



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118591391 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 03

(21) 申请号 202280060812.8

(22) 申请日 2022.07.08

(30) 优先权数据

63/220,108 2021.07.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/073529 2022.07.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/283615 EN 2023.01.12

(71) 申请人 达因疗法公司

地址 美国

(72) 发明人 科迪·A·德雅尔丹 基姆·唐

詹姆斯·麦克斯维根

罗梅什·R·苏布拉马尼亚

蒂莫西·威登

穆罕默德·T·卡塔纳尼

布伦丹·奎因 约翰·纳吉姆

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 张福誉 韩晓帆

(51) Int. Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

G12N 15/113 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书4页 说明书164页

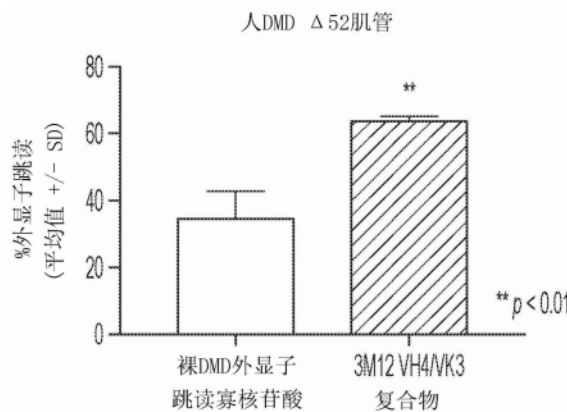
序列表(电子公布) 附图1页

(54) 发明名称

肌肉靶向复合物及其用于治疗肌养蛋白病的用途

(57) 摘要

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



1. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗转铁蛋白受体1 (TfR1) 抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中的外显子44的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者的至少8个连续核苷酸互补的互补区。

2. 权利要求1所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

3. 权利要求1或权利要求2所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. 权利要求1至3中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

者

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

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

6. 权利要求5所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段。

7. 权利要求6所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. 权利要求6或权利要求7所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. 权利要求10所述的复合物,其中所述剪接特征是所述DMD前体mRNA的外显子44中的外显子剪接增强子(ESE),任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:286至296中任一者的序列。

12. 权利要求10所述的复合物,其中所述剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点,任选地其中所述剪接特征跨越所述DMD前体mRNA的外显子43与内含子43的连接处、在内含子43中、跨越内含子43与外显子44的连接处、跨越外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中或跨越内含子44与外显子45的连接处,并且还任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:282至285和297至301中任一者的序列。

13. 权利要求1至9中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的序列,或包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

14. 权利要求1至13中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。

15. 权利要求1至14中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过可切割接头与所述寡核苷酸共价连接,任选地其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。

16. 权利要求1至15中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过与所述抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与所述寡核苷酸共价连接。

17. 靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:160至195中任一者的互补区,任选地其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的至少15个连续核苷。

18. 权利要求17所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

19. 向细胞递送寡核苷酸的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1至16中任一项所述的复合物或者与权利要求17或权利要求18所述的寡核苷酸接触。

20. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效用于促进权利要求17或权利要求18所述的寡核苷酸内化至所述细胞的量的权利要求1至16中任一项所述的复合物或者权利要求17或权利要求18所述的寡核苷酸接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。

肌肉靶向复合物及其用于治疗肌养蛋白病的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2021年7月9日提交的标题为“MUSCLE TARGETING COMPLEXES AND USES THEREOF FOR TREATING DYSTROPHINOPATHIES”的美国临时申请序列No.63/220108的优先权,其内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

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

[0004] 引用电子序列表

[0005] 电子序列表(D082470063W000-SEQ-COB.xml;大小:729,857字节;以及创建日期:2022年7月7日)的内容通过引用以其整体并入本文。

背景技术

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

发明内容

[0007] 根据一些方面,本公开内容提供了靶向肌细胞以用于将分子载荷递送至那些细胞的复合物,以及可用于其中的分子载荷。在一些实施方案中,本文中提供的复合物对于递送提高或恢复功能性肌养蛋白的表达或活性的分子载荷特别有用。在一些实施方案中,复合物包含基于寡核苷酸的分子载荷,其通过框内外显子跳读机制或抑制终止密码子来促进功能性肌养蛋白的表达,例如通过促进DMD外显子44的跳读。在一些实施方案中,本文中提供的分子载荷可用于促进DMD序列中的外显子跳读,例如DMD外显子44的跳读。因此,在一些实施方案中,本文中提供的复合物包含与肌细胞表面上的受体特异性结合以用于将分子载荷递送至肌细胞的肌肉靶向剂(例如,肌肉靶向抗体)。在一些实施方案中,复合物通过受体介导的内化被摄取到细胞中,然后分子载荷可被释放以在细胞内部执行功能。例如,经工程化以递送寡核苷酸的复合物可释放该寡核苷酸,使得该寡核苷酸可促进肌细胞中功能性肌养蛋白的表达(例如,通过外显子跳读机制,例如通过促进DMD外显子44的跳读)。在一些实施方案中,通过对连接复合物的肌肉靶向剂与寡核苷酸的共价接头进行内体切割而释放该寡核苷酸。本文中提供的复合物和分子载荷可用于治疗具有突变的DMD基因(例如,适合于外

显子44跳读的突变的DMD基因)的对象。

[0008] 根据一些方面,本文中提供了包含与寡核苷酸共价连接的抗转铁蛋白受体1(TfR1)抗体的复合物,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中的外显子44的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者的至少8个连续核苷酸互补的互补区。

[0009] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

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

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

[0017] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

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

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

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

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

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

[0023] (vi) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与

SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0024] (vii) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0025] (viii) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:78具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0026] (ix) 含有与SEQ ID NO:79具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;或者

[0027] (x) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL。

[0028] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

[0029] (i) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

[0030] (ii) 含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0031] (iii) 含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0032] (iv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0033] (v) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0034] (vi) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

[0035] (vii) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0036] (viii) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL;

[0037] (ix) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL;或者

[0038] (x) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0039] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是Fab片段、Fab' 片段、F(ab')₂片段、scFv、Fv或全长IgG。在一些实施方案中,抗TfR1抗体是Fab片段。

[0040] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:

[0041] (i) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0042] (ii) 含有与SEQ ID NO:97具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0043] (iii) 含有与SEQ ID NO:98具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

- [0044] (iv) 含有与SEQ ID NO:99具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0045] (v) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0046] (vi) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0047] (vii) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0048] (viii) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:93具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;
- [0049] (ix) 含有与SEQ ID NO:103具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;或者
- [0050] (x) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链。
- [0051] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含:
- [0052] (i) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;
- [0053] (ii) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0054] (iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0055] (iv) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;
- [0056] (v) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;
- [0057] (vi) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;
- [0058] (vii) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链;
- [0059] (viii) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链;
- [0060] (ix) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链;或者
- [0061] (x) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。
- [0062] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体不与转铁蛋白受体1的转铁蛋白结合位点特异性结合和/或抗TfR1抗体不抑制转铁蛋白与转铁蛋白受体1的结合。
- [0063] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含DMD前体mRNA的剪接特征的至少4个连续核苷酸的互补区。

[0064] 在一些实施方案中,剪接特征是DMD前体mRNA的外显子44中的外显子剪接增强子(exonic splicing enhancer,ESE),任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:286至296中任一者的序列。

[0065] 在一些实施方案中,剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点,任选地其中所述剪接特征跨越DMD前体mRNA的外显子43与内含子43的连接处、在内含子43中、跨越内含子43与外显子44的连接处、跨越外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中或跨越内含子44与外显子45的连接处,并且还任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:282至285和297至301中任一者的序列。

[0066] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的序列,或包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

[0067] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(phosphorodiamidate morpholino oligomer, PMO)。

[0068] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过可切割接头与寡核苷酸共价连接,任选地其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。

[0069] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过与抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与寡核苷酸共价连接。

[0070] 根据一些方面,本文中提供了靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:160至195中任一者的互补区,任选地其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的至少15个连续核苷。

[0071] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

[0072] 根据一些方面,本文中提供了向细胞递送寡核苷酸的方法,其中所述方法包括使所述细胞与本文中公开的复合物或与本文中公开的寡核苷酸接触。

[0073] 根据一些方面,本文中提供了促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,其中所述方法包括使细胞与以有效用于促进寡核苷酸内化至细胞的量的本文中公开的复合物或本文中公开的寡核苷酸接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。

[0074] 在一些实施方案中,所述细胞包含适合于外显子44跳读的DMD基因。

[0075] 在一些实施方案中,所述肌养蛋白是截短的肌养蛋白。

附图说明

[0076] 图1显示出了这样的数据,其示出了与迪谢内肌营养不良患者肌管中的裸DMD外显子跳读寡核苷酸相比,包含与DMD外显子跳读寡核苷酸缀合的抗TfR1 Fab(3M12 VH4/Vκ3)的缀合物导致外显子跳读增强。

具体实施方式

[0077] 本公开内容的一些方面涉及这样的认识:尽管某些分子载荷(例如,寡核苷酸、肽、小分子)可在肌细胞中具有有益作用,但是已证明有效地靶向这样的细胞具有挑战。因此,如本文中所述,本公开内容提供了包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物,以克服这样的挑战。在一些实施方案中,所述复合物对于递送调节(例如,促进)肌养蛋白(例如,截短的肌养蛋白)或DMD(例如,突变的DMD等位基因)的表达或活性的分子载荷特别有用。在一些实施方案中,本文中提供的复合物可包含促进肌养蛋白或DMD的表达和活性的寡核苷酸,例如通过促进框内外显子跳读和/或抑制过早终止密码子。例如,复合物可包含诱导DMD RNA(例如,前体mRNA)外显子跳读的寡核苷酸,例如诱导外显子44的跳读的寡核苷酸。在一些实施方案中,可使用表达促进肌养蛋白或DMD的正常表达和活性的一种或更多种蛋白质的合成的核酸载荷(例如,DNA或RNA载荷)。

[0078] 迪谢内肌营养不良是由位于Xp21的DMD基因中的一个或多个突变引起的X连锁肌肉病症。肌养蛋白通常在肌膜上形成肌养蛋白相关糖蛋白复合物(dystrophin-associated glycoprotein complex,DGC),所述复合物将肌肉肌节结构与胞外基质连接并保护肌膜免受收缩诱发的损伤。在患有迪谢内肌营养不良的患者中,肌养蛋白通常是缺乏的并且肌纤维通常由于机械过度伸展而受损。DMD基因中的突变与两种类型的肌营养不良相关,即迪谢内肌营养不良和贝克肌营养不良,这取决于翻译阅读框是丢失还是保持。贝克肌营养不良是迪谢内肌营养不良的临床上较温和的形式,并且其以与迪谢内肌营养不良相似的特征为特征。在一些实施方案中,由寡核苷酸(例如,使用本文中提供的复合物递送的寡核苷酸)诱导的外显子跳读可用于恢复突变的DMD等位基因的阅读框,这导致产生其功能足以改善肌肉功能的截短的肌养蛋白。在一些实施方案中,这样的外显子跳读将迪谢内肌营养不良表型转化为较温和的贝克肌营养不良表型。

[0079] 下面提供了本公开内容的另一些方面,包括对限定的术语的描述。

[0080] I. 定义

[0081] 施用:本文中使用的术语“施用”意指以生理和/或(例如,和)药理学上可用的方式向对象提供复合物(例如,以治疗对象中的病症)。

[0082] 大约:本文中使用的术语“大约”或“约”,如应用于一个或多个目的值时,是指类似于陈述的参考值的值。在某些实施方案中,术语“大约”或“约”是指落入陈述的参考值的任一方向上(大于或小于)15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或更小以内的值的范围,除非另有说明或在其他情况下从上下文中可以明显看出(除非这样的数字超过可能值的100%)。

[0083] 抗体:本文中使用的术语“抗体”是指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域或至少一个抗原决定簇(例如,与抗原特异性结合的互补位(paratope))的多肽。在一些实施方案中,抗体是全长抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。然而,在一些实施方案中,抗体是Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段或scFv片段。在一些实施方案中,抗体是来源于骆驼科抗体的纳米抗体或来源于鲨鱼抗体的纳米抗体。在一些实施方案中,抗体是双抗体。在一些实施方案中,抗体包含具有人种系序列的框架。在另一个实施方案中,抗体包含选自IgG、IgG1、IgG2、IgG2A、IgG2B、IgG2C、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgM和IgE恒定结构域的重链恒定结构域。在一些实施方案中,抗体包

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

[0084] 分支点:本文中使用的术语“分支点”或“分支位点”是指基因或前体mRNA内含子内的核酸序列基序,其参与前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且其可被称为剪接特征。分支点通常位于距离内含子3'末端18至40个核苷酸的位置,并包含腺嘌呤,但在序列上相对不受限制。分支点的常见序列基序是YNYRAY、YTRAC和YNYTRAY,其中Y是嘧啶,N是任何核苷酸,R是任何嘌呤,并且A是腺嘌呤。在剪接过程中,前体mRNA在内含子的5'末端处被切割,其然后分别从5'末端和分支点通过鸟嘌呤与腺嘌呤之间的酯交换与下游的分支点区连接,以形成环状套索结构。

[0085] CDR:本文中使用的术语“CDR”是指抗体可变序列内的互补决定区。典型的抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其通常参与抗原结合。VH区和VL区可进一步细分为高变区,也称为“互补决定区”(“complementarity determining region,CDR”),其中

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

[0086] 重链和轻链的每个可变区中有三个CDR,对于每个可变区分别称为CDR1、CDR2和CDR3。本文中使用的术语“CDR组”是指出现在单个可变区内的能够结合抗原的三个CDR的组。这些CDR的确切边界已根据不同的系统进行了不同的定义。Kabat描述的系统(Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)and(1991))不仅提供了适用于抗体的任何可变区的明确的残基编号系统,而且还提供了定义三个CDR的精确残基边界。这些CDR可被称为Kabat CDR。CDR的子部分可被指定为L1、L2和L3或H1、H2和H3,其中“L”和“H”分别指定轻链和重链区域。这些区域可称为ChothiaCDR,其具有与Kabat CDR重叠的边界。Padlan(FASEB J.9:133-139(1995))和MacCallum(J Mol Biol262(5):732-45(1996))已经描述了定义与Kabat CDR重叠的CDR的其他边界。另一些CDR边界定义可能并不严格遵循上述系统之一,但仍与Kabat CDR重叠,尽管可根据预测或者根据特定残基或残基的组或甚至整个CDR不会显著影响抗原结合的实验发现来缩短或延长它们。本文中使用的的方法可利用根据这些系统中的任何一个定义的CDR。表1中提供了CDR定义系统的一些实例。

[0087] 表1.CDR定义

[0088]

	IMGT ¹	Kabat ²	Chothia ³
CDR-H1	27-38	31-35	26-32
CDR-H2	56-65	50-65	53-55
CDR-H3	105-116/117	95-102	96-101
CDR-L1	27-38	24-34	26-32
CDR-L2	56-65	50-56	50-52

CDR-L3	105-116/117	89-97	91-96
--------	-------------	-------	-------

[0089] ¹IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, imgt.org, Lefranc.M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)

[0090] ²Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242

[0091] ³Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)

[0092] CDR接枝抗体 (CDR-grafted antibody): 术语“CDR接枝抗体”是指包含来自一个物种的重链和轻链可变区序列但是其中VH和/或(例如, 和) VL的一个或多个CDR区的序列被来自另一物种的CDR序列替代的抗体, 例如具有鼠重链和轻链可变区并且其中一个或多个鼠CDR(例如, CDR3) 已被人CDR序列替代的抗体。

[0093] 嵌合抗体: 术语“嵌合抗体”是指包含来自一个物种的重链和轻链可变区序列和来自另一物种的恒定区序列的抗体, 例如具有与人恒定区连接的鼠重链和轻链可变区的抗体。

[0094] 互补: 本文中使用的术语“互补”是指在两个核苷或两组核苷之间精确配对的能力。特别地, 互补是表征氢键配对引起两个核苷或两组核苷之间结合的程度术语。例如, 如果寡核苷酸的一个位置处的碱基能够与靶核酸(例如, mRNA) 的相应位置处的碱基进行氢键合, 则认为在该位置处碱基彼此互补。碱基配对可包括规范的沃森-克里克碱基配对和非沃森-克里克碱基配对(例如, Wobble碱基配对和Hoogsteen碱基配对) 二者。例如, 在一些实施方案中, 对于互补碱基配对, 腺苷型碱基(A) 与胸苷型碱基(T) 或尿嘧啶型碱基(U) 互补, 胞嘧啶型碱基(C) 与鸟苷型碱基(G) 互补, 并且通用碱基如3-硝基吡咯或5-硝基吡咯可与任何A、C、U或T杂交并被认为是互补的。肌苷(I) 在本领域中也被认为是通用碱基, 并且被认为与任何A、C、U或T互补。

[0095] 保守氨基酸替换: 本文中使用的“保守氨基酸替换”是指不改变进行氨基酸替换的蛋白质的相对电荷或尺寸特征的氨基酸替换。可以根据本领域普通技术人员已知的用于改变多肽序列的方法来制备变体, 所述方法例如可以在汇编这样的方法的参考文献中找到: 例如Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Fourth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2012, 或Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New York。氨基酸的保守替换包括在以下组内的氨基酸之间进行的替换: (a) M、I、L、V; (b) F、Y、W; (c) K、R、H; (d) A、G; (e) S、T; (f) Q、N; 和 (g) E、D。

[0096] 共价连接: 本文中使用的术语“共价连接”是指两个或多个分子通过至少一个共价键连接在一起的特征。在一些实施方案中, 两个分子可以通过充当分子之间的接头的单键例如二硫键或二硫桥共价连接在一起。然而, 在一些实施方案中, 两个或多个分子可以通过充当接头的分子共价连接在一起, 该接头通过多个共价键将两个或多个分子连接在一起。在一些实施方案中, 接头可以是可切割接头。然而, 在一些实施方案中, 接头可以是不可切割接头。

[0097] 交叉反应性: 如本文中使用的以及在靶向剂(例如, 抗体) 的情况下, 术语“交叉反应性”是指物质能够以相似亲和力或亲合力与相似类型或类别的超过一种抗原(例如, 多个同

源物、旁系同源物或直系同源物的抗原) 特异性结合的性质。例如, 在一些实施方案中, 对相似类型或类别的人和/或非人灵长类抗原 (例如, 人转铁蛋白受体和非人灵长类转铁蛋白受体) 具有交叉反应性的抗体能够以相似亲和力或亲合力与人抗原和非人灵长类抗原结合。在一些实施方案中, 抗体对相似类型或类别的人抗原和啮齿动物抗原具有交叉反应性。在一些实施方案中, 抗体对相似类型或类别的啮齿动物抗原和非人灵长类抗原具有交叉反应性。在一些实施方案中, 抗体对相似类型或类别的人抗原、非人灵长类抗原和啮齿动物抗原具有交叉反应性。

[0098] DMD: 本文中使用的术语“DMD”是指编码肌养蛋白的基因, 所述肌养蛋白是在肌细胞 (特别是肌纤维) 中桥接内部细胞骨架和胞外基质的肌养蛋白-糖蛋白复合物的关键组分。DMD中的缺失、重复和点突变可引起肌养蛋白病, 例如迪谢内肌营养不良、贝克肌营养不良或心肌病。选择性启动子使用和选择性剪接导致该基因的大量不同的转录变体和蛋白质同种型。在一些实施方案中, 肌养蛋白基因 (DMD或DMD基因) 可以是人基因 (基因ID: 1756)、非人灵长类基因 (例如, 基因ID: 465559) 或啮齿动物基因 (例如, 基因ID: 13405; 基因ID: 24907)。另外, 已经表征了编码不同蛋白质同种型的多种人转录物变体 (例如, 如在以下 GenBank RefSeq登录号下注释的: NM_000109.3、NM_004006.2、NM_004009.3、NM_004010.3 和NM_004011.3)。

