gttcccagga ggctta	16

<210> 1747
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1747
 aggccccctag agtcta 16
 <210> 1748
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1748
 tgggtgtgcc agactt 16

 <210> 1749
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1749
 gatggctaac ccactg 16
 <210> 1750
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1750
 cccccaaaag ttgccc 16
 <210> 1751
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1751

tagggtgttc cagatc

16

<210> 1752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1752

gtacatgaa gctctg

16

<210> 1753

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1753

cttgacttg gaccat

16

<210> 1754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1754

gtgcataggg cctgtc

16

<210> 1755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1755

cctcacctga acaccc

16

<210> 1756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1756

atgcctcccc gcaact

16

<210> 1757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1757

ttgtgcttgg gtgtac

16

<210> 1758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1758

aggcttcatg tgaggt

16

<210> 1759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1759

tgtaaaaggt cctccc

16

<210> 1760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1760

gacctgtgca gcaggt

16

<210> 1761

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1761
 tcctcttgga gatcca 16
 <210> 1762
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1762
 aggtcatagg actgct 16
 <210> 1763
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1763
 gaaggtcaga ctaggg 16
 <210> 1764
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1764
 tctgtagact gcccag 16
 <210> 1765
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1765

gtccctctat tccct	16
<210> 1766	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1766	
aattgccatg ctcca	16
<210> 1767	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1767	
gatgaccttc ctcca	16
<210> 1768	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1768	
gtttccagta gcacct	16
<210> 1769	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1769	
ggccttgagc tgatgg	16
<210> 1770	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1770
 tatccctaag caggct 16
 <210> 1771
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1771
 ggtgtccaca tccgg 16
 <210> 1772
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1772
 agctggacag gccata 16
 <210> 1773
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1773
 ggtaatcacc cagaga 16
 <210> 1774
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1774
 gcgctaagtc tgctgt 16
 <210> 1775
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1775

cctcaaatct tgccca 16

<210> 1776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1776

atccagacct ggcaga 16

<210> 1777

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1777

atccctgctc aagtgc 16

<210> 1778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1778

caggcactcc ttggaa 16

<210> 1779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1779

agctgaggta tccctc 16

<210> 1780

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1780
 gggcccagca agtctt 16

<210> 1781
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1781
 gttttgtcag tgtgca 16

<210> 1782
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1782
 gtgacctgct gaactc 16

<210> 1783
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1783

ggctgaactg tgcacc 16
 <210> 1784
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1784

gggtgggtccc actcct	16
<210> 1785	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1785	
gaggaatcct gggccc	16
<210> 1786	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1786	
atgacaagct aggtgc	16
<210> 1787	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1787	
ttgccagaca gggcac	16
<210> 1788	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1788	
agaccctcc cactat	16
<210> 1789	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1789
 ggtgctgggt gaccgg 16
 <210> 1790
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1790
 ggccaaacgg tgcct 16
 <210> 1791
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1791

 tgggtgaata gcaacc 16
 <210> 1792
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1792
 gcccccaagg aagtga 16
 <210> 1793
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1793
 caggcttcat gtgtgg 16
 <210> 1794
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1794	
ctgtcagtgc tttggt	16
<210> 1795	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1795	
gagtaccctg gcaggt	16
<210> 1796	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1796	
tagctagcac ctgggt	16
<210> 1797	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1797	
ggcaaacctt tgagcc	16
<210> 1798	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1798	
gctatcattg gagcag	16

<210> 1799
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1799

cctctgagta ctcct 16

<210> 1800
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1800

agctgaaggc aaccag 16

<210> 1801
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1801

gggcagtttt ccatag 16

<210> 1802
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1802

ggtcctacct ctgaca 16

<210> 1803
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1803	
ggctgcctta gggtgg	16
<210> 1804	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1804	
cgcacctccc ccacta	16
<210> 1805	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1805	
gcttattggt ccatgg	16
<210> 1806	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1806	
aaccgcagag ccccca	16
<210> 1807	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1807	
gggcttggtc tgccaa	16
<210> 1808	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1808

gggacctgcg ctgact 16

<210> 1809

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1809

ctttcacctg gtgact 16

<210> 1810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1810

agcttgaggg agtata 16

<210> 1811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1811

gcctgctcaa ttgagg 16

<210> 1812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1812

atagcagctg gctgcc 16

<210> 1813

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1813
 aaaagcttgg cacccc 16
 <210> 1814
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1814
 cctggcaaga agggcc 16
 <210> 1815
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1815

 ttagcccatc tatccc 16
 <210> 1816
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1816
 gtggtctccc tgtgcc 16
 <210> 1817
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1817
 agccctctct ggcaaa 16

<210> 1818
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1818
 ttactgtggc ccgagt 16
 <210> 1819
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1819
 gtagactcct agggtc 16
 <210> 1820
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1820
 cctccagtta gtgtgc 16

 <210> 1821
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1821
 gtgggtggcc aacagg 16
 <210> 1822
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1822	
gggattccct ggtagc	16
<210> 1823	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1823	
gtgagaccgg cctttg	16
<210> 1824	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1824	
actggcaccc acttgg	16
<210> 1825	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1825	
attggcctaa tgcccc	16
<210> 1826	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1826	
aggctataca ttccag	16
<210> 1827	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1827
 ggtggcagct aggtgg 16
 <210> 1828
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1828
 tccacagttg gcactg 16

 <210> 1829
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1829
 tgggccttag attgta 16
 <210> 1830
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1830
 tgtcttctg gtggcc 16
 <210> 1831
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1831

 cccgcctctc cagcaa 16
 <210> 1832

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1832
 gcagcagcca ataagt 16
 <210> 1833
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1833
 ttgtatcctg gccctt 16
 <210> 1834
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1834
 gcctcatggg ccttac 16
 <210> 1835
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1835
 ggatgccagt ctggc 16
 <210> 1836
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1836

ctgctctcag tacctc	16
<210> 1837	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1837	
acccaagaag tcacct	16
<210> 1838	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1838	
gcctcaagcc ctaccc	16
<210> 1839	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1839	
agctccagcc tataga	16
<210> 1840	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1840	
ggtccacatg gcccta	16
<210> 1841	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1841
 caggcccagg attgtc 16
 <210> 1842
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1842
 gggcctgctt tgcagc 16
 <210> 1843
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1843
 actcctctct ttaggc 16
 <210> 1844
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1844
 ctgggtaaca gtctc 16

<210> 1845
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1845
 actgtatggg ttccac 16
 <210> 1846
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1846	
gccaaagata gctctt	16
<210> 1847	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1847	
ggcattggaa gttggt	16
<210> 1848	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1848	
cccttcctga ccttac	16
<210> 1849	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1849	
ttacctcta ttcacc	16
<210> 1850	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1850	
ggcaccccag gccggg	16

<210> 1851
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1851
 cagcagctag ttcccc 16
 <210> 1852
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1852
 gtgggcacta gtgtgt 16

 <210> 1853
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1853
 tgcccttgtc agggca 16
 <210> 1854
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1854
 gcagataggc tcagca 16
 <210> 1855
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1855	
ccctagccct tagcac	16
<210> 1856	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1856	
actggaatgg ccctct	16
<210> 1857	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1857	
tttgctcatg ctcaca	16
<210> 1858	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1858	
gcctttgtgt gtcact	16
<210> 1859	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1859	
tatgtggtag catgtc	16
<210> 1860	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1860	
ccccaggaag ttggcc	16
<210> 1861	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1861	
tagctgtcaa ggcct	16
<210> 1862	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1862	
cctagtcagc cactag	16
<210> 1863	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1863	
agactcccca tcagcc	16
<210> 1864	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1864	
gtgaagggcc ttcac	16
<210> 1865	

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1865
 ggttgagagt ccaatg 16
 <210> 1866
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1866
 cagctaattc cctcat 16
 <210> 1867
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1867
 ttgtgtctca acccac 16
 <210> 1868
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1868
 ggctatgctg catgct 16
 <210> 1869
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1869

ccccataccc agtgga	16
<210> 1870	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1870	
ggtgggttttc ctccct	16
<210> 1871	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1871	
gagcctgccc aacttt	16
<210> 1872	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1872	
tgatgcccaa gagtga	16
<210> 1873	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1873	
ttccctctgc gaacat	16
<210> 1874	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1874
 gttccatctc aatcca 16
 <210> 1875
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1875
 acggccactc cactgg 16
 <210> 1876
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1876
 tggaagtggg tccaga 16
 <210> 1877
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1877
 ttgccccaga ccaaca 16
 <210> 1878
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1878
 gaggttgtgg aggtgc 16
 <210> 1879
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1879

gagttgctgt gtgtga 16

<210> 1880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1880

catgtcagag gtgtcc 16

<210> 1881

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1881

aggtaaggat catggc 16

<210> 1882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1882

gttcagttgc atcacg 16

<210> 1883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1883

gcccagctag ccaccc 16

<210> 1884

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1884
 ccttagcagc caggcc 16

<210> 1885
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1885
 gcacttaggg ttttgc 16

<210> 1886
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1886
 gttgaacttt ccctac 16

<210> 1887
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1887

tgactccttg agacag 16
 <210> 1888
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1888

tgcgctggct tagcaa	16
<210> 1889	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1889	
ggcctaacat cagcag	16
<210> 1890	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1890	
actcctccca gttagc	16
<210> 1891	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1891	
accagtggcc aatgtc	16
<210> 1892	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1892	
gcctagacac agtagg	16
<210> 1893	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1893	
tattctcccc ctaggg	16
<210> 1894	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1894	
gacggccttg ggcaca	16
<210> 1895	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1895	
gcaggtgta ttagca	16
<210> 1896	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1896	
acccctatc ctgcac	16
<210> 1897	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1897	
tcctccatac ctagag	16
<210> 1898	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1898	
gataggtgcc cactgt	16
<210> 1899	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1899	
gtcagttctg gctagg	16
<210> 1900	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1900	
gcctgaactt acaagc	16
<210> 1901	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1901	
accctgggct gacctt	16
<210> 1902	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1902	
ggacctggac aagcaa	16

<210> 1903
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1903

ctccttgca gagagg 16

<210> 1904
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1904

agagttgaca tgggca 16

<210> 1905
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1905

cactaggtcc ctgacc 16

<210> 1906
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1906

cactctcttg ggtgt 16

<210> 1907
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1907	
agggacctgc attcca	16
<210> 1908	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1908	
ttcaccaccc attggg	16
<210> 1909	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1909	
atctggtctg agggcc	16
<210> 1910	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1910	
gacatgcaat tgaccc	16
<210> 1911	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1911	
gtgtgcagca gactgt	16
<210> 1912	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1912

gacagtcag ctgcaa 16

<210> 1913

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1913

cctgcggcag tgaaga 16

<210> 1914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1914

ctctgaggat aaccct 16

<210> 1915

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1915

gttccagct ccccaa 16

<210> 1916

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1916

tagggtcagt gtccca 16

<210> 1917

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1917
 ggcgagcctc tcagcc 16
 <210> 1918
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1918
 gactcatcca ggcagt 16
 <210> 1919
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1919

 tccctccctt aggcac 16
 <210> 1920
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1920
 gaggagccag gcatat 16
 <210> 1921
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1921
 caccaacgaa gtcccc 16

<210> 1922
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1922
 gctggcagtc accaaa 16

<210> 1923
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1923
 gcccacacca ttgagc 16

<210> 1924
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1924
 agtgagatgc cctggt 16

<210> 1925
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1925
 cactggcagt tagacc 16

<210> 1926
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1926	
actctggcca ctagta	16
<210> 1927	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1927	
ggtagggtgg ccacat	16
<210> 1928	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1928	
gagccatgtc taggca	16
<210> 1929	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1929	
cagactgaaa cccacc	16
<210> 1930	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1930	
tatggtccag ccacca	16
<210> 1931	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1931

tacctcctct gttggt 16

<210> 1932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1932

acacctcagt catgat 16

<210> 1933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1933

aacaggcttc aagagg 16

<210> 1934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1934

gtactactgg ccatgt 16

<210> 1935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1935

ctgcaggcgg ttgcta 16

<210> 1936

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1936
 gtctgttgcc aagagc 16
 <210> 1937
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1937
 ccctgggtca ctaag 16
 <210> 1938
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1938
 cctgtccttg cttgca 16
 <210> 1939
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1939
 gcccagctta tcctaa 16
 <210> 1940
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1940

agtagagcct ttgcct	16
<210> 1941	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1941	
ctgtctcttg gcccat	16
<210> 1942	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1942	
ggcccaaadc ttgagt	16
<210> 1943	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1943	
gcttggtaca gcacta	16
<210> 1944	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1944	
actttggccc agagat	16
<210> 1945	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1945	
gcagtcaggt cagctg	16
<210> 1946	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1946	
gccttgctcct actacc	16
<210> 1947	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1947	
ggctctgcta ttggcc	16
<210> 1948	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1948	
cttatagagc cttgcc	16
<210> 1949	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1949	
ggaagggcc aaatat	16
<210> 1950	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1950	
gatctactcc tactgc	16
<210> 1951	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1951	
gtcagcctgt gtctga	16
<210> 1952	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1952	
agcttcctcc ttacac	16
<210> 1953	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1953	
ctgctaagcc cctacc	16
<210> 1954	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1954	
agaggtcagg tgcata	16

<210> 1955
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1955
 ttcagcctgg ttggga 16
 <210> 1956
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1956
 gattgattga gctcct 16
 <210> 1957
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1957
 atggactccc taggct 16
 <210> 1958
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1958
 tactcaaggg cccctc 16
 <210> 1959
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1959	
ggcatatgta gcttgc	16
<210> 1960	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1960	
gagcttagat ctgtgc	16
<210> 1961	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1961	
atgctcacgg ctgtgt	16
<210> 1962	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1962	
attgaaaggc ccatca	16
<210> 1963	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1963	
caaccagtt tgccgg	16
<210> 1964	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1964	
cagctattcc ctgttt	16
<210> 1965	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1965	
gctgtgtcac acttcc	16
<210> 1966	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1966	
gtccaaggat cacagc	16
<210> 1967	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1967	
gctaccacta gaggct	16
<210> 1968	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1968	
gtttcagggc ttatgt	16
<210> 1969	

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1969
 tcccacacct attgaa 16
 <210> 1970
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1970
 actgactaga gagtcc 16
 <210> 1971
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1971
 tccaaggctg atgtcc 16
 <210> 1972
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1972
 tcccatggtg gacatg 16
 <210> 1973
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1973

agtagctggc agaagg	16
<210> 1974	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1974	
ctgggagtga ctacta	16
<210> 1975	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1975	
tggtatagct actggg	16
<210> 1976	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1976	
ctgtggtttg gcaggt	16
<210> 1977	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1977	
gttctcacct gaacta	16
<210> 1978	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1978
 ataggctact ggcagg 16
 <210> 1979
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1979
 cccagctagc tggagt 16
 <210> 1980
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1980
 ggctggctct caaagg 16

 <210> 1981
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1981
 tggtgatact gtggca 16
 <210> 1982
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1982
 gctgattttg gtgcca 16
 <210> 1983
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1983

gctaattcttg cctcga 16

<210> 1984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1984

cactggtggc tttcaa 16

<210> 1985

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1985

gtcccttct taagca 16

<210> 1986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1986

gccaggccaa ctgtgg 16

<210> 1987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1987

ggcccgttat ggtgga 16

<210> 1988

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1988
 cctaaagtcc aactcc 16

<210> 1989
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1989
 ccctatccag ccttca 16

<210> 1990
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1990
 aagcatggcc tctggc 16

<210> 1991
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1991

taccctgcac cctcct 16
 <210> 1992
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1992

tccttagtag aatgcc	16
<210> 1993	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1993	
ttagccctgg gagcac	16
<210> 1994	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1994	
gctgggtcag gtagcg	16
<210> 1995	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1995	
gggaggtctt caatct	16
<210> 1996	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1996	
gtaagtgcag aatgcc	16
<210> 1997	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1997	
tgccgaggca ggcacc	16
<210> 1998	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1998	
tccgtgtcta ggaggt	16
<210> 1999	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1999	
gtctccctgc attgga	16
<210> 2000	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2000	
ccatatacct ctctc	16
<210> 2001	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2001	
cgaacacctt gagcca	16
<210> 2002	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2002	
ggcccagctt aagagg	16
<210> 2003	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2003	
ctgatactcc taatcc	16
<210> 2004	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2004	
gcctgtaggg ctgtgc	16
<210> 2005	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2005	
tgccctttct ccctac	16
<210> 2006	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2006	
agtgcattgtc agtacc	16

<210> 2007
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2007

tgctcctcag ctgttg 16

<210> 2008
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2008

gtttgggacc atccct 16

<210> 2009
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2009

agtgctctct agggtc 16

<210> 2010
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2010

tacagagaat caccct 16

<210> 2011
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2011	
gtccaagtaa ggtgct	16
<210> 2012	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2012	
gaccttgcag gcttcc	16
<210> 2013	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2013	
gggcaaagga tcctct	16
<210> 2014	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2014	
cccatctctgc tatccc	16
<210> 2015	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2015	
gctgactagg agggct	16
<210> 2016	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2016

cctgtgaggt agtacc 16

<210> 2017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2017

gtccccctcc agtcta 16

<210> 2018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2018

gaggactcaa ttcttc 16

<210> 2019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2019

gacaaggtcc ttttgg 16

<210> 2020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2020

gctcttgtgt gcaccc 16

<210> 2021

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2021
 tcaccgcctg caccac 16
 <210> 2022
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2022
 ggttgactg tgcaat 16
 <210> 2023
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2023

 ttccacaggc ctccat 16
 <210> 2024
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2024
 gctgagttcc atatgc 16
 <210> 2025
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2025
 gaaccgccac ctcagg 16

<210> 2026
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2026
 gctcacgggtt ggagac 16
 <210> 2027
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2027
 tgggctccca tgttca 16
 <210> 2028
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2028
 tcactctacc aacctc 16

 <210> 2029
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2029
 tccttgctta cagatg 16
 <210> 2030
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2030	
tgatgctagc attacc	16
<210> 2031	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2031	
tggttaactg gctagt	16
<210> 2032	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2032	
aaccattcct caccaa	16
<210> 2033	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2033	
gccctgaaca gttgat	16
<210> 2034	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2034	
ggctcctatc atacct	16
<210> 2035	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2035

taggtctcac aaccct 16

<210> 2036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2036

gtgcattagt cttcca 16

<210> 2037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2037

caaaagccag gtttagc 16

<210> 2038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2038

ctgctgttga ctacct 16

<210> 2039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2039

gtacctgcca gctact 16

<210> 2040

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2040
 cctacctttg ctgttt 16
 <210> 2041
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2041
 agtcaccagc ctaagc 16
 <210> 2042
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2042
 aggcaacctg ggagtg 16
 <210> 2043
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2043
 tggccttcac aatggc 16
 <210> 2044
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2044

ggtgaagtgg gttgga	16
<210> 2045	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2045	
gctgggtgtgc tgctgc	16
<210> 2046	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2046	
agtttgtgac ccctgc	16
<210> 2047	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2047	
ccactcagtg tgaatg	16
<210> 2048	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2048	
ctggcctcag ggcaat	16
<210> 2049	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2049
 gtagacttgg gtaggt 16
 <210> 2050
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2050
 tgggtgctaag ctctcc 16
 <210> 2051
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2051
 catgctcaag ctggaa 16
 <210> 2052
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2052
 aaggtcaaca gcagct 16

<210> 2053
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2053
 caaggtcaac agcagc 16
 <210> 2054
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2054	
ccaaggtcaa cagcag	16
<210> 2055	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2055	
gccaaggtca acagca	16
<210> 2056	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2056	
tctcacacgc acttca	16
<210> 2057	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2057	
atctcacacg cacttc	16
<210> 2058	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2058	
gatctcacac gcactt	16

<210> 2059
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2059
 ctttcatgaa tcaagc 16
 <210> 2060
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2060
 tctttcatga atcaag 16

 <210> 2061
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2061
 gtctttcatg aatcaa 16
 <210> 2062
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2062
 ggtctttcat gaatca 16
 <210> 2063
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2063	
atggtctttc atgaat	16
<210> 2064	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2064	
gatggtcttt catgaa	16
<210> 2065	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2065	
tgatggtctt tcatga	16
<210> 2066	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2066	
tatatcaata ttctcc	16
<210> 2067	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2067	
ttatatcaat attctc	16
<210> 2068	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2068	
gttatatcaa tattct	16
<210> 2069	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2069	
tttcttttagc aatagt	16
<210> 2070	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2070	
ctttcttttag caatag	16
<210> 2071	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2071	
gctttctttta gcaata	16
<210> 2072	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2072	
ctccattagg gttctg	16
<210> 2073	

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2073
 tctccattag ggttct 16
 <210> 2074
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2074
 ttctccatta gggttc 16
 <210> 2075
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2075
 gttctccatt agggtt 16
 <210> 2076
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2076
 aggttggcag acagac 16
 <210> 2077
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2077

caggttggca gacaga	16
<210> 2078	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2078	
gcaggttggc agacag	16
<210> 2079	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2079	
cttcttgtga gctggc	16
<210> 2080	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2080	
tcttcttgtg agctgg	16
<210> 2081	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2081	
gtcttcttgt gagctg	16
<210> 2082	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2082
 agtcttcttg tgagct 16
 <210> 2083
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2083
 tcttcactc acatcc 16
 <210> 2084
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2084
 ctcttcact cacatc 16
 <210> 2085
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2085
 tctcttcac tcacat 16
 <210> 2086
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2086
 gtctctcca ctcaca 16
 <210> 2087
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2087

atagattttg acttcc 16

<210> 2088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2088

catagatttt gacttc 16

<210> 2089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2089

gcatagattt tgactt 16

<210> 2090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2090

aaatgtcaac agtgca 16

<210> 2091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2091

catgactatg ttctgg 16

<210> 2092

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2092
 acatgactat gttctg 16

<210> 2093
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2093
 cacatgacta tgttct 16

<210> 2094
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2094
 gaattctgag ctctgg 16

<210> 2095
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2095

tgaattctga gctctg 16
 <210> 2096
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2096

ctgaattctg agctct	16
<210> 2097	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2097	
cctgaattct gagctc	16
<210> 2098	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2098	
gcctgaattc tgagct	16
<210> 2099	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2099	
agcctgaatt ctgagc	16
<210> 2100	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2100	
atattgtaat tcttgg	16
<210> 2101	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2101

gatattgtaa ttcttg

16

<210> 2102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2102

tgatattgta attctt

16

<210> 2103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2103

ctgatattgt aattct

16

<210> 2104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2104

cctgatattg taattc

16

<210> 2105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2105

gcctgatatt gtaatt

16

<210> 2106

<211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2106	
tgcttgatat tgtaat	16
<210> 2107	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2107	
attatgtgct ttgcct	16
<210> 2108	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2108	
aattatgtgc ttgccc	16
<210> 2109	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2109	
caattatgtg ctttgc	16
<210> 2110	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2110	
tcaattatgt gctttg	16

<210> 2111
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2111

gtcaattatg tgcttt 16

<210> 2112
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2112

gccatcacca aacacc 16

<210> 2113
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2113

tgccatcacc aaacac 16

<210> 2114
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2114

ttgccatcac caaaca 16

<210> 2115
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2115	
tggtgactct gcctga	16
<210> 2116	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2116	
ctggtgactc tgcctg	16
<210> 2117	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2117	
gctggtgact ctgcct	16
<210> 2118	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2118	
tgctggtgac tctgcc	16
<210> 2119	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2119	
ctgctggtga ctctgc	16
<210> 2120	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2120
 agtagtcaat attatt 16
 <210> 2121
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2121
 cagtagtcaa tattat 16
 <210> 2122
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2122
 ccagtagtca atatta 16
 <210> 2123
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2123
 cctttgggtg aatagc 16
 <210> 2124
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2124
 acctttgggt gaatag 16

 <210> 2125

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2125
 cacctttggg tgaata 16
 <210> 2126
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2126
 caacttgagg acaata 16
 <210> 2127
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2127

 ctcaacttga ggacaa 16
 <210> 2128
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2128
 caggaagaaa ggaacc 16
 <210> 2129
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2129
 ccaggaagaa aggaac 16

<210> 2130
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2130
 accaggaaga aaggaa 16

<210> 2131
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2131
 tgcagtcatg tacaca 16

<210> 2132
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2132
 ctgcagtcac 16

<210> 2133
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2133
 tctgcagtca tgtaca 16

<210> 2134
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2134	
tggtttgtca atcctt	16
<210> 2135	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2135	
cttggtttgt caatcc	16
<210> 2136	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2136	
gctacaatgc acagga	16
<210> 2137	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2137	
tgctacaatg cacagg	16
<210> 2138	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2138	
gatatttatt gctgta	16
<210> 2139	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2139

tgatatttat tgctgt 16

<210> 2140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2140

ctgatattta ttgctg 16

<210> 2141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2141

agggtcttta caaagt 16

<210> 2142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2142

cagggtcttt acaaag 16

<210> 2143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2143

ccagggtctt tacaaa 16

<210> 2144

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2144
 ttctgcagta tcctag 16
 <210> 2145
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2145
 tttctgcagt atccta 16
 <210> 2146
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2146
 gtttctgcag taccct 16
 <210> 2147
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2147
 agtttctgca gtatcc 16
 <210> 2148
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2148

cagtttctgc agtatac	16
<210> 2149	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2149	
caaattccag tcctag	16
<210> 2150	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2150	
ccaaattcca gtccta	16
<210> 2151	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2151	
tccaaattcc agtcct	16
<210> 2152	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2152	
acccatttca tccatt	16
<210> 2153	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2153
 aacccatttc atccat 16
 <210> 2154
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2154
 gaaccattt catcca 16
 <210> 2155
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2155
 ggaaccatt tcatcc 16
 <210> 2156
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2156
 aggaacccat ttcac 16
 <210> 2157
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2157
 gcttcatgtc tttcta 16
 <210> 2158
 <211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2158
 tgcttcatgt ctttct 16
 <210> 2159
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2159

 gtgcttcatg tctttc 16
 <210> 2160
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2160
 tgagcttagc agtcac 16
 <210> 2161
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2161
 atgagcttag cagtca 16
 <210> 2162
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2162
 catgagctta gcagtc 16

<210> 2163	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2163	
tacagacata gctcta	16
<210> 2164	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2164	
atacagacat agctct	16
<210> 2165	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2165	
gatacagaca tagctc	16
<210> 2166	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2166	
ggatacagac atagct	16
<210> 2167	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 2167	
tggtggcttta attcac	16
<210> 2168	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2168	
atgtggcttt aattca	16
<210> 2169	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2169	
tatgtggctt taattc	16
<210> 2170	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2170	
tggttcagttg catcac	16
<210> 2171	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2171	
gtgttcagtt gcatca	16
<210> 2172	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2172

tgtgttcagt tgcata

16

<210> 2173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2173

catctggatg tgaggc

16

<210> 2174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2174

acatctggat gtgagg

16

<210> 2175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2175

cacatctgga tgtgag

16

<210> 2176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2176

tcaggtaatt tctgga

16

<210> 2177

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2177
 ctcaggtaat ttctgg 16
 <210> 2178
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2178
 tctcaggtaa tttctg 16
 <210> 2179
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2179
 tgcttattta cctggg 16
 <210> 2180
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2180
 ttgcttattt acctgg 16

 <210> 2181
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2181

tttgcttatt tacctg	16
<210> 2182	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2182	
ttttgcttat ttacct	16
<210> 2183	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2183	
atgatgttac tactac	16
<210> 2184	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2184	
aatgatgtta ctacta	16
<210> 2185	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2185	
caatgatgtt actact	16
<210> 2186	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2186
 cccctagagc aatggt 16
 <210> 2187
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2187
 cccctagag caatgg 16
 <210> 2188
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2188
 tcccctaga gcaatg 16

 <210> 2189
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2189
 tcaattgcag atgctc 16
 <210> 2190
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2190
 ctcaattgca gatgct 16
 <210> 2191
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2191

gctcaattgc agatgc 16

<210> 2192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2192

agctcaattg cagatg 16

<210> 2193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2193

gtatattcag tccaag 16

<210> 2194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2194

agtatattca gtccaa 16

<210> 2195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2195

cagtatattc agtcca 16

<210> 2196

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2196
 acctccgagc ttcgcc 16

<210> 2197
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2197
 gtaggacctc cgagct 16

<210> 2198
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2198
 acctgtagga cctccg 16

<210> 2199
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2199

cagtgccaaag gtcaac 16
 <210> 2200
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2200

acttgatcct gccagt	16
<210> 2201	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2201	
ctcgctcagg tgaacg	16
<210> 2202	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2202	
agtctctcgc tcaggt	16
<210> 2203	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2203	
ccttctggta tagaac	16
<210> 2204	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2204	
gctagttagc ttgata	16
<210> 2205	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2205
 tctggttgca ctattt 16
 <210> 2206
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2206
 ggatctggtt gcacta 16
 <210> 2207
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2207

 ggtggatctg gttgca 16
 <210> 2208
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2208
 gcaatgggtg gatctg 16
 <210> 2209
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2209
 cagttgaggg caatgg 16
 <210> 2210
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2210	
agtccagttg agggca	16
<210> 2211	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2211	
gtaaagtcca gttgag	16
<210> 2212	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2212	
gttcagtaaa gtccag	16
<210> 2213	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2213	
ctgcatgaat cccagt	16
<210> 2214	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2214	
acatagagca cctcac	16

<210> 2215
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2215

gttacataga gcacct 16

<210> 2216
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2216

agtgttacat agagca 16

<210> 2217
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2217

tccttgagga gatctg 16

<210> 2218
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2218

gctatcatga atggct 16

<210> 2219
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2219	
cgggtttata gctatc	16
<210> 2220	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2220	
atccttcacc cctagg	16
<210> 2221	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2221	
gagtcgccat ccttca	16
<210> 2222	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2222	
tccagagtcg ccatcc	16
<210> 2223	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2223	
ggctgagcaa cctctg	16
<210> 2224	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2224

ctgtggctga gcaacc 16

<210> 2225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2225

gataaacactg ggctgc 16

<210> 2226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2226

tgcttggata aactg 16

<210> 2227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2227

ctctgcttgg ataaca 16

<210> 2228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2228

gctgaatatg ggcagc 16

<210> 2229

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2229
 cttggattgc ttagct 16
 <210> 2230
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2230
 cctgggcata aaagtc 16
 <210> 2231
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2231

 accttgatgt gaggag 16
 <210> 2232
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2232
 gattcaacct tgatgt 16
 <210> 2233
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2233
 atgtgtgatt caacct 16

<210> 2234
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2234
 tgggacaggc atctca 16
 <210> 2235
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2235
 tagtctggga caggca 16
 <210> 2236
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2236
 ggaggtatag tctggg 16

 <210> 2237
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2237
 ggactgtact atatga 16
 <210> 2238
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2238	
tcagttggtc tgtgct	16
<210> 2239	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2239	
gctaaggcat gatttt	16
<210> 2240	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2240	
gccatgcttg aagtct	16
<210> 2241	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2241	
atagccatgc ttgaag	16
<210> 2242	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2242	
acacagtgtg tagtgt	16
<210> 2243	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2243

ctgcagtaca cagtgt 16

<210> 2244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2244

accaactgca gtacac 16

<210> 2245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2245

tagactgtag ttgcta 16

<210> 2246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2246

accagcttta gactgt 16

<210> 2247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2247

gtaagttgat ctgtgc 16

<210> 2248

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2248
 tactttctttt ggtgcc 16
 <210> 2249
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2249
 tcttgtacct tattcc 16
 <210> 2250
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2250
 tggttatagg ctgtga 16
 <210> 2251
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2251
 gtctggttat aggctg 16
 <210> 2252
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2252

atgtgtctgg ttatag	16
<210> 2253	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2253	
gagtatgtgt ctggtt	16
<210> 2254	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2254	
ggtctgcgat aaatgg	16
<210> 2255	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2255	
gccagacaca actagt	16
<210> 2256	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2256	
accgccactg tagcag	16
<210> 2257	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2257

ccgccaccgc cactgt

16

<210> 2258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2258

gggcctccgg cccgcg

16

<210> 2259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2259

agagcgcggg ttcgcg

16

<210> 2260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2260

tactgacccc agttcc

16

<210> 2261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2261

actctactga ccccag

16

<210> 2262

<211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2262
 gtcactctac tgaccc 16
 <210> 2263
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2263

 ttcatgcgga ctggtg 16
 <210> 2264
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2264
 gtgagcatgg acccca 16
 <210> 2265
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2265
 tgatatgtga gcatgg 16
 <210> 2266
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2266
 aagttggtga gcttct 16

<210> 2267
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2267
 ccttcaagtt ggtgag 16
 <210> 2268
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2268
 gtaagatcct ttgccc 16

 <210> 2269
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2269
 cagctgtgca acttgc 16
 <210> 2270
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2270
 gccttgtag gtaggg 16
 <210> 2271
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2271	
agagccttgg taggta	16
<210> 2272	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2272	
cccgcacaaa cgcgca	16
<210> 2273	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2273	
gtcttcaagg tcagtt	16
<210> 2274	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2274	
gcccagtgaa ttcagc	16
<210> 2275	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2275	
agatgcgccc agtgaa	16
<210> 2276	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2276
 gtaagatgcg cccagt 16

<210> 2277
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2277
 ccagaaggca cttgta 16

<210> 2278
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2278
 ggaagatttg cagaac 16

<210> 2279
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2279

ccttggtcat ggaaga 16
 <210> 2280
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2280
 tgaccttggt catgga 16

<210> 2281

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2281
 gaggtgacct tggcca 16
 <210> 2282
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2282
 atccaaagag gtgacc 16
 <210> 2283
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2283
 gccaatccaa agaggt 16
 <210> 2284
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2284
 ggtctgccaa tccaaa 16
 <210> 2285
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2285

ccctgggtct gccaat	16
<210> 2286	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2286	
gagatctcaa caaggg	16
<210> 2287	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2287	
cgcccatcac tcttcc	16
<210> 2288	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2288	
cacgtgtcgc ccatca	16
<210> 2289	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2289	
catcacctgt cgccca	16
<210> 2290	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2290
 caccatcacc tgtcgc 16
 <210> 2291
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2291
 aatagttgtc accatc 16
 <210> 2292
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2292
 gccacctttc atgaga 16
 <210> 2293
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2293
 ctcttggaag taggta 16
 <210> 2294
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2294
 gttctcttgg aagtag 16
 <210> 2295
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2295

taaacaggtt ggtctg 16

<210> 2296

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2296

agcttcttgt ccagctttat 20

<210> 2297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2297

agcttcttgt ccagctttat a 21

<210> 2298

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2298

tcagtcatga cttc 14

<210> 2299

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2299

tcagtcatga cttca 15

<210> 2300

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2300
 gctgattaga gagaggtccc 20

<210> 2301
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2301
 tcccatttca ggagacctgg 20

<210> 2302
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2302
 atcagtcatg acttc 15

<210> 2303
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2303

cggtgcaagg ctaggaatt 20
 <210> 2304
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2304

gcttcagtca tgacttcctt	20
<210> 2305	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2305	
gcttcagtca tgacttcctt a	21
<210> 2306	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2306	
agcttcagtc atgacttcct t	21
<210> 2307	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2307	
tggtaatcca ctttcagagg	20
<210> 2308	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2308	
tggtaatcca ctttcagagg a	21
<210> 2309	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2309
 tgcttcagtc atgacttcct t 21
 <210> 2310
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2310
 cactgatattt tgcccaggat 20
 <210> 2311
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2311

 cactgatattt tcgggaggat a 21
 <210> 2312
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2312
 aagcttcttg tccagcttta t 21
 <210> 2313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2313
 acccaattca gaaggaagga 20
 <210> 2314
 <211> 21

<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2314	
acccaattca gaaggaagga a	21
<210> 2315	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2315	
aaccaattc agaaggaagg a	21
<210> 2316	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2316	
atggtaatcc actttcagag g	21
<210> 2317	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2317	
tcttggttac atgaaatccc	20
<210> 2318	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2318	
tcttggttac atgaaatccc a	21

<210> 2319
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2319

attcactttc ataatgctgg 20

<210> 2320
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2320

attcactttc ataatgctgg a 21

<210> 2321
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2321

tgctccgttg gtgcttggtc 20

<210> 2322
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2322

atcttggtta catgaaatcc c 21

<210> 2323
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2323
 atgcatggtg atgcttctga 20
 <210> 2324
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2324
 cagctttatt agggacagca 20

 <210> 2325
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2325
 cagctttatt agggacagca a 21
 <210> 2326
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 2326
 ttcagtcatg acttcc 16
 <210> 2327
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic oligonucleotide
 <220><221
 > misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> Bases at these positions are RNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)

<223> Bases at these positions are RNA

<400> 2327

gcuucagtca tgactuccuu 20

<210> 2328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2328

tgctccgttg gtgcttggtc a 21

<210> 2329

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 2329

cgagttcagt gagtgctct atgt 24

<210> 2330

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 2330

aagagccatg gaaagtagaa atcttc 26

<210> 2331

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 2331

ttctcagat gagccaatt 19

<210> 2332

<211> 310001

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<220><221> misc_feature

<222> (17323)..(17436)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (25984)..(26003)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (107240)..(107259)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (113595)..(113619)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (136036)..(136328)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (140788)..(140807)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (192868)..(193398)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (210347)..(210366)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (218041)..(218671)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (243838)..(243998)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (291980)..(292210)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (293097)..(293542)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 2332

tgtgattggc gtatgtttaa ggagaaagaa ccagagtcca gatgtggaca tgtcaagttt 60

cagaggtctg ttagacatcc aaatggagat atccagttgc tagcctggag ctctgtggag 120
 agatctgggt ttgagttata aatccaagag atagaagttt tcaatcaatt tgattattta 180
 ttgggcactc tatataaacc ctacaatac tgggcactaa cctagacatt acaggtacag 240
 atattaagaa tatatagttt ctccctcaga aatctcttaa ttaatgagaa aagcagacat 300
 ataacaaaaa ctgcaatatt taataaaaga agatataaag gcctataaag gtgctgatac 360
 acagagaatt aactaataaa ttccaccctg gggaatagtc aggaagagct tcagagagaa 420
 ggtaaataat tgattggaac ttttaaggcaa agaaggatit ctctgggtgg acaaagtagg 480

atcttccaag tagagtggaa accataagca aatgcagttt cactcttcaa aaggtaaatg 540
 tgctctggaa tgccttaact tgtaacaaat taatcaactc aatacctgct acattttccc 600
 tcacaatttg gaatatataa agaggcacat actacatag accaatacct ggtcataaat 660
 gagattgagg gacctttatt catgaagctt aaaaataaag gctgcccttc atgtcagttg 720
 caggtttata tctagctcta taatattaac tgagggtgtct ttttctatgt tttctgtgca 780
 tgatgagttt ttaaaaatca aagacagagc agcaggcaga gtagtctagt ttcattggcac 840
 acagaatgga ggatattgct gaaccagat ttttaaaaaa ggaagtcagt tcttcttttt 900

ttaagtatgg cctgagctc atctcagagc ataacaata gaatttagaa taccttttat 960
 gatgccgtct ggcacctcct atactagatc aagattctct agctcagga agaagggcaa 1020
 aggatgagaa ggcacagaga ggatataaac agagattggt agtgccaagc tctgaagaag 1080
 gtccaacttg gaaggtcatt tcagacagga gtggagtcag catttgagga ctgtctggtc 1140
 tctactctg ccaggactgc actgtcagcc agcttggcat gtatggacca ccgagcagga 1200
 gtttttcttg actgtgccct aatcttttac tttccaagt ttctctatat gggtaacttc 1260
 ccttttaaaa gctccagaca cagccaagca ccctattgc tctagcaaag tatgaaaccc 1320

cagaaatcaa tggtttgggg aagagtccta ggggaaataa aagcttcctt attcttagat 1380
 gggatagaac aagagcagtt caggatcaat aaccatccca cccatgata aaacatgccc 1440
 ctccagaac ctttctttt ttgttcattc taggtgtcta tctggaacag ctggggtatt 1500

tgagccacag ctaagcttct gaaagtattc taaggaatag tttttcactt acttgattcc	1560
tttgaaaata ggggtatctt atgtgataac tgctatccca gagtctttga tcctctgttc	1620
gttctcaagt cttggctacc gtgtactact tcaaagctct gtagatattt tattctaaag	1680
aaaagaaact tggttccttt aagttgttgt tgaacattt ctctctgggt ataaacttgg	1740
gttgtatctg ggagctctgt ttaaaaaaaaa aaaaaaatgt ctttagtaag ccaaagctgt	1800
tagaagctta taagtaagt acattacaat tgatggtcag taaatagtg aaagatcgca	1860
tgactaactt ctcttccaga tctgagacaa cctggagcta gacttttgta ctctctgctc	1920
agaaaagcac atagtggctc ggggtttgat gtagtacaaa aatgacatgc ttatgtacaa	1980
ctttaacttt ctgcagcact ttttacaact tcttgtgaat gaagtaggca gggcttgcac	2040
ttgacagatg aactatgtcc agcgtgaggc agagttaaaa ccttttcctt ggctcaggaa	2100
cttcaggctg gggcctgtgt ctgctctccc tatatccctg tcctctagca gatacctctc	2160
tgctaacatg ctgagtgtcc tcggtaaat actcaatctc tctgtctccg tcttctaacc	2220
tccacaataa agccccctgt agttttaact atctttttca ctgcgcccc gtgagcagga	2280
gtttggaact taattgtcga tggaaaggca atatttggat ggctaaacac gctttccaag	2340
ctatcttctg gattttcttc tcatctctgg agataactca tctttttgta agtgtttctt	2400
tgagtctgtg gattgtcttt aacgtctctg taggtcctgc cttcatttgg gaacaggggc	2460
aggcggaaag aaaaggaagt gtattgcaac taccaatata ttcctctagg aggagctgcg	2520
cagcccatg gagagtgaca cgcaccaact ccagctctc gccgggaaga cttcatccca	2580
gcaactcgga acgtttggcc ggggcggcac tcggtctctc cgcagcagtt ctgaaactgg	2640
ctctcttgaa cgtcggtttc ccttcgctt ctgcagcctg gatctggggg acggcgggac	2700
aggccccggc tgaccgttgg tgaacggtgg ccgcttttc ccaccctgc tctcccatcc	2760
tcccttcccc ttttaccctg cccctctct cctccccaag cctgacagcc cacgagctgc	2820
caagcagggc gcagccatgg gaagaggagg agggctaggg agcggcggcg gcggcggcgg	2880
cagcggcagc ggcggctgct acagtggcgg tggcggcggc ggctgtgtgt gagcccgggc	2940
ggcggcgggg accccgggct gaggccacgc gggccggagg cccagcacc attggcccca	3000
gcgcagacgc gaaccgcgc tctctctcca gaggcgaagc tcggaggtac tggagtgggg	3060
ctccgggagt ctggctttat tttctctctg ttgtgccagg gggcctgaga gtgaacctg	3120
ggactctagt tgtttatgaa aatgggagga tctgtcttat atatttacct ggatgatttt	3180
ttatttcgga tgacttggct gtgtccccct cctccttgcg aagaagtgt tttctgtgtg	3240
tgggttgttg taaccacaac gagtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt	3300
gtgtgtgtct ggaagtgggt ggaggcggca gggagtgtcg ggcgacagac gaaccatccc	3360

actctggcgt ctgctgtggc ccgcgagtag ggtgcgtgga ggggtttact ccggagatag	3420
ttttgttaaa gtcataaaag ttttctagtg gtgtttctgt ttgccatcat ctgcctggct	3480
gaggcagagc tgccgaggct gctgctgctg cgcggggaag gatctccggc agcgagactg	3540
gagagattgg gaaggctcag ctgtgcgcgt gaacacggcg cgcagagcgc gcagtctttt	3600
gcgcgtttgt gggggctgca gccgcacatt ggcaccggtg gaactggggt cagtagagt	3660
acggccacca gtccgcata attggcgtaa gtggaaattg tggcgagccg tcctccccga	3720
gcctccccga gccgtcctcc ccgagcctct acaactagtgt gttglaaaat caaccaggct	3780
taaagttttg acagaactgc cagaggtgcg ggtcaatggg gtggccgcgt gtctagggag	3840
agggcgctgg cggcacagag ggtgcgggtc aggggtcacc acttgcgagt gcgtggggaa	3900
gtctattttg ggccaatgct ttacatatag ccggaggaga tgcttgcctga gaccgagctg	3960
cgggggttct cggcttggcg tggactgtgt gtcttgaatg agtgtaagt tgcgctgttt	4020
gcgcgcgcgc gactgtgcgc ctggggaggc gtgtcggcgc ctgagccagt cgggtgtgca	4080
gggtggaaga ggccacagag gtgccgcctg cctgtttgtg cagccaggag accttgaag	4140
ggacagagaa aggtaacggg aggccaaagt gttgggaagt cagagtagtt tctgcatagg	4200
attaagtatt aagggcctta aaataactaa acccattgcc ctgagtgact gaggactgga	4260
agtgagcgtt tggggagttc tcaggagaac tgcatgggag ggcgtttggg aggtctaaga	4320
gatgtgtaat atgtgtgagt acagaacttc ggagacagac acaggttgga gctatgaatt	4380
tgagattttc aggtgtcgcg tgtccacagt ccagggactg gctggtttca gaggtgttca	4440
ggctccctgg tgtgtgtgcc tgggaagaca ctcatctttt ctcccagaca tgggatattg	4500
tggcagctca ggttctgttt cctgagcaac tgggtttcca ggctggtttc cacctgaatc	4560
accctagaag tatctttttt ctgatgataa atgttgaaac atttccagaa attaaaaatgc	4620
tggatagaaa caaaattgat gcagcagata ggattgttag tgattgggag ctctttttcc	4680
ctttgagaaa agcaaagctt cgtgttccca gattagattt caaggagtct tcagttattt	4740
acagcttccc ttcagatggg cctttggatg gagctggaag gatgtgtttt ggcctagaga	4800
ccittggaag acatcatgtg tagcttaaag gggttgtccc atctgtcatc atcttcttcc	4860
acccttgtaa acttttgttt tgcattaatc taaggaaagt tggtagtca acatttagct	4920
ttttgttgtt gttgttgttg gagtaaatat atcacagtga aattatagtt gtggtctcct	4980
gaaggccatg caaaccaaca cttaatgggc aaaggtgtga aatgaaagtc tataaatgca	5040
atgacaaaagt gacgagatga atgcattctt ttttcaaat gaacataact gtgtcacaa	5100

aaatttattc tagccaggat tgggcccatag ttttttatca ttagttttta aacagcagac 5160
 tccacatcat aaaccacttt aaaatggata ctagaggcct atgctatctc tggcgctgc 5220
 ttaaacagat gtttacagtg cttggtaacc tatgggattg tcatgttgag tatcttgta 5280
 gctcaggaca taatgtttat agcataatat aataaatgga gccacagtig cagcatgctt 5340
 cttccaagtg catgaagcaa atcttgcatac agggaaacaa attctgcagt tggccaact 5400
 tggctagcct tctttgggta tctctggta agcactgtta atgtaaagat aaatgtgagt 5460
 aacacggtga gaaagtagga cagtaaattg ttagcttag tgaaaaaaag catggattat 5520

 gctttttaaa tctgctaacc tgaagattac acttctcagg ttataccact ggtaaattgc 5580
 acaactatga gaatttggtt tgctttttaaa gaacaatttt taagaagtat gtcaataatg 5640
 aaaataacat atttcttaat gtgtttacat gtgtccatac aagccaatac tttttcttct 5700
 ttaaaaagaa ccctataatt tctgtggtaa tgatttaaat gttatgagca ttcaaatcac 5760
 ctaatcacct tticaatctt caattgataa gaatcgaagt ctggtaagac tggagtcatac 5820
 cctcagccaa ttgtgtaaac aagacagtac agaatgtctt tctggcaagt aattttttc 5880
 aacctgaaac agataatata aataatatgt ccataaaaag aattacttag gatgataatt 5940

 acttttagagg taattatctg gtgcatgaac ctccatctgt gaaaatggtc taatctatct 6000
 cttcttggaataaatcagtt ggaaatctcc ctttttcatt gttcagtcca ttctaggaaa 6060
 gattgatctc tagaaagtgc tgctttatac tgaatcaaca ttttcttcca tccacttgcc 6120
 tgtccttcag gagctgacca caatgaatct agtctctttt cctgtgttt accatacttg 6180
 aaaacaaaca ttatgtcct tctgtaatcc ctttttgct actttttag cagtttttca 6240
 cccactgtag gggtccacc cctctgcct tgaaccatat gcccttgatt ctacattctc 6300
 attgtattag tctgttctca tctgtctaataaagacatac gtgagactgt gtaatttata 6360

 aagaaaaaga ggtttaatgg actcacagtt ccacatggct ggggaggcct cacaatcatt 6420
 tccgaagggtg aaggaggagc aaaggcatgt cttacatgac agcaggcaag aaagcaagtg 6480
 ctttctataa agggaactgc cttttataga accatcagat ctcatagac ttattcacta 6540
 tcatgagaac aacatgggaa aaaccactt ccatgattta attactcct actgggtccc 6600
 ttccaccaca tatgggaatt atgggaacta cagttgaaga tgacatttgg gtgaagacaa 6660
 agccaaacca tatcgttcca ctctacccc ctctaaatc tcatgttttc tcatttcaaa 6720
 agcaatcatg ctttcccaac agtcccccaa agtcttaact catttcagca ttagctcaaa 6780

 aatccacagt ccaaagtctc acctgaacca aggcaagtct cttccaccta tgagccagta 6840
 aatcaaaag caagttagtt actttctaaa tacaatggag gtacaggcat tgtgtaata 6900
 tgcttattcc aaatgggaga aattggccca aacagagggg ctataggtgc aagtcctaaag 6960

tctaataaggg cagtcacaa accttaaagt tccgaaatga tctcctttga cttcatgtct	7020
cacatccagg tcacactgat gcaaaatgtg ggctcccatg accttgaca gctccgcctc	7080
tgtggctttg caggatacaa cttctctcct ggctgttttc atagctggcg ttgatgggtg	7140
cttttccagg cacatgggtg tagctgttag tggatctacc attctgaggg ctgggggatg	7200
gtggccctct tctcatagct ctactaggca gtaaccaggt ggggactctg ttagaggat	7260
ccaactccac atttcttttc cacattgcc tagcaggggt tctttatgag ggctctgccc	7320
ctgcagcaca actctgcctg gacatccagg catttcctta catcctctga aatctaggtg	7380
gaagtccca aacctcaatt cttgtcttct gtgcacctgc aggaccaaca ccacgtggaa	7440
gtgccaat cttcaggtt tcacctctt cagtcgtggc ctgagctgta ccttggtccc	7500
ttttagacat ggctggaggg gctgggacac agggcaccaa gtccttaggc tgcacctaac	7560
aggcccagaa aacctgttt cctctaggcc tccggacctg tgatgggagg ggctgccata	7620
aagacctctg acatgttctg gagacatttt ccctattgtg ttggtgacca acatttggt	7680
tctcattact tatgtaaatt tctgcagcag tcttgaattt ctcccagaa aatgggtttt	7740
tctttcctat ggcatcatca gcctgcaaat ttccaaact tttatgctct tttcacctcg	7800
tgaatgcttt gcgcttaga aatttcttct gccagatacc ctaattaatc tctctcaagt	7860
ttaaagtcc acagatctct agggcggggg caaaatgcct ccagctctt tgctaaagca	7920
ttaacaagag tcacctttg tccagtccc aacaagtcc tcaccttgat ctgagaccac	7980
atcagcctag actttattgt ccatatcact ataagcattt tgggtcaaagc cattcaaca	8040
atctctagga agttccaaac ttccacat cttctgttt tctgagccat tcaagtctct	8100
agaaagtcc aaactttccc acattttct gtcttcttt gagctctcca aactgttcaa	8160
acctctgct gtaaccaggt tctaaagttg ctccacatt ttggggatc ttacagcag	8220
caccagctc accattacca atttactgta ttagccgatt ctcagtctc taataaagac	8280
ataccaaga ctgggtaatt tataaagaaa attaggttta atggactcac agttccacgt	8340
ggctgggagg cctctcaatc atggcagaag gtgaacgagg aataacgcac tctcacgtg	8400
cggcagacaa taaagcatgt gccaggaac tgccctttat aaaaccatca gatctcatga	8460
gacttaatca ctatggcaag aacagcatgg gaaaaactcg ccctcatgat tcaattacct	8520
cccactgggt tctcccatg acatatgggg attatgggag ctaaaattca agatgagatt	8580
ggggtggga cacagcaaaa ccatatcact gaccatccct cctaatgtgt gttttctaaa	8640
ccgaagattt agaattcgta gttctgaaca ttctatatct attaagacag tttaatatta	8700
atgaaattct ttagccattt cattacactc ttgattaatt tcatacctat aaacaaaata	8760
acttgttctt ttcagattat taatcatcca tagtcaaagc attttataa tagcttcaaa	8820

acattttttc atgcctgaag gtactataaa tttatggaaa gtataatact gtgtgggtaa	8880
ataaaattct atatgcagtg caaatagagc ctttaatttct ccctatcagg gaatatcaac	8940
cccaaaatac cggaagtaga atgttccaaa gataaacaag ttgaagctac atgttataga	9000
caggtaggga ctatgatgtg tttttttcat aggcctcatt gtgtctgctt ccatgaacat	9060
gaatcagtac tagcaatcag gcatgtattg aagacttggt ctgccgaagt cccagagagt	9120
atgccatctg gccttaaatg aagtgaagt acatcaaata aagatacttc cttgggcaac	9180
tgggatttaa gatgtatatg caggacatga ctaagtcaac catctacttt ttctcaggaa	9240
gtaaatggct tgccaatgcc acaggaaagt ctaaagcgtt cactccat aagcgtgtcc	9300
catgtcctgt tigtgtctg gacaggagct ggacaaaggc cctgttacta cttctagctt	9360
accaagtctt agctgccttg gaggaagaca gcgaatctgg cttatccaga ggagaggcct	9420
gaactgtgaa tggggtagct acctgggtgtg actgatttct cttttatgta tctgtcttgg	9480
gcttccagct aaattgtgaa ttcacttgc attgtcttcc tacacacaca cacaaacatt	9540
tatggtggtat gttgaagaca atgtcagttt ttcagcaagt ctgaatgtga aacaaatgac	9600
tatgtttctt ggtgcagtgg ggtgtgagga tgagagacag gaaaccaacc tgtgatataa	9660
actgacatct gagcctacca aaagcccttt gagagacctt tgatcaagac aaagggataa	9720
tcatagcctt gtgcacttag atgaaattgt ccatgctatt cctgtatgtg tgtgtgtgcg	9780
tgtgtgtgta tigtgtgttt tcttcacttt atccccagca ttatgggtctc aattcatata	9840
catttgcttt tttctttatt ctattctgat ataaaggaaa gaaataatca atgattcatt	9900
tccttttttt aacatttcaa aaatttattt cattattccc tacctccag tcctcacccc	9960
ccaaaattac aattacgata gaccatttgg caagtacttg gacatgcaat tttcaacca	10020
aaggtttact ttgtataag aaacatctaa gtttaggatgt tataatatga aataatagca	10080
aattagatgt caagaaacct ggttcctctc caagctctgc ctttaatggg ctttgcattt	10140
ttttgcaaac tatttaacct tcctgggctt catatttctt atatgttaaa aacaaacaag	10200
caaaaaggag gagtaaaca aatgaccct tagaattctc ttcagggtta tggtttgaat	10260
gcatttaatt atcgaatttc tctcttcttt taaatgtaag catcaagaaa atatttgcct	10320
atatttattct ctcatcatta atttttaatc aattaaata agtagatgaa aattttatca	10380
aaaccatgtt tcttgcttcc attctaaaac aatgcaactc accactatct gattcagaaa	10440
gtctttctga aatagtgttt tttcttttgg ttgttgtttt tttttgtgc taaagaaaat	10500
tcattgatga gtaccaagtt cttaaaagaa ggatggaaaa gtcattgttg tttagtctca	10560

acttctttct tcagtgttc ctctaccctc ttaaataaggc aaataaagcc ttaggccagg	10620
cactaatttt gcttagtaat gattcataag aaggtagtga tttgtcaga aattgctggg	10680
ctgcatgctt ttaatcagcg tctaaactta ccttgaaata ctccattcca aaatcagcag	10740
ataatttctt ctagagagtc ttcaaactc tagtgtcaaa cagatgtgtt tactgttttg	10800
attagggctt atttcttttg ttgttgataa gacttcagcc agttttcttt agactaatat	10860
tattatattc ccaatgaatt atactcttag gttgtgaatt tgtttaaaga taaatctatc	10920
tccagctggc tggcttccaa gtaaaaaggg tatcctaggg aagaagtgca cttcacaggg	10980
attcagtaca ggtgtagaga attccctgat agagaattgg aacacatcaa gagtttgcaa	11040
attgaaaagg tacttttatg tgcttatcca tgggtggacaa cccgtgtcct agggagaag	11100
cgcatttcac agggattcag cacaggtgta gagaattccc tgataggga ctggaacaca	11160
tcacgatttt gcaaactgag caagtacttt tatgtactta tccatggttg acaacctact	11220
gtgctagaca ttgctgttag taactccttg attttttctt cagttgttta taaaattaaa	11280
cagttgaagt agcctattga aaactcttaa aagaggcctc tcttatattc ctttagaata	11340
cagtatatta aacaagtgat aaagtccaaa gaaaaatcct tattcttttc ttgctttaaa	11400
aaatgcactt tattgtatta agcattatat ctatctttta aaactttgaa ttgcatatc	11460
aatgaaagta gagtgttattc attacaaaac agaatcgag acagtgtta ttgaaagaaa	11520
agatgcataa ttgatgtgtt aaatgtctat ctggaatttg atgatggctg gtgagaaacc	11580
tcagtcggac attcaatttt gattgccatt ggtaagaaag gcagcctttg ttctttgtca	11640
ttatgtggca catgatccta attcacccta tcagctgctt ctctgcacac ttccaagcta	11700
tgtgattgtt atactagaaa gcatctaaat tggccaaact aatgaagact aatctgacaa	11760
agcacgtgtg aatgataaat tgtgaaaaga cctgaaaat agagcctctt cagtggcttc	11820
ttcccctaag ggtagaagat accagaatcc ctgggcaaga tgaaatagat aaaggaacga	11880
catcatTTTT ataccagca aatcagaaat attaaagaaa gagaagcaag aatgaagaac	11940
tactactttc atagtctatt cttgcagtgt agcaccttat ttccataga gacattggcg	12000
aaacatgtt ttgcgttgcc atagaatagg tttcagtaa atattttcca gatggcctta	12060
atatgtagta aaacagagag aaatacggaa gcattgacaa gaagtttgtg gataatttga	12120
gggcaaaagg atgtggatag gatcagggtc ataattgaaa tttgtatta ttctccttag	12180
attaatgatg tcacccaaac ttcacgacct gctttccaag gtatatgtg ttcacagcct	12240
tggaaacatt tagaagtttt taatacttgg agcaagatgg atatatgttt cacattttat	12300
ctaggactta gtaggacttg ggagacatat ctactttgcc agatcttagt atacttatta	12360
cggagcatga cattttaatt ctctttgctt ttgtcctata aagtttagtg ttttattttt	12420

ctcagtgcat atagggagtg aattatattat ataatctgaa aagtactttg aaaactactt	12480
gggaagagat gttaataaaa taagttgttt ttttttttta aattagccta caggatgtaa	12540
gtctggccag gctagtggta tttttggtat cattgtgaaa aatcaaaaac agaacatgca	12600
tttatcaatc cattagtgtg ttctcaggaa tgtgctagac actagggaat ataaaagtag	12660
tataaaacat gactcttgac tttaggacca agcattaaag ccagaaggca acactattaa	12720
tgtaaattca tgggtgtgatt atggaacagt ttatgactgt acaacttaat gaaaagttca	12780
ttacagacta aaaatactac atttatttag agagaaggaa aatctgttca gattgaagga	12840
tttgaagagt ggccttcatg ggcaacatgg ctcttgagcc aggacttaag atatggtttt	12900
tttttttttt ttttttgat aggttagaag ggttggagag gtttcatgca aggggttagg	12960
aactgaggac caggaggcgt atcttgagct cactgggttt actgataaca gggagcaggc	13020
agagagtacc aggctgtaga ttgtttttcc attggaagct cttcccatit cttattatgg	13080
ttgctgcatg taggcttata ccttgggttag ggctattgga atggccaccc tgagcctatt	13140
gcttattgga tagtggtagc ttctgtgtga tatttcagca catttctctt ttctgaacat	13200
tatgtaaatt caatcgtaaa actactttct taaacaatgt tccaagaggc ctattaaaga	13260
tgccaacaat atgacttcca ttcaagaata cgatcttgaa tgggctttac aatggcagag	13320
ctgacctgag attacctcct gtactcctgc tctcaagcca tatgctgatg ctgactgtcc	13380
tgggtccaata gagccataag gcctcataga acttgagatc atctaccagt ggctttcaac	13440
caagccactg cttttctgct aggtagtgc tagggacatt gggaaataca gttattacaa	13500
gaactggaaa gagtgttagg cttttggtgc ctaaaagtcag aaatgctaaa tttctgtggt	13560
gccaggggca gtctatata agaaattatt atgccacctc aaatgccagt agatccctat	13620
tcaaattatt gagtctcatg tctcactttt atttataggt gaggaaatgg gaggtcctga	13680
gaagtacac aactttcttc taggattaaa cttcacagtg tcagtacag atttataact	13740
caattctttt aattttcttt caagagctct tgttcagca ccacagtccc tctattaac	13800
atgggctata actatggaat agcatgttgt ttatctctgt catttttatg gaaggatgat	13860
agttagctgt gttaaactatc tgaatgggtg caatgtgcat agagataact ggtacttgac	13920
cagcagttct tccccctggg aacacacaca gattcacctg taaattaggg ttggcagatg	13980
cctgttgaga tgtcagccac agccaaagct tacagatagg ctgactttct ggaaagggca	14040
tggagtaggc ttiggattca cacaatctg cttgtctgac aggatttgaa tacaactctt	14100
cttatcttta ctatctttgt gactctcaac caattaaact ctctgagctt tagctgcaaa	14160
agaacagggtg atgattctta ttccacaagg aatgagtcaa aacagttcct ggcacatatt	14220
gggcactgca gatatagaga attccctaca gtatcttttt gagagtaaag acttgaacc	14280

ttcacttata aaagatcctc ctgataacag ttgctatfff tttctcctcc tttcccaaaa	14340
caaccaaggg cttaaatgag tccctgaagi gtttattttg tttaaactgt tgagatttcc	14400
ctccttcaga agagtccctgc tggccagaga tgagtttctt ttgactcctc tgtcaatgtc	14460
cctgtattat tgcataatag taaaaatgga agattttatct agatggttat tagcaggtta	14520
tgaaacttag attttaaaagt caagaataaa agccattcct gggtagagat gtttttcaga	14580
gagattgcta ccttgccagc gatgagagag cctccttagg tgaggtgaat acttttgga	14640
agttaaagga taacacaata taattttatt aagtaagttt tttatttggg actaatttca	14700
ggtttgcaga aaagttgcaa aaattgtaga ggtcctgtat gttcctcacc tagtttccta	14760
tgtaaacatc cataatcatg atgtatttgt caaaactaag aaaccaacat tagtacaatg	14820
ctattaacta aaatccagac ttcacctaata cccccccagg gcttcactc acatcgtttt	14880
ttctgttcca ggattaaatc cataagagtg cactgctttt gattttatga ttttttaaat	14940
actgtgcata tacttttttt atttgggccc tctcacatgt taaactaact ggcctttgta	15000
accagatagc aaattctata acagaaaata caatgatgtt gaatccagca tcatgctgga	15060
cacaaagtat gttctctaaa ctaattaaat ttatcacagc aacaagaaga acaaaatfff	15120
actcagtgtg catatgtgta gctgagtcct cattggtgag ctaagaggta ctcataagag	15180
tgggatgact tggaaaaaat ttgattttga atgtgtgccc tgaacattgg tgtaaagcag	15240
gaccccctaa atcaacatta actgagtcctg tacaatgtgc ctagcatagt gtgtgcatat	15300
cacacttact cctgataact gtaaggcaca tagccttgag taacttagct gaggaatga	15360
gaccaaggga agttaagtta cttgcccagg gattcacagc tagtaacaaa actgagatta	15420
acacatgttt ttctggcttc agaacctaca ctctaattgt ggtattcaat tactcccaca	15480
cttctccact tgccttaatc ctattcttgg tgcctttttt ctaggatatac agaatttgaa	15540
aactctatat tgtcaaatcg cagccaacct ggatacacgg tatatacttt tttgtgagct	15600
ggattaagtt tcagccttga atttgtggat tattttcaaa acctacctaa catctgtaaa	15660
acatgttatt ttttaatatg tagatatcca cgtaaattga ccacaaagct cttcagaagg	15720
tcccataaac caataattaa taaaattttg agacatggct aataacaggc acagaagcat	15780
ctgcaaaggg caggacattg atattgtata ataatttaaa gtattttatt attgtataat	15840
gtgcctgagt tttggataat tgaccttcat ttctcagtct ttacatagtt actgcttttt	15900
taagtgtcac atgagggatg tggaatattc agtgaaacat ttgactaatc tttatatttt	15960
gagtggccca actgaaaatt acccttgggt gccttggaac tctgggaatg atattcaaaa	16020

gtagaaattc ttgcaaatta tttagagcttt ggctctggga agataaaca catgaataac 16080
 taggttaacc agagctgaaa tttctctaac ctataattct aaattcagaa aagaatgggc 16140
 tttagggttt ttgttttatt tttagctttga ttacaagttg ttggaagcct agagttagta 16200
 tctaataaca caatctatgt aaaacacaaa ttattggctc agaatgatat ctaatttcta 16260
 agaagataca agaaggcaat cactgaaaaa cgtgcttttc ttcatagaaa gaataagctg 16320
 ggattggcca aaaggtaatc cctttagagt ctaaggttta gagcattgca tatttttaaa 16380
 gaagatatat taccttttag aacatacata agaaaccatt ttcittgctt atatggctac 16440

 ataaagtgtg catggtttta aactgtgacc ttagatccct tatagaagta attacaggca 16500
 caatctgtga atgaagattt gcaaaactatg cttaccaag cctcaggac tattggatgt 16560
 ccagaggaca gagccatgtt ggatgtctta tgggccttca gtcctgcaa gcagtgtgct 16620
 ttcattgttt atacgcagca gttctgagaa aatttaagtt gacaaaacag cctctcttct 16680
 tattattttt attattttat ttattttgag atggagtgtt gctctgtcgc cagtctggag 16740
 tgcagtggca tgatcttggc tcactgcgac ctctgcctcc cgggttcaag cgattctcct 16800
 gcctctgcct cctgagtagg tggagctata ggtacaggcc accatgccct gctaattttt 16860

 glatttttag tagatacaga gtttcacat gttggccagg atggtctcga tctcttgacc 16920
 tcgtgatctg cctgcctcag cctcccaaag tgctaggatt acaggcgtga gccacggcac 16980
 ctggtgcacc agcctatttt tattttttta agacctgagt gcagtgggtc aatcttggt 17040
 cattgaacc tccacctct gggctcaagt gatcttctta cctcagctc ccaattagct 17100
 gggactacag gtgcatgcca ccacaccag ctaatttttg tgtgtgtgtg tatatataca 17160
 cacatatata tatatataaa tagagacagg gtttagccag gttgtccagg ctgatcttga 17220
 agtcctgagc tcaagtgatc tgcccacctc agcctgtccg agttctgaga ttacaggtgt 17280

 gaggcacat gccagccat cctctcttct aataaaaaa aannnnnnnn nnnnnnnnn 17340
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 17400
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnttct aaattcaggc ttactttgt 17460
 aactgctaga ttataaactc ttagagggca aagggtttg tattctctac ttgtgtacac 17520
 tcggttagtt tgcttaagca gttacttctg tgtaagcaac attaatgaag tgcttactat 17580
 gatcaagggc tataccaagt ctttttttat attgtttaat cccacacaaa acctatgatc 17640
 gacctaatc tacacttggg gaaactatga ttagggagg ttaaataatt tgttcaagga 17700

 cccacagctg gtaagtcgca cagtttattc aaaccagat cttcctaatt gcaaatgtgt 17760
 ccaactccca tgettctaac cactgcctat gtggtagttc ttgtatatc ctccctctaa 17820
 gaagtggagt ttaattcccc tgctccattg aatgtgggcc gaactcaggt gactcatttc 17880

tgtaaagtg agtaaagtg aagtgaat gtgtggcttt agcgactagg tcattcaaag	17940
acattcaaag tggtttctgt ctgtgtgtgt ctgtctcata cctattgggc atttaactgt	18000
gggaaaattt aatctgggga aaatttaatc tggggaaaac tgccatgttt tgagctgttt	18060
atggagaggc taagatgaaa aggtactgtg gatccaacag gcagtttcaa atgaggacct	18120
gaggccctca gaccgacagc cagtgtgaaa ctgaagcctc ttgaccacag cctccatgag	18180
agtaaaagaa tcttgacccc ctagtgaacc acagcctcca tgagagtaag cttcaaaaca	18240
gagccttaac acctagtga gcctcgagat gactgcagtc ttccaccaac agcttgattc	18300
atgaaagacc atcagccaga gccatccagc taagctgtct ctagggccct actcctagaa	18360
aataactgtt tgttgttttg actgccaagt gttcagttcc tttgttatgc agcaatagat	18420
aagtaatgca gcctaact gtccttatca ttttttaaaa aagaaattgt ttttaattta	18480
ctaaatcaca aattttaaag cattgataca gcaaggagaa actttccaga aaaaaatgct	18540
gccaaattta aatagtaaaa tattaatgtc caaaaaacat aatagttaca atgacatcta	18600
ggattgagga ttttgtaagt caaaggctcag ccacttaaaa aattcataat tttaaaagga	18660
aggatattaa taataactgc attattgaac atagatagca ttttgaactt ttaagaaatc	18720
ctcatgggaa aactcaggaa atattgtttg gtaagttatc actcataatc ttaaattgtt	18780
aggcgcatgt ttgcacttc catgattgaa agaggaatgt aaagcaaagt tgaattttaa	18840
cctcttccct agtgatttta ctcagctttt caaaggggtc ctgaaagctc agaggccaag	18900
tcatttcttg gtttgctctg cctgacaaat tgcattaact ctgttttata gccactttca	18960
gtttaataaa tgacttgac tttgattaat atcttttagtg ctttaagcca agaatttgta	19020
taagactttg ggatatagta ctgtaaatat atctaaagat ggacactgga aggtagaagg	19080
agatatatta gtgttggttt gggctacatgt ctaggtactg aatttgatc atcataagtc	19140
cttacagaag atacttgttg atttgtcttt taaaaaaaaa gtgaaagtga ttttttaata	19200
tatttataaa gtgatttaag tgatttaagg aattcattca tgaagtggat atggctagtt	19260
ctgttttagt attcagaatg actgtaaaat agaaatgctg attttccttg cccagattgt	19320
agaacacaga tcaaaccttc ctagtccttc ccttaaatgt tttttctcca tgcagcttac	19380
accctgaatt ctcaaacat ttgttatatt gaactggact ggatagtata tgcctgacct	19440
tgattcatgg gattatgctg caagggaata taaagatgaa tattgatagc ctgagtgtga	19500
aaattcataa ttactctcat cctcgttcat taattcattt gttcattaac tcataaacag	19560
actaattgat tcaacagata tttattgaac atttacactt tgcccagcag agcactggac	19620
taggtgctag cacagtataa taagcaaccc agaaatagcc tctgccctgc tggatttcat	19680
agtctaagat ggagaaaggc attaaccaag tgtaatttaa aatcgtttta agtaattgta	19740