[0099] DMD等位基因: 本文中使用的术语“DMD等位基因”是指DMD基因的任一种替代形式 (例如, 野生型或突变体形式)。在一些实施方案中, DMD等位基因可编码保留其正常和典型功能的肌养蛋白。在一些实施方案中, DMD等位基因可包含一个或多个导致肌营养不良的突变。导致迪谢内肌营养不良的常见突变涉及肌养蛋白等位基因中存在的79个外显子中的一个或多个 (例如, 外显子8、外显子23、外显子41、外显子44、外显子45、外显子50、外显子51、外显子52、外显子53或外显子55) 的移码、缺失、替换和重复突变。DMD突变的另外的一些实例公开于, 例如Flanigan KM, et al., *Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort.* Hum Mutat. 2009Dec; 30(12): 1657-66, 其内容通过引用以其整体并入本文。

[0100] 肌养蛋白病: 本文中使用的术语“肌养蛋白病”是指由一种或更多种突变的DMD等位基因引起的肌肉疾病。肌养蛋白病包括病症 (从轻到严重) 的谱系, 其包括迪谢内肌营养不良、贝克肌营养不良和DMD相关扩张型心肌病 (DMD-associated dilated cardiomyopathy, DCM)。在一些实施方案中, 在谱系的一端, 肌养蛋白病在表型上与肌酸磷酸激酶 (CK) 的血清浓度的无症状增加和/或 (例如, 和) 伴随有肌红蛋白尿的肌肉痉挛相关。在一些实施方案中, 在谱系的另一端, 肌养蛋白病在表型上与进行性肌肉疾病相关, 该进行性肌肉疾病当骨骼肌最初受影响时通常归类为迪谢内或贝克肌营养不良, 并且当心脏最初受影响时被归类为DMD相关扩张型心肌病。迪谢内肌营养不良的症状包括肌肉损失或变性、肌肉功能减弱、舌和小腿肌肉的假性肥大、神经系统异常的高风险和寿命缩短。迪谢内肌营养不良与在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) Entry# 310200相关。贝克肌营养不良与OMIM Entry# 300376相关。扩张型心肌病与OMIM Entry X# 302045相关。

[0101] 外显子剪接增强子 (ESE): 本文中使用的术语“外显子剪接增强子”或“ESE”是指基因、前体mRNA或mRNA的外显子内指导或增强将前体mRNA剪接为mRNA的核酸序列基序, 例如

如Blencowe et al., Trends Biochem Sci 25,106-10. (2000)中所述,所述文献通过引用并入本文。可将ESE称为剪接特征。ESE可指导或增强剪接例如以从基因转录物中去除一个或更多个内含子和/或一个或更多个外显子。ESE基序的长度通常是6至8个核碱基。SR蛋白(例如,由基因SRSF1、SRSF2、SRSF3、SRSF4、SRSF5、SRSF6、SRSF7、SRSF8、SRSF9、SRSF10、SRSF11、SRSF12、TRA2A或TRA2B编码的蛋白质)通过其RNA识别基序区与ESE结合以促进剪接。ESE基序可通过多种方法鉴定,包括Cartegni et al., Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 13, 3568-3571中所述的那些,所述文献通过引用并入本文。

[0102] 框架:本文中使用的术语“框架”或“框架序列”是指可变区减去CDR的剩余序列。由于CDR序列的确切定义可通过不同的系统确定,因此框架序列的含义相应地具有不同解释。六个CDR(轻链的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)也将轻链和重链上的框架区分为每条链上的四个子区域(FR1、FR2、FR3和FR4),其中CDR1位于FR1和FR2之间,CDR2位于FR2和FR3之间,并且CDR3位于FR3和FR4之间。在未将特定子区域指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下,其他人提到的框架区代表单个天然存在的免疫球蛋白链的可变区内的组合的FR。如本文所使用的,FR代表四个子区域之一,并且FRs代表构成框架区的四个子区域中的两个或更多个。人重链和轻链接受体序列是本领域已知的。在一个实施方案中,本领域已知的接受体序列可用于本文中公开的抗体中。

[0103] 人抗体:本文中使用的术语“人抗体”旨在包括具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本公开内容的人抗体可包含不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中,特别是在CDR3中。然而,本文中使用的术语“人抗体”不意图包括其中来源于另一哺乳动物物种(例如小鼠)种系的CDR序列已接枝到人框架序列上的抗体。

[0104] 人源化抗体:术语“人源化抗体”是指包含来自非人物种(例如,小鼠)的重链和轻链可变区序列但是其中VH和/或(例如,和)VL序列的至少一部分已被改变为更加“人样”(即,更类似于人种系可变序列)的抗体。一种类型的人源化抗体是CDR接枝抗体,其中人CDR序列被引入非人VH和VL序列中以替代相应的非人CDR序列。在一个实施方案中,提供了人源化抗TfR1抗体和抗原结合部分。这样的抗体可以通过使用传统的杂交瘤技术获得鼠抗TfR1单克隆抗体随后使用体外基因工程化进行人源化来产生,例如在Kasaian et al的PCT公开No. WO 2005/123126 A2中公开的那些。

[0105] 内化细胞表面受体:本文中使用的术语“内化细胞表面受体”是指例如在外部刺激(例如,配体与受体结合)下被细胞内化的细胞表面受体。在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过内吞作用内化。在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过网格蛋白介导的内吞作用内化。然而,在一些实施方案中,内化细胞表面受体通过不依赖于网格蛋白的途径内化,所述途径例如如吞噬作用、巨胞饮作用、小窝和筏介导的摄取或组成型网格蛋白非依赖性内吞作用。在一些实施方案中,内化细胞表面受体包含胞内结构域、跨膜结构域和/或(例如,和)胞外结构域,其可任选地还包含配体结合结构域。在一些实施方案中,细胞表面受体在配体结合后被细胞内化。在一些实施方案中,配体可以是肌肉靶向剂或肌肉靶向抗体。在一些实施方案中,内化细胞表面受体是转铁蛋白受体。

[0106] 分离的抗体:本文中使用的“分离的抗体”旨在指代基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合转铁蛋白受体的分离的抗体基本上不含特异性结

合转铁蛋白受体以外的抗原的抗体)。然而,特异性结合转铁蛋白受体复合物的分离的抗体可能与其他抗原(例如来自其他物种的转铁蛋白受体分子)具有交叉反应性。此外,分离的抗体可基本上不含其他细胞材料和/或(例如,和)化学物质。

[0107] Kabat编号:术语“Kabat编号”、“Kabat定义和“Kabat标记”在本文中可互换使用。在本领域中公认的这些术语是指对抗体或其抗原结合部分的重链和轻链可变区中的比其他氨基酸残基更加可变(即高变)的氨基酸残基进行编号的系统(Kabat et al. (1971) Ann.NY Acad.Sci.190:382-391以及,Kabat,E.A.,et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242)。对于重链可变区,CDR1的高变区为第31至35位氨基酸,CDR2的高变区为第50至65位氨基酸,并且CDR3的高变区为第95至102位氨基酸。对于轻链可变区,CDR1的高变区为第24至34位氨基酸,CDR2的高变区为第50至56位氨基酸,并且CDR3的高变区为第89至97位氨基酸。

[0108] 分子载荷:本文中使用的术语“分子载荷”是指发挥调节生物学结局作用的分子或物质。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂连接或以其他方式缔合。在一些实施方案中,分子载荷是小分子、蛋白质、肽、核酸或寡核苷酸。在一些实施方案中,分子载荷发挥调节DNA序列的转录、调节蛋白质的表达或调节蛋白质的活性的作用。在一些实施方案中,分子载荷是寡核苷酸,其包含具有靶基因的互补区的链。

[0109] 肌肉靶向剂:本文中使用的术语“肌肉靶向剂”是指与肌细胞上表达的抗原特异性结合的分子。肌细胞内或其上的抗原可以是膜蛋白,例如整合膜蛋白或外周膜蛋白。通常来说,肌肉靶向剂与肌细胞上的抗原特异性结合,这有助于将肌肉靶向剂(和任何缔合的分子载荷)内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与肌肉上的内化细胞表面受体特异性结合,并且能够通过受体介导的内化而内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是小分子、蛋白质、肽、核酸(例如,适配体)、或抗体。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷连接。

[0110] 肌肉靶向抗体:本文中使用的术语“肌肉靶向抗体”是指为与存在于肌细胞内或其上的抗原特异性结合的抗体的肌肉靶向剂。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体与肌细胞上的抗原特异性结合,这有助于将肌肉靶向抗体(和任何缔合的分子载荷)内化到肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体与存在于肌细胞上的内化细胞表面受体特异性结合。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是与转铁蛋白受体特异性结合的抗体。

[0111] 寡核苷酸:本文中使用的术语“寡核苷酸”是指长度长至200个核苷酸的寡聚核酸化合物。寡核苷酸的一些实例包括但不限于RNAi寡核苷酸(例如,siRNA、shRNA)、微RNA、间隔聚体、混合聚体、磷酸二酰胺吗啉代、肽核酸、适配体、指导核酸(例如,Cas9指导RNA)等。寡核苷酸可以是单链或双链。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个经修饰核苷(例如,2'-O-甲基糖修饰、嘌呤或嘧啶修饰)。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个经修饰核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含一个或更多个硫代磷酸酯键联,其可为Rp或Sp立体化学构型。

[0112] 重组抗体:本文中使用的术语“重组人抗体”旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(在本公开内容中更详细地描述),从重组、组合人抗体文库分离的抗体(Hoogenboom H.R., (1997)

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

[0113] 互补区:本文中使用的术语“互补区”是指与例如靶核酸的同源核苷酸序列充分互补的例如寡核苷酸的核苷酸序列,使得两个核苷酸序列能够在生理条件下(例如,在细胞中)彼此退火。在一些实施方案中,互补区与靶核酸的同源核苷酸序列完全互补。然而,在一些实施方案中,互补区与靶核酸的同源核苷酸序列部分互补(例如,至少80%、90%、95%或99%互补)。在一些实施方案中,与靶核酸的同源核苷酸序列相比,互补区包含1、2、3或4个错配。

[0114] 特异性结合:本文中使用的术语“特异性结合”是指分子以一定程度的亲和力或亲合力与结合配偶体结合的能力,该亲和力或亲合力使得分子能够用于在结合测定或其他结合环境中将结合配偶体与合适的对照区分开。关于抗体,术语“特异性结合”是指与合适的一种或更多种参考抗原相比,抗体以一定程度的亲和力或亲合力与特异性抗原结合的能力,该亲和力或亲合力使得抗体能够用于将特异性抗原与其他抗原区分开,例如至允许通过与如本文中所述的抗原结合而优先靶向某些细胞(例如,肌细胞)的程度。在一些实施方案中,如果抗体与靶标结合的 K_D 为至少约 $10^{-4}M$ 、 $10^{-5}M$ 、 $10^{-6}M$ 、 $10^{-7}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $10^{-12}M$ 、 $10^{-13}M$ 或更小,则抗体与靶标特异性结合。在一些实施方案中,抗体与转铁蛋白受体(例如,转铁蛋白受体的顶端结构域(apical domain)的表位)特异性结合。

[0115] 剪接受体位点:本文中使用的术语“剪接受体位点”或“剪接受体”是指位于基因或前体mRNA的内含子3'末端或跨越内含子/外显子连接处的核酸序列基序,其参与将前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且可被称为剪接特征。剪接受体位点包括内含子3'末端处的末端AG序列,其通常位于高嘧啶(C/U)的区域之前(5'-区(5'-ward))。剪接受体位点的上游是分支点。通过分支点与剪接供体位点之间的酯交换反应形成套索环中间体结构释放了5'外显子的3'-OH,其随后与3'外显子的第一核苷酸反应,从而连接外显子并释放内含子套索。已知剪接受体位点中内含子3'末端处的AG序列对正确剪接至关重要,因为改变这些核苷酸中的一个会导致剪接抑制。罕见地,选择性剪接受体位点在内含子的3'末端处具有AC,而不是更常见的AG。常见的剪接受体位点基序具有[富Y区]-NCAGG或 Y_xNYAGG 的序列或者与之类似的序列,其中Y表示嘧啶,N表示任何核苷酸,并且x是4至20的

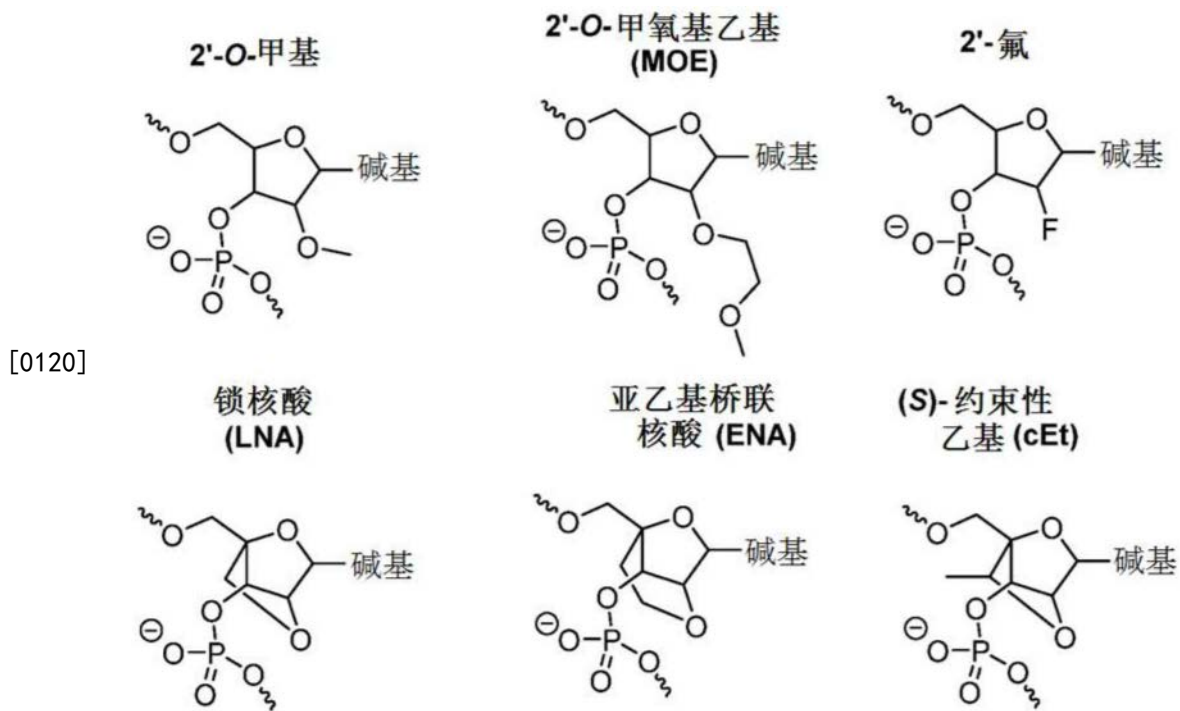
数字。切割位点在AG之后,其表示切除的内含子的3'端核苷酸。

[0116] 剪接供体位点:本文中使用的术语“剪接供体位点”或“剪接供体”是指位于基因或前体mRNA的内含子5'末端或者跨越外显子/内含子连接处的核酸序列基序,其参与将前体mRNA剪接成mRNA(即从前体mRNA中去除内含子),并且可被称为剪接特征。剪接供体位点包含在一个较大且相当不受限制的序列中的内含子5'末端处的末端GU序列。在剪接过程中,分支点内核苷酸的2'-OH通过对剪接供体位点内的内含子5'G的亲核攻击引发酯交换反应。G因此从前体mRNA上切割并改为与分支点核苷酸结合,形成环状套索结构。上游外显子的3'核苷酸随后结合剪接受体位点,连接外显子并切除内含子。典型的剪接供体位点具有GGGURAGU或AGGURNG的序列或者与之相似的序列,其中R表示嘌呤并且N表示任何核苷酸。切割位点先于第一个GU(即GG/GURAGU或AG/GURNG),其表示切除的内含子的5'-端核苷酸。

[0117] 对象:本文中使用的术语“对象”是指哺乳动物。在一些实施方案中,对象是非人灵长类或啮齿动物。在一些实施方案中,对象是人。在一些实施方案中,对象是患者,例如患有或怀疑患有疾病的人患者。在一些实施方案中,对象是患有或怀疑患有由突变的DMD基因序列(例如,DMD基因序列外显子中的突变)引起的疾病的人患者。在一些实施方案中,对象患有肌养蛋白病,例如迪谢内肌营养不良。在一些实施方案中,对象是具有适合于外显子44跳读的DMD基因突变的患者。

[0118] 转铁蛋白受体:本文中使用的术语“转铁蛋白受体”(也称为TFRC、CD71、p90或TFR1)是指结合转铁蛋白以促进通过内吞作用摄取铁的内化细胞表面受体。在一些实施方案中,转铁蛋白受体可以是人来源的(NCBI基因ID 7037)、非人灵长类来源的(例如,NCBI基因ID 711568或NCBI基因ID 102136007)或啮齿动物来源的(例如,NCBI基因ID 22042)。另外,已经表征了编码受体的不同同种型的多种人转录物变体(例如,如以下GenBank RefSeq登录号注释的:NP_001121620.1、NP_003225.2、NP_001300894.1和NP_001300895.1)。

[0119] 2'-经修饰核苷:本文中使用的术语“2'-经修饰核苷”和“2'-经修饰核糖核苷”可互换使用,并且是指在2'位置具有经修饰糖部分的核苷。在一些实施方案中,2'-经修饰核苷是2'-4'双环核苷,其中糖的2'和4'位置是桥联的(例如,通过亚甲基、亚乙基或(S)-约束性乙基桥联)。在一些实施方案中,2'-经修饰核苷是非双环的2'-经修饰核苷,例如,其中糖部分的2'位置被取代。2'-经修饰核苷的一些非限制性实例包括:2'-脱氧、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-O-Me)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙基氧基乙基(2'-O-DMAEOE)、2'-O-N-甲基乙酰胺基(2'-O-NMA)、锁核酸(LNA,亚甲基桥联核酸)、亚乙基桥联核酸(ENA)和(S)-约束性乙基桥联核酸(cEt)。在一些实施方案中,本文中所述的2'-经修饰核苷是高亲和力的经修饰核苷和寡核苷酸,其包含相对于未经修饰的寡核苷酸而对靶序列具有提高的亲合力的2'-经修饰核苷。下面提供了2'-经修饰核苷之结构的一些实例:



[0120]

[0121] 这些实例显示带有磷酸基团,但是任何核苷间键联都考虑在2'-经修饰核苷之间。

[0122] II. 复合物

[0123] 本文中提供了包含与分子载荷共价连接的靶向剂(例如,抗体)的复合物。在一些实施方案中,复合物包含与寡核苷酸共价连接的肌肉靶向抗体。复合物可包含特异性结合单个抗原位点或结合可存在于相同或不同抗原上的至少两个抗原位点的抗体。

[0124] 复合物可用于调节至少一种基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的活性或功能。在一些实施方案中,存在于复合物内的分子载荷负责基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的调节。分子载荷可以是能够调节细胞中基因、蛋白质和/或(例如,和)核酸的活性或功能的小分子、蛋白质、核酸、寡核苷酸或任何分子实体。

[0125] 在一些实施方案中,复合物包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂,例如抗转铁蛋白受体抗体,所述分子载荷例如反义寡核苷酸,其靶向DMD以促进外显子跳读,例如在由突变的DMD等位基因编码的转录物中。在一些实施方案中,复合物靶向DMD前体mRNA以促进DMD前体mRNA中外显子44的跳读。

[0126] A. 肌肉靶向剂

[0127] 本公开内容的一些方面提供了肌肉靶向剂,例如用于将分子载荷递送至肌细胞。在一些实施方案中,这样的肌肉靶向剂能够例如通过与肌细胞上的抗原特异性结合而与肌细胞结合,并且将缔合的分子载荷递送至肌细胞。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂结合(例如,共价结合),并且在肌肉靶向剂与肌细胞上的抗原结合后内化到肌细胞中,例如通过内吞作用。应理解,根据本公开内容可以使用多种类型的肌肉靶向剂并且任何肌肉靶标(例如,肌肉表面蛋白)都可被本文中所述的任何类型的肌肉靶向剂靶向。例如,肌肉靶向剂可包含小分子、核酸(例如,DNA或RNA)、肽(例如,抗体)、脂质(例如,微泡(microvesicle))或糖部分(例如,多糖),或者由其组成。示例性的肌肉靶向剂在本文中进一步详细描述,然而,应理解,本文中提供的示例性肌肉靶向剂并不意味着是限制性的。