aataaatata tatgagaacc tgactcaggt tgggatttga tgattaggga aagctttcaa	19800
aaaagggata tttgagatct aaataagagg gagaagaaag agacaatggc tagagaaaaa	19860
ataggatcca ggaagatact tagtacttct gagaactaaa aacagccaag tcagtgtagt	19920
cagagttcaa agaggagaa agtacatac taagaagaag ctagaaaagt aagaaggac	19980
tacgtcttac acaatgatgt aggtctgtatt ttagttttta cttatcttaa gagcaataga	20040
agaccattga agggtttgaa gcaggagtg acataatcag gtctgcattt taagttcacc	20100
tgctctgtta tgaagcatga ctggaggagg atggaaagag atattcaggg agctggatta	20160
taagtctgtt gtaggccaga ggtattggtg gcttgaccg gggtgatgat gctgaagatt	20220
gaaaggagtt aatataatga taatatattt gtgaagtaa gttgactgta cttagtctg	20280
acttagatag tattggtgag ggatgtcatg gtaaatcca aggtattggg cttcttcaac	20340
tgaatgggaa aactagagg gagagcaggt aaaagttgag ggaaagtgag ggacagtagt	20400
tcattttggg gatatttga tttcgatgcc ttttaagac atcctcaagg agacacagt	20460
cagtcttag tcttgatca gaggagatac ctgaatgat aaattttaa gacagtgtt	20520
tatgcacact attgaagcca cagaggtaaa tcagatgatg tacagagtgc aatgaagt	20580
agagaagaaa gcataagctc gagccatgag aactctaaca tttaaaggcc aagtggaaaa	20640
gttgacaaga gtgggaattg tgactagggt agatgccaga gtggcatctc agaggccaag	20700
gaaagagaat catttaaggt gctgatgagg ggtaaagtaa gaaggtcctg taaatgtccc	20760
cttgattaa taaaattgat gttttgaaag actttaagga gagtgtgtt gttgtagtga	20820
tggggacaga agccagaatg aaatgtcatg ggaaatgggt gggaagtctt gaaagagaga	20880
caatgaatat aggttaattca agatatgtgg tcaagggaag caaaaaggat aaggctttaa	20940
ctagaggagg aaatagagtt aaaggaggag gctttttgtt tttgtttgt tttgtttgt	21000
tttgttttg agatggagtc tcactttgtc gtcacgctg gagtgcagtg gcgcatctc	21060
ggctgactgc aagctccacc tcccagggtc acgccattct cttgcctcag actcccaggt	21120
agctgggact acaggtgcct gccaccatac ccggttactt ttttatattt gtagtagaaa	21180
cggggtttca ccatgttagc caggatggtc ttgatctcct gaccttgtga tctgcccgcc	21240
ttggcctccc aaagtgtcgg gattacaggc gtgagccact gcgcccggcc aggagtctt	21300
ttttttttt ttttttaaag atgggagaat tgagcacatt taaacactaa tggggaagac	21360
cagtggggag gatcagggtt ggcctgaaga tagacagagg gtggataaat aatcatatag	21420
gattcctgag aagatagaag aagttggatc cagagcacag cagggggaat tagttggcct	21480

tggagaggag agatgatctc taccctctgt tctagaagaa agccaaaggt gatgtgtgca	21540
gatgcagagg tgtgtttgat gtggtggagg caagtcaaag gagtttttgt tcgatgcctt	21600
atacctgctc cagaaagcag ttgagtcacc aactgagaga gggagagaga aaggggctag	21660
catactggga aagaaagggg atcatttcag atatttgagg aggacagaga aagtttgaat	21720
atgaaaggga gtaaatgagt aaaatttagt aggatttcta gtcatttttt gaaagctcag	21780
ctgaggctga tgatcatgaa ttcattggtga taccattgtt agaattatta taaaatatat	21840
aataatatat tatatatcca cctccttttg gaggtgctca gcagtttact agacagaaaa	21900
gcagggtcat ctaggcttaa aattttgtca gagaggtagt atgaaaagat tgcaaaggag	21960
attagatat tggcatgggc aaggagcctt ctagagtgat aaaccaggaa tctaagcctg	22020
ctagtggggg acatgtagac aggagaagga gagtataaag atctttgtga aggctggagg	22080
aaatttgtaa tcagagtggg tgattaaaca agacagaagt atagcagtca gtgatcagca	22140
caggatgctg caccacagat caattaaatc tgtatctctg catacagggc ccatttcagc	22200
ttctcaggag atcccagtc tttccttaag ggagaatatt gatataactg ttattaagac	22260
ttgtgaaaaa gatattagca atgtgaaatc aagacaaaaa cacaacaca gaaagaagtt	22320
agacaaaaaa aaccaacaac acagaaatta cacattttct tttcacaaa tcaaagtcga	22380
attcatgggc cttcctccct ggctcattct cctgacatt agaagtaca agggagtaag	22440
taaagctttt atggggaaga tgggtataatt aagcaacaat tacctagga ccagatgctt	22500
ttgaatttga ctgatggaaa cagaagcgtg gtgaatttgt tcactacagt ctttttgag	22560
gggcaacact cttggctcac ttggcatgag gtagtttcag tctggctaca aagatttgaa	22620
tgtgggactt gagtttctaa aaggggacta actggccttc tgttagccag gattctcgga	22680
cttgggtggct atatcacggc ttatgctgtc ttggaatggg cttgggcca gttgaaattt	22740
cttgaaatta catatgaaga ttcattaatg tattacttgg aattcagtga caaggatcat	22800
cattgccagg tttcctagt ttggaaaactt acctccattc cttccagtta aatagaagac	22860
cattgtatag ttcatttctg gttaagtaga gtatttatga aatgtgtagg gcttataggc	22920
ataactattg ctaaagaaag cccagtaaag cttgacattc cctctgttgc cttgtctgt	22980
ctttccataa attaatgtc aagagcattt ttgagaaga tgatcacagg atgattcagg	23040
tagacatgga gcaggttgtg aaaacacttg aatgtttcac caatgcatta gggtttccag	23100
agaaacagaa ccagtagggg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta gattattttt aagacattgg	23160
ctcacacaat tgtggagact ggcaagtcca aaatgtgcaa ggtgggccag taggttggag	23220
accagagaa gagctcatgt tgcaggtcaa gtccaagtct gctgcagaac ttccttttgc	23280
ttggtaggtc agtcttttgc tctattaagg cattcaactg attggagggc agtttacttt	23340

actcagagta catcatttaa aattttaatg tcatctaaga acactctcat agaaacattt	23400
aggatattat ttctgaggac tctgttctgt tccattggtc tatactctctg ttttggtaacc	23460
agtatcatgc tgttttgggt actgtagcct tgtagtatag tttgaagtca ggtagcgtga	23520
tgccctccagc ttgtttcttt tgacttagga ttgtcttgga gatgcgggct cttttttggt	23580
tccatatgaa ctttaaagca gttttttcca attctgtgaa gaaactcatt gggagcttga	23640
tggggatggc attgaatcta taaattacct tgggcagtat ggccattttc acgatattga	23700
ttcttccat ccatgagcat ggtatgttct tccatttggt tgtgtcctct tttattcac	23760
tgagcagcgg tttgtagtgc tccctgaaga ggtcctttac atcccttgta agttggattc	23820
ctaggtatct ttttctcttt gaagcaattg tgaatggaag ttcattcctg atttggctct	23880
ctgtttgtct gttactgggt tataagaatg ctgtgatgtt ttgcacatta attttgtatc	23940
ctgagacttt gctgaagtgt cttatcagct taaggagatt ttgggctgag acaatggggt	24000
tttctaata tacaatcatg tcatctgcaa acagggacaa tttgacttct tcttttcccta	24060
actgaatacc cttgatttct ttctcttgcc taattgccct agccagaact tccaacactg	24120
tgttgaatag gagtgggtgag agagggcatc cctgtcttgt gccagttttc aaagggaatt	24180
tttccagttt ttgcccattc agtatgatat tggctgtggg tttgtcataa atagctctta	24240
ttattttgag gtacattcca tcaatagcga atttattgag cgttttttagc atgaagggt	24300
gttgaatttt gtcaaaagcc ttttctgcat caattgagat aatcatgtgg ttcttgtctt	24360
tggttctgtt tatatgctgg attatgttta ttgatttgcg aatgttgaac cagccttgca	24420
tcccagggat gaagcccaact tgatcatggt ggataagctt tttgatgtgt tgctgaatcc	24480
ggttttccag tattttattg aggatttttg catcgatgtt catcagggat attgggtctaa	24540
aattctcttt ttttgttgtg tctctgccag gcttttggtat caggatgatg ttggcctcat	24600
aaaatgagtt agggaggatt ccctcttttt ctattgattg gaatagtttc agaaggaatg	24660
gtaccaactc ctcttgttac ctctggtaga attcagctgt gaatccatct ggtcctggac	24720
tttttttggg tggtaggcta ttaattattg cctcaatttc agagcctgct attgggtctat	24780
tcagggatcc aacttcttcc tggtttagtc ttagaagagt gtaagtgtcc aggaaattat	24840
ccattttctc tagattttcc agtttttttg cgtagagggt tttatagtat tctctgatgg	24900
tagtttgtat ttctgtgggg tcgggtgggtga tatccctttt atcattttta attgcgtcga	24960
tttgattctt ctctcttttc ttctttatta gtcttgctag tggctctgtca attttgttga	25020
tcttttcaaa aaaccaactc ctggattcat tgattttttg gagagttttt tgtgtctcta	25080
tctcttctac ttctgtctg atcttagtta tttcttgccct tctgtagct ttcgaatgtg	25140
tttgctcttg ctctctagt tcttttaatt gcgatgttag agtgtcaatt ttagatcttt	25200

cctgccttct cttgtgggca tttagtgcia taaatttccc tctacacact gctttaaatg 25260

tgtcccagag attctgggat gttgtatctt tgttctcatt ggtttcaaag aacatcttta 25320

tttctgcctt catttcgtta tgtacccagt agtcattcag gagcagggtg ttcagtttcc 25380

atgtagttga gcggttttga ttgagtttct tggtcctgag ttctagtttg attgcactga 25440

gagacagttt gttataattt ctgttcttgt acatttctg aggagtgcct tacttccaat 25500

tacgtagtgc attttggagt aagtacgatg tggctgctgag aagaatgtat attctgttga 25560

tttgggggtg agagtcttat agatgtctat taggtctgct tgctgcagag atgagttcaa 25620

ttcctggata tccttgtaa ctttctgtct cgttgatctg tctaattgtg acagtggagt 25680

gttgaagtct cccattatta ttgtgtggga gtctaagtct ctttgaagt ctctaaggac 25740

ttgctttatg aatctgggtg ctctgtatt ggggtcatat atatttagga tagttagctc 25800

ttcctgttga attgatccct ttaccattat gtaatggcct tctttgtctc ttttgatctt 25860

tgatggttta aagtctgttt tatcagagac tagtattgca acccccgctt tttttgttc 25920

tccatttgcct tggtaaactt tctccatcc ctttattttg agcctatgta tgtctctgcg 25980

tgtnnnnnnn nnnnnnnnnn nnntggtaat ctctctccat cccttatttg agcctagtag 26040

tctctgcgtg gagatggctt cctgatacag cagactgatg gtctggactc ttatccagtt 26100

tgccagtctg ttctttaaat tggagcattt agtccattta catttaaggt taatatgtt 26160

atgtgtgaac ttgatcctgc cattatgata ttatctgggt attttgctcg ttagttgatg 26220

cagttccttc ctaccctga tggcttttac attttggcat gtttttgcaa tggctggtag 26280

cagttgttcc ttccatgtt tagtgcttcc ttcagggtct cttgttaaggc aggccctagt 26340

gtgacaaaat ctctaagcat ttgcttatct gtaaaggatt ttatttctcc ttcacttatg 26400

aaacttagtt tggctggata tgaaattctg ggttgaaaat tcttttctt aagaatgtt 26460

aatattggcc ccactctct tctggcttgg agagtttctg ccgagagatc tgctgttagt 26520

ctgatgggct tccctttgtg gataaccga ccttctctc tggctgcct taagattttt 26580

tccttcattt caactttggt gaatctggca attatgtgc ttggagttgc tcttctcgag 26640

gagtatcttt gtggcgttct ctgtatttcc tggatttga ttgtggcctg ccctactagg 26700

ttggggaagt tctcctggat gatacctga agagtgttt ccaacttgg tccattttcc 26760

ccctcacttt caggcacccc aatcagacgt agatttggc tttttacata atcccatact 26820

tcttgcatgc ttgttcatt tcttttctt ctttttctt ttggtttctc ttctcgcttc 26880

atttcattca tttcactctc aatcgcagat actcttctt ccagttgatc gagtcggtta 26940

ctgaagccttg tgcatttgc acgtatttct cgtgtcatgg ttttcatctc tttcatttcg	27000
tttatgacct tctctgcatt aattactcta gtcacatcaatt cttccacttt tttttcaaga	27060
tttttagttt ctttgcgctg ggtacataat tcctccttta gctctgagaa atttgatgga	27120
ctgaagcctt cttctctcat ctgcgtcaaag tcattctccg tccagctttg atccgttgct	27180
ggcaatgagc tgcgctcctt tgccggggga gatgcgctct tatTTTTTga atttcagct	27240
tttctgcect gctttttccc catctttgtg gttttatctg cctctggtct ttgatgatgg	27300
tgatgtactg atggggTTTT ggtgtaggig tccttctgt ttgatagttt tccttctaac	27360
agtcaggacc ctcagctgta ggtctgttgg agattgcttg aggtccactc cagaccctgt	27420
ttgcctgggt atcagcagca gaggtgcag aagatagaat atttctgaac agcgagtga	27480
cctgtctgat tcttgccttg gaagcttctt ctcaggggtg tactccacc tgtgagggtg	27540
ggggtgtcag actgcccta gtgggggatg tctccagtt aggtactca ggggtcagg	27600
gcccacttga gcagggagtc tgtcccttct cagatctcaa cctccgtgtt gggagatcca	27660
ctgctctctt caaagctgtc aaacagagtc gtttgcgtct gctgaggttt cggctgtgtt	27720
tgttatgtt tactgtgcc tgtctcaga ggtggattct acagagacag gcaggtttcc	27780
ttgagctgct gtgagctcca cccagttcga gcttcccagc agctttgttt acctacttaa	27840
gcctcagcaa tggcaggcgc cctccccc gcctcgtgc tgccttgccg gtagatcaca	27900
gactgctgtg ctagcaatga gggaggctcc gtgggcgtgg gacctcccg gccaggtgtg	27960
ggatatgata tcttggtgtg cctgtttgct taaagcgcag tattggggtg ggagttaccc	28020
gattttccag gtgttgtgtg tctcagttcc cctggctagg aaaagggtt ccttccccc	28080
ttgcgttcc caggtgaggc aatgcctcgc cctgcttcag ctctactgg tcgggctgca	28140
gcagctgacc agcaccgata gtccggcact cccagtgag atgaaccag tacctcagtt	28200
gaaaatgcag aaatcacggc tcttctgtgt cgtggcgct gggagttaga gactggagct	28260
gttctattc ggccatcttg ctccgcccc cctgttgag gttttttatc ataaaagtat	28320
gctgaatttt gtcaaagct ttttctgtgt ctagtgaggt gatcatgtga tttttgttt	28380
taattctgtt tgtgtggtat atcacattta ttgactcagg tatggtaaac ctacatccct	28440
ggtatgaaac cactacctcc ctggtatgaa acccacttga tcatgatgta ttatctttt	28500
tgaatgctg ctggattcag ttagctacaa cttgttgag gatttttgca ggtatgttca	28560
ttagggatat ttgtctgtac ttttagtttt ttgttatgtc ctttctggt ttagatatta	28620
gggtgatact ggcttcatag aatgatttag tgagcatttc ctcttttct atctttttga	28680
atagtttcag tattcaattt ttttttaa atgtcagataga attcagctgt gaatccatct	28740
gctcttgggc ttttttctt ggcacttttt ttttattact ctttcagcct cactactgt	28800

tatttgtctg ttcagagttc ctgtttcttc ctgatttagt ggaggagggt tgtaaatttg	28860
caggaatttg tccatctcct ctagattttc tagtttgtgt gcatataggt gttcataata	28920
accttgaatg atcttttgta tttctgtgat atcggttgca atatcttggt tcatttctta	28980
ctgagcttat tcagatcttc tctcctcttg ttttaattca ctaatgggtt ttcagtcaat	29040
tttgtttatc ttttcaaaga accagctttt tgtttcactt atcgtttgta tttttgttgt	29100
tattgtctgt gctgttgttt ctgtttcatt tagttcttct cttatttggt tatatctttt	29160
cttctgctgg gtttgggttt tttttttttt ttttttttct tgtttccctc gtaccttgag	29220
gtgtgacctt agattgtcta tttgtgctct ttcagacttt ttgatatagg catttaaaac	29280
tatgaaattt cctcttagca caacttttgt tgtatccctt aggttttgat aagttttgtc	29340
accactatca ttttgaaaga atttttaatt tccatcttga tttcattggt gacccaaagt	29400
cattcaggag cagattattt aatttccagg tatttgtata gttttgaagg tttcttttgg	29460
gattaatttt catttttatt ccacagtgtg ctgacaggat acttaatatg attttgattt	29520
tcttaaattc attgagactc attttgtggc catggctctgt cttggagagt gttccatgtg	29580
ctgatgaaaa gaatgtatat tctacatttt taggttagact gttctgtaag tacctgtaaa	29640
gtcaatttgt tccagggcat agtttaagtc cattgcttct ttgttgactt tctgtcttga	29700
tgacatgtct agtactgtca atggagtacc aaaatccac actattatta tgttactgtc	29760
tatcttgttt cttaggctca gtagtaattg ttttattaat ttgggagctc cagtgttaga	29820
tgcatatata tttatgattg tgatattttc ctgttggact aatcctttta tcattatata	29880
atgttccctc ttgtcttttt tttttttttt cactgttgtt gctttaaagt ctgttttgtc	29940
tgatataaga atagctactc ctagactggg cgcagtggct cacacctgta atcccagcac	30000
tttgggaggc cgagacaggc agatcacaaag gtcaggagtt ctactaaaaa taaaaataaa	30060
ttagccaggt gtggtagtgt gcacctgtag tcccaggtac tcaagaggct gacgcaggag	30120
aatcgcttga atccaggagg tggaggttgt agtaagcaag attgtgccac tgactccaac	30180
ctgagcaaca gagttagact ccttaaaaaa aaaaaaaa aaaaagggt actcctgtc	30240
acttttagtt tccatttgtg tggaatatct ttttccacct ctttacctta agtttatgtg	30300
agtttttatg tgctatgtgg gtctcttgac aacagcagat acttggttgt tgcatttctc	30360
tccattctgt cattctgtat cttttaagtg gagcatttag gccatttget ttcaatgtta	30420
gtattgacat ataaggfact gttctattca ttatgttagc tgttgccaa atacttttta	30480
aaattatgtt attgctttat aggccctgtg agatttatgc ttttaagaagc ttttgtttga	30540
gtgtatttca aggtttcgtt tcaagattta gaactccttt aagcagttct tgtagtctg	30600
atttggtagt ggcaaatcc cttaacattt gttaggctga aaaatacttt atctctcttt	30660

catttctgaa gcttcgtttt gctggatgca aaatttttga ctgacaatta ttttgtttaa	30720
atattttctca aggttttctct tgagataacc tgatgactga gtgtctaggt gattatcttt	30780
gcagtgaatt tcccaaaagt tctttgagct tctgtatgt ggatatcaag atctccagca	30840
aggccaggga agttttcctt aatattccct taaataagtt tttctaactt ttagatttta	30900
cttcttctc aggaacacca tttattctta ggtttgatca tttaatataa tcccaaattt	30960
tgtggaagct ttgttcattt tttaaaattc ttttttcttt gtctgattgg gtttaattcaa	31020
aagtcttata ttigagctct gaagttcttt ctctgtgttc tagtttggtg ctgaaacttt	31080
ccactgattt ttgtacttcc ctaagtgtgt ctttcatttc cagaagttgt gaatgttttt	31140
ctttatgata tctatttctt tggaaaaaaa tgcgttcata ttcgtattg gtttttaa	31200
ttatttaatt tttttttttt gccttttact ggtaactcct tgagtagctt aataactgac	31260
ctgctgaatt ctttgtctgg aaattcagag atttcttctt ggtttggatc cattgttgtg	31320
gaactacagt agtctttggg ggttttatag aaccctgttt tgtgatatta ccagaattac	31380
ttttctggct tcttctcatt tgggtagact attacttaac attgttcttg tggactgttt	31440
tttttttttt aaatttctta ttttttcttt gtttaaggatc agactcta	31500
gcctaatttt agtcttgggtg cttgtagggtg tgaagactct gtatgagatc cttagtata	31560
gagtctttat gcaactgggtt tccccagtgc tggttttagt agttccattc ttgatatgtg	31620
ggtgaattca ctgtctcctg tgaagtggga atggcaggga tcccttgacg cttatgtcgt	31680
cctctcatgg tatacagttt atttactgtt cttttattta ctgagttgat gattcaggct	31740
tcaggacaac tggggaggta tccccgggca ggcaccagct gtggctaagg caagtgggta	31800
gatgtaatac ccagtgatga gccgaggaca cagccttaat gaggggtggct ggaggagctc	31860
tcagttaggt gtgctgaaat tttatcaagg tgaagagtgg gagctacctc acctccctg	31920
ccaggtcaga aagaaagcta ttcacctcac agcctcactc ctgtccaagc atttcagcta	31980
ttcagatcag tcaggcacct cttttcatct ataggaatgt tgttgctcca agtagggagg	32040
aattgtgact ctgcctctca tgcaggcctg aatctggggt gtgctcttct tgtgggttat	32100
actcaccttg gagagttcca gaaaggctgt ctacaggtgt gtccttgctg cattcctgtg	32160
gaggaagccc cagctatgtc tgcggtggag tgccaggggg aacaaagact ctttttcaa	32220
ggcccttcat ggtcacagag gctgcctgct tgttggggta gaggtgcaga ctttccctac	32280
tgcaccagc actgcaattg ggtctctgct gtgagaaact acccaccagc agaaagatct	32340
gaaactccta ctattcagat tattttgtcc cacatagtga ttccttgatg tgggtgctctc	32400

ccctttccac tagagatggg cttccggaga gccagattgc agtgactgtt attgttcttc	32460
tgggttttagc catccaatgg agttaccagg ctctgggctg gtgctggtga atgtctgcaa	32520
agagacccgt gatctgatca gtcttcaggt cttctagcca tggataccag cacctgctgt	32580
ggtgaaggtg gcaggggagg gatgtagaat ctgtgagaat ccctgattgt agataggtat	32640
agtgtgctga ctttctcaaa tgctagttaa gctagtagtg aagtgtcat gtggacagac	32700
tcaggacctc tggttagcca ggatgttgca ggacgtggta ttagctgttg tcttctcctt	32760
cctgggaaca atattattgt catgagtaig gcctgaattg gttggcctcc agccaggagg	32820
tggtgtcttt tgtgtttggc tgccaaggca gatagaaaaa tgccatcaag tggggccagg	32880
atgagctgag acitctcttg ggctaggcct gtcacagcca ctatgtagga tggggaggat	32940
ggttttcagg ccgatggggt tatgttccag aggggattat gactgcctct gttgcacaaa	33000
atagttcacc agggaagtgg agaatagcca gtagtgaaaa gcttcacca gctccacac	33060
agttggtgag cccaatctca ctttcagtg ctgtgttaac agcaccaagt ttagatccag	33120
gcatcctgct tgtggaactc agtcttgctc caggccatat acttccccac tgagaaagca	33180
agcaaggctt tcaggccaca cccctcctg tctgccata atggcaggag cctggttcct	33240
gtgctcatat ctgctgcagt tcccatccac ccaccagatt ctgttcaagc aggttcacgc	33300
ccactcaaaa ttatcacaaa attcagttgg aggtctcttt caccttgta cccctcccta	33360
attctgctgg ctgccttccc cgagggccccc tgtgatata agtcaggaat ggcttcctg	33420
ggtttgagct ggagactggg agtgctaca agactctttc tgcctgctgct tctactttg	33480
tatttcacaa ggttccctaa atctgttcca gctctaggta aggttgagtc cttctctcat	33540
gatttgcat ttcagattcc ccagtgagga ggtgtgttg gaggcagggt tccccactt	33600
acactttggg aactcattgc ttttgcctc tctcacagtt tgcagcagca tgcacttct	33660
ttcaacggat ctgtgaattc ttccatttt cttgatatga tctgtggtg gttcttgag	33720
aaaaggttca cagtataagt ctccacacac tgttctgtcc atccaagtgg gagatgtatg	33780
ttagccttgt ctctatccg ccactcttct gctgtcaaat ccttctcttt agatagctga	33840
cataccatct tttgtttctt ctgacttgg tctattcact gacattcctc tetatcaagt	33900
ggatttttga actttcatgg aaatttatt cctatttata tggaaataat tcccaattta	33960
tatgaaaagc ttacaaagtg attcattaac caagtattta ctgaggtgct aaaattatac	34020
actaatgcaa gagtggctgg caagtccttt gccttcattg ggattacatt ctcttgtaaa	34080
tgtcacatga tggccactag atttaggaat aaaggactcc agcatgaaac actgacactt	34140
ctgctggaga aatattttac aaaccatata tattgaagcc taaactctgg tttatttgta	34200
aaggagtagc actgatacta gaattttgtg atcaatatgt tgggataaga agtcagaaga	34260

cttagatctg tgttcttttt ctccctgctgg ctataggttg ttttaatctc tgagctgcaa	34320
tttcctcatc tatagaatag gttagaccag attagtggtc ttcaactttg gctgtatatt	34380
agaatcatct tactcttgaa catttaaat agaaatttca ggccaggtgc agtggttcac	34440
gcctgtaatc ctagtatttt gggaggcaga tatgggcgga tcatgaggtc atgagatgga	34500
gaacatcctg gccaacatgg tgaaaccca tctctactaa aaatacaaaa attagctggg	34560
catggtggtg cacacctgta gtcctagcta ctccggaggc tgaggcagga gaatcgcttg	34620
aacctgggag gcggagggtg cagttagccg agatcgtgcc actgcactgc agcctgggtga	34680
cagagcaaga ctccgtctca aaataaataa ataatgaat taaaattaaa attagaaatt	34740
tccctgggtg aggaggaagg cagaggatatt tttaaagctc tcaggtgata caattctgtt	34800
ttaaggtagg actaaaaatc atgggactac gtcagaagtt ctaattagaa atctacaggt	34860
tagttttctc cgggcatgtg tatagtgtt aaatgtcttt taaatttgtt accaacatag	34920
agaaaaaaaa gatttctagt ttcccttgaa aaatggaaat attaggcaac agttgggctt	34980
atgtttctga gtggtaaaaa ttaaacaag taaacgagtc tccatttcat ttgttctgt	35040
tgccttctg gctcttgaag gcattgtcat ttgtgaaaac taaactagat ggtctttaaa	35100
gtctccaatt atttgaattg cttatttcca cagccagaaa agagatggta aacaaactat	35160
acctttatct ataagctagt tggtttgtga aatcaaaagg gacttaatct ttgaatatgg	35220
aaaaatccca gcttccagtg gaagagggaac tccatctcat taatagcagg actccacaga	35280
ctgctataga atagacacc acctggggct aagaggagg gaggcggaag aggacttaat	35340
tcattttctg gggattttta atgaagcttt cccctcttcc attatttctt atttgggagc	35400
ttgatcatta gtgggatgt gactggcttt ccttagggag caaaaaggag attagcagag	35460
gttttgctcg cttcttctg tgatttactg tgggaagcct ccaggttct tcccttcgct	35520
tctctatgac cttcatcttt atggtttctt gctgtgtctc tctgagagca agtacctggg	35580
tgaaaaaggc tgagtgtgtg gtttattggc aactgcctgg cattggattt aagtgggtat	35640
atttgaatta ctagaatttt acgttttata ggttcaaaat atgcattga atttttagg	35700
acctcttacc caaattgaat aatcctttgt gccttgtaa attttaaca gtcacactat	35760
caacattatg acatattgta tatatgatgg caataataaa aataacactt attgtccact	35820
ttaatgtgct aacagtgttc caagtattt gcataaatgt caaatttgtt ccacacaatt	35880
atcctatgaa ctaaattgta ttgtttcttg gtttataggg gaggaacaca gaggctcaaa	35940
gcagctatct ggtttctctt atttcaaaat taggggaagt gagatacatt aacctgtata	36000
accagacctt gtttaactgtt ttgtgtaaat tccaatgtgt attgatcttc acaaagacaa	36060
agcacaccac tgttatatta aatattaatt ttttcatagt cctcaagggt gcttactggc	36120

tatatgttta ctgtcttttg atgttgttta tacatgggtg attacagaat tccatgaaca	36180
tgaaaaatct tgactttatc ctagcttatt acctattctt accccctgca aagtaaaaag	36240
ttcacaaatag cattagtaag ccaagcaaac tacttatttag ccacatgaac ttactagcct	36300
ctctgcctcc gtttccttgt tgggaaaatg gacaatacct aactcaactc ataaggatat	36360
ttctagaatc aggtgtaata tcaataaaaa atatatttca tttttcctag aagataccca	36420
tgtatatctt aggtactgat gcattcatag tgatgcagga catacaatgt ttattctttt	36480
ccttagcaac aactatccat ggagattttt ccactttaga gatttaattc cattaaaggt	36540
ttttagattg attggacaat gagaatgttt ttgtctctct gaaactgagg ctgaaagttg	36600
atttcattct cacacttgtt cccagcaaag gctccttcca tgctatcacc atctaactgc	36660
tgccaggctc ttttcagtgt agatggacaa cagcatggat taatttctct tgctgaagtc	36720
atttctactc ttcatgtccg aaaggttgct tatttgtgtg ctacagcttct tgaataagtt	36780
ggcacattca gtggatctcc ccttgtatag ctcatactca cttgtcagta aaagatttgt	36840
tgtgtgcagg aaggaggattg gggggacaat agctcctgcc tgctaagcaa tctaaattat	36900
gagttgagcc ttcatctcat tgctttatat gtggctgtat gcttgctatt aactaatttt	36960
tgctgtttat gggaaaaata gttgcctttt gaaaagaaaa aactgaaaag aggcatccat	37020
attcttctca ggtcttagtc catgggtgag tgggtgtgtg cataaacata tctatataca	37080
tgtgcatgga aatatacatt tatatacatg tggatatatg gcatacttag tgtaactaat	37140
gctatatata attcatgtgg caaattcaat aaggacaaca gtaacaaaaa ggccaggga	37200
tgtaatcttc tccctgaat acttcagggtg cccaagaaac ttatttgtct ttcataattgt	37260
ggagtaataa aagttttatt ttaaagcaac ttctcagat cttttaaaaa aatgttttta	37320
ggtacagggt ctgtctctat tgcccaggct agagtgcagt ggcatgatca tgactcattg	37380
cagcctggaa ctctgagct caagtgatcc tctatctca gcctccaag tagcaggga	37440
tacagggtgca agccactgta tctgtctaatt tttttcata ttttttgac atgggatctg	37500
gctatgttgc ccaggctggc cttaaactct tgggtcaca caatccttct gcttctgcct	37560
ccaagtacc tgggattaca ggcatgagcc actcagatcc ctttgtgtgg cacgtataaa	37620
accaatattt taaaactcag agcaatcttt tttaatcctt ggagtaacct tatgaagata	37680
gtaaataaca aatgctctga gatctataat ctctactact ttaaagattt atttaaaatt	37740
ttatgaattt ttattttcat aattagtatt ttatatagtt atagtaaatg gtattttata	37800
aatatataaa tacattaatg tttttaaaat ttattttgga gttttatgtt ggcttcaaga	37860

taatgttaag tcttttaagg gttacttatt aatacaattt tcagctttta tttgttcaaa	37920
ctcaagtaat gaaaatttct gcttaaagga gaaggtttta cttccagcct cttcaggatt	37980
aacttgaaag aaaaatgtcg taaactaaaa aaactataca tattacacca ccaaatacct	38040
gttttctggc actaataaat tagttttttg aatgcgtcca ccttagtaat gaattatctg	38100
cttgcatata cttctgtttt aaaggataga taccatttgt taccigtgtt tcagtcacag	38160
atttttacta aactttgctc cctgtgataa aacacagaat gggaatttgc agtataattg	38220
tgaaaaaact ccatttgttt cctatattaa gagcctataa gcaaggtaga gatggttaac	38280
tgaggaagtt gaatgataac atccaagcta agagccagtt caagaataca atcccattct	38340
caatagccac agacagaata aaatacctag gaatacagct aatcaaggag gggaaagacc	38400
tctacaaca taattataaa acgttgttca gagaaatcag agatggcaca aaaaaataga	38460
aaaacattcc atgctaattg ataggaagaa tcaatatgt gaaaaatagcc atactgccc	38520
aagcaattta cagaatcagt gtatgtcaaa ctaccaatga cattctccac agaggcagac	38580
aaaaactgtt taaaaattta tactgaacca aaggaaagct caaatagcca aggcaacca	38640
aagcaaaaac aacaaagctg gtggcatcat ttatctgac ttcaaatcat actataaggc	38700
tacagtaacc aaaacagcat gtcgttgga caaaaacaga cacatagaca aatgaaacag	38760
attagagagc ccagaaataa tgccacacac ctacaacaat ctgatctttg ataaagctga	38820
caaaaacaag aaatggggaa ggactctcta ttcaataaat ggggctggga agctagctag	38880
ccatatgcag gagattgaag ctggaccct ccttacacca tataaaaaaa tcaacttgag	38940
atacattata aacttaaatg taaaacctaa aactataaaa aaaaccctgg aagataacct	39000
aggaaatgac attctcgaca taggacctgg caaagatttc atgacaaaga tgtcaaaagc	39060
aattgcaaca aaaacaaaaa ttgacaaatg gaaagtaatt aaactaaaga gcttctgcac	39120
agcaaaagat ctatcaacag agtaaacagc ctacaggatg tgagaaaata tttgcaaact	39180
acacatctga caaaagtctg gtattcagaa tcataacaa acttgaacaa atcaacaagc	39240
aaaaaacaac ccaattaaaa agtgagcaaa gaacattagt agacattttt caaaggaaga	39300
catacatgtg gccaacaagc agatgaaaaa atgctcagta tcaactaatca ttatggaaat	39360
gcaaatcaaa accacaatga gataccatct cacaagtcag aatggctatt atcaaaaaaa	39420
aatgaaaag cagttgcttg tgaggttgta gagaaaaggg aatgcttata aactgctggt	39480
gggaatgtaa attgttcagc aatttgata aacagtttgg tagtttctca aagaactcaa	39540
agtagaatta ccattagacc caacaatccc attattggac ataaactcaa aggaatataa	39600
atcattttac cataagaca catgcatata tattttcatt gtggtactat gacagagaca	39660
caataacaaa gacatagaat caaactaaat gtccatcaat agtagactgg ataaagaaaa	39720

cgtgatacat atataccatg gaataccacg caaccataaa aagaaatgag atcatgtcat	39780
ttgcagcaac atggatgaag ctggaggcca ttatcgtaag tggactaaca caggaacaga	39840
aaaccaaaata caacatgttc tcatattataa gtggaagcta aacattgagt acatatggaa	39900
acaagagaac agcagacact ggggcctact caagggtaga gggagggaag agaattgagga	39960
ttttaaaact acctattaga tactatgctt attacctgag tggcaaaata atctgtacac	40020
cataccctc tgacatgcca ttgacctata taacaaacct gcatagtact cctgaactta	40080
aaagttaaaa gaaaaaacga aagattaatg agtgtgatac tggacaata ttatgatgca	40140
ggacaatfff ttgtgtgttt gctagctggg cttagatatt gataagtaag tccgattatc	40200
ctaattccact agtgatgatg ttctaggctt tgaattcaa actactacta ctccactttg	40260
agagagactg catgagaatt ggaccagcc tggggcttta gacaccatag ttcaaatctt	40320
ggctcttatt attttttagt cactgttgtt gactgaatg ttgtgtttc ccagctcccc	40380
aaattcatag gtgaagccc taacctcaa tgtggctgaa ttgagatta gggcctgtga	40440
ggagctggta aaagttaaat gaagtctta ggataggtcg ccaatcctat agagttggtg	40500
ctcttacaag aagaggaaga gacaccagag tcctctctct ttgtatatg aggacatggt	40560
gagaagtggc catctgcaag ctgagaagag agccctcacc aggaacttaa gtgtctggca	40620
ccttgatctt ggacttccca acctccagaa ctgtgagaaa taatttttcg ttgtttaaat	40680
cacccaaact gtagtatttt gttatggcag ccaagccaa ctaatatacc atgtaagcag	40740
gttacttaaa ttactaaat acgtaagtta cttaaaattt cccatcctgg ttctaacttt	40800
actagctatc acttttacta gctaacacat tacattttct tcaacttgc acatgctttt	40860
tttgtgagtt ttaaatgaaa ttgtttaagt actttgttta tcatgctgct gacctatagt	40920
aggcacttaa agttagtct caggaagttt ggaatggatc ttacttattt atgcaaatgg	40980
ttgactctga tggacttgtt tcctctctgg aaagggttca actctcatta gaatagtcct	41040
atgactgcag taattttgta tgttaaacct atatttttat ctgcagaatg ttaaatctgc	41100
aaacaccatc catcaaccca aaagcaaaaa ggagtgttc ctaatagtta atagttggtg	41160
ggttaatagg aaatctagaa aaaaaaagtt taataatgaa ggctatatta ataccagtc	41220
tcatttgagt gcctgtcagt aaggaaatag ttatctttca ttgttaatca atgaagacca	41280
attggcataa ttagggctct ggtgtgtttt ctcaaatgg tcttctagga cctaatttaa	41340
tatattcga gaggcttaaa gaggatccca tgtttccaaa tgtatcttag agtcctcagc	41400
tgcccaacat cccaccatta atcatgcttt gcagatgaaa aattgaaggc tccttgtctc	41460
tgaatatctg ggatatgctt ttattcctag gatgaacttc tccttctttg ccaataagga	41520
agaaaaaggg actgaggtga ttataagag cagttctagt gagtgaata tgggtcctag	41580

caaaggagga cacagctgcc ccttgtaata gtggaggga ggaaggaggc aggctggcag	41640
tactttgccc tctcaaccc caaacctat ctgtttacca cagtggacct tttttctgaa	41700
ctctgacctc attatttcat tcattatecca cataatattc atcaatgttc tccaaggctt	41760
ttagaataaa tctttaacgt ttctccaaaa gtcacaaggt ctgacacctg cttccattt	41820
tccagcttca tatcataatc ctcttttttg gcagtggcca cactgatcat cttccaggtc	41880
cacaaactca gcatttgctc attgtgaacc ccttacatca tgactgtcag cccaattgtc	41940
atttccttgg ggaggccttc cctgaaccct gggagtggat catattcccc tatcatgtgc	42000
tttcatagca ccatgaatgt ctcttgggtg gcagtcccca gcaggagaat tctgtgttta	42060
tctgtatgac tgtttcataa atgtttgtct tcctcccaat agtctgtcag cactttggga	42120
gccagttgtg ttttgcctt gattctacct ccagcacagg atgtctctta gtatttatgg	42180
aaggggacat gaaaaaagaa aaagtcact gcataagat ttaatccagt gagactgagg	42240
cctgaacatc tagctttagg gaagccagct gctagcagga cagactggta ggcactaggt	42300
gaggagaatg gaaaaacaca gggaaagagc atcattttct ttattatttt gcctctgaca	42360
gaccctcca agtaacagat tccaaagaga ttgtgaacat tctccctctg gtatggagtc	42420
tcctgtcctg tcagaaatat ggtaccaga ggccaaagct gctgcataag caagttgtca	42480
tgaaactatt ccaggacagg ttccagaagt aggtctttaa aaatgagtat taaatcta	42540
gttaccacag atacatttcc aaccacata tagacaccga atttagcaat gaaaatggat	42600
gctactctgt taaggattta ttgaaatgt tggttttctc tcttccatct gatacagatc	42660
atagctctgt ttctgtcatt agattgattt tcatgtttct caacacagac tctcagagat	42720
aagtttaatt tticagcatg gccataggaa tgatgaagtc attcctcatt aagatgaagt	42780
taagcaaat ttaataatc ttgttttagga ttctttattt acttttctac acaaaaagag	42840
ttgcaagggg aaaacaaaaa ctttaggttt gagtaacttc ctttaattcaa atatagattt	42900
aaaccacttt gtcataatat gcaaatgaac tattgctttt ttccccacag gtctgttttc	42960
aaatagataa tgagattata taaataatta ctttatataa acttaaggtt actcattatt	43020
gaaagcaatc ttcttttttt gtttctgggt tattatgggt taagagttag tctttgtttt	43080
agatacttga aaacaaagtg tgtgtgtgcg tgtgcatgtg tatgtgtgtg gatataaca	43140
tctagggagg tctgcaaat caaaaattat aatacaatgt tgtaatgtca gcacttccta	43200
ttgcatagtt ttataatggg gatataatgc tatgcattaa aatgcattac tgaaatggaa	43260
aatcaggatg tgttaaaaat gaattagtaa ttatattaag atctgaatgg gaactagcat	43320

acaatctaac ttaagttttt gaaaaataaa aaaatccaga aaataattaa tgataagtta 43380
gtttcagtat tacactgata aatatttcaa gaataagcta taaaaaatga ggtagattta 43440
ttattttaag gttcatacta aaagattata atattttattt aactttattt aatttagaat 43500
aagattactg tcatctctct aagcatttat gtaataatgt attatttact tttccattaa 43560
atattactga gataaataag gagtcgtggt gaatgaaata taatttaata agcagggttt 43620
tcttaggtga aaactagtca tgtcctgcta taaatgtata ttgagagaga agctgaatag 43680
accagctcca tgatttagtc aatgacatga cttcaggga aatgttttta tgccttattg 43740

gccatatctt ttaatacttg cattgaaaat aaaattacat cccaagatta tgagggttgt 43800
gaaattttat aattagatat ttaagtccta aattgattag cagcagtata aacatagaaa 43860
tggattttgg gttaaactctg agaactattt tcttatgcta aaatttgcag gcagatgaca 43920
ataggaaaat caaatgtttt cctggaaaat tttcaaatgg gacaaatagt cgtctttctg 43980
gaaatatgaa ataaaggag tggtagtgtt tgactataa accttttga aggcctttta 44040
atctttagct gtaattcatg ttttatcatc attgaatttt aaaaacagaa aataccttag 44100
aaataattta gtgttaccct gttgatacta ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaacag 44160

tgctcagagt cacataactt gattcagtca gagctggtgc tagatgctta gtcttctgac 44220
ttctaattca gtttgcttcc attatctact acctgctgct gactcagagc tcctcagcta 44280
tctgcaagtg gatgtgttta ttgagcattt acgatgtaca tgtactactc tcaatgcgaa 44340
ggatgtaagt gtgaatggga gcttactttc tgactcaaatt attagttttc tctctttgtg 44400
ttccaaatga aagtgtcctt ttgctttatc tgaagcagga agttgtaagt ttgcttattt 44460
tacttttgaa attttagaga attggcagtg gggcatgcc atcagaaaca catacatgca 44520
atgcatggat gcactgtgtg aatgagctct ctggaagggtg gtagattatg ggaaagaagg 44580

aagctcagaa agagagtga ccaagtcaag aggaaagaga gaagaaacag gcaagtgtgg 44640
agcagaggaa aagtaggagg gtcagtgaatc cattctgcag gtgtgtgctg agagactgga 44700
agaaggaaaa gaaccaagga agtctctgcc atgttatctt agttttgtta agggatataaa 44760
gagattgaag agggtttaac taggcatcc ttaaccctag gtaatcccta gagtccttag 44820
cagaactaat aatctaaatt acgaatgtct gtgtgtgcac acacacagaa tgcacttgct 44880
aatgtctatc attatgagta tcttctgtct tctccactac aaggaaagga agggaaatgtg 44940
acctctttc ctgattagaa gtaactaggg catagtaaca caaatggatg aattaaactg 45000

tttgaaatgg tgcactggaa tatatttatt ttggggtaaa tcatgaagaa atgaaaaagg 45060
aagagattct cttttgagaa aaagtgtgtt tctattgtc aattgagcaa ctctgtgaac 45120
attctaaaga taaagaatga ttattctgta aagtgtgtgg atttctggtg ctgtgtgaca 45180

aagttcgggtt ccttttgtct aagttagtta taataatctt taatgaaaag cagaggggtc	45240
ccctggtttg gaacaagtac ctgagtcaag agttgacaag tggaatagct gggcccagag	45300
gattctgtcg agttgacaaa gccagaacag tacatttga cagaaagttt gattttctta	45360
tactgaatgt gatgatcttg aagaacagat tttttttttt tttgcatgaa aataaatctt	45420
tattttcagt tattaccac cagtaagaga aagttagggt aagggtataa agggattgaa	45480
gaggtttcta cttttgcccc gtccttagtt tgaatagcct tccactcatc caaaatcatc	45540
tcttttgac cctcctcttt cacccttca acttcattct ctttattttc agtgtctgcc	45600
actggatgat gttcttcaca ttcaagtgtt tcctcagtea catttgattg atccaagtca	45660
ctgcaattac aagatatttg tttctgaatg tatttggggg actctgttaa ttcacttttg	45720
acaattcccc aattgtgaga tccgtacct ccatgttaca ggtccttggt cttcaggcca	45780
ctgtaatgtg aaaaacaaga tctatcactt ccactatacc tatcaaattc atgtttgccg	45840
tgagaatcaa atccatctcc ttgacceatt gcacgtccac tgccctctca acctcttcca	45900
agaccaccac gacctcaat aggtcagtea ataattgggt tatcaactga aaattcacct	45960
ccttcaacct tttcttcaag tggcttttca aatctttgtt cacaaggtgg tctcctttct	46020
ggtcttctat caattatttt ccttcaccc tgaagtgtt gatcaggtct tcttccaact	46080
tgtcttattc cttcttcttt ttttcttttt ttttcttttt tcctctaggt aagctttatt	46140
cttcgattcc tctatccagg aaggggggtg ttggttgcac ttaccctaaa tggaatgtga	46200
tgggaattgg gagcttgagt tgtttggaga aggagtgtc aatcctagca aatgtctata	46260
gctgggtgtg ggtgtccatc aattcttgag ggtttggcca tgcagactag ggaatggtea	46320
gaacagagtc attcagaggt ctccagagct ttacaatata aaggttcagg gggtatagac	46380
agtaaggaaa aaggccattt cctattttctg tccatttttg gtacagtaga cagttaaggt	46440
tttttctttt gactagcttt taaaaaatta cttaggaaat ggaaagctta taaacattca	46500
taagtgaatt gtigaattgt aacccaagt ggtttcctta cctagtcacc acttaaccag	46560
aaatattaga atacacggtt caacctgaat tcaaccaggg ggataacctg cctgttgctc	46620
aagcagtcac cagagttttt aaaaacaaaa ttaagcaaaa aagacctttc cccaaataca	46680
atcattacta cttagctttg tatgatccat tcctaagaaa gtcacattcc atttcagaaa	46740
acatgactgc ttaaggttca gttaaagtcc ttgccttcag gtgcttactt ttagttttct	46800
ttaaattaac ttctgaaatg tttatcttat gttttgtgct gcattcctga aaactgtaac	46860
ctttaaggac gtaggcctca tctttataaa ggaggaagaa aacaacaagg aggtgtctca	46920
tttgggaggg ggaaggttat gaccaatgct ggaagtcttc ctcttctta cttgttattc	46980
aacaagatgg gtctgttgtt gtcgcatgag gtatgagttg gaaatgaaag ctacaccaca	47040

cttctttacat tcatagggct tctccccagt gtgggtgttc tgggtgcacgg tgaggctcaa 47100

cttctgtctg aaggccttcc cacactcatt acacgtgtaa ggTTTTtctc cattatggat 47160

tctctgttga ataagtaggt atgagctaca tgtgaaggcc tteccacatt cattacacac 47220

aaaaggaaga tctccactgt gaattctctg gtggacaaaa aggcaagaga gctgactgaa 47280

ggTTTTccca cattcgtcgc agtcataaga tttctgtgca gtgtgaattc tctggtgcat 47340

aataagggtg gaaaaataac taaaggTTTT ccatactct tttcactcat atggcttctc 47400

accagtatgg cticactgat gtacaataag atttgactc tcgglaaatg ctttgccaca 47460

atcgttacag gcagagggct tctccccagt tgggatcctc tgggtggacaa tatggtttga 47520

gctcccagta aatattttcc aacactcatt acatttacag catTTtctgt aatgtggact 47580

ttctggtgcc aagcaagttg tgagctataa ctaaaggTTT atagttaaac ctttactgc 47640

acttaagggt ttttctaag gagggtttt tttgatgtat ggtcagattt gaactctgag 47700

tgaaggcttt cccacatttt gagcaaataa aaggTTtctg tccagtgtgg attctctgat 47760

gcacatcgag gtttgactg tgaatgaagg ctttcccaca ctcatgacat tcaaaaggTT 47820

tctccccagt gtggattctc tgatgcacaa tgaggTTtgc actctgacta aatcctttcc 47880

cacatgcact acaatgtaaa agactttcac ccaggctggg tttttggatt tttaacagtg 47940

tcagaattaa ggtgtatTTT tccccagat ttcttacatt tctgatcttc ctcttctttg 48000

aaactttcag gtaagtgaca gtcattcact atcacttata tgaaatcttt catttcactc 48060

cttattctct gcctctttaa catgTTTTct tttcacaaag cttgtcttaa ctcaggtcct 48120

taagaatcag ctttctggat tttccgaata tgatgagggg attttcagct tcttcacata 48180

tttcagTTTT tggaaccagt aactgaaggT tcttggtttc agcacccttt ctctctcttc 48240

tgattcacca gtctgacgac cctcccttgg gatctagact tccatgtttt cagagtgcac 48300

ttgttggctg ggtacctgac ctgggaagtt ttctcttctc tctctctct ttttcacctt 48360

caatggggcc cgtagggcta gggccatggc ttctctcaat tctgcagtca tctctgctta 48420

gcagggggaac gcctatagct gggagctgcc cagcagaggt caaaccccat ctaagcttta 48480

tgtttcaaaa gcttcttctt gagtttcttc ccagggccaa gatgagtact gcctatgtgg 48540

gcagctgaga ggcgcgacct gatttactg gctctgcagc aggaggctga gggaccggga 48600

cctcagcgcc tactggcacg agaacgatga cccatatcc ttctttctta agcgccagag 48660

gcggctgcat ctctcttttc ttgtcaaccg cgccacgctg gggTggcaac ggattcttgc 48720

ggtctttctg gggctccttg cgcagctagc tatttgctg ccccttggga gttggtctgg 48780

gccgcagcct gagctgccgt tcttggcccc agggccccca atgccgcccc tgccagcttg	48840
ctttttcttg ttctccgtg ccttcagcac ctcgaggggg tccgattcgt tgtcaataa	48900
ctggtccaat cggttgatga ccgcgcaact gaagccttcc tgtaagtgcc caggcatgat	48960
gattgtcctg cggcacattc ctccacggat tgcagcgggc tgcgcggagc caagagcgcc	49020
tgcttcagct catcccacaa gatcaaagag caaatTTTTT aaaatttgcc agtaaatgtc	49080
aggcaaggta aatttcaaaa tgaattTTTt acgtctctaa aatggagtta tgtttgatta	49140
tgagtttatg acgaattaaa agatagtTct agatattatt ctagaaagct tcttgTctg	49200
ggaaagagag agagtttTga aacttgagat aagaccttta ttgtctattt tattatttac	49260
tgctaacaaa ctgcattttc tcactgttca ttggaatagg tgggttcagg gaacttaaga	49320
aagcctaattg ggaagtggga aaagtaaatt atttcgtata tttttatgtg tacaacagt	49380
tgataaagga ggaagtgtag tgggtgggtg gatcatgcat attgggatag aagagatagt	49440
ataattatta acaattatac tggacatttt ggattaagtc ctccaaattt tcttatttgt	49500
gagggTaca gtcactattt acactatggT aagctgcatg caaatatctg agtaccttc	49560
tgTtctacc ttcagctggg ccagcactaa gctgaaatag cctatactta gatgttttc	49620
tgaggaagta cgtttttcct tttccctcag attcctggTg cctggTatag cacttttttg	49680
atttgcTctt gttctggcaa taggtcaact ggctctcatg gtccttaaca tttcaggtaa	49740
ataattccaa cagtTgtgac tggaaaggaat ccaaatcaac tcaaggcatc cactctatgt	49800
tcaaaatgcc atgttttgag tgattTgtcc tttggTtagt aactttcaaa aatatgagga	49860
ctggaaggaa aagatactat ttgaggaact aatggaaaag caagcagttt ttgatacact	49920
aagatattcc cttatgatac aaggagtTgt atcattgact ttctactta cctaaacatt	49980
atgctgtcag agcatgtgga taggcctagt ggTtaacaca catagaaaat tcagactgcc	50040
tagttcaatt ccagcttca tcaattgcta gctatataat ctttagtaaa ttagttaact	50100
ttcctgtgcc tcagtctggT tttcctgaag attaaatgaa tttatatTtc ttaagtgcct	50160
agaactgtag ctgactgtga acaagtactg tatgtttttg tttaaataat aaataaaatg	50220
accggattgt tcagatggaa aaacaggggt cttaggcggc ttaggatttt ctgtaaagta	50280
acagaatcat ttgatggcag aaacaacgat attatcactg tccagaaccc taatggagaa	50340
ctatagctct taaggtgat gtggggagaa atacactgat gaaagacaat caacattatt	50400
agacaagatg ggagagagtg ggaactagtc attcatttat ctaatggctt agtcagcaag	50460
taactattta atgcctactt tgggccttga cactatacca acattgtgca ggaagtgatt	50520
aaaattcata agaacttca cttaggctgg gataaacaag aggtcttttg caaaatctga	50580
tgatgagctt ttgatgttg agttgacaaa ctctgcagca ggtcagtggT ggggggaaat	50640

tatcataaaa ttccatccct taaacatctt caggaagatg attattttaa gatgccttac	50700
ttctggagat gtatgcttta cttctcttta gagaatctgg cttatgttct catgttctgg	50760
ttttatatgt aattggtcat gagcttaatt tgatccaagc atttggcaca gttaccccca	50820
gaagttaact catttgtgga ctgtataaac gctattgcac aaaaaagaag tatatatata	50880
caaatagtca taatagacca catctcggtt aatagcttta agtctagatg aaatgtttta	50940
agaaggatat tgacaaatta gagaacatta gaagcatttg ccagaatagt gacatggcaa	51000
gaaattatgc caaatagtag aaagagaatt agacgcctaa gtggaacatg gtatataacc	51060
cataagaatt tgagggttg tcatgtgtag aataagatgt tattcttggc tgcttcacgc	51120
tgaggagtgg tggatgggtg actaaggcct ataagagagc aaatataagg aagagtttct	51180
aatgctaaa gtcaatttcc aaagaaacag cctggcctct aagggaaga gcttctgtc	51240
agtagatgtg tttaggtggg gccagctgaa caagctcctg agctctgggg attagactcc	51300
atctgctgga taggaggtac aactaagtcg tctcagaggt tccctgtgtt ccaagattct	51360
gttactctgt gatttcatga ctttgatgtc acctccctta ggttgggttac gctaaataat	51420
gttaaaagtc agtgtatgcc ttaagattgg gtgaattgct atgacgcaat gatttttacc	51480
agataagcgg ctgagtctaa gaatgaaact actgtttcta agtgaaagag gtatgaaaac	51540
ctaaagataa ttttttctc tgtagataga aagaatttgt attataggtc tgtgttgga	51600
gtatagcagg gcatcaccag aattcacct aactgggtga attcacggca gtaatcagt	51660
gaatgtgtag ttgacaatg aggccttctc atttctaagt agtttctttt ttttctttc	51720
tttctttttg agacagagtc tcacactgtt gccagagct ttgccctgga actcttgag	51780
tccaatggcg tgatctctgt tccctgcagc ctctgtctcc caggttcaaa tgaaactctt	51840
gactcagatt cccgatttct aagtggagag ttatgaatgg ccaaagata atattttct	51900
ctatagatag aaataatttg tatctacgtc tgtgttggat atatagcagg gcattaccag	51960
aattcaacct aactcgggtga attcatggca gtgaacactg caatatgtgg ttaataatg	52020
aggccttatt ctttaaggcaa agctcagaaa agctgataag caaattagaa aggtctattg	52080
aaaagtgtct gtctggccgg gtgtgggtgc tcatgcctgt aatcctagca ctttgggagc	52140
ccaagttggg tggatcactt gaggtctgga gttcaaaacc agcttgcca acatggcaaa	52200
accccatctc tactaaaaat acaaaaaatt aacagggcgt ggtgtgtcac acctgtaatc	52260
ccagctactt gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac ccgggaagca gaggtttag	52320
tgagccaaga tcgtgccgca gcaactccagc ctggcgaca gaacaagact cagtctcca	52380
aaaaaacaaa caggcaacag aacaagactg agtctctcaa acaaacaaaa caaaacaaaa	52440
aaacaaaaaa aagaagagtg tctgtctgcc aacctgttc cacgaaggcc cttcttctga	52500

ttgtagaagt gcctggttta ggatggcagt gtgctctacc tgctgtctgg tgagtagtca	52560
ggattggact tctgtaagac actctgtatg agaggcttgc caataccttc agaatcaggc	52620
agaggctctt ggcgagttat ttctgaatga agcatacttg cgtgtctgtc tgatctaagc	52680
ctgggaacca cgagggaaga tactgtttta gcaacaacag caaaaaaag gcagggaact	52740
taagagagac atggatttta gtcactaaga acatgaagag gaacattttg ataatatgta	52800
ctctatttta taaaacctgt agctatagga acatatattt gcctacaata tatTTTTTTT	52860
ctTTTTTcac ccttgatttt taactatttt ctacaacagt tttctTTTT tttTTTTTT	52920
ttgcccttga tatTTTTTct tttctTTTT tttTTTTTT ttttttgaga cagagtcttg	52980
ctctgtcacc caggctggag tgcagtggig cgatctcagc tcattgcaac tccctcctcc	53040
tgggtttaag tgattctcct gcctcagcct cctgagtagt agcttggatt ataggcaccc	53100
gccaccacac ctggctaatt ttgtattttg tagtagagac ggggtttcac catgttggcc	53160
aggctggtct ggaactcctg acctcaagt atctgccac ctcagcctcc caaagtcttg	53220
agattacagg catgagccac tgtgcctggc ctgcctttga ttttaacta ttcctcatgt	53280
gaaaatttaa gtctttctat gggttaaagg gaaccggtaa agagcattgg atttatgctt	53340
gagctggaat tccctctag gtttgataat agtgaaggca tggagattt gggtttataa	53400
cagacgcaga ttgtgaagc tataaaatct gaagcctcaa ggccctcac ttgcagagac	53460
tccttcagg gtcttgaag ggacctact aatgtgtat tatggtcatt atttataaa	53520
aattgtaaaa cgtaatgtgt ttcagccatg attgttaaa attattgtct tcttccaatt	53580
caactttccc tctttgtcc ttcctttcc agtgggtgg cattaaagt gccatgcacg	53640
ttttgtatt gtaattgtgc attttttgt cttaaaaagg accccaacc aaattgtata	53700
agtttcaggc cctgaaaaca tgggtcttcc actgggtata ggaatgaaat aagtaacaat	53760
ctggaaattg cctgtgtagc agaatcagcc aaaagtcaga gtcagcaatc aaaatgttgt	53820
gacgtggtga gtgagagtaa attcgaatcc gtaatccaa cagcatttga cagtgggaaa	53880
atggggcttt ttctccctt ctttagggtt cattttaaag aagaattcca tgcaaagggt	53940
gtcatgaatt gagaaatata catcagatta tatatataat atatatttt tgtttgttg	54000
tttgttttga gacggaatct cgctctgtca cctaggctgg agtacagtgg tgcgatctcg	54060
gtcactgca agctctgect cctgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctccctagta	54120
gctgggacta caggcgcccg ccacctagcc cgctagttt ttgtatttt ttagtagaga	54180
cggggtttca cagtgttagc caggatgatc tggatctct gacctctga tccgccacc	54240

tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggt gtgacacacc atgcctggct tttttttttt	54300
tttttttttt tttagatagg agtccctctc agtcgcccag gctggagtgc agtggcgcca	54360
tctcagctta ctgcgatctc aactcactgc aacctctgct ccagggttca agtgatttcc	54420
ctgcctcagc ttcccaggta gctgggattt cagggttggtg ccacatgcc tggctaattt	54480
tttatatttt agtagagaca gggtttcacc attttgacca ggatggctctc catctcctga	54540
ccttgtgatc tgctgtctt ggcccttccaa agtgcctggga tggcagggtg gagccactgc	54600
acctggccta acctattttt aaaaatagca aattctttaa aataatgcaa attggtgatg	54660
aattatgaaa atcatgatga gaaactccta actgaagaga gaaattgttt gaaaactgta	54720
ttctcctttt cctctactac ttatgtaat tataaagcct ttctctaaag ttcctttctg	54780
acagagaaat actggccaac agaaattcaa cggaaatttg agatttttga cattcaggca	54840
atttatatgg tgtttcaggt gttactacct ctaatagtct atcaataaaa ccctgatagg	54900
ggatggctctc tcttttttgc cttctactcc atctcttctc gcacaccctt gtgattgttg	54960
ctagcattca cacttactct ctctttattt atttatattt tgagacaggg tctcactttg	55020
tcaccagggc tgtagtgcag tggcgcgatc tcagctcact gcagcctcca cctctggagc	55080
tcaagggatt cgagtagcta ggactacagg cgtgtatcac caccctggc taatttttgt	55140
attttttgta gagctggggt tttagcatgt tgcccaggct ggtctccaac acctgggatc	55200
aagcagtctg ccaccttgg cctcccaaag tctgaaatt acaggtatga gcctccattg	55260
ctgggcactt actctctttt taattatcag ctgcaaatg agaaatctgc ccaaggagcc	55320
tgagcttggg gcatacaagt tcatttcagc cccatcgggt agtttatgat tctatgagac	55380
attaaagata tattttattt ggacatgtta aaaaaaaaaac tgtatgtttc ttcacaacat	55440
ccaaagtaat tattttatgt gtgttgataa ttattattga ggaatagggt aatcatgcgt	55500
gttatcaacc atttccataa tggtagctag ttaacatgtt aggggaggga atctaactctg	55560
aaagtgatgc ccatttagtg aagccaagt atgtagcaag agttgagaac aacttataaa	55620
gggacctctt agcccatgtc cagaacattg tcattaacat aaagataggc tgccaaggga	55680
aaggacaact gtatggtcag tttaaccaga tctgaactct caaaaatcaa gcactctcat	55740
tctgttaggg tgatgtcaga gaaaataacc ttcaaaagg ttgaaaacac agttgtaaca	55800
tactgggcta tgttccaggg cttagcttgg ctgagatttt tatcttgtgc ttagaaccag	55860
cctactgttg tctctgcaga gagaacacta agtaggtact taataatact ttgctggcca	55920
gcacatagct ctgtgcagaa cgaacactaa gtaggtactt aataatgctt gcaggccagc	55980
acatggatgg atcatgttta taagtgtgta tcgtaaacac ttgaccttca ggaaattgtt	56040
tccttttttag agttttcata ctgtggacat ccttaaaaat ccagaaaaat gtatctttat	56100

ggattgacat gtgactccta catgttaagt tagaatccaa tgaaatgctg ttccttgggc	56160
taaacattca agactcatgt gtgtgggtga taattcatta actaaagata tgattcatac	56220
tttaccttat gtaggaccac aggtatccac atatccacca ttaggatatt cttcaaatct	56280
catagtttgg aagattttca gacattgtaa acagtaaatg catcagaaat aagcattttc	56340
cagaagaggg aggtatgaaa tagtgattga tcagcctgtt gcttagtcct ggaaatgtga	56400
aatcagatca atacgaaaaa gatgctttcc ttgcattctc ttccagaaat atgcagcctg	56460
ctgctctttt gtcttcagtg taatcatgct gcagtgagga gagcccagaa ctgtttttaa	56520
attcaaaagg acaattgctt tctgtcact caggtccact gaggcattgct ccaagacagg	56580
aaaaagggtc ttagcaggat ctctttgcta gagattcaat atgtgaattt tactttgaga	56640
ataaaaagtt caccaccttt taaaagggtta atcaaaagca cattgtagtg tattcttcct	56700
ttcctatgca atttctatg gaatctattt aaattctggc tgcagagcag caatattttt	56760
caaagaggca gtccttctgc caagtggctc tagaagtacc cataatctcc atgtcagaag	56820
tatggaaaat gaaagagatg aacacttcct tcagaaattg tacctttgat tcctttactt	56880
tacagccagg caggaagaat cctgagagag gcctttaccg aaagtccaat atttatgagc	56940
tacatactga caaatgaaaa atgattccca gccctgagtt gcttacccta tcaagtttgc	57000
ccattatttt caggctgttg agcattgttt gaaaaatcga tctgggagct acctgagctt	57060
atccattacc atggtcttgc tgttataaat tcacactggg ttatttctat tccctaagtt	57120
tgctctgccc tttcctacce tttaccttta tggctctcca tctggtaaat tttctctcac	57180
ccttctcgtt ctactgtcc ttctcttca cttatgaagg cttccttgtt ttcctttttc	57240
agaatttaatt gctaatttct cactgtcttc taagcattaa tacaccatc atagccttca	57300
tcataatatg ctttgtactg tagttattta tgtacttatt tgtttttccc cttctttgtt	57360
cttcagttaa atgcatgcca gatccaactt tacagatggg aaaaatgagc tctgaagttt	57420
aataacttgc ccaaggctac ccagttagaa gagttatgga cttcactctg aatatggtga	57480
cttttgttct cgtgtgttgc cttctttagt cttcttaaga aaaaccttgt cttgttttct	57540
tttctcctta ggttgactta ttctatacat tagaagtttc taaattataa tcaaactggc	57600
attccaaggt catagccata tgtaaatcag aatgcagttt tacatagatt cattattact	57660
gtgcgtggag attagaagcc agctcacaag aagacttaat ttggaaagat aaggtaacca	57720
actttacatg agtgctagcc ttctattgat ttctcacctc cattctatat tcctcctggc	57780
acttgtttta aatctgttct actgaagtcc atactctacc cctttgtctc cagccgatga	57840
tctgtttacc tgcctgaga agatttagat cagtagttct caaactttaa tatgtataaa	57900
aatcacatgc agagctcttt ctaacatagi ttctctggcc ttttccagg aattctgatt	57960

cagtaggtca gggtagggct catgagtgt ccgttctaac aagctcccag gtgatggcaa	58020
cacagctggg ctgaggacta cactttgaga acctctgatt taggcatcc tctgagatag	58080
gatgtcttct tccatacgtc ttctctggat gtttatectt cctctccttc tgtgagttag	58140
aattcagtca ttctattctc aggtctgaacc ctctcaccac aagcttttat cccatctcac	58200
ttcatctatt tcaggacctt gcttccactt gtctctcttt gcatctttta tgtcaccttc	58260
tcaattgcct ttattctcc cctgctttac taataaaact gttcctttct cagttgtact	58320
gttttagata catctaata ttgtaagcaa aattattttc tataagaatg cttgacaatt	58380
tcagattcaa ctgagttggc taggaactaa gtttctgtaa ttgggaatt gactttaga	58440
gagcaaaatt aagaaaccaa gtttaacttt ttttaatgga tgtgagtgga agagactaat	58500
gagatactac aaaagagtta acttcttaca ttctctgagt ctaatacag atagtttctc	58560
caggaattaa catagcacat ctggttact gacctgagtt tgttctctgg tgaggctttg	58620
cagtatcatc catatctcag gcaaaggat tccagcattt tgtagttaag cagttggagg	58680
aggagtaggg agaacttgtg tactttgaaa catttcacaa tgaactactt tgcattctaa	58740
tgatgttctc cttacttaag gactttgcta tgtaaagatg ctttctctt ctgataatca	58800
cttaccttt tcttctgtgt tcatatcact tcattaatcc tggttacttg taatgaatca	58860
taatcttacc cacttattct tgtgtgactc attctactt gtattctttt tttttttta	58920
atttatttat tattattata ctttaagttg tagggtacat gtgcataacg tgcaggtttg	58980
ttacatatgt atacttgtgc catgttggtg atagttgtct gtgtctgata acacattgtc	59040
aattgactat gctattttta atgtaagcct tggcaaaaag gtttacttag agaaaagctg	59100
tacatttaat tccccatgc ctgagttccc aaatttacta ataaagatta tacttagctg	59160
tcactccaca ttcatcagt agaattaaaa tgaatagaga ttatgaaata agacaacaaa	59220
aaagatataa ttataatgga ccagaatgag aaatcactac agatcaatgc aaatgacctg	59280
ccatgtcaga ttcttagatg cagtttcttt agtcagtggg ccatatttct tctcattct	59340
ttgtttttcc atcatgcctt ccaaaactaa attttaacca agaaggaaat atcatttgtc	59400
ttctgatata ggaagatcct actgagagat tatattcgta tatttcatcc atcggcctat	59460
aggtggaatt gtatttaaaa tactaataaa ggttattatt gcttatact ctaaaaatgc	59520
tccaactctc caaataagge ttatattgtt gatgatattt atcagtggct ctgaacactt	59580
gcatacata aaactctccc tcaaaattta acctaaact ctttcaggct tgtcttcac	59640
acagtgggaa ctgaggacag ctgctcatgt tttttgatag aacagctctt aacatgcttt	59700

tgctcttgcc tccactgcc caacaccagc tgcgtacaca cactccactt gctgtgtgca	59760
tgctctggct cctggctcct tttccttcag ctaagttagc ctggttttat ttggtttcat	59820
catacgaagt atctattagt aaaactttta tgaactctga ttatagtact aaactcacia	59880
taaagtaatc agaacttcat ttattaaaac actgggctga gcttattttt taatttagta	59940
tgcatacaca ttttgtaagg taggaatttt cattccctt ttatagatgg gaaaactgag	60000
gtccagggtg taggtaacat tttcaaagt aactcagaag taaatggctt agctgtaatt	60060
tgaaccaggg ttcttacaat tctaaagccc acccttttaa ctgctgtgca cacaattact	60120
gtgttcttac ttgctctctg aaatacaaca ccttattctc atttcatctg ctctttctgc	60180
cctatacact tcggtttctg ctctgtatag acctgctgtg gattgtgaca tctcaatttt	60240
ttttgtacct tggcagggtt ttgattgatg tattgggtgt ccgaactctt tagcatatat	60300
attaatatgg aagacctacc aaatatattca tctaataaggg attattttgt ctacctattt	60360
catctttctt tataatgtaa gttttagtaa ggaagaaact ataaattgct caattaggga	60420
ctccacagtg agccaagcgc atacatactt gaccagaga agtcacgcc atctttatca	60480
ccacagctaa catatgggta gtgctacca tctaccaa atgtgcatgg attattttat	60540
ttactcttta cagtaacccc ataaagtaga ttatgttgcc atcccaaggt taaaaacta	60600
gtccacgttc atcgagttac tgcataatag agttcgagcc taaccaacac caatctatcc	60660
acgcactgtt ccacacagtt aactactcca cacttctcag tggaaatctac agttccatgt	60720
atttctgatt ccttccattt ttactatct gtctctctcg ccatcttagc ctgtttctct	60780
ccttttcaat ttctgccta tgcatactg ctcaatcttc agtcttctct gccttacctt	60840
ctctttctca attttgtct cgttctgtcc taccctgcct cccactctt ctatctcat	60900
tttcttagtc ccttgtcac ctttttacct ctacatatt tctttttaaa aagtaacttc	60960
aagcttgata atagattctt caactctctt agcaatatct taccctaacc ataataaaat	61020
gataaagtgc taggtgtaaa cagaagtaga atatgaaatt gaagtgaaga atctctttac	61080
tttttctggt agaaacgtaa ataatgagtg actataacat cttggtctcc ataacttcta	61140
agtgttaaat aaaacacatt tctctttttt tatttaacac acacacatcc acacacacat	61200
aaacttgttt tatgcatgga ttgccattta ttgagcagca taattttgga aatgcaatag	61260
ctacaaaaca atttttaagt tattatcata cagtgcattt aataggctca tcaatttgct	61320
ttctttcctt tgttctatca tgtagagagt tgccttagag atcatttgtt attgatatga	61380
attatcgttg aagttttatt agtctggatg tctggttttg ggcatgttga taaatttctt	61440
ttgtccaaa tccagaagtt atggccattc agctttataa ataagacttt tttaaaaagg	61500
caaagtcata aaataaatat ttcaaagcag tgtagatat agccagctga ataaactgcc	61560