[0128] 本公开内容的一些方面提供了与肌肉(例如骨骼肌、平滑肌或心肌)上的抗原特异

性结合的肌肉靶向剂。在一些实施方案中,本文中提供的任何肌肉靶向剂均与骨骼肌细胞、平滑肌细胞和/或(例如,和)心肌细胞上的抗原结合(例如,与之特异性结合)。

[0129] 通过与肌肉特异性细胞表面识别元件(例如,细胞膜蛋白)相互作用,可实现组织定位和选择性摄取到肌细胞中二者。在一些实施方案中,作为肌肉摄取转运体之底物的分子可用于将分子载荷递送到肌肉组织中。与肌肉表面识别元件结合之后是胞吞作用,其可允许甚至大分子(例如,抗体)进入肌细胞。作为另一个实例,与转铁蛋白或抗TfR1抗体缀合的分子载荷可通过与转铁蛋白受体结合而被肌细胞摄取,然后可例如通过网格蛋白介导的内吞作用被内吞。

[0130] 肌肉靶向剂的使用可用于将分子载荷(例如,寡核苷酸)集中在肌肉中,同时降低与其他组织中的作用相关的毒性。在一些实施方案中,与对象内的另一种细胞类型相比,肌肉靶向剂将结合的分子载荷集中在肌细胞中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂将结合的分子载荷以是非肌细胞(例如,肝、神经元、血液或脂肪细胞)中的量的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍高的量集中在肌细胞(例如,骨骼肌、平滑肌或心肌细胞)中。在一些实施方案中,当分子载荷在与肌肉靶向剂结合时递送至对象时,其在对象中的毒性降低至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、90%或95%。

[0131] 在一些实施方案中,为了实现肌肉选择性,可能需要肌肉识别元件(例如,肌细胞抗原)。作为一个实例,肌肉靶向剂可以是肌肉特异性摄取转运体之底物的小分子。作为另一个实例,肌肉靶向剂可以通过转运体介导的内吞作用进入肌细胞的抗体。作为另一个实例,肌肉靶向剂可以是与肌细胞上的细胞表面受体结合的配体。应理解,尽管基于转运体的方法为细胞进入提供了直接途径,但是基于受体的靶向可能涉及刺激的胞吞作用以达到期望的作用部位。

[0132] i. 肌肉靶向抗体

[0133] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是抗体。通常来说,抗体对其靶抗原的高特异性提供了用于选择性靶向肌细胞(例如,骨骼肌、平滑肌和/或(例如,和)心肌细胞)的潜力。这种特异性也可以限制脱靶毒性。能够靶向肌细胞表面抗原的抗体的一些实例已经报道并且在本公开内容的范围内。例如,靶向肌细胞表面的抗体在以下中有描述:Arahata K., et al. "Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide" Nature 1988;333:861-3; Song K.S., et al. "Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins" J Biol Chem 1996;271:15160-5; 以及 Weisbart R.H. et al., "Cell type specific targeted intracellular delivery into muscle of a monoclonal antibody that binds myosin IIb" Mol Immunol. 2003 Mar, 39(13):78309; 其各自的全部内容均通过引用并入本文。

[0134] a. 抗转铁蛋白受体(TfR)抗体

[0135] 本公开内容的一些方面是基于这样的认识:与转铁蛋白受体结合的物质(例如,抗转铁蛋白受体抗体)能够靶向肌细胞。转铁蛋白受体是内化细胞表面受体,其转运转铁蛋白穿过细胞膜并参与胞内铁水平的调节和稳态。本公开内容的一些方面提供了能够与转铁蛋

白受体结合的转铁蛋白受体结合蛋白。因此,本公开内容的一些方面提供了与转铁蛋白受体结合的结合蛋白(例如,抗体)。在一些实施方案中,与转铁蛋白受体结合的结合蛋白与任何结合的分子载荷一起被内化到肌细胞中。本文中使用的与转铁蛋白受体结合的抗体可以可互换地称为转铁蛋白受体抗体、抗转铁蛋白受体抗体或抗TfR1抗体。与转铁蛋白受体结合(例如,特异性结合)的抗体可在与转铁蛋白受体结合后例如通过受体介导的内吞作用而被内化到细胞中。

[0136] 应理解,可使用数种已知的方法(例如使用噬菌体展示的文库设计)来产生、合成和/或(例如,和)衍生抗TfR1抗体。示例性方法已经在本领域中表征并且通过引用并入(Díez, P. et al. “High-throughput phage-display screening in array format”, *Enzyme and microbial technology*, 2015, 79, 34-41.; Christoph M.H. and Stanley, J.R. “Antibody Phage Display: Technique and Applications” *J Invest Dermatol.* 2014, 134:2.; Engleman, Edgar (Ed.) “Human Hybridomas and Monoclonal Antibodies.” 1985, Springer)。在另一些实施方案中,抗TfR1抗体先前已被表征或公开。与转铁蛋白受体特异性结合的抗体是本领域中已知的(参见,例如1979年12月4日提交的美国专利No. 4,364,934, “Monoclonal antibody to a human early thymocyte antigen and methods for preparing same”; 2006年6月14日提交的美国专利No. 8,409,573, “Anti-CD71 monoclonal antibodies and uses thereof for treating malignant tumor cells”; 2014年5月20日提交的美国专利No. 9,708,406, “Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use”; 2014年12月19日提交的US 9,611,323, “Low affinity blood brain barrier receptor antibodies and uses therefor”; 2014年12月24日提交的WO 2015/098989, “Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier”; Schneider C. et al. “Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9.” *J Biol Chem.* 1982, 257:14,8516-8522.; Lee et al. “Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse” 2000, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 292:1048-1052)。

[0137] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体以高特异性和亲和力与转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与转铁蛋白受体的任何胞外表位或暴露于抗体的表位特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的抗TfR1抗体与来自人、非人灵长类、小鼠、大鼠等的转铁蛋白受体特异性结合。在一些实施方案中,本文中提供的抗TfR1抗体与人转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与人或非人灵长类转铁蛋白受体的氨基酸区段(如SEQ ID NO:105至108中提供的)结合。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体与这样的氨基酸区段结合:对应于人转铁蛋白受体(如SEQ ID NO:105中所示)的第90至96位氨基酸,其不在转铁蛋白受体的顶端结构域中。

[0138] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体(例如,下表2中的抗TfR克隆8)结合TfR1中的表位,其中所述表位包含SEQ ID NO:105的第214至241位氨基酸和/或第354至381位氨基酸中的残基。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105的第214至241位氨基酸和第354至381位氨基酸中的残基的表位。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的一个或更多个残基Y222、

T227、K231、H234、T367、S368、S370、T376和S378的表位。在一些实施方案中，本文中所述的抗TfR1抗体结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的残基Y222、T227、K231、H234、T367、S368、S370、T376和S378的表位。

[0139] 在一些实施方案中，本文中所述的抗TfR1抗体(例如，下表2中的3M12及其变体)结合TfR1中的表位，其中所述表位包含SEQ ID NO:105的第258至291位氨基酸和/或第358至381位氨基酸中的残基。在一些实施方案中，本文中所述的抗TfR1抗体(例如，下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105的第258至291位氨基酸和第358至381位氨基酸中的残基的表位。在一些实施方案中，本文中所述的抗TfR1抗体(例如，下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的一个或多个残基K261、S273、Y282、T362、S368、S370和K371的表位。在一些实施方案中，本文中所述的抗TfR1抗体(例如，下表2中的3M12及其变体)结合包含SEQ ID NO:105中所示的人TfR1的残基K261、S273、Y282、T362、S368、S370和K371的表位。

[0140] 对应于NCBI序列NP_003225.2(转铁蛋白受体蛋白1同种型1, 智人(Homo sapiens))的示例性人转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

[0141] MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDNHSHVEMKLAVDEEENADNNTKANVT
KPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPA
ARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNENSYPREAGSQKDENLALYVENQFREF
KLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLV
HANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPVINA
ELSFHGAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSPRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCP
SDWKT DSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKLNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAW
GPGA AKSGVGTALLL KLAQMFS DMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY
[0142] LSSLHLKAFTYINLDKAVLGT SNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWA
SKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARA
AAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARG
DFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFVWGSG
SHTLPALLENLKRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF
(SEQ ID NO: 105).

[0143] 对应于NCBI序列NP_001244232.1(转铁蛋白受体蛋白1, 恒河猴(Macaca mulatta))的示例性非人灵长类转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLGVDEEENTDNNTKPNGT
KPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPA
APRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFK
LSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVH
ANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKAD
LSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPS
[0144] DWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAW
GPGA AKSSVGTALLL KLAQMFS DMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY
LSSLHLKAFTYINLDKAVLGT SNFKVSASPLLYTLIEKTMQDV KHPVTGRSLYQDSNWA
SKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVAR
AAAEVAGQFVIKLT HDTELNDYERYNSQLLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSA
RGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPRHVFHWG
SGSHTLSALLESLKLRQNN SAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF
(SEQ ID NO: 106)

[0145] 对应于NCBI序列XP_005545315.1 (转铁蛋白受体蛋白1, 食蟹猴 (*Macaca fascicularis*)) 的示例性非人灵长类转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLGVDEEENTDNNTKANGT
[0146] KPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPA
APRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFK
LSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVH
ANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKAD
LSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPS
DWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAW
GPGA AKSSVGTALLL KLAQMFS DMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLEGY
[0147] LSSLHLKAFTYINLDKAVLGT SNFKVSASPLLYTLIEKTMQDV KHPVTGRSLYQDSNWA
SKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVAR
AAAEVAGQFVIKLT HDTELNDYERYNSQLLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSA
RGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPRHVFHWG
SGSHTLSALLESLKLRQNN SAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF
(SEQ ID NO: 107).

[0148] 对应于NCBI序列NP_001344227.1 (转铁蛋白受体蛋白1, 小家鼠 (*mus musculus*)) 的示例性小鼠转铁蛋白受体氨基酸序列如下:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLA ADEEENADNNMKASV
 RKP KRFNGRLCFAAIALVIFFLIGFMSGYLG YCKRVEQKEECVKLAETEETDKSETMETE
 DVPTSSRLYWADLKTLLSEKLN SIEFADTIKQLSQNTYTPREAGSQKDESLAYYIENQFH
 EFKFSKVWRDEHYVVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVSGKLV
 HANFGTKKDFEELSYSVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKFPVVE
 ADLALFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GKMEGS
 [0149] CPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGAQRDA
 LGAGVAAKSSVGTGLLLKLAQVFS DMISKDGF RPSRSIIFASWTAGDFGAVGATEWLEG
 YLSSLHLKAFTYINLDKVVLTGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLYRDSN
 WISKVEKLSFDNAAYPFLAYS GIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQLNQM
 VRTAAEVAGQLIKLTHDVELNLDYEMYN SKLLSFMKDLN QFKTDIRDMGLSLQWLYS
 ARGDYFRATSRLTTDFHNAEKTNR FVMREINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPRHFHWG
 SGSHTLSALVENLKL RQKNITAFNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNEF
 (SEQ ID NO: 108)

[0150] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体与如下的受体氨基酸区段结合:

FVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYS KAATVTGKLVHANFGTKKDFE
 [0151] DLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAEL SFFGHAHLG
 TGDYTPGFPSFNHTQFPSSRSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GNMEGDCPSDWKTDSTCR
 MVTSESKNVKLTVSNVLKE (SEQ ID NO: 109)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0159] 表2中提供了抗TfR1抗体的非限制性实例。

[0160] 表2. 抗TfR1抗体的一些实例

[0161]

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
3-A4	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPENGDT (SEQ ID NO: 2)	WIDPENGDT EYASKFQD (SEQ ID NO: 8)	ENG (SEQ ID NO: 13)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 17)		
VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)			
3-A4 N54T*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPETGDT (SEQ ID NO: 19)	WIDPETGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 20)	ETG (SEQ ID NO: 21)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)

[0162]

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPETGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLWLRRLGLDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 22)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKLLHSNGYTYLFWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54S*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPESGDT (SEQ ID NO: 23)	WIDPESGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 24)	ESG (SEQ ID NO: 25)
	CDR-H3	TLWLRRLGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHSNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHSNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHSNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGLEWIGWIDPESGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLWLRRLGLDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 26)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVVISCRSSKLLHSNGYTYLFWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-M12	CDR-H1	GYSITSGYY (SEQ ID NO: 27)	SGYYWN (SEQ ID NO: 33)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 38)
	CDR-H2	ITFDGAN (SEQ ID NO: 28)	YITFDGANNYNPSLKN (SEQ ID NO: 34)	FDG (SEQ ID NO: 39)
	CDR-H3	TRSSYDYDVLVDY (SEQ ID NO: 29)	SSYDYDVLVDY (SEQ ID NO: 35)	SYDYDVLVD (SEQ ID NO: 40)
	CDR-L1	QDISNF (SEQ ID NO: 30)	RASQDISNFLN (SEQ ID NO: 36)	SQDISNF (SEQ ID NO: 41)
	CDR-L2	YTS (SEQ ID NO: 31)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 37)	YTS (SEQ ID NO: 31)
	CDR-L3	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	GHTLPY (SEQ ID NO: 42)
	VH	DVQLQESGPGVLVKPSQSLSLTCSVTGYISITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYITFDGAN NYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSVTTEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO: 43)		
	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNFLNWXQRPDGTVKLLIYTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDFSLTVSNLEQEDIATYFCQQGHTLPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 44)		
5-H12	CDR-H1	GYSFTDYC (SEQ ID NO: 45)	DYCIN (SEQ ID NO: 51)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYCINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSV TVSS (SEQ ID NO: 61)		

Ab	编号系统	IMGT	Kabat	Chothia
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRANLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33Y*	CDR- H1	GYSFTDY (SEQ ID NO: 63)	DYYIN (SEQ ID NO: 64)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR- H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR- H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR- L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR- L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR- L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYINWVNQRPQGQLEWIGWIYPGSGNTR YSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSTV TVSS (SEQ ID NO: 65)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRANLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
[0163] 5-H12 C33D*	CDR- H1	GYSFTDYD (SEQ ID NO: 66)	DYDIN (SEQ ID NO: 67)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR- H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR- H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR- L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR- L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR- L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYDINWVNQRPQGQLEWIGWIYPGSGNTRY SERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSTV SS (SEQ ID NO: 68)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQPPKLLIFRANLES GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEAADVATYYCQQSSEDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
抗 TfR 克隆 8	CDR- H1	GYSFTSYW (SEQ ID NO: 138)	SYWIG (SEQ ID NO: 144)	GYSFTSY (SEQ ID NO: 149)
	CDR- H2	IYPGSDT (SEQ ID NO: 139)	IYPGSDTRYSPFQGG (SEQ ID NO: 145)	GDS (SEQ ID NO: 150)
	CDR- H3	ARFPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 140)	FPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 146)	PYDSSGYYSFD (SEQ ID NO: 151)
	CDR- L1	QSISSY (SEQ ID NO: 141)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 147)	SQSISSY (SEQ ID NO: 152)
	CDR- L2	AAS (SEQ ID NO: 142)	AASSLQS (SEQ ID NO: 148)	AAS (SEQ ID NO: 142)
	CDR- L3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	SYSTPL (SEQ ID NO: 153)

[0164] *突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0165] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体是表2中提供的任一种抗TfR1抗体的人源化变体。在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含与表2中提供的任一种抗TfR1抗体中的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3相同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且包含人源化重链可变区和/或(例如,和)人源化轻链可变区。

[0166] 表3中提供了本文中所述的抗TfR1抗体的氨基酸序列的一些实例。

[0167] 表3.抗TfR1抗体的可变区

[0168]

抗体	可变区氨基酸序列**
3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSVCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 69)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSK LLHSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLASGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3 (N54S*)/Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSVCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 71)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSK LLHSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLASGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3 /Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSVCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGLEWIGWIDP ENGDTTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLD YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 72)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSK LLHSNGYTYLFWFQQRPGQSPRLLIYR MSNLASGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO: 70)
3M12 VH3/Vk2	V _H : QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIMGYITF DGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDY WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 73)
	V _L : DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DISNFLN WYQKPGQPVKLLIY YTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYFC QQGHTLPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH3/Vk3	V _H : QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIMGYITF DGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDY WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 73)
	V _L : DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DISNFLN WYQKPGQPVKLLIY YTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYFC QQGHTLPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 75)
3M12 VH4/Vk2	V _H : QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFD GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLDYW GQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	V _L : DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DISNFLN WYQKPGQPVKLLIY YTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYFC QQGHTLPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)

[0169]

抗体	可变区氨基酸序列**
3M12 VH4/Vκ3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYITFD GANNYNPSLKNR VSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYW GQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DISN FLNHWYQQKPGQPVKLLIYYTSRLH SGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYC QQGHTLPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 75)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD YYIN WVRQAPGQGLEWMGWIY PGSGNTRYSERFKGR VITTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE DYYPYH GMDYWGQ GLTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASE VDGYDNS FMHWYQQKPGQPPKLLIFR ASNLESGVPDR FGSGSRDFTLTITSSLQAEDVAVYYC QQSSEDPWT FGQGTKL EIK (SEQ ID NO: 78)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD YDIN WVRQAPGQGLEWMGWIY PGSGNTRYSERFKGR VITTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE DYYPYH GMDYWGQ GLTLVTVSS (SEQ ID NO: 79)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE VDGYDNS FMHWYQQKPGQPPKLLIFR ASNLESGVPDR FGSGSGTDFLTITSSLQAEDVAVYYC QQSSEDPWT FGQGTKL EIK (SEQ ID NO: 80)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD YYIN WVRQAPGQGLEWMGWIY PGSGNTRYSERFKGR VITTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE DYYPYH GMDYWGQ GLTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE VDGYDNS FMHWYQQKPGQPPKLLIFR ASNLESGVPDR FGSGSGTDFLTITSSLQAEDVAVYYC QQSSEDPWT FGQGTKL EIK (SEQ ID NO: 80)
抗 TfR 克隆 8	VH: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT SYWIG WVRQMPGKGLEWMGHIYP GSDTRYSPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCAR FPYDSSGY SFDYWGQ GLTLVTVSS (SEQ ID NO: 154)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISSYL NHWYQQKPGKAPKLLIYA AASSLQ SGVPSRFGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYC QQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 155)

[0170] *突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0171] **根据Kabat编号系统的CDR被加粗

[0172] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含VH,所述VH包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,并且与表3中提供的相应VH相比,在框架区中包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)氨基酸变异。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含VL,所述VL包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且与表3中提供的相应VL相比,在框架区中包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)氨基酸变异。在一些实施方案中,抗TfR1抗体的VH是人源化VH,和/或抗TfR1抗体的VL是人源化VL。

[0173] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含VH,所述VH包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,并且与表3中提供的相应VH相比在框架区中包含具有至少70%(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%)同一性的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗TfR1抗体包含VL,所述VL包含表3中提供的任一种抗TfR1抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,并且与表3中提供的相应VL相比在框架区中包含具有至少70%(例如,至少70%、至少75%、至少80%、至

少85%、至少90%、至少95%、至少99%)同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗TfR1抗体的VH是人源化VH,和/或抗TfR1抗体的VL是人源化VL。

[0174] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0175] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0176] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。

[0177] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。

[0178] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。

[0179] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。

[0180] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。

[0181] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL。

[0182] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0183] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0184] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VL。

[0185] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是全长IgG,其可包含来自人抗体的重恒定区和轻恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的重链可包含重链恒定区(CH)或其一部分(例如,CH1、CH2、CH3或其组合)。重链恒定区可具有任何合适的来源,例如人、小鼠、大鼠或兔。在一个具体实例中,重链恒定区来自人IgG例如IgG1、IgG2或IgG4(γ 重链)。以下给出了人IgG1恒定区的一个实例:

[0186] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

[0187] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的重链包含突变体人IgG1恒定区。例如,已知在人IgG1的CH2结构域中引入LALA突变(来源于mAb b12的突变体,其已突变以用A1a234和A1a235替换较低的铰链残基Leu234 Leu235)降低了Fc γ 受体结合(Bruhns, P., et al. (2009) 和Xu, D. et al. (2000))。以下提供了突变体人IgG1恒定区(突变加粗并带