ctttctatatt aactttgaac tctaaacctc atttaaatat cctccctttt ttctctaaag	61620
aaggcaagaa aaaaaaaaa caattacagt agattctaaa ataaaatata gcaagaacat	61680
ttttgtaga gatacctcag atagaaggct gtaataattg ggcaagtatt tgcacctaac	61740
cagtagaact tagaagagaa aacgtgaaat gaactttcta gcttatggaa tgggtgtgat	61800
aggtttgcac tacttagatg ttacagagc tctagcattt acttactgaa aacttggaat	61860
ggttcatatc cctgtggttt ctacctcatt tcttcagaa ggattaggtt gtatgctgcc	61920
agagaccaca ctgactctta gtaatgggat caccaaattc tgggtcaca tttgtgcat	61980
agagagattg cactaatatc tcaaaattgt agctctgatt ataaccctgg tatagaaatc	62040
tgagctatgt tggcagtgcc atgctgtaca gtcgaatcca cctgattata tctgcatttg	62100
tgacagctgg gctggccttc attggcatac gcctctttgc tgtgccagg gctttgaatg	62160
caaatgaaa gatcagcatg atattagggg cccatgatcc atagaggtag ctccaagt	62220
aaacagtgtc tcagctttta catggccccc aatatcctgc tttattttc tggactgaag	62280
ttcctatgac agatttgttg ctttcaaaaa gtaattttgc agatttgtcc tttttaaaa	62340
gaaataaaat ttgcctcac ttectactga aagtgatatg gtagtatcca tcttataatt	62400
gcacagattc aaaaataagc cacaatatg ttagctgaag tataactgtg gactataaaa	62460
tacagatatc atagcctata atatggaggg tagtttgacg ttataaagcc atttttctgt	62520
gttttacatt atcataaaat ttaactactg aagggaagt gaaggtttta atatttaagt	62580
aagcctagca cttaaagaga aacacacata ttttccttg aaaaaggaa gttccatttt	62640
ggacactgca aatgacggtg ccagctgttg tcatagtatt tctagcatcc actgaggatt	62700
aattccaggc ccagcaaatt cactggatga gcagaaacag ccaagaagt aaacactggt	62760
gcttctgccg tggatattat aaattacgcg ggagacttct gcaaagttgg atatctagt	62820
aacgtggat tatcatgcct gagcatcatt cactttgtgg atatctgcag aaaactgaat	62880
cccgaacttg ctttctctg cctcttgcc ctcttctct gtagaggtat actcagaaaa	62940
tgtgatctca ttgaaatata aacttttcta ttaatatca ttaagtactc atacaatata	63000
agctgaggaa acagtgggtg gtataaaaca ccagcctgat gtaaagagct tactttcact	63060
gtagaggcaa gatagcataa tgaaacagag atgggtttca gaggcagggt gaccagaatt	63120
caaatctat ttcttctaag tatggccttg ggeccatcac ttaattttct gagactcagt	63180
ttccttttct ataaaaggta gatactaacc atgctacaga gttctgttga gaattagaaa	63240
tatttacaga tacttagacc actacaagat agctcttttt ctagaagagg cataccttat	63300
tatatataat ctatgaaaca gaatatggaa gatgctaaat gaaaggtaca atcagagaat	63360
gccccaggcc ctcaagaagg aaggtggaat ggatgaggaa gtcgtctgtc caagggatgg	63420

gccggagcta aggcaagata tgtgtgtggg ccttactaa ctaggcacag ggagaggga 63480

ttccagcagc aggtgtaggt ccggccaagg aattaagaca ggaacgcaag tggcgttttc 63540

caggcagaag attaggaagt tttagatcag cctggataca gagaccttga atagcaagcc 63600

gactgaggaa tgcattggaag aatgactact agctggagta aaacataaac ctcaagccct 63660

cttttctctt tcacctttcc tcttgccac atcacggaca gacagtctt gcttttcctt 63720

atactctgtt tctgtgagca attttaagaa ggcagagtgc ataattggtat tacttttatg 63780

tctgcatgtg tattgccaca tgaagcctgt agttttgctt ttcaactac tagattgtga 63840

ccttgtaatg atctggcaaa aggctgattg aatttataag agcagtaaat taatatagtg 63900

gataatagtg ggaaaaaatt agtggctaatt actggggaat gagaagatta ggaaagacat 63960

aaataaaata tgggtgggtg aaataaaact taaagtgaat atatggggaa gggactgctt 64020

atgattcacc ttacagccat gtagaaattt tgattaacag agcagtgtat ctgaggcatg 64080

ttgtaaagaa tggactgggg tctgttttca ctgtcgattc tttctgcgag tgcatttca 64140

tgaagatatt ggaggctatt tttctatagg caactggtgg tttctgctg taggcagaag 64200

tagttgaggt aatcctaggg aggtgacact gaattgggct gtggtcctac tttatgtaag 64260

gttattatac gtgaaagaaa gagtaatttt taaaagtaat taactagtgg tagattatga 64320

actaacacta gcaaagggtg attataaatc agattttctt tttactactg atttggaac 64380

aatctttgga gaaatagatt tggaatggtt aaatatcact tttgggagca cattttgcta 64440

ccacagctta acgttactct taagagaaag ctttacaat ggggcaacct tgaaagacac 64500

atttcatatg cattcaaat caagatatga ccgaaagctc tgttgccagg gtaaagggtt 64560

tgagagttaa atgggaattt ggaaaacaat actcaaaaat tgacttaaaa tgcagatgca 64620

gataagccta caagtattta aagtgtggag acatcaaaga atgtaagaaa tagtttggtat 64680

cactaacagg aatgtgtaat gggaagtcaa aatctatgct gtcaggaaaa attcatatta 64740

ttgggtagaa actctattat ttggtacatt taagataaaa tgaaaattgt gttttcaaag 64800

ggttaggcct catagtggat gagtgattgg ggcgttttct ggtttcagtg attctgtagg 64860

cagaaaacag tttttactgc caagtgtgtc agtgaagcgg gggagataga gaccttactg 64920

tgtaagtga aatctgttgc ttaagaataa agctggcatt tctgtagaat ggagaaggaa 64980

tttggtatta tcatatcatc aaaaaaaaaa aaaaactgct ctttgaagag tagatttttt 65040

aaagtctgat tatcagtatt tatttaaaac tactgcctaa gtatttaaac agtttcaggc 65100

tctgatttta ttttgttaa aaaatgaaac ctatgcctaa aaattatttt aagtagttat 65160

atggatagat gagctacaca gtttcagacc tgtgtatatg actttttaag aggtctgtgg	65220
tatccaataa taaatgatct tatgcaggga ttgacacat aatgggtcat gcattatcta	65280
taccttgta atgggatctg tatagagtga tagcagaaaa gaaagttaat tttaggatcc	65340
tttaatgcct ataaatttag agcaaaagaa gtattttctaa aagctcatct ttgtataca	65400
tatgccaat cacaagtttt accgacattt ttacacgttt taggcctgaa gtatttgatt	65460
cagctcttat ttgtcaagat acaatatgat tacattagta aaatacaaaa gggcggataa	65520
gtttttcttc ttttgcctat cttatagtca cgctgcaaag cctccatcac acttttttgg	65580
ctgaggtaga tctagatgta tagaggccaa ctaatatagt tttatataat caacataggg	65640
aagtcatttc agagactggc attgagctct tggagggag aaaatgaatc ttaaagcttc	65700
ttgggaatat cctcactgc agcagagggt atgtgctcta atggatgctc cgtaaatgct	65760
tgagagaata taagtccat aggttagcat gtacttaatt ctacctaaca tggaaacctc	65820
tccatacatt ctatagctga attatttttag gagctcaaaa ggagtaacag gaactaaagg	65880
gaacaccagc tccaagattg gatttttagg ctttcttgct agtgtaacac ttcctttcct	65940
attggactat tggcaacct atcctggcta attggaagtg attttcaggg gaaaggaaga	66000
ggtcataagt tcttgcctcc ctattttcct tcttgttggg ttttagtaac ttaccttaag	66060
acgtagtgtc atcctattca aactccta attcagaaac cgactttcat tattcaaaaa	66120
tgttgaggaa aaaaatgtct ccttgcctcc tctctgctt aaaacttctc cagtaccatc	66180
aagcgtggac agatataatg cagtggcagt atccagaaga cacaccatct atgtaacaaa	66240
ccctagaaat aaagtatggt ataatcctaa gcattcactt ggcaactgtc cttctgggaa	66300
tttgctatga gtcagccaca ggcatctctg tgtacctca agcccagctt agcacatatg	66360
ggaggataag agagaacatg tacttcttga atacatcttc tatagagtaa actaatcctt	66420
agctaagttg atgatatcct caccagaat ttaaaagttc agtagagact cttcttgaaa	66480
tgttgaaatt ttatttctgc ttattgcctt ttatagctgg gtgaaatgca gtgaagatat	66540
tacttggtac tataaaaaatg cattggttct ttttgggtgag ctacttgact atcagagcca	66600
aatacgtagg tagttggaat taaatttcca atttagcatc ccccttagaa gggatgata	66660
agctccaatg tcttgggtgt tctgtttctg agtatctgct gtctcactga ggcaacatgc	66720
tagctccat gttgttttat ttacagaca tagaactaag tgacacatct gccaattccc	66780
cctcccattt tctttgatgg aggtagattt catttgggtg agatattgct tgaaggtact	66840
tgttgttctt tcttacaagt aaacaagaaa gagagcagca aataatagct agaaggaaga	66900
tatgcccaca gcacattcag gccacttagt ctatctagta agtacttaag agtgtttcag	66960
gcacaaagca tgtactggga gacatgcaca cagaaaaagg acaagcaata gattcctttg	67020

agagtgacat ggtaggctctg aagagtgaat gtaacttttt gtctccatcc cctcagtgat 67080
 tcattaatta tttattagct atttttttcc accaggatta caatcatttt acatttgctt 67140
 gccagcctag tgggttatta atagtgggta ctctatttat ttacacattt tctattgtac 67200
 gttattcatt ctttattagt tcacccccac cctgggtcac cattcttttt tctttcgttt 67260

 gacctttcat ggctaccgta ttatcaagtg atcaggaaaa aaatgcactg gtgtcagaat 67320
 taggccaaca cagacatatg ggatggtagg ttcatttggg ttgggtagag agctgtttga 67380
 aacttgata cacatttttc aatttcaaga gggaacattt acagtaaagg aagcatgata 67440
 tccatagtct gcagtggctc aatggagggt agctcaggaa tctcagatgc atgtagctct 67500
 acaagctcc attatacaaa ttatgttgaa tatttcattt cttgcgacag attagttttg 67560
 ggccatcatg aaaaactttc ctgaagatta agtcaaactt atctatgcat gccttctttg 67620
 gatacgtaga tccacccttg acagctactc tgtctactaa ttctgtcaag taggactgag 67680

 cttttctgaa cacctctcct tttgttaaca agaaggagaa gaagaaaatt aaacactcct 67740
 ggcatctgcc tggtctgat ttagcccttg gtaaagagta ttacaaattg agatgggtgcc 67800
 agactgctcc tgtgattcat ctcttctcct gtcaagacca gttgaagcga tgcaattgga 67860
 aacctctcta gtttgtgaag agacacttta tgttgaagg aacagcataa gcagaatagt 67920
 acttaggcct tcaaagcaga gacaattgat ttctctggat tgggaacaa tctactgcaa 67980
 ttaaggtcaa acgtattatc aactaattca gtgtactagg cttcttcac atttccacg 68040
 acttgttctc ttttagaaga tggtttagca aattggagca attatttttt aaaaaaatct 68100

 tgctgcagag ttagtgataa aacacaagaa agtttaaggc tggatatagc atgtccatct 68160
 ttatcaagac gcagatccat agagagggtg gcttgctctt gggatactgg gtgaaaatcc 68220
 aggcactgtg ttgcgggagg ctgatttctg aaagttgggg catcattgtt tggcctgtga 68280
 cgtttgtgtc aggtatgtct tgtccacag aatacttttt atagctgtta aaggacagat 68340
 tgtcttcagg acaattggta cccgtgccag agtatggat attctgaaag aaaatccatt 68400
 tactctcacc tgtaatttat ccccttagtt gaaacatgat cccagtgtag gacatttact 68460
 tttcacattc catttaaatc agtgtagttt ctctctatct taatgaattt tacctcattt 68520

 ctttgtcttg caaaaaccca gggctgaatg gtaaaatttc aaaacaaatc tttcacaagg 68580
 ctggaactag acactctgtt gggtcacatg caagttatit gcagaagagg aacactttgc 68640
 atgtgaataa gagaaagcaa agcatttaca ccaatactca gtgctcttgg ggccaggagt 68700
 gaggggcctt ccatgtttgc aggacattta tttgggcctt atattctgct acagcccaa 68760
 gtcttacct catatctgcc tgggtgtcta tttttctgct taaagagtca aagactgaaa 68820
 ttcttatcag tgtttcccat tcttcttaa gttactttgg ccttcacgtg gagccacat 68880

gctgtggccc acaaagtgtg ctattcactt aaacttattt atcttaaact ttttatgaat	68940
tgtgggttgc ttttttgact ttttttgctg atcacagttt acattaatcc tgggacattt	69000
gactcttaag cgctacatga tagtactatc taatggtttc caatgttata cgaatgtctc	69060
tctttcccat ttcattccctt tctctctgtt ggttttgact tgaagctctc tggttgtttc	69120
atggcaatga ttatttagta gagtattatc tattaccaag tgtttcttgt tcagttttgc	69180
atagtttcaa tgtcttttta agcaaggatt gccaaactac aagccacctg tttttggaga	69240
tgccatttaa ttggaacact gccatacca ttcatttaca tatcatctat ggctcctttc	69300
tcactacaag ggcattgttt ggtagttaaa acacagacct tatgtacctt cacctcaaaa	69360
cctagaatat ttactatctg actctttaca gaaaaagttt gctgatctct gctttgaaga	69420
agagggaagtc atcagataca gtgccaaaga attgctggct atgaaagaga tattgcagaa	69480
ttctataatt ttcttaaaga atggaaaaca ctggaaaaga gtcacctgtt tacaggtgat	69540
ttgcatttct ataggtatca gaataatgtg tgtgcttgta ggttggggaa ggaatggcag	69600
gcctctctct gtcagtatct tcaggccctg aagtcataca atcaatggat tgcttttctt	69660
cttacttttt ccattttgcc ataattttcc caagggggag gttggaagta ggtgaatatt	69720
ttgagctaaa agagcatttg gatacttctt gatagttact ttagctcaga tattcttaga	69780
ttctctctac tgaaggccac accttctctg tgcctcagcc tggcatggtc cagcgtgcta	69840
cttaccttgg gticctgctg ctacagctta agggaatctc tttcatatgc ctagagcctt	69900
gtttactcag ttcaggctctg tgccagttga cgccaagtca aaaagcactt tagacagaag	69960
cttgctttga aagtgtctag tagtagcaaa taagtctggc ttaattcccc cttagtctg	70020
gagatctgat tggaagagta aaaggagaa agggatgatt tatttgttga ctggattgac	70080
tactttatat tagtaattat gaggcaattc taccacatt atcgattta aatctccata	70140
aaacctaca agggaggtaa tatgctttgg aaaactgaga ctacagagaaa ttaagtaaat	70200
tgcaaagtcc ttatgctata agcattatag tctcataagc aaatgtcatg agtttcttct	70260
agcttttttc tcatgctcac aaaatggttg aaggagatcc atcatgttct tagttaaaaa	70320
gaagatgcag agtaacaggc aaaaggtaaa tggacaagcc aatcaagttt attctctttc	70380
ctagatgtcc tacttgatga cttcagctta tatctcatta gtctgcatca taggattatc	70440
tctgcaaggg aacctggaaa atgtagaaat ttgtgttaag ctgggcacct tgccacctcc	70500
ttaaaaatgt gcictatagg tacagagcag gagataatca ttattaatag gcaacttacc	70560
gtctctgttt caagaggtcg ttctgggtacc tgagaagatt gacaatctct ggtctacact	70620

cttatagacc tcctttgcct tcatttaaga tgaacttgat agaataaaga ttattgttct	70680
tctctcatct cctgggtatg agacagagag gtaacagatg gaatgacttc cttctggctt	70740
ccatagcaaa ccaaagcatg tgccagtga gagtggcaac tgctacaaat acttagccaa	70800
acgtggggaa gagtgttgat gctctaagtc tcctagctat gtctaggcag caggtgtctc	70860
tgtagatcac ggcagcaatc cctttggtaa gggcatgaag agggcactcg ggactactgg	70920
attgcatcaa cttggcagag aaaaatgtag catgtactgg agctctagct gggtagggaa	70980
ttgacaagtt gaaccacaaa ttgactgctg ttcagtcagc actagctttt atcttccagt	71040
caccgttcca tgttgctctt cgttgatcat ccacaagctc caggcctggg tggcgcctgt	71100
tgtgatataa gaagggaaca gtgatgtctc caaaatgtga aactcatgt gtacagtttt	71160
catattggta aggaaatgct agaaggggaa cagctgtcag atgcctccct ctgtctttgt	71220
acatactgg ctacccatgg caaagtgtt gtgttttct tccaggcata gagccgcaaa	71280
tgtagaaaac aagcattcca gcctgcaaaa gaaaactgaa tccccctgt ttggtcactt	71340
aaggaatcaa gctcaggagg gctggacgtg ttttctgttg ctctacaata ggggttgaaa	71400
cttagttcaa ttatggtgct tagctgaagc accatgactg aacctttttt tgcgaagggg	71460
aaaggagaag attttaaaat gaaatgccac aagtgtaca tagtacctat agaggtcaca	71520
aacttggaag gcctgtggtg tcttgggaaga tcacataaat gtgtgaaaca cgccagtgc	71580
acacaggcaa gcacatgtc cttctacaga aattattgcc acagaggaat gctggttcta	71640
atctccatcc tcccttcccc tccctctgc tcctataaaa accagagggt tggaaatttg	71700
cgtgaataac tcagtttgtt agtgttgaca accagggatg acagtagctc atttgaacct	71760
tttgtccaaa tcaggaaacc gcagcccttc cttcatggca gccctgtagc tgtgccagtt	71820
gagtgtgggc tggatttcag cccttactct ctcccttagc tgagcctttg tgccagacac	71880
aagctgcccc actgtagaca gtgggctcag aagtatcag tgttacctga gcaaaagaaa	71940
acatatctat ggaccatact cagcccatag gttattatit tgcagcttct gcagctgtgg	72000
tcaaaacaaa gctctagggt cagatcacct gggtttcaat ctgggttctg cccttcaggc	72060
aatgactca gtatttctcg gcctcagcct cctctatctg taaaatgaag ataaatactt	72120
glacctacct aacagggttg ttatgaggat aaaatcaata atgtgggaca aacacttagc	72180
tctacagagg gtggcacata gcacttaatg ttatataata ccaaaatcat gtgaaaatct	72240
gattttttca gacttagaga attcacagca tatgaaatga atgggagagt gcatgtcaga	72300
cgtccatgat tattttctgc ttcttgagga aatgcttatg cctcttttgt cactgtgaag	72360
acaagagaac tcgaaatagt aagcattact tagcagctgg cctactaagg ccacaagaac	72420
aatgaagta aacactctac ttgaaccact gattttgttt gcctgcataa aacacttgca	72480

caggttgaca gctaacatcc ataacaatga catcctaaaa ccattaagaa atgattaaat	72540
taagttcatt atcatctgtt gcaaaagaca aagatgtgtg aggtacgttt tagaataact	72600
tacaatgaaa acaactaaaa agtgtggaag tttaaagtgg caagtattca gttacttgag	72660
ttcatctgct gcactgggtg attctctgga agctgggcca cagagttaat attccatctt	72720
taaagactgt aacagttgtt ttcatctaag atgcatcagg ttctgcataa aaaatttgg	72780
tgctggcact gagactgtgc taggaggagg gtattaaactt agtactgacc ataataaat	72840
ctgtggttga ctgcaaggac ttgggttgaa ataagactaa atccagtagt attgctctga	72900
taggttcaat catattcaag gtgtcaataa tgattataaa gaaatgtcaa cctgtcatac	72960
ttactttaaa atatgtccag aaaagagaat ctaagaaagt ttatttagtt ccacctgcat	73020
gtaaattagc ttttttttt atcatgacat caatgtcatt aggcctaaa tgatattaag	73080
agtgtctatg agaccccaaa gacaaagatt gtcccaaaaa ctctattct tatttgttta	73140
acatggactt ggcccagcta cttcaatct aaagcttctt tctctagagt aaggtatctc	73200
agtctttgca ctgttgacat ttggggccag ataattcttt gttcttgggg ctacctgtg	73260
cactttaaga tgtttagcag cgtctctggt ctctaccac cagatgccag tgacctctt	73320
cccctcaact catgacaacc aaaagtatct ctgacattg ctgtaatgcc acctggggag	73380
agaatcttcc tggtagaac cactactctg gactaagaaa agtagccaga tttttaaca	73440
cagaagtgtt tttctcccg ggggcaaaaa gtgccctaga gatggaagaa ttttgaaaat	73500
aagctcttcc acaactata ctgccaaaat ggtagagaa agatcgtata atccatgc	73560
ttgacaaatg atgttttgc taagcctcac agcagctttg ttcatgtatt gtgttaattg	73620
caattaaata aactagtcta gaagtgtggg tcatcatcca gccattcgt atccctctt	73680
tacagtacac gtccagactt ctttcagaat ttgcttgcc cattggtgct cacatataaa	73740
aactcagtgg gtgagagtta gggattcata gagcagagag ggacctcagc ttttcatatc	73800
tacttttctt gttttaaaag acaaggcact gaggtccaga aagtggaatt tgcagcaca	73860
attgctatga taaacctcag tgattcagcc cctcgatct tcaacaatat aggcacagaa	73920
catataacta ttactgagta aaatgtttaa aattatgttc ttatggcaat gttcaagatt	73980
ttaggcataa gtaagacaaa gcagaggcaa aataaaaaat acttttcaa ttgaaggctt	74040
aaaaaattaa ggatattctc tatgcacctt ctgctttagg atccagaaac ttatgtttgt	74100
ttgctcttta taacacatga ctgtgtaata tcagccaatt gtgactggta aatttcatt	74160
aatttgcta atcgatttta gaaattatgc ctactaaata aattatggtt ggaacttgaa	74220
aggaaaaatg gcttaataa gtgatttgtt ctttagtcag aaaaatatc tcaacttctc	74280
tctcttgaac cctcatgaag cactgccagc tccacctagt ttataattaa ggcaatggga	74340

ccaaagtcac ccgttagca caggctggcc atccctgtat ccaaatttct ttgactaatt	74400
ggagaaaacc actaatgtta cattttaaac tcaaaatgtc ttaaagtata tatatattta	74460
aaatatattt tatttttatt aatgtattaa ttataattat attttaaatt atatttataa	74520
ttatatntag atttattatt taattaaaat tataattata tttattaaaa taataattat	74580
ttttattaat tcatacatgt atataattta tgttttctcc atgtggtag ctgttgatct	74640
aaaggagaaa gagcaaggca gaaaaattat caggttcagt gtttaactga gagatgagga	74700
catcactaaa agaaaggtag agcatgttct accggtacat acaagtttg attacaaggt	74760
gtactcttgc cgcctgttat ggtatctcag ctaactttag tttgtgatta gtgggatctc	74820
tgagacaact ctccgtgggc aggtatagag ctcatcttgc ccttggcatg ttccaaatca	74880
cttcctatgc tcaaccttct gagcaataca agaaaaactt cctagtgtgg catgttatga	74940
aggttatattt atttaatttt attttattat ttattttattt attttattat ttattttttg	75000
agacggagtc tctcgctctg tcaccaggc tagagtgcag tggcgcatc ttggctcact	75060
gcaagctcct cctgacaggt tcacgccatt ctctgcctc agcctcccga gtagctggga	75120
ctacaggtgc ccaactaccac gccgagctaa tttttgtat ttttagtaga gacggggttt	75180
caccgtgtta cctagcatga tctcaatctc ctgacctcgt gatgtgcctg cctcagcctc	75240
ccaaagtgtc gggattacag gcgtgagcta ccgtgcctgg cggaaggtta ttgaaatact	75300
tcaggaaatg cctttgactt tgttttggac ttaagatgat gatttcattc agaaatgggt	75360
atagtgtcaa aatatggaat gtgctagtaa aataatcacg caattcactt aaagaaacga	75420
aaacaagaca aaacaaaata aaacttgttt gggatgggtg aaaggcatgg ggctgccgtt	75480
catcctgatt ttaaggtagag aagtggttga aagaaatgtg atatttttac ctaaaccatg	75540
gtcgactata ctttcacttt ttagcaatga tgtgaatgag gaatggcttt gaagactgtt	75600
ggtggattta acaaacattt atcaagagcc tgcgtgaggt gccaccattg taggtggtag	75660
aaattccgca ataaacaaaa cagagtcctt tcttaaattt tgtgaaggga gaccacctgt	75720
aaacaaatat acgtcatgtc atgtagagat aagtgccatg gggaaaaaca aaatagggtg	75780
agaggctagg tggagcagga tcagaccaag gaatttatat tttatataag attgtcaggg	75840
aatgcctctc taattagatg cttttttgt ttttttaat agaactgaag gaaataaaag	75900
gacgaggctt atggatatct gggggaagat gtcagaggct gttataaaag ttacaacagg	75960
aaactgatta ggactcttag ccgacttata tatgcttaga atgaaaggga ttgggataaa	76020
agaaaagagg ggagctttgg gaaagcatta aactgtggcc acagtactga ttggataaac	76080

cataacactg gagtgtctgc aagtttctaa catTTTTTTT aagiatcaga cccatagccc	76140
tagtaataag caacatggct ttttctTTTt gcatggttgt aatgaacatg gtattctttt	76200
ggagtTatcc tgcaaagctt acctactcgg gaagtaatag tttatatgca ttgcccaagt	76260
tgaatattat taatttgggt tgggaagtaa tatgaccaca ttctgactga ctataggccc	76320
tagtccagtt cacctgattt tatgcccaat ttttaatgag aaggagctt gctaggccag	76380
gcaggaagaa atggggacag tgtctaggag gaaatgcaga agagttgagt gtaggtaaat	76440
cccatctttc ctggctttac atcgcttca catccctcat atgatcttct accccagtct	76500
tcagtataag cagtattttg ttctgaagaa atgaagtctt ggccgggcac ggtggctcac	76560
acctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggcaggtaga taatgaagtc aggagattga	76620
taccatcctg gccaacatga tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attagctggg	76680
agtggTggct tgcaacctga gtcccaacta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgcttg	76740
aaccaggag gcggaggttg cagtgagccg agattgcgcc actgcactcc agtctgggaa	76800
ctgagcgaga ttctgtctca aaataaaata aaataaaata aaatgaaata aaagtaaagg	76860
tatgaagtct tttccaagct aaggcaagaa tgcTgaaacc tcaatcatag cacttttcca	76920
aaagagtctt accttatatt ctgaatctct tccttatctc aagaggggct tctttctctt	76980
taaatgtgaa aagaagagag gcatcagcta gccctattag cccagggcta agaattgctc	77040
cagatttttg aatgcttaaa ccttaaaacta ggtcacatgt accagtggaa agtggctccc	77100
ctgttttcaa ggacagtcag attttaacta cctgcctctt aggccttgccc tgtctttggg	77160
gttgttaaat atgcatgttg ggagctgttg actgtttttt tttttttttt ttttttttgt	77220
cttataattt acitttatTTt taaatctatt atactttgaa ctgttgactg ttaaagaaag	77280
cagtactggc ttaggatcag cagagaatat gcttgaattc tatttcttaa actgaggaga	77340
atttctgttt gagcccagtc caagtcatta cttgagcaat tttttgtaca ttttgcttgc	77400
ttaagtgttt ttttttcttt ttgcttttac aagtaatttt ttttaaggta tcatacactc	77460
agcaaacatt ttttgagcac gtacacaatg cccagccctg tgccatgcat gttcgaaaaa	77520
aaaaaaaggt aacatttat ctgtgcttgt ggaattaata catttgtag aaggataaga	77580
cttcaatcaa taaagcaatc caagaaggaa caagtacaaa gcctggtagg agacattagc	77640
tcagtggaaa gagtccactg aggtaggtag acttgggttt gagtCagagc ttagactcta	77700
aacaagagtg tgcttttgtg agattttgct tatcctgtgt gggcctcagc ttcctcttct	77760
gtaaaatggg ataatagtac ctattacatt gtcacattgt attgctgtga tgacttgata	77820
atatttatat acaaagcaac cagtataata catgctcata gtaagcactt attatattat	77880
tattatttat tggacaaata attagatctg ggttataatc ttgattctac aattatttag	77940

tttcggtaaa tcacttaact ttatcatacc gttcatgcgt attacctata gagagaaggg	78000
aacagagggt ctacaattta tctcccaaat tccatggat tttgaaaca aatgtattaa	78060
ataagtcttt gatgtatgct tctccttctt gttagtata ttaacaataa caataaaaat	78120
caatatattat ttaggacttg ctatggagcc acgagtcgtg gtgggttctt gacattatgt	78180
tatttactcc atgctgcata ctcatgaga cagataacct tgtcttggtt cctagatcct	78240
aggccatatt ttatccagtt taatatcttct gaaatcagaa tgtattatat agttaataaa	78300
tatatattaat gtggaaattt tttcccaaaa gccctttcta agtgagatgg accctctttt	78360
aattgaggat gtcttccaag ggaaataaat attttttcta tatttctgat ggtacagttg	78420
aggcatagag aggataattt acgtcaccaa gattaatgaa gtaacaaaag caaatitag	78480
acttgaactt aggtttgttt tatttaacaa tactcacctt accaacttct tgggagcaaa	78540
aaacttaaaa gtttctgaca tatattcatt aattctttcc atttttata gcaaaatata	78600
tttgatctat cactagaatg aatgatagat tgactattta ttaactttta acaggaatat	78660
attttagtcc ctctagcctg actttatagg ctatgtactc agcacatgaa aatatatagt	78720
agcctcaatt taatgttgat gtttatttga tgttgacgtc actagtaca ctggtcaagt	78780
gtatcctttt agataagatc ctattagaat tatatatcc ctgtagaaat ttaccttga	78840
ccatagtaca ttaatatgca gatttttctc agactttcaa aatcctgaaa gtctgggtca	78900
ttacaagaaa acaaggatgt ggtcataaac agttgattat taagcaaatt cattgaaaat	78960
taacagcagt attctttgac ctactcttc atagccaaac tgctaattctt gggtaaatat	79020
aagattatat tactaatcca ttgacattta gcagaaatta gttatcaaat gggccagttg	79080
ttactgttgg aaacttatga aaatacatia aaattcttcc catttctgt atgtttcttt	79140
ctctgacaca gaatcttaga gccctttatt aggctgggag aacttccaa ataactaat	79200
gactagttag ataattgtct atgatatcaa atcagctttg ttgtcaaat gattacagtt	79260
tcagggtcac agttaataga aaaatattta agtgaagggt accattctcg ttgtaagtat	79320
cctttgattc aagaagtga acttttattg aaaaaactgt ttgcagagct ggttcctga	79380
tggaccttcc tgaagttttt aaaattaaga aatcctatct ctacttttaa caagacagga	79440
atgttagcat attcaccag actaaatgaa tgagtgaatg atcacattac acatgcttag	79500
gatttgattt ctttctctg gtgttccaat agactagcag cttcaggact gaagtgtgat	79560
tgtaaaatta cacatggtgg aattcaaat ggtgtacatc agtcagggtcc tggcaagaca	79620
cacaatctaa ctcaagatt tcaagagact ttaagggaaa tgtacaaaag tatgggtaga	79680
attaaagtaa ctagcaagga atgctgaggc acccaggccc tagctgctat gagaagctgt	79740
tatctcctct gggcctggag ctgcagaaga aggaaactgt agtcctgaga gagctggagt	79800

catggaggag gggttctgtg acagaagctc gagttctgga gagacatagg ctaggccaga	79860
gcatagggga agacatccct gacctctccg tcaaccttct aatcgccgtt gttcaaacc	79920
agtaggaagt tagccagcat tgagcctgta gaggcagccc acagcagtcg gcctcctgag	79980
tcagagcag aggaagacct ggagtggata tgccatagga ggaggaccaa atagagagta	80040
actagaccag atgggaaatg ctattttaga cctcatacac tgccaaaaaa gaatggcata	80100
ttcaaggaac gcagggcctt gacctcattt gatcttggat ttgcatccat tttgtgatac	80160
tttgttccaa atacccttgt aagcatctga cagcagccag gagaattgct ggtcagttca	80220
gcctgtccca gcttcacgc tgaggtaaat atgtgtttta ggagccgaga gggctggtct	80280
gatagtcac caaaggggga ctttcccaaa ggtacatatg tgtttaagga gcagagaggc	80340
tggctgata gctcacaaa gggggacttt ccagggaaa ataaagagaa aattcattga	80400
gaatctgtcc agaaaggaca gtaagtaggc atgaaatgat agtagtaagg aagcatggag	80460
gaggcaggtg cataaaatg atttctgatg tttttgagc tatgtgataa cgttctgac	80520
cacactctta ccagcctcta caatcttctg gaggttcat tggagagcag gatttgtata	80580
ctgtttatta caaatagtgt ctgaagacct aagagatgat tactgtcagc ataagtggag	80640
atattacaca ttgcacctat ctccagcag gaagtttgtt tgtttgttg tttgtttgtt	80700
ttagacagag tctagtctg tcaaccaggc tggattgcag tggtcgac tcggctcact	80760
gtaaactgcg cctcccggtt tcatgccatt ctctgcctc agcctccaa ataactggga	80820
ctacaggcgc ctgccaccac gcccggttaa tttttatat tttttagtag agacggggtt	80880
tcactgtgtt aaccaggatg gttttgatct cctgacctc tgatctgcc ggttctgcct	80940
cccaaattgg tgggattaca ggcgtgagcc actgcgccg gcaggaagtt tgtgtttaat	81000
gtccctgttg tttaccaat gtaaaagaaa atggatattt ttaaaagaaa agaaaaaaga	81060
tatcacactg tgtgatgaaa tttgtatcta tgggtggtca tttgtactt ggtaaataat	81120
taaagtctgt actggttaac tttcctttag cagctgacaa caaataaaca tccttacctc	81180
ccaccttata cactttactc catggttcat tgcagtatt atttgtact tctcttgctt	81240
catcatacta ttgcctggca aaattccaac ccagatttaa tcctgcttc catctatacg	81300
ctgcctacac ctgagagctc aatgttactg ttgaaaatgc acactgtggt ggcttgttc	81360
agttttaatg catgggccgt aacctcactg agccatttat tagtaatgac tggtaactcc	81420
tccatatttc tciaatccac tcactttcgt agtctcctgg acaactatgt tatagtcct	81480
ctctcctcaa gccttcaaca attatttctc ataccctatc tctgtgcaaa taacctttt	81540

tcctatttca ctgcaaaaag cccagaagta atcaaaagtg aatctacatg ctcccaccac	81600
cacatctact cctcccagtc tcagtgacca tatggtttgc ctgccttctg ttaacagaga	81660
gcttctatct ccacctgaca ctttatttcc ctcttgcata ttcagggaaca ttagctcagc	81720
aattttcttt ctttctcctt tcttgtattt tttattttct ccttccacca gatcattgca	81780
actgccatat aaacacactg aaatatccct gatcgtatct ttaaaaatga cacacacttg	81840
ttaatcctgt gccttccctc agctactacc acatttttct gtccctatct ttaacaaaac	81900
ttactgggag agttttctat actctattga ttatgatggg acggcagatg gaaactgctt	81960
ggctgctgtg acaatggctc accctatccc agttgctaca tctagtagca gatcctcaat	82020
tcttatcttc ttgacccat ttgatcacc cttcttcttt acttggcttc cagcacta	82080
cactttcttg atcttctca cactcacag gtccctcttg tcagctccct ctgctctttt	82140
tgctccttac cccaactctt gttagaatga cttagaagc acaggcctca cacctatctt	82200
ttttgtaca ccttacctc tattagcact cctgtccta ttttaggaat ccaggcttta	82260
atgctaacag ttacaaatta agccacaagc ttgttaagta ttgcctgtg ctctagctgc	82320
tagtgggttt ttggaaaac aatattgat aggcatttga atacatttgc tcttgtggct	82380
ttaacaatg tctgtaaaat aaaaacttaa gaatttacct cctctgaatt ctagacattt	82440
ctattcaact acgtagatgg catttccact tgcattgcct aaaggccctc aaccttatct	82500
gtactgagtt gatcaccca ctaactgcct catccgtcaa ttatcccat tgcagttggt	82560
gacattccat catttgggtg cttcggttaa aaaatgttgg agttccccct tgactccctt	82620
ctttctctca tttcctaag ccaattcttt ggcaaatagt aaccatttct catgttttcc	82680
cctgtactg tcttgggtca agccaccatc ctcatcact tggattattg caaaggcctt	82740
tacctatctt atctgctttt atatttctc atttttctcc ctccacctct atattttgt	82800
ctcagcacat tatatcatct catgcgtcta ctcaaagcct tctaagcct tcccttttca	82860
taatggcctg taaggccctt tgtgatatgg ttccctgaaa tcttgcatt catttgggca	82920
gatgtttctg ttacaacact atttatgtgt tctgtaaaac cttttgttac acaagatgta	82980
ctttgaaaaa taacagggtt tatggtaaaa ttacgattgg aatagagcac tcatactta	83040
tacaacataa aaaactatag tactaaccaa agcaataata gataccttgg gagataacag	83100
gcaggcagcg agctcagatt gactgtaggc aattcgagga atattaaaaa tgcataaaaa	83160
cagtagcatg gacatgtga ctggggagct gagatgagcg agatgaatgg cgctctgagc	83220
cagaggcct accactaagg tggcataggg aagaagtca gcctgcattg agcagatagc	83280
tttgcctggt gggagaggac atatttcttg ggagacacct ctgggtgcag gcaactcatct	83340
ttagttccct taagagagct gaaatcactg cagtctgtgc agcagccaac ttcagggatt	83400

tttccctttcc tgataagggtt ataattctgt tcttgctatt cttgctctc ttgcctaaga	83460
aaaatcttgt ttccatgta taccaatatt atcccactat ttaccaatag catatgagct	83520
gcttgctgtc acagaaacac atgccgtaat atgctgtaat agaacagact gtaatccttg	83580
ggtcaccttt gciatttccc atgtgtcagg tgagcaccca ccttgtagt tttgctactg	83640
gtcttttctt accgtgaata ctctccctcc agaaatcttc atagatttct tcatctatgt	83700
cagatcttta tttaaaaata ttttcatag ttgaacctc tctacctagc tgatttaaaa	83760
gaacaccacc accccaacaa cattctctac ttacatcat agtttaattt tctccgtagt	83820
atttatctc tgatatatta tattactcat gtattggctg aaccacatcc ataaatatta	83880
agatccgtga gggcaagact tgtgggtttt taaacttgtt tcttctctt gttttctct	83940
attatatctt cagtgtctgg aacaaggctc agcacatca aggcatttac taaatgttga	84000
gtgaatgaat gaattaagct caaactccat tacagtcctc tgggtttttt ttttttttt	84060
ttttttttt tttttgggg ggggggtgta tgtattttgt tttttgttt gttttctgtt	84120
tttgtgagct gtcactggc tttttttgt tgtttttgt agataataat ttgtcttct	84180
ttatttactg actttgtttt tatgtcttcc ttaggatgca tcagagtctc atgctgttca	84240
cactatactt ggggatattc agacatttaa agtcttaata tttcagcaat acattaaaac	84300
ttctggcctg gaaaaaact gtgatacagg ttgaatttat ctttttgac cctctgtca	84360
tcataaccac tccctgtcc ctctgttct aggaatccaa gctcttatgc taacaattaa	84420
aaattaagtc cacagactgc aggtaaacc tatgcttgag ctactggtgg gttgctggaa	84480
aattaatatt tgatggaaat ttgaattaat tgtctcttta cccccctac caatccctgt	84540
glatggtcaa aaaataggac attccaatac tccagggtga tggccacagt gctgaggtta	84600
taaaggagca ggaagatggt aatgaactcc ctctggtact ggacaagggt ggtgatgaaa	84660
acaatgcgag acgatggact caggggttct caaggcagag aatggtgagg ggatccagga	84720
atccacatat tcaaagacac aaagaagtac agatttctga tgtgttcagg gaatggcaac	84780
tcattagaca tgggggcgtt ggggcacagg gtaggcagag aagagagcag taggtgtata	84840
tgacatgaag attttggaat cgatccaact atacagctat caaaggtttt tgggtgataca	84900
accagattcg tcttctcact cttacctct ctccactgat cctctctgg cttttccaaa	84960
ctgtcaacta taaggctgtg tgaccagaga gcatgccctt ggccacagta ctcatgag	85020
tgctgacat atatatagag agaaaatctt cttgtttatg tgtctgaaca aactattaat	85080
attcatttct gcattttctt tacagcaata cttacctgt cttcaaatcc tttagggcc	85140
tgcacctgac tatcaggtcg cccattggaa actaacttta cagactgttc attgattact	85200
ataatggcat gagliaacct tcagliaactt ttttttttt ttaactagaa ttgaaagctt	85260

tgatccattc tctttttctg gtgtcatttc ccttctgcc a ggtctgattc atggtgcaac	85320
ttttggtggc atcaccccca actccagcaa catttttgtc caccctgagg ttattacttt	85380
gatgtcctga acttatggct ctgggggata ttttttttaa gggatcagag agataaggtt	85440
gaattagaga gattcttaga agtttatgat taaaacactg tcccctctga tctgagtccc	85500
agctctgcc a ttgacagggt gtatatcatt agcaagctcc ttcacatttc tgaatctcac	85560
ttgattgagc aaaatttaga tctcaaagac tactggagat gtgatgcttt cacacaaaga	85620
aatctacctc ttgggtgaaa tttcaattgt ttaggagcaa ttatttgaa gaaaagtgcc	85680
ctctcacctt cttaaatcat ctctagggc tataatagga aatatgcagc ttttgctgag	85740
aacccaaatg acattgtgga ttatccagct ctagtcttct ctctccata tagaggtcgg	85800
ttatctttcc cacttcagca gcccaactca gggccatgga gaggaatag atgagatgaa	85860
gcttaaatat gtcacattag ttatttctta gcagctctga taaaagcttt agcaggggcc	85920
gggcgcagta gtgcacgcct gtaattccag cactttggga ggccgaggca gcggatcacc	85980
taaggagtgc gagaccgcct gaccaacatg gagaaacctt gtcttacta aaaatacaaa	86040
attaaccagg tgtggtggca catgcctgta atcccagcta ctcaggatgc cgaggcagga	86100
gaatcacttg aactcaggag gtggaggctg cggtagacca agatcatgcc attgcactcc	86160
agtctgggca acgagagcaa aactctgtct caaaaaaaaa aaaaaaagaa aagaaaaaaa	86220
aggttcagca gggtagaggtt aaaacttgat taaagaggtc tgaggattat ctgtgatgtt	86280
aactcatgta tgttgccctc ctctcttccc ttctttgttc tagggattag ttgactttgt	86340
tctagggatt agttgttcta ggaatttcta gggattagtt gactgcaaac attaatgggt	86400
taaatataaa aaatcttttc tatctgaag gtccctgaaa aaaatgattt tattacttac	86460
cggaaaaaaa aaataaaaac aagtttactt caccagaat ttatttattt tttcttctag	86520
taaaaatgag caacttcttt aaccagaact gaccttgaag acaaatggct aaaataaaac	86580
atttgctgaa ttcactgggc gcactttaca agtaattttt ggattctgca ttgactgcct	86640
acaagtgcct tctgggtaca agtccacaga caagatttgt tctgcaaac ttccatgacc	86700
aaggtcacct ctttgattg gcagaccag ggagtccatg ttgggaagat aaattcacac	86760
ttcatccctt gttgagatct ccagccttgc tcctctgata actaaccagg tctttcttct	86820
gtcttattat aatttatgac ttttgaaaag tgaattatat ctgggggttac tcaaactctc	86880
agctatctat aaccatatac agaaatgggt ctgattctt taaaaaaaaag aagctattca	86940
gtgatattgg gatactctat aaccaatata aatggataat tcagcacacc aggtgctggg	87000

gttgagaaat agaggtgaac aattgaggca gggccaaata aagattggag gcaaagacag	87060
tgactagatg gggatctctg ataaggtaat gcacaggcct gtccttggaa ttctgccaca	87120
gtggggacat tagtgggagc ctgtagtcat tgcagggtga gaggaggata gaaagaaaag	87180
attgtgtgaa ggicagtga aggtcccca tttcactggt aagagaacta tgtatgcaag	87240
ttttcctgtg tttagtctca cacatgtttg gacctttaag aactgatcac gtaatgcatt	87300
tccttgacag tttttggcat ctacagacgag gaagagtgat gggcgacagg tgatgtgac	87360
aactattaat aagatctgaa agcaaacagt ctcatgaaag gtggccagga gagggcagtc	87420
accttttttc aagagtacag actgaatttg caaagagtac ttaggctaca aggctataaa	87480
gcatgatgca ggcttaagta aaatgcagtg tcttgagcat agtagaatct tagtgtatgt	87540
ttgctaaaca taccttagct gctgcttttc ccagagctc atcagagttc catagaaacc	87600
tggctccctc cagaaaacca aagaatgact ctaaagaaaa gtgattgcaa atccagaaag	87660
cagctttgcc ttattggttg gtaacagcag ggttttcttt ccctttagt ttattttggc	87720
ttaggctagt gtctctttca tgaagacagc tactatttac aattgttgtt aacatgtttt	87780
tccttttcat ctccaatat actctcttcc tgcattaaa ctacgtcaat ttactaatgg	87840
aatctgcttt ataagctgct gcattttctt tttccacaga tgggattaaa gccattatgt	87900
tctatgtcat ccaaatagtg ttagcttcta ggcaccaagg tgttgttcca gaggaagga	87960
gaataatggt ggacacaggc aggtcgaggg ctaaccta atgattcatgc atttagtggt	88020
aatccta ataaagatccca gttttatttt gttggattta gtctgtaacc tgctggaaat	88080
cattcttgaa ttaacactgg gtggttataa aagcagtaag ccaaggagtt tgcacttttt	88140
tcagctgtag ctgtttattt agctggagaa aatttagtgg gtggtccaac cttcataacc	88200
aggaagaata gaatagaggt gtaaaggcct tggtggaagg agggcagtag caacctttcc	88260
atttcttcag ttttatcaca gcttataaaa ttagttcatt aggtatgttg atctttagg	88320
agctagtatt ttaacatttg ccccatgaag ttgttttagtt taaatctaag aataaaccca	88380
ctgaaaacta ttctaattc acaaaatgaa taagaaataa tagatgttaa tagaaacaaa	88440
gacttcattt ggtttgttt tagagggggc acagaggatg tagtaatata ataagttaga	88500
tttttgttgt ttctttgtc ttgttcttt gtagtcatta ttatctctaa ttggtatttg	88560
ttcttgagtt ttctcagct gcttcacat gggagagata aaagtctcaa agctggtgta	88620
caaaaacct taataaattg cccttaatt agccaccttg atttcacct ttaaagcagt	88680
ttagtgaagt gagagtttgt tagatttttc tcaagcatag cagaaattaa gattaacttc	88740
ttaggtgtca ttgctacttg cctacttaaa ccagttcatc ttatcataa atatttaagc	88800
caaaaatcac attagaggca atatggcaca gtgactgtgg actccggagt caggtgagct	88860

ggttgaaatc ctggcttggc tacttcccag ctatgtgacc ctgggcttca gggttccctt	88920
ttgcaacatg acatgattgc tgagcttctc cttagggttg tgtatgactc caataagata	88980
atacatgaaa agagctgaaa gcagtatctg accctggaga gaaagtaggg aagagacaat	89040
gaaggaagga ggaaagagga caaggaagtg ggagatagaa agaaaattca agaaggaaag	89100
tggaagaatc tcaaatagaa aattaatttt cagtttttcc tgagaagaga tatatagaca	89160
tgttcatgtg gctttggaga gccttggagc ccatcagcaa gaggtttgga aattacattg	89220
aaacagaagt gtagacctat gtgacttatg tcctggccag ttgcctcatg tcctctgtgg	89280
tcagattgat ctctattggc actgtcaaag gatTTTTTat ggacagctgg ttggggtaaa	89340
ctttgaaacc tgattgtttg cacttgagtg ccagaatgtg taattattta ctggtgttca	89400
ctaaggatgt cactgtagct ttttaggggg agaaagaact taagtttaaa atttgagggc	89460
atctttttca gtctgcctgc cctggtgttt gttataacac ttagtttggc atgtaacagc	89520
tgaacctact ggtaaatca ttaagcattt attattttta aactcatctt ctcaaagcga	89580
aaaataacta tcatgttgaa gttctttcct ctaagaatga catttactgt gagttttata	89640
ccaatggact aattgaaggg ttgagaaaaat aaattttgga aagacaacaa taacttcaga	89700
attttccttg gatggaggtt ttctttttta aacctgaact gagctttatc aaaacagtaa	89760
ctgaactttg aaatgaaaca agagtgtga gttgaaagct ccaggaaggc agggatgtgt	89820
ctgcgttgtt tatgactata acctctgggc ctaaatcagt acctagccca tagtaagcac	89880
tcagtaaatg ctgaatgaat gagtacggtt ttaaaattag catgactgtt ccttggaaaa	89940
aaaataagtc aaaagggaat agcatgcata tgtaactaaa tgtttgaaat ctcatcactt	90000
ttttaagtc aggacctgtt tttttctgct ccaattaaag aagaaaattg taatgtaaaa	90060
gaagcataaa gtgaaatatt tggatattat ttgttttgac atctgcaata aatttaaaat	90120
aaatttgtaa atcttattgt attgaaattg tatgagtttc ttaagtggta ttattcattc	90180
agacttaag tgaggttagg ttgctgtcat tcatagtga catttttttt tcattattaa	90240
aacaacaggt cgtctgggtg ttgtcttgta ttacagaagc ttgcgtgttt tctcttgatg	90300
ctgtgccgtt tctattgccca ttgaggggtc taaggaccaa atgaggtctt attccctttc	90360
tgatatattc ttttggccag tttagaatat gccaggcca ttcacatgac taactggctc	90420
agttctgtca gttccctcgt cttctcatat tagattgtta tccatgagct tgaagtttag	90480
acataaaaaa gaatggttat aattctcttc cttcactccc cctcttccct ttttttctt	90540
aaagtggcc ttttgaattc attattctaa taattaatat tataattat tatataatat	90600
agtatatatt cataataatg attaatgata gtattaataa ttgtgtgtgt gtgggcggat	90660
actcatacag aggaaaacaa tgagattgat tgggtgaaat tacattaatt tcataacctc	90720

ttattaaaag agtttgtgtg tgtgttgttg cttgtttgtt cccittgcaa ctcaaataac	90780
atggtcttct tgaggtgcag ggaaaacata tgcttaggaa acagagcctc cttttccct	90840
tttggtaga agacatatgc aaaaagaatg aaggaaactca ttgtctctag ccagggcgct	90900
gtaaaaatag tactggtaga gaaaaagctc taagagaagt aaaagtttat agtgcttct	90960
cctggcagag ttaacctcat cttcatcagc ttttccctg cctcagagag gcagttttgg	91020
aatgacaaa gcagagtgcg caagctctct gttcagagtt agctagcgtt tggatcactg	91080
tctctctctg ccacagtatg agtggaaatg tgcattgacca tttctgactt ctacattgag	91140
cacactggc ctagatgaat aaatcctcct tgaagaagggt ggggcatttt ggcattcaca	91200
agaaaccaag ttgatatctg atcctccac tggagaaatg tggcaaagt agaaagactc	91260
actctttggg actctgaaaa tataaacaca aataaaaatt caagctgaag aagtcacttg	91320
aagtaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagt gttaaactct gttagtcatg tgactttttc	91380
ttggcattca aggagccagg aggctcttgi ggtctaactt ggaaagagtc gctaactcgt	91440
gtgtcacctt ggcaaattgg ttgatctcct tgtgtctggag tgtttagtcc agctgtgga	91500
tgggatgaaa gcaagacctc actgaaacca gatgtgtct cttgaaaaag atttcagcaa	91560
taaataatat catataact ttgttcctgg cggcaaatac tgaactgtta taaccctctg	91620
ttttcacttg cttctaaatt tctgaaaata tctccttgg gcttgaattt ttccatgctt	91680
ttcttcagcc caaaactttt tggaaagttt gaccaaatt tcacttagct gtttttctg	91740
aattatggga gaataaaggc attgcattgt ttttcagctc ataaattcta atttttcca	91800
ttatactca gaaaaatagc tgagctgcta cttttaagt gtttagaact agtaaaagaa	91860
tcttggtagt gtaaagaata ctggcagaag acaaatftaa gtctctcagt atttcttct	91920
aactctaaac atgacccac acaaccagga cacacataaa aagctctggt atagttttat	91980
agatgaccaa agagaagatt ctgcaaattc tctcagtaac tcatcccaag ttaccaagag	92040
gcaactttag ctaccatcag ttgcaccttt cttaaccact tgctctatgt ctgtggatct	92100
gatttctaaa aagatgtcat gggtatatgc tggcattaat tgacccttg tctatatattt	92160
aattgaagtt gaccatttct tttaggtagc cttcatgtgt gatgacctca gtcacatctg	92220
ctgacctagt agactgaaaa ctctttaca gcaaggccta cgtctgtctc cctcaccatt	92280
gactctgcag tgctcagcag ggtatcacgc atgtagtata aactgattat tgaatcaatt	92340
aatgacat aagtacaatt gtttttactg cagttttttc attgatttgt ccactaagat	92400
atgcatgcat gtgttgagtg agtatcactg agtctctact ttatgccagg tattggtatg	92460

aatgttgtga atattttcttt gctttgatgg gtgacacaga agtttggggg gattaattaa	92520
ttatacacia caaaataatt atattatttg aatacaatta ctatgcctat agttggaata	92580
ttagtccaat ctagccaaaa ccaatcccag ggaatttate acttactgag catccatgat	92640
gtgcctggcc ctgtgttagg tactgataag agatcaatta gaccagttaa tgcagaaaga	92700
cacacatagg ttaacagtgg caagacaaat cctaaagtac ctattataca agggaaacta	92760
taataaagag ccaggtgagt tgaaagcagg agaggatatca ttgtaccaca agatacctcg	92820
tgatcttgtg taaatccctt gaacaatcag aaaaagcgtt atggcatagc tttatggtca	92880
tagatctcat ggggacaggc agttcattgc aattcctttt atagccgcat ccttcactct	92940
ttaaccttgc actgtatgcc attcattctc tctgtgcttt cagccttggt caaatgtctc	93000
aggactggaa aataaactgg aatgacactc aggcacttga tatcaagatt actagggtca	93060
tgattgtatg tataagacce caagacctct tgatggtttt acaagcatgg gtactttttt	93120
tgtacctatg ttttcttctt ttgcccgaag ttcaagagta tgttacagca gcagtataag	93180
catacacaat caaaggtgat tgaagtgagg aagattggct caatgagctc cagccacttc	93240
gactctcctt ctagtcccta acccaccaaa ctaattgtcc ccttgccctgg aatgtttcac	93300
cctcagattt tggcatagca ggcttctttt tgcattcag atctcagctc aactgcaaga	93360
ctttctctga cctaaagtta catatgagtc accccttctg gtctccgttg ctgtctatca	93420
catcacctac tgtgcttctt ttatagcatt tatctccacc taattgtgtc cttctcagtg	93480
tttttcttta aactttttat tgtcagtttt ctttcactag atgtcagttc catgaagtag	93540
gaaaccttta ccaccggtct tgagtgtctt ggaaagtgtg tgtgtgcaat aggtgtctca	93600
taatgtttac gaaatgatca gctggatgtg catatggcaa gtggcaagaa gccaaaggaa	93660
taggtcaaaa gtctatttgt gctccttgcc tgaacaaaac ctcttgcaag aatcataggc	93720
tgttcttgag ggtgcctttg ccttggattc agcccaaaat tctctattt gttttgtgtg	93780
agagttttcc tccatacac agcaatgggc actaagaatg catatatcca gacttttcaa	93840
gttacaggat ggcatctcag atacagtctt cctttggtct atatactatg aagtcataat	93900
tgcttaagcc agtgtctttt tcaggattta ctccgtactt cttattcgag gcctttcagg	93960
tggccactgc cctggcttcc agatataatt tagaatttag cttcggattt gtaaagctat	94020
tcattgttga gatcttctct gaaacatttc tgtcacgttt tggaaagctt tacattttct	94080
tttgctaagc attttcatct gccaaagagc tcacttactt aaaaagcaga tcactgaagc	94140
cacacttggc acatattact ttggcttatt ttctttcgat tttttttgc ttttctggga	94200
taacttattt atgaagaaag agagaacgct gactttttta tttagaagag aggatattac	94260
ttgcgttgag agttctagtt atataaaatg tatttatcta agttgttaac tatatcaaaa	94320

atggagcagt caatgtttgg aaatagttcg gggtgaaaag attttagcgt gttcacatat	94380
tctcttagct gtttttaaat aattttgcaa agcttatttg catttccaa attaacaatt	94440
ttgaccaaca ggaaaagcta aagtgttgg ttttctcagc tcaacttttt gggtgtaatt	94500
aatttataag caggatttta tgaagggaga acagatagga ctttctaca aagtcctga	94560
gccaaataaa caccctattg ttccatagtt ttgtattgca cataggaaaa catccatccc	94620
tatcattttt ctattaaagg gacacagatt accagatttg taattttaaa aaaggccatt	94680
tgttgattga gccactttgc gtataaaggg tggatatgt tgcctgcaa atttctgtca	94740
acacaagaag aaaaatcata tatcaaaaaa aattttttct catatcatgt aagaaattta	94800
tgcattttag taigtaccag aagaaatggc ataggcattt tctgttttta gcagtctatt	94860
gaaatttctt gattaaagac attttctatt tgaaggtaa aatgaccata taaatacaga	94920
ttaattcagt tttaatagat gcatttctt gtcatttacc acttctctcc ctcaacatca	94980
gctgcagtga tcaacatata tttggcagt aaaccgatat attctgttta tcttcaaate	95040
ataagctttt tgtttaata caacggaata tcttatacct ctgattttta tatgacaaat	95100
caaaaagtc acaccaaacc cccaactcat ccaaaaaag agattgctat ctactcatta	95160
ctgttactg ctccaagat ttgtttccct tggggttact gttgagaaa cttttcttac	95220
ttccaagatt atttttctgg ttttaagaaa gaatctgaac tccaagattt tttgtttgt	95280
ttgttttcag aaagagtctg aaaatctaga gattgcttac cttgtggtga ggtggtgtc	95340
tatgcctctg ttcaacaaag tctcatata ctgaatggaa aaaaaacat cagggcctat	95400
aattttctaa gcattgtgca agataataga ggagacaaaa atgatgtctt gcttcagaag	95460
tcttagatct atttctcttt gggggttgag gaatgagaaa gattttcaga tgaacagga	95520
agcccaatga ggattatgtg gcaatagttc ctaaaatgag caaagagata aatttacttt	95580
tgtatatgat tacaacaaa tcacacactg gtgagtttca aaacagtagt tttcatttag	95640
aaagcaaatt aagtgaata attcaactga gtttactgc aatgggattc attctagatg	95700
gttcaactgt ggaattagaa acaatatcta aggatgttgc tgatagtagt cagctgatga	95760
ataccagtga gccatatata ggtatacata attttattgt gctttgcttt attgtgtttt	95820
glagataatt gtgtttttac aaattgaagg tttgttgcaa ccctgtgacg agcaagtctt	95880
ctggctccat ttttccaatg acttgtgtc atattgggtc tctgtgttac atattggtaa	95940
tccttgcaat gtttcaact ttttattat tattatatct gttatggtgc tctgtgatga	96000
gtgacgtttg atgctattat tatattgttt tagcacacta tgaattgcac ccatataagg	96060
tggggaactt aataactaaa tgttgtgtgt gttcttactg ctccactaac tggctcttcc	96120
cttatctctc tcttctctt ctggcttccc tatcccttat ctctctctt ctcttctggc	96180

ttccttattc cctgcaacac aacaatattg aaattaggcc cgttattaat gctacagtga	96240
cctctacatg tctgatatgg tatagtttgtg tccgcaacca aatctcaact tgaattgtat	96300
atcccagaat ttccatgtgt tatgggaagc acccagggga aggtaatga atcatggggg	96360
ccgatctttc ccatgctatt ctctgagag tgagtaagtc tctactagatc tgatgggttt	96420
atctcatgag atctgatggg ttatcaggg gtttccactt ttgcttcttc ctcatTTTTc	96480
tcttgccacc accatgtaaa aagggccttt tgtccccagc cattattctg aggcctccca	96540
agccatgtgg aactataagt ccaattaaag ctctttttat tcacagtTtc gggtagctct	96600
ttatcagcag catgaaaaca aactaatagc gtaaattggg accagtagag tggagtattg	96660
ctgaaaagat acccaaaaat gtggaagtga ctttggtagt gggtaactgg cagaggttgg	96720
aacagtttgg agggctcaga agaagacagg aaaatgtggg aaggigtgga gcttcctagg	96780
gacttattga ataactttga ccaaacagcc tgataacaat atggacaatt aagtcagac	96840
tgaggtgggt tcatgtagg gtgaggaact tgttggaac tggagaaaag gtgactcttg	96900
ttatgtttta gcaaagaaac cggcagcatt ttgcccttgc cctagagatt cgtggaactt	96960
tgaacttgag agatgattta gggatatctgg aggaagaaat ttctaacaa caaagcattc	97020
aagaggtgaa tgtttgggtg ccattaaaag catttcattg tgaaaggga acagagcata	97080
aaagttcaga aaatttgtag catggcgtg ccatagaaaa ggaaaaccg ttttttgagg	97140
agaaattcaa gccggctgca gaaatttgca tgagtagcaa ggagcctaatt gttgattccc	97200
aagaccatgg ggaatatgct tccaagccat gtcagagacc ttcatggcag ccttcccatc	97260
acagaccag agggccagaa ggaaaaagtg gttttctggg ccgggcccag ggtccctgtg	97320
ctgtgtgcag cctaaggact tgggtgcctta tgtcccagct gctccagctg tggcggaaaa	97380
gggccaacat agagcttggg ctgtggcttc agaggatgga agcccaagc cttggcgctt	97440
ccatattgta ttgagcctgc aggtgcacaa aagtcaaaaa ctgaggtttg ggaacctccg	97500
cctagatttc agaagatgta tggaaatgcc tggatgcca ggcaaaagtT tgcctgaggg	97560
tcggggccct catgaagaac ttgtgctagg gcagtgcaga aaggaaatgt ggggttagag	97620
ccccacaca gagtccctgc tggggcactg cctggtggag ctgtgagaag agggccgctg	97680
tcctccagac ccagaatgg tagatccacc aacagcttgc actgtgctgc ttgaaaagct	97740
gcagtcactc aatgccagcc catgaaagca gccaggaggg aggtatact cggcaaagcc	97800
acagggtgga ctgcccag accatgggaa ctcacctctt ccatcagttt gacctggatg	97860
tgagacatgg agtcagagga gatcattttt gagctttaaa atttgctgc cctgctagat	97920

ttcagacttg catgggcctt gtaacccctt tgttttggcc aatttcttcc atttgaaca	97980
gctgtattta cccaatacct gtactcctgt tgtatctagg aagtaactag ctgtcttctt	98040
attttacagg cttataggca gaagatattt cctttgtcta aagtgagact ttggattgtg	98100
gacttttggg ttaatgctga catgaattaa gactctgggg gactgctgag aaggcattat	98160
tgctttttaa atgtgaagac atgagattta gaggggccag ggccagaatg atatgctttg	98220
actctgtccc taccctaaac tcaactcaaa ttgtatctcc cagaattccc acatgttgtg	98280
ggagggaccc agggggaggt aattgaatca tgggggccag tctttcctgt gctattctca	98340
tgatagtga taagtctcat gagatctgat gagtttatca ggggtgtccg cttttgcttc	98400
ttccttattt ttctcttgcc gccaccatgt aagaggaccc ttttgccctc tgctgtgatt	98460
cggaggcctt cctaatacatg tgggactgta agtccaatta aacctctttt tatttccagt	98520
tttgatgatg tctttatcag cagcatgaaa acaaaactaat acagtgtcca agtgaaaggg	98580
agaatcacia gtctctcagt ttaaatcaat taagcttagt gaggaaggca tgttgaaggc	98640
caatataggc caaaagccag gcctcttgca ccacagagtt ttccaagttg tgagtgtaaa	98700
ggaaaagtgc ttgaaggaaa ataaaagtct actccagtga atacacaaat gattaaaaaa	98760
aaaaaaaa aaagaaaaga aaagaaaagg aaagaaaagt gaaacagcct tagtgctgat	98820
atggagaaag tttagtggt ctggatagaa aatcaaacca gccacaacat ttcttaagc	98880
caaagcctaa tccagagcaa ggccctaact ctcttcagtt ttatgtaagc tgagagagaa	98940
agctacagta gaaatgttg aagctagcag aggttggaag ttaagaagc catctatata	99000
ataacataaa agtgcaagat gaacctgcag gtgctaattt agaaactgca gaaagttatc	99060
cagaagatat agctaagatc agtgatgaag gttactaaac aacagatttt cagtacagac	99120
aaaatagcct attggaagaa ctaagacttt catagttaaa aaggaaaagt cagtgccttg	99180
cttcaagact tcaaaacttc aaagggaagg ctgatccttt ttttatgggt taatgaagtt	99240
ggtgacttta agttgaagcc agttctcccc agccttgcta gagagaccta aagtcaaatt	99300
caggaaatac agagaacctc tgcaagattc tacacaagaa gatcataccc aagacacgta	99360
attatcagat ttccaagat gaaaatgaaa gaaagaatgt taaaggcagc tagagagcaa	99420
gggcagatca cctacaaaag gaaccccatc tggctaacag cagacctctc agctaaaacc	99480
ctacaagcta gaagagatgg ggggtctata ttcaacattc ttaaagaaac aaatcttcaa	99540
ccaagaattt cacatccagc cgaactaagt ttctatgtg aaggagaaaa aagattcaaa	99600
gcaaataattg cgggattttg ttactaccag acctccctta taagagatct tgaaaggagc	99660
actaaatata gaaaggaaag acagctacca tctaatacta aaacacgctt aaatacacag	99720
accagtgcac ctataaagca accacaaaag caagctatta taataaccag ctaacaacac	99780

aatgacacta ccaggttcac acatatcaac actaaccttg aatgtaaatg ggctaaatgc	99840
ctcacctaaa ggcacagagt ggcaagctgg ataaaaaagc aagacctaat ggtatcctgt	99900
cttcaagaga cctatctcac atagccttaa aacaaagggg tggaggaaaa tcaaccacgc	99960
acatgggaaa caggaaaaag caggggttgc aatcctaatt tcagacaaac agactttaaa	100020
ccaacaaaga tcaaaaaaga caaagaaggg cattacataa tggtaaaggg ttcaattcaa	100080
caagaagacc taactaccct aaatatatat gtaccaaca caagagcacc gtattcataa	100140
ggcgaggtct tagataccta caaagagaca tagactcaca cacaataata gtgggagact	100200
tgaacactcc actgacagta ttagacagat catcgaggca ggaaattaac aaagatattt	100260
aggaactgaa ctcaacattg gactaaatgg atctgataga cctttataga actctctacc	100320
taaaaataac agaacatata ttcttctcat cacccacatg gcacctactc taagactgat	100380
catataattg gaaacaaaac aatcctcagc aatgcaaaa taactgaaat catacaattt	100440
caaaaatcat agggccctta agaattatgc taaatctact ctgtctatag tctataaatg	100500
gaacacaata catgtgtaat agtacacctg ttacattat ggcttgctga atattttaag	100560
gccacagtgg agacctctg cacagaaaaa gatttttttt tttctaaata ttagtctca	100620
ttgagaatgt acccagtgc caaggggctc tgatggagat gtacaaggag gttaatgttg	100680
ttttcatgcc tgtaacaca atgtccattc tgcagcctat ggatcaagga gtaattttgg	100740
tctttaagtc ttattactta agaaatacat ttggtaaggc tatagctgcc atagatagtg	100800
attcttctga tggatctaag aaaaatacat taaaaaactt atggaaagga ttaccatcc	100860
aagataccat ttaaaacttt tatgattcgt aggaggaggt caaaatatca accttaacag	100920
cagtttagaa gaagttgatt ccaattctca tagattactt tgaattgatt cgagacttca	100980
gtggagaaag cagctgcaag tgtagcggaa atagcaagaa aacttgagtt agaagtggaa	101040
cctgaagatg taactgaatt gctacaatct catgataaaa cttgaacaga tgaggaatta	101100
cttcttatgg atgagcaaaa aaatagtttc ttgagatgga atctactctt ggtgaagatg	101160
ccatgagcac tgttgaaatg gcgaaagatt tagaatatga cataaactta gttgataaag	101220
cagcagctag atttgagaag attgattcca attttaaaag aagtctcttg ggtaaaatgc	101280
tgtcaagaag tatcacatag tacgcagaaa tcttttatga gaggaagaat caatcaatgt	101340
gacaaacttt actgttgctt tattttaaga aattgccaca gccaccccag acttcagcag	101400
ccaccccat gatcactcag taggtgtcaa cattgagaca agactctcca ccagcaaaaa	101460
gattatgact cactaagggc tcagatgatc attagcattt ttagcaataa agtattttta	101520
aattaaagta tatatatgtt gcttttttta gacataaagc tcttgcacac ttactagact	101580
acagcaaatt ataaacataa ctttttttta attttttatt ttttttgaga cagagtcttg	101640

ctgtgtcacc caggctgtag tgcagtggcg cgatcttgtc tcaactgcaag ctccgcctcc	101700
caggttcatg ccatttcctt gcttcagcct ccctggtagc tgggactaca ggcgcccacc	101760
acaacgcctg gctaattttt tgtattttta gtagaacccg ggtttcacca tgttagccag	101820
gatggctctg atctcctgac ttcatgattc gctgccttg gcctcgcaaa gtgctgggat	101880
tacaggtgtg agccactgtg cctggccaaa cataactttt atatacagta ggaagccaaa	101940
aaattgtgtg gcttgcttta ttgggatatt tgccttcctta cgggtggtctg gaactgaact	102000
gcagtatctt caaggtagt ctgtattcaa gtttatattt tcacatacat tcttctttac	102060
ttgttaaaat catggtcacc tcgttattat atgactcatt agaatttgca cggttgcttt	102120
gaccgtatac cattgttcta cgactacaca gatgtctgag tcccaaaggt gaatctgtct	102180
ggccaattct gaatttaaca gcctatataa aaagtagatg ttacacacct tgtataacag	102240
aagcccccta tcatgaacac agcttaactc ttgggtgggt cacttagtct gcttggttga	102300
gatttttagt cttttcacat ctatagaaat gtccctattg tctaaggcaa tttttgaag	102360
taaatttatt ctgtcatcc ttccgacct gaatatagag gatataaat ttttaacatt	102420
ccattattac ctaggggatg ctcttcagtc attcttcctt gaattgattg cactagccct	102480
atctttttca ccigaaataa gttaaatgta gaattagcac taaagagaaa tacgatgaac	102540
tccttcaga atgggaatag gaaatgaaag agagtaaact agaagtgaat cacttttttt	102600
tttttttttt tttttttttt tttttttttt ttgtcttgc aaatctatat tttttccagc	102660
tttatttagg tatgactggc aaataagagt tgtatgtatt caaggtgtat gacatgatga	102720
tttgatatat gtgtacattt tacagtgatc accacaatca aattaatata tccttcacca	102780
cacagttacc atttgttgt gtgtgttgt gtgtgttgt gtatgtgtgc aagaggagat	102840
aaggagttt aatcattttt gaacactagc tacaacacaa ttcaattaaa attctgagaa	102900
agaaggaaaa ttgtcatgca gctgtttaat tttagaagca ttaactgaca aaatccaagt	102960
cttatgagga atactcagtc caattttcat gaatgaatgg gagcccttgc ctctgaaatt	103020
gttgtcatgg aagaaatgct aacactgtct tacacaatta ttcaacttac caattgaatt	103080
aaagtaacaa gatgagccat ggttgtaact gagaatggca actaaggtct tcttatttaa	103140
tctgctacct agtttgcctt ttgtctttag agtggggact atgtttgaat tcaaagaata	103200
aaagaccttt atcctttcag gggagataca agtaacaagt ttaacttttt tttttttttt	103260
tcttaacact gacgcaactc atttggggct gtggaaattg ctgctagcat tgaaccctt	103320
attaacattc aagggtgtcc agttttgcac aagctgtgtc atattcagag acagattgtt	103380

ggcacaaact aaggcactta ttctcttggt tttcacctc tttcaataag aacagataaa 103440
 tataataaat atactatttc tagataagca gttgaaactg ctctgctcat ctctttggaa 103500
 tacatttgtg cgggatatta ctgtatgaca tgcagaatat ataaatatac aaaggaaatg 103560
 cgctgcata cattgagata taaatggatg cctattttag aataatatat tatttcttaa 103620
 aagtaaaata agttttggct ggtcgcagtg gctcatgcct gtaatcccag cacttttagag 103680
 gccgaggtgg gtggatcacc tgaggtcaag agtcgagac cagcctggcc aatatggtga 103740
 aaccctatct ctactaaaaa tacaagaatt atccaggcat ggtaatgtgc acctgtgatt 103800

 ccagctactc agaggatgag gcaggaatt gcttgaaccc aggtgggtga ggttgcagtt 103860
 agctgagata gcaccgttg cctccagcct gggcaacaaa gtgagagtcc atctcaaaaa 103920
 aaaaaaaaa agtaaaataa gttttttaag tctctgattc tgtttctaag gaattctcag 103980
 ctggggcttc tgagttaatt ctcatgggt agcacttatg agtagcagaa aagaaaacta 104040
 ctgtgaattt tctctacaat gatttaagac agtgaatggg gctttctggc atgtttgcag 104100
 ttaggaactc agatgaccat agattttttt ttttagact gggctcttgg cttactatgt 104160
 cacccaaact ggagtgcagt ggtgtgatca tagctccctg cagcctcgac ctgggctcaa 104220