有下划线)：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA

[0188] GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 82)

[0189] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的轻链可还包含轻链恒定区(CL),其可以是本领域已知的任何CL。在一些实例中,CL是κ轻链。在另一些实例中,CL是λ轻链。在一些实施方案中,CL是κ轻链,以下提供了其序列:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ

[0190] DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)

[0191] 其他抗体重链和轻链恒定区是本领域公知的,例如在IMGT数据库(www.imgt.org)或www.vbase2.org/vbstat.php.中提供的那些,二者均通过引用并入本文。

[0192] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:82相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:81中所示的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:82中所示的重链恒定区。

[0193] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及SEQ ID NO:83中所示的轻链恒定区。

[0194] 下表4中提供了所述抗TfR1抗体的IgG重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列的一些实例。

[0195] 表4.抗TfR1 IgG的实例的重链序列和轻链序列

[0196]

抗体	IgG重链/轻链序列**
<p>3A4 VH3 (N54T*)/VK4</p>	<p>重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSC</u>TASGFNIKDDYMYWVRQPPGKLEWIGWIDPE <u>TGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSE</u>DTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 84)</p> <p>轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSP</u>LSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGYTYLFWFQORPGQSPRLLIYRMS <u>NLASGVPDR</u>FGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTKSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
<p>3A4 VH3 (N54S*)/VK4</p>	<p>重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSC</u>TASGFNIKDDYMYWVRQPPGKLEWIGWIDPE <u>SGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSE</u>DTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 86)</p> <p>轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSP</u>LSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGYTYLFWFQORPGQSPRLLIYRMS <u>NLASGVPDR</u>FGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTKSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
<p>3A4 VH3 /VK4</p>	<p>重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSC</u>TASGFNIKDDYMYWVRQPPGKLEWIGWIDPE <u>NGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSE</u>DTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GQGT</u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 87)</p> <p>轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSP</u>LSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGYTYLFWFQORPGQSPRLLIYRMS <u>NLASGVPDR</u>FGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLTKSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>

[0197]

抗体	IgG重链/轻链序列**
3M12 VH3/Vκ2	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYISITSGYYWNWIROPPGKGLEWMGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWG</u> QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 88) 轻链（具有κ轻链恒定区） DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOGHTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH3/Vκ3	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYISITSGYYWNWIROPPGKGLEWMGYITFD</u> <u>GANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWG</u> QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 88) 轻链（具有κ轻链恒定区） DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOGHTLPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
3M12 VH4/Vκ2	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVTGYISITSGYYWNWIROPPGKGLEWIGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQ</u> GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 91) 轻链（具有κ轻链恒定区） DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOGHTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH4/Vκ3	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVTGYISITSGYYWNWIROPPGKGLEWIGYITFDG</u> <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQ</u> GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 91)

[0198]

抗体	IgG重链/轻链序列**
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLLIYYTSRLHS</u> <u>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQOQHITLPTFGQGTKLEIKRTVAA</u> PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIYNWVRQAPGQGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92)
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPGOPPKLLIFRAS</u> <u>NLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISSLOAEDVAVYYCQOSEDPTWTFGQGTKLEIKR</u> TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYDINWVRQAPGQGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPGOPPKLLIFRA</u> <u>SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLOAEDVAVYYCQOSEDPTWTFGQGTKLEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	重链（具有野生型人IgG1恒定区） <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIYNWVRQAPGQGLEWMGWIYP</u> <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYYPYHGM</u> <u>DYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92)
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPGOPPKLLIFRA</u> <u>SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLOAEDVAVYYCQOSEDPTWTFGQGTKLEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)

抗体	IgG重链/轻链序列**
[0199] 抗 Tfr 克隆 8	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVVRMPGKGLEWMGIHYPG</u> <u>DSDTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGILVTVSS</u> ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 156)
	VL: DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLOS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIHPPSDEQLKSGTASVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

[0200] *突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

[0201] **根据Kabat编号系统的CDR被加粗;VH/VL序列带有下划线

[0202] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含重链,所述重链与SEQ ID NO: 84、86、87、88、91、92、94和156中任一者所示的重链相比,包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)。作为替代或补充(例如,补充),本公开内容的抗Tfr1抗体包含轻链,所述轻链与SEQ ID NO:85、89、90、93、95和157中任一者所示的轻链相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)。

[0203] 在一些实施方案中,本文中所述的抗Tfr1抗体包含重链,所述重链包含与SEQ ID NO:84、86、87、88、91、92、94和156中的任一者具有至少75%(例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%)同一性的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗Tfr1抗体包含轻链,所述轻链包含与SEQ ID NO:85、89、90、93、95和157中的任一者具有至少75%(例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%)同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,本文中所述的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:84、86、87、88、91、92、94和156中任一者的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:85、89、90、93、95和157中任一者的氨基酸序列的轻链。

[0204] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0205] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0206] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。

[0207] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0208] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0209] 在一些实施方案中,本公开内容的抗Tfr1抗体包含含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。

[0210] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。

[0211] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。

[0212] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0213] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0214] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。

[0215] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是完整抗体(全长抗体)的Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。完整抗体(全长抗体)的抗原结合片段可以通过常规方法制备(例如,重组地制备或通过使用酶如木瓜蛋白酶消化全长IgG的重链恒定区来制备)。例如,F(ab')₂片段可通过胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化抗体分子产生,并且Fab片段可通过还原F(ab')₂片段的二硫桥产生。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体的Fab片段中的重链恒定区包含以下氨基酸序列:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

[0216] SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 96)

[0217] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中所列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:96具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中列出的任一种VH或其任意变体以及与SEQ ID NO:96相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的重链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含重链,所述重链包含表3中列出的任一种VH或其任意变体以及SEQ ID NO:96中所示的重链恒定区。

[0218] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及与SEQ ID NO:83相比包含不超过25个氨基酸变异(例如,不超过25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸变异)的轻链恒定区。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体包含轻链,所述轻链包含表3中所列出的任一种VL或其任意变体以及SEQ ID NO:83中所示的轻链恒定区。

[0219] 下表5中提供了所述抗TfR1抗体的Fab重链和轻链氨基酸序列的一些实例。

[0220] 表5.抗TfR1 Fab实例的重链和轻链序列

[0221]

抗体	Fab重链/轻链序列**
3A4 VH3 (N54T*)/Vκ4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELKKGASVKV</u> SCTASGFNIKDDYMYWVROPPGKLEWIGWIDPE <u>TGDTEYASKFODRVTVTADT</u> STNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GOGTLVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (SEQ ID NO: 97)

[0222]

抗体	Fab重链/轻链序列**
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) DIVMTQSPPLSLPVT PGEPASISCRSSKSL LHNSGYTYLFWFOORPGOSPRLIYRMS <u>NLASGVPDRFSGSGGTDFTLKISR</u> VEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)
3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELKKGASVKV</u> SCTASGFNIKDDYMYWVROPPGKLEWIGWIDPE <u>SGDTEYASKFODRVTVTADT</u> STNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GOGTLVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (SEQ ID NO: 98)
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) DIVMTQSPPLSLPVT PGEPASISCRSSKSL LHNSGYTYLFWFOORPGOSPRLIYRMS <u>NLASGVPDRFSGSGGTDFTLKISR</u> VEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)
3A4 VH3 /Vκ4	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>EVQLVQSGSELKKGASVKV</u> SCTASGFNIKDDYMYWVROPPGKLEWIGWIDPE <u>NGDTEYASKFODRVTVTADT</u> STNTAYMELSSLRSEDTAVYYCTLWLRRLDYW <u>GOGTLVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHT (SEQ ID NO: 99)
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) DIVMTQSPPLSLPVT PGEPASISCRSSKSL LHNSGYTYLFWFOORPGOSPRLIYRMS <u>NLASGVPDRFSGSGGTDFTLKISR</u> VEAEDVGVYYCMOHLEYPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)
3M12 VH3/Vκ2	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCSVTGYSITSGYYWNWIR OPPGKLEWMGYITFD <u>GANNYNPSLKNRVSISR</u> DTSKNOFSLKLSSVTAEDTATYYCTR SSYDYDVL DYWG <u>OGTTVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHT (SEQ ID NO: 100)
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) DIOMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASODISN FLNWWYOOKPGOPVKLLIYY TSRLHS GVPSR FGSGSGGTDFTLTISSLOPEDFATYFCQO GHTLPYTFGOGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH3/Vκ3	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVTGYSITSGYYWNWIR OPPGKLEWMGYITFD <u>GANNYNPSLKNRVSISR</u> DTSKNOFSLKLSSVTAEDTATYYCTR SSYDYDVL DYWG <u>OGTTVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHT (SEQ ID NO: 100)
	轻链 (具有 κ 轻链恒定区) DIOMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASODISN FLNWWYOOKPGOPVKLLIYY TSRLHS GVPSR FGSGSGGTDFTLTISSLOPEDFATYFCQO GHTLPYTFGOGTKLEIKRTVAAP PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
3M12 VH4/Vκ2	重链 (具有部分人IgG1恒定区) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVTGYSITSGYYWNWIR OPPGKLEWIGYITFDG <u>ANNYNPSLKNRVSISR</u> DTSKNOFSLKLSSVTAEDTATYYCTR SSYDYDVL DYWGQ <u>GTTVTVSSASTKGPSVFPL</u> APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT (SEQ ID NO: 101)

[0223]

抗体	Fab重链/轻链序列**
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASODISNFLNHWYQOKPGOPVKLLIYYTSRLHS</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOQHITLPTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)
3M12 VH4/Vκ3	重链（具有部分人IgG1恒定区） QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIROPPGKLEWIGYITFDG <u>ANNYNPSLKNRVSISRDTSKNOFSLKLSVTAEDTATYYCTRSSYDYDVLVDYWGQ</u> <u>GITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS</u> GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHT (SEQ ID NO: 101)
	轻链（具有κ轻链恒定区） <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASODISNFLNHWYQOKPGOPVKLLIYYTSRLHS</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOQHITLPTFGQGTKLEIKRTVAAP PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	重链（具有部分人IgG1恒定区） QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIYNWVROAPGOGLEWGMGIYIP <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYPPYHGM</u> <u>DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEV EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 102)
	轻链（具有κ轻链恒定区） DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDYDYNDFMHYQOKPGOPKLLIFRAS <u>NLESGVPDRFSGSGSDFTLTISLQAEADVAVYYCQOSEDPTWTFGQGTKLEIKR</u> TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	重链（具有部分人IgG1恒定区） QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIYNWVROAPGOGLEWGMGIYIP <u>GSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREDYPPYHGM</u> <u>DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEV EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 103)
	轻链（具有κ轻链恒定区） DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESDYDYNDFMHYQOKPGOPKLLIFRA <u>SNLESGVPDRFSGSGSDFTLTISLQAEADVAVYYCQOSEDPTWTFGQGTKLEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)
抗 TfR 克隆 8 形式 1	VH: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVROMPGKLEWGMGIYIPG <u>DSDRYSPSEFGQVTSADKSISTAYLOWSSLKASDTAMYYCARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEV EPKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 158)

抗体	Fab重链/轻链序列**
[0224] 抗TfR 克隆 8 形式 2	VL: <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLOS</u> <u>GVPSRFGSGSGTDFLTITSSLOPEDFATYYCOQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP</u> SVFIHPPSDEQLKSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)
	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHYIPG</u> <u>DSDTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMYCARFPYDSSGYYSF</u> <u>DYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKV EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 159)
	VL: <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLOS</u> <u>GVPSRFGSGSGTDFLTITSSLOPEDFATYYCOQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAP</u> SVFIHPPSDEQLKSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

[0225] *突变位置根据包含突变的相应VH序列的Kabat编号

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0241] 其他已知的抗TfR1抗体

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

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

[0244]

抗体克隆名称	参考文献	表位/注释
OKT9	1979 年 12 月 4 日提交的美国专利 No. 4,364,934，标题为“MONOCLONAL ANTIBODY TO A HUMAN EARLY THYMOCYTE ANTIGEN AND METHODS FOR PREPARING SAME” Schneider C. et al. “Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9.” J Biol Chem. 1982, 257:14, 8516-8522.	TfR 的顶端结构域（人 TfR 序列 XM_052730.3 的第 305 至 366 位残基，可在 GenBank 中获得）
（来自 JCR） 克隆 M11 克隆 M23 克隆 M27 克隆 B84	<ul style="list-style-type: none"> 2014 年 12 月 24 日提交的 WO 2015/098989，“Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier” 2014 年 12 月 24 日提交的美国专利 No. 9,994,641，“Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier” 	顶端结构域（TfR 的第 230 至 244 位和第 326 至 347 位残基）和蛋白酶样结构域（第 461 至 473 位残基）

[0245]

<p>(来自 Genentech)</p> <p>7A4、8A2、15D2、10D11、7B10、15G11、16G5、13C3、16G4、16F6、7G7、4C2、1B12、和 13D4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2016 年 5 月 26 日提交的 WO 2016/081643，标题为“ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND METHODS OF USE” • 2014 年 5 月 20 日提交的美国专利 No. 9,708,406，“Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use” 	<p>顶端结构域和非顶端区</p>
<p>(来自 Armagen)</p> <p>8D3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lee et al. “Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse” 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052. • 2008 年 9 月 11 日提交的美国专利申请 2010/077498，标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR BLOOD-BRAIN BARRIER DELIVERY IN THE MOUSE” 	
<p>OX26</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Haobam, B. et al. 2014. Rab17-mediated recycling endosomes contribute to autophagosome formation in response to Group A Streptococcus invasion. Cellular microbiology. 16: 1806-21. 	
<p>DF1513</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ortiz-Zapater E et al. Trafficking of the human transferrin receptor in plant cells: effects of tyrphostin A23 and brefeldin A. Plant J 48:757-70 (2006).. 	

[0246]

1A1B2 、 66IG10 、 MEM-189 、 JF0956 、 29806 、 1A1B2 、 TFRC/1818 、 1E6 、 66Ig10、 TFRC/1059、 Q1/71、 23D10、 13E4、 TFRC/1149、 ER-MP21、 YTA74.4、 BU54、 2B6、 RI7 217	<ul style="list-style-type: none"> 市售抗转铁蛋白受体抗体。 	Novus Biologicals 8100 Southpark Way, A-8 Littleton CO 80120
(来自 INSERM) BA120g	<ul style="list-style-type: none"> 2005年6月15日提交的美国专利申请 2011/0311544A1, 标题为“ANTI-CD71 MONOCLONAL ANTIBODIES AND USES THEREOF FOR TREATING MALIGNANT TUMOR CELLS” 	不与 OKT9 竞争
LUCA31	<ul style="list-style-type: none"> 2004年6月7日提交的美国专利 No. 7,572,895, 标题为“TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES” 	“LUCA31 表位”
(Salk Institute) B3/25 T58/30	<ul style="list-style-type: none"> Trowbridge, I.S. et al. “Anti-transferrin receptor monoclonal antibody and toxin-antibody conjugates affect growth of human tumour cells.” Nature, 1981, 第 294 卷, 第 171 至 173 页 	
R17 217.1.3、 5E9C11、 OKT9 (BE0023 克隆)	<ul style="list-style-type: none"> 市售抗转铁蛋白受体抗体。 	BioXcell 10 Technology Dr., Suite 2B West Lebanon, NH 03784-1671 USA
BK19.9、 B3/25、 T56/14 和 T58/1	<ul style="list-style-type: none"> Gatter, K.C. et al. “Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance.” J Clin Pathol. 1983 May;36(5):539-45. 	

抗 TfR1 抗体		另外的抗 TfR1 抗体 SEQ ID NO				
CDRH1 (SEQ ID NO: 333)		VH/VL	CDR1	DR2	CDR3	
CDRH2 (SEQ ID NO: 334)	VH1	348	341	342	335	
CDRH3 (SEQ ID NO: 335)	VH	349	341	343	335	
CDRL1 (SEQ ID NO: 336)	VH3	350	341	344	335	
[0247] 抗体克隆名称	参考文献			表位/注释		
CDRL2 (SEQ ID NO: 337)	VH4	351	341	343	335	
CDRL3 (SEQ ID NO: 338)	VL1	352	336	337	115	
VH (SEQ ID NO: 339)	VL2	353	336	337	115	
VL (SEQ ID NO: 340)	VL3	354	336	345	338	
	VL4	355	346	347	338	

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

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

[0250] 本公开内容的一些方面提供了抗TfR1抗体,其具有与本文中所述的那些中的任何同源的重链可变(VH)和/或(例如,和)轻链可变(VL)结构域氨基酸序列。在一些实施方案中,抗TfR1抗体包含与任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的重链可变序列和/或任何轻链可变序列具有至少75%(例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)同一性的重链可变序列或轻链可变序列。在一些实施方案中,同源重链可变和/或(例如,和)轻链可变氨基酸序列在本文中提供的任何CDR序列内均不变化。例如,在一些实施方案中,序列变异的程度(例如,75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%)可发生在不包括本文中提供的任何CDR序列的重链可变和/或(例如,和)轻链可变序列中。在一些实施方案中,本文中提供的任何抗TfR1抗体包含重链可变序列和轻链可变序列,其包含与任何抗TfR1抗体(例如选自表6的任一种抗TfR1抗体)的框架序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性的框架序列。

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

[0252] 表7. 已知的抗TfR1抗体的实例的重链和轻链CDR

[0253]

序列类型	Kabat	Chothia	Contact
CDR-H1	SYWMH (SEQ ID NO: 110)	GYTFTSY (SEQ ID NO: 116)	TSYWMH (SEQ ID NO: 118)
CDR-H2	EINPTNGRTNYIEKFKS (SEQ ID NO: 111)	NPTNGR (SEQ ID NO: 117)	WIGEINPTNGRTN (SEQ ID NO: 119)
CDR-H3	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	ARGTRA (SEQ ID NO: 120)
CDR-L1	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	YSNLAWY (SEQ ID NO: 121)
CDR-L2	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	LLVYDATNLA (SEQ ID NO: 122)
CDR-L3	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPL (SEQ ID NO: 123)
鼠 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 124)		
鼠 VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVTTTCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYTCQHFVGTPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 125)		
人源化 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 128)		
人源化 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTTCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPKLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYTCQHFVGTPLTFGQGTKEVEIK (SEQ ID NO: 129)		
嵌合全长IgG1的HC	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKCKVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)		
嵌合全长IgG1的LC	DIQMTQSPASLSVSVGETVTTTCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYTCQHFVGTPLTFGAGTKLELKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 133)		
完全人全长IgG1的HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKCKVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)		

序列类型	Kabat	Chothia	Contact
完全人全长IgG1的LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASDNLVSNLAWYQQKPGKSPKLLVYDATNL ADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQHFHWGTPPLTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 135)		
[0254] 嵌合Fab的HC		QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP TNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE PKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 136)	
完全人Fab的HC		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEIN PTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGTRAYHY WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE EPKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 137)	

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

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

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

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

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

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

[0261] 在一些实施方案中,本公开内容的抗TfR1抗体是全长IgG1抗体,其可包含来自人

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
[0262] QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

[0263] 在一些实施方案中,本文中所述的任何抗TfR1抗体的轻链还包含轻链恒定区(CL),其可以是本领域已知的任何CL。在一些实例中,CL是 κ 轻链。在另一些实例中,CL是 λ 轻链。在一些实施方案中,CL是 κ 轻链,以下提供了其序列:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
[0264] DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)

[0265] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是嵌合抗体,其包含含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的轻链。

[0266] 在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是包含重链的完全人抗体,所述重链包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的轻链。

[0267] 在一些实施方案中,抗TfR1抗体是完整抗体(全长抗体)的抗原结合片段(Fab)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的重链。作为替代或补充(例如,补充),本文中所述的抗TfR1 Fab包含含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的轻链。

[0268] 本文中所述的抗TfR1抗体可为任何抗体形式,包括但不限于完整(即,全长)抗体、其抗原结合片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链抗体、双特异性抗体或纳米抗体。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是scFv。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是scFv-Fab(例如,与恒定区的一部分融合的scFv)。在一些实施方案中,本文中所述的抗TfR1抗体是与恒定区(例如,SEQ ID NO:81中所示的人IgG1恒定区)融合的scFv。