 gtgatccaca gatttttgaa gttcacctg gattgttgtg ttctatacag aggttctacc 104280
 ttttctgcc ttttatggtt gctgtattat tattttgatg tttcttaacc agctgaatca 104340
 cattgtagta tatgaaatat gttttggccc ttgttttaat ggtcatttgc tagcagattt 104400
 cacaatggcc cacttaagta aaatgtacca acccattcat tgctatttgt tgcaattcat 104460
 ggtgactaaa catgactcca tgggtcagct caccaaagtc ttggtttatg tgtgacttcc 104520
 aggggagaga gattgagaac catctgttaa tcattgtgtc cctaaactag agtttttcac 104580
 tagagtagtt gggcagttga attagtatgt ttctcgtagg ctagtgagaa aaacagattt 104640

 ttgggggaca ttaatcagac tctgctggcc cagacctctg ggaagccttg tgacaagatc 104700
 cagcctgtaa aatatcacat atgatttgct tttcttcttg aaaggacac attgtggctt 104760
 ttctctggaa tctgtgaaga aaatgcttct gagcctagaa actggagtga agaaagctct 104820
 tctgatcat ataacaataa gtcttgtgag ggtcacccct tgagccatga gggcaggtag 104880
 aaggaacatg gggttgagag tcatggattc agtgattgga actcacttga ctaaccagtg 104940
 tagctctgcc acccctctta ggattgttac agtgatatgt gcctacatat agaaagtcac 105000
 cagaacttct gttattttt ctgtgtaata tttatggact tgttacattt aactctaggc 105060

 aaaggatatag atttgagggt ctttgatgta tatatattat atataatgta ttttagcata 105120
 caaaggagge tataatacat actcatgtac ctgtcacatg aatgaattca tcaaatgtaa 105180
 acttttttcc caaatctgct tcttagctgt tatttataaa gaaacaaatt atacagaaaa 105240

atttgaaggc ccccatTTTA ccttccccag tctcattctt ttctctgccA cccagagaa 105300
 aacaactgtc ttgcataggt atttatataa ttctgtTTTA tactttgccA cttttactac 105360
 atatatgaag catgcttggt acatacatga acataaaata tacatgtttt actgtaagtg 105420
 tgtaatgtat tctagaattt gctactttac taccaaatat ttgtttcca gaatttacct 105480

 tgttattata taaccctagt tcatTTTTA aaaaattgcc atatattact ccatgttatg 105540
 aaaataccac aatttattta ttccatact aaccagaatt tgaattgata caatttttaa 105600
 ttaaaattaa tgatgctgaa agaaatgttc ttatacatTT cctcagggc atacgtgata 105660
 gagttcttct cacatatata tcagtgtact tgcgtgtct taggatttgt acaattgcat 105720
 gtctgttaga tacgccaaat tgttctgcaa agtactcata cctgtttcca ctctaccag 105780
 caatgaatga gaactttgtt tcccaggtcg ttccaacac ttgattatta tcagatttaa 105840
 ttatttgcca gttgatggat atgaattgct ctatcatgtt ttaatatTC attactttga 105900

 ttatatataa cattgggcat acattttata gggccattta aatttcctct tatctgaatt 105960
 acttatttct cctcttcatt gattcttcta ttatcttttc ttctctttat taatttatag 106020
 aaatgtgtat atgtgtgatc ctaatatatg tcataatacc tatgttcata ttctgtatat 106080
 atgtataaag aaatatttgt ctgttatata taggttgaaa agtttgctcc ctatctgctg 106140
 attgcatttt aattttgttc atgacatctt ttaacataca tgatctttaa ttttgatata 106200
 gtaattttt ttttactcta cattttgaga attgcttaag aaatgacttt attttgtata 106260
 gtcatatgct ctaaattttt aaatctactt acgatatgtt tatgttaaat atgtcaacct 106320

 ttgtttcacc gggaattttt ttatatgtat ggtataaagc ataaatcaat ttttttacta 106380
 ttaagaatgc ttttattata ttatatctta ttttattcta tttttatttt tccataagtt 106440
 attgaggtag aggtgggtatt tcgttacttg agtagattct ttagcggtaga ttgtgagat 106500
 tctgggtgac ccatcacccg agcagcatat gctgcacat atttgttgtc ttttatccct 106560
 catccccctc cctcccttTC cccaagacc caaattccat tgtatcattc ttatgccttt 106620
 gcacctcat agcttagccc ccacttatca gtgggaacat accatgtttg gttttccatt 106680
 cctgagttac ttcacttaga ataatagtct ccaatctcat ccaagtcag ccattaattc 106740

 attcctttct atggttgagt agtattccat catatatata tgatagaata tatatatgtg 106800
 tgtgtatatg tatgtgtgtg tgtatataca tgtgtgtttg tgtgtgtgtg tgccaacaga 106860
 cgtcagggtg gcaggtagct gggggtcctt gattcctgct gcttaccttt ctgctgccA 106920
 atggtcctta aaatccaaac atgatgcctt ctctgtgtga gcaaatttgg ggaaccaaag 106980
 gaaatcaagc ttgtaaaca gcagtaaat ttcccaggca caatttgttt ttgctccca 107040
 aaagtacaca gatagaaaat ttgtgagat cagaccagtt tttagtattt atccagcata 107100

atcatttggc ctaagcaaac atgtaaagg gcttcttttt gaggtcaat gaataggccg 107160

ttaaagtaaa cgattccatc tctccagacc ccgacacgct caaatttact tgaagagaaa 107220

cactttttta tgcctgaatn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnt tgagccgagg agtttgaggt 107280

tgcagcaaga tatgatitaa ccgctgcgcc ccagcctaaa cttcagagca agactctgtc 107340

tctaaattaa aaacaaaacc aaaaaattct actacagcat acgttttatg gataaatttt 107400

acaccacat tgaacaatt ataatacaat cagtgcattt tggaaaaaa gaaaaagaaa 107460

aaaggaaagg ggaatgatta tattatacta gtggtagggt attccctaac accatatata 107520

tacacaccag tttctttatc cactcgttga ttgatgagtg tttgggttgg ttccatgatt 107580

tttcaattgc gaattgtgct gctataaaca tgtgtgcaag tatctttttc atataatgac 107640

ttcttttctt ctgcgtagat acccagtagt aggattgctg aatcaaatgg tagttctact 107700

ttagttcttt aaggaatctc cacactcttt tccatagtgg ctgtactagt ttacattccc 107760

accagcagtg tataagtgtt cctgatcac cgcattcgtg ccaacatcta cttttattac 107820

ttttttttat tatggccatt cttgtagaag caagatcgta ttacattgtg gttttgattg 107880

catttccctt atcattagtg atattgagca ttttttcacg tatttgttgg ccatttgtgt 107940

atcttctttt gagaattgcc ttagccact tttcatggg attgcttgtt tttttttct 108000

tattgatttg tttgagtttg ttgtagattc tggatattag tctgtgtca gatgtgtaga 108060

ttgtgaagat ttctctctac tctgtgggtt gcctgtttac tctgtgact gttccttttg 108120

ctgtgcaaaa gctctttagt ttaagtccca actatttatt tttgttttta tttcatttgc 108180

ttttgcattc ttggccatga aatccttgc t aagccaatgt ctagaagggt attttccaaa 108240

aatactacaa tattttctag tattttgata gtttcatgtt ttagatttaa gttcttaatc 108300

catcctgagt agatttttgc ctaaggtaag agatgaggat ccagttttat tctctatat 108360

gtgactagcc aattatccaa acatcatttg ttgaaaagggt gtcctttccc cactttatgt 108420

ctttgctttg tctaaaatca gttggttgta atatttgggt ttatttctgg gttctctatt 108480

ctgttccatt ggtctatgtg cctattttcg taccagtacc atgctgtttt cgtgactatg 108540

gccttatagt acagtttgaa atcaggtagt gtaattcctc cagatttgtt ctttttcctt 108600

atttcttgc tttggctatgc aggtcttttt ttggtcccat aagaatttta gaattgtttt 108660

ttctaattat gtgaagaatg atgggtgtat ttgaagggg gtggttttga attttagat 108720

tgcttttggc agtgtgttca tttcacaat attgattctg cctatccgtg agcatgggat 108780

gtgtttccat ttgtttggc atctgtgatt tctttcagca gtgttttga gttttccttg 108840

tcgaggtctt tcgactcttt tgtaggtat attcctaatt atttatctt ttatttttg	108900
ttttttggc agcaattgta aaaggggttg agttcttgat ttgattctct gcttggtcac	108960
tgctggatata tagaagagct actgatttgt gtacattaat cttgtgtctg gacattttgc	109020
tgaattcttt tatcagttct gggaactttc tggaggagtc tttaggtact aaaatcttta	109080
gggttttcaa gttaaacgat catacatca gcagacagt acagtttgac ttcttttta	109140
ccagtttga tcccccttat ttctttctct gtctgatta ctctggctag gacttctagt	109200
actatgttga agaggagtgg tgagagtggg catccttacc ttgttccagt ttccagaggg	109260
aatgctttca acttttcccc attcagtatt atgttggttg tgagtttgcc ataaatggct	109320
tttattacat tgaggtatgt ctcttgatg ctgattttgc tgagagtgtt aattataaag	109380
ggatgctgga ttttgtcaaa tgctgcttct gcactgttg agatgatcat gcaatttttc	109440
tttttaattc tgtttatgta gactatcaca tttattgact tgcataaacc atctctgagt	109500
ccctggtatg aaaccactt gatcatgggt gattatcttt ttgatatgtt gttggtttca	109560
gttaactagt atttgttaa agattttagc atctatgttt atcaaggata ttggtctgta	109620
gttttctttt ttggttatat ctttctctgg ttttggtgat gctggcttca tagaattgat	109680
tagggagggt tctctctttt tctatcttgi ggaatagtgt caaaaggatc agtatcaatt	109740
cttctttgaa tatctgggtg aattctgtct tgaatccatc aggtcctggg ctttttttg	109800
ttggtaatcc ctttaattacc atttcattct cactgcttgc tattggtctg ttcaggttat	109860
ctaatttttc ctgatttaag ctgggagagt tgtatttttt cctggaattt atccatctct	109920
tctaggtttt ccagtttatg tgcataaagg tgttcgtagt actcttgaat gatcttttgt	109980
atttcagtgg tgcagttat agcatcccc atttgtttc ttaatgaagt aatttggatt	110040
ttatctcttc tattcttggg taatcttgct aatggtctat caattttatt tatattttta	110100
aataaccagc tttttgtttt atttatcttt tgggtttttt ttcttttaatt tttatttagt	110160
tcttctctgt tcttggttat ttctttctt ctctgggtt tgggttttgt ttgtccttgt	110220
ttctctagtt ctttgaggtt ttaccttaga atgtcagttt gtgttcttcc agtctttttg	110280
acataggcgt tagagctatg aactttctc ttagcaccgc atttgctgta tcccaaaagt	110340
tttgataggt ttgtcattat tgttgttcag tccaaataat tttttaact tccatcttga	110400
cttcattttt gaccaatac tcattcagga gtagcttatt tagtttttat gtatttgcatt	110460
ggttttgaag gtctcttttg gagttggttt ccaggtttat tcaatgtggt ctgagagagt	110520
acttgatata gtttcaattt tcttaaatat attgagcctt attttatggc ttatcatatg	110580
gtctatcttg gagtaagtcc catgcactgt tgaatagaat gtgtattctg cagttgttgg	110640
atgaaatgtt ctgtatatat tggtaagtc catttgttcc aagtacagtt taaatccatt	110700

gtttctttat tggctttctg tctggatgac ctgtctagt ctgtcagtgg aatgttgaag 110760
 tcctcactat tattgtgttg ctgtctctct cttttcttag gtctattagt aattgtttta 110820
 taaatttggg acctccagga gttaggcaca tatatgttta ggattgtgat attttcctgc 110880
 tgcacaacct tttttacat tataataatgt cctcttttgt ctcctttaac tgctgttgct 110940

ttaaagtttg ctttgtctga tataaaaatc actaccctg ctggcttttg gtgtacattt 111000
 gcatgaaatg ccttttcta acactttact ttaagtttat gtgagtcctt gtgtgttagg 111060
 tgaatctcct gaaggcagca gatacttggg tgggtagttc ttatctattc tgctgttctg 111120
 tatcttttaa gtggagcatt taggtcattt acattcagtg tcagtatgag atgtgtggta 111180
 ctgttgcat cactgtgcta ttgtgtgcct gtgtaccttg tttttttgt ttttggtttt 111240
 ggtttttata ttgtattttt gttttatagg tcctatgtga tttatgcttt aaagaggttc 111300
 tgttttgatg tttccaggat ttgtttcaag atttagagct ccttttagca gctctttag 111360

tgccagcttg ctaggggcca attctctcag catttgtttg tctgaaaaca actgtatctt 111420
 tccttcataat gtgatgctta gcttgctgga tacaaaattt ttggctaata attgttttgt 111480
 ttgaggaggc tgaagataag ggctcaatct tttctagctc gcagagtttc tgctgagaaa 111540
 tctgtgctta atctgatagg ttttcttta taggttacc agtgcccttg cctctcagct 111600
 cttagaattc tttcttttgt cttaactcta gataacctgg taacaatgtg cctaggtgat 111660
 tatttctttg cgatgaattt cccaggtgtt ctttgtgctt cttgtattta gatatttagg 111720
 tctctagcaa ggctggggaa gttttcctca attattccct caaatatgtt tcccacaaact 111780

tttagatttc tcttcttct caggaacacc gattattctt aggtttggtc atttaacata 111840
 atcccagact tcttgggaagc tttgttcgta ttttctttt ttttctttgc ctcatgtga 111900
 ttgggttaat tcaaagacct tgtcttcaag ttctgcattt ctttcttcta cttgttcaat 111960
 tttattgctg agactttcca gagcatTTTT ctttctatg agtttgtcca atgtttcctg 112020
 aagttttgat tgttttttct ttatgctatc ttttcttg aatatttctc ctttacttc 112080
 ttgtgtcgtt tcttgtgtc agatttctt gcattgggtt tcacctttct ctagtgcctc 112140
 cctgattagc ttaataacta acctctgaa ttctttttca ggtaaatcag agacttttc 112200

ttggtttaga tccattgta gtggactagt gttactttgg ggggggggtg ttgaagagcc 112260
 ttgtttgtc atattaccag agttggtttt ctggttcctt ctcatttggg ttccttctca 112320
 tcctgtcaga gggaaggctc attgtgaag gctgtgttgc agattctttt gtcccacagg 112380
 atgtccctt aatgtagtac tctccctgat ttctatgga tgtgattcct gttagctgag 112440
 ctgaagtgat tgttatctct cttctgggtc tagccacgca acaagtctac ctggctctga 112500
 gctggtagtg gggattgtct gcacagagtc ctgtgatgtg aaccacctat gggtctctca 112560

gccatggata ctacacagct atttgggtg tctcctgcgt cctccaggag cgtccactt 112620

ccttcagagg gtctgtgggt cctctcagga ttcctgggtc attcttgaag tctagatcta 112680

ttttttaata ggctaactct aaaaccattt actaagtaac attctttttt tcattgttct 112740

gtaatgcttc ctctgttgta aattaagatc ccgtaaatgc tttagtcttt gctagacttt 112800

ctttttctcc tgttgtttta aaattttctc tcccaacaag atatcatatt gtgtaagtac 112860

tatatgttca tagtaagcat ttttatctgg tactgaataa tagtgagaat gcttcaaaat 112920

ttcactttaa gtatgctatt aggtactgta tagctttttg gctgacttat tttgtcagg 112980

ttaagaaaac tgctctctat ttctagttaa ttatattagc ctataaataa tggtttttct 113040

gcacagtaga ataactattt gattccact tttaaattat taatgcagta gattatattg 113100

gtagatctgc ctggtattaa actatcctta cattcttgat ctaaagctta tttgaatggg 113160

atgtgttact gtattctctc tctcgtctc tctctctctg tctctgtatc tctcttctc 113220

ttttcatctc tctcgggaa catcttaaag catattttgg taaatttgct ttttatagtt 113280

attgattttc agaaatatct ctttgagaag ttaaaaatgc aaaggtttta tttcactttg 113340

tttcaaatat agtaattatc tacaacaag aatcgtccat tttctaccta ttgagactca 113400

aaacattcac agaacataaa cctacttgtt tcaaatatag tcgttatcta agaataagga 113460

ttgtccattt tctacatatt gtgaatgaaa acattcaaag aacataaggc caaaatatct 113520

ctttcttttg gtctaacct gtgggaagcc tgcactttt ctaaaagtca tgatcaggct 113580

gagcttact cccnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnc ttgtttttgt tgtctagaat 113640

taactttcat ctctgatcc acatgaaatt tgttccatgt tgttttttac aagcaatctc 113700

tagttgaatt acccaccatg ttttactttt tttcaccat tagttcattc gtctaataaa 113760

ttcttattgc gtgccttggt ttggcctgct attatacatg cctggaaata taggagtcaa 113820

caaatgtgtc tctgaactca tgtagttgac aatctaatta gagaacaaag atgataaaca 113880

agtaacaag taaatatata tcaaaaataa gtgccatgga gaaaaataa gtagtataag 113940

ggttggttatt tatctaggtt gtcaggcaag ggctgttac agatgtgtga catttgaatg 114000

catacttgaa ggaagtctgg gagaaaagta tccaagtag agggaatacc atatactaat 114060

tgggatcttc aaggaacatc aaagcggcca gttttgttg agcaggatga gcaagaagaa 114120

cgtagcggta aatggaggca gagatagtgg gtgagagtgg ggttgagaaa aaaatcagat 114180

aggactttca gacccctgta tatacttggt catttactct aagtgagaca ggatgccatg 114240

acagggccct gaaaagaaaa aggggacatg ttcttatttt agtgagacca atttgagtgt 114300

tggaataag gagattcaaa agcaaaagca gtaggcat taagaaactg ttataataat	114360
ccagataaat gttggtggct tgggtaaggg agataaagat ggagatgata agaagtgatc	114420
gcattctgga tgtaatctga agacatgtct gagaggatta gttgacagag tgtagttat	114480
ggggtatcag tgaagaata gaggaagggc ctgagaatct gaaaagatga aggtgatatg	114540
aatggccta cagtccttga tgagtagatt aggaagtaaa attgaaagtc tggttatggg	114600
ttttataagt ttgagatacc tataaaacat tcaataaat tattaataag tgaactgggt	114660
atatgagcct gtaattcaag aaagaggtct ggattaaagt tattatttgg acaacattgt	114720
cctacatatg ccattagtgt catgattcca aatgagataa tctaggaat aatcatagag	114780
aaaaaggag aggaggataa tttctggtga ttttcaatg ctaagtgggt gggaaaatga	114840
agagaacaca gtgaagtga ccaagatgaa gtatttactg acatggaaga atcaatgcgg	114900
aatgttgttc gagatacaaa attaagatag tgtccaaag aagggggagt gatccgttgt	114960
ggcaagtgtt attcattggt taaataagat gattaagaat ttgccgcaat gtggaagtca	115020
ttggtgacta aagcaaaact attccattgg tttgggggag attaaagcct gatttgaata	115080
agtttaagaa attgagcaaa gaggaattaa agacaggaga ataagacaat ttcttcaaga	115140
agttttgatt tagaggggag cagagaaatg ggtcagtaac ttcattgggca gtaactgaaa	115200
taggagaaaa ggtcttttcc tcttttttaa aaaggagaga attttagtgc acacttaagg	115260
tgattctttt ctctctgcaa aatttttcaa aattttattc atgtatattt ctattccaat	115320
cgtttctggg gtacaagtga tttttggtta taaggttgaa ttgtatggtg gtggtaaagt	115380
ctgagatttt agttcatcca taccacaggt agtgtacatt gcaccaata tacacttttt	115440
gttttgctcc tcagccccc taccctctcc tcagtctcca gtgtacatta tgcctttgca	115500
taccgtagc ttagctccca cttataagca agaacttcgt ggtatttgat tttcattcc	115560
tgagttaatt cttttagaat aatggcctcc agtccatcc aagtgtctgc aaaatacatt	115620
atttccttcc tttttatgg ctgagtagta ttccatggtg tacatatacc accttttatt	115680
tatcccccta ttgtttgatg ggcacctaag ttgtttctac atctttgcaa ttgtgaactg	115740
tgctgtgata aacatacatg agcaggtatc tttttgatat aatgacttat tttcctttaa	115800
gttgataccc agtagtgaga ctgctggatt gaatggtaga tctgcttita gttctttgag	115860
aaatttccat attgttttcc atagaggttg tactaattta catcactacc agcagtgtat	115920
aagtaatcct ttttactac gtctatacca acatttatg tttgttttgg gttttgttt	115980
ttgttttcat cttttataa tgtccattct ggctaggata aggtggcata tcattatggt	116040
tttaatttgc atttccctcc tttagctatt attaatgag agtcttttgg tggtaaagta	116100
tcttagtttt catgtgtgct cacatacaca tacacagagt ctttagtgac aggctagtgt	116160

ggtatcaaat tctgaattga ttttttttct ctaatacttt taaagtttat ttttgcctg 116220
 gcatctgttg ttactaaaga aaaatcttcc actagtccat ttgagttcat tagtaggtaa 116280
 tctgcctctt attttaagta cttttaaaga tttttctgta tcttgatgcc atatgataga 116340
 tctacttttt attatacttt acttagtaat tactgtggac ttttaatctg ctaactcaat 116400

 tatttgattt tataaaatta tcagtaatga ctttttctat aactgattct ttacagttga 116460
 attaaatcct ctctttctgg aattcccatc atatgtgtgt tggagcttct caatctaccc 116520
 tccaaggctc gtaactgctc ttttaaat ttcagtacta ctgtcttaat taaaaaaaa 116580
 aaaaaaaaa accaaacctc atattgcagt gtttggcaca gaagaagttc aaagtacaac 116640
 tttgcagtgc cacgttgacc agctatcctg gcattggtta ttcittaaag ttatttttaa 116700
 ggtaataata cctgtgcagg cagcaggtct caaacctag ggaagcttaa aagcctaaag 116760
 gcagcctgga aaaaatcaag ctaattaaaa tgccttttcc cattttctct tcctcctatg 116820

 ccctcatccc taaagaatag tgatgaagcc ttccttaaaa agatatgtat aaaatagcag 116880
 aaagaaaaag gggatccagc aaacatgcga agacatactt agataattca cagtaaatgt 116940
 tccaaataat attcagcctc actaatctc aaataaatgt aaaacaatgg cagatcattt 117000
 ttatccatta aattagtggc aataggagga aaagaacatt ttgctgacaa ttgtaacagt 117060
 gaaattgaaa ttctcttctt gtctggtttg aatctaaatt aggacagttt gaaagcaatt 117120
 gggatcatatc tatgaaaaat ctcataaaca ttctaccctt ccatgtagca acattgtctc 117180
 tgtgaatcaa ccattaggca ataatggaa ataacaaacc aaatttcccc ccacctcca 117240

 agagatgttt attgtaacat tactgataat attgaaaaat tagaagcagt ctatatcagc 117300
 gacccaccct tgttttgact gtcacttacc ataagaaaat attaggtcta caacgtaac 117360
 caacagccac acccatgagt caaaaacttc catataagga aactgttcaa tccattctat 117420
 ttattttaa acgccaataa acaaagctgg ttttgatcca ctaaaactgat cctaaaacct 117480
 aggagtaggt tatgactcac agtttgaaaa gcaccaatct gaatgtccta tgaaaggcat 117540
 atgatggaat atgaattaaa tttgatattc acaatttttt attttgtttt tgtttggggg 117600
 tagttggagg ggtactatgt ttctcagcc agcaaggaag ataatgttc cagataactc 117660

 catataatgg ggatttactg taatgatacc agctctgttc tactatgccc agtcattctc 117720
 gtgtatctat ctctcaatac accacgggtc ctttatggat tcttttgtga tgtcttcaag 117780
 ctccctgtcc acitctctgc aacttgtcca agctgataga acctgctga atcactcaac 117840
 atctgatttc aagcatttta ttttggcag ctttggat taggacttca ttctcaatct 117900
 aatcaattaa tattagctga gctaggttga tttcatttga atcaacaaag aattgctaaa 117960
 agctgcattt cctagaaaa gtggcaatat aattggcagg tacttgagag tctctaattg 118020

taaattggaaa aaaaaaatga aaaataatga aagagacaac tttttatatg gagtctgttt	118080
tcagttttat ttggatatTT tgtttagagac aaaaaaggaa tcctaataata gtataaaata	118140
aatttctaca taagcaagta ttatgcattt gtaatcagaa aaaatatcaa aattagctct	118200
gtggaaaatg atcatcttgc aagcaagtat catgtaccct tcctcttgat ttagctcatc	118260
ttcttgatgt aaatatgaag tgtctgtgac tgaattctg tttgaagcag aaactttcat	118320
gtttgtctta caaataccat ctacagagtac gttgctcagt ataaaactta ttttgggggt	118380
tgggtacaaa aacctgcaag gatatagtcc aggcttcttt tcccaaggtc cttcactttc	118440
ctactcttag tgtaaccatt attttgtaaa atttgataag acccttaata acttgggggt	118500
tgggaatttg atttgaagta acatggctca gagtatcacc tatTTTTTat taaacaaaa	118560
aaaaatttct atctgacaaa gatgtgcatt tatgtgggcc ttaataattc ccccaataa	118620
aactattcat aagtctaac agttccaaat acttctgggt tcagcacact aataggattt	118680
ataactgtct tagataagga gcagtatctt ctaaagctca tggaaaagcc atatcagaat	118740
gccatgtgtt caggtaacatt atcttttctt tatgatataca agaataaaat ctcggttat	118800
gtttttacac aagtcttggt tgattactct tcccattac ttgttcaatt gaggctgaca	118860
aatgagggtga aaaaatcttt ctctttcaag gatgaactag aaagacctag gctggctggt	118920
cacaaaacca ctgactagtt ggccctttgt cttttataa cccctcattg tctgggatcc	118980
aacatcgtaa tgagtctcag acatgttctt caagtctaga tagacctcat ccatgtgttc	119040
ggtgatccag cccgtcagca tccaagccag cagtgtgaga aggggaagtg taggggatgc	119100
tcattgccct gaaggatgca tatgccactt ccagtcaggt cctgctcgcc agaacatagt	119160
catgtgacca cagttagaca caagttggc tgagaaatgc ctttcgctag gttctatttc	119220
taactgaaaa taggaggagt gaaagttggg ataactagta aatatcagtt agtccaagtc	119280
atggattgtg gtattaatc cataagcaag gaaagtcatt taaatgttt atgcagaggg	119340
ataccatgat gataattatg tttcaaagcg tgtttctgtg tgtgagagag agagactgaa	119400
agagagagtg agataaatgg attagagaga atttgtctgg gtattaagag gccattctca	119460
aatccaagtg agaaatggtg gctagtaaca gtagtgagga taaagaggga tggaatggac	119520
tcaaaagata cagaagagat aacatcaaaa gatgaaacgg gtagaggagg aagaaaagac	119580
atccaactaa ctctaagtt tctgatttat actgcaaatt ctggagatca ggtgtttatg	119640
gaccactgag ttiagtttta gaaatgtgct ttagaggtat ttgtcagata ggtggtttct	119700
acacattcaa aataagattt caaaacatat tagccacaaa ttcacaatca gcaaaattct	119760

caaatttggg cattgtcaac taaactatta aaatgaattt tcccctctga gtgtttctca 119820
 tcttaaaggg ttgtatgta ttacatgtca cagaacggtt tattgcatat aaacatggga 119880
 aagcaagcca ggcagaagaa gtcttgtaac cagctaaagg cccagctaataaatcatgaa 119940
 cagtcttctt gtattaatag tgtggacagg actgttggtc acacacagga aaatgagtca 120000
 cacagtcttg tgtgtacagc aactcactcc acactcagtg atgggaatga ttgttctaac 120060
 cgtgtgagtg gctacaataa ttatggcaaa gctccagagc tagaaagctg gtcttttttt 120120
 ttttccagtg tctactcgagt atgtaattca ctaaatgttt agtattttat accttttagt 120180

 tgacttgtga gcgctttcta aaagaggtat atttcctct attagaaggt aatcaaaaaa 120240
 acctaaact gcattttcta aatgctgtgt tcttctgccc aattgaccaa aatatactca 120300
 gttgattagg acttgaagg gttggggtga ggggactaaa ttaagatgca ggaatttcag 120360
 ttttctaggg gttttctagt caactacttt atactgctga caaatggtta aatgtttaca 120420
 atgaaactaa gtatgctagg atttctaag agcaatgaaa ttttagaatt catttactca 120480
 ttaatttttt catttacaag atgtacaatg tgctgtcttc tgggcatttg ggatacttta 120540
 atgaggtagc agtgagtaca acggatggtc acttctgcct ttgttcttct actctttaga 120600

 gaagggaag gaccaagatt cagataccct atcactgctt tcaaccatc cacatcagag 120660
 cctttgttga gttctaagc ttagccctct tctcagctaa ttggctgcc tccattgtaa 120720
 taggcctcat gagactccag cccaggcctg gcctttgggt cagcaggcag agcccagaga 120780
 tgtactgggc aaaggctcagg ggatttatta tatgaggcaa tggctcgggtg tgatttaatt 120840
 tactcctctg gtaccagata tgtgtgtgtg tgcatgagag agagagattg aggatgattg 120900
 attttgagg aatttttggt aaggtttata tatcaaagca gaaagaccaa gaagttagag 120960
 attaatacat gccaaagtcgt gaccaagaaa ctctctgtgg atcccacctc caaccctcc 121020

 ctctctgcca gattttaacc aaatcagtgt gatgtgatct gcttgcata atgagtgaag 121080
 gaaaaaggaa atttaaaaag ttcttgatat aaagcctgga ggaacaata cgaaaatcca 121140
 gcctctatct cagcaatatc tgccggacta ttggtagta ttccttact gttatttatt 121200
 gtttgattaa aaggctgata gtcagggttt tgttttgggt tttttttct acttactttc 121260
 gcatttttta gatataaatc tttaacgtgg ctttgaccag atgttttctt ttctctccc 121320
 acttcattct tccctcttct ggggttaatt ctctcattgt tctctcttcc ctttacttct 121380
 ctgccctttt ctttctact ctaagcgaaa ctctatttt cgtgtgctgg agtttataaa 121440

 gtattcttat taggcaaaga aagccttttg ctgccctct ccttgtctgg tcaccatcaa 121500
 gatataatct tggttttcaa aggttgttct ctgaaggaag gactagtttt ctgagcattg 121560
 agacagcaga tacattttga gaaagtcaac agggatggta atttgcatca agtaggaaat 121620

acttaagggt ttttaattctg ttccatgtgt tacatttcaa cagtttacat taagaaaagt 121680
attgtaggcc gggcgcggtg gctcaagcct gtaatcccag cactttggga ggccgagacg 121740
ggtggatcac gaggtcagga gatcgagacc atcctggtga acacagtga accccgtctc 121800
tactaaaact acaaaaaaac tagccgggcg aggtggcggg cgcctgtagt cccagctact 121860

cgaggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttgca gtgagctgag 121920
atccggccac tgcactccag cctgggcgac agagcgagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa 121980
aaaaagaaaa gaaaagtatt gtaaagaaaa gtgatacaac agttgcatgt ttattttgta 122040
tgttttagtct gagagatggt cagtactttg aaggaaagag aaataaggct ttgtctcctg 122100
cttcttctta tactctttg cagattaact ctgatgcttt gagtgtctta ctgcattgcc 122160
tgattaaaac ccatccata atgcctgatg tgatgggaaa caccacttac tctatctcaa 122220
tggaagcat tcagatgaac tttcaacaga aggacatgct cccgcctctt ccaaacacct 122280

cttttaaac cgtgtctatg ggcctttctt catgtcttca acaatttggt taaaactggt 122340
tgtgctaggt agtgggcaat ataaagatga tcacagaaa gagatgacaa tatcactgat 122400
tccttatagt gctataataa gggtttgtca aggtttgtgat agaagtagag aggagaggca 122460
cctgacttca ctgggtgtg gggtttttgc taaggtgctt ctaagttgaa gtgtccttga 122520
gctgaggttt aggggaatga gtagcaaaga tggattaaat gagaagagga taggcggcag 122580
cagggccaga ggtgtgaata gcctggaacc ttctgagaag attcctttgt agacagaaga 122640
aaggggagat ttgtggaat gctggaagat aaggtaggaa gaggccacat cagatcacac 122700

atggctggct gtacctctct aaaagtttat gatttgtact ggggggtttg aaacagaggc 122760
tataaattgg cagttaaga aaatcactgt ggtgttagtg ggaagaatag attttgcaa 122820
gattctaact aggattattt tcaaaaattt acgccagtt tagtccagat gtcagggcta 122880
gtttggagta aatttcttc ttttaattact ccaggctct tgtattgctt cagagaaagt 122940
agaaagggga actcacctc attcaggag gtaggcgag cgaccagcca gctggggaag 123000
gccaagagc caggtcacct tgtgccaca ctgtttatga tttgtttgta ctgtctgtg 123060
gatgatcaat gatattagct acgacagcac atatgagccc ggggtaagtg tgtcttcttg 123120

ctacttgaag tgcttcttga aaatagtac aggctgaaga caacacggaa tactgaaaaa 123180
gcccattgga caggggacag gagacctggt gctgtccca gcttggccag caccagcccc 123240
gggggcttag acacattact tcacctctct gggcttaact taccattta taacatgcaa 123300
cctttagact aacactgtcc tcggggcctt gttcagcccc tggtctctgt cattgtgatt 123360
ctgcgcccc cagggctccc ctgggccccca tctactactaa ccctaggctt ctagacatgt 123420
tgattcatag agaaatagga aagccattta tcttcagtga gtgtaagcca gaagtacagt 123480

tgtgtcttaa ggaatctaata ctatgaaca tggaaaatac ttttctaagg aaaaaaattg	123540
tgattggtgt tctgtcctga gctgatggca aaagggaagc aggaaccact tcatacatct	123600
caatccctct gtttttccct ttctatcctc ttgaattttt cggcctgttc gtctttcaaa	123660
agtggagagg agtttgaatg gggatgctga ggacactgag ggtagccacc tatggaagag	123720
gcttgactgg gaagccgagt tctgccacct gacaaagggg cacgtgttca gtgtttattt	123780
ggcatagcag ctgttcaggt ggagcccagg cagaattttg acgtcgttgg gaccttccat	123840
acctttctga aaatctcttg caccaacacc cggcacccctc aggttatgtt ctgcttccca	123900
aagttcatcc ccaggtcaa cttctaacc cttgttttc tcttttacca gaactaactt	123960
ctaaagatcc agagacaaca actagatggt ggtctggatg ttcctgaggt ggaaagagaa	124020
cctctagtgc ctctggctga cattgtatcc actgacaggt cccctccac atgcatacat	124080
gtaacatgtt tctgtctact tatcaaatac agcccatgct ttgatgattg aggacagagt	124140
ggggattata agttgatgca gtaggtctgt gtcttgccct gagaacttca caaacagcaa	124200
cacaggcacc aagaactcat cactcatctg ttccaccac aggggtttat catcttgtga	124260
cttgatatt gtggaatatt ttatagtaaa ggttaaaaaa aatcagtgtg ggcacagagg	124320
agttaacagc tacgttgcag tggggagtat ggaaggcttc atggaggtgg tgatatttga	124380
acgtgacttt gaaggtagg tagagtctg acttctctga cagtagcctt gaaagtaggg	124440
gaaacttgac catgaagaag gctgttgaag gtctggagaa cagaaaaggt aggggactaa	124500
gactctagga gaaggtacta cattccagag agaatacaga agtataatcc tccctcatgg	124560
tgacaagtta aatgtgagaa gggatggact aaccaactgg gtgaaccctg atctcattaa	124620
gcaagataag aaatagaaga aatgaatctg catgttcatt atgtaggat cagaagcagg	124680
taggaaatgc cgactttatt ttagacagag gttatttttag gtacctgtgg gcatccaggt	124740
gtattatttc cctatgtctg aagcacatgt cctttggttc tttagcattt tgatgatgat	124800
gctacatgta aacttcccc tagggatttt ctgtaagttt tcttctcat tcgagagtaa	124860
agttttaact ggtaacatga tcacaagtgg ttgaaaagtt aaaatgctag tcatataact	124920
tttcaatgaa gggagcatga atggtttgg actgttttac aagatgtgaa aactgatttc	124980
acttaagtag actgtaacat aaagtgtta tgtgtctgtc cctttgactt tctggtaggt	125040
gtacagtctc tctgaatcaa tagtggctca gacttctgat ttcaaaccctc ttcgggcac	125100
caactggttt gggagaaaca tagccaggctc attgaattat aatttcctga gttatggtgt	125160
ggtggtccca taggacagta aacataagcc tcctgggaac tgaactttta attcaggagg	125220

actgaaaaca agctcttctg agtcaagatt tgcaaggaca tgtgacaaag atagactggc 125280
 ctcccgctt ccacaccatc ttttctcca taaatactg ctccttattt ttcttctacc 125340
 ctagtctgtt gtagattttg accttggtctg ttactttcct accaacacat tgcctgtttt 125400
 taagtttctt ggtttgacct gatgttaaga tggaaagcaa ggctagcaaa ctgatggaga 125460
 tagagccttc cagcctttct cactttccct gggatcatct catgttgatt tacatgttca 125520
 aaaaaatttt ttaaagaaat aaattgtatc agttgctcca gaggtgatta gactctaggg 125580
 gcctgatttc tcttagccaa acttaagaca tgggccaata caccaaaatg tcaatatatt 125640

 tatttgtttc gtattgcaat gtcaagcaat ttcatttcat ctgattattg tgttcatttt 125700
 cctgaaagat agtgatccca gaaaacaaga atcagaaggt catttgacaa ctgtggagtt 125760
 gaaatagagg gaactaaatg accttagggc atagcatcat caagctttga gaaattattg 125820
 tactgtctc tgtgttggga cattcttttt ggtcccaggt agttggagga gacaaagctg 125880
 taaattattt actagttttt caacatttcc ttatcgttta ttgttaactg acggaactat 125940
 attgtctctg aagtccttta tgaataaaat tgctagacat tgcaaaaatg tccctctcaa 126000
 tattgacatg tttcagtggt gattattatc ttctgatta atgtttacgg tcaatctcaa 126060

 gctctataat ggactcttaa aggcctgtagc agttttctat tgcttccata acatattacc 126120
 acaaactttg tggtttaaac aatacccat tttgtctca cagttctata tgtgagaagt 126180
 ctgggcacac catggccaaa ctgggctctt gcttagaatt tgcaaggcag aaatcagtgt 126240
 tgttaggacc tctagggatg aatttgcttc caagccgatt ccagttgttt tcatgaactg 126300
 agttccttgc cattgttgaa ctatattccc ccatttcttt gctggctgtc agctaggagc 126360
 cggtttttgc tcttttact cctgtctgca ttgcatctca tggtttctgt gtgccccctt 126420
 ccagcaacaa gattctatgt accctcttcc agcaacagaa gatcaagtcc ttttcaagtt 126480

 tctaactctt ctgacttccc ctcttgccat atctcattct gcttttacag gctcgggtga 126540
 ttacatcagt ttatgcaggt aatccaagat aatctcccta ttttaaagcc agtgggttag 126600
 ccatcttaat tacatccaca aagttccttc acagcagtac ctagattagt gtttgaataa 126660
 cctgggatgg taatcttgca agggatcttt tggcattctg tctatccagt ctcacagca 126720
 acacttgaa atattgtcgt tacttgagtg atcatttctg tgactggctg atttcatcta 126780
 tacatgtata ttatttttat ttgccatttt gtagggtaat attttctgat ctttaattcca 126840
 tatttcagta ttaaaattac ttgacataga tccataaatc atcatctgtt gcaataaagc 126900

 acattaattg gttggtagaa tggggagact gatatttctt ttctcttctt cttggatgag 126960
 ggcaactttt gggggcagat gagttctgtt gtgacaaaag ttatatagca catttggttt 127020
 gcactgaatc agcgattctc aatcctggcc atgctttaga attatacaag aaaaatcttc 127080

aagtatcaat acicagtcce taccctactg atccaattta tctatgataa agccagagca 127140
ttgattttta agtccccag gtgattctaa tatataacca aggcctcagaa ctactgatat 127200
gttccaacat tctgttttgg agataaagaa gttgaggctg aggatgagaa cttagtcaca 127260
taaagtcct aactagtac agacataagt tctgtcctac aaaaaaaat tgatggttta 127320

attgtatgta gatttcagt ctcagtaatt atgtacaaag tgagtggttg agaagatctg 127380
gaacacccta cttcttgctt tagtaggaag actatttctt tctatgactt taaaaaatta 127440
tcagaccttg caaaacaact tatgaaggct tcttctcagc agctttggcc tgccttgtga 127500
gtaataataa acacagatcc attttacact agctaggaag ctggccgcgt ggacttctcc 127560
tactctctg tgttccagag cttcatggta caatgcagta gccactagcc acatgtagct 127620
attgaacact tgaatggga ctagtttga ttgagatgtt tgtgagtgtc aaatgcatac 127680
tagaatcaaa gattcagtat gagaaaaacg gtgcaaaata tctcattaat actttttaca 127740

ttgattacat gatgaaataa tatttgaata tattgagtta aataagatac attattaaaa 127800
ttaatttate aattttttta cttttttaat gtagttacta gaaaatttac aactatgtat 127860
gtggctggca tttgtggctc acattatatt tctgttagac agcacttttc tagggagtat 127920
tttctattaa agctattgac aatgaatggi ccaagtccaa gctattatac ctcctttgat 127980
cttgaagagt gaaggggtac attataatct tcctggagat gagacatgat attgatctgc 128040
cctgtgtttg ccatctatct ggcagccagt cagtctggcc aaatagactt ctatttttac 128100
atagaagctt aaaggaggca ggataatgcc ccatgtcatg gagagagcat actgcatagc 128160

tcttaagtaa tgtacceaaa agtagaccag gtgctattgg aggttctaag gcatagcaat 128220
aaatattaca tcccttgagc aatgtaatac agcccttgaa gaaactgcca tgtctttgac 128280
aggccctatg cactgaaaa attatgatgt ctacctctct ttataattca catctaaata 128340
ttactctttt tcttgcctcc tgtagtttgt tctgattcac tgctaccctg attgtgtgtt 128400
tagcgtgcct acttcacaat ttaagagtca tgggaaagta aaggcaggcc ttggagagat 128460
caagcacagt tcaaaacct acccagagat attctgcctg tgtgagcttg ggaggagatt 128520
tacttaacct ctctgagctc ctctaaactt ccattttctc atttgtgaaa tgagcatttc 128580

tcttgcaagg tctgtgtgaa gattgtatga aataagaagg ttccctggcac acttatttgt 128640
tgggtagata ttgtggtgaa catctactct gtggcaagcc catggctaatt tgtagaatg 128700
taatcgtgag tgagacacag ctactgcctc cagctaaaag aagagaaaga caaggaaact 128760
agtaacatca ggacatgaat agtcatcaat gaatggcagt tattattaca cagcacagtg 128820
caggatttgg cttataacaa aaatttggaa ggggtgttcag gtgagggaat tgagacccat 128880
agtgattaaa tgactacctg tgtcaccagc tcaggcaatg ttgggctggt gccaggttac 128940

gggattgctg acicctcctc cagtaatgct ttccccagga gatcacattg cctcactctt 129000

ggtttcccaa cttgtttgct ttaaaagaat aaccttgcca tgttggactt gataaaagga 129060

aagaggggtt tctcccaatt ttgtctccat atgttatctg ggcatgctag taactgtctt 129120

tgaaaaccta cacttctgtt atgttaactc caaagaaggc agcaacacgt gcacttcttt 129180

aagatataaa aagcatttag tatactataa attattatag taatcattgt tagattatat 129240

ctcaccaaga taatgaatgt ttctatttga agacttcact gtatgagaac ttgtctccta 129300

tagcttattt atctcctttt agattagggtg aaacagaatt ttcaaatttg agtctgaaga 129360

aaattccaac atctttaaat tcgtttaagg agcattcccc atggctctata tgatctatca 129420

tagtaattaa aaaatcagat tttagaatga gccacttgta gaaagagaaa aaaagtagaa 129480

aatcaataag aggtttcatt tttcaaattc tgctttggaa aaaattactt ggtagggaca 129540

atagtgtaaa gtaagatata agaagaaata tatcattcaa ataagcggcc atgcagtggg 129600

ttatctcttt catgtaacag tcacatctgc attgtgaatt cattaatgca ccaagtgaat 129660

caagcttagt gagttgacaa acatccacag ggatagtgc ggggaggcat tgcaaagtgc 129720

aatgtgaggt cctagtgaag cagaatgctt cgttctttga gaaagttcca ctctgaatag 129780

aaaaactatg cataccaaga tcggagtatg gccaagcatt tggctactga aatgccctt 129840

cttctttcat tctccataa aggaagagac agagactcag gttcttgtaa ctgagctgcc 129900

ttttttgagt tctcccaaga gacgttctaa cttcaagcca agcatcttgt cactgggatt 129960

tctgtatcta atttttagtt ctagaatcc atgatttcac aaaacaaatt atctgaacct 130020

aacaacaacc acatagaatt ttcttaaagt agacgaggga ggaattagcc cctaaagtat 130080

ttcctacaca attggaactc cctttagaag atgtgcaatt gccgtacac ccaagcacia 130140

atgggctgta ttattgcctt atctaggata tacacacttt acattataat ggtccttccc 130200

tttccctgaa cccgcatatg atgtaagtgc ttgatttagg aatagttaca tattgtgact 130260

ggcgaaaagc acatttgctg attgctctgc cacctgccta gatgtatatt tatatatcat 130320

gaagatatat aatttatctt ttatgataaa ttataataaa agataaagat atgtaatata 130380

tcttgatata taaatgaggg tccctactct cagtataccc cgtaggaaca ttataaaaca 130440

taaatagtct gttgttacta ctaccaagaa gacttttagta agtgtataaa ctaacccttt 130500

tggatacatg cagagcgaat gccaaatgct ttaataaat tatcgcatct aatcctgatt 130560

tttttatgaa aaagggaata tcttatcata tcaatattag agatgagtaa gctgaggttt 130620

gatagagcta ggattttaac ttagctctct gtgactccaa agcacattca cttaacccca 130680

acctcaccct ctctgtaaat gaagattaac aatagcatct gtggtagaag ctaatgtctc 130740
ctgatctggg aaagtatctt tcaatgatta ttaactaaat gtgatcagct gccactggat 130800
cagatgtcat caaatgaaat taagtgtcca gggtttactc aacagtactg tctcttacgt 130860
tttgtatcaa tgitagtaga ttgcttaatt tttgtacctg ttacctcaca tgaagcctag 130920
atagcatcag tcccttcccc agccagtgtg tactgggtcc agcttctggc ttgtgaatcc 130980
aatcagtga ttaatgttgg tagcttaaaa tcagccttga aagaggattt tacaccacag 131040
aaattggcaa atgatacaaa tcatgaccct ttttttaaat tccagagaga caagtgttaa 131100

acatttacca gtacaccact gtctgtgact caaataggga cataatgtga ataattatac 131160
ttctgaaggt aaatgaatgc acactgggta cctttgaaaa aaacaacctt ccacagatac 131220
aatcatacct aagtcaccta agtctttagt gaatatTTTT gtcccatca ttctgctttt 131280
gggaggacct ttacaacat aatcatgatg attttcatg tcttttgaat ttttaaaaaa 131340
ttactttatt tgitcatttt tgttacaaaa gcaaatatgc ccacagtaat catttaatgt 131400
ttttgaatgc aagtgcatac atataaaca taaatgtat atatgaatgc tgccagtaga 131460
aataaaatgc aagtcacgta tgtcatttaa aattttcaac tacagtcatg caccacataa 131520

tgacttttca gtcaatgatg gactggcccc ataaaattat aatatcatgt ttctatgata 131580
tcttttctat gtttagatat gtctagatac ataaatactt aatattgtgt taaaattgct 131640
tatggatttc agtagagtag taacctgctg cacaggctg tagcccagag caataggcta 131700
tcccatatag cctagggtg tagtaggtta taccatctag gtttgtgtaa atacactctg 131760
tgggtgtcgc agaaccatgg aattgcctaa tgatgcattt ttcagaatgt attcctgtca 131820
ttaagtata catggctgta atcacattta aaaaaataag aagaacaga ggattttgtt 131880
ttaataatag atttcattta actcagcagt caaaaatag atttcaacat gttgtcaaca 131940

taaacattat gaagatgttt tgcacttttt cttctgtac taagctttca atttcatgta 132000
tattttatac ttatagcaca tatgaatttg gacgctaaat tttaatcata aatacttgat 132060
ctgcatttac atttcataaa atgtaaagct taaaaagtgg gttcatatat ccaacatgtt 132120
ccaaatagac ttacatatit aattaaattt aaattgtcat taaattcctc aattgtgttc 132180
gccacatttt aagtgtcaa tagacacctg tgacttattg taacagaatt ggtcagtgca 132240
ggtatgtacc atatatcctt attttataaa attggagacc taggttggat gtgggtggctt 132300
atggctataa tcccagcact ttgggaggcc aagacggaag gatcaagtga ggccaggagt 132360

tagagaccag cctgggcaac atagcaagac gctgttaata aaaaaaaaaat agctagggtg 132420
gttggcacat gcctgtggtg caagctattt gggaggctga tgaagacgga tcccttgagc 132480
ccaagagttg gagactgcag tgagctatga ttatgtact gcactcccaa cctgggtggc 132540

agagtgagac ccatgtctct tcaaaaagta aaaatacaaa taatataaca aataaataaa 132600
 taaaattgga gacctactat atgtactact cccaaaagtc tttttccccc tcacacctta 132660
 cacatttaaa attcccatcc tgcattcccc actggatctc caagaggaga gaaatctcag 132720
 caaaagtagt tciatcaaaa ctgtctgtga gctttcctca ttcataaggaa ggaaataaat 132780

 tcacctaagg catttttagat ctgaccattt tccaaattat catcaccata aaaagttggt 132840
 aacaacatga attctgaaag caaactattt caatgcatgc ttggtgctaa tgaaaaccag 132900
 cagttttaaa tgcccttttg ggttaacctc ttccttttcc tgtgctgtat tattggaaaa 132960
 gcttcagcaa ggagatcgac tagattcaat ttcacaatat ttccttagtaa tcaatgctgg 133020
 catttactct tcccatctat taatatattia acatcacact tctaaggatg cgtctaagga 133080
 tgctttaatc acitttaaaa aaatacttga taaaaattag aggggtgtccg ttattttagg 133140
 tgggtggttg ttttatttcc acaaaattac aaaccagata taagcatatt tttccctgtg 133200

 tggcttaata aacttttttt ttttttgaga cagagtctca ctctgtcgcc aggctggagt 133260
 gcagtggcgc gatctcggtt ccttgcaacc tccacctcca tggttcaagc gattctcctg 133320
 tctcagtctc ccgagtagct gggactacag gtgcacgcca ccacaccag ctaatttttg 133380
 tatttttagt agagacgagg tttcaccatg ttggccagga gggctcctaat ctcttgacct 133440
 cgtgatccac ccgcctcagc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgaa tcaccatgcc 133500
 tggcaataa acitttaata taattgttga tgaagggtt atggagactt gtcaccataa 133560
 tagtctagtc ttctccttaa attcacgtga tactcctcat ctctatgtag ctctccctca 133620

 ccttcagtaa tgacctccct tgtctctcaa tctttggtct cttaccttca acttcccact 133680
 agtcgtttct cacatttcca aaagctttat aattgcctta aaacaccaag tatctgaagc 133740
 agtctatga cttctcctc ccgctaacca actcagatcc ccaaactctg atttctttca 133800
 ctagcactat ctctcatcca cacataccca gttatttggtg acagacgtgt ctctaccatc 133860
 tctcatatcc aatcatcacc aaactttgtc aatacttctc agtgatatta agttaagaag 133920
 gcatgaaggg cagctgtaac ctaaggaaaa cccacttttg caccaaactc ctagtactt 133980
 tctgatcaat ctgagttgaa aatgctgttt tttttgttt tttttgttt ttttttttt 134040

 tttgagacag agtctcgctc tgtcgcccag gctggagtgc agtggcgtga tcttggtcga 134100
 ctgcaagctc cgcctccggg gttcacgcca ttctctgcc tcagcctccc gagtagctgg 134160
 gactacaggc gcccgccacc tcgcccggct agttttttgt atcttttagt agagacgggg 134220
 tttcactgtg tcagccagga tggctctgat ctctgacct cgtgatccgc ccgtctcggc 134280
 ctcccaaagt gctgggatta caggtttgag ccaccgcgcc cggcctgaaa atgctgtttt 134340
 aatctggtcc tacctacca atctaatttt atgccctttt attcgtaaat ttgaaccttg 134400

tctctattc actagcttcc tcagaataac gtccaaaaca tactcagaat tcatactcac	134460
atccagaaca ttgtctctga gcttttacca tacaagtga ccatagtttc tctccctttt	134520
ccactcttat ctgtcatcta gttctaattt taagactgtc aattcgatac ctgatttttc	134580
cctagtctga ccttctattt tcagatatgc ccttctttt cacagtttca tgtgtttgta	134640
ctgccttatt cttgaagaac catgattttg attgcttttg cgtaaatctc cgtagtgcct	134700
tgctcagtgc tagcaggaac tagtagttta acaaatactt gctaattata aattaaagag	134760
aattaaacat attggtttct ttgtcaggag ttggttatag catgctggaa aatgtattat	134820
atctaaccct catcttttct catgtgttta caaattgttt tatggccaaa gaataagtta	134880
gtatatcatg ggcctaatta tgtgattcgg aggcctcctc tgctgggcag tctacagatt	134940
taaaattcat gccagctgca ttacactggi ttgaacttg ctttttcttg agaaagatgg	135000
gaagcaggca aaatgcctca ggctttcagg gtggaaatgg tgtgagttcc attatgcaag	135060
aatagaagcc cattttttat cccgctgtct gaaaatcttg ccatgagtct atagtcaaag	135120
aatgtgtaag tatcaaaaga aatttagaga gggattttcc ctaggaaaat attgcaagct	135180
taaaaaaccc agggagctaa ggtccaattt agtagattcc tctgaacaat gccatcctct	135240
acttagatta ttatagaacc tcttatgacg gcatttgagt ggactgctgt gtctctgggt	135300
taataggtac aagtaataag tttaggtacc tgggcaaaaa gggtttggtg gaggggaata	135360
gagggacttt ctttttctca catctggcat atcattacat tgtaatgtta gataacatta	135420
aagttccgaa cttcatgtgt cagcactctg acctttccta gggacatttt atctcggcta	135480
gaacctaata aagattccct catctagaag gtcccatgtg gggtctctga aacatggcgt	135540
ggactgctta caatacagtt gaatgtcact tctcatggcc tggctcatgt gaggacccta	135600
gagagagttc tgcagaggag tgcagagggc tacttttggg gtcattccca ctgagccaac	135660
atcagtggaa gagaagggga agagttaggt tctaatcaag cacttagctt ctgctgaatc	135720
catccacatt tctttatcct cctcctggcc cctggtctta gttagagttg ggtccctatg	135780
cgggtgtcca ggaagcagta aactgcactc acctcctatt tgggagcatg gcaattttaa	135840
atattatttt ctctgtagg agtatgcaaa cagatttctg gttaattttg tgtaaggat	135900
tcttgtttgt tttttgtttt gatagagcac attctatgga catagtttca gcttgtaaag	135960
gaagtgttat aattatagtt cctttttttt tttttttttt tggagactga gtcttgctct	136020
gtgccaggc tggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	136080
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	136140

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	136200
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	136260
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	136320
nnnnnnnnntt caaaagtttc gggattggag gaaggtcatc aactattcaa ctgaagtaaa	136380
tgccatttat ttgtggcatc tgccaggtat ccttgagatg tctgaagagg tgacttccaa	136440
accagaggat gtggccttct gaaaaatgca aacctgttca caccctcgct cagatgggaa	136500
gcaaaaaagg ctgcctggga attggggatt tactgttata cctgacatc agaatagcag	136560
gtgctactgg aaacttcttt acctgatact aagtgtcttg ggagataaca agtaaaatta	136620
acactgtata cagcatccag ttccctcagtg ttttcttcac ttaaaaagaa tcagctgggc	136680
acggtggctc atacctgtaa tcgcagcact ttgggaggcc aaggcgggtg gatcatttga	136740
ggtcaggagt tagagacaag cctggccaac atggtgaaat cctatctcta ctaaaaatac	136800
aaaaattagc tgggcatggt agcacacacc tatagtccca gcaacttgga agactgaggc	136860
aggagaacca cttaaacctg ggaggcagaa gttgcagtga gccgagatca tgccactgca	136920
ctccaggctg ggcgacagag tgaaacaaaa aaagaaaaaa gaaagaaaga atcaaattca	136980
aagcaatac ttagttacca acaggattgc atttttagcc tataacatct ttttttagcc	137040
ttttaatatg tttctgctgg aggtttccag ctttgattac atagcctgtt cacctaggag	137100
taaaggacat ggggaggag agatgttcag tggttctcat ttggaaagta gataaggatg	137160
atgcaaggcc atcagctcaa ggccttccag gtttaggaatt aaaaacatgg atgttgtaaa	137220
aaccacaact catatttatt tgaaatctca ccattgacaa agtgtgttca cctgcatgtt	137280
tacactcagt cctataaacg actccatgaa gcagtgtatg gaggagagtt cctcatgcat	137340
gtgggtttgc acatggggat tcagatgcaa gaagatactt agtttacata gagatatgtt	137400
ttttatttta tgaatataaa attatatgga acaaaaaaag ataagtcctc tgctgtctag	137460
aaattacagt acatcaagaa ttttatccct atgtagaatt acacagccat tgccagagga	137520
ccacatctgt aggacatga aaacaacat ctttgctcat tatttcagcc tgattaggga	137580
taccatgaag ggctattcca ttaggtcagg ttgacacagt aataaaaatg atgccagtag	137640
aggctcctgt ggagctccta gtatgatgat aagtgtctga gtaacttgta aatagtcaa	137700
ttttatggaa atgttcagc taagctttaa agtagttggc attagtgtt agacacaaca	137760
acagctctac aaaaggcaat atgctgagtt ctttttgac tagcccaaac ttgcctcaaa	137820
agatccggga tgtggacacc ctggtatatt ttttctagaa aagcttattt ccttcctcca	137880
gataaagggt tatggtcact gaggtgtgta ctgacagatg tgttgatcta ctctctccgt	137940
taaactgaag ggctccaggt gtggccacac tgggcttcta aatgcctagc aaagccacag	138000

atgcatccct ctiggtgtct gaggtgttca cattcctggg tctttcagat ctgtattcct 138060
catgaaaata aaaactctct acgatacaat ctgtccttgt gggtttttag ttttactagg 138120
gagtttttgt tttcttttgc ttccegcctt ctttctgctt cccttctagt taaacctctt 138180
taggatggct cattagcact ttgttttgag tgtgttgagc tgttttgttc actgggaaac 138240

agatttatga aatgttacta ttaccgtgat tgttctgttt ttccttttat ggcctgtcca 138300
gctcaaggcc ccatgcttgc tgatactgct gataaggttt tctatttcca gatcaaattg 138360
aagcaaacct tactggccct gttactgaag ctgtgcatgg gggtcatttg ctgtgaggtg 138420
tttctatggc tttagccag gatgtgaaca tctctagtgt tcatgttgtt tcttgagacg 138480
agtactcacg ggcagtagaa tttattacaa cctgctgttt gagttcatga aaagtaggac 138540
aatatgagac tcggggcaat gaaagactta ctaggattcc ttctggaact gattcatcag 138600
cacattcatg tcttaccag tctttaaca gtatttcatg ataatggtct gcttttattt 138660

gctgggcttt accttactct ttttgtatt gcaggctcta caggtatgga tctctggcag 138720
ctgctgttga ccttggcact ggcaggatca agtgatgctt tttctggaag tgagcgtgag 138780
ttctgctttt ccatttccac cctcagtgtt ttgaaacaac actgaattgt atttgttata 138840
tccaagtttt gtggatgatt ttattaaaag atgcaagttt tacatagcag caaataggaa 138900
acttgactta actttaaaat cagaaactag taggactttt ccgtggatgt ttaggaggaa 138960
cgcagtagtc agtcaacttt ggcacttgtt gttttcatgt caaaaattaa tgctacaaat 139020
catgctgagg acatttatgt tgaagaaaag ccaggctctt tgttctcagg ctctgggaga 139080

aatattgaag ttacactgaa gagttattag ctactgttc actcagttca tttgtgacta 139140
aggatatcta gtctatttcc agagctcaga attcaggctt gttaatcata ttctctgaga 139200
aaggaaattg caggtttcaa atgaatttca cctctcactc tctgggtgat taccatttgg 139260
ctaagttgag ggaagagaca cctgaaatag ttgaatgata taccagaaa ttatgagctt 139320
ccttcccat ctctataatt ctccctcct tttttatct cctctcctgg tagagaagtc 139380
tcaatatgta taaactatgt ttcatagcag acctaaactaa aacaaggaag agtaatggaa 139440
gggaaagtgg agaagaattt ttctgtcaga aagaaaactg tgctctctaa aggtggtgg 139500

gagacctttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt tttaatgagt acttgatact 139560
tttcttgcc tgtgttcta cagaagaaag aaacaatgta tttctccat gctatgacac 139620
tgaatttagt tgttacttta ggagtgtctg actcccttc tcaccattca gctcatgttg 139680
gaaaatacag tttaacagca gacttagcgc cttaagatgt cctccctgac cttctagcca 139740
aaaataaatc cgtagtagtg agctgctgag ggtgaccaga gtcacttaga aaacgagaag 139800
agtaaaagat gttattttat ctcttaaacg aatttaaaaa tatttataga aaagatcat 139860

aattgtttga aatatttttt ggtctctctg gtgttataat gtcaacatta tgcaagtcaa 139920

acatggagag aattgcaggc tccgtttcag cagcttttcc catggctggg tttagaccct 139980
ggttctgagc caaaaaatg cagctgagat cctctgctgt tccaaagtca tgggtggctta 140040
atctctcggt tcttcattaa ggtgactttc actctactgg gcaagatttg aggaatttaa 140100
aaaacttggt aaatgaaaag tatggcatag gaaatcttta aagaaaattt aaaatgcatc 140160
cccagctgag agattagagc tcaaattaca ttttagagct agaaagtctg cacggagcat 140220
ctgtttccac tgcttcgaca ttttactaaa cctttgagtt cctgagttaa gagaaaacat 140280
cattagtgc ttttaatgct tgattttttt ctttttaata gttttgttg attcatttat 140340

ttgtttaggg agagcagaat ataagcaaat gcagtgggtt atactaaaca caaatcacat 140400
atcctaccag tggttacaca taggaagtaa tttacaaaag aagaacattt ttgtctcctt 140460
tttttttttt ttttttttg tcttgttgag ctaaccaata tttcttttct ctttggtaata 140520
tgtgcatatt ccagaatcct ttcttaaaat gatctaaaga ttaaggatgg ggtatgatgt 140580
ttatgtaaga aggcatatgt aagctcattc cagcatgtgt gtgcatgctt gcctctgtgt 140640
gtgtgtgtgt attctagtgc tggccactta tctaagggtt tcttgggttc agccaaagtt 140700
actgcataac atgacacggg tcagctctcag atgacattta tgggccatgt gtttgttttt 140760

ctgccaggtc tggattgtag ccaaactnnn nnnnnnnnnn nnnnnnngta gacgatgaca 140820
gacctctatg catagggag ggtggcactt gaggcaggat tttcttgtgg gcagatgagc 140880
aattagaaat atactggccc tgaaaggatt tttttaaat aaatctaatt gccctgtggg 140940
aaatttaatg agaactaaat ttgaatagtg ccattatgt gctagctaaa gtgttgtaat 141000
agatattttc tgctctcat ccttaacatg aagctctcat ccttaatatg aagctctatg 141060
tctgctctc aagccaatta catagtcttg aggagaattt ttattccaa aatcaggaat 141120
gateccaat gccctgtttt caaagggtt cacatggttg acctgtcaac tgattgtatc 141180

aaaattgctg ctgctggaat gatgttgcta gtgagaaatg tgcataaaga tctgatggat 141240
aaaagtattc ttccaaggag tgectgttat aaattaggc gtatatctct actatttcag 141300
tcagtcctcc ccgaatata ccttttgacc tcagtaacct aagggtggaag taggcaagcc 141360
cctgtcttgt agttcagct agctaggaca tgaggaaatgt cttgaaatta atgagagact 141420
gtatatcttt aaggtttaga ttgtgtgatg aagagaaatg gtcaagatgc cctgaaaaag 141480
aatagatcaa ggiggactag aatagttaat tcaacaaatt caatgtactg ataattctta 141540
agagtttcct attttcaaag cctgcaccta cggctatgag gaatacattg attcttcct 141600

caaggaactt ttcatgtgtt aatagatcag gcatgtacac caagaattac aatatcaggc	141660
attgtatatt aactatcaaa atggcttgaa tcacacttta tagaagtgat gatgttgga	141720
gggatacctc agctgtggtg aattacagct tcatgaagga ggctggcatt gtttcaatag	141780
agactagaat gtcgggttta agattttaaa aggctgagaa gaacagaagg ctattacagg	141840
aataacttat gcaataaagc aacaacataa acagaagtgt acaaatgtag atatgagatg	141900
tccatggaga acacttcatt cacttactga gtgtttttta tatatatata catacacaca	141960
cacacatata tatatatggc actgtctagt cgatggatgg ttcgttttta gcatttaaca	142020
ttcaacgaat atttcttgag cacttacttc atggaaggca taggattaat ttggccaggg	142080
tgtgtggtac ataggtgcta tatttgtaat tattccctt ggaagcaaac ttaggtcagt	142140
aggtttgagt caaattatag aaggcctaga gatagcaaag gcattatgga aaaggcaaga	142200
cttgtgggc ccttgaagaa tcagtagcat ttggagagga agaaaagaaa gaggaattgt	142260
atgccatc cagcaagtaa taggcctcaa tgttgaggc cagagaaaac tgctacctgc	142320
aagatggaat agtttgatg tgtgatattt atatgtaaca tatataatc ctatgtataa	142380
tattgatata tatttacata taacatattt atatttgtat gtgtgtaata catacactat	142440
atatgtacat atatacatat atatgtgtat atatgtacaa tatatgtata tagtatatat	142500
atatatgcat gccagttagg tgtggcttat aggcaaagca cataattgac atcactcaaa	142560
ttctgcaaaa gttgttatat cattctacac cttcaaggc aagagactta ggaatgaggc	142620
gccacatcct aagggaaccg agagcccat aatgttttct gtatattttg aacatttttc	142680
ataaacctat gcacactgac aaaacactta ctgaaagaa aagacactcc tgttctcatt	142740
gtatcagat aggaaataat ggcacagtgg acaaaacaat ttatttttta aaataaactc	142800
tgtcccacta caggatgaagc tccacagagc cctgagagga tgttaagaca tgcggatat	142860
atttcataca agtattcgag tcatggtttc agttagtaaa cagtaatgaa tgcactgtt	142920
aaatgtgttc aagaatgaac aattcaaggc ttccattca cagtgaagat ggggagaaaa	142980
gccacagagc ttttgattgc tgctgtcttg accatcatcc agaggcaaga agaaatctta	143040
tgggtgtgttc tagtgcctatg gcctgtgtcc atgtacatca gcaatcctct gacccttgt	143100
cctcctgata ttgcagactt tatttgatgt tggagttcag caggtcacag caagctgggt	143160
taatctagat ggtgccaatg tagataatga cacaaaaaaa gtctttcaag aagcttttat	143220
taagtcattt tacagattca aggaggaatt ttatgtatgt atttatttat tcattcatgc	143280
atgcatgcat gcatttatc atctttttct tttagagata ggaactcgct atgttgtaca	143340
ggcccaaac agttctacta gcttcacaca atctttcttc agtctgtaga gtagctggca	143400
ttataggtat gagccactgt gccagtcga aggaagaatt ttgaatgtat attcctgcct	143460

ttaaggagct cacagtcttt agaagagaaa acagagaaat aaacataatt taatttgtat	143520
cctcgtaggt tattaagggt ttttaactta ggtaataata ctgttagatt ttactttgt	143580
caataatact actaatagga tgaaagtaaa ttcaaaagggt atgaattaga ggaggaaggt	143640
gatgacaata ggicaggaga gagataatct aagtgtggca ggggtgataa aaaatagatg	143700
gatcaccaac acagggatgt tagaaagaca gagttaccag tactcagagt ccaattaacc	143760
tgtggatatt tgacttgggg aactatcagt gccttctttt ccatccgttt ctaagtttct	143820
gcatttttaa ttaatgtgat catcagcaat gactcacgtt taatgcagtg aagtcctggt	143880
gcacagtcca gcctattagc actaaagtgg tacttgcaca gaacagctct gtaggggagg	143940
aaacacgctg aggcctgatg acagcagagt gtctaagcta cgcttctttt gtaccatttc	144000
tctgaactcc tcatgcctgt gtctaccctg ggteccacag ctctctgctc agctctgcag	144060
tatggctgtg atatagctca ggctactatg cagtgagggt ctacagcaag gacaaaggctc	144120
tgaactccct cctcattgta gtctctggac atttgtgact ctatcccag accttgacaa	144180
cccccaagt attttatcat tgctagagta tgtacttaac tcatgggatg caataaaata	144240
tatgcaggat gaggtagaaa cagcaaagcc atgtgctggg cagagtctgg gaggttggtt	144300
aggctccac agaaactgag tgactcacct ctacaaagaa gctggcagtg tgagtgatta	144360
gatttatgcc acagctaatt agtaaatga aggagtggga ccaccaaga atacttagaa	144420
ccctgactgt tagttaaatt cacacatgcc agtgatcgaa tataattctg gtcttcaca	144480
ttagatgcca gctcttatgg gaccagagcc agtcctgggt atataataga atgtttccac	144540
accagtttgg ttcagtatcc taaattgggg ctcttgttat ggggtagaga ggaatgaggt	144600
cgacataatg tatttgggtg ttgggatgag caaagagtac ctgttcatag acacacctgg	144660
ttgttcacct ctggctagag accaacccaa gtccaactgt agagaagtcc attttggctc	144720
ttactggccc agccagcctc tacatgagat cattccctac aacaaggggc ccaggattcc	144780
tcagtcccc cagcaccttt tctgaggaa aaccatctca tgaagaactt gccactgatg	144840
atcttctcct acctgtgcat tgaagtcagt gggtttctaa ctgagaactg gtctcttta	144900
aaccttctta accttacact gtatatgata taaaactgta ggcagttcag agtcaccaat	144960
aaagacatct tttggggctc ctacttggct tgtaaccacc tgcttatcca cagtattatg	145020
cacctagctt gtcatcagge agagtcacca gcagccacaa cacaagggtc caccttcac	145080
tttccgaagc agcaggcagt gtcactccat tttagacttt ctggcaatc tcacacggat	145140
tgtaataata tgctgtcaac agtgtcatct tcaaacccaa agcaaagctt cctcatcatc	145200
tgtagttagc agcataaaga cggtagatgat gtgtaacata aacacacttt gaaatctgat	145260
gcaattgacc ctacgaagag agtatccctt agtgcctgt ctggcaactc ctggagagac	145320

caagaggcct tgggccttag agcacttctt cagcctcagc tgcaaatcca ttttttctag 145380

ttccttgttc ccaggatgaa gccacagtgt ttcacagat acatctatca ggaatctctg 145440

tttctgtcta tataacaatt taacttaagc ctcaacctgc acagtgtatg catcacattt 145500

ccatggaagg attgcaggta ttagaagatg atggatcatg tcttgaccac aggggaaatg 145560

tttcaggatg tttttataga ggcttttact aacaagcagg acatgggatt ggcagagagg 145620

tggggtagg aggcaggatga aggggtggcat ttgttgtgtg tccctcttct aatgaagtt 145680

ataatgacat ctgtgtttca agcgtgtgga aagtttggat tgagcttgaa ataaatacaa 145740

tttaattggg ttcaaataac tgaacaaaat gaccattcca tgcctgtgt aataaaatgt 145800

tatggaatta aaactaacta gatgttaaaa tccatgaagg atattttgct tgatgcccat 145860

ccttcagcat tctgatgagg atcttcattt atttgttgaa ttaataagtg aatcagcatc 145920

taaatcctga cctttgattt cctcagttct ctctgcaat tgtcactgat gctctcatct 145980

ccagtctga gcaaggcagg agttgaatta gtatccctt atagtgaggag gggcttagaa 146040

atagctgtgc cacttttaga gctaggcttt gtgggctttt cctggatgat gaatgatttt 146100

attttctgc tttatactcc agttaccacc aagatcagaa tttgcctta aacactaatg 146160

tgtgagagcc tgatgtcctt cctaagtctt gtcaacctct ttccaggatga ctgaactccg 146220

aaccccatgc accagtcacc aacattctgc attaagtac ccggtcacc agcaccatcc 146280

ccctgacacc acctttatct ctacaccacc tacttgatta aatctcctca aatattgaca 146340

gacataatga tgctgaaga tcccaaatcc aaattttctt tgcccctttg gacattgaac 146400

tttagattac aaaagacct gactagggat cctgtggata gctgagtcaa ttttcttagc 146460

ccatttctt aaatatcaag tctttctaatt ttccaatga gagcacatct tgaagiatga 146520

cactctcaag ttaaagtca atttatatta ataaaatcct taatttcttg atttctgaat 146580

ttgaaaaat gacactttgt gtatctttta tttttctggc aaaaccttcc aaatttgtgg 146640

aaggagaaat aatattgact actggataac catgtgctat gtgtaaatat taacagattt 146700

gccttagtgg aactgaatt gatgatgttt gccacattat attttacaga gccttggtctc 146760

ttccaaaaat gagaggatcat ttttcagggg aggaccattt tgtgtttggc taacatttag 146820

gacatataat ttcttctct ctacgtgcca ctgaccact gcatccctgg ttggagcaag 146880

aagagccatg ctttcttaa taattgctga tggtagaacg atgtattgta ataagagcag 146940

aggaataggg aaacaggaga aagatagtca gttgaagagt cctgccctgt gtcagggcac 147000

cgtttggcca gctgggcttg ctaggactaa aatatagaaa gtacatgaag cttcatactc 147060

agacagctct ggctacgttg aaaactggta tatcatggtg cccagctttc ttgttagct 147120
 gggccagcat cataccctct agtatttgct ctgaacttca taagcatggt tgactagctt 147180
 tctcttctc tgcagttgtt attcagactg aatagtttct aagaaggctt ttattgagaa 147240
 atagaaggag gtaagttaac ttctgtgcat atcttgcca tatttgcttg agaaactgat 147300
 gtgtatacta tagccattat ggggtgtgaaa ggcaaaagta taagtgtctt ccagtatgac 147360
 ctggctgtct tgtcttactt ctatatitga ttgctaataa tataatattt taggtcaaaa 147420
 aactcacttt aagggaataa ataaaagaat attaataacc aaaatagaag aatattaaga 147480

 actttaacat gagacgtatt tagattaaaa ccactctttt ttggattttg gggggtgatt 147540
 tctctgtttg ggactgggtt gctattcacc caaagggtga aacttttgat gttggggaat 147600
 gccactgatg ccttaaagca gaggataaaa ggaaaagact gaaattccag gctaaaagag 147660
 gagagtgtgg ccacttagcc acaagttagc attcaataaa tactgtataa attagagata 147720
 tatttctgca gttggttgat agaagcttac tatgatctgc ctgaggtatc atcaaattcc 147780
 tctggacttt tgatcctatt attgactgtc acttccttgg gggcagcagt taatcaagca 147840
 gaggcttatt ctgtcagaga gtaaaggag ctatgaagga gctcgttggg aggaaaaact 147900

 ggtcctcaga gatgcttagg gtttaggacc agtaagaggc agtctccaca ccaccacat 147960
 ctgattcctg tttccttctt ctctgctgtg gtccggagaa acagtttaga ttaggtattt 148020
 cagagcagtg gtgttgact ttgtcaaaac tgcatttgaa tcccatatat gaattgtgtg 148080
 actttttaa ggttagattc ccagaagta ggatgctgag gcaaggattc ctatgaaagt 148140
 gaattattag aaaatggtcc agggagaaaag cgataggaga gtaggaaatg agactgggaa 148200
 ggtaaagaaa ccactctcag gaggatgcga atttctacac gctatcagtt gtccaagtgc 148260
 aggtaaaact ggctccagca gcctgagagc agccgacaca gagacacagg accagagtgc 148320

 gggattgaaa ccacacatga agcctgtgtg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaag 148380
 glaaagaggg gctgggcgcg gtggctcaca cctgtaatcc cagcactttg gtaggccgag 148440
 gcaggtggat cagcaggtca ggagttcgag accagcctgc acaacatgat gaaaccccat 148500
 ctctactaag aatacaaaaa ttagctgggc aggggtgtcg gtgcctgtag tcctagctgc 148560
 tggggaggct gaggcagggg aattgcttga acccaggagg cagaggttgc agtgagctga 148620
 ggtggtgcca ctgactcca gcctggtcaa cagagcaaga ctctgtcttg gaaaataaat 148680
 aaaataaaat aaaataaaat aagacaaaat aaataaaata aaataataaa ataaagtaaa 148740

 ataggcaaag agatgaatct acatcaccaa agcactgaca gcatctgcta cagtactttt 148800
 ggtagtttct tacattctct gagcctcagt tttcttatct gttaagtcag aggaaaatga 148860
 cttattttaa aaggcttcag tgaggtaaca caagtaaagc acctattgag attagtacac 148920

aggaaaagca gttactgaat acaattagtc agttggtaat tggtaataat tatgtataat 148980
tcctataatt ataggaagct ctatataatt attctatata attcctataa ttggaattac 149040
caataggcta attgtgttta gtaactactg ttattgtcct caagttgagt tattattgca 149100
aaccttgagg cctaaataaa catgcaaaat aaactgactt gtggaatttt atttataaca 149160

atatatgtat gcctaaaaga agtggttcat ttgcacaagg aagttttaga agctacagat 149220
aattttaata atgactacag aaaactatct tgaagatgtt tctaattgtt aagacatgat 149280
agcataaacc ttataaaac ggaatactgt tctatagtta tagttgtaag aatcagtgtt 149340
tagaggatgg ctttgatgaa attgtactgc tctagtctct gtgcttctaa taaaattaaa 149400
tctgattaat acagcaagta ggtctttggt aagttgattc tgatgctggg agtgattttc 149460
ttaattcttg ctgaaaagc catccatgag aattaaatga gatagcatgt acaatacctg 149520
gtatagttag tggtaagagg tttttagtaa aggtcagtct cctctttgtt taccttctca 149580

tcaagagagg aagaacaagg aaaattaggt tgcttttttg agaaaatgct ttatgccaat 149640
tacaattatc tgaagtaga ataaatttct aggttaggca agactagagt taaaacgtgg 149700
gtgtgcagag ctgacctgcc aggggtactct atacggaagt acatggaaat gtatgtgcaa 149760
atacagtttc atataattgt ttgatcata cacagtttcc acatcagatt atatttgaat 149820
gactaattca gcaaatataa aaaaggcaga aaaccagtgg acaagatgat tcctaagggtt 149880
cctttcttcc tggctatgc cctagtgtat tatttgaatt gatattcggg ggaacacaga 149940
gttactgctg gagattgagt tataaaaaga ttcaaatggg ttactccatt atatctactt 150000

aggaaatctt tttttaaatt aactgataga tgttcagttt gagaagcaaa aggtatttct 150060
ggccatccct ttatagttgt gtacatgact gcagagccat catttcatgc ttacttcccc 150120
acattcatgt accattttct caaaggaaaa tgattgaatt aacttgctag ttttgattct 150180
ggggtttgtt ttaagcaact gatattttaa tccacctagt cctctttagc tgttctccta 150240
gaaactttaa tattaagaaa cagctgaact tacacatttt gtaaaagagt tcagacaatg 150300
aatccttct tcttgaaatg catagaagta ccaggtgct agctataccc aagagccttt 150360
tctaaataca aaaaggattg acaaaccaag cattcatcct ggctgggtcc aacagttagg 150420

aatcaaacca tgaacttgct attcctctgt ttgtggttaa cttgtttgta tatttttgag 150480
gaagatgatt caatgcaaga agtagtttta tatagtacat taagttaatt tcctatagga 150540
tatacttaat cagaaaaata ttttggact agagctcaca gaacatatgt ttacaatagt 150600
tttcagaaag tgaggggcta aatgaggatt tctcaacctt ggactattg agattttagg 150660
ttagataatt tttctatggt gggaggtgtg tctgtgcat ttagcaaat ttatcagcat 150720
ttgtgacctc ataccacta gataaccagta gcccccttct cagttgcaac aacaaaaca 150780

actatagaca ttgcaaagtg tcctctaggg atcaaaatgg ctctgcttg agaaccacag 150840

tctagatctg gtagttgcat attgaactga cagtcctccag aattgttttg gggatcaaat 150900

tagataaaac tcgtttatgc tttttaaaaa gtaaaacaaa tacatatagt tacattatac 150960

ctcttctttt catttgtag tcactaaga ttttttgagc ccgatgatgg aaccataaa 151020

taaattaacc ttaagaggct caaaggtttg ccaggtaaac aaagaggta gaagaaaaag 151080

agagatcata tcagatgtgc cttaatgaat gtctgtatgt aacacgtaca aaaagttatg 151140

ggaaccccaa gaaaggaaag gctctttttg aatgaaatca gagaaaacca actggaccac 151200

acagttgaag ctccataata agaattacca agtaactaat tgtaactaaa tactctttca 151260

tacaatgtca tatatccatg cagtttttaa atctagaagt agttaaggtt catgattatc 151320

atttctcagg gacactacta aagtggatc aaatctaaat gagcaaatta agaactgaag 151380

ttgttacaga cagctgttaa ttcccttttt catactgct ccaatgatag ccaacaatca 151440

aacaaaaata gtaaaataaa aacgaaagca aaaaatccaa ctacagatttc actaagtaca 151500

gcaataaata tcagagacat tagggaataa taataggtca aagcagaaat tcattcctca 151560

gtatgttctt caagtggaaa aattaggtct gttttagtgc tgttgattct aaaagaaaca 151620

ctcagactat caagaaaacc tgttttaaac tctaaatctg acactgtaga tagatagata 151680

gatagataga tagatagata gatagataga tagatagata gatagacaga tagatagata 151740

gatagaattc tgcctaagta attatctgct ggtaccaaag agattgacga agagattcac 151800

taacctacca gaatttccca accttggtcc gggttattct acattaaata ttcattaaca 151860

aggaaattcc acataaaagc tgggtgtgct gatggagcca tatttacctg aaaggttgca 151920

gcaatttctt cttaaacct cctctacaat ttgaccaatt ccatgttcca gggagtactc 151980

agaggttgat taggacatga tttgttagct tagcgtgtgc tgtactaatg gttatgagtc 152040

acatttgttt tggaagatca cccttaaagc ctgtcactca tgcttggtta tgggaaacgc 152100

aacaacttaa acatcagcta acaaatcccc atgaatgcat ggtcatattt gagtgttct 152160

aacaaatgct tcctttcatt tctcccttga cagccctaag aattaaagac tagtggagca 152220

aactgggaga catccatgaa catttattaa aggaagcata ggagagtgtg ataactgcaa 152280

agccagctgt tgatattaat attattggtg tgagattaaa tttcatcagt cttaaaacct 152340

actttttacc accagaaaaa tcaatctgcc atatttaagg ttacattaat gtggaacatt 152400

ccacatactg aactgtcaca tgcctttaaa ataaccatgc cttgctgggt tttttttttt 152460

ttttttttt ttaatcatta caagtgaac aaacagctga caggaggaga tctattggta 152520

tattcaagtt tttcatgtga aaatatcccc caacattatt tgtaatccca acttgattat 152580
gagaaacaaa cataccatat acaggcagaa gtatgtatca gtagccttta tatttggcac 152640
ctcactataa aatccatatt atgtttcagt gaacatattt atgtcttata cctgagtttc 152700
tggttgccctt cagctttcct cacttgaaaa aaactatact taaaaaacta taatttaata 152760
ttaaagttaa ttaacacagc aaatatattt tgaggaccta ttatctaccg ggtactattc 152820
tcagtgttg caatgcctca atgaacaaaa gagataaaaa cctctacggt catgctgctt 152880
tctttagtga gatatgtgtg tgtttgtgga gtggaggaca tgcatatgag gcagacaata 152940

gactacaaaa ataatatatt atctagtatt ttataagaca gaaagagcta tggaaaactg 153000
ccccatttgt tctcatctg agtatacca aaagttgatc ttgaatattt catatgaatc 153060
tcctaggttc taaatgttag aaactaatta aaaataattt gaaactaac taaatatctt 153120
tgtgatctct ctggctagaa gcctcaggac cagccctcac tgtttactga tgaggaagct 153180
gaggccca gaattaaatg atgtagccaa gatttcaagc acttactgtc agaggtagga 153240
ccaagacata caaccttctt ctctgggtgtg cttttctcaa ttggttaaca tttaacagca 153300
agtgttttg ttgataaaat ttatttgaat atctgtttga aacaggacaa aataagaaat 153360

acctgttat tccctcactg cagagttgtc atcagcagaa agaagatttt gaagtgtatg 153420
aattatgttc agacaagacc cttataaaat cactctctc tctccagtgg cagaagtgtg 153480
gccccgact cctcacccat cctcatteat ctttcatatt tcttgaaaat caccactgag 153540
tattttcctt ctgttctctg cagcaccagc agaaaagatg aggatgggtc tcttgattgc 153600
catcacaaat ctctttctta ttcttgcttc cattcttatt ctgcacatat ctggacttg 153660
gccatcattc ttagagctcc actaaattat ttgattaaaa gattgtttat aagtccagag 153720
ttagaacgga attgaaaagg cactgcacat tatgatggag aggaataaac tccagtcaaa 153780

agtcatggct tctggactca ccacctaaag gcagcctcac tggaacttgg ttttccaaat 153840
gtcagtgggg ttttagaatt ttctacttg caagcttggt gtgaggatta aacggttgag 153900
agagattgtg tctgttatgg aattgtgaaa actgtaagtt gcagtccaca ctataaaaat 153960
cttagttacc tctgtccttt ctctaaagac aggttgctag tggaatagac aagtttgcca 154020
ttattttgaa ggttgtatta cgcacatatt atgttagtga agttggctgt ctaaaagttg 154080
gaagggaacct cagaggtcct atattagacc aactgcggtt attccttaga ataagctggg 154140
agttttctga aaaatacaaa ttctgaagcc tcatacatag agattctgat gtggaagatc 154200

tggaattgat ggcagcagct gcccatctgg agctgctgct gtgaagatgc cagctatagt 154260
gggggagggt cggttggggc tgtgccctcc acagagtgcc aggtgggaaa cctgccccct 154320
tctgagttgg caggtctgaa gccagtgct cttcaggcac ggttgagct gcccatctat 154380

ggctccagac ctgggcatcc ctgcgctctc gggagcgcag gaagcacccc ctgctcctgc 154440
 aggcttggaa gtgcctgctg tcactccctg gcctctccct gctcctgcac ccagcacccg 154500
 ctctggagtg aagcaaagtc gtggccaagc ctggatgctg tcatgacctg gacaggtgtg 154560
 cacacactcg gggcagtgtg gacacaccag tcccctggca cattagcact ctctggactt 154620

 tggacaccag ccagcatggg agggagactg agggggcact gaggggtggt tcagtgcagg 154680
 cctgcaggcg ttcccttgga tgaacagcct gggatgatgt gatgacatgt agatggtggc 154740
 aggaagcaga caggctcctg ggcagaaaga ggccagtcct cagtgaagct ccaccttcaa 154800
 gccagggatg gccggaagct ggggtggccga gctatcagtt ccaggtggag tccttggcct 154860
 agagtgagaa ctgtgtctt ttccaggtct gcccatagcc acctatggac caataagcac 154920
 acacttctc cttctgac tcataaaatc cctggactta ttgagactca ggcagatgtc 154980
 gggatgacct gcctatggat aggagctacc cactttaggt ctctgagaa ctgtactgtc 155040

 actcagtaaa gtacttcttc accttactca ccttcagtt gtctgcgtat ctcattcttc 155100
 ctggatgtgg gacaagaact caggaccac ttaatagcag gactgaaaga actgtaacac 155160
 aaacagggt gagacatgcc ttccctgccc accacattgt gggtgacaag aagagaagaa 155220
 ctgcagccct ttggggagcc cagacctgtg tgacaccctc tttgggggct ctgcggtttc 155280
 tggcatctcc aagctccag gcctcatcac attccctcg tccagatgca gtcgccaca 155340
 gtggaagcca tttgtgtgt atcagatgca gccgcaggct tgcatggagc tgggtgcctgt 155400
 gctggtgctt ggagctgctc catgcaattg caccttgata attgctattg ccaagcatcg 155460

 acagcccccac catggcagct ggtgtacctg gctgtacaca gtggccggac cccatgctta 155520
 cccactcacg catccctcat tgctctcac ctggcttgcc cttggcaggc atagggtcca 155580
 ggctggtagc acaaaccaag catagcctac caggccattg gcagaacaag cccagtgggc 155640
 ccaagaaaaa cttggtcaaa ggtgtacca gccacagaaa ggaaacacaa aggtttcttg 155700
 ctggaagc aacacctgaa gaatcctgca acagaatgat gctctggagt gttttctgtg 155760
 ttaggtgtgc ttgtttgtt gacaaaagct ccaaactga gtctgaagat tagccagttt 155820
 gggaagcctt gcttcagctt tctactgaca ttaaactcct tctcctctcc cttttctgtc 155880

 ttcacttaga aatggaaacc cactaattac taaaaatc accttttcca ttcagtcacc 155940
 taggcccctt caccctcatt actttgctt ccaccttgac aattgctatt gccaagcatc 156000
 gacattaatc tattttgaca tcttctttcc acctgctgcc ctctagtga agtgcgacaa 156060
 gcagcaaaat atttaactgg gaacagcagg gaagtgacca gtttgagctg gccagttcac 156120
 acaagtcagc gcaggtcccc agcatgatgt ctacagacca tggtatgcc agaaatcgtt 156180
 aagatggcct caagctgtt ggacgctatt tgcacacaag ttacatttag agcagaactt 156240

tgtaaagacc ctggcatttg ttcatgggct ttttaaaggt ttcaaaaatc tatctggaaa 156300

 agattacctt tgggataatt ttgtttcttt gtccttcatt ttcttctttt gtcatttacc 156360
 caaattcttc ttcttgcaaa agaaggtggg cctttcctgc cttccctgac ctttgaattg 156420
 tccaaatctt gcaaaaaata aagatatata tatatTTTTT ttaaaaaaaa ttcttccagt 156480
 ttagaacctt ccagtcacca ggtgaaaggt attcacatga actgaacatt gacaatgtaa 156540
 aggacactgt attctcttag cattcctcca ggtctctttg aggtccgtta gtagtcttct 156600
 tttttccagg aggcatlgaa gttaagagag tttagaaga ttgtagtatg tcacaaaaca 156660
 agtggaaaag ctagcactag gtctggctga tggaaaatcc ttacgtatTT ttttaatgtg 156720

 ctgttttggg gtttagcaca ttttttaatg tgcttgtttg gtgtttgatt atttagtctt 156780
 ctatgaagta ataaataata acttccatgg taaatgttat taaggctcat ggtactatat 156840
 agcaaaaatc attcagcttt tttttaatga atgtttaata atcagtgtgt ctctgcataa 156900
 tctccaatta ctctttttag cagaggaaca tggcagggat gggggtaagt ttgggttagga 156960
 ggaaaagaca gcaaaagcca cagcactgaa gcaaagtga gaccagattt cacaaggcag 157020
 atgcatata ctccctcaag ctttgaagaa actaaatagt tatctatgct aaccaacagg 157080
 glaggactcg tactccaaaa actgatgtaa accgtgtgtg tgtgttgtgt gtgtatgtgt 157140

 gtgtcttttc tgcacaatta ttaacccttt ttgtgtagtg gtttttcata gttttatect 157200
 tgattgttaa tatcatggta agtgatttgt tataaatata tttttccta agtatcataa 157260
 acaatgtaag atttcatttg gctgattttt cttttcttaa tattgcatat cattattgtt 157320
 agaatacgca tacagattat tcaacttctt aactagaatg tacacacaca tgtgcacgta 157380
 cagaactgcc ttccatctct ttgatggtag aaaatatagc tctctatagt aagaaaattt 157440
 actttgagtc tcagacatac cttttattct ctgcatgact gctcgaaag agtaatactt 157500
 aggatctgga ttccagttcc ctctctcttg accattttaa aacgttgta ccttgccag 157560

 glaaatacac ttctatgaac ttcaatcgtg cctcaattga gcaggctagt ccaaggctag 157620
 tccttggact agttcagcta taggagctga accttgattt gtggcatagt tgaagccct 157680
 gaatagtcag atgaaaatca tattaattaa aattaaatag ttattggttg gatctggttt 157740
 ttcactggcc tgcataatg atgttttgcc ttctttctg atactcagct cagaggcttt 157800
 cttaattgg gttttcttct ttgtagtttc tctggttcat gaatagccta tagacaaaca 157860
 ctatacggtt acaggtaaaa ggaccctaga ctaagtcttt tattaaaca atagtcctgt 157920
 glaaataatg acatcttatt ttatgtgtgt gagttttagt tttagggtgt agggcatgtc 157980

tgacatagct aaaggctgag ctccaggcag ccagctgcta tccaatctcc acatctggaa 158040
 tgttccaaaa aacctcctat gttttctttc tgcagctaag ctctgatgag caagatttaa 158100
 gaagtgcagc cacacacttt tggctgcaca tttttaaaagt ttgttattgt cgtcatagat 158160
 tacttgtttt gaatcaaaac tttttaaaga aaacttaatc tcccaaattt taaccctctt 158220
 gaagtttcag gattcctagg aatactttta ttttaagatg cataaaatac tcagtacatg 158280
 taciaaaggta atgcttataa gaaacttggg gaaaaaatag gggagctagt aagattgaga 158340
 aggggaagaa tatctgagct aacattacta acctggcgac tattataggt ggctggatag 158400

 catggaggca taaagccaaa cactgttaag agaatagact ggatttgaat cctggctcta 158460
 cctggattcg ttttgtgacc tcagagaagt tgcttccctt ctctgtgcct cagtttcttc 158520
 atatgtaaaa ggagataact atagtgtcta gcatacagaa ttattgtgag gattaaataa 158580
 gtaatacat ataaagaaag ttcaaaacta tggcgcacaa atgcttaata tatgtaagat 158640
 attactgtta taaaactaaa gaaagagaac ccagaagaca ttcagtttgg tgggattcag 158700
 atatgtgttt tctttctctc ctctctctcc tcttctgcca tctctaacc cactatgctt 158760
 gccttccaat ctatccctgc ctctatttc tcttctccc tgtcgctaaa aatatttaga 158820

 agaaaagaag aggtgcatac ttcacggggt gccaaagcttt tgggtaaagt acacttttca 158880
 gctaacatga ctgtatccaa cagtaatggg ctttatggta agagaaagct ttttttccaa 158940
 taagtgggtt ttagcttttt aatggatcat tctctttgta tgggtaattc ttctggaaga 159000
 tggaaattgg ctctatgata agatagaaga gttggactca ggcatctaga ttaagggagt 159060
 atcatgtatg cttttaggag agaagtttaa tctgcaaaac ctactgcct tatttaatta 159120
 attgttgctc ttagctgctc aattttgtac aggtgacttg catgaaagca aaatatatgt 159180
 caaatccaa aagcagagtg aagccttggg acttcagtgc tttcgggtgt ctttcagac 159240

 ctctgetctt cccccacct caccaaggcc cactgacct caaagggcc ttcttgccag 159300
 gccatgaatt acatctgagc cagagggtcg ggactacagc caaagccaaa tgaaggtgca 159360
 gaattgagga ctaaaaaag cctgagcacg tggtagctgg tatagcagat aaatttgttg 159420
 gagaaatggt ttataaataa catgaaaagg ggaaggggac agagggtcac aatattgagt 159480
 tgttgagagt tgttcgatat ttgaggtcag tctcaccatt tttagtaacc caaagtaat 159540
 actgaagaaa aaaagctccc tgaataaaat taaccacagc tgggcttatt ttttcttacc 159600
 aagacatttg taagtttggc agcaagcatt tttaaacagg atctctttta tatgaaataa 159660

 atttaaaaac atgtgtctgc agtcaggaca aacaagtga caaaagcaaa gcaaaagcga 159720
 aaaagaagcc ccatgaagcc attatgcttt tctgagtaca gtataaggt aggatactgc 159780
 agaaactgaa atacttaggg atcttattga aatagttttc ttttctcca aacaaagcaa 159840

ccatctcaga gggatagatg ggctaaaaga caaggaataa agtaaacaga agattgataa 159900
cttgggagggt tttcttttcc cctttctcta tttggttttg atttgctttt ccctcattaa 159960
aaccagaaag gataaatfff ggtccagaac tcccaagacc agaggtcagg gaaagccagc 160020
ctgaggctgg aagctatgaa cttatcgcta gtctaaactc cacctccttc ttccttgga 160080

gtcctgcaca aatataactg cctgatcttt ctgttttagtg gcaaaggttt tgctcccttc 160140
tctttcatat gggaatatta atttgggaaa gatttgcctt tttttttttt tttttaaaga 160200
aacagagact tgacttattc ctcccacaaa ctctttccct ggacacagga gaccacaaac 160260
taagtgaana acaacgtaag aagcttagac aaataggacc atatgccctc ccctggagct 160320
gaaacatgca tgctccctgt ccaccatcac ctgctcttcc tatgcttcta cccaccctt 160380
gtctcttcca cactctgggt cacatgtcta ccccttactg tgacttataa tcaccagga 160440
agggtaacac attgactgag ggccaagctt ctgataagtg aatgaacatg tcttttctcc 160500

ttgccagata tctatctttg ccagagagggt ctgagtcagg gagactaagg ttttcaatgt 160560
caaattgtgt attgtttaaa attgtgataa tttgctttct gcactgaatc tcattttcaa 160620
aataaaaatta tgccttaagt cagatcatac tgatgcagat tctgcaagtg ttaagaggct 160680
tctgtgattg catttgccag ctgcagggtca ggacagtggtg gatagtggta agaagtaacc 160740
tatacttttg gctgggagct gtgactcaca cctgtaatcc cagcgcttta ggaggtgag 160800
gcgggcagat cagagatca ggagattgag accatcctgg ctaacacaat gaaacctgt 160860
ctctactaaa aatacaaaa aattagccag gcttggtggc acatgcctat agtcccagct 160920

actcgggagg ctgaagcagg agaatcgctt gaacctggga ggcgagggtt gcagagccga 160980
gatcgcgcca ctgcacccca cactccaggc tgggtaacaa agcaaaactc catctcaaaa 161040
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatgtaacct atacttttgc agtagaattt tgaaagtcca 161100
aattcaaaact caggctttgt attttttcca aagtaaatg tattttgttc attttaatec 161160
attggttgaa tctaattgaa tctctctgac tggaaattct gccctttttt tctccataa 161220
ctgacttacc agttatctct catccatgta ttttgataaa tccataagaa tgtctgtttt 161280
tgttgtctac caaagccttt ataacaaaac caaattcata gctttgtcaa ctgcacttga 161340

aaattatgcc ccaggctttt caagattctg taattaactt cttgagtcatt ttgtttaacc 161400
attggtgaat tcatttatct ttaactgggc cacagtaatg tattttactt acaacatatt 161460
atgagaaact acatcacctg cttcactgaa attgaaaaac gttagatgaa caacactgcc 161520
ctaaaccaca tttcaataat cttttgatga aaagaaagtg agtacatttc ctataatgat 161580
ttgttcttag tgaagccatg ttggcttcaa gtgacctgtt gtttccttcc agggcttacg 161640
gaaataatct aaccattcta aaatattgat ggggatttgg gtcaaaggta tagttttaaa 161700

aattcaccat ctttaacctg ttaaataatcc aaagaaataa tcatttatta tttcatttat 161760

gctttcagta tctaggacat aattaatcta atattgaaca tttgaactta ttgttagctt 161820

tgaaaatatg cctatttctt attggcttta tactcaagtt ttcttaatac attccctcaa 161880

tcgtctccag tcttgttatt gcccttgccc aagaagaaga aaattctgta agagctttct 161940

tttgcccttc tttcttctct gagtgggaata atcttttttg ttgtttttat agtattttag 162000

agtttcgca gatcagacaa aaattacctc agcttatagc tttatctttt aagtgggaaga 162060

actctgaact attatttgtt cgtcttgaaa aaatagtcta tggaatatat ataggtagtt 162120

gtgttatttt ttgcagtgtt aagttcacct ttttcttctt tttcttttag tgcattgtga 162180

acatttaaaa ggicatttgt gcagcatata agaggattga caggtttcca tgcattgatgc 162240

ttaatgtgga ggtgatttct ttccatcaag ttattaggtt tggaataagt aacacatctt 162300

aaaattacaa tcttgatgta gcaaatcatc aggtgggtta ccattacatg gaaagaccca 162360

glaaaataaa gaccattaag ttccggaccc taggagtcta cagtaagtca ttgggaagtt 162420

ggagaggaga aaggcaacgt tagctaggca tttcattcat tcctccataa atgcttactg 162480

ggagcacgtt gtgtccctgg catcatccta gcttactga aaagaatgac agatatataa 162540

aatgagtaag tgagaagtaa ttgctcttta ctctcaatta tagctgggca agtgcattca 162600

taaatatgct tttgtgttct gaacacacac taagcagttg gtcaaagtag taagctagag 162660

aaaactactt tcaaatgtag tctttcaaaa taaaaaata ataataataa taaagatttc 162720

aggacagttt acctatgacc atttagagat ttaaggatta aaatcaggag agaaggggaa 162780

tgtttctgct ggggaaagat ttttaaacctg gtgttttcta ctacagctact caaagtgatt 162840

ttttaaaatt ttcttcttc tattacttat tggcctttat tgtggggaag actgctctgt 162900

tggcaacatg agagagatgt gaatcaagaa aatggaaaca ccattcaata ttcaaaagcc 162960

actatcccc taaaagcaac cacatactca gattgcacac taactggagg atgttaaaaa 163020

gtgttctgtt aaaaccagtt atccagtttt tgctacttaa actctgctgt gagaaatgtg 163080

actatagagc agccttaaaa agagatcatc ttgatattaa gcagtgttac tcatacatgc 163140

ttattgacat tctaacaggt gactttgaat ggatcttcag gctcagaaac atggtttgtt 163200

gcctagaact ggtgactgga acaaggtgta cagaagtga atgaccactt gctttctcta 163260

ttggatttct ttatccagct gtgcatgtgt ttcagggaact acagttgatt ttcttgatgc 163320

aagcctagca acttggtttt ccgttcaaca cagtaaaatc tgagcaggag agaactccct 163380

gttgccacc cacctcaca tctttaaaag ggaactctgt acagaagcat tccacattag 163440

gcaaatgtac acttctgcaa tcaaaatgaa aaacacttga gctgaatcgt tttccgttag 163500
ctttcgtttc cagccctgat taaaaagaat gcagggaacc ctgcaagttt aagcagtttt 163560
ggcaggcgag gaaacagctg tgacattgtc aagggttgtc tgtaggagct gtgcaggctg 163620
ctgacagtac tgataatgcc cagaaatggg gcagacgctt ttcacatttg gtcacaaag 163680
gggtggcagc agctaggttc aaaaagtga cttttgacct tgtctgagac aactggctct 163740
catgaatctt gttctgtcat tctccagtct gatcttctct ttcagagcaa gcgggtagga 163800
tctttggttt taagactgat tgactgttat taaaagtagc tagttcttat agctgcaatt 163860

ggaaaggatg gaaggtgagg aagaagagct ggtatttccc actatcctgc aggagtgggg 163920
aaatctatca atgactgttc cactaatctg tggatgagct atctaggag ttatcatgca 163980
gttgccaaag ttttcagcat ctaaaagcct ccaaagtct ctctgtgagg ttccacctcc 164040
cctctctcca gaccttccc atgccccca gattcagcac ttgtccactg tccttgctac 164100
cagggaatcc ctctgcagcc cctcaccct cctgcccctc ccaaagagt tccagacttt 164160
gacctgtccc ttccacctca acatctgttt gtgtcctaaa ctgatggcca ttgaaagaaa 164220
cagataaact aattaatgct gaggtatgac taattaagta ttatcaatgt gctaactctc 164280

tcagggttat gtgcatttta atagaggacc agcagtccaa aggccggtct cactccactg 164340
tgccctcta tcagcacgga gtctattgcc aggcagccag tgaccaagcc tgagaacttg 164400
ccccagatca gcagcctccc cactgagaaa gcaagcaaac tcaacagttt ttcagtgttt 164460
caggagggtc gcagcagcaa tccagttcct tcaaagggtc tgtggattct ctgagctttc 164520
ctagtatgtt gctgtggtag ttagttcttg gagcagaagt tcacaatgtg aatcttcaca 164580
tgctgtctg tgtgccgagc ggggtgttga agttaattct gccctatct gccatcttaa 164640
tcctaacacc ccccatgttt gtttaattta acttttattt tagtttcaga ggtacatgtg 164700

caggtctgtt atacagataa attggatgtc atgggagttt ggggcataca tgatttcac 164760
accaggtaa taacatggt ttccaatagg ttagttttta tgtcatcacc tgcctccat 164820
cctccatccc caagtgggtg ccagtgtcta ttattccctt atttgtgtt atgtatactc 164880
agtgtttage tccacttat aaatgtttag tgttctgttc ctgtgttagt ttgcttagga 164940
taatgacttc cagcaccatc catgtggctg cacaggatat gatctcattt tttatggctg 165000
catagtattc cataatgat atgtatcaca ttttctttat ccagtctact gtcgttgggc 165060
atttaggttt gtcccatgtc tttgtctttg tggatagagc tgcagtgaac atacatgcgt 165120

gigtgtcttt ctggtagagc aatttatatt ccttgattg tcgggtaaaa tagcagttcc 165180
gttttaaat atttgagaaa tcgtcatcct gctttccata gtggtgaac taatttacat 165240
acctactagc aatataaaca ttcccttttc tccacaacct tgccagcatc tgttattttt 165300

tttttagttt ttagtaatag ccattctgac tgggtgaga tggatattcat tgtggttttg	165360
atttgcatth ctctagttaa tagtgatatt gattattttt tcatatgctt attgtccatg	165420
tatatgaatt cttttgaaaa gtgtctgttc aggaacatca ttcctatgaa aatgctagtt	165480
aattatgcaa gtattacttg tttccattaa ttgagttttt taaaaacctt ataataata	165540
ttgcactaaa attttcagct gtgtgattcc ttatcacttt cttggatgca aatgccttgt	165600
atcaggtact atatctcata aatccacatt gcatctaaca atgtagacaa ttaataaatg	165660
cttgtttaac aagcggattt gtttttgctt tattttgctt tctgtgtttt ccttaggatg	165720
tggggcatta ggccaatgga aactgtctct taaaagtctt tacatataaa tattgatgtc	165780
aaagtaacta tttttgtaca aataaacaca ttacctaatt ttggtgagca tttatagagc	165840
cctgcctata ttcaagggcg ctgtgctgat cactgggcaa ctgaggaagt atgaggcact	165900
gttaccgctg tcttctctcc caaattgggt cctagaccgt atcttggtag agctacctcc	165960
taaggaagcc cactgtgct attgagggtt catctgaagg cagtgcactg gaatgtatag	166020
cctaggactg gaatttgag tgaggccctg agagatcata cacatttttc acttgtgggg	166080
gaatgtcctt aactagaaat agatggatgatt ttcatgattt tgatccaaac ctaacttctt	166140
catttgaaat gagtaacta ataactgttc ttgaggctct ggaatagtga tgaattttcc	166200
tggttgggaa ttcatgctt gattttctga gcagagtttt aaagtgaag gatgaaaagg	166260
gaacagaaca ataaactcaa gcttagaatg aagggtcatt tttctagtcc aacttccctc	166320
cacctagctg ccaccaaga ttgtccctta gccatcctta gaatattaaa ataaatccat	166380
tgcagtcccc aaatgacttt tttctatttg aaaatccttg ccattggaga atttttctat	166440
atatcttaaa tggttcttca tgaattttgt caagtttgtc agcaatgtgc tcatgacagt	166500
atctcatatc tatgtgtatt ctaccacttt agcctcctag acttctagac cagcagttcc	166560
caaactttca aatatgacct cttttaatgt caacttctgt ttataaaaagt acaaaagccc	166620
tcacatctta tacttttttt atgcttttat ttattgagat attagacaac acacacttgt	166680
aggtgacatg gattcttaga tctaaataac tccactctcc atggtcattc tcaactcaac	166740
acaggttgat gcagtcctta gtttggaaaa cagttttgac gtaaataatc ccagactttc	166800
ctgtcacttt ttggagcttt tttcttcatg ctttctttgc atctttctta aaatgtgaag	166860
actacattgg atatattatt aaaataacat cattactagt gctatgttta aagctgactt	166920
tttcttctta gccactgata tagcagtgcc aactgtggac tttctataga atgaacactt	166980
tagaacacaa acactgtcac ttgtaaaacc cttcttttta tcagaacagc agtttagactt	167040
tgtgtgtgtg tgtgtgtctt gtgcgtctt tatatatctt acaaatattt aaagacacca	167100
aagacctttt gtttatgtga ggttttgtta ttgatactta ctgtcttagt aattaaatgt	167160

aagaaaattt ttaaagcaca catctcatta gctgtcagag catcatcatg tctttaggc 167220

tctggaaaac tccatggtac gctcatgaag aatgagtgtg aaagagacaa atagtagctt 167280
aatgttatta taataatagt tggactttgt gaactcacca atataatata tattcatgac 167340
acagtccta acatctaaaa acttacaatc taaggcccaa cataaatact aatagatgat 167400
gttaaattct agcttcacag tgcttcctac aataatacta aaaatatgtg aatttagaca 167460
gaggccaaaa tgtgtttaat aaccacttgg ctttgcttag tattttatta cccaccttgg 167520
agaattggcc ctctgtttt gcactttatg agaagcagcc ctatgaaatg ttttatcaga 167580
agttaaaca tgatgtagaa cacactgttt cattttataa tgatccttgg gcaaaatggt 167640

ataatatctg taggagaaat gctaaatgct gcagtaaaaa ctctcagaa tcacgtatgt 167700
ttttatcgtg tggctactat aaatcatgta actgtgcttt ctgatctcct ttggccacca 167760
ggaagacaag aactgacaat ccatttattg taaattcttc aggtctgat gtcattattt 167820
ctatgtaaga tttccctgg cattatctta tttctcaggt ctcatcttct ctttgttctg 167880
atatttttt cttaatatgt tttattgtgc atttgtaaat atattttgtt gtgtatttaa 167940
tttccaatgg ggatgaatga ataagtggga aacagagata cttgatccaa ttgacaggga 168000
ctgcttgagt atctggagtg gtgcagatca agcagggtaa ttgtatcagg tttcattaat 168060

gaaatgggtc ttaaggggag attaggaagg aaaggaagtg ggttgctgga gaggcggggt 168120
gttttatgtg gcagatcggc tgtaatcaac atgcagctgt ggagtgagt agtgatgtcc 168180
tgagcacagt aaggagatct ggctgacgtg gcattggcacc tcattgcctt aatatctttt 168240
catttgattg aagaggcagc tgagggatag gtgctcttga aaagtggagt aaccatttgt 168300
aattaaggag gactctcact tcagtttcta aaataaatta gaaggagaa aatataaagt 168360
ctgagagatc aattaggaga aagtcttggg gctatatata gaaataggcc tatctgcata 168420
tgcaggtgag agtatgaaga agaactctgt aatggcagtc attttttga gctggttcca 168480

attaaaattg attctttact atcgcaagaa cagaaaacca aacaccgcat gttctcactc 168540
ataggtggga actgaacaat gagatcactt ggactcggga aggggaacat cacacaccgg 168600
ggcctatcac ggggaggggg gaggggggag ggattgcatt gggagtata cctgatgtaa 168660
atgacgagat gacgggtgct gacgagtga tgggtgcagc acagcaacat ggcacaagta 168720
tacatatgta acaaacctgc acattatgca catgtaccct agaacttaa gtataataat 168780
aaaagaaaa aaagtggaa aaaataaaaa aataaaaaat aaataaaact gattctttat 168840
aacgactact tattggctgc tgctcaccag gtctgctttt ctcatcattg tgtgcagaac 168900

ataccacagt atacactaca gagtaggtgc ttcataatgt gttgaatgga tgaaatgggt 168960
 tcctgcctcc aaaggagatg gaaaaaaaaa aaaacagaca ggcaagtaaa tgaagtgaag 169020
 tatgtataaa ctgctttgag aatgttttat aaaaaaggac agcagccaaa cagcattcac 169080
 agtaggctgg ctggagtagc agtccttgaa gaaacccatg gaaacagcgg tagaagcaaa 169140
 tgtgcaatag ctctgccttt tcacactata gggcagcaca taaatagtcc tggagcacca 169200
 gggtccttgt ggatttttta agttacctag ttggcacagc attggctcct cctctcgtgt 169260
 gattaggggc caggatacaa taaaaataig ttatgttga actttgatgc cagccttaac 169320

 ttgccagtgc agcgtttgtg gttgcaggta gtatcagctc ctctcctggt atgattgaga 169380
 gactgaagtc caaggcttca ggttgaacag aattgattgc ctttaaggacc ggtttagaac 169440
 tcttccatag cacttgacag gaagccagtt tatttttctt ggatgccagc ttccaagaaa 169500
 agatcagtct tgagcaaaa agttcttcac tctcagctca gaagcctaag tgagagggtg 169560
 tcctctaagc atcacagccg actctgctag taacctgttc tacttcaacc tgtaaggccc 169620
 atgaggctgg ccagtgcacat cactacagga cacagtggag gatgtttagg aatgactagg 169680
 tgatgaccag ggtgcagact gtgtttactc aaggctaatt gagaggtaact attttcagtg 169740

 gtgtgcttat aaatgtgtaa cagtactggg ttgaaggag gctctgactt gtagcatttt 169800
 gctagtgtcc atggtgtaaa taccaccaac atgactaact ttaagttacc aatgtgattg 169860
 aaagtagagt ttggaagaga ggcacagtag cccactgtta tgtagtactt ttgccataca 169920
 gatgcataag agacataagt aacctgaaga acatagataa ttattaaatg tagtgaaatg 169980
 attatgaagt gacagatttt aagtgtttta tcacatttgt ttttaatatc atttaatttt 170040
 aagttgccat aatttaattt gtaattaagg ctatgttaat aattggctta tggaaattct 170100
 gagaattcaa aaaccagtgc ctataggtgg atccagtaca ccactaggta agaacagcct 170160

 agaagtactt ctaggctctt gttctgaaag atgccaagac tggcatccat ggttccagtg 170220
 ccagcgcaag gaaagactta ctaggtccta cagtattgct cccaatctc tttcagtggc 170280
 cagggaatt atcggaacta aggcagagtg aattttgctg aatggcttgc ttatattcag 170340
 gtccatgtat ctatgattga taatcagctt catttgtaag tattggatgg tgcaactcca 170400
 tgcattcagg aggctgggag gtactgagag cagagtata gtgtcaaaag acactaaaat 170460
 gaatgccagc tctctctgc catatccact actaagttag aattcagtgc acatagtcac 170520
 tgaggactcc accactgctg ggtgttgggg agggcacact gaacatttca agacaatctg 170580

 ggtaagattt ttcttggagg gattcaagta cgaaatagtt aatatgcaga aatgaagggg 170640
 aaattattat accccagaaa tgagtcagat aatactaaag aaaggaagaa aggaaagcat 170700
 gacttgaatt ctgtctttta tgatgaccac agaagaagtt gggtctttta agatgacaag 170760

agaagactga tcaggtagca gtgaggtagg aggggaaaga tgagagaggg gacattccta 170820
 gtagaggaag taaggtagac aaagttagg aatgtgaaag agcataatgt gtgtaaata 170880
 tgttcagggtg acttccttggg tacctaggta ctagataaag aggaattaga aataagaatg 170940
 gaagaagggg agattcaggg ccaggttgtt gagggcattt tatgccatgc taaggagttt 171000

 tgaatttttc ctttcagtaa tagcaagaaa cttaaaatga gcaggagtgc gtgtttttga 171060
 aagaactagg aaaacacctc tgggcactcc attacctggg aataatgggt gaaatttccc 171120
 aagttagtgc acaggctgct gggtagggtc tgaggctttc ctcttgccct ctatttcaac 171180
 actgtgtctt tttagggtct gtctcaaca tgttcttaaa aggaatgttt gctcactgcc 171240
 aaaacagtag tcttcatatt tgttctgttc ctttccaaa ggtaaattga aaaagcaaca 171300
 taccctcagc caaagaatt aatcttttat cacctaagtt actgccact gccttttagt 171360
 tttaaactta atttagtgtg cataaatggc tataagccct tggaactctc tttatgtttg 171420

 catcttaaat ttaccagacc ctcttctat ctatagtcc agaattttct ttgtcttatt 171480
 ttcttcaaga aatgtatttc tttaaattgg attgcaaatt tggaatacac acagccaaag 171540
 gctttcaaaa tcattcttgt taaaaggac aagttaactg agaacgtttt taaaggaaaa 171600
 agttaaaata gatgtcaatg gaagatgcaa atacgaatat aaaatatgaa aagcatctat 171660
 aggtcggagc ttctcaggag agctctactt catttaagt catattatct ggcaccattt 171720
 caaagctgtg ggttacttga tttttagtgg agaaaaaaag tataaagttg aaatattgag 171780
 ctctttacat gacctttttg ctaggagcag tggatgaaac tctctctaa gagatcaata 171840

 gcttttagtgt aaacttggtc aataccttat tggaagaagt aactatgtca gattaggtag 171900
 aaattttaga agccagcaag ttccaaaatg tccttctgga attggcctct tagggccatg 171960
 tggaccagag ggtacttatc acagcagtaa taaactaata tctattagcc aaatctagct 172020
 catggacacg ttgtttggcc tataccacat tttttttttt ttttttttaa gacagagtct 172080
 cactctgtca ccaggctgg agtgagtggt cgcgatctcg gctcactgcc aggttcaagc 172140
 aattccctgc ctacgcctc tgagtactg gaattacagg caccaccac catgcctggc 172200
 taacttttgt acttttagta gagatgggtt ttcacatct tggccaggct ggtcttgaac 172260

 tcctgacctc gtgattcacc caccctctc ttggcctccc aaagtcctag gattacaggc 172320
 atgagccacc acgcttggt cacaccacat ttgtatgaag ttgaattggt tattttttaa 172380
 aatttgaaga atttaacaac aacaacaaca aacttttggt tccagcattt tttttttttt 172440
 ttaactattg ggacaatcct gggcctgcat tctttgaaca gttggctaca ctttaagtagc 172500
 tgctgccctt tttagatggg gcaagcgttc tctactttt cacagtcctt ttcaagggtg 172560
 cttcagccat ttttgatact cacttggctt caataacca aggtcatgtt taaaagatta 172620

aataacagtt attacacacg caccaaaccg tcagaggga ccagacttgt gtaccagaac 172680

agagtcctgg agcatalctc tgtaggcta gacatcactc ttttagttat gggatcacgg 172740
aaaggtgcag aaagttcctg ggaaggggtt gggagggatt ctggaggatc ccaagtgtga 172800
ctcacacact tggaggcttg agtcaatagc tttttaccag ctagcatgaa agtacttcta 172860
gtgtttaaaa acctatggca cagtgggcatc ttctaggaaa gtagaccctg gagatggaga 172920
ttcgaatata gcacatttat taaggggtgc cactagtatc gatatctgta gaagagagag 172980
aaaggatgtg agagtgggca gagggagaag ttgagctgca aagcaggccc agtgccagcc 173040
tcaactggct ccatgaggag ctctggagct ggaatgccg tttatatttg tttcccatgg 173100

gatcaagatg gccaggccat tctactctga catgcatcac tcattgaaag tggaaagact 173160
cttgctcttg aatgaggcaa tctctgcca ctgaggcaat ccctcaaagg agtaagaagt 173220
gaaagctgtt ggcttgagc acctgcagca tctgaaacaa gaaatcctc attgaacagg 173280
atctgggcag cacaccagag taatcacagt cagcagctgt accagtgaca acagatgaat 173340
atcaactctg ctttagccc ctagggtgtg acacctggcc tatagcttat ccaaagctgt 173400
gcctaaacte tttgactga ttcagaatca agctagtcct agcctaaaga gaggagtta 173460
atgtcatgct acactctaac ccaatatttg ctggcttgta attcagtcac taaagaaatt 173520

ctttttattt tcacatagtt ttagattgtc aaactgttac cattctgtgt tcagaaattg 173580
aaacctattc ttctattct ttttttttt ttttttttt ttttttttt gagacggagt 173640
tttgctctct tgttgcccag gctggagtgc aatggcgcaa tcttggtca ctgcaacctc 173700
cgctcccgg gttcaagcga ttctctgtc tcagcctcct gagtagctgg gattacaggt 173760
gcatgccacc atgccagct aatttttgt ttttagtag agatggggtt tcatcatatt 173820
ggtcaggctg gtctgaatt cccaactca ggtgacctgc cccctcggc ctccaaagt 173880
gctgggatta caagtgaat ctattcttat attttactgt aacctcagaa aagaatgctt 173940

ttttaggac tagaattctg tctctttgt tgcgtctcc tttctcttc ccaaacctgt 174000
aattctattg tgcttaccac acaatgaaca atcagatgac ttaaactgag gcttacataa 174060
ttaccagtat aaccttttg cttttattt tttctttcat tttaatctgt tcatgaggac 174120
tgttaccag gtattttaaa aatctcactc cattgtttta aggttagtgg ttccaaagg 174180
attttagaga cctgaccca ataatagtta ttttttcta agtgattctg aagcaatggt 174240
cccagtaag aaattgcagt tcaaagcaca tcataggttt gttattttcc aaattcttat 174300
taaagcatta atgcaaatgg aattttcta ctactcctc gttttctcta atctttgaca 174360

ggattaattg ctacactata atatgatttg ttataatfff atgtttatat taaagatata 174420
 gaatatgatt gccctttgat gtcaaatact aaagattctg ctactgtttt agttgtgctg 174480
 gttcttatct tccttatctt tcattcacct tttcaattca tctcataaac atttaatgaa 174540
 aacttatgtt atatcaaggg ttgtttattt taggaattgt aattcaaaaa ctttctttct 174600
 ctggtctgaa aatttttaga acataaaagg aaaaaggagg ggaggccaac tgagagtata 174660
 aaaataaata tggcatttat taacaattaa ccagttttct ttttctataa taatttatcc 174720
 agtaaattgt atttttaaat tattgtttta gtttttggtg catatgttta aggaatacaa 174780

 catcatgttt ttataatta cttagtgtaa gcaaattaac aaattcatct cctacatagt 174840
 tatcttttgt gtgtatgtgt gtggtaagag ttccagaaat ctactctatt aacaaatttc 174900
 cagtatggaa cacaatatta ttaatgatag tcctcatgct gtacgttaga tccctagact 174960
 tattcatcct tcataactgc tactttgtac catttgaact acattttcac atcccctgtg 175020
 aaaatgggag ggggacggta caattcgcat ggaatatctt tttccatcac ttacctttta 175080
 gtgtatgtat gtactcagat ctaactgag tttcttggtg aaaccataca gttggatctt 175140
 cgttctttac ccattcggcc gttctgtatc tttttatga gggttttaga ccatttacia 175200

 ttaagtaat tattgggtgg gacagatttt ttattatta ttattatact ttaagttcta 175260
 ggggtacatgt gcataatgtg caggtttgtt acatatgtat acgtgtgcca tgttggtgtg 175320
 ctgcacccaa ctgtcagca cccatcaact cgtcatttac atcaggtata actcccagtg 175380
 caatcccttc cccctcccg ctcccataa taggtcccag tgtgtgatgt tcccctccc 175440
 gagtccaagt gatctcatg ttcatgtccc acctatgagt gagaatatgc ggtgtttggt 175500
 tttctgttct tgcaatagtt tgctgagaag gatggtttcc agctgcatcc atgtccctac 175560
 aaaggacaca aattcatcct ttttatggc tgcatagtat tccatggtgt atatgtgcca 175620

 cattttctta atccagtctg tcaatgatgg acaattgggt tgattccaag tctttgctat 175680
 tgtgaatagt gccgcaatga ttaaatcttg ccattttgtc aaccgttttc tatttgttta 175740
 tgattctttt ttctcttget gtctcttca gtgttttgtt ggttttttta tattgatagg 175800
 ttttgatttc ttcttttggt taacttctat atatttttcc tttgttatca ccaaggggct 175860
 tacataaaat attttagagt tgtaactgtc cgatttatgc tgatagcaac ttagcttcct 175920
 ttgcttataa gaactctctg cttttacctc ttctcccca ttatatgcta ttaatatccc 175980
 aatttacatc tgtttatatt atgtatctag taacataatt tagttatagt tgttttaata 176040

 cttgtgtctt ttaatttgca tagtagaatg aacatagtta cctaccactg ttatagtaat 176100
 acagtattct gtattttttt ttttttacca gtctccctac tctactgctt tctttttgtt 176160
 tcaatttgaa gagctatctt tggcatttct tataaggcaa atctagataa actctctcgg 176220

ctttgtttgt ctgagaaatt ctttatcttg cttttatfff tgaaggacag gattactggg 176280

tatagcagtc ttgtttgtta gggtttgtgt tttttttctt ttttcagcac ttggaatata 176340

tcatccaact tccttcagac ttgcaagggt tctgcagaaa aattgtctga taatactaca 176400

gaaattttat tataagtagc aagtcacttt tctcttgctc tgctttcgaa attctctttg 176460

tcttcaactt ttaacaatta taatgtgtcc tgggtgcagggt ctctttggat tcatcttgtt 176520

tgggtgtcctt tgggcttcct ggatctggat gttttatttc ttctcaggac tgggaaattt 176580

tcagccatta ttcttttgaa tgtttttttc tctctcttct tcttttatat attccataat 176640

atgtatatga gttcacttga tggatatcca taattccctt aggctatctt tacttctttt 176700

cattcttttt tctttttgct tctctgactg gataatcatc aacaatctgt ttttgagtta 176760

gccaatcttt tctctgttt gatgtagtct tctcttgaat acctctgaa taaaaacaaa 176820

caaatctttt ttctctgct ctcacagttc aacaacaatc agtaaggaag ctttttgtga 176880

caaatgtgt gtttggggaa ggggttaattt cttcataca acaagtaagc aatcagttct 176940

gcagtaaata ccaatttggg gtcctctaaf tcaattccaa cacttctact gagagatctg 177000

cagactggga gctcagtcce tgagactgtc ttctcaacc aacttccaat gccaatgca 177060

aacccagggt tattttgctt gtacttctta ctgactggct ataaactggg gttcccacaa 177120

cccccttctc aggttcaatt aatttttttag agtggctcat ggaacttgga attacaaaga 177180

atattttaag ggatacaaat aaacagccag aagaagagat gcctagggtta aggtcaggaa 177240

gggtcatgag tacgggagct tctgtccttg tggagtggg gtgcacaacc ctccggacat 177300

gtagatgagt tcttgttcac ctctctgtaa gccttcacat gtatagctat ctagaagctc 177360

tctaaatcct gtactctttg accacttaig gagacttcac tggaaaggca tgattgacaa 177420

tcatgtggaa atgtgattgg acaaaaaagg tattagctag tgctaacaga ctgaatggaa 177480

aaccagaaa ggctgtctg ttccagattct tcttggtctc tctctctgca gcattctttc 177540

ctccagttaa tggggcagga ctttttttga aatgaaaatc ttatgacctg caatcagaca 177600

aagtaggtca gagaatttct ttatggccag aggcaggga agacttaagt gtatttttag 177660

tttctgttgc ctgccttctg gagaaaaagg aacagggtga tagagggtta gagaaagtca 177720

gacagagaga ttctgttttt gaggcctgct tctaagtgtc taaagcacc cagcattata 177780

ataaaagact gtaataagag ctaaggaagt tatgagccag gaaatgtggg caaaataata 177840

tcacagccct ctattatfff ttattatfff attgtattat ttatttatat aatttctgtt 177900

tgggtacttt taatattttc tttttgatga aatctcacac agaccatgca ttgtctcat 177960

aaactcagt agcatcttta tggctgttat ttttaattct cggtgaaatc ggttacctcc 178020

atttcattag ggtcagttta tagagattta tctagtctt ttgtttgaaa catattttcc 178080

tattttcttta ttttccttga ctacctagt ttttcttttag attatataaa ataagcatcc	178140
ctcccaatct tgtcagattg gctttgtgta gcagaggtac ctcaccaatc aacttgacca	178200
gagatttagg gtgcctcttt ttattttttt gagacagttt cgctcttggt gtccaggcta	178260
gagtgcacta acgccatttc agcttaccgc aacctctgcc tcccgggttc aagcgatttc	178320
cctgtccctt gtctcagcct cccaagtagc tgggattaca gccatgcacc aacatgcccc	178380
gctaattttg tacttttttt ggtagagttag gggtttctcc atgttggtca ggctggtgtc	178440
gaactcccaa cctcaggtag tccatccacc tcaacctccc aaagtgtctg gattacagat	178500
gtgagctaca gtgccccgcc tggggtgcct cttaaacttt tgtgcttatt caaaccacca	178560
gttttgttct tagtggccct agataggaag gtcccaagtc ctaagttagt gcccaaggta	178620
gaaacctgtc gtccctcaag aagcagctgg aaatgttgag gctctagatg agtgggtccat	178680
cttctctctt cctcagggat aagctgggat ctggacttta tgccgcactc accctgcagt	178740
aagccagaga gaggatcggg gcaaaatgct tgtgctctgt ttcagacaat gcagtctcta	178800
aacatttact ttgctctctc atccccagga gacttgcaaa tggcaagtct ccttagctgt	178860
cctggataag aaaattagct ggaagcttgg ttatgtttct ggagttagga gctgcaggaa	178920
gtgccctcat gcctgttcag actcccgag gtctactaat tgcctgctcc atcagctccc	178980
tgatgcaggc taattaatag cttaatccac ggactgcagc taggaaagtc agaattattat	179040
gtacgtagtc taactccatc caggagaaaa ctgagagcta ggtgtttttg ctgtatcact	179100
ctgcactgag tttaggggaa tagctgctgg tagtgactt gagctcattt aaaaccactt	179160
ctttgttctt tgcagtcttg ggggactcat aaatgctaga tccccttagc tcccagagct	179220
aggtgattta agagccagtc tctcagggtg gagctgtaaa agatggggtg ctcaatgtat	179280
ggacaaaact cttccaggga caggagagat tagatgcttt atttcatcat tggattgagc	179340
tgggggagaa ggcacaggaa atgcccacac actagtgtcc acataccctt tcaggtccc	179400
agaggtctta ctaattacct gcccactgg ctcttagccc acttagtaat gctataagga	179460
atactattg ctgggtaatt taagaggaag agaggtttat ttggttcgtg gttctgcagg	179520
ctgtacagga ggcatgatgc tagcatctcc ttccagttag ggcttcaggc tgcttccact	179580
catggtggaa ggtaaggagg agctggcatg tagaaatcac atggcaagag acgaggcaag	179640
aaagaaagaa agagaagaag gtgccaggct cttttcaaca atcagttctc tcatagaaac	179700
taagactgag aacttaccca ctgccctgac aagggcacca agccataaat gagggatcat	179760
tcttatgacc cagacacctc ccacaaagtc cacctccac actggggatc aaatttcaac	179820

atgaggcttt ctggggccaa acaaaccaca tcaaaacccg tctcccagtt ttagactatg 179880
tagagtttta atccttgggc agcagctggg aaagtttgca ataaaacccc taccagagag 179940
aaactgagcc tgaggaatt ggagtaggaa gttcctgcac acctgtttaa aattgtctcc 180000
ttgttctctg tggcccagag atatttgcaa atgctgagcc tatctgctcc cagagctagg 180060
tgaattgggtg atatggtttg gctctgtgtc cccacacaaa tctcatctca aattgtaatc 180120
cccatgtgtt gaaggaggga cttggtggga ggagattgat cacggggaca gtttcttcca 180180
tgctgttctc atgatatga gtgagctctc acaagagctg gttttaagg tgtttggcag 180240

ttccctcttt gcttacttcc cctctctctc gccaccatgt aagatgtgcc ttgcttcccc 180300
ttcaccttcc accatgatta taagtcttct gaggcctccc tagccatgtg gaactgtgag 180360
tcaattaagc ctctttcctt tataagttac ccagtctcag gtagtttctt tctagcaatg 180420
tgaaaacaga ataagataag gagcaagtcc ctgaggagg agctgtaaaa gctgaggtgc 180480
tgtatgtgta gttccaaccc tttatcttct aagaaggtaa agctaggagt tgggtttcct 180540
tcctgattac aaagtgtgtg gcctgggggtg gggcttttgg tatgaattaa ccaatttctt 180600
aagcatcaac ttggtgttcc aaactgtgct aagggttagg gaagaggctt tgttatcctt 180660

atttgagag agcttatagt ctaattagga ataagaaaat tgacacaaaa taacagcaaa 180720
taacaaggca acagaatcag ttgctacatg ttatggtggt atataaataa atgatggtag 180780
aatttagaaa actgaaaggg gacagggtag acaagagtag tcaggaaggc tgcattggaag 180840
agaaggaact tgatttgggt atagaagaag gggctgggat ttgggaagac aaaaagcaag 180900
aagagggccca ttccagtatc caagtaatga cagatagagg gacagggcgt gtatgtatta 180960
acatgagaat agcagaagtt tgatgttgggt tagaacttac taccaacttc ttacagaact 181020
ttcccttaaa aattctgagt ttgaaaacat tcaacacctc aatctacttt caagatttcc 181080

tggcaaatg aaggaagcaa atacctttat tattttacaa ctgaagttac ctgctttgtc 181140
agttatgac taggctgatt ctaactacct actggcaacc tagaacagtc aaaagacct 181200
ggaattcatt caaaagacca aaatctgcat tgtctggcag tgtgagcatg agcaaatcac 181260
ttcatctcct tgagccccag ttttctcatc taggaatgaa aagtagagcc ttatctatct 181320
gaccaggtta ttatgctatt aagttatatg agtaaatggg aaaattcttc ttaaacaata 181380
atacaaatat tagttgttac tttgtttaac atctacacta gaccacattt atataggtaa 181440
tttaaaagta aaaaagaatg gggaattcat ttttatgtca tggatttaga tttttcata 181500

gtagaaagtt aatcattcag cagtgttttt tacatttcaa gtagcaacca tcatattgcc 181560
atgaaattta tttagtagcc cctaactatt tttttttaat gaaatagcat aggatgaaag 181620
tatagtgtat attgtacttt ttagggcagt agatttatc attcatcata gagataagt 181680

tcgttttagtg acacacaaaag gcataagtga catacacatt ggtcaaaatg taaaatatat 181740

ttctttttgt agattgttgt caaagaagat tgaaagacat taattaacgg tatagtattt 181800

caaatataaa atcctcagtc ttcatatattt gaaccttaaa ttatactaac caaaaagata 181860

aatttcagag aaaagttatt ttatgtaaag aaagtgaat tttgatgaaa tgagacatgc 181920

taccacatat tctttatattt attcttatgt ttcttgctga aacccaaatt ctgtcttcac 181980

ttctgctacc caagtataga aagcaaaggg ttgcttttt gcatttccat caaaatctac 182040

atgcctagaa actcaatgtg ctctatattt tctggtagtt cttgagttgt ttattttaac 182100

tatcaataaa tattatgtaa tttaaaaata aaacttaatt tgtgacaaag tcagttttca 182160

gtctgggttc acagaagaaa gggatggcat atgcaaaaag gatgtaacca ggaagagtgc 182220

aataatatgt ctatatacaa gaggtttgat ggagttaagg aaaccaacca aggatggatga 182280

agaacccaga gctaggaaga gggtagtagc tcccaggcgt gaaagggcac agtggttctag 182340

gttccagatg tgacactgat cagtgggaga ggagcagtat gactagtgcc atcaggggaa 182400

accacagtct tttcaggaaa gagggagagg cctggagggg acaggtgcct gtggctgaac 182460

ccagtgaaga ccaagggttc tgggcaatgt catctgtaat ggccaacttc ctggggcaca 182520

gagcagggaa gaggagagtg gaaaatgaat gtggggcaac aaatggggag taaccagcaa 182580

cctatcatat gaatgatcat ttttcatgtc agatgggtggc atatagcttt tctattcaaa 182640

ttcagtttcc ttctctgtt ttctaactgt tgaagtgttg tcttttactt catgcagtct 182700

acagaatatc ctgtgctgtg ctgaaagaag acaattggga gagaaaacat tagtgaactt 182760

gttgtgtaac ttgtcaaatg atttagcaaa cacttagtta aggaaatagc tatacttata 182820

gattatattt taatctccat ttacatgatc acgatatacc tgcttttgca gtttgacttt 182880

gacaagaagc aaactctgag atggagttaa gtggcaggac gtttattaag gatcaacgcc 182940

tgtggagagg agccccagc tgaccacaca aggagctctg gagctaggat attccttcac 183000

gttgctacc acccccgact cccaccttggt ttgatacagt caggcctttg tattccacat 183060

cactctgtca ttggatctca gatgtaagct agggaatgtg accttggtca aaagaggcaa 183120

tccttgaagg ggctgagatc ttaaggcatc agacacttcc ttcttgaag ggggttgggg 183180

cagagcctca cagaatccat catacctccc ttatttcaac atacttctaa aaaaatatat 183240

tgtgagataa aaatggttcc caagttttga aagttctgcc tctttgcagg aagaagggac 183300

accaattctt gttgagaatc tagataccct ataaagagta accctcccaa agaaataaaa 183360

tattgcattt ttattgagac atctatgatc cttggaggta aggttttgtg gatttgtttt 183420

ttgtttgctt ggagcgtcc ctgtcaagca ttgatctctt tacgttccca agtatgccta 183480

gaactgaaat gaggaattat cttaaatata gctattcatg aagtatccca gtcagtgtct 183540

ttgaataaaa atggccact aaaagcttcc tattatttct gatgcctcat attggcagat 183600

tctgaacag gtgactaaaa aggtaaaaag aaaatcaaat tattggggac tcagtcttga 183660

gtttaagcat aatgaggacc cacttggcat taacttttag tcatattccc catcaagaaa 183720

ttgttctcca gaaatcttta taaattagat agttaagttt ctaaaagatg actgtgaatc 183780

taggactgat ctaccaatga cgagaactga agaagcactt gcttaaaaaa gggaagaggt 183840

atttcatagg tacagaaaaa aactgataag taaatagtcg gaaaaaaaaa aaaaaagcca 183900

ggggtattcc aaggaaagcc taagaagaaa aaaattcaaa atgcaggac aaggataagg 183960

gtctgtatca gttataaatt ctttttagtg caaataataa aatatcccat taatagtac 184020

tcaagctata tgaaccttta ctatttacct aaaaatcaat ttagaagtaa atgatctcag 184080

gttttgttag aaagcttagg aaaatcatca agatctcaag ctcttcttg atttctgatc 184140

caacccagct cagtatttg gcttactgc atcatggtca catggcaact gaaactccag 184200

acagtgcata cacgttcaag gtaggaatat gggagagaaa gtggtgttaa tgagctcttc 184260

ccttgcatct tcccatcttg taaagcatct aaaggttttc cagaaggcct cagccaactc 184320

tcacttatct atctttagct ggttctgtca catgctacct tcagttgcaa agaattgttg 184380

aagggtgagc atgtggaaag gtgaatgagc tgcctaact ggcctagact aatcctgatc 184440

tagccatagg tagggtactt tggttcctag ctgttgggta gccaccaggt ggtgtctgcc 184500

tgcaggaact tcttagaagg gccaaagata aaggacgaag tgtcctcatt gatttcatag 184560

acacaaccag ttctagatca ccggttcaaa gagcgttaata aattagtaga gtgggagaac 184620

acaaaattag gaagattcat ttctgcttta ttgtgatctg ggtcaatttt tgctttctca 184680

atattaatct tcaaaaagat atcctttgaa atctcaaaat ccttttctat aatttaaaaa 184740

caaccttacc atctgtgtcc tctgtcatal ggtacaatat tcaagagggt gaaataatgg 184800

tccagtaact aagaaaagac ttaggggatg aattggcctt agtgactgtc actaaaatgt 184860

aaacatggct ttaaaaagta aatcagaagg aatgaaagg ccttgacagc taaggctctc 184920

aggaagattc tagaaagaca tgaagcaciaa ttttctaagt gtgcgatagg agttactctt 184980

cttcttttat tcatgtgtca tagaagggaaggaggaaat taaaagagta agaccagcca 185040

gatatcacia gagtatagag gaatgtaagg atagcatgtt caagggaac atgaagagta 185100

agagaaaatg tcttgatgc caagactagc tctctttatt gcaaagcttg ccagactctt 185160

taccagtagc atgtactcta ctctaagaag aagaaacaaa gctaagtac tgctaagctc 185220

atggacaatg ttttgggtc tctccagcag ccacctagtg gctgactagg taaaatcatt 185280

tgtttttctc aagatgttgt aattctgaga atgcagggtt tggctgcat gttagcctgg 185340
 attttctgag atgcatccct gcaagagatt cactgagaaa ttagatgtgc aagagattta 185400
 tctggggaaa tgcctatgag ggaaaaatga gaaggagctg taggaggctg gaagagatga 185460
 aactgcagt acacgtctga tcccagtgat gggaaaaaaa aaaggaaagg aggaatgaga 185520
 aaagggaag aaagaaggag ggaagaaagg aaagagatag ggaggaggagg aaaggcaaag 185580
 acaccagtgc agtgccaaga aagttttggc aaggctgatg gggagtcttc aaatcaaagt 185640
 cacttgaaag aggaatcccc ttatcatccc ccaggaatg ggcctgcctt ggtgtcctca 185700

 tgcaaagtca ctggctgggt ggatttcaga gcatagcagc tgaggtcata ggccagttac 185760
 actctgcat aggaggcttg agagagcatt ttcatactg ccacatttgc cactgcaacc 185820
 ttctgggagt gatgggttgt gctggaagaa ttgaagata gtatcttatg ctccggataa 185880
 agaaatgcat tgatgaaggc ccttcactat tagatttatt tttctgtgc ccaactatta 185940
 tataaattcc cctatcaagg aattttcaat gttttctcct tgcccttaga tacgtgatct 186000
 tataccccag gtttctgag acattccttt tacagatagt tctactggct catgagtgtg 186060
 atgtgtctaa atgtatggtt ggacaaatac ggttattaga tctaaatttt aagttcaaatt 186120

 ttccctagcc tgaagtttag agtcttccac agtctagtcc caaccacttt tccaacctt 186180
 aattaccatt gcactttacc ctgtatttca attcatttga aatatttgct cttttctaaa 186240
 ttactctgc ttaccacca ctatctcttt gtctactctg ttctcttcaa ctaagattaa 186300
 ttaatcaaca tgtatttatt gtcccttcc catgggcaa gccctgtgct tagaactgtg 186360
 tgtagggga caaacgcac atggtttctg tcttcttaga gtttgaattt agtagaagag 186420
 caacagacaa tacacaggtc aatggacagt tcatgcttac aaatcatgtg acagtgtcaa 186480
 aagtaacaa agaaggttcc ctgatagaga attacaggaa ggtttatttt agatagagct 186540

 atcaggaaag aaatggcatt tcagcctgaa cttgaatgat aaagggaatg tagttactaa 186600
 ggacttaagt ccttcagata ccaattccat catcttcaag atattgcat gatcttcaca 186660
 aagtttttcc tgactcatca ttggactctc aaccgttttt agccctgtgc tatctgcgtc 186720
 ttgtatatta cagaaagtgt ttaaggtcac actataaact aaatgtgttt gtctccaatc 186780
 agactgtaag attgtggaat gttagatcca tgtgtgatgt atgtctttgt ctcttatcag 186840
 actatatgat tttggaagt tagagctatg tctgtatccg ctataacatt tatctctgta 186900
 tctgcatgat acttaggata atagtatgtg ggcacatcca acaaatattt gttgaatgaa 186960

 taaacagtat tccactctct gcaagtttgg cttttctgac atttgtctga attatagaag 187020
 gagaaggagg ctttatataa tagttgaaaa ttactgttca cgtaatacag agttctgaac 187080
 ttcaaccaga agcaagtcta cagcagatga aaacatttca aatgaggga ttagctgtat 187140

ataacttttag gatagggttg tataagttta gcatttattt gaaaatccat tattatatgc 187200
 ataattaagt tttaggaaga aaatctggct gaatagtaaa tcagttacta ttttcaaaca 187260
 gttcttcagt agttagtac cactggcttc tagaatttaa ctggtgtttt tttttcagta 187320
 tatcacacta gcatgtgggt tgagacacaa cctcacatta caaatgggta gtccttgac 187380

 ttgtagatca atcagtaata atacaactac tgatttttta cagtttgtat aattatttgt 187440
 catttcttcc ccttattatc tgtattctca gaaacaaaga gtagaaacaa agagaaagga 187500
 catgatgtat tttgatagg ctaccatctc aaattttcat tccaatgttt atttgagaa 187560
 acacttttat ctaaaatgga ccttttcatt tgacaatggc acttgctctc aaaatgagaa 187620
 ttgcgccttc caggagagtt ttccatctga ctccaaagcc ttgacctca caaacagtgt 187680
 tgtttgtaat ggcccttggt tagaaactct cagcctaaca agcatgcagc atagccctg 187740
 aagtctcccg tctatctgc ataaatttgg gatatagcac tctgcacat caagcctcac 187800

 ttactcataa aatgccggga atcattccaa attgctcttc cagaggagag ttgttttta 187860
 aaattatttc agatagagat gtttcaaagt ctacataaat gcataatatt tttttctgat 187920
 tgtgctttct tgggtgttct cttgctgtaa tactacttc gccattcttc agggagcact 187980
 tcaaggactt ttglaatcca tatagccttc ctaagctgtt ctaactttca gcaatcccaa 188040
 ccacatcact gacctagttt gtaatgactc accagacaat gtgttgggtt ctctagtaat 188100
 actttgttaa gtccaagtta tcctttctgc tgttgttct cagtgtgtgt ttctatctga 188160
 gctctccagt taaactglaa tctacttaag cactgggctt tgtcttatac tctacttctc 188220

 acaactcttg cctcttaaat tggttaatgt atgtttgatg actaattgta cacataatag 188280
 ctacttaata aatgttctta agaaaaggac aaattaagta ttttccttg taaccctcta 188340
 taccaggcat cactgtggaa agatgcagag ttgagaagac agcatttcaa aaactggaaa 188400
 aatcacttgt aaattatttc agggattcga ctttgacatt atgttgacat aaaaagagcc 188460
 ttaaaaacag ctattagaaa atagacaaaa gtagaaacaa ataatgaat gagtgaatga 188520
 catatctaaa tgccatgaaa tgtgaaaatg atacaaaatg ttaagctaat ccttttttct 188580
 tctctaatta atctccactg ggtatgggga atagggaaga actggggtat tcgcaacagg 188640

 caaacattcc tgattcttgc cctactaaag ataggacat taggagaaag gatcatctag 188700
 ttggaaaata aactggcatt gctaagtcta aatgattgag tcaagtgcaa attttatagg 188760
 ccaaatagaa ttttcacaag tccattgact gttgaaaact acttgtacc tggtcaaag 188820
 gacattttct tgctgtctat agtaagcggc ctgtaaactg tgtttgggac cagaacaaaa 188880
 tgctagcctt tcatittctca aattatagct tagtaatccc agctcaaaag tccctgcata 188940
 cacaatttag taaaattagc agcataaatt tagaaccaga acgtaactat gctttgttcc 189000

ctccagaagt aaaatgtgaa atttcttccc attggaagtc tatttatcac ttaatttcag 189060

atgttgtgat actgttttca tccaatgtta gagaacagaa agaaaccttt tttaaaagca 189120

taactttcat tattcatcta agtttttttc aggggtccatg agaaatgcta agattatgcc 189180

ttgtgtttga gaaatagaaa aggaaaaagg gaggaaaacc acctagagaa gtgcttctca 189240

aacttcaagg cacacgtgaa tcacctgggg accttgcaga ttctgattct gaaggtcaga 189300

ggtagggcct aacatcctgc atttctaagg agcttccagg gcatgctgat gctgctggcc 189360

cacagacat actactttga atagcaagct ttatcgcca tagaggactt ttttttctt 189420

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttg catggaacac agattactgc 189480

tctactctag gtiacaattc caaggaaata atgactgaag gaaaatactg ctatttcaac 189540

acttctgagt catttagtta gaatggaagg ttaacattag caatttaatg tggtagggagt 189600

atttattgat gtactaattt gcactttgtt cctgccaaag ctttttactc tgttggctcc 189660

aggagatttg aaagcctagg acagaattgt acttcctagg tttgtttacc tattgtggca 189720

aagaagttag catctttgga gtttaaggaga gtttaagacc aaggagaaga aaaagaaaaa 189780

ctatgaagge tttttaaaat gtgtatccct gtgtaagatc tccaaggacc ttcccttgac 189840

ccagtagtag caaacggacc acagtgatgg ctgaaattga gtatctcact aacttggtaa 189900

aagttgggca ggctcacagt cagacttaaa tcattttaga gaagtacaat aatgtggcat 189960

tccttgcacc ctgatgatg gcaaaaaata catacctgct tctgacggaa tttaaacatg 190020

gactgttagc aagaatgtac ccttaaagtt ttgtaaactc tacagcaaag gaaaaaaaac 190080

tgctacagaa aaaataagga ttttttttc tagctttacc agtaacctat accttcattt 190140

cttcatgtta ctaattacag aaacttttag cagaaatgta tcactcttgg gcatcagcta 190200

gttctaaca ttttagctct taggagcctc tggtagacaac tgttctgttg ttagttttgc 190260

tctctgacta gattgtaact tctaagctca ggaatcctgt cttcaactag ttctctttag 190320

tactaaccta accaagagct aggcatttag gaaatgctca ctataaatgt attgacaaat 190380

gattatgtgt aattagctct tcatcacaat atttttcac atcaagaaat agatttaagg 190440

gagatatttt caaacagtat gtatatatca tccccttacc tttatgtatg tgtctgtttg 190500

tgaagtcagc acatattatg tgctaaactc aagaaactca agaacaagg gaggttactt 190560

tctaagcctg catcatagca gtagaaattt ggaagaaaaa aaaaaaacc catacaatta 190620

actgagttat aattaaagaa aattatatga ctaccaattg taatatttct aaaatatacc 190680

cacatatgcc aatctattgt aagaaaatgt tcgcagaggg aaaacaatgt aaattcctag 190740

aagctttaga tagattctaa tgattgaaa taagtattac aaatagtcca cattttaatg 190800
tgacttctag aatgttttgg aggtcatagi atccactcac gctcttatgc tgcttgctta 190860
caacatacac ttggttccca tttttctctt aggaaagatc atactaatga tctgtgatca 190920
tatttaccac ttggggatct tgctggccat gataaggaat ttggacttta ctctgattac 190980
gtgggaagcc actagagaat tttagccagi aaggtagcat gatctttatg ccttaaaaag 191040
gttaattgtt ttggtggata gttgttttag tagttaattg aaggaaggta aaagtggaag 191100
taggaagaac agttaggaat ctatttgatt gttcaggaaa aaggtgctgg gcgcatgggc 191160

tataataaca aaggagatgg agagaagtaa atggattgag atggaactga aagaacttgt 191220
tgatggttaa atacgaaaat taattcaaga tggattagag acttaaatgt tagacctaaa 191280
accataaaaa ccctagaaga aaacctaggg aataccattc aggacatagg cgaggacttc 191340
atgtctaaaa caccaaaagc aacggcaaca aaagccatag ttgacaaatg ggaactactt 191400
aaattaaaga gcttctgcac agcaaaagaa actacatca gagtgaacag gcaacctaca 191460
gaatgggaga aaattgttgc aatctactca tcagacaaag ggctaataatc cagaacctac 191520
aaagaactga aacaatttta tgagaaaaaa acaacaacc ctatcaaaaa gtgggcaaag 191580

gatatgaata gacagtcttc aaaagaagac atgcatacag ccaacagaca catgaaaaaa 191640
tgctcatcat cactggccat cagagaaatg caaatcaaaa ccacaatgag ataccatctc 191700
acaccagtta gaatggcaat cattaanaag tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt 191760
ggagaaatag gaacgctttt acactgttgg tgggattgta aactggttca cccatttgtg 191820
aaaacagtat agcgattcct caaggatcta gaactagaaa taccatttga cccagccatc 191880
ccattactgg ggatatatcc aaaggattat aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca 191940
ggtatgttta ttgcagcact attcacaata gcaaagactt ggaatcaacc caaatgtcca 192000

tcagtacag actagattaa gaaaatgtgg cacatatata ccatggaata ctatgtagcc 192060
ataaaaaagg atgagttcgt gtcctttgta gggacatgga tgcagctgga aacctcatt 192120
ctcagcaaac tatcacaaga acagaaaacc aaacactgca tgttctcact cataggtggg 192180
aactgaacaa tgagatcacc tggactcggg aaagggaaca tcacacacca gggcctatta 192240
tgaggagggg ggagggggga aggatggcac tgggagtat acctgatgta aatgacgagt 192300
tgatgggtgc tgacgagtgc atgggtgcag cacaccaaca tggcacaagt atacatatgt 192360
aacaacctg cacgttgtgc atatgtacc tagaacttaa agaataaaaa aaaaatttaa 192420

aaaaaatga gttggaggaa gttagagaaa gtgaagtgc aaagatgact cagaagtgtt 192480
tggtttaagt atctgagtgg atggtgaaac aattttcagg gataaagaag aatttagaaa 192540
gaatagtttt tticagacat tagtcaagag ttctgtgtta ggattgagat gcctattgga 192600

taccaactga agatgctgaa gaggctgatt agagtctgaa gttcaatgaa gaggctcaga 192660

ctgaagatag aaatttggaa ccatcaacgt gtagatgata tttaaagcca tgagacttga 192720

tgagatgccc ttgcaagag aaaaaaaaaa aaagctacaa tattggaggg aagagttttg 192780

tgacaggaca atatattatgg gttaggcaga ggaggagaag cagtaaagga gaccaagaaa 192840

gaacactcag tgagctagaa gtgacagnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 192900