[0269] 在一些实施方案中,可在残基不太可能参与与靶抗原(例如,转铁蛋白受体)相互作用的位置(例如,如基于晶体结构确定的)处将保守突变引入抗体序列(例如,CDR或框架序列)中。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的抗TfR1抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以改变抗体的一种或更多种功能特性,例如血清半衰期、

补体固定、Fc受体结合和/或(例如,和)抗原依赖性细胞毒性。

[0270] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区中,使得铰链区中的半胱氨酸残基的数目改变(例如,增加或减少),例如美国专利No.5,677,425中所述。可改变CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数目,例如以促进轻链和重链的组装,或改变(例如,提高或降低)抗体的稳定性或促进接头缀合。

[0271] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的肌肉靶向抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以提高或降低抗体对效应细胞表面上Fc受体(例如,激活的Fc受体)的亲和力。降低或提高抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc区中突变以及将这样的突变引入Fc受体或其片段的技术是本领域技术人员已知的。可被进行以改变抗体对Fc受体的亲和力的抗体Fc受体中突变的一些实例描述于以下中:例如Smith P et al., (2012) PNAS109:6181-6186,美国专利No.6,737,056,以及国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289、和WO 97/34631,其通过引用并入本文。

[0272] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期。参见例如国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631,以及美国专利No.5,869,046、6,121,022、6,277,375和6,165,745,例如将改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期的突变。

[0273] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以降低体内抗TfR1抗体的半衰期。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以提高抗体在体内的半衰期。在一些实施方案中,抗体可在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的第341至447位残基)(根据Kabat中的EU索引(Kabat E Aet al., (1991)同上)编号)中具有一个或更多个氨基酸突变(例如,替换)。在一些实施方案中,本文中所述的抗体的IgG1的恒定区包含在第252位处的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)替换,在第254位处的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)替换,以及在第256位处的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。参见美国专利No.7,658,921,其通过引用并入本文。这种类型的突变体IgG(称为“YTE突变体”)已显示出与同一抗体的野生型形式相比半衰期提高4倍(参见Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281:23514-24)。在一些实施方案中,抗体包含IgG恒定结构域,该结构域包含在第251至257、285至290、308至314、385至389和428至436位处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。

[0274] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸替换引入IgG恒定结构域Fc区中,以改变抗TfR1抗体的效应子功能。对其的亲和力被改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。该方法在美国专利No.5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。在一些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可降低循环抗体的Fc受体结合,从而提高肿瘤定位。对于使恒定结构域缺失或失活从而提高肿瘤定位的突变的描

述,参见例如美国专利No.5,585,097和8,591,886。在一些实施方案中,可将一个或多个氨基酸替换引入本文中所述的抗体的Fc区中,以去除Fc区上潜在的糖基化位点,这可降低Fc受体结合(参见,例如Shields R L et al.,(2001)J Biol Chem 276:6591-604)。

[0275] 在一些实施方案中,可将本文中所述的抗TfR1抗体的恒定区中的一个或多个氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体具有改变的C1q结合和/或(例如,和)降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。这种方法在美国专利No.6,194,551(Idsogie et al)中有更详细的描述。在一些实施方案中,改变本文中所述的抗体的CH2结构域的N端区域中的一个或多个氨基酸残基,从而改变抗体的固定补体的能力。这种方法在国际公开No.WO 94/29351中有进一步描述。在一些实施方案中,对本文中所述的抗体的Fc区进行修饰以提高抗体的介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或(例如,和)提高抗体对Fc γ 受体的亲和力。这种方法在国际公开No.WO 00/42072中有进一步描述。

[0276] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体的重链和/或(例如,和)轻链可变结构域序列可用于产生例如CDR接枝、嵌合、人源化或复合的人抗体或抗原结合片段,如本文中其他地方所述。如本领域普通技术人员所理解的,来源于本文中提供的任何抗体的任何变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)可用于本文中所述的组合物和方法中,并将保持特异性结合转铁蛋白受体的能力,从而使得相对于其所来源原始抗体,变体(CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体)具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的与转铁蛋白受体的结合。

[0277] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体包含赋予抗体以期望性质的突变。例如,为了避免归因于已知与天然IgG4 mAb发生的Fab臂交换而引起的潜在并发症,本文中提供的抗体可包含稳定性‘Adair’突变(Angal S.,et al.,“A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human(IgG4) antibody,”Mol Immunol 30,105-108;1993),其中第228位(EU编号,根据Kabat编号为第241位残基)丝氨酸转化为脯氨酸,从而产生了IgG1样铰链序列。因此,任何抗体都可包含稳定性‘Adair’突变。

[0278] 在一些实施方案中,对抗体进行修饰,例如,通过糖基化、磷酸化、SUMO化和/或(例如,和)甲基化进行修饰。在一些实施方案中,抗体是与一个或多个糖或碳水化合物分子缀合的糖基化抗体。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子通过N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、糖基磷脂酰肌醇化(GPI锚定附着)和/或(例如,和)磷酸糖基化与抗体缀合。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是单糖、二糖、寡糖或聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子是支化的寡糖或支化的聚糖。在一些实施方案中,一个或多个糖或碳水化合物分子包含甘露糖单元、葡萄糖单元、N-乙酰葡萄糖胺单元、N-乙酰半乳糖胺单元、半乳糖单元、岩藻糖单元或磷脂单元。在一些实施方案中,存在约1至10、约1至5、约5至10、约1至4、约1至3或约2个糖分子。在一些实施方案中,糖基化抗体是完全或部分糖基化的。在一些实施方案中,通过化学反应或通过酶促手段使抗体糖基化。在一些实施方案中,抗体在体外或细胞内被糖基化,其可任选地缺少N-或O-糖基化途径中的酶,例如糖基转移酶。在一些实施方案中,用糖或碳水化合物分子对抗体进行官能化,如2014年5月1日公开的标题为“Modified antibody,antibody-conjugate and process for the preparation thereof”的国际专利申请公开W02014065661中所述。

[0279] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种抗TfR1抗体可在重链序列和/或(例如,

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

[0280] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体可具有一种或更多种翻译后修饰。在一些实施方案中,也称为焦谷氨酸形成(pyro-Glu)的N端环化可在产生期间在抗体的N端谷氨酸(Glu)和/或谷氨酰胺(Gln)残基处发生。因此,应理解指定为具有包含N端谷氨酸或谷氨酰胺残基的序列的抗体涵盖已经历由翻译后修饰引起的焦谷氨酸形成的抗体。在一些实施方案中,焦谷氨酸形成发生在重链序列中。在一些实施方案中,焦谷氨酸形成发生在轻链序列中。

[0281] b. 其他肌肉靶向抗体

[0282] 在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合血幼素(hemojuvelin)、小窝蛋白-3、迪谢内肌营养不良肽(Duchenne muscular dystrophy peptide)、肌球蛋白IIb或CD63的抗体。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合肌原性前体蛋白的抗体。一些示例性的肌原性前体蛋白包括但不限于ABCG2、M-钙黏着蛋白/钙黏着蛋白-15、小窝蛋白-1、CD34、FoxK1、整联蛋白 α 7、整联蛋白 α 7 β 1、MYF-5、MyoD、肌细胞生成蛋白、NCAM-1/CD56、Pax3、Pax7和Pax9。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合骨骼肌蛋白的抗体。一些示例性的骨骼肌蛋白包括但不限于 α -肌聚糖蛋白(alpha-Sarcoglycan)、 β -肌聚糖蛋白、钙蛋白酶抑制剂、肌酸激酶MM/CKMM、eIF5A、烯醇化酶2/神经元特异性烯醇化酶、 ϵ -肌聚糖蛋白、FABP3/H-FABP、GDF-8/肌生成抑制蛋白、GDF-11/GDF-8、整联蛋白 α 7、整联蛋白 α 7 β 1、整联蛋白 β 1/CD29、MCAM/CD146、MyoD、肌细胞生成蛋白、肌球蛋白轻链激酶抑制剂、NCAM-1/CD56和肌钙蛋白I。在一些实施方案中,肌肉靶向抗体是特异性结合平滑肌蛋白的抗体。一些示例性的平滑肌蛋白包括但不限于 α -平滑肌肌动蛋白、VE-钙黏着蛋白、钙调蛋白结合蛋白/CALD1、钙调理蛋白1、结蛋白(Desmin)、组胺H2 R、胃动素R/GPR38、转凝蛋白/TAGLN、和波形蛋白。然而,应当理解,针对其他靶标的抗体在本公开内容的范围内,并且本文中提供的靶标的示例性列表并不意味着是限制性的。

[0283] c. 抗体特征/改变

[0284] 在一些实施方案中,可在残基不太可能参与与靶抗原(例如,转铁蛋白受体)相互作用的位置(例如,如基于晶体结构确定的)处将保守突变引入抗体序列(例如,CDR或框架序列)中。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述的肌肉靶向抗体的Fc区(例如,在CH2结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)CH3结构域(人IgG1的第341至447位残基)和/或(例如,和)铰链区中,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号),以改变抗体的一种或更多种功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或(例如,和)抗原依赖性细胞毒性。

[0285] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区中,使得铰链区中的半胱氨酸残基的数目改变(例如,增加或减少),如例如美国专利No.5,677,425中所述。可改变CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数目,例如以促进轻链和重链的组装,或改变(例如,提高或降低)抗体的稳定性或促进接头缀合。

[0286] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸替换)引入本文中所述

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

[0287] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期。参见例如国际公开No.WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631,以及美国专利No.5,869,046、6,121,022、6,277,375;和6,165,745,例如将改变(例如,降低或提高)抗体在体内的半衰期的突变。

[0288] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以降低体内抗转铁蛋白受体抗体的半衰期。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,替换、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选地,Fc或铰链-Fc结构域片段)中以提高抗体在体内的半衰期。在一些实施方案中,抗体可在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的第231至340位残基)和/或(例如,和)第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的第341至447位残基)(根据Kabat中的EU索引(Kabat E A et al., (1991)同上)编号)中具有一个或更多个氨基酸突变(例如,替换)。在一些实施方案中,本文中所述的抗体的IgG1的恒定区包含在第252位处的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)替换,在第254位处的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)替换,以及在第256位处的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。参见美国专利No.7,658,921,其通过引用并入本文。这种类型的突变体IgG(称为“YTE突变体”)已显示出与同一抗体的野生型形式相比半衰期提高4倍(参见Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281:23514-24)。在一些实施方案中,抗体包含IgG恒定结构域,该结构域包含在第251至257、285至290、308至314、385至389和428至436位处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸替换,所述位置根据Kabat中的EU索引编号。

[0289] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸替换引入IgG恒定结构域Fc区中,以改变抗转铁蛋白受体抗体的效应子功能。对其的亲合力被改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。该方法在美国专利No.5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。在一些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可降低循环抗体的Fc受体结合,从而提高肿瘤定位。对于使恒定结构域缺失或失活从而提高肿瘤定位的突变的描述,参见例如美国专利No.5,585,097和8,591,886。在一些实施方案中,可将一个或更多个氨基酸替换引入本文中所述的抗体的Fc区中,以去除Fc区上潜在的糖基化位点,这可降低Fc受体结合(参见,例如Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276:6591-604)。

[0290] 在一些实施方案中,可将本文中所述的肌肉靶向抗体的恒定区中的一个或更多个氨基替换为不同的氨基酸残基,使得抗体具有改变的C1q结合和/或者(例如,和)降低或消

除的补体依赖性细胞毒性 (CDC)。这种方法在美国专利No.6,194,551 (Idusogie et al) 中有更详细的描述。在一些实施方案中,改变本文中所述的抗体的CH2结构域的N端区域中的一个或更多个氨基酸残基,从而改变抗体的固定补体的能力。这种方法在国际公开No.WO 94/29351中有进一步描述。在一些实施方案中,对本文中所述的抗体的Fc区进行修饰以提高抗体的介导抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的能力和/或 (例如,和) 提高抗体对Fc γ 受体的亲和力。这种方法在国际公开No.WO 00/42072中有进一步描述。

[0291] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体的重链和/或 (例如,和) 轻链可变结构域序列可用于产生例如CDR接枝、嵌合、人源化或复合的人抗体或抗原结合片段,如本文中其他地方所述。如本领域普通技术人员所理解的,来源于本文中提供的任何抗体的任何变体 (CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体) 可用于本文中所述的组合物和方法中,并将保持特异性结合转铁蛋白受体的能力,从而使得相对于其所来源原始抗体,变体 (CDR接枝、嵌合、人源化或复合的抗体) 具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95% 或更多的与转铁蛋白受体的结合。

[0292] 在一些实施方案中,本文中提供的抗体包含赋予抗体以期望性质的突变。例如,为了避免归因于已知与天然IgG4 mAb发生的Fab臂交换而引起的潜在并发症,本文中提供的抗体可包含稳定性 'Adair' 突变 (Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody," *Mol Immunol* 30,105-108;1993), 其中第228位 (EU编号,根据Kabat编号为第241位残基) 丝氨酸转化为脯氨酸,从而产生了IgG1样铰链序列。因此,任何抗体都可包含稳定性 'Adair' 突变。

[0293] 如本文中提供,本公开内容的抗体可任选地包含恒定区或其一部分。例如,VL结构域可在其C端连接至轻链恒定结构域,如C κ 或C λ 。类似地,VH结构域或其一部分可连接至如IgA、IgD、IgE、IgG和IgM (以及任何同种型亚类) 的重链的全部或一部分。抗体可包括合适的恒定区 (参见,例如,Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, No.91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991))。因此,在本公开内容范围内的抗体可包含与任何合适的恒定区组合的VH和VL结构域或其抗原结合部分。

[0294] ii. 肌肉靶向肽

[0295] 本公开内容的一些方面提供了肌肉靶向肽作为肌肉靶向剂。已描述了与特定细胞类型结合的短肽序列 (例如,长度为5至20个氨基酸的肽序列)。例如,细胞靶向肽已在以下中进行了描述: Vines e., et al., "Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery" *Biochim Biophys Acta* 2008,1786:126-38; Jarver P., et al., "In vivo biodistribution and efficacy of peptide mediated delivery" *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:528-35; Samoylova T.I., et al., "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening" *Muscle Nerve* 1999;22:460-6; 美国专利No.6,329,501, 其于2001年12月11日授权, 标题为 "METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING COMPOUNDS TO MUSCLE"; 以及 Samoylov A.M., et al., "Recognition of cell-specific binding of phage display derived peptides using an acoustic wave sensor." *Biomol Eng* 2002;18:269-72; 其各自的全部内容均通过引用并入本文。通过设计肽与特定的细胞表面抗原 (例如,受体) 相互作用, 可实现对所期望组织例如肌肉的选择性。

已研究了骨骼肌靶向并且能够递送一系列分子载荷。这些方法可对肌肉组织具有高度选择性,而没有大的抗体或病毒颗粒的许多实际缺点。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂是长度为4至50个氨基酸的肌肉靶向肽。在一些实施方案中,肌肉靶向肽的长度为4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个氨基酸。可使用数种方法中的任一种(例如噬菌体展示)来产生肌肉靶向肽。

[0296] 在一些实施方案中,肌肉靶向肽可与和某些其他细胞相比在肌细胞中过表达或相对高地表达的内化细胞表面受体,例如转铁蛋白受体结合。在一些实施方案中,肌肉靶向肽可靶向转铁蛋白受体(例如,与之结合)。在一些实施方案中,靶向转铁蛋白受体的肽可包含天然存在配体(例如转铁蛋白)的区段。在一些实施方案中,靶向转铁蛋白受体的肽如2000年11月30日提交的美国专利No.6,743,893,“RECEPTOR-MEDIATED UPTAKE OF PEPTIDES THAT BIND THE HUMAN TRANSFERRIN RECEPTOR”中所述。在一些实施方案中,靶向转铁蛋白受体的肽如Kawamoto,M.et al,“A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells.”BMC Cancer.2011Aug 18;11:359中所述。在一些实施方案中,靶向转铁蛋白受体的肽如2011年5月20日提交的美国专利No.8,399,653,“TRANSFERRIN/TRANSFERRIN RECEPTOR-MEDIATED SIRNA DELIVERY”中所述。

[0297] 如上所讨论,已报道了肌肉靶向肽的一些实例。例如,使用呈递表面七肽的噬菌体展示文库鉴定了肌肉特异性肽。作为一个实例,具有氨基酸序列ASSLNIA (SEQ ID NO:324)的肽在体外与C2C12鼠肌管结合,并且在体内与小鼠肌肉组织结合。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂包含氨基酸序列ASSLNIA (SEQ ID NO:324)。该肽在小鼠中进行静脉内注射之后展示出提高的与心脏和骨骼肌组织结合的特异性,以及降低的与肝、肾和脑的结合。使用噬菌体展示已鉴定了另外的肌肉特异性肽。例如,通过噬菌体展示文库鉴定了12个氨基酸的肽用于在迪谢内肌营养不良治疗的情况下进行肌肉靶向。参见Yoshida D.,et al.,“Targeting of salicylate to skin and muscle following topical injections in rats.”Int J Pharm 2002;231:177-84;其全部内容在此通过引用并入。在此,鉴定了具有序列SKTFNTHPQSTP (SEQ ID NO:325)的12个氨基酸的肽,并且该肌肉靶向肽相对于ASSLNIA (SEQ ID NO:324)肽显示出提高的与C2C12细胞的结合。

[0298] 用于鉴定相对于其他细胞类型而对肌肉(例如,骨骼肌)具有选择性的肽的另一方法包括体外选择,这已在Ghosh D.,et al.,“Selection of muscle-binding peptides from context-specific peptide-presenting phage libraries for adenoviral vector targeting”J Virol 2005;79:13667-72中进行了描述;其全部内容通过引用并入本文。通过将随机的12聚体(12-mer)肽噬菌体展示文库与非肌细胞类型的混合物预孵育选择出了非特异性细胞结合物。在数轮选择之后,12个氨基酸的肽TARGEHKEELI (SEQ ID NO:326)最频繁地出现。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂包含氨基酸序列TARGEHKEELI (SEQ ID NO:326)。

[0299] 肌肉靶向剂可以是含氨基酸的分子或肽。肌肉靶向肽可对应于优先与肌细胞中发现的蛋白质受体结合的蛋白质序列。在一些实施方案中,肌肉靶向肽包含高倾向性的疏水性氨基酸,例如缬氨酸,使得该肽优先靶向肌细胞。在一些实施方案中,肌肉靶向肽是先前

未表征或公开过的。可使用数种方法中的任一种(例如噬菌体展示肽文库、单珠单化合物肽文库或位置扫描合成肽组合文库)来构思、产生、合成和/或(例如,和)衍生这些肽。示例性方法已在本领域中表征并通过引用并入(Gray, B.P. and Brown, K.C. "Combinatorial Peptide Libraries: Mining for Cell-Binding Peptides" *Chem Rev.* 2014, 114:2, 1020-1081.; Samoylova, T.I. and Smith, B.F. "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening." *Muscle Nerve*, 1999, 22:4. 460-6.)。在一些实施方案中, 先前已公开了肌肉靶向肽(参见, 例如Writer M.J. et al. "Targeted gene delivery to human airway epithelial cells with synthetic vectors incorporating novel targeting peptides selected by phage display." *J. Drug Targeting*. 2004; 12:185; Cai, D. "BDNF-mediated enhancement of inflammation and injury in the aging heart." *Physiol Genomics*. 2006, 24:3, 191-7.; Zhang, L. "Molecular profiling of heart endothelial cells." *Circulation*, 2005, 112:11, 1601-11.; McGuire, M.J. et al. "In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo." *J Mol Biol.* 2004, 342:1, 171-82.)。示例性的肌肉靶向肽包含以下组的氨基酸序列: CQAQQQLVC (SEQ ID NO: 327), CSERSMNFC (SEQ ID NO: 328), CPKTRRVPC (SEQ ID NO: 329), WLSEAGPVVTVRALRGTGSW (SEQ ID NO: 330), ASSLNIA (SEQ ID NO: 324), CMQHSMRVC (SEQ ID NO: 331) 和 DDTRHWG (SEQ ID NO: 332)。在一些实施方案中, 肌肉靶向肽可包含约2至25个氨基酸、约2至20个氨基酸、约2至15个氨基酸、约2至10个氨基酸或约2至5个氨基酸。肌肉靶向肽可包含天然存在的氨基酸例如半胱氨酸、丙氨酸或者非天然存在或经修饰氨基酸。非天然存在的氨基酸包括 β -氨基酸、高氨基酸(homo-amino acid)、脯氨酸衍生物、3-经取代的丙氨酸衍生物、线性核心氨基酸、N-甲基氨基酸和本领域中已知的其他氨基酸。在一些实施方案中, 肌肉靶向肽可以是线性的; 在另一些实施方案中, 肌肉靶向肽可以是环状的, 例如双环的(参见, 例如Silvana, M.G. et al. *Mol. Therapy*, 2018, 26:1, 132-147.)。