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 192960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193020

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193080

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193140

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193200

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193260

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193320

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 193380

nnnnnnnnnn nnnnnnnnta ggcagttcat ttacacaca cacacacaca cacacataca 193440

ccaacacagc atttgctaca gatcctaaac ttgaagccct ggatcttcct tacatcattt 193500

accagaggt atctttgtca accttttta cttataccca ccagaaagta gaacaaggca 193560

gaagttgtgt aggagttctg tccctcccc ctcacctcct ggctcagca caataaatac 193620

tgtgttgaga acttggtctaa ctgcttcttt tcccacattc gatcaggga tacttaagc 193680

catacagtgt cctgttctt caaaaagca tatggggcag gttgccctt caggctgaca 193740

caaagacaca ctgtgaaga catctatggc cagtggagtg gccgtgtatg tttatcaat 193800

gaggcttttg actgtttct ttatgtcgta ttgtcatcac gttaaataga attcaaaca 193860

ggaaacgaaa ttatattct agactttta ggcatcct gccttatagc tatgaaactt 193920

ttttttcat acctggtata attttccacc ttaaacgatg ttgtgtgatt tgattatggt 193980

tttgactctc atttaattgt tcattttaa atttttaact gaagttagat ttagatttaa 194040

agttcagtgc ccataaagga tacttctcaa tagagccaag aacttcagaa ggcacaacac 194100

aaaaaggga aagttcaaaa cactaagcat caggtaggta ctttattgtc cagggacttg 194160

tctaggtaga ctgtcacctt atecatctt atctgcttc tagtagagct tccatcttct 194220

actgcaaaat agtttctgga accacttcca tgttgaccaa aagagagtgt caacaattcc 194280

tttcaaaat tgccctttag aaagtgaatc taaaatgtt gattcaagta tgtgagggt 194340

gtacatcaa agttttcttt ttactatgt acaaaagtga cagataaat catgaaatat 194400

gtgcattttt ctgctaagac tgcttattaa tttaaaaaga ggttggttaga ataaaaggtc 194460

agagagtcaa catattacaa atatttattg agagcctgct gtgtgcagag ttggaaaaga 194520

taaaatgagg ttgctacttt caacagactt acaatctaata tgaggagca acaacataaa 194580

catgcaaagc aaataatgca agatacagca taagacataa ttaactatca gatgagtgac 194640

atatataata aataccatta attcaccagc aatcataatc agaagcacta tgtgccaagc 194700

attctgctca gtacttcaca tacattatat catTTTTTga aatattatTT ctactttata 194760

gatggaaatt gcctctgac ttccctcctt tctggagaaa gcaaggagaa tggataaagg 194820

tagacaaaga cctaagcaga tatgttggc tggggcaaag ggtccgttta ggggaatgga 194880

gagaaatgaa cctggggacc agcattagtc tgtttaccac cgtatcccag ggcctagtat 194940

tgctgccttg acataatagg tgctcaataa tatgtcttaa aaaacaaatg gccctctggt 195000

ctgtgcctgt aaccagacc aagtaccatg gaataaagtt aattagtga ttaaagccac 195060

ataccacata gcctaaggac ccatcccaa gacctccaa tteccaacta tgacggtaaa 195120

ggatcgcatg gaaaagata catcataggg ggatagcaat agcaattcca gcttactggg 195180

gcctatttta tggaatctga catggtgaac agttcataag tttatttcca ggcttcaaga 195240

ccctgcaaca tctggcctt tgcaccteca caacctcaaa tcttctatt cttccctcac 195300

tcgctctact cctgccacac acacctcctt tctactctc aaatccattt cagggcctat 195360

attcttgctt catTTTgcct ggaatgttct tccacaaaac atctgtgtgg ctattacca 195420

taccttcaga tctgtaagag ccactctccc cacatcttcc cagctgcctg gcattatagt 195480

acacgtctat ttgcttatgt gtttgcctcc gtacacactg gaacatgggt ccagcgaggc 195540

agaattccat ctgctatttt taccattgaa tctccagcac ataggacaga catagcacat 195600

tgtaatgact cacacacagc aactcttaac tcaggattac ttttctggc tctgaaatac 195660

ctacttccaa gagaacgaaa tttattcaag aaatgttga tggaattga agagtgagct 195720

tggaaacggc agacagagtg gcaggagccc agaccaacct gtttatgaaa gatgcctttg 195780

cccataaagg gaaaaataca ccttaaagcc tctgcaaag tataTgcttt cttaggacac 195840

ctctgacatg ctgaatggca cctggtctga acaagaagat ctatggattt gccaaaacaa 195900

ctaattcctg ggacttaaga ataactacta ccagtatcat cctagtaaac aagtagcaag 195960

caacaagcac cacatgcaaa atcattcaaa tgccttcacg caggtagacag tcagtggaag 196020

aaattaatct tatTTTTatt atTTTTtccc ttatcaaaaca ctagcaaggg accagatgtc 196080

ataaacctag ttaaaatag ttgactttac ctcaaatttg agtattcatg gttccaaaag 196140

gacacttggt ataggatctg atgatgtact ttaaaatctt cttttgtgca aactgaggat 196200

tcagagacca caaaatgtat ggtaaattca aagtactatt ataagtaaaa tcataatgcc 196260

tcacgacatt ttigaaagta aaatathtag gaattattaca aatatgtatt gagcactccc 196320

tatatTTaag gaactgtgct aatgctgtga tggatcaaaa ggagaatgag ccatgatcct 196380

taccttcaga cticaagctt attattcatt gggcagttag ataactaaca tatcagacaa 196440

ggaataataa gtgccattgt ccagatatta aaaacaaaat tgggtgtgtg gaagcacaaa 196500

gaatgcagag atggatccca actgggagaa agaaaaagtg cttcctaaag aagacgtca 196560

gattgacctt gaaagtTgga tgcttttgca caggattaga aggtaggaag tcttcatttg 196620

ttggacttgc caattatTTt ggtgtaaata ttccactgt ggctgattta aagttgataa 196680

cgtgatgcaa ctgaacacag aattgggaag agaaggtggc tctagcacac tacctatgag 196740

tcaccatctg agctccaggc ttaattaaat cagcctctc actactattt tgaatgagtg 196800

aaatcacaaa tcttaaaaac atctatgcta acattatcag agaagagata gtcaattcta 196860

tcattctcca ttacaactcc atctaacttt ctaatatctt ctttgaatat ccttccaatc 196920

tcagtctcag tcatatgttc ctggctggcc tacctagaat taatcttggc acagtgccaa 196980

actgtgattc tgtttgttcc ttttagcatt gctgtgatta atctgcactc ctgttatcac 197040

atggcataga aaactctctt actgattatg gcctgggtgtt gacacctctg ctgttctccg 197100

taatgaaaag cagctttcag ggtggctagc tgggcaggat gtttcgctgc tcttgtaaca 197160

gtaggaagga aaaactggag gaattactgg gaagctttgc agaaggaaga tacaggccag 197220

ccgagagcca gcattcctat tacctgctcc ttctagtatt ctttgtgaaa acaccaccac 197280

cagtgtgttc cctggacgtc actactgcac ctttaactgg ccttattatg ctagggacta 197340

cattagaaaa gccagactct agtatctgtc tgtaattgca agcggatgtc tcagcacatg 197400

cacaagctta tgtcaggagg atgtttatga aaaactcaca aagcagagca ctgctagaca 197460

ggaaataaat atgtgaagct tgaagtTgtt aggaaacttc cacatttgtc tctctaagcc 197520

agagatagga ccgtgagaa aagaaggtct ttatcattgc acattgattc tcgttacctt 197580

gaagacttgc ttttctcaaa atacatttac agcaaaatgt ggccgctgca gatttatTTa 197640

aacatgtgct ttttctatg acactggttt ctcttccaaa tttgttatct attattttac 197700

tgtaaagcat taaaaagTgt ttgaaccac cagcaccatt tcacagttcc tgtgttattt 197760

gtttaaattc tctagctcat gtaatatgcc gtatgattta ctgtttaagt atagaagaaa 197820

tacactccct catggagatg tggagatgtg gagaggtaat actgtctcct ggaaaggctc 197880

agagatttcc tgtttagatt acacaggctt ctttagagct gccaagagtc ataacatgta 197940

cgagataata cactttgggt caggagaaac tatggatggg aatgtaatta attcactgag 198000

ccacaaaaga aaggaaattc cagcgtagag ctgtcactgc actcaggccc ggtggacttg 198060

gtagccaag gggtagccat gatcaaaaag aggattgcag cctgaggacc cactgagtag 198120
 tatccaacca cagagcaaaa ggtgggggcc tggctgctaa gggtctcacc tggttctttg 198180
 agaattgac cctgaagcgt atttctgctc aacacttcag caacctggct tcatcagtat 198240
 aactttccag aatgcttggt acattgagat aaatcaatca gcatgtactt tatcaaatgc 198300

 ctctcatga gtaccaactg tggcacatag tggggaagcc ctagaggaag aacgctgaag 198360
 aggatatggt gattctgac agcgcaagaa ggtatagtga aaagtgtcct gaactgtgtc 198420
 ttgtcataag aatcgctgt caggaggagg tgtggaagg caaggtaagc atacatattc 198480
 tcaggacctt tccaaaatgt agagtacca gggacctaga gattcagact ctgtcgatct 198540
 ggaccaaaga cctagacttg gtatatitaa taaatgctgt gtgaggccct ttacatgcat 198600
 tactctctgt aattgtatag aacagttgct gtatatggta ctatgtttac ttgtatttgc 198660
 actgtctatt cagggatgtt tcaaatgcc attgctatcc aactggtgaa ttattattct 198720

 tgccagaaca ttgattctcc tactcttgct cccttaataa tacactagag aactgggatt 198780
 gactgcattt agtctcaggc tgaatgaatc attgccataa gtagatttcc atcccctact 198840
 ccaccgatac atttgccaaa cactcttaaa gaatagaaac cactgcctac atacagcctg 198900
 caccgggagg acctaaatag tctagctggg tttatgacaa tatcccatct tcacatcagc 198960
 aaaaccctaa gtgcacaaag tctaattgaa acacattaga ctccataggc atcttctcca 199020
 taggaaaaga catgccccgg ctgtcaaggt agtggctagc aataataaca atgacaaaaa 199080
 caataacaat gataaacatg tataacattt acttatcact aattgtattg taaatgaaat 199140

 gattagcata tactaaactga tttaaatctt atatatgtat agatactttt actctcccaa 199200
 ttttaaacac agagaaacca aggcccagat acgtgtttct gttgggaagt tgagtacaaa 199260
 gttgggtgta agtagggaaa gttcaactgc agtcggttct agtcttggtg agtccactgt 199320
 gaggtgctcc acctcaaagc atagcaaatt agtagttccc catgtttgca gaatcaaaat 199380
 taagtctttt ggcaagggtc tccctgatgt gccctgctt cttccctaac tcaacacatc 199440
 ctgagctcca tctatgact cccaacacat cacaactctt tatatgccca ggctgtgtct 199500
 tctgtacctt tgtaccttct gcacctttgt ttttttagcc tcaactgccc tttcttttcc 199560

 tctacattac cttttatccc aaatttagca cctgtctcaa ggagtcacct tccccaggaa 199620
 gtttgctcaa atttgtaaac agatattcca ttgttctctc aatgcttgat ctttctttct 199680
 ttatagatcc ctgcctagaa aactggactc actgaggcca ggggctgcag gtagtttatt 199740
 ttataacca gcatttaaaa gtgcctattt attgatttgt tgggaatagt taataaatgg 199800
 agtcttgca gatcataacc aagagcacag tttgtaatgg tttcattaat tttgttacta 199860
 ttggatgtga ttctctgctt atggctctcc tttacttgtt tttcccttac tgctcagcac 199920

ctgtagatat taggtacatg gctctgacac taattaaaat tgatgactga gaatgacact 199980

tccatttgct aagccagcgc aattttgttc attgtgcttt actttttaac gagcaccctc 200040

tcagcagtag cataaatcta tagtctttcc atgagggtac catttggtcc ttttatgtct 200100

tgattcatta catattttca ggagtgtgag ctgattaaga gtttttggtt tgtgaaaatg 200160

tcaccaaagc cagcataaag gcaaagtcac cagatgtctg cttgcaaaaa aattaaatgc 200220

tggttttgta agatccaagg ctggccaggg ccccccaagc atttccaggc ctgagctctg 200280

gctctacact ctccttaggg tctcataact gacccccaca ttccatttct gccatcatgg 200340

aaaaattcgt caactttact gctgatgtta ggcttggaat ttgtcgtcca ttcgttttct 200400

cagattcaag ctgaaaatgg agacaaactt cctacgtaat ttgaccaaa ataacacata 200460

tgtttatgtg ctatcccata attaacatac ttttaaaatc actttcttga ggtatagtgg 200520

gcgtacaaaa atatgtgcat atttaatgta tacagcttca ttaatttgga gataagtata 200580

catccatgaa attataactg catgtatgcc ataaacctat tactacaaa agtttccttt 200640

cactttcttt gttattatgt tgattaaactt aatttttttc agccttcgaa ctatcaaaat 200700

tttctcaagt aatacatagt tgtcagttat acaaaactac tgaaccttga tcgaaggtec 200760

tccttttagtg ctcaacttag agaaagaaat aatgaaacaa agtgttctct gattttagtc 200820

aaagatctgt gatggtgatg ggaatggttc tagaaaataa tgataataat aaagacttag 200880

agtatcaaag cagcaagtat gtttgaagga attgttacaa tgcagttttg ctttctggtc 200940

actttaaaat caaggtgtag tactttatgt actctaggaa aatgtttgct ttttgcata 201000

atttcttatt gcatatgaga gtaaatgac tatagatgaa gatattagta aaatttagag 201060

agagaataaa aaagaaacac ttccacagct gaaaggctgc ttccagttta gctaactggg 201120

aggagttaat gaaaaagtac attaaaaagc ggctcgggga aggtgaattg gactcaccgg 201180

gctctgacat tcagagagat gggaatgagt cagctcactg tccagtacat ctttattttc 201240

tttctcttct ttgttttata tcagaaatag atttcttggc attgttactg tgggtttcta 201300

ttaaggactg aaacaaaagt attaataatc tgagagtatg tagaaaacaa aataaattca 201360

ctttctccca ctatactctc acaacacaga atattttagt gaccagagat caccaaaatg 201420

tgtgtggtgt tgacaaaag agtcaaactc tgtaaaatat ttgaaaagat ttattctgag 201480

ccaaatgtca gtgacctgg cccatgacac agccctcagg gggctcctaag aacaggtgcc 201540

caagtggtgc agggcacagc ttggttttat atattttagg gaggcataag acatcaatta 201600

aatacattta agaaatacat tggtttggtt cagaaaggca ggacaactca aacagggggc 201660

ttccaggcta taggtaaatt taaacatttt ctggttgaca attagttgag tttgtctgaa	201720
gacctgggat taatggaaag gaccattcag gttaatatat gtttcttatt ggacctaaaa	201780
cagtgcctgg ctcttagttg attattgcct ggatctggga aggaaggaag gaaaacaaag	201840
ggggaaggag atttgcata gaatgtggat ttttccata aaagactttg tagggccatt	201900
tcaaggcatg acaaggaaat atattttggg gttaaatatt ttttctttg tctcataatg	201960
ttataccaga gtcagattga aaatcaagtc acaatatata gggtaaata aaacctatct	202020
aatgagaacc ctiggtttgt aggtcatgac tcccttgggt aggaatttgg gcaagataaa	202080
agattgaaac ttagtcctgg gtgggaatct ctctccacac aaattctcca acagtttctt	202140
caacgggacg ccaattgggt gttctctaata tcaattcaat tctgacagtc tatctatcta	202200
cctggaaata gcatcagata ccacagggtt agggctcagt ccaacaatac tgcccgctcac	202260
ttcagatgcc aattgcaagt aataggttgt tacctatact tctggccaat tagctgtaag	202320
ttgggtttcc cacaacctcc tctcagggtt tggtaatitg ggacagcttg cttacattta	202380
ccagcttatt agaaaggata ttacaaagga cacagatgaa gagatggata ggataagata	202440
tgggacttgg agttgcagag ttcccatgac ctctctgagt gcagcatctt cccatgttca	202500
gctatccaga atctctcaca ttaagacatt ggccactgggt gatcaaatta accttcagtc	202560
cctctccctt tcccagaggt tggagagtgg ggctgaactg tctcaacctc taatcaactc	202620
ttggtctttt ctgtgacct ccccatcct gaggtctctc aggagcccc aggcgtcaga	202680
caactcatta gcatacgaag aacacttatc actccagaga tgccaaggat tttaggaact	202740
gtcaagaaac agaacaagg tcaaataggt atttcacaat atcaccagta gtttacttg	202800
gaggtaaaac tcaatgttta ctgtgagcct gagctcacag taaagttatc taagttatca	202860
cagtaaggtt atctaagaat aacttagagg taacgtgatc agatatgggg aattctggag	202920
aaacaccttt cactacaaa cccagacaag agatgcgtac ttttctagct gggatgctta	202980
caaagcaacc cattgtaata cttaaaggta gattgacact acattcatca tttttcattt	203040
tttctgtttt tttatgccgc ctactactaa tgtaaatcaa attatgactg tgtttatact	203100
gatcatctca catcataaac ttgatcatct cacatcataa acttctgtgt ctctcatgtt	203160
gagcttttca cctcccttca tccctccct acttccagga tcattcatat gttgatttct	203220
aaaaaaaaact ttttttactg aacttatttt catactgttt aaaaagaatt tatatttctc	203280
ctcattctta caaataagat tcaagtttaa actcaataa tgtaggaaat catTTTTTTT	203340
aaaattgttc cctacttgtt ctaggttga gaccacaggt aattaagacc aggttttcat	203400
ttgatatgat ttttatgagt tctttttaga ggtaggttag gttaggcaca atttttattt	203460
ttaaaaagcg ggttattatg agaggagaaa tcatactttg tcatttgaaa atgatgcat	203520

aagaggtgtt agcagaaaaa tcaaactgia aaatatatta gagatttatt ctgggccatt 203580
ataagtgact gtggcccccac tgaatgagtg gagttccctg atcctctcac agagcatgcg 203640
acaggggtct ggctcacctg ttcagttgcc ccactgctca aaccctagg gggagaatac 203700
agacagtcag gtgcagaggc tggggcaagt gctttggccc cttagccctg cagtagtgtc 203760

taggggtggg gtccccgcaa cccagtggtt acaaagtctt ttcagctttg cagtccacag 203820
acagctggag tgtaatcag ctcaatggac cctctgcctt atagcaaggg cagaaggcca 203880
gagtgacagc ttctgtatt ccaagctctt gccagtgctc ctgaaaaat aagatcatac 203940
agggctcgaa ggacgagtg agggttttac tgagtagtgg aggtggctct cagcaagatg 204000
gatggggagt gggaaatggg gatggattgg gaaggtgaac ttctctgaa gtccagccac 204060
ccagtggctg gactcttcaa cctccccag ccaagctcct ctgagcgccc agatggctct 204120
cttctctctc tctctctctc tctgccacat catctcacca tctgtctgct ggtcagctgg 204180

cttgctgggtg tgctggctctg ttggctctgct ggtctgcttc tggaacctgg gcttcagagt 204240
ttatatgggt gcaggatagg ggggtttttg ggccaaaagg cagctttttg gacatgaaaa 204300
cggaaatgcc tgttccattt aggggttgacg gtcttcaggc ttgagggtgg gacctttgag 204360
caggaaactac cctctctac ccagtgttct cctgtctcct gtccatatca ccagtataca 204420
cagtctcaag gactcctgag aaagtgtgcc caaggccgct agattcagtt tggttctgca 204480
tgtttcaggg aggcaggagt tacaggcaaa aacataaatc agtacatgga aggtatacat 204540
tggttcagcc tgaaaaggca ggatatcttc aagtggggac ttgcagggca tagtttggtt 204600

cagagattct ttaatctgca gttggtttaa ggaacaaaac ttgtacaaa agcttagagt 204660
tagcaaaaag aaatatatta attaaagataa ggatgctatg tcagagtcag ccacaaaatg 204720
acctgtttag caagattaat ggcctacagg tctgacttaa cccttgctt gcattgccta 204780
aggtcttgtt tataatttag tatcttattg cccaaagagt ctattttgtc ggtcttatga 204840
tctctatctt aacattaatg ctggctcact gtgactaaac tccaaagggg aggcatactt 204900
gacttgctt cccattgtgg ccaggaaccc aagttttcaa gtttctctgg agtccccttg 204960
gccaaagaagg ggtccattca gttggtttgg ggagctgagg atttatttt tagtttatac 205020

agggctgtat gagattgta ggacaggaat gactaatgtt ttcttctctt tctgtttcag 205080
ccacagcagc tatccttagc agagcatcct ggagtctgca aagtgttaat ccaggcctaa 205140
agacaagtaa gaatttcagt tctttttctt ccttcaatga tattttccat gttttagtgt 205200
aattaagcta ctatcttct ctgttttatt tgggatgta gtaactggaa tagtgactga 205260
gatgaaattt tataggcaag caaaacattt ttaaggatt tgtttcttaa ctctgatat 205320
agtttggatg tctgtccctt ccaaatctca tctcatcccc aatgttgag gtggagccta 205380

ggaggagatg ttigggttat gtgggcagat tcctcatgaa tggtttagca ccctcttctt 205440

 tgtgctgtcc tcacatagtg gagtgagttc tcatgagatc tggttgttta aaagtgtgtg 205500
 gcaccccttc ttcaatctct tgctcccaact cttgccctat gagagacctg ttccacttca 205560
 ccatgattat aggcttcccg aggctttcac cagaagcaga tgctaataca gcctgcagaa 205620
 ctgtgagccg ttgaaatcat ttttctttat aaatcaccca gcctcaggta cttttttata 205680
 gcaatgaaaa caaactaata caacttctct gcaaggctgc tttttctatt ttgcttatg 205740
 cttagagggt aagtaaggcc aaattaatga aggaggaaaa aagaggaaat gatacatcat 205800
 ggatcaacaa ttatttatg aatttaggaa actgcctctt ttacaaaatt ctttttaaaa 205860

 ttattatcat tattatcttg aagtatttat ctaaggatta catgataga aagttaaact 205920
 tgtctctcca accagattgc cttaagcttc agaattatgc cttcttgtaa gctccttctt 205980
 actcttaaaa tgactttaca cattcccccc tggctctttg acaatctcct cttcagtcac 206040
 aggacagaac cccaacatca actctgtggg gaagcttctc caaattctct aggcctgaac 206100
 aattttctgc cttctctgct tccgtggaac ttgtccttt actacatgat agcgtttacc 206160
 tcctgacatt ttagtgtgtt tgtagccct gcatatagaa ctaccagat tgtgtggact 206220
 gcatgaatga attaatctta ttgaacttta aggcaaagcc taaattttat gcttcttcta 206280

 aatcccttac atctcctaaa aaaaattctg atccatagta gtaggtactt gtttaattaa 206340
 attttaggga tggatgtttt tcatcagtgg aagtatatgc tagagtccat attatgcaat 206400
 aagggaaggg aagacagagt acctaatca gtaagatat tgctattctt gttagtaatt 206460
 ctggagtcac gaaatcataa ttggaatttt atgactaaat tgcagaataa atttccaatg 206520
 tgagatttaa acattatttc cttggagggt accaaaaagg agagttggta ctgtttttaa 206580
 gaactgtcat tcaattgtca gttgtgccag agcacaaatc ctttatagcc ctctgttta 206640
 agaagcatct gacatgctaa gctgttccct aattaacaca aaggttgtaa aagaagtggc 206700

 tgtttggttg tgtttgggtt atcccagcca gtatattcca aagcttccct cattcaacag 206760
 atgagtatc tcctttatat tctgtaagga aatgagaagt aatcagttaa acatgcatta 206820
 ctaatgctac atgcttcaca ttgaaacat cctcctgaca cataatactt taccctctgc 206880
 tgtccccaa agtggcagta ggatttctgt taagtcattt tctttattag gtcacaaggt 206940
 ctaagaagcc taaacattgt gccttggtga aatataacct ctaggatagg aggatgtgtt 207000
 gaacaacttc ctaccagtca ttggcatat gttgatttcc tgtcttcacg atacataaga 207060
 caactagcta attatcattc atatgtggta aatcacatag atactgactt cccctatctt 207120

tccagctttt tcttatcaaa agttacctgc tttctgtcgc aggaatgatt ggctaaagta 207180
acctatatca gggctctglaa cagtgggcac ctatcagagt gcacatgctt gaacatatca 207240
tcgcctttat catcataagc ctcacatcca gatgtgatag acccaagtgc tcacatcccc 207300
tcactctgtc acigtatatg ttgttiacat atcacaaata ttttaacaatc tgctgtgtac 207360
tcaaccttta gctgtatgcc ctgagggaga cagagtaaga tactgccctg acatcaagga 207420
gctcacatgc tccttaaaga gataatttca catgaaaagt tagtgtttta catgaaatgt 207480
cctgagaata tacaattgta atttgcatgt ttcttatgtg tacttttcta agttctcaga 207540

ttcaaaacaa aaccccatgg aagaaaaaat gaaataaaaa ccctgtcagg acaaatccta 207600
gccagaactg accaaacata aaaaataaat gccactgccc tctccaagcc acctttactt 207660
tatacttggg tctaagaagc ccaaacattg tgccttgttg aaatataacc tctaggtatg 207720
gaggatgtgt cgaacaactt cctaccagtc agtgaagtgc agtgaccatt tagcagtatc 207780
tccttctctt ctctttccac ccgtgcgcc atctctcctt ccttgcattt atcttctcct 207840
gccacaata attttcttat gttctaagta aatatcttta atgtgtccc tactacctaa 207900
acattaaact tcaaaccttt cccaagacc tgaacacca cccagcttg taagttcagg 207960

ctacttacct gggaatccca gacacactgt atattccctc ctctggtaca ctgctcatgt 208020
catcgaatct atcttctcc caccgcccg tggattctgt aaatatatat cagtccctacc 208080
cacctttaag tticagtcaa aacctgatac ttacggcctg aagcaatccc tctgttctcc 208140
atgctagtct atgagagagg tcatgatatt tcagtagctc tggagagaca catatggtca 208200
aaccagacca gctcaaatta acctatgcta tgcaccacct aaagaatcac ctcttgctgt 208260
aacctctttc ttacacaaaa attatctgtc ccatttgcta agtaagccct tagggctttg 208320
ctgtgcctgc aacaggctct aatccatgtg aatgtgcatt tttgtgttag tgagcacatg 208380

ctaacatgcc ttccacagat tagtttcttt agaaacattt tctggggaaa aaaaagatat 208440
atttttgggt agtaacccca aaaggacctt tcagttcacg tacgtgggta gcagcact 208500
ccacttacgc aaaggtcagc ccagggtaaa tatgagcaaa aacacatact taggataaga 208560
agaatgttga gggagtttac agtttaaaaga gatatccaga caacttttta tattttaag 208620
aagtaatgct ataattttac tacaagaaa acttcttttt gtttctgggg agaagaatga 208680
gaagagttac aatctctag agaaaagcaa aacattttta gtactccaa ataagacagg 208740
cacctcagct aggggtgctg agttgcacgt tctttgtgt tttcaagaa ttttatttct 208800

ctgtcatgat tattttattg cagaggattt gatgagcatt tgggccaat ttataagact 208860
ttcaacacat atggagaaaa aaaattagat gattgcacat ctttctgagg gagatttttc 208920
ccctgtttta aaagtcattg cttttcactg aatttatcat gtattcctat aaaagtgtaa 208980

attttgtgat tgatagcatt tttaacctcaa aataaaatga atatccaaca ggagcaagtt 209040
 ttattgactg cctgttggag cgtaaattag tctaaggttt catgaaatag gcatttgaac 209100
 atgaatatta atggctgaga tcagaggcaa cttttgaaag gattccaaaa tattatcata 209160
 ttagattggc acagcaaatg aattgcttga atgctagaag ttcacaaaca ticaaacaat 209220

 tgtgagttac attaaactca ataaaaactt ttgcaggaca aaaattttaat gtagtaaaact 209280
 tcatcttgct tgtccaggtc catatacatt cttagctgga ctcttgcct agcttcctaa 209340
 tttttcttcc tacctcctat ttttcctat tccaagccac catacttgct cttgattaat 209400
 tcttctgccc tatctctgat ttagtgattc atctgcccag tcacttatag tagctccaaa 209460
 ctgttctcta aattatgaat aaacttatct cctgacatt cagaaaattc tacagcattc 209520
 atcttacaca cttttctagc cttatctccc ttttctcctt tgtactccta tgtttatatt 209580
 cctgcatc ttgcttcatt gtatccattt acattggccc ttttaccagt aatttcctct 209640

 tctttcccct cagtctgaaa cagtccttca tagattttgt cctataagcc atatttcaaa 209700
 tataacttta tccacaaagc ttgcccagc tacctcaaga gaatgcatgc ttctgcttta 209760
 gaattgtagc ctttttttcc tctctcgcaa ggagagagtg tagcaccatg gttgaagtac 209820
 tcagcctctg gagtgcgctt tagtttaaga ccagttcta ctgcttactt gctatatgat 209880
 cttatctaaa ttgataacc tctgtgtctt tttttttttt caaaataaag atgctaatag 209940
 tacctacctc ataagattgt tgtgagaatt ataagtgttg atacatttaa agtagttaga 210000
 atagtatctg gccctatagt aagcttacgt ggtattttatt gtattctctc atggctcata 210060

 ttttatccca atgtgtatta aattgaactg tatgaaattg cccatgtcaa ctctatattg 210120
 gaccctaaaa tcattatgtc atgtggttca accaaatgta gtgctttttg taccctcacc 210180
 ttaataact gaactatctc gaaagataag gactatatct tatacattgt tgtgtcctat 210240
 ggtacctgct gtgtacctaa cacatgctga gtattttatg gatggttatt gaattttgca 210300
 aatgacacac acacacacac acacacacac acacacaaa aatgcannnn nnnnnnnnnn 210360
 nnnnnncaca cacacaaaat gcaaaaaaca aatagaagcc aagaccttcc cagtatctta 210420
 agtactcttt ggctaccaca gagtttctc catgtggttc agcagtcatt tatgaaagga 210480

 gagtgataaa gatatacagg aggagaattt tatcttgtct attgctgagt ataaatacta 210540
 tgcttttccc aaaagcttc cacagaacct ttcttcagg tcagggacct agtgtcatgg 210600
 gtcggtcttg gataacattg caggacatat cagttcaact gccaaaggaa tcataaatag 210660
 tcctactcct gccgtggccc caccactgcc tccatagaag gtacatgacc ctctctgctt 210720
 tcattctttt ttatcagata ttttcaacat caagaactta ttagctgata atgcaactaa 210780
 attaatgata acataaggga aatgtgtcct ggcagggatg gtatcttaga gtgaatgtac 210840

agcctttatt tgttacaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaac ttgagctttg 210900

gacaagcaat agggagcagc attgatactg ggttctgaca tggaagctga cattaaattc 210960

ttgacagtct gcttgtttat aaactattca gtaaacaatt tagtaagtaa acatagattc 211020

ttgctatctc ttttaaggaa agagtgggta tggtaggcttt ctctgtacc caacctagtg 211080

ctcagccttt cctgactcac ataagcacta atctccagat aacaccaaatt gtcttagggt 211140

tattatttat ccccttctct tgttctctga aataagagga aggcaggtaa aattatgcac 211200

tttatgtaag aagaaataga ggtacagaga aaacagctta agtctcttaa cagcccaaga 211260

gagtgaagaa gatattgccg gtgcagttag ttgtatctgt ccctaggtaa gcaaaatatt 211320

aataaaagca tacaactatg ttaataattc aaacagtctt tacttatatg gactttgcag 211380

tgactttttt ccagcctgaa atactcagat aatgactgcc attagtttca cacgttagtg 211440

ctttattata tactgctttg ctttcacacg aaattgttgg gagataagaa ttttatgtaa 211500

gataaatatt gggctctaac tttttatcac cccttcaact tcaagcaatt ttctgagcaa 211560

tggttaagtgg taaatagata ttaccactt aagtttaca gagacctgtt tctctctgtt 211620

cattggctta ggcactatta atgaaacctt tggaatgcag gtccttctg gttgtaacaa 211680

tatatcgagg tcttctattt cttttggaac tcaacaata agaaaataat tagaaatctg 211740

tgggcatagg tctctagaag ccttaatctt agaagtgagt aaaacaaatt tttaggccag 211800

gctcgggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggaga ccgaggcggg cggatcacga 211860

ggtcaggaga tcgagaccat cctgctaac acggtgaaac cccgtctcta ctactaaaa 211920

attaaaaaaa ttacctgggc gtggtagcgg gcacctgtag tcccagctac tcgggaggct 211980

gaggcaggag aatggcgtgc acctgggagg cggagcttgc agtgagccga gattgtgcca 212040

ctgcactcca gcctgggcca cagagcgaga ttccgcctga aaaaaaata tttttttgt 212100

aaagcctagg aaggatgatt aagcatcttc ctaaaatttt cagtatgcct gtgtacactg 212160

tataactga ctctagcat ggtttctttg ccaaagcata acacatagtt tttaaaggga 212220

taattcaaga ccaacattct ttactctgg gtgaccccaa tgggtggtga acactttta 212280

gtaactcttg aaagttaaag catccagcag ttggttga ctttttgggt tgtgaccttt 212340

gagttattct agctttagc cactgactt gctgctcagt tccacagctt caaaaccagc 212400

tctaactact gctcccaaga gagccctagc ttctgcatac aggaggctct caccaggaaa 212460

ggatactga agtccagaaa gacactctgt ccacactggc tcctccttgt agggaaacagt 212520

tttttcaaat aatgtacatt tatgcactgg gaaaatatct tgaatttatt atttagtgt 212580

aaccagactt taatacaact taacctacac actgggaaag cagactgtac accacattta 212640
caaaaagatt tatggcttta acaacgcatt caagtgtagt tactgctaaa tagcagttca 212700
agtaattgtg tgtctcatgg caaatatatg caatgtaagg taatatatat ttaaaccaaa 212760
aataacaaga ggigattatt tgctaaataa agaacttatt acttaggaaa aaatgttata 212820
caactttcaa aggactttta aaaatataat atgatttata ggaaatttat ttgcgtataa 212880
ttcacaatgt ctggtacaaa gtaagctacc tctgtgtttt ttttttcttt aggtcaacaa 212940
atatttaaac caagggttgg caaactggcc ctgagaccag atgcttattt ttgtaataa 213000

agttttattg gaccacagcc atgctgtttt atttcagact gtggctactt tgaggctaca 213060
gtggcagagt tgagtagcta agacagatca taggtccaca aacctaaaat ctttactctc 213120
tggccctcta aaaaaaagt atgccaaacc attctaaca gaaaaacaat taattctttt 213180
tttccaactt ttattttaga ttcagggagt acatgtgcag gtttgttaca tgggtcaatt 213240
gcatgtctct gaggttttgg gtacaaaaaa tccccttacc caggtattga gcatattact 213300
tgatgttttt caactgacac cccctcccaa tcttccccac tctagtagtc ctctgtgtct 213360
actgttgcca tctttatacc catgtttatc cagcatttag ctctgtctta taagtaagaa 213420

catacgttat ttggttttct gttctctgct taattcacct acaatgatga cttccacatg 213480
catccatgct gctgcaaagg acataatttt gttctttttt atggctgcat agcttttcat 213540
ggcgtatatg taacaaattt tctttateca gtccaccgac aatgcgcac tacgttgatt 213600
ttatgttttt gctattatga atggtgctgt gatgaatata tgagtcacgc gtcctttttg 213660
tagaatgatt tatttttctt tgggtatata cccagttagg ggattgctag gttgaatgg 213720
agttctgttt taatttctt gagaaatctc cacactgttt tccacagtgg ctgaacgaat 213780
ttgcattccc acagcagcta taatatggtt gtttgtttgt ttgtttgaga cgggtctcgc 213840

tttgttgtct aggtcggagt gcagtgggtc gatctcggct cactgcaacc tccgcctccc 213900
gggttcaagc aattctcttg cctcagcctt ttgagtagct gggattacag atatgcacca 213960
ccacgcccg caaatTTTTT tgtattttta gtagagatag gggtttcacc gtgttggtca 214020
ggctggtctt gaactcctga cctcgtgac tgccccctc aggtcctcaa atataatatg 214080
glattttaag gaactaatca tcaagtttgi attggttacc atcttttagt ctctgttat 214140
cttcagtttc ataattggca ttaatgacaa tatggtattc actttataaa ttgtcttcat 214200
agtaaactct tcigaaataa attacagtca tgcattcatt aacagtgggg atgcattcta 214260

agaaatgcat aattaggcaa tttcatcatt gtgtaaacat gaagtgtact tacacaaacc 214320
tggttggtac agtctgtgc acacctagcc tgtatgatat agtctattgt tcctaggcta 214380
caaacctata cagcatgta ctgtactgaa tattctcagc aattataaca caatggtaat 214440

tatttatgta tctaaacata gacaaggtag aataaaaata tggatttgta atcttatggg 214500

acgactatca catatgcagt ctgtcattga ccaaaacatc attatacagc acaagactat 214560

agttgaaaat tttaaattat atatatgggt tgcattgtat ttctgtttgc cgcattgata 214620

tatacattta atggtttgta tgtttgtact tgcattcata tacattaaac tgttacaggg 214680

agcatatttg cttgtgttaa aaaataaata atatttattt ctaatgactt ataaaattat 214740

tatggttatg tttaaagagg cttgaagagg tattatgggt atgtttgaag aggcgacaga 214800

aacatcacct ttgtcattga ccaaaacatc attgtgtggc tcatgactgt aatagtgtaa 214860

agtaaagatt aactgtattg gctaatacat gtggacatat cattcagtat tactaaagat 214920

tctccatcca atgaagcctg aacacctgtt aatgcttggg gatggatgga aagggaatt 214980

atttgagct ggactgtctg agacatgtca tcattattgc ataatttta tttaacgaag 215040

gatcaatgca ccgtacagct ccagtttgag ggcacacttg acattgtagt ttgtagatct 215100

tttataaact gactgctatc actgaagttt tgctgaagaa taaagacaaa agattctctc 215160

tttaggaaat tgtgcacttt aaagactcag aaacctgaaa cctcacagaa tcataataga 215220

tgtatttttc agagacaatt tctgagtcct tggcgtattc tcaaatgtca ttcattgtctt 215280

cactgccga gggtatcttt ttatttttat gtgtcatgga aaagcagcct ttttctttt 215340

ttctctctta ctatgcctta ataaatagaa tttaaaaccc caaatctgaa ttattgtgaa 215400

agccaatatt tgtagcaaat ccactatgc tctgtgttgt cagcacatat ggttttgtgc 215460

acctgctacc atgaaattct gccagggtta tcctcagaga aatggagaga cacctgatgc 215520

catccttact gtgacagacg tttttctttc tgtgaattcc aaaaattttt gaagttatgc 215580

atctcttgca gtgaacttca gtgacttgig tacacatggg atcttctttt ctgatttgta 215640

agttctttga gggcaggagc tgattctttc tcatttttat atgctctgct tctccactct 215700

tggtttagcc agagccttac acaaagtaga agcttaaata atgtttatta gatgaatgc 215760

atactgagtt ccagaaatta cctgagagca attgaagaag gaaagtgtgg agggagaggt 215820

gttagcatag agttcatagt gtctgagttt ggcacctttt tcctcaacac gaatactaac 215880

acagataagt aacctaaactg tcttctcaaa tctgagagga gtagatgcat tttctctttt 215940

aggacttttc tatctcatgt gggaaaagca aacaagaagg tcctacaaaa gtctttagg 216000

tatttattct tatccgacag tggtagatgt gacaaactct cttattgggt tcagttggtc 216060

ccacaggtta tggatgagc actttggggg ttggggagct gggaacctg agttgtctct 216120

tatggatgac ctaacatact gctaataact gacaagcttc aatttatcca tctcgaaatg 216180

gagatactaa catctgtctc aaagggtcat tgtgaggagc aagtaggaac atagaaaatt 216240

tcctagcaca aagtagatat ggaagatagg gagtaagatg ttaggtattt tattgcttct 216300

actgcttctg ctgctgttac tactactgct attattatta ctactcctgg aagagtagga 216360

cttcctggga cactgacctt acttaccctt tcaccttatt caccaaaact tatctcctat 216420

ataaattcat ttatatTTTT ctggaatgat aagaaaaatc cttcatctag gtagcatatt 216480

ttatatTTga atagTTtatg tttcaaataa ataaagTTTT tacaaccccc agagaaggcc 216540

tatacagcca aatttgaaaa aaaaatttaa aaataaatat tcagtgttcc agatgtgtgt 216600

gtgtgtatct ttttaattgcc atgtatttct accaaaaaat aaaaaactta attttgtatc 216660

ctgaaagacc ctcatTTgag aatccctgct tttatgttct gccatgacca ctttagtcca 216720

ggcaacagat agcttaggtt gttgctttac aagtggagaa acagggttga gaggtctgcc 216780

atactccaaa ttaccagtgc cagtcccatg gcacaaagac atgaaaggca ggcacccaaa 216840

cagaaaggta gtgcaattaa ttgcttcaaa gtcttcactc agggctgccc ttaggcatga 216900

tcagataaaa atgtacacat tgcttggcac ctggtaaaat gttgtttcct ttccttcttc 216960

cttccctga tagactcttc ttaggtacag aaaagatgag gctgcacaca tagctaaaag 217020

ctatgccatt aaaacaaact tctttttttt ttttaattta tttattatta ttatacttta 217080

agttgtaggg tacatgtgca taacgtgcag gtttgttaca tatgtatact tgtgccatgt 217140

tgggtgtgctg caccatcaa ctcttcattt acatcaggta taactcccaa tgcaatccct 217200

ccccctccc ccttcccatt gataggcccc ggtgtgtgat gttccccttc ctgagtccaa 217260

gcgatctcat tgttcagttc ccacctatga gtgagaacat gcggtgtttg gttttctgtt 217320

cttgtgatag tttgctaaga atgatggttt ccagctgcat ccatgtccct acaaaagaca 217380

caaaactcctc ctttttgatg gctgcatagt attccatggt gtatatgtgc cacattttct 217440

taatccaatc tgcactgat ggacatttgg gttgattcca agtctttgct atttgtgaata 217500

gtgctgcaat aaacatacgt gtgcatgtgt ctttatagca gcataattta taatcctttg 217560

ggtatatacc cagtaatggg atggctgggt catatggtac atctagttct agatccttga 217620

ggaatcgcca tactgttttc cataatggga atttcataa tgggattcca taactagttt 217680

acaatcccac caacagtga aaagcgttcc tatttctcca catctctcc agcacctgtt 217740

gtttcctgac tttttaatga tcgccattct aactgggtg agatgggtatc tcattgtggt 217800

tttgatttgc atttctctga tggccagtga tgatgagcat ttttcatgt gtctgttggc 217860

tgtatgaatg tcttcttttg agaaatgtct gttcatatcc tttgcccact ttttgatggg 217920

gttggttttt tcttgtaaat ttgtttgagt tcttttagg ttttgatgat tagccctttg 217980

tcagatgagt agattgcaac aattttctcc cattctgtag gttgcctgtt cactctgatg 218040

nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218100
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218160
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218220
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218280
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218340
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218400
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218460
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218520
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218580
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	218640
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn ntgagcagtg gttttagtct ctccttgaag	218700
aggtccttta catcccttgt aagttggatt cctaggtatt ttattctctt tgaagcaatt	218760
gtgaatggaa gttcattcct gatttggctc tctctttgtc tggtactggt gtataggaat	218820
gcttgtgatt ttgacacatt aattttgtat cctgagactt tgctgaagtt gcttatcagc	218880
ttaaggagat ttigggctga gacaatgggg ttttctaaat agacaatcat gtcacttgca	218940
aacagggaca atttgacttc ttcttttctt aactgaatac ccttgatttc ttctctttgc	219000
ctaattgccc tagccagaac ttccaacact atgttgaata ggagtgggtga gagaggcat	219060
ccctgtcttg tgccagtttt caaagggaat tttccagtt ttgcccatt cagtatgata	219120
ttggctgtgg gtttgtcata aatagctctt attattttga ggtacattcc atcaatagcg	219180
aatttattga gcgtttttag catgaagggc tgttgaattt tgtcaaaagc cttttctgca	219240
tctattgaga gaatcatgtg gttcttgtct ttggttctgt ttatatgctg gattatgttt	219300
attgatttgc gaatgttgaa ccagccttgc atcccaggga tgaagccac ttgatcatgg	219360
tggataagct ttttgatgtg ttgctgaatc cggttttcca gtattttatt gaggattttt	219420
gcatcgatgt tcatcaggga tatttggtcta aaattctctt ttttgttgt gtctctgcca	219480
ggctttggta tcaggatgat gttggcctca taaaatgagt tagggaggat tccctctttt	219540
tctattgatt cgaatagttt cagaaggaat ggtaccagct cctccttgta cctctggtag	219600
aattcagctg tgaatccatc tggctctgga ctttttttgg ttggtaggct attaatatt	219660
gcctcaattt cagagcctgc tattggtcta ttcagggaat caacttcttc ctggtttagt	219720
cttgggaagag tgtaagtgtc caggaaatta tccatttctt ctagatttct cagtttattt	219780
gcatagaggt gtttatagta ttctctgacg gttgtttgta tttctgtggg gtcggtggtg	219840
atatccctt tatcattttt aattgcgtcg atttgattct tctctctttt cttctttatt	219900

agtcttgcta gtggctctgc aattttgttg atcttttcaa aaaaccaact cctggattca 219960
 ttgatttttt ggagggtttt ttgtgtctct atctccttca gttctgtctt gatcttagtt 220020
 atttcttgcc ttctgtctagc ttctgaatgt gtttgccttt gcttctctag ttcttttaat 220080
 tgcgatgta gagtgtcaat tttagatctt tctgtctttc tcttgtgggc atttagtgct 220140

 ataaatttcc ctctacacac tgccttaaat gtgtcccaga gattctggta tgttgtatct 220200
 ttgttctcat tggtttcaaa gaacatcttt atttctgcct tcatttcgtt atgtaccag 220260
 tagtcattca ggagcagggt gttcagtttc catgtagttg agcagttttg attgagtttc 220320
 ttagtctctg gttctagttt gattgcactg tggctctgaga gacagtttgt tataatttct 220380
 gtctttgtac atttgcctgag gattgattta cttccaatta cgtggctgat ttggagtaa 220440
 gtacgatgtg gtgctgagaa gaatgtatat tctgttgatt tgggggtggag agttctatag 220500
 atgtctatta ggtctgcttg ctgcagagat gatttcaatt cctggatatc ctgtttaact 220560

 ttctgtctcg ttgatctgc taatgttgac agtggagtgt tgaagtctcc cattattatt 220620
 gtagggagt ctaagtctct ttgtaagtct ctaaggactt gctttatgaa tctgggtgct 220680
 cctgtattgg gtgcataat atttaggata gttagctctt cctgttgaat tgatcccttt 220740
 accattatgt aatggccttc ttgtctctt ttgatctttg atggttttaa gtctgtttta 220800
 tcagagacta gtattgcaac ccccgctttt ttgttctcc atttctttgg taaatcttc 220860
 tccatccctt tattttgagc ctatgtatgt ctctgcgtgt gagatgggtc tcctgaatac 220920
 agcagactga tgggtcttga ctctttatcc agtttgccag tctgtgtctt ttaattggag 220980

 catttagtcc atttacattt aaagttaaga ttgttatgtg tgaacttgat cctgccatta 221040
 tattaactgg ttattttgct cgttagttga tgcagtttct tcctagcctc gatggctttt 221100
 acattttggc atgtttttgc aatggctggt accggttggt cctttccatg tttagtctt 221160
 ccttcagggt ctcttgtaag gcaggcctag tggtgacaaa atctctaagc atttgcctat 221220
 ctgtaaagga tttattttct ccttcaacta tgaaacttag tttggctgga tatgaaattc 221280
 tgggtttaaa attcttttct ttaagaatgt tgaatatgg ccccaactct cttctggctt 221340
 ggagagtttc tgccgagaga tctgtgttta gtctgatggg cttccctttg tgggtaacce 221400

 gacctttctc tctggctgcc ctttaagattt ttctctcat ttcaactttg gtgaatctgg 221460
 caattatgtg tcttggagtt gctcttctcg aggggtatct ttgtggcgtt ctctgtattt 221520
 cctggatttg aatgttggcc tgccctacta ggttggggaa gttctcctgg atgatatcct 221580
 gaagagtgtt ttccaacttg gttccatttt cccctcact ttcaggcacc ccaatcagac 221640
 gtagatttgg tctttttaca taatccata cttcttgagc gctttgttca tttctttttc 221700
 ttcttttttc ttttggtttc tcttctcgtt tcatttcatt catttgatcc tcaatcgctg 221760

atactctttc ttccagttga tcgagtcggt tactgaagct tgtgcatttg tcacgtattt 221820

ctcgtgtcat ggttttcatc tctttcattt cgtttatgac cttctctgca ttaattactc 221880

tagccatcaa ttcttccacc tttttttcaa gatttttagt ttctttacgc tgggtacgta 221940

attcctcctt tagctctgag aaatttgatg gactgaagcc ttcttctctc atctcgtcaa 222000

agtcattctc cgtccagctt tgatccgttg ctggcaatga gctgcgctcc ttgcccgggg 222060

gagatgcgct cttatttttt gaatttccag cttttctgcc ctgctttttc cccatctttg 222120

tggttttatc tgctctgggt ctttgatgat ggtgatgtac tgatgggggt ttggtgtagg 222180

tgctcttctt gtttgatagt ttctcttcta acagtcagga cctcagctg taggtctgtt 222240

ggagattgct tgagggtccac tccagaccct gtttgcttgg gtatcagcag cagaggctgc 222300

agaagataga atatttctga acagcgagtg tacctgtctg attcttgctt tggaagcttc 222360

ctctcagggg tgtactccac cctgtgaggt gtgggggtgtc agactgcccc tagtggggga 222420

tgtctcccag ttaggctact caggggtcgg agaccactt gagcagggag tctgtccctt 222480

ctcagatctc aacctccgtg ttgggagatc cactgctctc ttcaaagctg tcagacagag 222540

tcgtttgcgt ctgcagagge ttctactatg ttgtttattg ttactgtgc cctgtcccca 222600

gaggtggagt ctacagagac aggcagggtt ccttgagctg ctgtgagctc caccagttc 222660

gagcttccca gcagctttgt ttacctactt aagcctcagc aatggcgggc gccctcccc 222720

cagcctcgct gctgccttgc cggtagatca cagactgctg tgctagcaat gaggaggct 222780

ccctgggcgt gggaccctcc cggccagggtg tgggatatga tctcctggtg tgctgtttg 222840

cttaaagcgc agtattgggg tgggagttac ccgcttttcc aggtgtttgt tgtctcagtt 222900

cccctggcta ggaaaaggga ttcccttccc ccttgcgctt cccagggtgag gcaatgcctc 222960

gccctgcttc agctctcgct ggtcgggctg cagcagctga ccagcaccga tcttccggca 223020

ctccccagtg agatgaacce agtacctcag ttgaaaatgc agaaatcacc ggtcttctgt 223080

gtggctcgcg ctgggagttg gagactggag ctgttcctat ttggccatct tgctccgcc 223140

ccaacttctt tttaaagag caccctcacc ccttactgga ctaaagtcaa tccgaagctc 223200

ttttctctaa gcittataac acttactgcc tggatgagtc atttgtcaat aatacagact 223260

atttgtattg gtgggtttct tgtatatatg tacgagcccc tagagtctct aacttaaaat 223320

ttatttttgc tttagaagtt caggattaag gaggctatga tgatcaattt taacaacctc 223380

aataaataat acagtaacta atggtaggt atccaggcta gcccagggca gcctgtgtga 223440

ttcatgctgc tggigaactg tggctggctg ggtaaactag atctgaaatt ctgtggtgcc 223500

taaggaggagg aagggaatat ttccacact atctatcct gccctacta tccctaccg 223560
 caatctctct ctacactcta cccacctac cctgcttttt ctgtgaaaga ccagctgggg 223620
 caaatatfff ggattaagta aaatttgtct tgggtaactt cccaaaaatt tagtttttaa 223680
 ctgaataatc ttggttaatc catgagtaaa taaccttgta gactatagtc agcctcactg 223740
 tgagaagctg acaaattaga acaccagagg aatatacacc aattccttcc tgccctgcaa 223800
 acctctgctt cttgagggtt attaagagtg ggtgcctcgg cggggcgagg tggctcaagc 223860
 ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggcggatc acgaggtcag gagatcgaga 223920

 ccatcctggg taacacggtg aaaccccgtc tctactaaaa aaaaaataca aaaaactagc 223980
 cggccgaggt ggcggacgcc tgtagtccca gctactcgag aggcggaggc aggagaatgg 224040
 cgtgaacca ggaggcggag cttgcagtga gctgagatcc ggccactgca ctccagcctg 224100
 ggtgacacgc cgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aagagtgggt gcctcattga 224160
 ttagtcatta gttattgaca gaaccagaga gatatgcctg gctcctcttg gaaaaacca 224220
 aaagactgaa agggaaaagt acatcagaaa gataccaag gaggcagact gctataagga 224280
 aaataattag gagaagaaat catatgtttt cagatgaata gaatctgggg atgaaaaaag 224340

 cagccttttc aggcagatga tggaaagata gaaactaaat tcagaaggat tagaagatga 224400
 ttagaaggac aagaagccac agaagaccaa gattttctca attacaaaa gaaggttaagc 224460
 ctagccttgt tcagtctgca gaatgagaac tcccttctag tagatccgta caatgaattt 224520
 cacaaaggtt gatttcctc tctcctcttt gagcccataa tcacctcctt ctacgtgcac 224580
 aacctgacc atcaccacta cctataacaa ataaccagtt cttatgatcc cctcaaggca 224640
 taacacaaaa atattttctt tgtgattact ttctctacac aaaagagaga gagagagaga 224700
 gagagagaga gagagacaga gacagagaca caagtcaggg gacttcgttg gtgagtttag 224760

 accacagcaa gaacctaaaa tcctagtggg ttgtcaatat agacaggctg aaaccactaa 224820
 gatcctgagt ggtggttcta ggtaggtatg cccatcagaa ccatctgtgg ataagtattc 224880
 tcagtaaata cacatgcagg acctctacct cagatgtact gaattgaact tcaactgttg 224940
 agctcaggca ttcatatft gtttctaag ctgctataac aaagtaccac aaacttgatg 225000
 gcttaacaag agaaatglat tctgtcacag ttctggaggc cagaagtcca aagtcaaggt 225060
 atgaccagga ctggttcctt ctggaggctc tgaggaaaat ctgttcaca cctctctcct 225120
 aggttttggg gactgccagc aatctttggg gttctttgat ttgcagaaac atcattccaa 225180

 tctctgggtc tgtcttcatt tgactttccc tatgtctgtg attggtctcc tttctgtctc 225240
 ttataaggac acctgtcact gaatgtagag cctatcctaa tgcacaagga gctcaattat 225300
 accttaacta tatctgtaaa gacctttttt ccaactaaag ccatattcac aggtaccaag 225360

gtttaggact tggataatcc tttaggagat acagttcaac ccattataca tatgtattga 225420
 agggaaaaat tcacaccaca actgattctc ctgtaaagaa tgttggcctt aatgcattta 225480
 acacaccatt tctccagcac ttaggaaatg ctaggacatg caaagctaaa gctaaatagg 225540
 ctcttttatt gcagaacctc tcagaggctc tcatctgttt gtgtgcatta taaatgtcca 225600

 agagaaaaaa aagaaccata acatttctcg gaaatagtcg accaggaac gtcttttcaa 225660
 gggattacct attaaactacc tcaatggaca ctaatgacta aaggaatata ggctgctggc 225720
 gattatggca ctcccaaagt atgctcaatg gtgtgggcat gagtctacca cagtgtataa 225780
 acacttagag tgtaaatgtc tacactgacc tctccctgga tatgagcaca catccttcat 225840
 caaatatcca cagtggtttc cctagaggat ttgcatatgc gcatggaatt ttagatgtct 225900
 agtctctact ctigccitca gccatttttg tagagagaaa ttggcaaat attagcatgc 225960
 atggaagga aaggtggcca agataatata ttatgccttt ttttcccct gaaaattgcc 226020

 cagaatatct gaaaaggag aagtggctta atcatttcta tccccacaat tctgaccta 226080
 caaatatgat atcagtatat gattcatcca gaagttcaca gtggtatttt tttaaaaaac 226140
 acttttagag gttaccagg catctcactg ttttaaaatt taatacctca agggaagtaa 226200
 gcaactacct tgaatttttg catgaattgc attcaagaat aactgaatag ttcgtggaat 226260
 aaagttgatt ttttaaaagt aggcataatc tagttaataa atgtaaaaga aatggtagga 226320
 ttacaaaatc actacattac aaactctaac gacataatag atttaagcaa aatgatcagt 226380
 gaatgataaa atatttaggt atgctctctt ccaggtgaat caagctgaca atacctgga 226440

 cccacattag tcttaccaca tgatattata tgtctcctga tacttaaaat aaatatcaaa 226500
 taaatgttga taattgttga aacttgggtga tgaacatata gttcacagca ccaccgtga 226560
 tggattcttt ccatgagaat tgatctgaat caaagcaagc ctctcggctt aactgccagt 226620
 gtataggaaa taaggatata gtaacatttt taaagtcttt aagaatgcag taagctgaaa 226680
 gaaattgggt tctgcaataa cagcaacaaa attatgtaat aaaaagagag agggagaatc 226740
 atggatttat acaaaactta gagacgttgt gttaatctaa tgtgtatcct gatcaacaa 226800
 attaaactgc aaaagatgtc ttttgagata ttttaggaaa tttgaacata aactaggat 226860

 tctatgatat tcaggaatca tcgctaattt gttagatagc acgttggat gatTTTTTg 226920
 aatgagaaag tttttagcat cactaatttg ttgatacaa tgttggatg atTTTTTaa 226980
 atgagaaagt ttttagcttt tagagacaca tacctagata gttatggatg aaagcatgtg 227040
 atttaaaaaa aaaaaaaga tagtggaagt acacagaaca ggattgctaa atgttgataa 227100
 ttgttgaacc ttgatgatga acatatagga attaatataa ccatattttc tatttttttg 227160
 tttattttgc aaattcaaaa ataaaaatag aataatccct catgaacaga tggcctcaac 227220

tttcatcccc aagtaaaccac aattcacatt ctacgtggaa cccatgagaa tattatgaag 227280

tatatgtcta tctcatttca ttatatatgg aatcttacca ttccctttgt ctttattact 227340

agtggccaga gtctatctt gaaatgtggg aaatgtccta tatgaacaaa ttagtttaat 227400

tactgtgaga aaaccagaaa atatttgagt tctagctaac tggatattga atgagttgtg 227460

ctgaagtatg tggctctgaa gggttgataa tgaatatatt gctttccagt ggcaaggaaa 227520

aataaatgtc ttagctagaa ttacaaggt cattcttgaa atcaatcaac ctgggctgaa 227580

gatttcattg ctgctgttat ctggcatgat ggtattgttt gtgcacagtt ctgttgatgt 227640

gagctatcaa atatttctta gaactgaaat catataatag caaacactgc tatgtcccaa 227700

tggagattcc aagactcttt taccatggaa catttacatt ctatcccctt tcatcactgc 227760

tgaacaaaca aaaacaaaaa aaggaaagat aaccaataag ctttttattt aattgaaaac 227820

caaagagaga gagaggaaag aaccagttag ttgccatttt ctaaatgcag acttttgttt 227880

ctttctgcct tccaattctt tgctcttgaa gctatagctt tcaagcttgt gtataaaggc 227940

ccagagagaa catttgaat gtggccacc tacccatgtc catgccactc ttcctgcctt 228000

tctctctgcc tacttctgct ccaccatccc aggtcagggg ctgggaggt gatagcatta 228060

caagtagtat agtcattcaa gctcatataa acaagatgaa atccaaataa taacaaaaag 228120

tattttattt caagtactac tcagttcctt cagttttgct gaccgatttc taggagacct 228180

aggctcagct ctiggttgtc tcagaactga ggacagtact catttgcacc atatgcatct 228240

gcttgttagc ctatgcaacc aaaattgatt cattacttgg ctttctctga aaagaaaaat 228300

gaaaaaaaaat gcactcttaa aaataattct taaaatacaa ccaggaggca tgtgcctaga 228360

catggctcac ctccaccaa atcatacttt atgatttccc acaatgttac cttctattcc 228420

tcctgccctt aaggttctat ggagcagagc aggttgaaga atgttaaggt tgtactaaac 228480

tttttagaat agaggcttgg gggaagcaaa tgagaggtac actgaaaatg aagtatctgt 228540

ctctgtcctt attaatgtca caggactaga agttgacctc atagctgatt agagatggac 228600

cctgcaaatt gaaccccagc acatgcctct cattatccat tcttctcttt gcagaatggg 228660

gtccatgctc acatatcaag aaaatgggtg gtttcagtct ggctcactgg gtgaggtttt 228720

ggcatgcaaa ctaataagag ttagtgtaca tcaccataa taaaagtaaa agctttattt 228780

ttatttcccc aggtaaataa gcaaaagaca gatctaaaat acattagagt taagttccat 228840

ggggacagaa atgtctgctt tgtttgtgt tgtatatttg acacctagaa tgggtggctgg 228900

accatagtga ctacaaataa aatatttcct aagggaatga atggttctgc aggatagatg 228960

ttctctgcat ttggataagt gatgatactia tagactcaga gcctagatag aaaatatgt 229020
 cccactttca gtcttgcaag ttgacttgag gtgcttggcg atgtcctgca gcaagcaaac 229080
 ccaatgaagg catctctgag accccgtagt caccaccgct agcctcccat taccttgccc 229140
 accctagatt ttcaaatgg gaatcattgt ggtaccagat tgggaatatt tgacttgcat 229200
 actttctcat attggggctt aggatttga gatcttactt cttttttgg cttcttgaga 229260
 tctgaaattg ttgttcagag aagcgatta agacaatgat tcttcatta ccatgcattt 229320
 ctgttaccaa cagaggaggt aagtgaatca cttaaatga tacaattcca tccacttcag 229380

 tacgtataa acatatcctt agctttgact ataattatag tatgtgggtg atgtgctga 229440
 gaaaatggta taattataac attatggttg agaattgtct gagtagaaag cactgagctg 229500
 tactatgcaa agtttaaggc agcattatgg gtcccttttc aatatgaata aaattgatta 229560
 gccaatgca actgagagct ttgtaaatg atattaataa tataaaaaatc agctgggctg 229620
 agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggtggtggat cacaaggtca 229680
 gaaaatcgag accatcctgg ctaacacagt gaaaccgctc tctactaaaa atacaaaaaa 229740
 ttagctagct gagtgtagtg gcgggcgcct gtagtcccag ctacttgggg gctgaggcag 229800

 gagaatgccg taaacccggg aggtggagct tgcagtgagc tgagatcatg ccactgccct 229860
 ccagcctggg tgacagagcc agactgcagt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 229920
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaattcagg ggccaaggta aaaatttagg aaaaatttga 229980
 tacttttaat ttcttttact tataggagtc ttgtatgcaa ccctaatgca aagtaagaa 230040
 gctcaccaac ttgaaggaag catgaatgaa attacaagga aaagctagct taaaaaatc 230100
 aacctgtta ctgtgtttt cccctctttg ctcttgcaa aaggatctta catatgtata 230160
 ccaaatgtct atttgaaaat ttgtttccc tgaatataga tttcttttct cttaacaga 230220

 ctgatccaat ggtttagat tttatgctac cataaattaa agaagacagc attctatctc 230280
 atgactgagg tgtaatgac attatgcagt tgcacattt tgaaatataa acttaaatgt 230340
 gagcttttca ctgtgtgtaa agtttatctg tattaaaatt ttttttttaa ataccagaga 230400
 tttcagcaac aagaacata aagaagtaaa aagtacatag aaacctgtc ctagaggacc 230460
 tgttcgccca cttaaaagcc atgtacctct tgaagcctgt ttcctttatt tccaaatgg 230520
 gaatttttat atttacacc taaccatcac gtgggtcaca tgtgataaca atgtgcaagt 230580
 ttcttacaag tgttctagaa atctgtaagt cttagagttc tgaggtttac tccaaagaa 230640

 ggggaaattg tgggttgcaac caaacagtta aacagggtga cagggaaccc ctgtcacgta 230700
 cccaggcctt tgggttatit tctagggtga gggaacatgg ccagtagtac aaagcatgtg 230760
 agtgtgtgga tgtgggtatc tgcagtggat gagtgggtgt gtatgtttat gtacaacaca 230820

tgtgttggag gataaaaggg aaaataattt gtcttttgta cttcatctct attcctggct 230880
 tggaatgtta ttctctctca cacaagcat caaacagaa accccttccc ttctttatta 230940
 tatcggaat ctggaaattc agttatcctt gtcttatect actccctgct ctgttctaaa 231000
 tatataataa taataataat aagtaatagc actagtagta gtagtcgtcg tcatcgtagt 231060

 agtagtagtg gtcgtagtag tagtagtaag agaataaga gatggaggag aagaattgga 231120
 aatagggagg ttctctgtac ctgactggca gtttatatag caaccgcctg cagatttagg 231180
 tcgtttctta ctctgcttat ttacagcaa cctcaaccaa ctgtgacaac ctgcaatatc 231240
 ttttagccctt aagatactgt ctcttaaac tgaccaatat ttcttatttc tcaaagagta 231300
 atgacaatct ttctgtctg agaacttcta aagccacaat tgattttcct cacatttccc 231360
 tcaaatgaaa ggagtatttg aaaaatggaa ctcaaaggag gagccacctc agaagcctaa 231420
 ctggagcagt cagactctgc atcaacagac ttggcttcag ttctcacact gatacttact 231480

 agctgtggga tttttggaca agtcacttaa cccctgagtc tttagcttct catctgtaaa 231540
 caagtataaa tactacctac ttcataagct cgtatgaaaa ttcccacaaa gtatgatgtt 231600
 agtttccctt tttttgtgc tcagctctaa aaatatgcag tgtagtaagt catcaatatt 231660
 tcattaacat aagggaatac tataatccca acccaaaagc tgagattctt cagaacattt 231720
 tttttaaaga gattctaatt gggaatttta taaatggaat acagagtact ttttaataa 231780
 taataacaat gattaattta aagttactaa acaaaatacc ttaatgaatt tgggaaaaaa 231840
 taagctaaag ataatatta agcaaaagag aaaattatta aagtaataat gtacaagtca 231900

 cttgatactt gcaaagtaac acagaattag acataaagcc acattcaaga ggcagcaaag 231960
 ccaaaatggc tggctggccc cgtttgaaag gctcttggca acagacatac ggaaaactct 232020
 catctcttct ctgggcctta ctctctactc tggataagca gcatctttca cacaaaagaa 232080
 catatccaga ataactaaga aagagatgaa atgatttate ggaactagtt aaaataatta 232140
 aatcttaaaa gcatgttccc ctggacatag agtggggtga tttctgcaa gattttgaaa 232200
 ataaagtacc ctaaaaacaa ggatttgggt taactgcttg aaaacaatgt gacaggttga 232260
 gaaaactgaa aattttctta aaatcttgtt tacttgaatg gtgagccagc catccagggg 232320

 agaaaccaga gctctttcct taaagaaata cagacttccg ttggaagaaa aaagttggta 232380
 ggttttaacc ttcaaccttc tagtgaagtg agaatatga ttgagcatct attactagaa 232440
 taaatttate ttaagtgacc caggaagggt tcatgggtga taggaactgt cagagagaaa 232500
 aaaaatacat ggttgtggat cttaagtact tacaatctac tgagggtctt tgtctgcatt 232560
 ttcttagat cgtgatgttg ctcaaagtca cataagaaag cacataaatt tactgaataa 232620
 tattaagaaa gcagcagtga cactgaaatg ctgcattct gttcactatc ccagtcattc 232680

gcagttgcct gggggatttg caagcaagga caggaaaatg ctagtaccaa ccagttctag 232740

ataatgaatt tatttgctgc aaaaactttc actgtattaa attaaattag attgactgga 232800

attaaaaggt aataaggccc attttcttat gtaggtcatc aattacttta actctaaaga 232860

taattccaaa agaagagggt taaaaatcgt ttgagtagta gtaacatcat tggaaatttat 232920

ttgaaacttc ccaatgtgct cacttttaca gataacatat gtatatatat atttttatat 232980

atatatatgt atatgactgc tggcataatg attaaaatga tcagttttat tactttgtaa 233040

tcacatcaag taacaccgat gattgaaata aaatctgtta gatgagttaa tgcaatgata 233100

atgtatagca gatgaaagtc ttgtctatga agcacatgat tgttgtaatt gttgctgctc 233160

ttttgggac ctgaaccaga ttccccaat aagtaggtaa cacggcattt gtcttgagca 233220

ctttttcaag cattgtaatc catgcattga agtagacatt atcagcctac agctgtaaac 233280

tctaagatga ttttaaagtc tgaaggttta taggtcttca ttaggataag ctgggctcac 233340

catataaatc cttaggact ttgctagaaa aatagtggaa ttattgaata gggaaaagag 233400

ataatggtaa tgggatttgc ctgatgtctt catcctagaa aaaaagattt ctgcttgggc 233460

attaagaatg atgattctgg aagactttca ggaatgttga taaggcttga gttactcagg 233520

atttgatgcc aaagaagcca cactgcacat gtgttctctt aagggtgact tggttctcac 233580

ctgagaggca aaggctctac ttatTTTTTg attgtttggt cctaagttac cttaaactc 233640

cacttaaccg catctctaatt cctgcgtatt gcctttccag catcttgtaa attccaaggg 233700

gttgggggaa cctctaggtt ccaaggctaa gctaagtat aaatgaatac cctgtgcagt 233760

gttgagaatg aaacagaagc tttagcgcat ggtagccac tatgaatgcg gtttcagagg 233820

agcagtcag gcgcccctaa tgaataggca tatatgggcc aagagacagg cctctcagcc 233880

ataccacagt atactggaac aatagaaaat gggagaggac atacttctta cagtacaca 233940

ctgacctgtt ttcatctgt cctctctctg cttctccatt tccacttatt gcctgtattg 234000

catctgtcca gtaactgttt ctttaacagt ttccagact gacattatta atccagaaga 234060

tggatgtag tttttttgtt gttgtgttg ttgtttgtt ttgttttgat atggagtctc 234120

gtctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc cagatctcag cttactggaa gtcgccctc 234180

ccggtttcac gccattctcc tgcctcagcc tcccgaatag ctgggactac cggcgccgc 234240

cacctgccc ggctagtttt ttgtatTTTT tagtagagac ggggtttcac cttgttagcc 234300

aggatggtct cgatctctg acctcgtgat ccgccgtct cggcctccca aagtgtggtg 234360

attacaggcg gtagtttttt aattaaaagg gaaagctgat tttatttggg gagacttctg 234420

ctatcatctt ccgtgttata tcccaatatg agtatttttt taaatgttct actaaatcca 234480

atagtacatt cacctcactc ttgagttaaa ctcttgactt taaaaaatt agccagaaaa 234540

aaaaatcata agaaaaatg cagcatttta aattctataa atgagctatg tcttaaaacta 234600

tttgggagca taactcaatt gtattcattt tagtttaaga tcatgcaaaa agggaaaggt 234660

atagatgcta ttttattgat atgctgctcc acagatttca aattcaacat cataagccaa 234720

gatttgtggg accagaggaa tgttcaaaag tataatctga taaattatct gtgcagaaa 234780

ttaagtaaaa tattgcatac atctcacttc ctataccaaa tagatagaat gaaagtacta 234840

gattttgtat cacagatagt ttagacaact acagggaatt ctgaactttc aaacttttat 234900

atcctaaact caagatttgg gccttgaaat ataaaactga caaaactgct acagtgtgga 234960

tttttaaaat tacagtttcc ctgtggtaga gttgacactt tctgttggtg tggctagaag 235020

tcagatagat gcttaatgtt aaagaccatg tttttatttc ttctcttttt ctccacctat 235080

gatttcattg acctaaagtg gcttttagtg ctgttcaatt cacacagaag ccaaaattgg 235140

ttactgcgtt aagaagaaac caagagggtt tatttagttc atgaacatt agcaaaactt 235200

ctgtttgatg caaaactgca aggaagtttt gtagtcattg aaaggagcaa gaatatacag 235260

attgcttgca gtccagtggt agagacattc attatcagat ttaccacttg aaaagattat 235320

caagatagta tttttattgt gtttaccagg taaactaaga actttagtcc taagcacttt 235380

acctatttta aatcattaat agtgcgtgta caagcctctg aggtaggtag tgttatccct 235440

ctttaacaga taaagagaat gaggcacaag gaagagaagt gacttgctaa aagcacacac 235500

agctgaatgt ggacctgat tcaaatctac acatcctgac tcaagcatcg ttgctctgta 235560

ttactgtgct acagtgcctc ttacatcct cctgatgcag aaatcttctt ctagaataat 235620

gagaagcagt gtgagctttg aagtaggact tctgagcat ggtgctttcc atcatctctg 235680

ggccaaagtt ttctcatctt tacaaaggga ttatgatcaa ccccatctc atactgtggt 235740

taggagaact gaaaaagacc attatactaa aagatgtcag aacagggcct gacagatcat 235800

agggcccaat aaacatgagc tcttgttatc atcataaata tgttaaaagc agccttagta 235860

tatggataat agtagcagaa ttctctgaat gagacatgtt aaacatttat taagtgggcg 235920

ctttttagag tttatcctat aataattcag taaggttact cttgtcatcc ccatttact 235980

gaatttgagg aatctcagc tacaagataa catattagtt ttctagaatc aaataagcaa 236040

ggattcaaac tcaggatgta ttgatcccaa aacctcagat atttctgccg tccctgtctt 236100

gttctaaacc ccaggtttgc tcatccaggc cctagttatt gatcaaaaag caccaataga 236160

aatcagagta gagaaagtca tattgagctt gtgagattgc attatgggcg tggtaacaaa 236220

tgtcattcag atgttttggc acagtgcata acaaccatac ttaacctctg tactaagacc 236280

tgtctgagcc cataaataaa gttacattaa taattatgga atgataaggg accactcaga 236340
 aaatcttggg tgatatagga agtggcgtct gtggcttcta attaagagat attgcttctt 236400
 gaatcagttc ctgaccattg ctctaggggg atattaagcc ttctctgtcc atgggagatg 236460
 tgaaattcaa cagctgacct gactgcttgt cgtgttgat gatcctataa aatttcttct 236520

 aagataagaa ctctgtgttc tagtccaaat caagtgaata tttcctgttt gttgacctac 236580
 agcttcaagg gtatgaggtc ataagtttaa aaagatttct tttctctcca ttgttgtgag 236640
 agtcattata gtctatcaa atgctccaag tgaatcctgc atatttctt ttgcccagat 236700
 atgttagcta ttactctat tttctatct cctctatgct tttacttttt cctcatctg 236760
 tttaccaatg gtacctgaa ttttagaacc agacaggtag taggacaagg caggtgaaac 236820
 tacacaggtt gtaaatttca gaatgcaggt tcaaatttca tcgttgtctc ttgctaactg 236880
 aatgaatata ggtaagatgt tttacctctc agagtcttac ataccccatc tgtaaatg 236940

 gaataaact gtcttccatg gttttcttga gcattaaatg tctctattta tggaacacag 237000
 tttcatgtag taactgattc tgtaccaatg cctgcctcc tatgtaggca aatgcatgct 237060
 ccaaaagacc caaaacaagt tgtccctctt ttcaagatga agctttgtaa tctctcctta 237120
 aatttatcca gtcttgggtt ttaatttctt ttataagcca gaagttgtct tacgtctcac 237180
 caaatcttat aacatgaata taatactgtc ttccaaatgt gagcctctaa ttaccttagg 237240
 ccaatagcag agcctctgat cttatctttt ctcttttcc gcttaccaga cagcacattc 237300
 tgctgagagt tgggacccaa aaagatataa atcaactagg gggcagaaat ggagattcct 237360

 aagctcctcc cagagtttga ctcagtaggc ctgaggttca ggggcttgat gttaaacaag 237420
 caagcccagt ggttctgctg cagggtggtc agactccaa gaccacattt tcctagcact 237480
 ggcttttagg aagagcagct gcctactcta tcagagtttg tgcagactat gattgcagcc 237540
 tagtttatgc agactattga ttgcagctc ttggcaaggc tctataagga aaaggagacc 237600
 aacgtgtaag taaattatca cggccatgaa actcctcatc tgagagggtt tcctctcatc 237660
 ccttcatccc ttgtgtctg cccagaatg ccagactatc ttctccagat agaccaagt 237720
 caatctctta ttttaagcc attctcatt ctctatata gtccaaaata gcaaatacat 237780

 ttttaggaat tctcttgctt tatgggtgtt catccaaaa tatttcatta taagaataag 237840
 tgcttagctt atcctgtagt gtctttctgc tctgatattt gggcccttcc ttccacata 237900
 gttgcatttt ctttgatggg cagatgctgc tttttaata ttttcacaa ctctgtgctt 237960
 ctaacagagc aattatttca ggaagagggc acttgagag ttgtaagagg ctaaggagcc 238020
 catgtctctg ctttgattt gtgtacctaa atgttaccta attagataaa cctgaaaaag 238080
 atttgaagc aaagtagaat gaaatggaaa gtgtttggat aataagaatt tggacattgt 238140

tgctctgtgg tgatgttggc agactctaag cttcttgccct cattttattc attcatgtat 238200

gaaggagtta tactcagtca taagtcacta aaatttgtat tctacatccc attagtaaag 238260

tatTTTTgaa cacacatgat acatatgttt acatatTTgt aagttatata tatgtacaac 238320

gttctaatat attctgttca ttgtcaaaact taaatatata taaatttggT ttaatataaa 238380

atataaaatt agcattagtG tctgtgtgtc tgtctcattt ctgaaaaaag cgcaatatgt 238440

actaagttaa aggttcattc ttaatagcag taggagtaga tctttatttc aaatagtctt 238500

tggggtaatt tctgttttG gaagacagct tatcagattt ggtagagtt gatgaaagct 238560

tattctaggg ttaagaaaag tattagctca gccattttct tattgttgat ttgggccttgc 238620

ataattaggt ttaccttcag tatgaagttt ctttacatga atctgtttaa cccacttatt 238680

tgttatataa ttattagttaaatgaatgtt aaatcagtat aatctattta tccacaaaat 238740

cggtcataca gaacctgcaa aaaaaaaaaa aatgctctaa catgttacat gaagagataa 238800

ctaaagatac tacaacaac ccctctgaac agtaaacctc ccactcttcc tgcaaaattc 238860

ctctcatagc aaatgcaaca tgtgactcag acacaggctg actgaaggct ttatgtgact 238920

cttcatgcc caatattaga aaaccttaat ttctttccta tttttataa acaacatata 238980

taaacaaaca ttttagtata ttctcattac ccaatggatg gtcttgcattg gtccattttg 239040

aagacagtaa actatagcct ctatttttat ttaatttcaa atacctgttt gccaatattc 239100

acagccagct ttigttaatg ttcttttctg tctgtgaat cctgatgtca tatcttgcaa 239160

catccactct aaagcctatc ttgactctc cgtccatccc ccattctcta ttattgtgct 239220

gcctctgatg gccagagaaa aaaatcttga aaatacatat tgtattgccc tacgggtaga 239280

ggaaacagca gtataacaat tcaaagtTgc agcaattcac cacactgttt agcacctac 239340

taggtgtaag gaggaagctt gattttaaaa atatatgcaa taatgccttc ttcaagaatg 239400

tttgggagca tgcaagagct taatgctcat ggacatttac tttattccag caaatttaga 239460

cccaatctgt gtgtagtTtc attttgtttt ccatttctg attaactgac tatatatcta 239520

gctacttatt tgcTgccatc tagtgtaata aaatatgttg attatacatg gaattttgag 239580

cccatattgt agttgaatat cagtactcaa aatgattctt ttttctggT ttcttataag 239640

tttacaaaat gcctagtCag ggacctttct tatcactgta accctgaacg tggctttaat 239700

attgtgtcat agtatctagg gctcaggatc atgagccttc cttcattttc tataaacgtg 239760

acaattggaa acTgggtagg ggcttagcag ttggtggatg tgaagtaaat atataagagt 239820

aatcattaag agatcatctc agtttagtga ccatgatttt tacttcatgg aggcagcaaa 239880

acacagcatg gattcttacc aatagtgtga ccatgggcaa tttatttctc ttttgaggc 239940
 atcattttct tcatatctaa aatgaagtgg taggtccagg tgactgttga ggtctcttcc 240000
 agctctaaga gtctgtgtct acatataaat gatTTTTctct gccaaagtaa tgtttttaga 240060
 gtccTTtata atgccagaaa tgaatacggc tTctctagtt tTctatgta gctatctatc 240120
 ctttggtgtg gttagaagta aacagcgatc ctgactggaa agagaggag gaaaatgtgg 240180
 actatgattt tattcctttt attcttgaga gttgtccaat gggatattgt cccctagtgg 240240
 ataagtagat acttgccaat atgcacctga cctcttcaat cataatggga atttagaagt 240300

 ataatactg ttataatcaa ctTctaatc tctatccctt tttttatcac tctgtttcct 240360
 attgtaactt ctctatgtgg tactataagt ctacagtaac atataggtgt tTcccttTcc 240420
 ttatgaagtt ttatacagct actccattat atcctaaaat gttcctTTTT ctTgctTTta 240480
 tagtggggTc tttattgttg gccaggtTgg cctcaaactc cagagtTcaa gtgatcctcc 240540
 cacctaatag tagctgggtt tTctctgag tagctggTcc taaaatgttt tattttcaga 240600
 ttatttcagg tgtataagtc ttattttccc aaccaggtg aaaacttttc agaatcaaga 240660
 actgtctTTa gtttctcatt ttttatgagg gaatgtggca ttattgctta gggaattcat 240720

 glattttgat aataaagatg cttttctgtt tgttcatata aattagggtg aaagaggaag 240780
 tataaaccta tctcaaatca agtacaggac tctataatta ttactggcta tctaacagct 240840
 catagaagcc aataagtctc tgaacctaat gccaaagaaa gcaaccttac cataaagaga 240900
 aatccaaat aaaactaaaa gaggcaatgg gcagtgttac ctatgggaag aaaactggct 240960
 tcacatccca gctttgttac ttattatctt tgtgtttTgg ctaaaaattg tctaactttc 241020
 ctgaagttaa gtttcttct ctataaaatg agggTtataa tactatatac agcacactac 241080
 acaaaagagt tgtgaagatg gaatgagaaa gcaaatggca aaaacttagc acaaagtagg 241140

 agctcaatca atcatggtta aaaagaactt ttatccattg ttattttTgc ttatatacag 241200
 taaaaattat ccaagacaaa tgtagtcaga gcattctgaa ttgagctTTa taaagtgaag 241260
 gataattctc ataccatagt ggttctcatc aagggtgatt tttgtccccc aggggatatt 241320
 tggcaatgtc tagagacatt ttatttgtca cactggaaaa gaggggagtg ctactggcat 241380
 ctagtacata gagagtagga atgatgataa gcattctgta atgcacagga cagcattcca 241440
 caacaacaaa tgatctgac caaaatacca atagtgtgga agttgagaaa ccctaccgta 241500
 aagcctaggg agtcattac ttctgacctt aatttgTTTT atgtttaaga gtgcatgtgg 241560

 atcaaaagta gcttccattt tggtaggtta tgaaggagat tgtctaatct ggtgctttag 241620
 attctaattt ggggcatatt tttaggctaa ggcattgcaa tatataaggc tttctaagtt 241680
 tcagacattt tcttgagggt cagcaaacga aggcTtgggt atctattaac ccactagagt 241740

agtgaataa tggtaggtgt tctttattga agactctata ataactgat ttatttttcg 241800
 gcaactgtat aagacaggtt ttttctctc attttacaca agggaaagct ggagcttaga 241860
 gaatttatgt aacattacta gcaagttgca cagctgggat tcaaactgaa atcctgctag 241920
 cttaaagac tgtgctgttt ctactgatgc atactacccc tacctaccaa ggctctgaga 241980

 ttggaaagca ggatgggtgt gttttaagg aaataaggta ggaaagtttt caaatattag 242040
 aaattctgct caagaagatt aggtcaagtt tctgctgag gggcccttga gtatccatga 242100
 actcgatgaa aactatgagc ttctcaggaa ggtagaccaa agggaaagga ttactccatc 242160
 ctacgctgt cataaggaca tacacaagac tgggtaattt gtaaagaaaa agaggtttta 242220
 tggactcaca gtcccatg gctggtgagg cctcacaatc atggtagaag gtgaaggagg 242280
 agcaaaggca tgccttacat ggtggcagcg aagaaagcat gtgcaaggga actgcccttt 242340
 ataaaacat cagatctcat gagacttatt cactatcatg agaacagcac aagaaaaacc 242400

 tgcccccattg attcaattac ctcccaccag ctccctccca caacacatgg ggattatggg 242460
 aggtacaatt caagatgtga ctttgtatgg ggacacagcc aaaccatatt accatgatat 242520
 acaatttgcc aattcagcaa cagattttta gtcttatatt ttttaagcatg atgcaatata 242580
 ttttatgaat tcttctatt tatatgtttt ccttttaaat aggttctact atcttaacta 242640
 tcactttcaa atataatgca agctacatat gccattttta attttttagt agttacattt 242700
 aaaaagtaag agggtagaat taattttaac aatatagggt atttatecca atatatccaa 242760
 actattatca ttttgacatg tagtgaagct cataaaagca ttttattatt atgagatatt 242820

 tcttacatta ttttttcta atacatcttc agaactctggg tacgcatttt aactttccag 242880
 cacatctcaa ttgggatgca aaattttcag caattaaagc ataatgtagc cctatcaaaa 242940
 ctattaacgt tgtgtttagg aaaaaaaaa atttttcact gcttttattt ttaaatttga 243000
 gcttaaatga attaaaattg aataaattta aaattcagtt ctcagtcaca ctagccacat 243060
 ttcaagtgtc caatagctac aaaagactca tggctgccat attggacagc acagatctaa 243120
 gctcttattg ctcagaatgt ggtcccccaga gcagcatcaa cagcatctgt gaactgatca 243180
 aaaccaccaa tatttcagtt cacacctact gaatctgcat tttgtttaaa tgttttttat 243240

 atatatactt taagttctag ggtacatgtg cacaacgtgc aggttggttac atatatatgc 243300
 atgtgccatg ttggtgtgct gcaccatta attcatcatt tacattaagt atatctccta 243360
 atgctatccc tctccctac cccctcccca caataggacc tgggtgtgga tgctcagaat 243420
 ctgcattttt acaagatccc caggtgatgc ttgttcacat gaaagttttg tctctctaaa 243480
 tcgcagatct ttccatcaga gccagaaaa agcacaagaa tcaataactg tgaggaataa 243540
 ggaaacttgc cacaggagaa tgggtgctagg gttggtatta atgatgtgct ctggtaaaaa 243600

gtcataagtt tcccagaaag gcaacaatgg ctattctatt gtttgaactg acacaggtct 243660

attctagagc ttggacttgg ctctgctccc agaacttaca tcaaagaatc taacactaac 243720

ttccatgact accacaatta aggcagctgc ataccccacc actatatata ttgaaattg 243780

caactttaga acitctgtaac acagccgtga gcatgtttct gctacacaca agtggatnnn 243840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 243900

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 243960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnncc tcaactatcc ttatttggtt 244020

tgtttttcac agaactcagt atttgatggg cctttcaata ttttccttta aggaattcat 244080

tgtactaata tgacatagaa gctcattgtt ctaataaatg gtccccaatg ttggctgcac 244140

attagaatca cccggggcat ttgaaaaat accaatgccc aggcatacacc tcaatctaata 244200

taaattaaac ctgtggaagg tattttgtta aagatcccca agtgattata atgtgcagcc 244260

agagttgaaa tcaccgggtc caattagaag gaggccttag ctagcagtca ggtgcccaag 244320

taaatgcac tcaagcttta atgcgcatac agatagcctg ggatttgtta aaatgcagat 244380

tctgatccag taggtatggg tggaaataaa cccacatttg tgtacagatg tttctcttgt 244440

ggtatgtggt tggatgatcat tctcagtatg ctccatttc cggcaaacctg ggttgagtgt 244500

atgacctat tcttactcct ccatgaaacc tttatctcgc ccacagactc ccagttctca 244560

ttaatcacta ctttctgtga tattctgaaa cagttattgt ctttaattgt gtttttcat 244620

tagctacttc tctatctgct tatgtacata agttatttcc tctactggat tacaactctt 244680

caaggtagat ccacataatc tgtcattttt ataattctca ctatacctaa agagtgcctt 244740

acacaaatgc cacttgttga ttaattgaaa cagggaatag ctgatgtgat atctcaaaaa 244800

atatccaaag gacttaaaaa tgcaagatgt ttttcttgtg tggaccaaaa aggaaagttt 244860

agacaggcaa ggggtagga gatattgagg ctttcaattt ttatgttagc ttatttcact 244920

ctgggtacat atttaaat tgaataatta ttttgtaatt taatgatttt aattatttgt 244980

ttgaaatagg gcactattga cattttggac tagatcattc tttatttgtg ctgtcactc 245040

gtgcattgta atatgtttca caacatccct ggcctcaacc cactagatgc cagtatctcc 245100

ctttccccct gtcttgagaa ccaaaaaatg tctctagtca ttgccagatg tctcctggga 245160

aactcattca tgggtgagaa cccttagttt agaaaaatgg aagtgtgaca cagctgtctt 245220

actgcactaa tatatgcctg aaaaaataa aaattaaaaa catacacgta agagagtgc 245280

aagttatgtt ctgagcaata tgtgtatata taaatattaa tataaaaaatg ttctctgttc 245340

ttgcattttg gaggccatgt gctttagat catatttattc tttgtattta tcatcttgat 245400
 cattctcttt ataaaaatag aggtatattg catgcctctc agcttatgag gttacatccc 245460
 aatcagcctg ttgtaaattt aaaaaatcat aagttagaaa tatcaaactt gaaaatgcat 245520
 ttgataccct gataaatgca tcataaagtt gaaaaatcct aagtcaaacc atcatgagcc 245580
 aggaattatt tgtatatgaa acatttttaa aatctgaaca tagacttggg aattttaata 245640
 tgtagtggta gtaattccac caagcaagag aatgtacatg gagcaaaaat tattaagaaa 245700
 cagtgactga gattattctc attctcagga aactggccca gcccttttc ataaaatatt 245760

 ctgttcagtg tgctgtgac cttggactga atatactgtt tcagtaagca tattgttcag 245820
 taagcatatt gttcagtaag catatttagc ttaagcagtt gtttaagctaa agcctgcaca 245880
 ccaacagggt ttcaatgact gtttgttgaa taaatgaaga atgaatgaat attaactgca 245940
 tctctaaacc ctaaaattaa aaagcttttag tgtgctcttc aaaaaagacc ctattttgtt 246000
 gcgtttgaaa cticaagctt cagaaatgaa attacatgca agagtatatt atcatcaatg 246060
 agaataaatg gcctcaacaa aattacaaga tagaaaacaa agtttcattg gtcagttgg 246120
 ttcttctgac aatagaagge tccccttaga ctccattagc ttcagatatt tcaatgacag 246180

 aaacataatg ttggcaaagc attgctatac tttcaggctt ggattggaat gcccacatt 246240
 tactttttcc taccattcct ggctaaaaac ttgacatatg agaaccagac acaaggctct 246300
 agtggtagca agcagaatgt cttctaagct ccaaaggaaa aaaatgatat aagtcagtgg 246360
 ttcccaaatt aaccatcaaa tgctaaccat taaatcact ggggaacttt taaaaatcaa 246420
 atggccaact aacaacaaac tgtctgaaaa agaaatttag aaaaccatcc catttttaaa 246480
 agcatcaaaa aaataaaata cttaggagta aatttaacca aggaaggga atactgttt 246540
 actgaaaact atgaaatgtt ggtgaaagaa attgaagatg ataaaaata atgaaaagat 246600

 aaatgtttgt ggattagaag aattaatatt gtttaagat ctatgctatc caaagcaatc 246660
 tatagattaa atgcaatcct atcaaaattc caatgtcatt ctttatagaa gtagaataaa 246720
 atcataaaat tcacgtggaa ccacaaaaga cctgaaatag cttaaagaaat ctgacacaaa 246780
 aagaacaatg ctggaagtat tgcatatca gatttcaaaa tatattacaa agctacagta 246840
 ttcaaaatag catgctactt gcataaaaac agacctaaca actactgaaa cagaatagt 246900
 agcccagaaa taaaccaca catctatgat caattgattt tcaacaaagg taccaagaac 246960
 acacaaaggg gaaagacagt gtcttcaata aatggtgctg agaaaactgg atatccacat 247020

 gctgaagaat gaaattagac ctttatctca tcctttatc aagaaccaac tcaaaatgga 247080
 tttaagactt aaacataagc cctgaaacta taaaattact gaagaaaata caggggaaaa 247140
 gctccatgat attagactgg gcagaagttt catggatag acctcaaaag cacaggcaac 247200

caaagaaaaa aatagacaaa tgacattgca tcagactaaa aaacttctgg gcagcagatg 247260
 aaacaactaa tagagtgaag agacaaccta cagattagga gaaaatattt gcaaatcaca 247320
 tattaggtaa ggagttaata ttccaaaagg tacaaggaaa tcaaactact caataacaag 247380
 aaagccaata accctattaa aatataagca acaaaactaa atagacattt ctcaaaagaa 247440

 gtaagtatca ccttgattta aaacctggca aagacacaat gaaaaaaca actacaggcc 247500
 aacatctctg atgaacatag acacaaaaat ccttgacaaa atactaaca actgaataga 247560
 gcagcacatc aaaaagttaa ttgccatga tagactagtg tgttaggttg ttctagcatg 247620
 ctattaaaaa aaaaataccc aagactgggc aatttgtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagg 247680
 ttttaattgt tcatggttct gcaggctgta caagcatggt gccagcacct ggctagcttc 247740
 tggagaggcc tcatggaatt ttattcatg gtagaagggt aagcaggaac aggaacatca 247800
 cacaggggaa gcaggagtaa gagagagtgt gagggagggt ccacacactt aaacaatcag 247860

 atcttacaag tagcactca ctattgcaag gacagcacca agccataagg gatccacccc 247920
 catgattcaa acacctccca ccaaggccca cctccaacat tgggcattat atgtcaacat 247980
 gagatttgaa caggtacaag tatccaaact atatcaagta ggcttcattc ctgggatgca 248040
 aggttgcttc aacatacaca aatcaataaa tctgattcac cacataaaca gaattaaaaa 248100
 caaaaaccac atgatttcaa taggtgtggg aaaagctttt gataaaatcc aacatccctt 248160
 cacattttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaccc ttaagaaact aggcattgaa ggaatatacc 248220
 tcaaaatagt aagagccatc tgggacaaac ccacaacaac ataataataa atgggcaaaa 248280

 actggaagca ttccccctga ggacaagaaa aggatgccct ttctcaccta tcatattcat 248340
 gacagtactt gaagtgctag ccagagcaat caggtaaaag aaagaaataa aagacatcaa 248400
 aataagaaaa gaagaaatca aactacctct ctctactgac tatataattc taccctaga 248460
 aaaacctaaa gcctgcacca aaaagctctt ggaactgata aacaacttca gtaaagtttc 248520
 tggatacaaa atcagtgtgc aaaaatcagt cgcatttcta tacaccagta atgttcacat 248580
 tgagagccaa accaagaatg caatccatt tacaatagcc acaaaagaaa taaaatacaa 248640
 ctagggatgc atctaacc aaagatgaaa gatctcataa ttctgcacat gatcttcaac 248700

 aaagatgaca aaattagcaa tggggaaagg actctctagt cagtaaatgg tactgtgata 248760
 aatgtaaatg tcagtaaatg gctagtcagt aagtgatact gactagccat atgtagaaga 248820
 atgaaactgg acccctacct ttaccatat acaaaaatta actcaggatg gattaattat 248880
 tcaaagttaa tatctcaaac tataagaatg taatattcaa atatatctca aactatatac 248940
 aaactataag atattctatc tcaaaactata taaaactgt aagaatgtaa tattcaaatg 249000
 taatatctca aactataaga atgtaatat caaatgtaat atctcaaact ataagaatcc 249060

tataagaaaa cctaggaaac accattttgg acatcagcct tggaaaagaa tttatgattg	249120
agtcctcaaa agcaattcca acaaaaacaa aaactgacaa gtttttctgt taagaagcct	249180
tagtttaaga aaaagaaact aacaacagag taaacagcct acagaatggt gaaaatattc	249240
acaaactgtg cctccaacca agatctaata tctggcatct attaggaact ttaacaattg	249300
agcaaacaaa aaacaacccc atttaaaaat aggcaaacag catgaacaga cagttctcag	249360
aagaagacat ataagcagct aacaacatg aaaaagtgtt tcacatcact aatcatcaga	249420
gaaatgcaaa tcaaaaccac aataatatgc tatctcacac cagtcagaat agctattatc	249480
aaaaatcaaa agaacaaaagc tggaggcatc atgctatctg acttcaaact atactacaag	249540
gctacagtaa ccaaaacagc atggtactga taccaaaaca gagatataga ccaatggatc	249600
agaacagagc cctcagaaat aataccacac atctacagcc atctgatctt tgacaaacat	249660
gacaaaaaca agaatgggg aaaccattcc ctattcaata aatggtgctg ggaaaattgg	249720
ctagccataa gtagaaagct gaaactggat cctttcctta ctcttatat gaaaattaat	249780
tcaagatggg ttagagactt aaatgttaga cctaaaacca taaacaccct agaagaaaac	249840
tattacctga atggtaatac cattcaggac ataggcatgg gcaaggactt catgtctaaa	249900
acaccaaag caacagcaac aaaagccaaa attgacaaat gggatctgat taaactaaag	249960
agcttctgca cagcaaaaga aactaccatc agagtgaaca ggcaacctac agaaaggag	250020
aaaatttttg taatctactc atctgacaaa gggctaatat ccagaatcta caaagaactt	250080
caacaaattt acaagaaaa atcaagcaac ccacacaaa agtgggcgaa ggatatgaac	250140
agatacttct caaaagaaaa catttataca gccaacagac acatgaaaa atgctcatca	250200
tcactggcca tcagagaaat gcaaatcaaa accacaatga gatatcatct cacatcagtt	250260
agaatggcga tcattaaaa gacaggaaac aacagtgct ggagaggata tggggaata	250320
ggaacgcttt cacgctatg gtgggactgt aaactacttc aaccattgtg gaagacagtg	250380
tggcgatttc tcaaggatct agaactagaa ataccatttg acccagccat cccattactg	250440
gttatatacc caaaggatta taagtcatgc tgctataaag acacatgcac atgtatgttt	250500
attgcagcac tgttcacaat agcaaagact tggaatcaac ccaaatgtcc atcaatgaca	250560
gactggatta agaaaatgtg gcacatatac accatggaat actatgcagc cataaaaaag	250620
gatgagtcca tgtcctttgt agggacatgg atgcagctgg aaaccatcct tctcagcaaa	250680
ctattgcaag aacagaaaac caaacactgc atattctcac tcataggtgg gaactgaaca	250740
atgagatcac ttggactcgg gaaggggaac atcacacact ggggcctctt gtggggagcg	250800

gggagagggg agggatagca ttaggagata tacctaattgt aaatgacgag ttaatgggtg 250860
 cagcacacca acatgacaca tgtatacaaa tgtaacaaac ctgcacgttg tgcacatgta 250920
 ccctagaact taaagtataa taataataat aataataata ataaataata ataaaaaagt 250980
 caaaaacaac agatgctggc aaggctgcag aataaaaatt gaactctcat acagggttgc 251040
 tgggaatgta aattagtcca gccactgtga aaagcagttt ggagatttct caaagaactt 251100
 gaaacagagt taccattcaa cccagcaatc cactgggta tataatccaa agaaagtaca 251160
 ttgtttcttt tgaatatgt tctacccaaa agacacatac actcacatgt tcattacaac 251220

 acttttcaca atagcaaaga catggaatca acctaggtgc ccaaaggtgg gttggataaa 251280
 aaaaatatgg tacatgtcca ccatgggata ctacacagca ataaaatgaa tgaaatcatg 251340
 tcctttgcag caacatggat gcagctggag gccattacac caagtggagt aatataggaa 251400
 gagaaaacca aatactgcat gttcttactt acaagtggga gctaacatt gggtaaacat 251460
 ggatataaag gtggcaacaa tagaaactgg ggagtaacag agtagcgagg tagggagcag 251520
 aaggaggact aaaaaactgt tagatactat gctcattccc tgggtgatgg gatcagtcac 251580
 accccaaacc tcagcatcat gtaatatacc ccggttaacaa acctgcacat gtattccctg 251640

 aatctaaaat aaaagttgaa attacaattt ttaaaaggat ggaaactagt catcaatgtg 251700
 tttttaattt tccaggtgac tctaaccattc aataattatt ttaaataatta tttcggctctg 251760
 tataccttct gccagctact aagtttcagg aattttgatg gtctcattaa agagaatctg 251820
 acaaccccat ttacaagtgc ttcagctaag ttctatttag aatagtttca tattgccaag 251880
 gatccagtag tgtctttttt acagtgagtt acaaatcct gttttgtga cagtgcacagg 251940
 ccaaaattaa tgaactgtga tttttaaat gaaaaagtga ctgtccaatg gagactaaaa 252000
 agaaaactaa aattatattt ggtcaattt agtgtaagc atgattttt gctttgtatg 252060

 ttttagatag actttttcat tgagataaaa ccaaatagc ataaaatcca ctttttaat 252120
 ctcaaagtgg tttctggat attcacaata ttgtgcagca atcactacta tctaactcta 252180
 gaacattttc attacctcat catggaaccc tgtacctgtt agtagtact cccagtttcc 252240
 cattcacctc atttctggc aaacactaac tacttttctg ttgctctgta ttgactatt 252300
 cttacattt tatgtaaac aaatactata atatgtggcc ttttatgtct gatttctgtc 252360
 acatagcaac atgttttcaa ggttcattcg tgtgttagca tgtatcagta ttttattcct 252420
 ttttaagaca atactttatt ataggattat accacatctt gtttatecac tcatcagttg 252480

 atggaccttt gggttgtttc tacttttctg ttactttaaa taatgctgtt atgagcattc 252540
 ttgtacatgt ttttgtgta tcatgcgtgt ttgcttctct gggcatatac ctaggagcag 252600
 aattgcaggg tcatatggta actctgtatt taactttttg agaaaccccc aaattgcttt 252660

cccagtagc tataccattt tacattctga acagaagtgt gtgagggttt ctattacttc 252720
 atatcctctt gctttctatt ttaattattt aattatttaa ttaattatc taagatgccc 252780
 ttaccctaa ccaaccagaa aataaacttg actgaattta gtgctaattg tttttgcata 252840
 gtatttcagt ataattgtcc ttgacatctc aaaacactgc ttatgcagaa tacacttttt 252900

 taaaatagtg aaatcatagc aattctattt cgtaagtcag ttcttcttca gggtagtaag 252960
 ttataggctt ttgaggctat gttcctgttt ccatcttcca aaaggctaca ttattagaat 253020
 ctgtttgctg tatctacctt ggcatatccc cctctctatc cagagaaaag atcactgagg 253080
 gaatactgtc cccacgttcc tatcttagag gcctcattag gattcactat gcttttaaga 253140
 gatggataaa gagctagaaa tcaaggaggaa gagagaaaat tttaaataag acagaggagt 253200
 atatgatcac tctttctaag aagattaaat gaaataattt gaaaggcaat aaactaactg 253260
 caccaagtaa atcttgtgaa agcgaaagga aagaggagaa ggaagatgat tgattgagtg 253320

 ttgtctacgg ccataccacc ctgaatgcac ctgatctcat ctgatctcgg aagcaggatc 253380
 gggcctgggt agtacttggg tgggagatga ttgattgagt gctgaaaact aggataaatt 253440
 gtattcagcc accagcatta aggggaagtac atacaataca ttttatgaag aaagtgttcc 253500
 atgaaaataa aataacaaaa agtaagtttg gtgaagattt aaatgataaa tgccaatagt 253560
 agtatatgtg caatcatctc ctgacactgc tatacaaatg agctatctat ataggctgtg 253620
 accacttaac ttacactgcc aaaccacagt gctataaata aatacttttc caagacacta 253680
 cagagttcag ttgacttgaa attcatctta cagtaactgg aaatgtagac tgtgccttta 253740

 tttgggtcaa tcttacagtt tttttaatgt accaggaatt cattatttaa agtttactag 253800
 ggttttaattt aaaattataa aaaaggaaga agttggctag gcatgggtgac tcacgcctgt 253860
 aatcccagca ctttgggaag ccaaggcggg caaatcacga ggtcaggaga tcaagacaat 253920
 cctggccaaa atgggtgaaac ccagtctcta ctaaaataca aaaatttgct gggcgtggtg 253980
 gcacgtccg gtagtcccag ctactcaaga ggctgaggca ggagaatgac ttgaaccggg 254040
 gaggcggagg tggcagttag ctgagatcgc accactgcac tccagcctgg tgacagagtg 254100
 agattccatc ttaaaaaaaaa aaaaagggtgg ggaggctgag gcaggaaaat ggcgtaaac 254160

 cgggaggcgg agcttgcagt gagccgagat cgggccactg cactccagcc tggatgacag 254220
 agcgagactc cgtctcaaaa aaaaaaaaaa aagaaagaaa ttaatagttc aggtgagaac 254280
 tggatgaattt ttattctcaa ctctaagctt gtaagtgtt aaatagaaga cttcacaaca 254340
 agctgtacct tctcaattc tacagagaat catgaggaaa atcaggtata aatgtgaatt 254400
 tcttatgttc agtactgtcc aaaagaaaat attttattaa atttttgtt ggttgccatc 254460
 attatttaaa gccttctgc cagtagccta tactattttt ggaatggagt gttttagtt 254520

tcataaccac ttggtaacac cataggttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagg 254580

ctaccagtct ttttcaaatg gctcttttaa cactgcttta tagggaagtt cagttacttt 254640

tgacaataat gacaagccaa aaaaattttac acatctatit taccatattt tgatacacta 254700

gcagcatcca ctcaggacag tacctttatt aaaagggggg ttaaggtatt tttaaatgga 254760

ggaattcctg aattcctgaa gctcttcaaa caaagtagca cttgggatac gacaagagta 254820

ctttggagaa ggctgcttgg tcccaaaaca gagattcaag aagagaactc cagctagctg 254880

ggtaaggat tccctcctct aagtgtttat gtaggcctgc tgggggccag gaactgtgta 254940

aaactcagta aactcagtac ttctcagcac agaattccagt cccaaggaag caccagcaa 255000

aaatttagat tgaatttctt ttaaaataaa atgaagaaaa aagttaaatt taaaaaaaaa 255060

aaaaatacaa ttcaactact cagccattc tcttcagggt agctttggct cagaatggtg 255120

gaagagttag acaggttatt aggggaactca aaactcccca aacttcagtt cagcactctt 255180

cctttataat atattttttc tgaaaagagt attgccaata tatcaataaa gctttttgct 255240

atgacttcag agtgtccagg tctactaggga aaagtatcaa gtagcatcct gaatccacaa 255300

atcctttgag agccagccac acagtatctg cgtgagctg gtaattctct ccccttatga 255360

gtgtcgtcac agaattgcag cactctcctt ttattgtttc tcaggaaaac atagacaaag 255420

cctctgcttg gatttttttt ttttaatttta acactaatat gtaataatac agcaacatct 255480

cctagttacc tagaactcag gcttcgacag ctgtgactgt ctagaataca accacagaaa 255540

atcacctctg aacagtaagg gaaatagctg ccacagtatc accacctact ccaagcttgt 255600

tcaaccaca accaacaggc tacaagtagt tcagtacagc tttgaatgca gcccaagaca 255660

aactcgtaaa ccttcttaaa acattatgaa atttttttgc aatttgctca tcagctatcg 255720

ttagtatgtt ttttgtcttg ctcagacaat tctcttcttc cagtgtggcc caggaaagcc 255780

aaaagattgg acacctatac tttggatgtt tcatctagta ccaatatact tataattacg 255840

tgtttcaact agtactaatg aactttagtt acaggatgaa attccaaatt agcaatgttc 255900

atcatttgct cttcctaggt aacaacagtt aacaaatcat aggttgacaa tcacaactga 255960

ttttgaggat ggaaataata acagtigagca tttatataat gcttactcta taccaggcac 256020

ttttctaaga attttacata gattagctca cttaatcttt acaataaccc tgtgacatac 256080

cattattatc cccattttac aggtgaggaa actgaagaag ttaagtaatt tgcccaagat 256140

tacagattgt atgtaacaga ggtaggattt gaactcagga gtctggcacc aaaatcagca 256200

ctctcagctt ctaccagta ttatcaaaag taatttcttg gtaacttcta tcaattgtca 256260

tggcgactct cgagataaag aattattgtt tttataaat aatgtcattc ccagaaatga 256320
 attatgtgtg aatcatacta agctgccgtg agagactgaa tatcaccatc agagtgggtga 256380
 atctacttag tgtaggggta aaagaccaat ctctcccagc agccctacac atagttagac 256440
 cataattcag tagggtaatc cctgatcccc atgcagtcac aaaaaagggtt aaatgatgtt 256500
 taacagattt cgctaattgat tcagagaatc ttaaaatata tcttaggaaa actaatttca 256560
 ggagcaactt tcagttagct agaaaatata gttctgttga gcatctcgta atctatgcca 256620
 gacaaaggag acattcttgc ctttctttga gggaattata gaccaacaat cttattaatt 256680

 ttcaactttc atcgaggcaa gattagcttc atgcacaatg tttctcaaac tgaaagtagt 256740
 gacctatatt aataaatcaa tttatagtgt tgcaagcagc atcatttata atttgaagtt 256800
 agaattaatt gcaggcagta attttgagat attttatttt acatgtatgt gtgtgtatct 256860
 atcatataag taaatatgtg agaacatttt aaaatattta aaaatgttta catattttaa 256920
 gtttaaacat gtaaatatat ttatatattt aatataatta atataaatta atatgttaat 256980
 ttatatgtta ttaatttata ttaacaatat ataaacaata tattcattag taatatatta 257040
 cgtatattat gtaattgtat tatatattac tatattaaat atattaaaat aatacattta 257100

 atatatattt aacatactaa ctatatatta ttcataattt taatatatca ttttaatata 257160
 tttaaattta tacttaaaat ttacatatat aaaaataatt ttcttgaaag tgactttcaa 257220
 aaactttgaa agccaccagt gcaatgggta agaatacaaa ttctgggctg gccatgggtg 257280
 ctcacacctg taatcccagc actttgggag gcctagatgg gtggatcccg aggtcaagag 257340
 attgagacca tcttgcccaa catggtgaaa caccgtctct gctaaaaata gaaaaattag 257400
 ctgggcatgg tggcacacac ctgttgtccc agctactcgg gaggtgagg caggagaagc 257460
 acttgaacc aggaagcgaa ggtttagtg agccgagatc acggcactgc actacagcct 257520

 agcgacagag tgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaagaa tgcaaattct gaagtgcagc 257580
 tgttagtagt gatcatggct gtgccactta ataaccaagt gactttgggc cagttatttt 257640
 acttttctgt gcctcagtg catctatttg gtagtgagaa taatagtacc tacctcattc 257700
 tagttttgag aataaacacg ttttatatta catataaat gtgtaggaca gagacctcaa 257760
 agaagacgta gttgctgtca tattgttgtt ctgttctgc ttaagaagg gacttgaaa 257820
 agtaatgat ttgaatacag taacttcttt catcatggaa gaattgcata ttcacatctt 257880
 ctttctcat caaaccttg aagatcatgc atgtctcatt ctgtaacatt gccttaacca 257940

 aataaaagg ctaaatacaa aggtgttttt aaataactga tacatttagg ccagtcaccc 258000
 aaagatttta cccaagcct atgcaggcat agtccaagaa gtagactagc tctgctgcaa 258060
 tcaccatctc ttgtttatta ttttgaaaag gaacattaca gtttcaccac agttggcctg 258120

gcaacgtgct tattcagtc tccagaacata tgaagtgat ttcggctgac aataagtatt 258180

tcctcacttt ggcttatgtt cagtaatagc cattctttat ccagatcagg gtgactgagc 258240

atgctgtaac cattcttctc ttctaaaact gacccttggt tgattgcata tgcagattgc 258300

ttagcagaac ccacgtccac cataacgggc caaaagtcatt ttgatccaat gtgcttttct 258360

ttttttctct ctctctcttc tttttttaat tccatgaaat ttatttaaga taaattaatt 258420

ataaacatta cagaacacat ttttttgaga cagagtctca ctgtgtcacc caggctgtgg 258480

tgcagtgaca cgatctcagc tcaactaac ttccgactcc caggttcaaa cgattctcgt 258540

gcctcagcct cctgagtag ctgggattac aggtatgccc caccagatct ggctaatttt 258600

tgtattttta gtagagacag agttttacca tgttggacag gctggcctcg aactcctgac 258660

ctcaggtaat cctccgcct cagcctcca aagtgcagga attgcaagtg tgagccactg 258720

cacctagacc caaacatgat tttttgattg aatgcttaat gtcattgttt tgttattatt 258780

attattatta ttattattat tattattata ctttgttatg gggtacatgt gcacaacatg 258840

caggtttgtt acataggcat acatgtgcca tgttggtttg ctgcacccat aaaagttaat 258900

tcaagatgga ttaaagactt aaatgttaga cctaaaacca taaaaaccct agaagaaaac 258960

ctaggcaata ccattcagga cataggcatg agcaaagact tcatgactaa acacaaaag 259020

caatggcaac aaaagcaaaa attgacaaat gggatctaata taaactaaag accttctgca 259080

cagcgaaaga aactaccatc agactgaaca ggcaacctac agaatgggag aaaatttttg 259140

caatccatcc gtctgacaaa gggctaataat ccagaatcta caaagaactt caacaaattt 259200

acaagaagaa aaccaaaaca ccccatcaaa aagtgggcaa aggatatgaa cagacacttc 259260

tccaaagaag acatttatgc agccaacaga cacatgaaaa aatcttcac atcactggcc 259320

atcagagaaa tgcaaatcaa aaccacaatg ggataccttc tcacgccagt taaaagggtg 259380

atcattaaaa agtcaggaag caacagatgc tggagaggat gtggaaaact aggaacactt 259440

ttatactgtt ggtgggagtg taaattagtt caaccattgt ggaagacagt gtggcaattt 259500

ctcaaggatc tagaactgga aataccattt gaccagcaa tccattact gggatatatac 259560

ccaaaggatg ataatcatg ctgtataaaa gatacatgca cacatatgtt tactgcagca 259620

ctattcaca tagcaaagac ttggaaccaa ccaaatgtt catcaatgat agactggata 259680

aagaaaaatg ggcacatata caccatggaa tactacacag tcataaaaaa ggatgagttc 259740

acatcctttg caggtacatg gttggagctg gaaacatca ttctgagcaa actgtcaca 259800

ggacagaaaa ccaaacacca catattctca ctcaaagggt ggaaatgaac aatgagaaca 259860

tttggacaca ggtgggggaa catcacacac tggggcctta taatttctt cttcatttag 259920

gattaaagtc atttttgaag atcatttgcc tattctttaa aaattgttt atttagtatg 259980

tctttgcaca aggttaattc ggtgggtttt cttttcttga gatggagtct cactctgtca 260040

cccaggctgg agtgaagtgg tgtgatcata gcttatttta acctcgaact cctgggttca 260100

atcagttctg cctcagcctc ctgagtagct aggactatag gcacatacca ctacaccac 260160

taatttttta attttttga gagatggggg tcttgctttg ttgccaggc tggctcaca 260220

ctcatggcct caagtgatat gccttggcct cccaaagcac tgggttttct taatcatgtt 260280

aacaagtatt gttttgtttt gttttcttcc tttccttgtt gtttgtctgc tgccaccca 260340

acttgaaaag aaactgtcaa ctgctaatag ttagttacac tttggttaga gggcacggtt 260400

ttctcttcac accgccatc cattaaaaaa aacagctaa gtcccctagc ctttgttcaa 260460

gaataatata aagtgtcagg gactgtggac agcacctggt ccatagcaca tggcgcagt 260520

gagcagtggg ggtcctccat ttcaggacag atagctgctg actgccttc actctcctac 260580

ctggagctct ctgaagaaga ctgtcctttt cttcaaaga ctctctccc tccaaatttc 260640

ccctcactcc aactttccc tcactcttca gttgtcctc ttcctcctt cttagtcca 260700

aacccaagc caactttggg aaattgcatg tgattgcatt tggttgttat ttctgcttg 260760

ttgtgagttg tgcgtaaaaa aggatctcca gcgagagaac agagaataaa gcaaattaat 260820

acttctgtat ataagagctg cttgaaatcc tacttttata tactgtctgg gaagataatt 260880

ttctccaag ggggaagcta ctaggtggcg aatgaggaag ccaactttat cctgctcagc 260940

ccatctgaag agcaaaacag tcacagtcgc gttaaagtga tatgtggcag ccaacaatgc 261000

ctccaagctc ctctgacact gtcaaatgta ggttagact taatatcaag ttcatctag 261060

ttttaaaaac tggaatttag taaaattatt ttcaagctt ctaaaccaca atttcaggag 261120

cagtaccagt ttaacaactt tttttccat aagtatttgg ggtacaggtg gtatttggtt 261180

acatgagtc tttctttagt ggtgatttgi gagatttgg tgcacccatc acccgagcag 261240

tatacgtga accctgtttg tagtctttta tcccttgccc cctcccactc ttctccctaa 261300

gtccccaag tccattglat cttttttatg cctttgtgc ctcatagctt agctccaag 261360

tatcagttag agcatacaat gtttgccttt ccattcctga gttacttcac ttggaataat 261420

agtctggtca ctgcaaatac cattaattca ttccatttta tgtctgagta gtattccatc 261480

atataatat atagattata tatgtatata tgtgtgata tatagatata tatgtatata 261540

tgtgtatata tagatatata tgtatatatg tatatttata gatatatatg tgtatatatg 261600

tatatatatc acagtttctt tatccactcg ttgattgatg ggcatgtgaa ttggttcac 261660

aatttggcaa ttgtgaatgg tactgctata aacacgtacg tgcaagtatc ttttttgaat 261720

aatgacttct tttcttctgg gtagatcact agtgtgattg ctggatcaaa tggtagttct 261780

acttttagtt cttagggaat ctccacactg tttccacag tgactatact agtttacatt 261840

cccaccagca gtgcagaaac gtccctgat caccgcatgc atgccaacat ctatTTTTTg 261900

atTTTTTca ttatggccat tcttcagga gtaagatggt atcacattgt ggTTTTgatt 261960

ttcatttccc tgatcattag tgatgttgag cattttttca tgtgtttgtt acccatttgt 262020

gtatcttctt ttgagatttg tctattcatg tccttagcct actttttaat gagattgttt 262080

ttctcttact gatttgttg agttgttgt agattttgaa tattagtcct ttgtcagatg 262140

tatagattgt taagatttct tccactctc tgggttgttt gtttactcta ttgactgttc 262200

cttttgctac ggaaagtgt ttagtttaat taggtcccag ctatttatca tttttttta 262260

tcttttttt tttttttgc atttctttt gggttcttgg ttatgaaac ctgcctaag 262320

cagacatctg gaagggtttt tccaatgtta tcttctagaa tttttataat ttcagttctt 262380

aggtttaagt tcttaattca tcttgatttg atttttgtat aaggtgagag atgaggatcc 262440

agtttcattc tctacatgt gtctagccaa ttatcccaac accatttgtt gaaaagggtg 262500

tccttttgc actttatgtt ttgttttgc ttgtcgaaga tcagttggct atatgtattt 262560

gggtttattt ctgagtttct ctatttgtt ccatttgtca tctctgtgcc tatttttata 262620

ccagtacat gctattttgg tgactatggc ttatactgt agtttgaaat caggtagtgt 262680

gattctcca gatttgttct tttgcttag tcttgcttg actatgtggg ctctttttc 262740

attccatag aattttagaa ttgtttttt ctaattctat gaagaatgat gatagtattt 262800

tgatggggat tgattgaatt ttagattgc tttggcagt atggtcattt tcacaatatt 262860

gattctaacc atccatgagc atgggatgtg tttccatttg cttgtatcat ctgtggtttc 262920

tttcagcagc attttatagc tttccttgaa gaggtctttc gactccttgg ttagggatat 262980

tcctaggttt ttgtttttt gtttttgtt ttttgtttt gtttttgtt ttgttttgt 263040

tttttcagc tactgtgaat ggagttgagt tcttgatttg attctccact tggtcactgt 263100

tgggtgatgg aatactact gatttgtgta cattaatctt gtatccggaa actttgctga 263160

attcttttat cagttctagg agctttctgg aggagtctt agggttttca aggtaaagga 263220

tcacatcgtc agcaaacagt gacagtttct tctctttac cgatttgaat gcccttatt 263280

tcattctttt gtctgattgc tctggctagg acttcagta ctatgttgaa aaggagtgg 263340

ggaagtgggc atccttgtct tgttcagtt ctcagaagga atgctttcaa ctctccatt 263400

cagtattatg ttggctgtga gactgtcata gatggcttat attacattaa ggtatgttcc 263460

ttgtatgctg attttgctga gatttttaat cataaaggga tgcaggagt ttgtgaatgc 263520

tctttcagca tctattgaga tgatcatgta atttttgtt ttaattctgc ttatgtgtgg 263580

tgtatcacat ttattgactt gcatatgtta aagcatccct gcatccctag tatgaaaccc 263640
 actttattgt ggtagattat ccttttgata tgttgttga tttggttact agtgttttgt 263700
 taaggatttt atcatctgtg ttcttttagga tatcggctcg tagttttcta ttttggttat 263760
 gtccctccct agttttggta ttagggtagat gctggctttg tagaatgaat tagggagggc 263820

 tcctttcttt atcttgtga atagtgtcaa agggttggta ccaattcttc ttgaaatgc 263880
 tagtagaatt ttgctgtaaa tccatctggt cctcgacttt tttgttagta attctttaat 263940
 tactatttga atcttgctgc ttgttattcg tctcttcagg gtatctaatt cttcttgatt 264000
 taagctagga ggtttgtatt ttcccaaaaa ttatccacc tcttttaggt tttctagttc 264060
 atgtgtgtaa aggtgttcat agtagctttg aataatcttt tgtatttcag tagtgtcagt 264120
 tgtaatatct tctgtttcat ttcttagtga ggttaaatgg atttctctc ttcttggtta 264180
 atcttgctaa tggctctatca attttattca tctattcaaa gaaccagctt ttgtttcat 264240

 ttatctcttg tatttgttg tttctttgt tcaatttct ttagttctgc tctgatcttg 264300
 gttatttctc ttcttctgct gggtttggat ttggtttctt cttgtgtctc tagttcttgg 264360
 aggtatgacc ttagaatgct agtttttgc cattcagtct tctgtagggg ttacggctc 264420
 tgaactttcc tcttagcgt gcccttgctg tatccagag gttttgtag gttgtgtgt 264480
 tattgtcatt cagtctgaag aattttttt gttttttga gacggagtct cattctgtca 264540
 ccaggctgga gtgcagtggc acgatcttgg ctactgcaa cctccgctc ctggattcaa 264600
 gcaattttcc tgtctcagtc tctgagtag ctgggactac aggtgcatgc taccacacca 264660

 agctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tgttgccag gatgtactcg 264720
 atctctgac ctigtatct gccacctcg gcctccaaa gtgctgggat tacaagtgtg 264780
 agccaccag ccggcccg tctgaagaat ttttaattt ccgtcttgat ttctttatt 264840
 gaccaaatgc tcattcagga gcaagttatt taatttccat ttatttgcatt ggtttaaaga 264900
 ttcttttag agttgattc cagttttatt ccacgttgt ctgagagagt gctcgatata 264960
 atttcaattt tcttaattt gttgagtctt gttttatgac ctatcacatg gtctatctta 265020
 gggaaagctc catgcgctgt tgaatagaat gtgtattctg tggttgttg atgaaatggc 265080

 ctgtatatat ctgttaagtc catttgttcc aaagtatagt ttaaaccat tgatcctttg 265140
 ttggctttct gtcttgatga cctgtccagt gcagacagtg gagtactgaa gtccccact 265200
 attatttgtt tgctgtctgt ctcatTTTT aggtctaatt gtgttataaa tgtgggagct 265260
 ccattgttag gtgatatgt tacaattgtg atattttctt gttggacaag gccttttacc 265320
 attatataat gtccctcttt gtctctttta aatgctgggt ctttaaagtt tgttttgtct 265380
 gatataagaa taactatccc tgctcacttt tgggtgtctat ttgcatgaaa cgccttttcc 265440

caccccttta agtttatgtg aggccttatg tgtaggtga gtctcctaag gcagcagatg 265500

gttgggtgagt tcttatccat tctgctgttc tgtatctttt aaatggagca tttaggtcat 265560

ttgcagtcaa tgttgaaatg tgaggtacca ttgcattcat catgctctgt gctgcctgta 265620

tactttgggt tttttgtttt tggtttttaa ctgtatcttt tgttttataa gtcctgtgtg 265680

atttgtgctt taaaaaagt atcttttgat gtttccagga tatgtttcaa tatttagagc 265740

tccttttagc aatttttgta gtgggtggctt ggtaacggcg aattctctca gcatttgttt 265800

gtctgaaaat gactgtatct ttccttccia tataatgctt agttttgcta gatacaaatt 265860

cttggtgat aattgttttg tttgaggagg cttaaagatag ggccccaatc ctttctagct 265920

tgtaattctt ctgctgggaa atctgctgtt aatctgatag gttttccctt ataggttacc 265980

tcgtgcttct gtctcacagc tcttaagatt ctatcttcg tcttaacttt tgataacctg 266040

atgacaatgt gccaggcaa tgattgtgat gaatttccca ggtattcttt gtgcttctta 266100

tatttggatg tctaggctg tagcaaggcc aggaagttt tccttaatta tcccccaaa 266160

tatgttttcc aagcttttag aattctcttc ttcctcagga tcaccaattt atcttaggtt 266220

tggctgttta atataatccg agacttcttg gaggtttgt tcaatttttc ttattctttg 266280

ttctttgtct ttgtgaatt gtattaattc gaagacgttg tcttcaagct ctgaatttct 266340

ttcttctatt tgttcaagtc tattgctgag actttccaga gcatttcgca tttctttaag 266400

tgtatccaaa gtttcttgaa gcttttactg ttttttccct taagctatct atttcttga 266460

gtatttctcc cttcacttct tatactgttt ttggatttc cttgcattgg gctttggctt 266520

tctatgggtc ctccctgact agcttaataa ctaacctcct gggttctttt tcaggtaaat 266580

cagggttttc ttcttggtt gaatccattg ctagtgtact aatgtgattt ttgggggatg 266640

ttaaagaact tgattttgtc atattaccag ggctggtttt ctgatttctt ctcatttgga 266700

taggtctctg caaagggaag gtctagggtc gaaggctgtt gttcagattc ttttgtccca 266760

taggggtgtc ccttgatgta gtactctccc ccttttcccta tggatatggc ttcctgtgag 266820

ccgaactgct gtgattgtg tctctcttct gggtctagcc acccagttag tctccccagc 266880

tctgggctgg tactgggggt tgtctcacag agtctgtga tgtgaacat ctacaggtct 266940

ctcacctgtg gataccagca ccagttccaa taggggaggt ggtggagggt gaggtgcaat 267000

ggactccgtg aagtttctta gctttgggtg ttaatactc tattttgtgc tagttggcct 267060

tctgccaaga gggtggcagtt tccagagagc atcagctgta atagtatgga gaggaactgg 267120

tgggtggacag ggctctagaa tgaccaagat tatatgcct ttgtcttcag ctaccagagt 267180

aggtaggga agaccatcag gtggggacag ggctagggtg ggttgagttc agactgtcct 267240
 tgggcaggtc ttgctgaagc tactgtgggg aatggggatg ggattctcag gtgcctggag 267300
 ctgtgtacct aggaggatta tggctgcctc tactgggtca tgaaggttgt caaggaagtg 267360
 ggggaaagcc agcagtcaca gaccttacc agtccccacg caaaccaaag gaccagtctc 267420
 actcccaccg tgacccccat gctagccctg agtctttcca ggccatgggc gagatgggct 267480
 tgaaaacttg cccagagcta cctgcctccc aactgtgaaa gaaaacgact tggctcttcc 267540
 cccagttgtg gaatctgcac accagatttg caccctcccc caagttctgg ccaggaggct 267600

 tcttgccct tcaaattgtt acaaagttca gcaagagagg cttcttctg tgcaatttta 267660
 cccctgctc ctcttgccac cctccctatg gatccctgtg gtgccaggcc agaatgggct 267720
 gctcgaggac ccagcaact cccagggcct ttctgctgct tcctctacc ctgtatttcg 267780
 ctgagctctg taaattgact cagctctagg taaggttga aacttctccc acaaacacac 267840
 cttcagttcc tccagtgggg gtatatattc agcagaggag ggtctccgtt tcacaattcc 267900
 acagttgagg cactcacagt atttgggggt tctccgggt cctgcagggg cagtctgctt 267960
 ccttcagagg gtctttgggt cctctcagga ttgcgggttt gttctttag tcaatatgaa 268020

 gcttaaattc acatcacgag ctctgcagtc ttctctgtcc ggagttgcaa tctagtcctg 268080
 cctccaacc gccatgatga tccagcctac aacttcttaa ttaattaatt cttattgctg 268140
 gtcatagtc tgcagaagt ttagttagta ttatattta gatgtactac ttgacaca 268200
 tagttaaat atcttagctc ttcaaacatt cgtcatgaaa catgattgca ctcttctgaa 268260
 gtgacagtat tcatcatatc ctccccacat cctcctgaac taggctctcg ggagttcata 268320
 gcaagtgctc acttctaata tatagtctg ctagaactga tcagggaatc taacaatatg 268380
 gaaagccacc ttctcagctc tacatctaac ttattttctc tacagtagtg gttctcaaca 268440

 tggattatgc ttgcaagca cctggggaac tttaaaaaa atctcaatac ccaggtgca 268500
 tctcaggttg attcaaact ctggaagcag accaaggcat tagtacttt taagtctct 268560
 ccttcgttc caatgtgcag ttccagttgg gaattgcttt tagcgcagtc caggttacta 268620
 atttctgagt gttgattaag ggaacatccg agctcatcat ttctcttggt ggaattttt 268680
 gagaagcaag agagattggg gaacaaaata gctactgttt ttgctagtg caaagagctt 268740
 agcttaaat cacacagacc tatgttttaa tcccatcttt gctactacag gaatgtaaag 268800
 atgggaaact cacttatctc ccctgcagtt tcacccattt ctaaattgaa ataacatcca 268860

 ccttctggag tcagtattaa atgagatcat atgtgcaaag tgttcaacat gatgtagtat 268920
 gtaacatgat aggacatagt aataataact aaagatatca ctacaaatca aatccttat 268980
 tttcaaaatt aagtctccaa agaggaaatg aaaatgaatc ccaaactgtg tgcctagatt 269040

tttagatgcc aagcagcatt aatgctaata ttcttcagc attatcacta agagaaatga 269100
 gtgttccaac ttaactcatt gttcttagtg ataattcatt tagggacaaa attaggctct 269160
 cctgttaatt gccacattcc ttccagaggt gctataaatg gatgttgaac tatactatct 269220
 ttagatttaa tctttaaaaa tcataagaaa gcaataaata ttactagttc agaaatgatt 269280

 ttctgttccct ggcttatcag agaagacctg agagtctatc atagtcattt gttgtcttca 269340
 tagtgaaacg aaaaagtaag attctaataag gatttttaga cttagtgaga aagggtgttca 269400
 ttttaagatt atggtagttc ctctcagatt tggaaagcct taagataaca ctaaggagtt 269460
 ggactttagg aatgctgagt gtcttcagcc acaatggcac tatagtacta gatgggacag 269520
 gatgtgatta aggagaaact aagcagccag ccacaatgta gttcttcttg cctccaaaag 269580
 aggagttact cactttctca cactcactgt gatacttcc atttgctaag aaaagtggtc 269640
 tgtgtcattc ttgtgacta cttttaagtt ctgatatatt agattcattt actctgtatt 269700

 aatagcattc aaatatttag taaagttaat atacttctca cactttttcc aaattaaccc 269760
 accagctgtg tctgtgtctt aacgtatct tacaacactg cagtcaaagt gtcagccagg 269820
 gctgtggtct catctgaagg ctggataggg aaaaattggc tcccatgttc acttacatgg 269880
 ttgttgccag gattcatttc ctcaaggggt ttgattctga gggcctctgc ttcttgctaa 269940
 gtgttgccca gaggccatgc ttagttcttt gctgtgtggt tctcaccaaa cagcaactta 270000
 ctatcaaaa ccagcaggag ggtgagtcg ctagttaaaa agaagtctca atcttttgta 270060
 acctaatcat agaactgaca tgcgtccat gctaccatatt tcttttgatt agaagcaagt 270120

 tactcaaggg aaggaaacac ataaggctgt gaatgagaga agacaggaat tgctggaggc 270180
 cactttaggg gcgtctgcc acagcactta acagcacatt cccctagcca taaaatttaa 270240
 aaaagcagga aagagagaag gaggtgacg ggtaaaatac agaaaggagg aagggtgaaag 270300
 ggaagaaagg aagggaaga aagacattta aaaagacaag aacaaaacag ctctgctgca 270360
 ctacatctat gtagtagtgt agtggagagt tccatgtgca gacacacact tcatcacatt 270420
 agcaccacac ccataaatct cctatttctt atttacaatg agaagattat aaggactttc 270480
 tatgcatctg gagttaaaag gaagcaataa atctaagaac actaagttta agtaagcaaa 270540

 atgtgtttca aattagttat ttttctttt taagttttt gttgtttgt ttcagctgac 270600
 aaagtttttt atttctttt gtttcaagtt ttcaagttga gtttataatt ctgtctatta 270660
 tgtaacaggt ctattataca ggcaatatag gaacctgatt ggcatctgta tttgggtttc 270720
 tattgttgtt tcaactcaaa tgccaaaatt atgtttttgt tctgtacgtt attgttcata 270780
 gttatatatg ccccttaatt gtaaaagtga agctgtaaaa ttgtaaacta ctttgtacct 270840
 tatctatcca ggcatctctac taaggaaatc aagacccaaa tggcttgga agatcaacat 270900

taaatagcgt cagagccaga ccgagagtat acatctctca attgctaata tagtgcat 270960

 gcttttctta tttctgtgca aatgaacagt tagaatgtga aatagtctcc tcagatctgc 271020
 cagcattaaa acagttgtgg ttttaagtatt tagttttaat aattactaac tttgtagaag 271080
 aacctaaaat agtgtttgtt ttcagtgcct cagctaataag taaaaaggag tattttcagt 271140
 actttactgt atgagagggtg cttgcctaac aaaatacaca tctttttcac tgtactcatt 271200
 tgtaacagat aatgtgggct ccgacacctc agtgttctga gaggggttgg taaacgtga 271260
 ccacatagag agagctgccc atctgccctc agtaccaagg cacatcccat ccatgcccta 271320
 aaactcttgt aaatttctcc attcgtacag gaaaatgagt atttcttaca acaatatgac 271380

 cgtggaatth gattacaaaa acattcctgc tatccccaac atgtgctccc agggctaaag 271440
 acataatctg caactcagga tttctgaag attcacttgt ttatactatt gagggcaaca 271500
 gtgtttttta aacaaggatg cggttcccag tctataactt tcttcttacc ctgcttattt 271560
 ttcttttttt attattatc ttttaagttct gaggtacatg tgcagaacgt gcacatgtta 271620
 cataggtcta catgtgcat ggtggtttgc tgcaccatc aaccggcat ctacattagg 271680
 tatttctcct aatgttatcc ctcccctagc cccacagccc ctcaacaggc cccagtgtgt 271740
 aaagtcccc tccctgtgta gatgtgttct cattgttcaa ctcccactta taagtgagaa 271800

 catgcagtgt ttggttgtct gttcttgtgt tctgttctg agaatgatgg ttgacagctt 271860
 catccatgic ccigcaaagg acgtgaacac atcctttttt atggctgcat agtattccat 271920
 agtgtatatg tgccacattt tctttatcca gtgtatcatt gatgggcatc tgggttggtt 271980
 ccaaactttt gctattgtga acagtgccac aataaacata catgtgcacg tgtctttata 272040
 ttagaatgat ttataatcct ttggatatat acccagtaat gggattgctg ggtcaaatgg 272100
 tatttctagt tctagatcct tgaggaatcg ccacactgtc ttccacaatg gttgaactaa 272160
 tttacactcc cacaacagt gtaaaagcgt tctattttct ccacatctc tccagcatct 272220