[0300] iii. 肌肉靶向受体配体

[0301] 肌肉靶向剂可以是配体, 例如与受体蛋白结合的配体。肌肉靶向配体可以是蛋白质, 例如与由肌细胞表达的内化细胞表面受体结合的转铁蛋白。因此, 在一些实施方案中, 肌肉靶向剂是转铁蛋白或与转铁蛋白受体结合的转铁蛋白衍生物。肌肉靶向配体可替代地是小分子, 例如相对于其他细胞类型而优先靶向肌细胞的亲脂性小分子。可靶向肌细胞的一些示例性亲脂性小分子包括包含以下的化合物: 胆固醇、胆固醇基、硬脂酸、棕榈酸、油酸、油烯基、亚麻烯(linolenic)、亚油酸、肉豆蔻酸、甾醇类、二氢睾酮、睾酮衍生物、甘油、烷基链、三苯甲基类和烷氧基酸。

[0302] iv. 肌肉靶向适配体

[0303] 肌肉靶向剂可以是适配体, 例如RNA适配体, 其相对于其他细胞类型而优先靶向肌细胞。在一些实施方案中, 肌肉靶向适配体是先前未表征或公开过的。可使用数种方法中的任一种(例如通过指数富集的配体的系统进化)来构思、产生、合成和/或(例如, 和)衍生这些适配体。示例性方法已在本领域中表征并通过引用并入(Yan, A.C. and Levy, M. "Aptamers and aptamer targeted delivery" *RNA biology*, 2009, 6:3, 316-20.; Germer, K. et al. "RNA aptamers and their therapeutic and diagnostic applications." *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 4:27-40.)。在一些实施方案中, 先前已公开了肌肉靶向适

配体(参见,例如Phillippou,S.et al.“Selection and Identification of Skeletal-Muscle-Targeted RNA Aptamers.”Mol Ther Nucleic Acids.2018,10:199-214.;Thiel,W.H.et al.“Smooth Muscle Cell-targeted RNA Aptamer Inhibits Neointimal Formation.”Mol Ther.2016,24:4,779-87.)。示例性的肌肉靶向适配体包括A01B RNA适配体和RNAApt 14。在一些实施方案中,适配体是基于核酸的适配体、寡核苷酸适配体或肽适配体。在一些实施方案中,适配体可以是约5kDa至15kDa、约5kDa至10kDa、约10kDa至15kDa、约1至5Da、约1至3kDa或更小。

[0304] v.其他肌肉靶向剂

[0305] 用于靶向肌细胞(例如,骨骼肌细胞)的一种策略是使用肌转运体蛋白(例如在肌膜上表达的转运体蛋白)的底物。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是对肌肉组织具有特异性的流入转运体的底物。在一些实施方案中,流入转运体对骨骼肌组织具有特异性。两类主要的转运体在骨骼肌肌膜上表达:(1)三磷酸腺苷(ATP)结合盒(ABC)超家族,其促进从骨骼肌组织流出和(2)溶质运载体(SLC)超家族,其可促进底物流入骨骼肌中。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是与转运体的ABC超家族或SLC超家族结合的底物。在一些实施方案中,与转运体的ABC或SLC超家族结合的底物是天然存在的底物。在一些实施方案中,与转运体的ABC或SLC超家族结合的底物是非天然存在的底物,例如,与转运体的ABC或SLC超家族结合的其合成衍生物。

[0306] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是本文中所述的靶向转运体的SLC超家族的任何肌肉靶向剂(例如,抗体、核酸、小分子、肽、适配体、脂质、糖部分)。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是转运体的SLC超家族的底物。SLC转运体是平衡型的,或者使用跨膜而产生的质子或钠离子梯度来驱动底物的转运。具有高骨骼肌表达的示例性SLC转运体包括但不限于SATT转运体(ASCT1;SLC1A4)、GLUT4转运体(SLC2A4)、GLUT7转运体(GLUT7;SLC2A7)、ATRC2转运体(CAT-2;SLC7A2)、LAT3转运体(KIAA0245;SLC7A6)、PHT1转运体(PTR4;SLC15A4)、OATP-J转运体(OATP5A1;SLC21A15)、OCT3转运体(EMT;SLC22A3)、OCTN2转运体(FLJ46769;SLC22A5)、ENT转运体(ENT1;SLC29A1和ENT2;SLC29A2)、PAT2转运体(SLC36A2)和SAT2转运体(KIAA1382;SLC38A2)。这些转运体可促进底物流入骨骼肌中,为肌肉靶向提供机会。

[0307] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是平衡型核苷转运体2(equilibrative nucleoside transporter 2,ENT2)转运体的底物。相对于其他转运体,ENT2在骨骼肌中具有最高的mRNA表达之一。虽然人ENT2(hENT2)在大多数身体器官例如脑、心脏、胎盘、胸腺、胰腺、前列腺和肾中表达,但其在骨骼肌中特别丰富。人ENT2根据其浓度梯度促进其底物的吸收。ENT2通过转运广泛范围的嘌呤和嘧啶核苷碱基在维持核苷稳态中发挥作用。hENT2转运体对除肌苷之外的所有核苷(腺苷、鸟苷、尿苷、胸苷和胞苷)均具有低的亲和力。因此,在一些实施方案中,肌肉靶向剂是ENT2底物。示例性的ENT2底物包括但不限于肌苷、2',3'-二脱氧肌苷和氯法拉滨(calofarabine)。在一些实施方案中,本文中提供的任何肌肉靶向剂均与分子载荷(例如,寡核苷酸载荷)缔合。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷共价连接。在一些实施方案中,肌肉靶向剂与分子载荷非共价连接。

[0308] 在一些实施方案中,肌肉靶向剂是有机阳离子/肉碱转运体(OCTN2)的底物,所述有机阳离子/肉碱转运体是钠离子依赖性的高亲和力肉碱转运体。在一些实施方案中,肌肉靶向剂是肉碱、米屈肼(mildronate)、乙酰肉碱或与OCTN2结合的其任意衍生物。在一些实

施方案中,肉碱、米屈肼、乙酰肉碱或其衍生物与分子载荷(例如,寡核苷酸载荷)共价连接。

[0309] 肌肉靶向剂可以是蛋白质,该蛋白质是以靶向肌细胞的至少一种可溶性形式存在的蛋白质。在一些实施方案中,肌肉靶向蛋白可以是血幼素(也称为排斥性导向分子C或血色素沉着症2型蛋白),所述血幼素是参与铁超负荷和稳态的蛋白。在一些实施方案中,血幼素可以是全长或片段,或者与功能性血幼素蛋白具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的突变体。在一些实施方案中,血幼素突变体可以是可溶性片段,可缺乏N端信号传导,和/或(例如,和)缺乏C端锚定结构域。在一些实施方案中,血幼素可以以GenBank RefSeq登录号NM_001316767.1、NM_145277.4、NM_202004.3、NM_213652.3或NM_213653.3进行注释。应当理解,血幼素可以是人、非人灵长类或啮齿动物来源的。

[0310] B. 分子载荷

[0311] 本公开内容的一些方面提供了例如用于调节生物学结局(例如DNA序列的转录、RNA序列的剪接和加工、蛋白质的表达或蛋白质的活性)的分子载荷。在一些实施方案中,分子载荷与肌肉靶向剂连接或以其他方式相关联。在一些实施方案中,这样的分子载荷能够靶向肌细胞,例如在通过相关肌肉靶向剂递送至肌细胞之后通过与肌细胞中的核酸或蛋白质特异性结合。应理解,根据本公开内容,可使用多种类型的分子载荷。例如,分子载荷可包含以下或由以下组成:寡核苷酸(例如,反义寡核苷酸)、肽(例如,结合肌细胞中与疾病相关的核酸或蛋白质的肽)、蛋白质(例如,结合与肌细胞中疾病相关的核酸或蛋白质的蛋白质)或小分子(例如,调节肌细胞中与疾病相关的核酸或蛋白质之功能的小分子)。在一些实施方案中,分子载荷是寡核苷酸,其包含具有与突变的DMD等位基因互补的区域的链。示例性分子载荷在本文中更详细地描述,然而,应理解,本文中提供的示例性分子载荷并不意味着是限制性的。

[0312] i. 寡核苷酸

[0313] 本公开内容的一些方面涉及被配置成调节(例如,提高)肌养蛋白(例如来自DMD等位基因)的表达的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸被配置成改变DMD前体mRNA的剪接以促进肌养蛋白(例如,功能性截短的肌养蛋白)的表达。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸被配置成促进DMD中(例如,突变的DMD等位基因中)一个或多个外显子的跳读,以恢复阅读框。在一些实施方案中,寡核苷酸允许功能性肌养蛋白的表达(例如,如Watanabe N, Nagata T, Satou Y, et al. NS-065/NCNP-01: an antisense oligonucleotide for potential treatment of exon 53 skipping in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;13:442-449中所述)。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸被配置成促进外显子44的跳读以产生较短但功能性形式的肌养蛋白(例如,包含框内缺失)。在一些实施方案中,提供了促进外显子44跳读的寡核苷酸(例如,其可与相当多的患者相关,包括例如适合于外显子44跳读的患者,例如在DMD外显子10至43、11至43、13至43、14至43、15至43、16至43、17至43、19至43、21至43、23至43、24至43、25至43、26至43、27至43、28至43、29至43、30至43、31至43、32至43、33至43、34至43、35至43、36至43、37至43、38至43、39、40至43、41至43、42至43、43、45、45至54、45至56、或45至62中具有缺失的那些)。

[0314] 表8提供了可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)和用于靶向DMD内靶序列的寡

核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含表8中提供的任何反义序列或表8中提供的靶序列的互补序列。

[0315] 表8. 用于靶向DMD的寡核苷酸序列。

[0316]

SEQ ID NO	反义序列 † (5'至3')	SEQ ID NO	反义序列 † (5'至3')	SEQ ID NO	反义序列 † (5'至3')	靶位点
160	CAGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGC	196	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUCUG	232	GCCGCCATTTCTC AACAGATCTG	外显子44
161	CAGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGC	197	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUCUG	233	CGCCGCCATTTCT CAACAGATCTG	外显子44
162	CAGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGC	198	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUCUG	234	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATCTG	外显子44
163	AGAUCUGUUGAGA AAUGGCGGC	199	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUCU	235	GCCGCCATTTCTC AACAGATCT	外显子44
164	AGAUCUGUUGAGA AAUGGCGGC	200	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUCU	236	CGCCGCCATTTCT CAACAGATCT	外显子44
165	AGAUCUGUUGAGA AAUGGCGGC	201	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUCU	237	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATCT	外显子44
166	AGAUCUGUUGAGA AAUGGCGGC	202	AACGCCGCCAUUU CUCAACAGAUCU	238	AACGCCGCCATTT CTCAACAGATCT	外显子44
167	GAUCUGUUGAGAA AUGGCGGC	203	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUC	239	GCCGCCATTTCTC AACAGATC	外显子44
168	GAUCUGUUGAGAA AUGGCGGC	204	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUC	240	CGCCGCCATTTCT CAACAGATC	外显子44
169	GAUCUGUUGAGAA AUGGCGGC	205	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUC	241	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATC	外显子44
170	GAUCUGUUGAGAA AUGGCGGC	206	AACGCCGCCAUUU CUCAACAGAUC	242	AACGCCGCCATTT CTCAACAGATC	外显子44

171	GAUCUGUUGAGAA AUGGCGGCGUUU	207	AAACGCCGCCAUU UCUCAACAGAUC	243	AAACGCCGCCATT TCTCAACAGATC	外显子44
172	UCUGUUGAGAAAU GGCGGCGUUUUC	208	GAAAACGCCGCCA UUUCUCAACAGA	244	GAAAACGCCGCCA TTTCTCAACAGA	外显子44
173	CUGUUGAGAAAUG GCGGCGU	209	ACGCCGCCAUUUC UCAACAG	245	ACGCCGCCATTTC TCAACAG	外显子44
174	CUGUUGAGAAAUG GCGGCGUUUUCA	210	UGAAAACGCCGCC AUUUCUCAACAG	246	TGAAAACGCCGCC ATTCTCAACAG	外显子44
175	UGAGAAAUGGCGG CGUUUCAUUUAU	211	AUAAUGAAAACGC CGCCAUUUCUCA	247	ATAATGAAAACGC CGCCATTCTCA	外显子44
176	GAGAAAUGGCGGC GUUUUCAUUUAUG	212	CAUAAUGAAAACG CCGCCAUUUCUC	248	CATAATGAAAACG CCGCCATTCTC	外显子44
177	AGAAAUGGCGGCG UUUUCAUUUAUGA	213	UCAUAAUGAAAAC GCCGCCAUUUCU	249	TCATAATGAAAAC GCCGCCATTCT	外显子44
178	AAUCAGUGGCUAA CAGAAGCUGAAC	214	GUUCAGCUUCUGU UAGCCACUGAUU	250	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGATT	外显子44
179	AUCAGUGGCUAAC AGAAGCUGAAC	215	GUUCAGCUUCUGU UAGCCACUGAU	251	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGAT	外显子44
180	AUCAGUGGCUAAC AGAAGCUGAAC	216	UGUUCAGCUUCUG UUAGCCACUGAU	252	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTGAT	外显子44
181	UCAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC	217	GUUCAGCUUCUGU UAGCCACUGA	253	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGA	外显子44
182	UCAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC	218	UGUUCAGCUUCUG UUAGCCACUGA	254	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTGA	外显子44
[0317] 183	UCAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC	219	CUGUUCAGCUUCU GUUAGCCACUGA	255	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACTGA	外显子44
184	CAGUGGCUAACAG AAGCUGAAC	220	GUUCAGCUUCUGU UAGCCACUG	256	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTG	外显子44
185	CAGUGGCUAACAG AAGCUGAAC	221	UGUUCAGCUUCUG UUAGCCACUG	257	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTG	外显子44
186	CAGUGGCUAACAG AAGCUGAAC	222	CUGUUCAGCUUCU GUUAGCCACUG	258	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACTG	外显子44
187	CAGUGGCUAACAG AAGCUGAAC	223	ACUGUUCAGCUUC UGUAGCCACUG	259	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCACTG	外显子44
188	AGUGGCUAACAGA AGCUGAACAG	224	CUGUUCAGCUUCU GUUAGCCACU	260	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACT	外显子44
189	AGUGGCUAACAGA AGCUGAACAG	225	ACUGUUCAGCUUC UGUAGCCACU	261	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCACT	外显子44
190	AGUGGCUAACAGA AGCUGAACAGU	226	AACUGUUCAGCUU CUGUAGCCACU	262	AACTG TTCAGCTT CTGTTAGCCACT	外显子44
191	GUGGCUAACAGAA GCUGAACAGU	227	ACUGUUCAGCUUC UGUAGCCAC	263	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCAC	外显子44
192	GUGGCUAACAGAA GCUGAACAGU	228	AACUGUUCAGCUU CUGUAGCCAC	264	AACTG TTCAGCTT CTGTTAGCCAC	外显子44
193	AAAGAUCAGGUUC UGAAGGGUGAUG	229	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCUU	265	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCTTT	内含子44
194	AAGAUCAGGUUC GAAGGGUGAUG	230	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCUU	266	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCTT	内含子44
195	AGAUCAGGUUCUG AAGGGUGAUG	231	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCU	267	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCT	内含子44

[0318] 表8中提供的任一种寡核苷酸和/或靶序列中的每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地被尿嘧啶碱基(U)替代,和/或每个U可独立且任选地被T替代。表8中列出的靶序列包含U,但考虑了DMD靶向寡核苷酸与RNA和/或DNA的结合。

[0319] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD RNA的区域(例如SEQ ID NO:130的Dp427m转录物)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含DMD RNA的互补区(例如,SEQ ID NO:130的Dp427m

转录物)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD RNA的外显子(例如,SEQ ID NO:131、273或280)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD RNA的内含子(例如,SEQ ID NO:269或277)。在一些实施方案中,可用于靶向DMD (例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含互补区,该互补区针对DMD序列的一部分(例如,由SEQ ID NO:268、270、271、272、274、275、276、278、279、281和323中任一者提供的序列)。以下提供了DMD序列的一些实例。以下提供的每个DMD序列包括胸腺嘧啶核苷酸(T),但应理解每个序列可表示DNA序列或RNA序列,其中任何或所有T被尿嘧啶核苷酸(U)替代。

[0320] 智人肌养蛋白(DMD),转录物变体Dp427m,mRNA(NCBI参考序列:NM_004006.2)

```
TCCTGGCATCAGTTACTGTGTTGACTCACTCAGTGTGGGATCACTCACTTTCCCCCTACAGGACTCAGATCTGGGA
GGCAATTACCTTCGGAGAAAAACGAATAGGAAAAAAGTGAAGTGTACTTTTTTTAAAGCTGCTGAAGTTTGTGGTT
TCTCATTGTTTTTAAGCCTACTGGAGCAATAAAGTTTGAAGAAGTTTACCAGGTTTTTTATCGCTGCCTTGATA
TACTTTTTCAAATGCTTTGGTGGGAAGAAGTAGAGGACTGTTATGAAAAGAGAAGATGTTCAAAGAAAAACATTCA
CAAATGGGTAAATGCACAATTTTCTAAGTTTGGGAAGCAGCATATTGAGAACCTCTTCAGTGACCTACAGGATGGG
AGGCGCCTCCTAGACCTCCTCGAAGGCCCTGACAGGGCAAAAAGTCCAAAAGAAAAAGGATCCACAAGAGTTCATGC
CCTGAACAATGTCAACAAGGCACTGCGGGTTTTGCAGAACAAATAATGTTGATTTAGTGAATATTGGAAGTACTGACA
TCGTAGATGGAATCATAAACTGACTCTGGTTTGGATTGGAATATAATCCTCCACTGGCAGGTCAAAAATGTAATG
AAAAATATCATGGCTGGATTGCAACAAACCAACAGTGAAGAAGATTCTCCTGAGCTGGGTCCGACAATCAACTCGTAA
TTATCCACAGGTTAATGTAATCAACTTCACCACCAGCTGGTCTGATGGCCTGGCTTTGAATGCTCTCATCCATAGTC
ATAGGCCAGACCTATTTGACTGGAATAGTGTGGTTTTGCCAGCAGTCAGCCACACAACGACTGGAACATGCATTCAAC
ATCGCCAGATATCAATTAGGCATAGAGAACTACTCGATCCTGAAGATGTTGATACCACCTATCCAGATAAGAAGTC
CATCTTAATGTACATCACAATCACTCTTCCAAGTTTTGCCTCAACAAGTGAGCATTGAAGCCATCCAGGAAGTGGAAA
TGTTGCCAAGGCCACCTAAAGTGACTAAAGAAGAACATTTTCAGTTACATCAAAATGCATATTCTCAACAGATC
ACGGTCAGTCTAGCACAGGGATATGAGAGAAGTCTTCCCCTAAGCCTCGATTCAAGCCTGATCCACACAGGCG
TGCTTATGTCACCACCTCTGACCCTACACGGAGCCCATTTCTTCCACAGCATTGGAAGCTCCTGAAGACAAGTCAT
TTGGCAGTTTATTGATGGAGAGTGAAGTAAACCTGGACCCTTATCAAAACAGCTTTAGAAGAAGTATTATCGTGGCTT
CTTTCTGTGAGGACACATTGCAAGCACAAGGAGAGATTCTAATGATGTGGAAGTGGTAAAAGACCAGTTTCATAC
TCATGAGGGGTACATGATGGATTTGACAGCCCATCAGGGCCGGGTTGGTAATATTCTACAATTGGGAAGTAAGCTGA
TTGGAACAGGAAAATATCAGAAGATGAAGAACTGAAGTACAAGAGCAGATGAATCTCCTAAATTCAGATGGGAA
TGCCCTCAGGGTAGCTAGCATGGAAAAACAAGCAATTTACATAGAGTTTAAATGGATCTCCAGAATCAGAAAAGTGA
AGAGTTGAATGACTGGCTAACAAAAACAGAAGAAAGAACAAAGAAAATGGAGGAAGAGCCTCTTGGACCTGATCTTG
AAGACCTAAAAACGCAAGTACAACAACATAAGGTGCTTCAAGAAGATCTAGAACAAGAACAAGTCAGGGTCAATTCT
CTCACTCACATGGTGGTGGTAGTTGATGAATCTAGTGGAGATCACGCAACTGCTGCTTTGGAAGAACAACCTTAAGGT
ATTGGGAGATCGATGGGCAACATCTGTAGATGGACAGAAGACCGCTGGGTTCTTTTACAAGACATCTTCTCAAAAT
GGCAACGCTCTTACTGAAGAAGCAGTGCCTTTTTAGTGCATGGCTTTTCAGAAAAAGAAGATGCAGTGAACAAGATTAC
ACAATGGCTTTAAAGATCAAAATGAAATGTTATCAAGTCTTCAAAAAGTGGCCGTTTTAAAAGCGGATCTAGAAAA
GAAAAAGCAATCCATGGGCAAACTGTATTCACTCAAAACAAGATCTTCTTCAACACTGAAGAATAAGTCAGTGACCC
AGAAGACGGAAGCATGGCTGGATAACTTTGCCCGGTGTTGGGATAATTTAGTCCAAAAACTTGAAAAGAGTACAGCA
CAGATTTACAGGCTGTCACCACCCTCAGCCATCACTAACACAGACAAGTGAATGGAAAACAGTAACACGGTGCAC
CACAAGGGAACAGATCCTGGTAAAGCATGCTCAAGAGGAACTTCCACCACCACCTCCCAAAAAGAAGAGGCAGATTA
CTGTGGATTCTGAAATTAGGAAAAGGTTGGATGTTGATATAACTGAACTTACAGCTGGATTACTCGCTCAGAAGCT
GTGTTGCAGAGTCTGAAATTTGCAATCTTTCGGAAGGAAGGCAACTTCTCAGACTTAAAAGAAAAAGTCAATGCCAT
AGAGCGAGAAAAAGCTGAGAAGTTTCAGAAAAGTCAAGATGCCAGCAGATCAGCTCAGGCCCTGGTGGAAACAGATGG
TGAATGAGGGTGTTAATGCAGATAGCATCAAAACAAGCCTCAGAACAAGTGAACAGCCGGTGGATCGAATTTCTGCCAG
TTGCTAAGTGAGAGACTTAACTGGCTGGAGTATCAGAACAACATCATCGCTTTCTATAATCAGCTACAACAATTTGGA
```

[0321]

[0322]

GCAGATGACAACACTGCTGAAAACCTGGTTGAAAATCCAACCCACCACCCCATCAGAGCCAACAGCAATTA AAAAGTC
AGTTAAAAATTTGTAAGGATGAAGTCAACCGGCTATCAGGTCTTCAACCTCAAATGAAACGATTAAAAATCAAAGC
ATAGCCCTGAAAGAGAAAAGGACAAGGACCCATGTTCTCGGATGCAGACTTTGTGGCTTTACAAATCATTTTAAGCA
AGTCTTTTCTGATGTGAGGCCAGAGAGAAAAGAGCTACAGACAATTTTGGACACTTTGCCACCAATGCGCTATCAGG
AGACCATGAGTGCCATCAGGACATGGGTCCAGCAGTCAGAAAACCAAACCTCTCCATACCTCAACTTAGTGTCCCGAC
TATGAAATCATGGAGCAGAGACTCGGGGAATTCAGGCTTTACAAAAGTTCTCTGCAAGAGCAACAAAGTGGCCATA
CTATCTCAGCACCCTGTGAAAAGAGATGTCGAAGAAGCGCCCTCTGAAATTAGCCGGAAATATCAATCAGAAATTTG
AAGAAATGAGGGACGCTGGAAGAAGCTCTCTCCAGCTGGTTGAGCATTGTCAAAAAGCTAGAGGAGCAAAATGAAT
AACTCCGAAAAATTCAGAATCACATACAAACCTGAAGAAATGGATGGCTGAAATGATGTTTTCTGAAGGAGGA
ATGGCCTGCCCTTGGGATTCAGAAATCTAAAAAAGCAGCTGAAACAGTGCAGACTTTTAGTCAGTGATATTCAGA
CAATTCAGCCAGTCTAAAACAGTGTCAATGAAGGTGGGCAGAAGATAAAGAATGAAGCAGAGCCAGAGTTTGCTTCG
AGACTTGAGACAGAACTCAAAGAACTTAACACTCAGTGGGATCACATGTGCCAACAGGCTATGCCAGAAAAGGAGGC
CTTGAAGGGAGGTTTGAGAGAAAACCTGTAAGCCTCCAGAAAAGATCTATCAGAGATGCACGAATGGATGACACAAGCTG
AAGAAGAGTATCTTGAGAGAGATTTGAAATATAAACTCCAGATGAATTACAGAAAAGCAGTTGAAGAGATGAAGAGA
GCTAAAGAAGAGGCCCAACAAAAAGAAGCGAAAGTGAACCTCCTACTGAGTCTGAAATAGTGTATAGCTCAAGC
TCCACCTGTAGCACAAAGAGGCCTTAAAAAAGGAACTTGAACCTTAACCACCACTACCAGTGGCTCTGCACTAGGC
TGAATGGGAAATGCAAGACTTTGGAAGAAGTTTGGGCATGTTGGCATGAGTTATTGTCTACTTTGGAGAAAAGCAAAAC
AAGTGGCTAAATGAAGTAGAATTTAACTTAAACCCTGAAAACATTCTTGGCGGAGCTGAGGAAATCTCTGAGGT
GCTAGATTCACTTGAAAATTTGATGCGACATTCAGAGGATAACCCAAATCAGATTCGCATATTGGCACAGACCACTAA
CAGATGGCGGAGTCAATGATGAGCTAATCAATGAGGAACTTGAGACATTTAATCTCGTTGGAGGGAACACTACATGAA
GAGGCTGTAAGGAGGCAAAAGTTGCTTGAACAGAGCATCCAGTCTGCCAGGAGACTGAAAAATCCTTACACTTAAT
CCAGGAGTCCCTCACATTCATTGACAAAGCAGTTGGCAGCTTATATTGCAGACAAGGTGGACGCACTCAAATGCCCTC
AGGAAGCCAGAAAAATCCAATCTGATTTGACAAGTCAATGAGATCAGTTTAGAAGAAAATGAAGAAAACATAATCAGGGG
AAGGAGGCTGCCAAAGAGTCTGTCTCAGATGATGTTGCACAGAAAAAATACAAGATGTCTCCATGAAGTTTCG
ATTATTCAGAAAACCGCAATTTTGGAGCAGCTCTACAAGAAAAGTAAAGATGATTTTAGATGAAGTGAAGATGCACT
TGCCTGCATTGGAACAAAAGAGTGTGGAACAGGAAGTAGTACAGTCAACAGCTAAATCATTGTGTGAACTTGTATAAA
AGTCTGAGTGAAGTGAAGTCTGAAGTGGAAATGGTGATAAAGACTGGACGTCAGATTGTACAGAAAAAGCAGACGGA
AAATCCCAAAGAACTTGATGAAAGAGTAAACAGCTTTGAAATTGCAATATAATGAGCTGGGAGCAAAGGTAACAGAAA
GAAAGCAACAGTTGGAGAAAATGCTTGAATTTGTCCTGTAAGATGCGAAAAGGAAAATGAATGTCTTGACAGAAATGGCTG
GCAGCTACAGATATGGAATTGACAAAAGAGATCAGCAGTTGAAGGAAATGCCTAGTAATTTGGATTCTGAAGTTGCCTG
GGGAAAGGCTACTCAAAGAGAGATTGAGAAAACAGAAAGGTGCACCTGAAGAGTATCACAGAGGTAGGAGAGCCCTTGA
AAACAGTTTTGGGCAAGAAGGAGACGTTGGTGGAAAGATAAATCAGTCTTCTGAATAGTAACGGATAGCTGTCACC
TCCCGAGCAGAAGAGTGGTTAAATCTTTTGTGGAAATACCAGAAAACATGGAACTTTTGACCAGAATGTGGACCA
CATCACAAAGTGGATCATTGAGGCTGACACACTTTTGGATGAATCAGAGAAAAAGAAACCCAGCAAAAAGAGAGC
TGCTTAAGCGTTTAAAGGCAGAACTGAATGACATACGCCAAAGGTGGACTCTACACGTGACCAAGCAGCAAACTTG
ATGGCAACCCGCGGTGACCCTGCAGGAAATTAGTAGAGCCCAAACTCTCAGAGCTCAACCATCGATTTGCGCCCAT
TTCACACAGAATTAAGACTGGAAAAGCCTCCATTCCTTTGAAGGAAATGGAGCAGTTTAACTCAGATATACAAAAAT
TGCTTGAACCACTGGAGGCTGAAATTCAGCAGGGGGTGAATCTGAAAAGAGGAAGACTTCAATAAAGATATGAATGAA
GACAATGAGGGTACTGTAAAAGAATTTGTGCAAAGAGGAGACAACCTACAACAAAAGAAATCACAGATGAGAGAAAAGCG
AGAGGAAATAAGATAAAAACAGCAGCTGTACAGACAAAACATAATGCTCTCAAGGATTTGAGGTCTCAAAGAGAA
AAAAGGCTCTAGAAAATTTCTCATCAGTGGTATCAGTACAAGAGGCAGGCTGATGATCTCTGAAATGCTTGGATGAC
ATTGAAAAAATTAGCCAGCTACCTGAGCCAGAGATGAAAGGAAAATAAAGGAAATTTGATCGGGAATTGCAGAA
AAGAAAAGAGGAGCTGAATGACAGTGCCTGAGCAAGCTGAGGCTTGTCTGAGGATGGGGCCGCAATGGCAGTGAAGC
CAACTCAGATCCAGCTCAGCAAGCGCTGGCGGGAATTTGAGAGCAAATTTGCTCAGTTTCAAGACTCAACTTTGCA
CAAATTCACACTGTCCGTGAAGAAACGATGATGGTATGACTGAAGACATGCCTTTGGAATTTCTTATGTGCCTTC
TACTTATTGACTGAAATCACTCATGCTCACAAAGCCCTATTAGAAGTGAACAACTTCTCAATGCTCCTGACCTCT
GTGCTAAGGACTTTGAAGATCTCTTTAAGCAAGAGGAGTCTCTGAAGAATATAAAAAGATAGTCTACAACAAAGCTCA
GGTCCGATTGACATTTATCATAGCAAGAAGACAGCAGCATTGCAAAAGTGAACGCTGTGGAAAAGGTTGAAGTACA
GGAAGCTCTCTCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAGTTAACAAAATGTACAAGGACCCGACAAGGGCGATTTGACA
GATCTGTTGAGAAAATGGCGGCTTTTCAATATGATATAAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAAGCTGAACAGTTT
CTCAGAAAAGACACAAATTCCTGAGAATTTGGGAACATGCTAAATACAATGGTATCTTAAGGAACTCCAGGATGGCAT
TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTGAGAACATTTGAATGCAACTGGGGAAGAAAATAATTAGCAATCCTCAAAAACAGATG
CCAGTATTCTACAGGAAAAATTTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGCTGCAACAGCTGTGAGACAGAAAA
AAGAGGCTAGAAGAACAAGAAATATCTTGTGAGAATTTCAAAGAGATTTAAATGAATTTGTTTTATGGTTGGAGGA
AGCAGATAACATTTGCTAGTATCCCACTTGAACCTGGAAAAGAGCAGCAACTAAAAGAAAAGCTTGAAGCAAGTCAAGT
TACTGGTGGAAAGAGTTGCCCTGCGCCAGGGAATTTCAAACAATTAATGAAACTGGAGGACCCGTGCTTGTAAAGT
GCTCCCATAGCCCAGAAAGAGCAAGATAAATTTGAAAATAAGCTCAAGCAGACAAATCTCCAGTGGATAAAGGTTTC
CAGAGCTTTACTGAGAAAACAGGAGAAATTTGAAGCTCAAATAAAGACCTTTGGGAGCTTGAAAAAAAGCTTGAAG
ACCTTGAAGAGCAGTTAAATCATCTGCTGTGTGGTTATCTCTATTAGGAATCAGTTGGAATTTATAACCAACCA
AACCAAGAAGGACCAATTTGACGTTCCAGGAACTGAAATAGCAGTTCAAGCTAAACAACCCGGATGTGGAAGGATTTT
GTCTAAAGGGCAGCATTGTACAAGGAAAACCCAGCCTCAGCTAGTGAAGAGGAAAGTTAGAAGATCTAGACTCTG
AGTGAAGGGCGTAAACCGTTTACTTCAAGAGCTGAGGGCAAAGCAGCCTGACCTAGCTCCTGGACTGACCACTATT
GGAGCCTCTCTACTCAGACTGTTACTCTGGTGACACAACCTGTGGTTACTAAGGAAACTGCCATCTCAAACCTAGA
AATGCCATCTTCTTGTGATTTGGAGGTACCTGCTCTGGCAGATTTCAACCGGGCTTGGACAGAACTTACCGACTGGC

[0323]

TTTCTCTGCTTGATCAAGTTATAAAATCACAGAGGGTGATGGTGGGTGACCTTGAGGATATCAACGAGATGATCATC
AAGCAGAAGGCAACAATGCAGGATTTGGAACAGAGGGCTCCCCAGTTGGAAGAAGCTATTACCGCTGCCAAAAATTT
GAAAAACAAGACCAGCAATCAAGAGGCTAGAACAAATCATTACGGATCGAATTGAAAGAATTCAGAATCAGTGGGATG
AAGTACAAGAACACCTTCAGAACCGGAGGCAACAGTTGAATGAAATGTTAAAGGATTCAACACAATGGCTGGAAGCT
AAGGAAGAAGCTGAGCAGGTCTTAGGACAGGCCAGAGCCAAGCTTGAGTCATGGAAGGAGGGTCCCTATACAGTAGA
TGCAATCCAAAAGAAAAACACAGAAAACCAAGCAGTTGGCCAAAGACCTCCGCCAGTGGCAGACAAATGTAGATGTGG
CAAATGACTTGGCCCTGAAACTTCTCCGGGATTATCTGCAGATGATACCAGAAAAGTCCACATGATAACAGAGAAT
ATCAATGCCTCTTGGAGAAGCATTATAAAAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAACTCATAGATTACT
GCAACAGTTCCCCCTGGACCTGGAAAAGTTTCTTGCTGGCTTACAGAAGCTGAAACAACGCCAATGTCTACAGG
ATGCTACCCGTAAGGAAAGGCTCCTAGAAGACTCCAAGGGAGTAAAAGAGCTGATGAAACATGGCAAGACCTCCAA
GGTGAAATTTGAAGCTCACACAGATGTTTATCACAACTGGATGAAAACAGCCAAAAATCCTGAGATCCCTGGAAGG
TTCCGATGATGCAGTCTGTACAAAAGACGTTTGGATAACATGAACTTCAAGTGGAGTGAACCTCGGAAAAAGTCTC
TCAACATTAGGTCCCATTTGGAAGCCAGTTCTGACCCAGTGGAAAGCGTCTGCACCTTTCTCTGCAGGAACTTCTGGT
TGGCTACAGCTGAAAGATGATGAATTAAGCCGGCAGGCACCTATTGGAGGGCAGCTTTCCAGCAGTTCAGAAGCAGAA
CGATGTACATAGGGCTTCAAGAGGGAATTGAAAATAAAGAACCTGTAATCATGAGTACTCTTGAGACTGTACGAA
TATTTCTGACAGAGCAGCCTTTGGAAAGGACTAGAGAACTCTACCAGGAGCCAGAGAGCTGCCCTCTGAGGAGAGA
GCCCAGAAATGTCACTCGGCTTCTACGAAAGCAGGCTGAGGAGGTCAATACTGAGTGGGAAAAATGAACTGCACCTC
CGCTGACTGGCAGAGAAAAATAGATGAGACCTTGAAGACTCCAGGAACTTCAAGAGCCAGGATGAGTGCAGTGCACC
TCAAGCTGCGCCAAGCTGAGGTGATCAAGGGATCTTGGCAGCCCGTGGGCGATCTCTCATTGACTCTCTCAAGAT
CACCTCGAAGAACTCAAGGCACCTTCGAGGAGAAATTCGCGCTCTGAAAGAGAACGTGAGCCACGTCAATGACCTTGC
TCGCCAGCTTACCCTTTGGGCATTAGCTCTCACCGTATAACCTCAGCAGCTCTGGAAGACCTGAACACCAGATGGA
AGCTTCTGCAGGTGGCCGTCGAGGACCGAGTCAGGCAGCTGCATGAAGCCACAGGGACTTTGGTCCAGCATCTCAG
CACTTTCTTTCCAGTCTGTCCAGGGTCCCTGGGAGAGAGCCATCTCGCCAAAACAAAGTGCCTACTATATCAACCA
CGAGACTCAAACAACCTTGTGGGACCATCCAAAATGACAGAGCTTACCAGTCTTTAGCTGACCTGAATATGTCA
GATTCTCAGCTTATAGGACTGCCATGAAACTCCGAAGACTGCAGAAGGCCCTTTGCTTGGATCTCTTGAGCCTGTCA
GCTGCATGTGATGCCCTGGACCAGCACAACTCAAGCAAAATGACCAGCCCATGGATATCTGCAGATTATTAATTG
TTTGACCACTATTTATGACCGCTGGAGCAAGAGCACAACAATTTGGTCAACGTCCCTCTCTGCGTGGATATGTGTC
TGAAGTGGCTGCTGAATGTTTATGATACGGGACGAACAGGGAGGATCCGTGCTCTGCTTTTAAAACCTGGCATCTT
TCCCTGTGTAAAGCACAATTTGGAAGACAAGTACAGATACCTTTTCAAGCAAGTGGCAAGTTCAACAGGATTTTGTGA
CCAGCGCAGGCTGGCCCTCCTTCTGCATGATTTCTATCCAAATCCAAAGACAGTGGGTGAAGTGCATCTTTGGGG
GCAGTAACATTGAGCCAAGTGTCCGGAGCTGCTTCCAATTTGCTAATAATAAGCCAGAGATCGAAGCGGCCCTCTTC
CTAGACTGGATGAGACTGGAACCCAGTCCATGGTGTGGCTGCCCGTCTGCACAGAGTGGCTGCTGCAGAACTGC
CAAGCATCAGGCCAAATGTAACATCTGCAAAGAGTGTCCAATCATTGGATTAGGTTACAGGAGTCTAAAGCACTTTA
ATTATGACATCTGCCAAAGCTGCTTTTTTCTGGTTCGAGTTGCAAAAGGCCATAAAATGCACTATCCCATGGTGGAA
TATTGCACTCCGACTACATCAGGAGAAGATGTTGAGACTTTGCCAAGGTACTAAAAACAAATTTGCAACCAAAAG
GTATTTTGGGAAGCATCCCCGAATGGGTACCTGCCAGTGCAGACTGTCTTAGAGGGGGACAACATGAAACTCCCG
TTACTCTGATCAACTTCTGGCCAGTAGATTCTGCGCCTGCCTCGTCCCCTCAGCTTTACACAGATGATACTCATTCA
CGCATTGAACATTATGCTAGCAGGCTAGCAGAAATGGAACAGCAATGGATCTTATCTAAATGATAGCATCTCTCC
TAATGAGAGCATAGATGATGAACATTTGTTAATCCAGCATTACTGCCAAAGTTTGAACCAGGACTCCCCCTGAGCC
AGCCTCGTAGTCTGCCAGATCTTGATTTCTTAGAGAGTGGGAAAGAGGGGAGCTAGAGAGAATCCTAGCAGAT
CTTGAGGAAGAAAACAGGAATCTGCAAGCAGAATATGACCTTAAAGCAGCAGCAGCAACATAAAGGCCGTCCCC
ACTGCCGTCCCTTCTGAAATGATGCCACCTCTCCCAGAGTCCCCGGGATGCTGAGTCAATGTGAGGCCAAAGC
TACTGCGTCAACACAAAGGCCGCTTGAAGCCAGGATGCAAACTCTGGAAGACCACAATAAACAGCTGGAGTCACAG
TTACACAGGCTAAGGCAGCTGCTGGAGCAACCCAGGAGAGGCCAAAGTGAATGGCACAACGGTGTCTCTCCTTC
TACCTCTTACAGAGTCCGACAGCAGTCAAGCTTATGCTGCTCCGAGTGGTTGGCAGTCAAACTTCGGACTCCATGG
GTGAGGAAGATCTTCTCAGTCTCTCCAGGACACAAGCACAGGGTTAGAGGAGGTGATGGAGCAACTCAACAACCTC
TTCCCTAGTTCAGAGGAAGAAAATACCCCTGGAAGCCAAATGAGAGAGGACACAATGTAGGAAGTCTTTTCCACATG
GCAGATGATTTGGGCAGAGCGATGGAGTCTTAGTATCAGTCAATGACAGATGAAGAAGGAGCAGAATAAATGTTTTA
CAACTCTGATTCCCGCATGGTTTTTATAATATTCATAACAACAAAGAGGATTAGACAGTAAGAGTTTACAAGAAAATA
AATCTATATTTTTGTGAAGGGTAGTGGTATTATACTGTAGATTTCAAGTCTGTTATTGTTTTGTAA
CAATGGCAGGTTTTACAGTCTATGCAATTTGTAACAAAAAGTTATAAGAAAACATACATGTAATACTTTGATAGCTAA
ATAACTTGCCATTTCTTATATGGAACGCATTTTGGGTTGTTTTAAAAATTTATAACAGTTATAAAGAAAGATTGTAA
ACTAAAGTGTGCTTTATAAAAAAAGTTGTTTTATAAAACCCCTAAAAACAAAACACACACACACACACATAC
ACACACACACAAAACTTTGAGGCAGCGCATTGTTTTGCATCCTTTTGGCGTGATATCCATATGAAATTCATGGCT
TTTTCTTTTTTGCATATTAAGATAAGACTTCTCTACCACCACACCAATGACTACTACACACTGCTCATTGAG
AACTGTCAGCTGAGTGGGCAGGCTTGAGTTTTCAATTCATATATCTATATGTCTATAAGTATATAAATACTATAGT
TATATAGATAAAGAGATACGAATTTCTATAGACTGACTTTTTCCATTTTTTAAATGTTTATGTCACATCCTAATAGA
AAGAAATTACTTCTAGTCAGTCATCCAGGCTTACCTGCTTGGTCTAGAATGGATTTTTCCCGGAGCCGGAAGCCAGG
AGGAACTACACCACACTAAAACATTTGCTACAGCTCCAGATGTTTCTCATTTTAAACAACCTTCCACTGACAACGA
AAGTAAAGTAAAGTATTGGATTTTTTAAAGGGAAACATGTGAATGAATACACAGGACTTATTATATCAGAGTGAAGTA
ATCGGTTGGTTGGTTGATTGATTGATTGATTGATAACATTCAGCTTCTGCTGCTAGCAATGCCAGATTTAGATTTA
ATGATGCTTCAAGTGAATCAATCAGAAGGTATTTGACCTTGTGAACATCAGAAGGTATTTTTAACTCCCAAGCA
GTAGCAGGACGATGATAGGGCTGGAGGGCTATGGATTTCCAGCCATCCCTGTGAAGGAGTAGGCCACTCTTAAAGT
GAAGGATTGGATGATTGTTTATAATACATAAAGTTCTCTGTAATTAACAATAAATTTATATGCCCTCTTCTCAGT