 gttgtttcct gactttttta tgatgccat tctaactgat gtgagatgg atctcactgt 272280
 ggttttgatt tgcatttctc tgatgaccag tgatgatgag cattttttca tgtgtctgtt 272340
 ggctgcataa atgtcttctt tggagaagtg tctgttcata tctttgccc actttttgat 272400
 ggggttggtt ttttttttt tttccttgta aatttgttga agttctttgt agattctgga 272460
 tattagccct ttgtcagatg aatagattgc aataattttc tccattctg taggttgcc 272520
 gttcactctg atgatagttt cttttgctat gcagaatctc tttagtttaa ttagatccta 272580
 tttgtcaatt ttggcttttg atgccattgc ttttggtgtt tgtcatgaag tctttgcca 272640

tgcctatgtc ctgaatggta ttgcctaggt tttcttctag ggtttttatg gtttttaggtc 272700
 taacatttaa gtctttaatc catcttagat taatttttgt atatggtgta aggaagggat 272760
 ccagtttcag ctttctgcat atggctagcc agttttccca acaccattta ttaaacaggg 272820
 aatcctttcc ccattgcttg tttgtcagg tttgtcagat ggtttgtcag gtttgcaga 272880
 tggttgtgga tgtgtgatgt tatttctgag gccctgttc tgttcattg gtctatatat 272940
 cttatttggg accagtacca tgttgtcttt gttactgtag cttttagta tagtttgaag 273000
 tcagagacac aatagaaaaa gaaaatttta ggccaatata tctgatgaac atcaatgcaa 273060

 aaatcctcaa tacaatactg gcaaactgaa tccagcagca catcaaaaag tttatccacc 273120
 ctgatcaagt cagcttcata gctgggatgc agggctggtt caacatacac aaatcagtaa 273180
 acgtagtcca tcacataaac cgaaccaatg atgaaaccac atgattatct cagtagatgc 273240
 aggaaagggc ttcaacaata ttcaacagcc tttcatgcta aaaactctca ataaactagg 273300
 tattgatgaa acatatctca aaataataag agctattcat gacaaacca cagccaaaat 273360
 catactgaat gggcaaaaac tggaacatt ccttttgaaa accagcagaa gacaaggatg 273420
 cctctctca ccactccttt tcaacatagt attcgaagct ttggccaggg caatcagacg 273480

 agaaataaat aaagggtatt caattaggaa aagaggaact caaatgtcc ctgtttgcag 273540
 atggcatgat tgtatattta gaaaaccca tcatgtcagc ccaaatctc ctttaagctga 273600
 taagcaactt cagcaaagtc tcaggatatg atatcaatgt gcaaaaatca caagcatcc 273660
 tatagccag tgacagacaa acagagagcc aagtcacgag caaactccca ttcacaattg 273720
 ctacaaagag aataaaatgc ctaggaatcc aacttacaaa ggatgtgaag gacctcttca 273780
 aggagaacta caaaccactg ctcaaggaaa taagagagga cacaacaca tggaaaaata 273840
 tcctcatgga taggaagaat caatatcatg aaaatggcca tattgcccaa agtaatttat 273900

 agactcaacg ctatcccat caaactagca ttgactttct tcacagaatt ggaaaagaac 273960
 tactttagat ttcatatgga accaaaactg agcctgcata gccaagacaa tcctaagcaa 274020
 aaagaacaaa gctggaggca tcacgtacc tgaccagct ttttttcta cataggatcc 274080
 ccacatccct gcctttgtta gaatggaaac tagacaagga ccaacttta tcaacttgtt 274140
 catttctcta ttctagaac agagcctggg acaaaatttg tgtttaataa tgtttgtga 274200
 atgaatctga atgatggatt tgtttagaag gtttgaaca ttccatccct tatgagtttg 274260
 ttgctagtgg aaaaaagagg catgtttttg gttcataaca tcaggtatgt aacctggaat 274320

 ttggaatcat gagttttcat gcatttgctt catattattt atttttaagt gatctttcaa 274380
 agtattgata aagatacttt aagattgaga gcctccctga taccaggaa tgaaagtttt 274440
 agattaagtt tacaatctga ttgaaggcta atcatataag gagaaaaaaa ataaggaaaa 274500

gaacagaaat ttggaaagaa atctccaaaa tggccatgaa catcagaaca ctgagaatcg 274560
 atataataac atgtgttttg cttcatacct gtctgttgta catctatagc agcagatttc 274620
 atagatgcag aggaattttg gctaaaatcc taacacataa aaggcattct gcacttactt 274680
 ctcaaattag aattaatata tgtgtatgia taagttgttt agaattggca tctatttaat 274740

 gagtttactg gctgaatctt ttaaaagaat gcaaacatac gtgactttta tcaaaaatct 274800
 atgaaaagaa aaatggccct gtagtgcac ctgtggttcc cactctacat ccccccacgtc 274860
 cacctgatgt cagcacaacc atctgtggca tccattggcc actatgccag tcagggtcac 274920
 actcagggtc ctgcctcgcc aaagaccctc agctcatgtg caggtagagc ctagaagtgc 274980
 atggagggtga acatctctga ggcacccttc aaccagtggg tactgggagt gatagataaa 275040
 tgcctagcc tctcatcttt ctacacaaca atgctggtgc atattctaca cagtagctca 275100
 gtaacacacg catattagtt gtctccctt tccttccac cctccccatt cctcactgc 275160

 tacatctgga agccagatga actgcctata tccaaattct aatctctagc tctcgtttct 275220
 taaacaggtc ctacaaaatg cttgaataa aaggcaaaat ggtttgtatc tggaatcaaa 275280
 ggctgacaat ggcaagcaac aagctctaaa actgacacag gaaaaatgct tttctggaag 275340
 acattggcat cactcctag acacggaata tgctggcttc atcccagtag tttcttcaca 275400
 cacttttaaa tacgtgtctc attaggatca catatgacc acctgatttc atgccttgcc 275460
 ttttctttt attctgcaga ctcttctaag gagcctaaat tcaccaagtg tcgttcacct 275520
 gagcgagaga ctttttcatg ccactggaca gatgcggttc atcatggttc aaagagccta 275580

 ggaccatac agctgttcta taccagaagg tctgcccctc atgcctttcc aattttcctc 275640
 tccatggata tactactaa agtacactga atcacatata gtgtgggaat agaagtgatt 275700
 tgttgtgatt tatgtaatct atgaatatc attcactcat ttactgaaaa aaatattaat 275760
 taagcctatc ctatgtctg agtactattt taggccctgg agatatagca gtgattacaa 275820
 aagacaaaat ccctggctc atggagattt cttccaatg caggagaca ggcaataaaa 275880
 attgaataaa atgtcaacta gtaatatagg ttattaagaa aaataaagcc agaaagcagc 275940
 atatcagcag tgtttgggag tttgtgtgtg tgcattgagaa tgtatgagag tgtgtcaaag 276000

 tatgagttag agtgtgtatg ggtacacgtg ggcatgtgcc tgtggatgag agtgtgtata 276060
 agaggcttga gtgatattga aatgggtgat cctaggagc ctctctattg tgggttccta 276120
 caccagagac ataagtgaat tggaacaggt cacgtgaata tctgggggaa aggctatcca 276180
 ggcagaggaa attgcaagta caaagtcctt gaggcagtct tggcctattc aaggaatgaa 276240
 aaaggccagc actgaaggca caagattgaa agtgaggaga gtgatatggg aagagatcag 276300
 agagttactt agggactgac tatgccaac ctctagaca agggcaaggc tttaaatttt 276360

actttatttg tggtagaaag ctataggtgt tttgaaaag atgcatgttt taaaagatgt 276420

agcttggttt ctaaccagat aatacactcc ttctcttaaa tatattcagt aaaagactgt 276480

agtacttttt catttttacc agtgatcctc taaaataaca gaggcagggt gaaacaaaca 276540

cctctcaata taggtaccac ccaagttgtt tatttcttcc ccttcacctg gcattatfff 276600

tgtttttggt ttactcttac tctgtatatt ttacctttt atacatttta ggcttaaaaca 276660

cttcattatc tcttcttttc cacccaaccc ccagagaatg cctaagccaa gatgcaggct 276720

tagtgaggac cctttatcct tggctcaagg tgttcgttag tcggaggatg atattgtcta 276780

tcccacggaa gagctgggaa aggggaaggaa gatgcagcca acagttaagg gtatgaactc 276840

aggccaaca aacctgcact tcagtgact tctgcacttt ctctcttttt tttttttgag 276900

acggagtctc gctctgtcgc ccgggctgga gtgcagtggc cggatctcag ctcaactgcaa 276960

gctccgcctc ccgggtttac gccattctcc tgcctcagcc tctgtgttag ctgggactac 277020

aggcgcccg caccctcgcc ggctagtfff ttgtgttttt tagtagagac ggggtttcac 277080

cgtgttagcc aggatggctt tgatctcctg acctcgtgat ccgcccgtct cggcctccca 277140

aagtgtctggg attacaggct tgagccacgg cgcccggcca aggaatactc gggaaattag 277200

ccagtttgtg tacaactcag cctcctcatt tgcagaaagg agataacgga cttgcctcgt 277260

ggcttcttgt gaggatcgta tgagataacc catgaaaaat acttggcaga gtacttgaca 277320

cataataagt actcagcaaa ttgtagctga tattcttatt atcggtagta tagtgataat 277380

ttaaaaaata ttatgatata gcaatccagt tcttgacta taaagatgac tataagtggg 277440

ataagacat ttataccaat aaattgttat aattattggg ataagacat tttaatgcag 277500

agctgctgct taatttgcag ataaaaaat acttggagtt agcaaccaag tggaccttcc 277560

ccacctttca gtgtaagaga ggtctcttgg atgaagtga gtgaagatga aatgtttggg 277620

caccaattat actatatttt tcttaaggc tgacaccaca aagaggttgg ggcctgtaaa 277680

caaagttgat ttctataaac acattcggac atgaagttag tatgtttgat gacacttttg 277740

aatgtgtgg aatcggtatg ttatttgtgc aggcacaatt agccaaactg taaagaaaat 277800

tagcagaata acctcttaag ctgggcccac ttatgaaaa taattttttg ctacctcagt 277860

atttaccaaa tttgaatata agcaaaaaga gaaatcgaaa ggaatgaagc cttgataaat 277920

atatgtccct tgcctcctc aatcagctc acataactgt ttccacagc atcttatgca 277980

cacccagtc atttcagcat ccctggttca aatccagcat ctacactacc aaggatgctg 278040

ctgaaagtgt gactgggtag agggaaaatt tcagacatat tcagaaagat gtcttagatt 278100

ttacctgat agtgtttgga atcccaggag agtaagtaca attcatgat taagtgccaa 278160
 cccaaactta caaaattaga tatttgtgtt ttttctataa aatataacta ttttgaatat 278220
 cttagccaaa ctactatgag cccacagccc agtttatcga agaagggtaa aactgaggga 278280
 ttaggagtat caggattgga ctggactgat tagtgtacag atatatattga cttctcattg 278340
 cccacttcac aaagaagaca atacaaatgc actttctgac tcttgtcatt gtttcttaga 278400
 actcagttgc caggcaactc ctgaaactat agaacaatgc ttcgcatccc tgacacataa 278460
 ataaaactgt ggattttattc caaaaccaga gtcagtggga ggtgcagttg tttcagtttg 278520

ctggcctggc ctgtctaaag cacaatggaa tgtgaacatg tcaggctgtc aacacgacat 278580
 ttcaggcaca gccctacagg cagttgtgtg ttttgctgg ctcgtctcct tgccaggtag 278640
 ctggcagaag aggcagcctc cacatgttaa agcagctgat tcaaaacagt ccttgccatc 278700
 ctgtgatggc gatagtacca aactcagcct ctgagcttgc aggggactcg ggatgaatgc 278760
 acattacagg catggcaaaa ggaggctctg agaagcatgt tcgagctgct ctgctctcag 278820
 ctcttgcac gtaaaagctg tatttttaaa ggaactgggc atgtgaacac tcagtcctta 278880
 aagttgtatc cctcacctct tccataccca ttcaacccca cttcaaaaat taccctagtc 278940

ttaagagaaa ttttattttc tatacaaggt tgtgtggaaa atcagtaggg agaaaggga 279000
 ttattacttt catttttctt aaacaaaagt attgaattta aagccaaaaa catgtgagct 279060
 ttctgtcatg aaaaacagctg cccttaaaaa cataaatgag gttttatttt tattattttt 279120
 tccagttggt tgcctttaga tgaaaaacat ttcttctgct ctttattctt atttttaatg 279180
 atagtctctt tctatggttc tcaccccttc catttcacaa gatagtctgg cagcaaacct 279240
 aaagcactta acttttggga gtaagagcaa agggtagctt ccatgaattg atttgggtct 279300
 tctgtagaga cattcaacct agagaaggca agtgacacag tatctgtttt atgagctaat 279360

ttgggttctt gtctacattt aatagtttaa aatataagtt ataaatattt atttaaagcg 279420
 aaattcaaca ttggttcatg aagaagagg ttggaagcag tgttttgaac tagctgtttc 279480
 tgatccatca tgcttaaaat aaatgctttg ttgtctctgt ggagttcatg gatttgggat 279540
 aatctaaaca gggtttttta cacagtcctc atggggacca aggtactgac atgcactgtt 279600
 gagaaattct gtgaatcatg aaagagttaa tatttttaga atccagacct gttgagcact 279660
 atctacatct ttgggacgtc ttaatacttt gagttttcta actttcatac tatcacttat 279720
 gctaagtaca ttgatatcc cttctattat gtgaaagctt cattttctgg gcaatcttct 279780

tacaactact ctttttaatg cactcttact tagtttgaaa gtaaatgtca aattaagcat 279840
 actatagttc aatgaaggac ccacctattc ctaatttttt taagcatttt tcttctgact 279900
 ctacatacac acatgcttac acacgcacaa acatacacac acacaccccc ttatcttttc 279960

ttctgccttt tgcccactta ctttttgcac cagagatgaa tctcattcaa gcacatgcc 280020
 gttgtttttt gttgttgttg ttgtttttga gatggagtct tgctttgtcg cccaggctgg 280080
 agtgcagtgg cagcatcttg actcactgcg acctttgcct cctgggttca agcaattctc 280140
 ctgcctcagc ctacctactg aatagctggg attgcaggag catgccatca catccagcta 280200

 atttttgtat ttttagtaca gacagggttt taccatgtta gccaggctgg tctcaaactg 280260
 ctaacctcat gatccacctg cctcagcctc ccaaagtgtt gggattacag gcatgaacca 280320
 ccgtaccag ccagcatatg caacttttaa gactctcaac caaagcagca attcactatc 280380
 tcagccctg gactctctgc catttaaatc ccaatttctt tccaacagct gaggagcagc 280440
 cgtctcaagt accccctgat actacacaag ttttctccta gtgccaagca gaccagcctg 280500
 agaaacagct ataagaagga aataggcatc tttctccagc ttgcatccc ttccttcag 280560
 gtctgcctt ctttacagcc tgcaatgtcc tcattgtcca ctgctgcca gcacccatcc 280620

 cacagaggga tggccccaaa cctccacagt ctggcctgtg agccacagga gcctctggct 280680
 gcacaggcca ttcctacctc atcttcaca accacagatt acgtggtttt atgtcccttt 280740
 gacttataaa ttatcttctc aattaatagg ctagtgaata acaggggata atgaactacc 280800
 tcaccaagt agcaattcta atttaagaaa actttctgt cattccattg ctttttgctt 280860
 cccttaccac actcatgccc ataattctt acctcaatcc ctctgacctc tcagtctct 280920
 cccttcttg ccatattgcc atctattaaa cttttacca tcttcaaga atgctaaaaa 280980
 tacacctcca cttgaagcc ttccatgaag agccacagca atcattccct cttctgaact 281040

 ttttaaggacc cttagagca ctactaatga gcacttacc acattgcttt gtaataccat 281100
 tttttactct ttccttctga ggcaggagga attccttaga catctatgaa tccccatag 281160
 tgtctgtcat tatgtttcag acataacaa tttctattaa atatcaatgt aatgaatata 281220
 agaggcccaa aaaactactc agatgggaat ttgagtctta ttttagcctg aaattagggg 281280
 accacaactt acttatcttt atatctacac agtgttgggt ctggatgtaa tgcactctc 281340
 tgcccgagc acacatcaac ttgtctctc agtttcttc accataggct gggaaaacag 281400
 ccaggcttaa actttactg ttctctggga ctctctagt ttgggtgatt ctctgtactg 281460

 ttttaatgaa catttttaa atgtccctaa gtctcagaac cttcatctat aaaatgggca 281520
 taataaagta cctaccatag gaatcaattt atgaccagc atagcatata cattcaataa 281580
 acggaaggtt ttaccatagg cagaaacacc aaatggcctc ttagcagtct tcagacactg 281640
 atgatattgt ccaccaatgt gatatgtctt ggaaatgggt ttgctaaaac acctcttcac 281700
 aaaatatttg ttttccaatt tattgaatca gactatcaag caccttactt ggacttcagc 281760
 tacaacatga tttttggaac aattaatctt ttttaactc ccatcttagg aatattcaag 281820

gacagactca agaatggaaa gaatgccctg attatgtttc tgctggggaa aacagctgtt 281880

actttaattc atcatttacc tccgtctgga taccttattg tatcaagcta actagcaatg 281940

gtgatacagt ggatggaaag tggtttctctg ttgacgaaat aggtaaatca cagggtttttg 282000

tttcatttga catagtitta cactaaataa atggggaagc ctgcaaggtc caagtataat 282060

caagtaggaa gacttagtaa cagtgttcta tagatactg gagatctgtt ttacaggaga 282120

tgggatcagc tggatgaaca gagggaaaagg gcagggggaa cttaagttga cttaacata 282180

aagtaacctg gcagtaaatg atgtgaagaa aagaatagga acctgttgga gtcttttcct 282240

ttaggatatc ttgaagctg tgttgtgttc ttatgttcta ttgcaaaggg taaacttaat 282300

atattcttag gatttcttac ttccaaatta ttgatagga tgcttatatt cagattcact 282360

gaaatacgtt ggcctttgac ctctaccatt gctataatca aagcctagat tttctttatc 282420

acaaagcata atcattctgg aattttacat ttacaaaaca gccacagtca ctttaaagac 282480

atgtttataa gatctcagaa caaatactgg agacagttag ctgagtgaac taagtgaag 282540

atccaaagag aggatccttt gcccatcata tggacacaag gtggaaacaa aacaaataaa 282600

acaaacaact ataattagaa tattcatgtt tataccttaa tagtataaac agcaaaatag 282660

aaagaatcaa agaaggacat tgagtactg aaattggtgc ctcaaatct atccacaaaa 282720

gctaatttgt tgcttatagg aattcctcat tgcttctccc aaatgtgttg ttcttttatg 282780

tggttttcta ggcataagct gactggaaga gataggagta tgtggttaga agttacagat 282840

ggaaacaaat aaaaatcata aggtgactt taaggagaa gattaagaga cctgtatcaa 282900

gcagtaagaa taacccaatt gctttgcaaa gacaatttag tatgtgtcct taacatcagt 282960

ggtatagctg ttgagctgaa actaaatggg atagcagaat gggatagtag caagaatact 283020

gggttaaaac ccatgttcta actctgttct ctgccaatag catacgacca gtctactca 283080

tttacctggc tgactttcac tgaacacctg tcatgtgcca ggcaactgtc tgggtggtggt 283140

ggtggttata gaataaglac gatacagtcg aagaaggag tcaggcatgt tcacagataa 283200

ttgcagtga gtgtgagagg ttttagcctg gaaatatgtg gaatgcacag ctgcaaaggt 283260

ggccaaatgt gtgaatgatt gacaggcctg agggatgagg aagggtgca cagagatggt 283320

gacagtttag ttacctcga actggaattg gactctccct attttttaa aagtggctac 283380

ccacagtgtt caaaagcatg agtgagtgtt gccaggfact gcagtggact tgcctttcag 283440

taactactaa gticcagcag taacaaatag cacatgttca gggactcagg agcagttaga 283500

aagccctcct agtcagctgg agaaatcatc agtagttgtt cgtgccccaa aaaggaattt 283560

ggagtttaac tgcacaagg tacctttgag gatgtttaaa tagggaaatg acttgagaat 283620
 agtaacagct aacagtcaca aaagacttac cacgtgtcag gtataaaaac catcttttgc 283680
 aatcgcactt tacagataat gaaaccgagg cgcagggcac ttaaaggact agttcaagta 283740
 aaacagctag taggtagagc tgggatttga acctccagcc tccatgcttt tactcttgag 283800
 gctttgcagt accacttgtc tcattatcaa tgcctcagag aaattaatct tattgcaatg 283860
 tgaaacatag attggagtgg gacagactaa aggtagaaga ggtagaaga ctgagatcat 283920
 caaggtaaaa gattatgaca ggcagctaca actagcaca tagttgtggg agaaggtgct 283980

 gagagtgaag gaaaacaaag aactaaggta accctaatag atcttgagaa agttgtcaat 284040
 cattataagc ctcagcttcc tcataaaata tgtatgtatg gtactacctc acagggtgtg 284100
 tctttggatt taaagtactg tattagttag acatttgtca ttcatcattc tcattcagca 284160
 aatatttatt atgttctttt ctcaggccag tcagtgttct ccatactggg gatagaaact 284220
 gtcttcctg gtgggatcta atcccagcga gggcggaaag tgacaatgct atggagaaat 284280
 atagaaaagg agaataggag tgttgaagag gttgcagtgt tgagttttca ggattggcat 284340
 ccctgagtca gtggcatttg aataaagaag gattagagag gataataatg tgtgtgtctc 284400

 aggggaagggc atttcagcaa aggggcacag ccagaggaaa gatctcaaag tagaagcatg 284460
 cttttcctca ctcagtgaac agcaggcagg cgggtgggtg ggcacagagt gagcgaggag 284520
 actggtatga gaccaaagc cacagacaag acagtcaaat ctaccaacc attgtaatga 284580
 ctttgctttt cacttggagt gaggtaggaa gcctttggag ggttttagat gatgagtgat 284640
 gtgatcta atgtttagat aatcactgcg tcatttcact tgacgattgc atggagaata 284700
 gactggaggg ggacaaagac caaaggagta cagtggggag acaaatgcag caagaagaat 284760
 gaaaaaggat aatggctagg accaggttat agtgggtcag gcggtgagac atggttggat 284820

 tctgttatat cttgaaagta cagctgatgg aatatggatt agtgaggcaa aatgagcca 284880
 aggacagatt cattgttttt atcctgagca actagaggaa ttgagtcctc attaacagag 284940
 atgggaaaga ggaaggaga gcaggttttg gagaggaaga gcaaaggttt gtttggggat 285000
 atactaagtt tcagataatt ttaaaatata tcacaggaat tgtcaatata gcatgtagat 285060
 glatgttag aggtlaagga gaggtcatta ttatgcctgt aatggtgata ccaagccttt 285120
 tccaaaagga cttgtctca tctctctat tttcaaatg tagcgtaagt aataagtatt 285180
 aaaaaaatc ttccattaaa accagtttta tagtttggtc actttaagg gttgagcttt 285240

 gattatcagg attcctgaat ctccaacaaa tccagaaagt tgaggaatta ctgccattgt 285300
 atcgcatat gtagtttggc cattttgcat atccttccaa ttttaatttc aaaatgtagt 285360
 catgattcat caaattttga ctctccctgt ttttaaaaag gtggtgtcga cccagaggg 285420

caacagcatt ctctccacc ataaagcctg ttttcatgtg ggtgcacaca agagcttccc 285480
 tctttggcca ccagatttga cagtcagtaa gagctcctca ctgtgtgtat ctgtagagtt 285540
 atctccagtc aaccctaggg atgcacactt tgcaacactc taggtggcct tctgtatatg 285600
 acagaaaaac tagcaataat ttaccgggaa ccatctagaa tataaattta gacatagttt 285660

 ctggctttga aatccatatt tttcttcac agcctttgag aaattgtggt ctttgaggtc 285720
 ctaataagca gaatgcaaca aattttcctg ggactgtaga gtatatcagt agaacctgag 285780
 gaaaacagtg tttaagttg ttcatgtgac agttaagaaa aagacagaaa aactgaatc 285840
 gtcaccattt atgagactag cataatgcct tcttcttct tatgtcagaa gaaaacatca 285900
 catgtggcta ggaagaccac aaagctaggg agcgttagca gcgtgtgcag gaagatcgta 285960
 tgagaagatt gaagaagagt gaaaaaggat aatggctagg accaggttat agtggtgcaa 286020
 gcggtgagac atggttggat tctgttatat ctgaaagta cagctgacag aatacggatt 286080

 agtgaggcaa agatgagcct ttcggggaac aacacagaaa tgagataaat gaggtatctg 286140
 cccccaggcc atacatagtt gcaagaaaaa agatttctct acccctagtt ccacagcagc 286200
 ctcatgtctc aattccgtag gtttttctga ctctgttttt tcagtttcaa gcgaaaatga 286260
 attcatttgc caaaatccag atgcatttat gatatcagag caaaaagaaa tataaacat 286320
 ggcagatctt gaaaatatat tttggcagat tttttgtcc caaaggaatt tttgtaaggg 286380
 cttattttaa agttaaaaac aagtcacttt tgcgttaaaa aaagttactc tcttataaag 286440
 tgaaagttaa aataagaaaa atattggaag aaataagagt atgaacgac aaaaatatag 286500

 aaagtaattt ggtcttctga gaagaatgcc ttccattaat aataaattgt gtctgtctgt 286560
 gtactaatgc tcgtttgaat tgcacagtgc aaccagatcc acccattgcc ctcaactgga 286620
 ctttactgaa cgtcagttta actgggattc atgcagatat tcaagtgaga tgggaagcac 286680
 cacccaatgc agatattcag aaaggatgga tggttctgga gtatgaactt caatacaaag 286740
 aagtaaatga aactaatgg aaaatggtaa gatgtcacta caccttacac tttgactttt 286800
 ctttctattt catcaacctc tctctcattt atcattagac tttcttttga cctaatacca 286860
 catgttcatg ctgtatgcgc cataatttct tatttgagaa aacatgattt aatcggtaaa 286920

 atatcttgaa attctgttaa gacaggagat gcttatgtat atatggaggc ctgtggaagg 286980
 aaagggaaaac tatttctcca ttattcttgg aggtccagtt taactttaga gtaaaattat 287040
 agactggcca ctatctgtc tttggggatg tggataaaaa tggaaaagtt tgtgatcaaa 287100
 gtcaacagtg actatggcca aatattttcc catgatttca gttgtctgta ctcaaaagac 287160
 tcccattaaa acaaattcat acgtgtttac aggaaacaga ggaagggaat ttgtctctta 287220
 gaggtttcag aaggatgttt tgttacatac ctcagagaag aatcaagctg agattctcac 287280

gtaggcaatt agagagcatg gtactgggtta acctctgaat cctctcttc cttaccaagc 287340

atatggaact cagcacttcg ataaaattca catggcacat aacaagagga aaaacaggag 287400

tatcatgctg ctccaatat aactaattct aaatctgtct aaccacagcc acaggcacag 287460

ccaaaccaag cagtttctgg ccaticatca ggtgatgcc agcagcctgg cacagatcac 287520

tcccagaatt ttgagacacc aggacattca gtgaaccact gaaaaagatg ccaattttgt 287580

cattagaggg aagttaagtt tggagatact ttgagtagtt gcaatactgg actttggggc 287640

tctattttct gaatcatttt aatgtagata tctgttctgt aacttggtac aaataaaagt 287700

cctgggttaga tgctaagtca aacaagactg tctacatcca agctacaatc aaacattatt 287760

cagcaacagg tactgaaata actactatgc agaaggcact gtgctaaata cctgaggtgg 287820

cggttctcaa agtgggaacc acagaccctt gaggttcctt gagacccttt cagagagttc 287880

agtactattt tcacaatata ctaaaatgtt attttattca ctatgctgaa atttaattta 287940

atggcacaaa agcaatgctg gaaacactgc tggcacctta gcatgaagca aggcggtagg 288000

atcaaatttt actaatagtc attatattct tcatcatcat gcactgacag taaagaaggg 288060

ggaaaaagct agtttcatgt atgatgttct tgatgaagct gtaaaaattg ttaattttgc 288120

taaacctcaa cttttgagta catagcttat taatattctg tgtgacatat gggaattaca 288180

cattaagcat gtctgctgca tactgaggta ttgtatttgt cttgaagaaa agcgcttaaa 288240

tgactgagct gccagctgaa ctagtgtctt ttattgcttg gagcaccatt tttacttgga 288300

agacaactga taaactggca gatggttatt catatttgaa ttggcaaaca tttctcaaaa 288360

aagaatgagg tgagcttggt gcttcaagaa aaacaactga ctgtattttt tgccatggaa 288420

aaaatttgac ttttcaaagc aattcatttt gccttttttg aaaatttggg tctccaaccg 288480

tgagcttgat agtgttttaa tatttgaaga cttttcttga agagattcat ggtgatatta 288540

atgaaagtga ttttttagtt gtattgtgta ataaaatgta tgaaatttag aaaaatctac 288600

aagtcagtga accaataattt tccaaatgac taatatatta tgtaattaaa tcatgcatgg 288660

ggaaatgac cattaaaagt actagataga atggtgaatt tttttaatga tcaaaaaatt 288720

ttttgtatat ttattgtgta caactttttt tgaaatatgg atacattgta gaatggttct 288780

atcacagtaa gtaacatgca ttaccacaca caccattttt tgtgtgtatt gagaacactg 288840

aaaatctact cacttagaga ttttcaaat acaatacata ggcatctaact atagtcatta 288900

ttttgtacaa tagatttctt aaactcgttc ctactaactg aaaatttttag ttctttcgtc 288960

aatatctcct caactctcca ccttaccac aacctctgat aaccaccatt caactctcta 289020

cttctgagtt caactttttt agattctgca tataagtgag attatgtggt atttattttt 289080
ctgtctctgg atcatttttc ttaataataat atcctccagg ttcattccag ttgtcacaag 289140
cgacaggata tccttctttt ttttaaggctg atagcattcc attgtatata tatacaccac 289200
attttcttta tcaacttata cattaatgga acatagggtg attctatttc ttggctgtta 289260
taagtaatga acatgggagc ccagatattt ctcaacata ctgatttcat tttccttgga 289320
tatatactta gtagtggaat aatataatgg atcagggtgg agttctattt ttaatctttt 289380
gaggaagctt catatcattt ttcataagg gtataactaat ttactctcc accaatagt 289440

tgcaagggtt cccctttgtc cacattctca ccaacacttg ttatctcttc tttttttgaa 289500
aatagccatc ctaacatctt tgtgcactct atgccttctg tgagctgata gctcattgtg 289560
gtttaaattt acatttcctt gatgattaaa gatgtcaagc attttccata tacctgttgg 289620
ccatttctat atcttctttt taaaaaacta tattcaggtc ttttgctgtt tttttaattg 289680
ggttatttat tttcttgcta ttgaattggt ttagttcctt atatatttca gatattaaac 289740
gcttatcaga tgtattcaaa tattgtctcc cattccataa aatgtctctt cactctgttg 289800
attgtttcct tggcagtga gaagcctttt agtttcatgt aatccattt atctatttcc 289860

acttttgttg ccttgcccaa tggagtcata tccaaaaaat cattgcccaa accaatgtca 289920
tggagctttt actctatatt ttcttccaac agttgtacag tttcaggttt tacatttaag 289980
tctttaatca attttgagtt tatttttgta tatgatataa aataagggtg tgatttcatt 290040
cttctgcatg tggatgtcca attttccaa caacatttaa agacagaatc ctcccttac 290100
tgtatattct gagcaccttt gtgataaatc aatttactat gaatgtgtgg atttatttct 290160
gactacttta ttcttttaca ttggtttatg taatgttaat gccagtacca tgctgttttg 290220
attactatag ctttgtatta tgttttgagg ttggtagagt gatgatttca accttttct 290280

ttttgttcaa gattgcttg gctattcata gtctattgtg gttgcagaca aattttagaa 290340
ttgctttttc tatttctgtg aaaaatgaca taggaatttt gataaggatt gcattgagtc 290400
ttagatcgc tttaggtagt aggaacattt gaacaatatt agttcttcta atccatgaac 290460
atgggctatc ttttatttta tttgtgtgtt ctcatgttt tacagtttac agtgtacaga 290520
tctttcacct ccttgtttaa atttatttct gggtatttta ttttattttt atttttatag 290580
ctgttgtgaa tgggattttt ttatttcttt ctcatgtgt tccttattag tgtatagaaa 290640
tactactgat ttttatatgt tgactttgta tctgcagct ttactgaatt tgtttatctg 290700

ttctagcaat ttttgttga agtctttagg gttttctata tataaaatca tgtcatctgt 290760
aagcaaggac aatttaattt ttcttcttcc aattttggat gccttttatt tctctctctt 290820
gcttaattgc tctgaatagg attttgaatt gagtagagta gactagaata gaggagtac 290880

actgaataga agtggcaaga gtaggcatct ttgtcttggt ccttgtctta gaagaaaagc 290940

ttccacatt tcaactgttta ttctgatgtg agtttggtat acatggcctt tatttgtgtg 291000

aaatacattc ctctatatac taattgttaa gggtttttat catgaaagga tattgaattt 291060

tgacaagtgc ttcttctgta tctactgaga tggttccatg gttttgttct tggttctagt 291120

aatgtgatgt attatgttta tgtattttgtg tgtgatgaat catccttgca tccctgggat 291180

aaatcctact tgatcatgga gaatggctct tttaatgtgc ttttgagtta gtttcttggc 291240

atthttgtta agatthttac atctgtattt atcagagata ttagcccata atthttcttt 291300

cttgtagtgt cttttcatgg ttttggattt agggtaatgc tagcatcaag aaatagtttg 291360

aaagtatccc cttttcttcc atthtttggga aaagtthtga aaagattggg gttccagtga 291420

agcttccagt gaagctgtca ggtcctgggc ttgtctttga tgacagacat ttactactg 291480

attcaatctc ttactattt attggtttat ttagattttc ttttcttca agaaaatttt 291540

agtcggttgt ttgtgttagg aattgattca ttctcatgc atataatttt tcagaatggg 291600

ctcttatgaa catttgtatt tctatggat ttgttgtaat gtctcctcct tcatttctga 291660

ttttgttttt agtttgagcc ttctcttttt ttttttatga tttagtctag ctaaggattg 291720

gttgatttta tcttttcaga aaaacttgtt tcgttaatct ttctactgt tttaatgtgc 291780

taactcaaaa gcacattaaa aagatcattc tccatgatca agtaggattt atcccaggga 291840

tgcaaggatg gtcattaca cacaataca taaacgtaat aatcacatta ctagaaccaa 291900

gaacaaaacc atggaacat ctcaatattt tctactctct gtttcattta ttctgttct 291960

gatctttatt atttcttctn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 292020

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 292080

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 292140

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 292200

nnnnnnnnnn ttctgactgc ttgtgatgtg tatctcatta ctgttttttg atatgcctct 292260

ctctaattat tagtaatgtt gacctttttt ttcatacact tgttggccca tgtttgtgtt 292320

cttttgaaaa gtgtttgttt atggcttttg tccacttttt aatgagactt ttttttttgg 292380

cttgttgatt tatttaagtt ctttatagat tctggatatt agacctttgt cagatgtata 292440

gtttgcaaat attttcagcc attctataga ttgttttttc aattgtttct ttgtgtgtgc 292500

agaagctctt tagtttaatt agatcccat ttgtcaatttt tgtttttgtt gcaattgttt 292560

ttggcatctt tgcatgaag tctttgctat ggcctatgtc tggaatggta tttcctaggt 292620

tttcttctag ggtttttata gtttgggggt ttgtatttaa acctttaac catcttgagc 292680

tgatttttgt gcgtgttgaa aggaaggggt ccagtttcaa tcttctgcat ataactagcc 292740

agttaccag caccatttat taaacagtgt tttcctaatt tcttgTTTT gtcaactttg 292800

tcaaataatta gttggttgta ggtatgacac tttatttttg ggttctctat tctgttccat 292860

tgatctatgt gtcttctttt ttaaccagta ccatactgtt ttggttccctg tagccttata 292920

gtataatttg aagtcaggta atgtgatgcc tctgggttta tttcttttag ttaggattgc 292980

tttgactgtt tgagctgttt tttgcttcca tatgaatttt acaattgttt tttctaattc 293040

tgtgaaaaat tgcattgata atttgatagg tatcacattg aatgtgtaga ttggctnnnn 293100

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293160

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293220

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 293520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nntttcaatg tcacacttac atctttttat atggcatatt 293580

tcttaacaaa ttattatacc tagtgttatt ttttaataatt ttatctttta acatttattc 293640

taaaataaaa gtgatttaca tactaccatg aaaatatag actactctaa attggactgt 293700

gtgcttactt ttaccagtga gttttatact ttcataatgt tttatgttat aattagcctc 293760

cttttctttc agctaaagaa ccccttttag cagttcttgt aagataagtc tgttggtgag 293820

gaatggttaa tttaaatata acaaagtaca aaaagtcat tggtagagtt tcaggtttca 293880

tatttccact aacctttaag aaactatcat ttgagtttag tctgttatta aacagaaatg 293940

ttcacaatta tgtgaaaagt ttattaaaat attctctctt ttcctcatta tttatctgtg 294000

tgaggccagg ttttattcat ttacatcaac caaaatagca cattctaata gatttaattc 294060

agaagcagtt ataaaaatag agtcactctc aagtctgaca ttaaataaat ttgcaaaaat 294120

gtaaaacaat gtcactcttc tcaactctatt ttttattgtt tgggaaagca caataatttt 294180

tatgaaaata ttattttaac aaaatcaatt tattattttc attttaaaaa ttaggattta 294240

aaaatttttc catttcaatt tctaatacgg taactagtga taggtataac ccaactcaac 294300

caaaatcttt aggattctca aatgtttaag agtgtaaagg agtcctgaaa caaaaaagtt 294360

aaacaaccta gaaaaaaca aagatattaa tcagtatgat agcattcatc gattcaatta 294420

ccatcatggc atccctaaaa gcccatggta tatagttaca tctcactgag ccaccacttt 294480

gaaactccca ccctgcacca ggtacttgtg agcgtgtaac tttgttaatc aactgttcag 294540
 ggctgtatcc caacatggct ttgtgcact ttttgtggca cctctggtaa atctcattag 294600
 gtagacaaaa gggatcagtt aactttttct ttataacttt tatttacgat attttataag 294660
 tttggtaatt tgcaaaggct ttggacaaaag accaggggct tatcaataat aatttatctc 294720
 ttgaagaaac aaacaatata attggttatg gagcacaggc atcataagca gaaaacaggt 294780
 ttataagtaa agggggaaaa cctagtgtgt gttgcttgca tcaggaattc atgttaccat 294840
 ttggcaatat gaatttgctt agcagtgtgc agtgtgcttt tttttttttt tttttttttt 294900

 tttttttttt ttttgacagg attttgcctc gtccccaggt tagagtacag tggccaatc 294960
 tcggctcact gcaacctcca cctccagagt tcaagtgatt ctcatgcctc agactcctga 295020
 gtagctggga ttccaggcac aagccacat acccagctaa tacaactaat ttttgtactt 295080
 ttagtagaca cagggtttca ccatgttggc cagactggtc tcgaactcct gacctcaggt 295140
 gattcaccaa cctcagccta ccaaagtgtc gggattatag gcatgagcca ctgcatccag 295200
 ccaccctttt tagtaaatac attttgcatt accgtgtagt tgtttacagc tatttatcta 295260
 gtaaaccaat aacttacagt tttttaaga cttaatggat agcatggaat tattcatgat 295320

 atctgcgcca tatcttgagc acccactgta tacctgatgt tgtactgggc tttggaatg 295380
 aaaaataatg agttatcttg gggaatttac aatgtaacat agaaagcttg tataactaaa 295440
 tttgcacaat gaaatataat taatgataga agaagtatat tatctggcag agcagagtgg 295500
 ggaaaagtac cagcaaagac ttagaatatc agctgtcctc aatacttgca cttagacttg 295560
 gatgagaaac agttccctgc acaagcggat gacagggtta ggtatgatag gagccatgta 295620
 agtaggagcc actcaaaatc tgagtittgt gtggctgggtg tggagggttg agagaatatg 295680
 aagagaggac cacaactga attactgagg gccctttttt gattctatta gtgaaatctt 295740

 taaagaaatt gtatttgtga cagtaacaga gaaataaggg ctttgaggat gaaaacatag 295800
 gctaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcctaaga aaaaataata aagttcagta ttcagtgtcc 295860
 tgccttaaaa gcatttttagg catgcaaata tcccatatat tcagaagatc ctataaaaaa 295920
 tataaacaaa cctgtcata tacacatgag gcagaaaaaa gatactttgt gagtagaaac 295980
 taattgaggt aaaagaagaa gaagaacttg ttttagaagc tgaaggccca gctgctgact 296040
 taataaaaca aattatgaga attttattta tgtgaaaatc catcctgttg aaaaaccgag 296100
 tgtttaaagt ttctataaaa cagcaacaag gtgttctacc aaaaatatat atatatatga 296160

 aaagcacatt gaatactgc tttgagtatt tgacttggag gaaaatagca tcactagtgtg 296220
 agtatctctt tgatagcaat atgtgttaaa agtctaacaa tctcactcta cccttcctg 296280
 agaacgtaaa ggaataatcct aaccttaagg gttgtgagac ctagatattt cttaccaaag 296340

aactcctgtg acicctttatt gcaaatttta aatagcaaac tgttttgtgg tggcttttag 296400
ccttcagaa caagcgtatt agatatgtag ttccttttaa taaaagtatt tggaagtca 296460
ataaaggcaa ttatgatttt tctaggacct tttccaattc tgttattatg tgaatgacta 296520
cccagaatth ccatcaaaca ctgatataca acttgctatg gctacaatth atthtgggtg 296580

ggaaatatgt ttgtttttct gttcttatgt ctcccttcat acaaaagtgt aatatcccgg 296640
atatgtagac atatagttct gccattcaga gtaattctaa tatgctttaa tcttattaac 296700
tatctggaag actaatgcac agctgtagct gcattttctt aagtgagtct atcatatatt 296760
tgggtttata ccaaactaaa tttgtgaact attatccatt taaaaaatga ttattttacat 296820
aattatttgc cttaatcttc ctttaaatag caaatgctca cgatgcattt taaaatatta 296880
cctactttat aaaaatccat tctggatgca aatgggggaa tacctgtagt gtttattgca 296940
ttgagttgtt gattcttttag ccaatatgca ttatattht gtcttgaaag atggatccta 297000

tattgtcaac atcagttcca gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg 297060
tgagatccaa acgacgaaac tctagaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa 297120
cacttctca gatgaaccaa tttacatgtg aagaaggtaa aagaaataaa agattaaaat 297180
agcagctaac ctggcttttg tcaatataac agttgattca accctgcact gttagtgtgt 297240
tgtccagatc aaaaatatatt agcatcagat atcacggtga gagaccttga gctcaacatc 297300
tgaaacagat attgttcatt gcaaaagcag aaggaagatt tagtttccaa atthttcatt 297360
caggaaatgt ccgggggaca ggtggaagtt tagagacagg aattcggtgg caatctccag 297420

atggtacaat tcagatgatt cthttcttta tatatgttta tgttcccaa atthttctga 297480
gtaagtttgt ttigaattta taatcaggaa aaaaaaagc tgttctgatg attaggaag 297540
aaagtatgtt tctatatgga tggagagata tgtggcatct aagaggaaac ctaatatga 297600
gtcggcatag gtagtcaaca gcagctgcat aggttttaga aagtggaggt atggctthtt 297660
cctagaggaa aggctaataa gtagggtggc agtcatactc aaaggagaca tggaacattt 297720
gaaaaccgta ttaggagaa tcacaacaat gattaaagtt tthtaaatg ggacctatga 297780
atthagaata aaagaattaa aactthtaga tacagaaata aagaaactg attaataatg 297840

agcagaaagt atagagtatt atgattctca aatgggaatt ggctctattc tatcttact 297900
gaaaacagac gtttacagg ctatatgttt gttaatgaga taaccacaag ctacatagaa 297960
aataaattta tathttctga tttactatac aggtagaatc tcatgatact aaatagcact 298020
agaatgaaaa tthctgtagc accatthttct ctaaactcta gttactgac tthttgttc 298080
caaaactatt gatataatgc aattctggtc ttaaaagtat gatagctga cacccttaag 298140
cttagttag tggcatthaa ttcactaac ataththtt taaaatgtct tthctctgt 298200

tactaacaaa aaaagaaact ctaactttat gttattttcc tgaatatgtc actgatatga 298260

aattagagat actacaagac aaaaaatgat ttttttctcc cccaccaatt ctttaaaatg 298320

cttatattat ctccctaggg gattttaata acttattaaa taagaaaaga ctatttcagc 298380

ataaaggcct acattttcaa tggcaatgtt cagataaatt tcatctgtca tttctatgaa 298440

aaagtggtta gcctctgtct ctgtggtaag aatactggga accaactgca aagtagctgg 298500

caggtactta atcttaagga atgaaataga agttttacaa acaggttccc ccaagtctca 298560

tacaaagtat actaaaacct gaagatggga gctcaatagt gatctttctg tcaattttat 298620

gtatataata tacatgatat atatttatta tattttaata atttaatttc ttgatataaa 298680

tatgtatatt tatagctgta aaatatatgt tctttgtgtc taagaagttt ctgtcatgat 298740

ttatcaataa aaactctgcc ttcatctttt tgataaatct tcaatctaga ggctatgata 298800

atcaccacac ttaaaaaaaa gtagaaaaga aaccaagtgg gcattattta ggtagtgtgt 298860

taataagcaa cactttttgc ctagagctga aacctttatg atactccctt gacacataat 298920

atgcttaaag cagattgttt gttttcataa aacacactga ttttgacta tatgctgttt 298980

ctttattttg aagttttttt aatgaggaga ttgaaaagt ggacagagat gttcataaaa 299040

cagaaaaaaa actaagtcac tgcatctctg ttcagtgggt atcaagagaa atcagtggct 299100

ttattagatg aatacaaaact gaattttttg tgaaaaggga aagggaatg taaactgtgc 299160

ttcaactatt tgiaattctg agagcgaaat attatttgtt gtttcagatt tctactttcc 299220

atggctctta attattatct ttggaatatt tgggctaaca gtgatgctat ttgtattctt 299280

attttctaaa cagcaaagggt aggtgtgaag tagtattctt tgggtatttt tgccagtgtt 299340

ttagatttcc atgtgtgttt ctatttgtaa ttgatattt tctttgtcaa attatgagtg 299400

gaaattttag ttaacctagt aaacttttat ctccagtat atatttacca tttatataaa 299460

accaatttg ttgtatttat catagacaac ttagaggttt agattctatc tggagacttg 299520

tacaggacat taagaggctt aggctgggtga ctatgcatac ctctgatgt gtacctttt 299580

atccaagagc tagctcttcc cctcgagtcc tcaacaagtt taccattca ttccagatct 299640

tcagagtatc actgagcctt tggctgagtc tgatacagtc cttatatata gacattttt 299700

tttccttgag atggagtctc actctgttgc ccaggctgga gtgtaatggc gcaatcttgg 299760

ctcactgcag ccgtgcccc ccaggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccagtag 299820

ctgggattac aggcacccac cactatgccc ggctaatttt tgtgtgtttt tggtagagac 299880

agggttttgc catgttgccc aggctagtct cgaactcctg atctcaatac acaggcaaaa 299940

ttttaagtgg caaactaccc aggtagatag ttaagtctaa taaaacattt tttagacttc	300000
atatgatgat gatttcaagt aaattcaggt ttaatttaaa ttatttggat atttatgatt	300060
ttgtgtttca cctgcattta taaacacagc taaaagtctt tataagtgt aagagatttc	300120
attccacttt ctcttggaat caaaagcctt gagttccagt tatcatTTTT gtcattgctg	300180
tttgaccttg tttgagtccc agaattcttc caggcctcca tattcttatg gttaatatga	300240
gggtatgggt tatataatct ttaaatTTTC ctgagctat gatatatgtt atttatatta	300300
ttccattttt ctctctgata gaaactcact acacactaca ggaaattttt ttaaacaaaa	300360
tatgggaaaa atgattggta ctgattgcca gtgtcctaca ttttaaggttg ttttgtttgt	300420
ttgtttgttg ttttttctt tgttttgtt tgctttgtt tgttttttg agatgaagtc	300480
ttgtctgtc acccaggctg gagtctggag agtgcagtag cccaatctca gtcactgca	300540
acctccacct cccaggtcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccagtag ctgggattac	300600
agggatgtgc caccacgccc acctaatTTT gtatttttag atagtttcgc catgttggtc	300660
agactggcct cgaactcctg acctcaggtt atccgcccgc ctgagccttc caaagtctg	300720
ggattacagg cgtgagctac cgcgctggc ccattttaag gtatttttaa agtccaatg	300780
gttaaccttg ctcttctcc tagaactaag gtgactgaca ctcccaggtt gcctagagct	300840
ctcttggtt ttagcaatgc aagtcctgtg tgccaggaaa tccctcagtt ccaggtaac	300900
aaggcagttg gtctccttac ctagaattga aaataggttc tccagctgaa gccaaaaggc	300960
atctataaat caaaatgaga tctatgttaa tatattttaa agtattttaa tttgtttgt	301020
aacgtagtat aacatttgta aacttcaaaa tagaattttc ttaggaagaa gaattattgg	301080
gacactagag ttctcgagtg tcaagcatgc taaaagtcta actgaatgca gaaagggtta	301140
ttttcagtag agttttatgt ccaattttat aatataaacc aatgggaaag taaaattcat	301200
tctgcagaat tccattttgc acctaatTTT ctggcaacat ttctattttc caaaaaagca	301260
gctatcataa atcacaatac aattttctgt tgtttcagga aaataaataa atatatTTT	301320
agatttttaa tttgtgtatt taagtaatgc caacaaaaaa agaaccaaat tattctgttg	301380
attaatttca gttttttaat ctatctatct tgtggggaaa tttatacata acttcaatag	301440
ataaactcac gaagtatata aagtaattat ctcttagtat tagttgtgaa tttctagcca	301500
ttgtgaaggc caagtcaatt tgttatgttg tttagtata ttagctaaca atattaggaa	301560
gaaacaatta tcctctcaaa aagtagaatt tccaagaaaa catattactt ctaatagagt	301620
gctttttata aataatgaaa ttcttaacta taatgttttag tcagaatcac cagattctac	301680
aattaatttg aaatctttat tgttctccca attttctgc actaaattga attttctgta	301740
ggaaagaatt aactttttt tcatTTGCC aataaaaacc ctatcgttg tctaaatttg	301800

catgttctac tgaagtggg aaatagtagc aaatatttgt cagcaagtat ggacagaaca 301860

tgtagtcca acaattaaat tgatactaca aagaatgaga ttttcttag aactgtaggg 301920

ctgtaaagt gcttcaggtc ctacacgcct ttgaaatgtt gtgagtcac aattcattat 301980

ccaacccact tcacctgct ttaatccagt tacttgagtc aactctagca aaatttataa 302040

ttttatttgt atctgataca aaatcacaaa cttagtttca agtcaggcta tactggttcc 302100

taccacaaa cccaccagc ctttgagctg ttaccaattg aggaaagaaa taactgaatc 302160

agcccaaat agaacttcca aaccaatagc caaattcagc ctacagattc acattttatt 302220

ttattttaat tagttttgat tttagagtga agattttcct acaaagtgtt tgtaaaatac 302280

agaattttca cacaaaaatc cagatttggg gattatcttt taaaaaatga aagatgtagt 302340

gaaactgaat aaggcggcat atgctgcagc agacaaccag ctgtcctatt tgggactggc 302400

acacattctt taatgtgcca ccacctcat tcctcctaata gactttgcaa ctggcttgct 302460

ttattcatct gcatgatctg cttgggcccc ttagatttat ggtctgccac tgtgacataa 302520

ggtcactaca acccctagaa aaccactagc acatgcctga atgcatcatc ctattcaaaa 302580

aggagaagca cacgtcaca agtcaaacat cagccatttg gaaacctttg cttcctgtca 302640

ttagagttat gtccatctt tttatgtttt ggagaatgtg aaatatcgat ttagagatgc 302700

agaatcaaga aaaaaaaaaa aaaacagcaa aacagcagca tgacgcaaag aacctgggtt 302760

ttggtttgga gtcaggttct ctgggtttga gccccactg tgccaactat cagtgcata 302820

tttgaacatg ttccttaatt ttccaagttt ttgcacatat atatcatctg cctccctggg 302880

agtcataagg attaagtga atgtttagt caggggtcac aaacttattt catggagtca 302940

gagtacattt ttatgctttt caagccatac agtatctgtc acaactactc aactctgcca 303000

ctgtggcatg aaagtggcca tagacaatat ggaaatgaat gaagatgctt gtgttctcat 303060

aaaattttat ctacacaaac aggtgacagg ccagatttgg cccatagacc ttaatttagt 303120

gaccacagc ttagtgcaaa atatatcca cagcgtctga tttatcagaa gcactaaaaa 303180

atgagagtag ttattattaa taatttgtat tgcttatttc tatactgtga attcattagt 303240

aagaatttgc ttaacattt gcccactga gtagtagagg ctacttaatg caatttataa 303300

aatggaattt cccttattgc ttggattagg taaaatggca agtagaaata ttgagagaat 303360

gtattcctta tgtaatggac tagactgacc attcacactg agtggaatag caactgatat 303420

ccaaaaatca ggttaccacc tcttcatgac agtgtcatct ctgaatagtc aggagttttt 303480

ttaaaagtta aatgaattgt ttggaataat atctgagcct ttttctagt ctataatttg 303540

atttttaaaa ataaactcag gccgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc ctgcactttg 303600

ggaggccgag gcgggcggat cacgaggtca gtagattgag accatcctgg ctaacacggt 303660

gaaaccccggt ctctactaaa atacaaaaaa ttagccgggc gcggtggcgg gcgcctgtag 303720

 tcccagctac tccggaggct gaggcaggag aatggcgcga acccgggagg cggagcttgc 303780
 agtgagccga gatggtgccca ctgcactcca gcctgggcga cagagtgaag actccgcctc 303840
 aaaaaaaaaat aaaataaaat aaaaaataaa ataaaaataa ataaaaataa ataaaaataa 303900
 actccaggcc agatacaatg gcttatagca tataaatcca gcactttggg aggatggggc 303960
 gggaggattg cctgaggcc aggagtcca gacggctcgg gcagtgacta gagcaagact 304020
 ccattacaaa aaatgaaaca ataaaaatta gcctaccctg tagtcttagc tacttacgag 304080
 gctgaggcag gaatatcgct tggcccagga gtttgaggct gcagtgaatt atgattacac 304140

 tactggactc caacctgggt gataaattaa gatcctgtct caaaaagttt aaaaaaaaaat 304200
 taaaaacacc ataaactcca attacactat taattgtaca aaatagatac atgattaatt 304260
 catTTTTatg accgaaaaat aatttaaaga tttgcaacag aaaatgtaaa tgcaccttgc 304320
 aattgtgtat ataaacccat actgattagt tagagatagt tcaaatttag tctgtcccat 304380
 ctgaaatgaa tctcttagta aaacctgtt taataagatc atcttagata atttcataat 304440
 taatatgaac tatatagcta acctacccaa gtctaccctt tttcaagggt gcaggtaatc 304500
 ttggctccat gtgtattgac ccttttctcg ttttttctt tctgtacaaa ttactgatga 304560

 gatgtacact ggaattgcct tatagctgac atggaaatca gcttcagatg aaattaaatg 304620
 tcttactttc aaatactata tctggctgaa aataaaaaag cattaaagaa aaaaggattg 304680
 tgggaaaaac acattttctt ttaatagacg tcagatgagg ttttcgggt tttttaattg 304740
 ttcttttttt tctttctaca atttttcttt ctcatctgct gtctaataat ttcttctgtt 304800
 tctcactc caattatata aagtaccaga atatttggga aagtaatagt attgccaata 304860
 ttttatttct atcttttgcct attattgaga atatgtagct ttaaatgtg caaaacaaaa 304920
 attttatatg ttttcaagga ttaaaatgct gattctgccc ccagtccag ttccaaagat 304980

 taaaggaatc aatccagatc tctcaaggt aattaataat tttatctaaa ttgtggccag 305040
 tactaattaa cacctgaaga atcctgtcat atgtttaaag ttttctgtga gctatatata 305100
 tcacattcaa ttttcttgta tcttgtctcc tagagaaaat ttttaaaat attctctctt 305160
 aaaaaataaga aaatgtcata tgtataaaaa gttatgcact aatttatgtt ttgtgatatg 305220
 tttgttact gttgttctta ttgtaacat aattaatctc tgaacatcat ttgctaattc 305280
 atttaattat taigagtctc tttcataga tcttcatttt ctttctattt tctaggaagg 305340
 aaaattagag gaggtgaacg caatcttagc cattcatgat agctataaac ccgaattcca 305400

cagtgatgac tcttgggttg aatttattga gctagatatt gatgagccag atgaaaagaa 305460
 tgagggatca gacacagaca gacttctaag cagtgacat cagaaatcac atagtaacct 305520
 aggggtgaag gatggcgact ctggacgtac cagctgttat gaacctgaca ttctggagac 305580
 tgatttcaat gcaaataaca tacatgaggg tacctcagag gttgctcagc cacagaggtt 305640
 aaaaggggaa gcagatctct tatgccttga ccagaagaat caaataagt caccttatca 305700
 tgatgcttgc cctgctactc agcagcccag tgttatccaa gcagagaaaa acaaaccaca 305760
 accacttcct actgatggag ctgagtcaac tcatcaagct gcccatattc agctaagcaa 305820

 tccaagtcca ctggcaaaca tgcacttta tgcccagtg agcgacatta caccagcagg 305880
 tagtgtggtc ctttccccag gccaaaagaa taaggcaggg atgtccagt gtgacatgca 305940
 cctggaaatg gtctcactct gccagaaga ctctattatg gacaatgcct acttctgtga 306000
 ggcatatgcc aaaaagtcca tccctgtggc tctcacatc aaggttgaat cacacataga 306060
 gccagctttt aaccaaggag acatttacat caccaccgaa agccttacca ctactgctgg 306120
 gaggcctggg acaacagaac atattccagg ttctgagatg cctgtcccag actatactc 306180
 cattcatata gtacagtccc cacagggcct catactcaat gcaactgcct tgcccttggc 306240

 tggcaaagag ttctctctgt cgtgtggcta tgtgagcaca gaccaactga acaaatcat 306300
 gccttagcct ttctttgatt tccaagagc tacgtattta atggcaaaga attggctggg 306360
 gcaataatgt ttaaaccaaa acaatgttta aaccttttt gcaggggtga cagggtggga 306420
 tatggattct aaaaatgcctt tcccgaat gctgaaatat gatgttaaaa aaataagaag 306480
 aatgctcaat cagatagata ttctattgt gcaatgtaaa tattttaag aatggtgtca 306540
 gactgtttag tagcagtgat tgtcttatta ttgtgggtgt taattttga tactaagcat 306600
 tgaatggcta tgtttttaat gtgtagtaa tcacgctttt tgaaaaagcg aaaaaatcag 306660

 gtggcttttg cggttcagga aaattgaatg caaacatag cacaggctat tttttgttg 306720
 ttctttaaat aaaaaactt ttattttaaa aaattaaat taaaactaga ggtgagaaaa 306780
 tcaaactgta agcaagaagg caaaaatagt ttggatatgt aaaacattta ttttgacata 306840
 aaattgataa agatattttt aataatttag acttcaagca tggctatttt atattacact 306900
 acacactgtg tactgcagtt ggtgtgacct ctctaaggag tatagcaact acagtctaaa 306960
 gctggtttaa tgttttggct aatgcaccta aagaaaaaca aactagtttt ttacaaagcc 307020
 cttttatacc tcccagact ctttaacaa ttctaaaatg attgtagtaa tctgcattat 307080

 tggaacataa ttgtttttta acaaatatt ttttagcaa atttttaaac aaatatttgt 307140
 taatttagaa aactttaag tgtttgcaca gatcaactta ccgggcacca aaagaagtaa 307200
 aagcaaaaaa agaaaactt tcttaccaca atcttggttc atgcaaaaaa aatacatgct 307260

aagagaagta gaaatcgtag ctgggtcata ctgaccaaga tgcttaagtg ctgcagttgc 307320
acatggagtg agttttttag tgtgtgcaga tggtagagaga taagatctat agcctctgca 307380
gcagaatctg ttcacactca acttggtttt gttacataat tatccaggaa gggaataagg 307440
tacaagaagc attttgtaag ttgaagcaaa tcaaatgaaa ttaactgggt aatcaagcaa 307500

agagttcaag aaataggttt ttgtttcaca gcctataacc agacacatac tcatttttca 307560
tggtaatgaa cagaacatag aagaaacaag gttttcagtc cccacagata actgaaaatt 307620
atttaaacct ctaaaagaaa ctttctttct cactaaatct tttataggat ttatttataa 307680
tagcaaaaga agaagtttca tcatttttta ctctctctct gagggtattg gcctcaaagc 307740
aagcattcag aagaaaaaga agggacctca ataatttaga aattattttg caatccctta 307800
atatacctaa catcaggttt tgtgtgtgtt gttgtgtgtt ttgagatgga gtctcactct 307860
gtcgccaggc tagagtacag tggcgcgac ttggctcact gcaatctcca cctccccag 307920

gttcaagcaa ttccccgcc tcagctcct gagtagctgg gactacaggc acgcaccacc 307980
atgccaggct aatttttttg tatgttagca gagatggggg ttcacatgt tggccaggat 308040
ggtctcaate tctgacctc atgatacgca caacttggcc tccaaaagtg ctgggattac 308100
aagcgtgagc caccgcgcc gccctaaac atcattttta agagcattgg gatatttctt 308160
gaaaaggttt atgaaaaaga agaattctat ctgagtgaag aatacttctc atttttataa 308220
aaagcttaaa actttgaagt tagctttaac ttaaatagta tttccattt atcgagacc 308280
ttttttagga agcaagctta atgcctgata attttgaatt cctttcttg caggaagggc 308340

tatgaaaagc tagaattgag tgtttaaagt tcaacatgtt atttgaata gatgtttaat 308400
agatgttctg ctactttgct gctatggttt tctcaagag ctacataatt tagtttcata 308460
taaagtatca tcagttaga acctaatca gttcaaagct gtgtgtttgg aagactatct 308520
tactatttca caacagctg acaacattt tatagccaaa aatagctaaa tacctcaatc 308580
agtctcagaa tgcattttg gtactttgtt ggccacacaa gccattattc actagtatga 308640
ctagtgtgt ctggcagttt atatttaact ctctttattt ctgtggattt tttcttcaa 308700
agtttaataa atttattttc ttggattcct gatagtgtgc ttctgttatc aaacaccaac 308760

ataaaaatca tctaaaccac tctgtatact gtgaattatc attgtaagga gagcttagca 308820
ccactggatc aaatacatca gccctgggta tggagatttt tatgggctgg gatatagaga 308880
gggaaacata aaccccttcc cttatttttt gaggagacaa aagcccagct cagaaatata 308940
ctactggctt ggccctcccc ttagctgtg actcccatg ggcaaaggtt catagagctg 309000
tgtatttgat gcatcataga aaataaatga catgggtgtg gaggtaggga gaggacatg 309060
tgagcattat ctttatattt ccagcttgag catgttgtct ggaaggaagg aaagcagctc 309120

ttcctctgcc attcacccat tggcctaact cagttttattg gactagctgc ttgttatcat 309180

gggaatcagc taataagtcg ggcttgggag aaaagctgat taggtagggt gtgtaggagc 309240

ttgagagagc catgaagtat agattcctac aacaggaggc aggctgcagg tgagggtggt 309300

actgaaccct aggcctcctga gcaggcactg gattctgaaa tgtaggaatc tggatgatgac 309360

attgataaat ctactaaaca atgagggtatt acttcagcaa gtcgaatgca aaatgccaca 309420

actttctata atactcaagg gttatattta aaaaaaaaaa aaaaagtctt catctgctgc 309480

cttctgccct gtgagcagtc attacctgaa agaactatgg agtgaagcct cagggtattct 309540

tcatatggat gctttaaggt atgaggagta tagggaaaag gaagcctgcc tacttccatg 309600

gattgaaata acacagtctt gtttcagaag attaatgatg tgttgaaaat ggctacacac 309660

gtttcagcat ttcagtcttct caaagtttct aacactttat tcaagtgcta taatatttac 309720

atatttatcat atttttatca caaaatatgt ctttttatgt gcttggtatg tgggtaagaa 309780

atagtacca gaaaaaccag aagttactta aatataaact ttttagtttg gaatccaaaa 309840

tcccacataa ttgccccag tctcctttga cagtttagaa ttttaagacct agatgtaaat 309900

atgtctggaa taggtggtct cttggtctca ctgacttcaa gaatgaagct gcagaccctt 309960

gtggtgttac agttcttaaa gatggtgtgt cggagtttg t 310001

<210> 2333

<211> 4178

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 2333

gacaaccac gagctgccaa gcagggcgca gccatgggaa gaggaggcgg tctagggagc 60

ggcggcactg gcagaggcgg ctgctacagc ggcgggtggcg gcgacggctg ttactgaacc 120

ccggcagccg cggggatccc gggctgggtc cagcgggcc tgaggcctcg gctccagcag 180

cccccaagcg gacacgaacc cgcgttctgt ctcccaggc gaaactccga ggtctcaggt 240

atggatcttt gtcaggtctt cttaaccttg gcactggcag tcaccagcag cacattttct 300

ggaagtgagg ctacaccagc tactcttggc aaagcttccc cagtctgca aagaatcaat 360

ccaagcctgg ggacaagttc ttctggaaaag cctcgattca ccaagtgtcg ttccccigaa 420

ctggagacat tticatgcta ctggacagaa ggagataatc ctgatttaaa gaccccagga 480

tctattcagc tgtactatgc taaaagggaag agccaacgac aagctgcaag aattgtcat 540

gaatggaccg aggaatggaa agaatgcctt gattatgtct ctgctggaaa aaacagctgt 600

tacttcaact catcatatca ctccatttgg ataccctact gcataagct aactacaaat 660

ggtgatttgc tggacaaaa atgtttcact gttgacgaaa tagtgcaacc tgatccaccc 720
 attggcctca actggacttt actaaacatt agtttgaccg ggattcgtgg agacatccaa 780

 gtgagttggc aaccaccacc caatgcagat gttctgaagg gatggataat tctggagtat 840
 gaaattcagt acaaagaagt aaatgaatca aaatggaaag tgatgggccc tatatggtta 900
 acatactgtc cagtgtactc attgagaatg gataaagaac atgaagtgcg ggtgagatcc 960
 agacaacgga gctttgaaaa gtacagcgag ttcagcgaag tcctccgtgt aatatttcct 1020
 cagacgaaca tattggaagc atgtgaagaa gatatccagt ttccatggtt ctttaattatt 1080
 atctttggaa tatttggagt agcagtgatg ctattttag ttatatttcc aaagcagcaa 1140
 aggattaaga tgctgatttt acccccagtc ccagttccaa agattaaagg gattgatcca 1200

 gatcttctca aggaagggaa gttggaggag gtgaacacca tcttaggcat tcatgataac 1260
 tacaaacccg acttctacaa tgatgattcc tgggtcgagt tcattgagct agatattgat 1320
 gaagcagatg tggatgagaa gactgaaggg tctgacacag acagacttct aagcaatgat 1380
 catgagaaat cagctggtat ccttggagca aaggatgatg attctgggcg taccagctgt 1440
 tacgaccctg acattttgga tactgatttc cataccagtg acatgtgtga tggtagcttg 1500
 aagtttgctc agtcacagaa gttaaatatg gaagctgatc tcttgtgcct tgatcagaag 1560
 aatctgaaga acttgcccta tgatgcttcc ctgggtcttc tgcacccctc cattaccag 1620

 acagtagaag aaaacaagcc acagccactt ttgagcagcg aaactgaggc aaccaccaa 1680
 ctgcctcta caccgatgag taatcccaca tcttgcaa acattgactt ttatgcccac 1740
 gtaagcgaca ttacaccagc aggtgggtga gtcccttccc caggccaaaa gattaaggca 1800
 gggatagccc aaggcaatc ccagcgggag gtggccacgc cctgccaaga aaattacagc 1860
 atgaacagt cctacttttg tgatcagat gccaaaaaat gcatcgctgt ggccctcgc 1920
 atggaagcca cgtcttgat aaaaccaagc ttaaccaag aggacattta catcaccaca 1980
 gaaagccta ccactactgc ccagatgtct gagacagcag atattgctcc agatgctgag 2040

 atgtctgtcc cagactacac cacggttcac accgtgcagt ctccaagggg ctttatactc 2100
 aacgcaactg ctttgccttt gcctgacaaa aagaattttc cctcctcgtg tggttatgtg 2160
 agcacagacc aactgaacaa aatcatgcag tagcctttcc tatctttaat ggcaagggaa 2220
 aggtgggca caaacgcta aacaaaaact atgttttaaa tctgtgttgg gagagcatga 2280
 gagtgatata ggattctaaa atacittttc tggaaatgtc aaaatatcat aaagtggaaa 2340
 atcaagaatt cgtaatcaga taaatgctcc cattgtgaat tataaatatt ttaatgaatt 2400

gtctttaaga ctgtatagtg gcagtgattg tctgtactgt gggctttaat tttgtgatac	2460
taagcattaa atagctacgt tttttatgta ttagatcat gctttttgaa aaagcaaac	2520
aatcaggtagg cttttgcagt tcaggaaatt gaatgcagat tatagcacag gctgattttt	2580
tttttctttt ttaaataact gggaactaaa actctagggtg agaaggtaaa actagtgttg	2640
atatgcaaaa cattttttt gacatgaaat tgataaagat atttttaata atttacatt	2700
taagcatgag tactttataa tatgtacac acatattgta gttcagaaca atccatctaa	2760
ggatgtagca gctacagtg aaagagggtt tcatgttttg gtcaatgaac gtaaagaaaa	2820
ccaaacaagt tagattttta caaagccctt ttataacttc caaaacttct taactctaaa	2880
aatgtctaata aacctgcatt attagaaaaa aacattttta atttgtaaac gaatatattt	2940
ttaattttga aaactttatt tttttttaat gttgaatcaa cgtatcatc accaaacagt	3000
aaacagaaat tataataatg gaagaagtgc tttcttcgac aaatttccat tcaagccaca	3060
cagctacatg taagagaagt agaagtgat tgggtgtgatt ggctaggatg cagaagagct	3120
tcaggaatac aagaagtgag agcccaagga ttgggaggag ggggctctca catctccaca	3180
gtgcagtctg tcaaaccag cttgggtttt atagtattct aagaattatt gtgtacaagg	3240
aaaagtctca catgtatgaa atccagtatc cagatggggt aaagttagca gataatagga	3300
taggaaatta aagacctaga tcttttttca cagacagaca caaattttta attcaggag	3360
aaggagacaga ataaatgact tcccactcac aaagcacaac tcagaagtaa ttaaacaggt	3420
aacagaaacc ttgcatcaa acctttgata agatgtattt taagtagtaa gcagtatttc	3480
aatgtctctt acttacctc ccaggacaac cgtatcaaa taaggagat aaggtagata	3540
aaaatcactt ttgattctg taataacata aacatagttc tttgggttag ccccccccc	3600
aaaaaaaaatt tatgggagaa agaggactct cagctgactg aagaatacat ctcatttaaa	3660
tatttttttag atgcctgaaa ctttaaaatt acctttaagt tttaatgta tttaccattt	3720
tgccaagacc tttgtgggga aacaagctta atgttttagt attttgaaat ctctttcatg	3780
caggagagac agtgaatac tagccttggg tgtttaaggt tcgccttgtt actttgtaat	3840
agattttaat aagtttttct gctactttgc tgctatggtt tctccaatgg ctacatgatt	3900
tagttcatat gaagtatcat caacttagaa tctattcagc ttaaagatgt gtgttttgat	3960
gaactatctt accatttcac cataggctga ccagtttct atagccaaaa atagctaaat	4020
acctcaatca gtccagaat gtcattttt ggactttgc tggccacaca agccgttatt	4080
caccgtttaa ctagtgtgt tctgcagtct atatttaact tcttttatgt ctgtggattt	4140

ttcccttcaa agttcaataa atttattttc ttggaaaa	4178
<210> 2334	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2334	
tgccaactca cttggatgtc	20
<210> 2335	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 2335	
gagacttttc cttgtacaca	20