[0324] CAAAAGGAACTGGGTGGTTTGGTTTTTGTGCTTTTTAGATTATTGTCCCATGTGGGATGAGTTTTTAAATGCCA
 CAAGACATAATTTAAAATAAAATAAATTTGGGAAAAGGTGTAACACAGTAGCCCCATCACATTTGTGATACTGACAG
 GTATCAACCCAGAAGCCCATGAACTGTGTTCCATCCTTTGCATTTCTCTGCGAGTAGTTCACACAGGTTTGTAAAG
 TAAGTAAGAAAGAAGGCAAATTGATTCAAATGTTACAAAAAACCCCTCTTGGTGGATTAGACAGGTTAAATATATA
 AACAAACAAAACAAAATTTGCTCAAAAAAGAGGAGAAAAGCTCAAGAGGAAAAGCTAAGGACTGGTAGGAAAAAGCTT
 TACTCTTTTCATGCCATTTATTTCTTTTGTATTTTAAATCATTTCATTCAATAGATACCACCGTGTGACCTATAATT
 TTGCAAACTGTACCTCTGACATCAAGTGAATTAGCTTTTGGAGAGTGGGCTGACATCAAGTGAATTAGCTTTT
 GGAGAGTGGGTTTTGTCCATTATTAATAATTAATTAATAACATCAAACACGGCTTCTCATGCTATTTCTACCTCAC
 TTTGGTTTTGGGGTGTCTCTGATAATTGTGCACACCTGAGTTCACAGCTTCACCACTTGTCCATTGCGTTATTTTCT
 TTTTCTTTATAATTTCTTTTCTTTTCTTCATAATTTTCAAAGAAAACCCAAAGCTCTAAGGTAACAAATTACCAA
 ATTACATGAAGATTTGGTTTTTGTCTTGCATTTTTTCTTTATGTGACGCTGGACCTTTCTTTACCCAAGGATTT
 TAAAACCTCAGATTTAAAACAAGGGGTACTTTACATCTACTAAGAAGTTAAGTAAGTAAGTTTCATTCTAAAAT
 CAGAGGTAAAATAGAGTGCATAAATAATTTGTTTTAATCTTTTTGTTTTCTTTTAGACACATTAGCTCTGGAGTGA
 GCTGTGCATAATTTTGAACAAAAATTTGAGAGCTTTATTGTGCATTTTAAAGCATAATTAATTTGGACATATTTTCG
 TGTTGTGTTCTTTATAACCACCAAGTATTAACCTGTAATCATAATGTAAGTGAAGCATAAACATCACATGGCATGT
 TTTGTCTATGTTTTTCAGGTACTGAGTCTTACTTGTAGTATCATAATATATTGTGTTTTAACACCAACTGTAACAT
 TTACGAATATTTTTTAACTTCAGTTTACTGCATTTTACAACATATCAGACTTCACCAAAATATATGCCCTTACT
 ATTGTATTATAGTACTGCTTTACTGTGTATCTCAATAAAGCACGCAGTTATGTTAC (SEQ ID NO: 130)

[0325] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录物变体Dp427m, 外显子43 (NCBI参考序列:NM_004006.2 的第6362至6534位核苷酸;NCBI参考序列:NG_012232.1的第1056909至1057081位核苷酸)。

[0326] AATATAAAAGATAGTCTACAACAAAGCTCAGGTCGGATTGACATTATTCATAGCAAGAAGACAGCAGCATTGCAAAG
 TGCAACGCCTGTGGAAAGGTGAAGCTACAGGAAGCTCTCTCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAAGTTAACAAAA
 TGTACAAGGACCGACAAG (SEQ ID NO: 131)

[0327] 智人肌养蛋白 (DMD) 外显子43/内含子43连接处 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第 1057052至1057111位核苷酸)。

[0328] AGTTAACAAAATGTACAAGGACCGACAAGGGTAGGTAACACATATATTTTTCTTGATACT (SEQ ID NO: 268)

[0329] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子43 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1057082至 1127546位核苷酸)。

[0330] GTAGGTAACACATATATTTTTCTTGATACTTGCAGAAATGATTGTTTTCAGGGAAGTGTAGAATTTATTCAGTAC
 CCTCCATGGAAAAAGACAGGGAAAAAGAGTATCACTCTCATTGAAAAATGGTAAGTAAAAATGAGAACAATAATG
 ATGAACAATTCAGACAAATGAGCTGAAGTGTAGAAATTTAGCAGTATTAATTTAGCGTTATGTTGAAGCATTATAT
 CTTCTAAAATTTTCAGGTAATCGTAAATCAGATTGGGGCATTGAGGTGCTATAAACAGTTGTTTCGATATAACATATTT
 ATCTTTAGTCAAATCTGTATCTACAATTTATAGGAGTTTGTACTTTAGATTAACATGTTTAAAATACTACCTATCA
 AAAAAAATTTGATTTTCATTTATTTATATTTGGAGGGTGACACTTTACACTTTGCATTACCCTCCCCACATTTT
 TTTTGGCATGGGGAATTTGTTAAGTTGATTTAAAATCATGTTCTTTTATCTTAATTGAAATATTTAGCTGTTGA
 CTTAATTTGGGGGGTGGCAGAAATTCATTACATTATTTAGCTTCACATCAACAAGAAGTGGATTACTCTTTCTTTTAC
 ATTTTGTAGATAAAAGTAATAAGTTCTCTAACAGCTTAAAGTGATTCATTTCAGAAGTCTTTATCTCAAGGTAGG
 CTTCTTAATTTATCTCAGAGGAAATCAAATCATTCTGCTAATAATTTAGGGAACCTCCATGGTATCTTTACATCT
 GTCCATTTCTAACCATCTTTACTCCTATTTAGTTCTTGGTTTACTACATCAGGCACCTAAAGAGAGATTTCTAGCA
 TTAATCTCAGTTGTCTCAAGTGATTATCTCCACTTTGTTCTCAACGATCTTTTCAGTGGCCGTCATTTTTCTAAAGTG
 TAAGAGCTTTGGTACTATAATCTCATTCCCTTGAGAATGAAACCCTGACTCCTTAATTTGTGCAAAATTTCTGGTCA
 GCCTCACTGCTTATTTCTCGTGCCTGCCCTATAGCAAGCCCTCCAATTATGTTCTAGCGATATTAATCAATTTG
 CAGATGCCAAGTGTTTGTACTCCCTCGACCTGCCTGTTCTTCAGGTCTCACTTCAGATGTTGTCTTTTTCTAGA
 AATCCTAAAATATTAGTCGCTCCTAACATCTGGAACCTTGGATATTGTTTCATCATTAAATGTAATTTAATATCAA
 TAAATCATTATGCATTTGTAATTTTTCCAGACTTGGTGGCTACCGTGTAGAATATATGATCTGATGTGCCTGTCC
 TAAAACCTAACACATAGTAATCAATTTGTTTACTTTTTGCCTCCACACAAGCTCCTTATAGAAAAGGGCTATGTT
 TTATTTGTGTTATATGCTCAGGACTGATATAGTGTGCTGAGCACAAAGTGGGTGTTCAATGTGCTGGACTCAAGCCTC
 CTCTCCGAAACCTGAGAATATTTCCCTTTGGATAGTCTACCAGATTTATCTCACTGCACCTTCCAGGCAGGTGCG
 GTGGCTCATGTCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGTCCAAGGCGGGCACATCATTTGAGGTGAGGAGTCCGAGACCAG
 CCTGGCCAACATGGTGAACCTTGTCTCCATTAATAATAACAAAATGACCTGTGCGTGGTGGCATCGCTGTAGTCTC
 CCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATCCCTTGAACCCAGGAGGAGGCTGCAGTGCAGCCCAATCCACCA
 CTGCATTCAGCCTGGGTGACAGAGCAAGGCTCCGTCTCAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAGATTTATCTC
 AACTTCTTGAAAATAGCTGGTCCCACAGTATCCAAGCCAGGCTTGATAAAGGCAAAGAACTCAGCCACTCTGTG

[0331]

TATATGCTACAAATACAACTTAACTTATAAAATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCTGTGCTTTGGGAGGCTGAGG
CAGGAGGGTCACTTGAGCCAGGAATTCAAGGCTGCCACGAGCCATGATTGTGCCACTGTACTACAGCCTGAGTAAC
AGACTCTCTTAAAATAAATTAACAAAAATATTTGAATAAACTTATATCGCCACCATGGTGTACTTTCTCCCAGCAT
TTCACATTGAGACATTATGAGGCTCTGCGGGCTACTCCAATGATGTCAGTTTCATTACCATCTTTGGGATGTTTCAT
TCCACTCTTGGGAAGTTCTTCCCCCTCTGGTGTGCTTCTTATAGTCAGTGTCTTCTCCAAGCATTCTAGGCCACCC
ACACCATCCCCTAAGGACCGTTGAGTTTCTTGGATAGCCAGTACTACTGTGCTTCTATATAACCTACCAGTTTT
GCACTAAAGTAGAAATAACGCTTTCTGCTTTTGGAGTTTCTCCTCCGCTTTACTCATGAGTAATTTTGGCAAATG
ATCCAGGTATTCCCTTCTACTGGGTCATATGGACATTTCCCTTTCAGTTTACCTTCACCTTAGACTTAAACAGAAA
CACTAACGCCATTCCACAGAGAGGGTCGCTGAAATCTCACCCCACTCTGAGGACTTTTCTGGTTTTGACAAAAGGAT
AGAGTTTTCTTAGCCCCAATAGATCCACCCTGTCTTATCCAGAGGTTGAAATGTACTTCCATTGACATTCTATAG
GAATTGGTCAGGAGCTGTTAAATTTCTATGACTTTTAGTACAATCTCAGATACAAAATGTTTTAAGTAATTGCTTA
TAAGCACAGGCTCTAGAGTTCCAACCCGTTTGGAAATCTGGCCTTCTGCTATCTATGTGCCCTTGAGCAAGTCTC
TTAAATCTTCTGCTCCATACATTTCTGATGTATAAAATAGGATAAGAATAGTGTCTATGTCACAGGGTTGTTATGAG
GATTATCTGACACAATATATGTGGGGAGCTTAGTGGGTTGCTTAAACACGATAATGGCTCAGTTAAGGTTGGCAATT
TTGATGATGAAAATGGTATCTTATGGTCTGATAGTCATGATATCTGTTAATTCATTCTTACATGCTTTCAAATTT
CCCTGAGAACTACAGAGAGAAGAATTAGACTCAGTCCCTGCTTTGAAGAGCTTACAGTCTTGAGAGAAAAGGCAC
AACCAGCCAGTAAAAAAGGGTTGATAGACTGGAGCTGTACAAGAGGGCAAGAACAAGATCCCTGGGGAATGGAATG
AAGTATCTTACTAAGAATGGGAATAAGTCAAGGCTATAGACCATTCAAGGTTCTGAGTTACAACATAACAGAAA
TGACTCTAGTTACTTTAGGTAGAATTATATAAAATTAAGATAAGGATATCAGATACCTCATGGAATCAATAGGAAAG
CTGAGAGCTAGGTTTAAACAATGGGCAGAAAATAAAAGGAGAGCAGGCTAGGCATCCAGAATATATCTACTATCAA
GCTATGAGGTAATCTGAATATTTTGTGTCATGCCAGAGTCCATTGCTTTACCAGGAGCACCATTGCCTGGACA
TTGCTTGTCTATCGTCACTGCAAAAAAAGTATCTAAATATTTTATCTTGTGTGTGCTCATTCTACAACCTAG
GGTCTCTGGCAGAAGCATCTGATAGTCAGAGGATGGATATTTTTTCTGTAAAGGGGCGAGTTAGTCGATATTTTTGT
CCCTGCAGGTCATGTAGTCTCTGTCACTACTCACTCTGCTGTTTTAGGGTGAAAAAACCATGTATAATATAT
AAATGGATGGACATGTTGTGTTTTAAATAAACTTTATTTACCAAGGCAGATGGCAGGCTGGAATTTGCTGATGGCCA
TAGATTGATGACTGCTGTTACAATACAGGTTTAGGCCACAGAAGTGGTCTTATTGCCAGAGATCAGGGAAAATAA
ATAGCTGAATTTGTTCTTATTGTAGTGGCAGTCAACACCTCGTGTCTACTAAGTCCCATACAATGGTAGATTCTT
GAATCCTTGAGAGATTAGAAGCTATGCATCCCTGAATACACAATGTTTCAAGTACAGCCTTCAATGTTGTTCTCA
ACAAAAATCTGCTGAGTTTTTTAGTAAGCCAATTTGGGTTAAATCAAAATAAATTTGAGCTAGTAAGAAGGGCTATA
TTGGTATTTTTCTTAAATGGTACATGTATGGTAGTATTAGCTATGACCCGATAAATGCTGTGACACAACATCCCTTA
GAACCTGTCTGACTGAAAACAACAGGCATTTCTGGCTGTTTAGGTTACTTGTACCTGACTGACTCAGCTGGGCTTGG
CCGGGAAGCTCTGCTTCAAGATGTGGGTTAGTAGAGCTAGGTTCCATGATGCATGTTGGATTAAGGTTCTGCTATATA
TGTCTTTGCTCTGGACCTAAGATGAAGGTCAGTGACATGTTTTTATGACCAGTACCAAAGTATAAACCTAAACCT
CCCAAGAACACTCATGGCTCTGCTCCTGTGAAGTCACTGACATTTGATTGGCCAAAGCAAATACGTTGCCAAAT
CTGACATCAATAGAATGAGAAAGTAGACTCTTCTACAGTGGAAAGGGGGAGAGATGTTAATATTTGCTGAACCATA
ATTCAAATATTAGAGATAGTTAATAATTTATAACAGGATGTTTTACAGCTAGAAAATGCCCTAGTGGTTTTGCCC
TGCTTCATTATTTTTATAAGGGGAGAAAACATATTTCAAAGATGTTATGTGACTTGCCTAAGCCACATAAATAGTA
CATCTGCGTATTTCTCGTTCAGTCACTCTATTAATGTATAAGGTAACAGACATTACGCTTTAGATGAGAAACA
GGAAGATATTTAAAAAGCCAGACTAATTTATGACTGCTCATTCAATATCTAACATACCTGCTTCCATACATTGTCTT
TCAGCAATAGAATTTCAACATGTATCTCAACAAGTTACACATCAATAAGTATTAAGGCCTATTTTACGGACA
TTCTGATTGTTCACTAACAGTCAACACAGTCAACAGTAAATCCACAAGCACCATGAACGTATGGATAGATATGCCA
TATGTAAGATTACTAGTTAACTTTTTGGGAAATTAATATTACTGCTAAATTCAGTTTTTATTGATTTTCGGGTTGGG
AACTGCTGCTTATAAAATATACCTATAGGAAACATGTAAAAACAAGAAATTTACATAAAGTCTATCTGGGTTAGA
GAAACAAGCTCTTTCTTTCAATGAACACTTAAAGAGGGCTACTAAATGTCAGATGTTATACTCTATTGTGCG
TTAGTTTTCTTCTGATACCATCTTTACTATCCTGTAAGCCATTAGTGAGTGTTCCTACTTTTAGAAAATGACTTCC
CAAAGACTAAGAGGGTAGAACAGTTCAAATGCTATCATCAAAATGAAGGCAGTTCTAGACTACAAATGCTGTACA
GCCATAAGATGGCATTATGTGTAACAACAAGGTCCTGTCAACATCAAGAAAGTAATGTTTTAAATCAGTATTT
CCTTCTTGAATTTCTACTTAGTCAGATATGTTGGGTTGACTTACCACCCATATAAGTAGTTAAATCAAGATGGTT
CTGAGCTTAGATATGATGTAATAATAGACATGAGACTAAGAGTATTATTTCTATATATTACATTTCTATAGCAAA
AAAAGAACTCTAAAAAATTAGAGAAAAGTATAAGGGCATTAAATTAATCAATGTTCTTATTAATAATATTT
CATAAAATAAAGGAAATGTTGAAAAATAAATATGAACACAGTGTGTATAAAGTAAAGTACAGAAATAAGAGAACT
TACTGTATGAATCTATTATATGAACTAAAAAATTAGGCATTTGGAGTTTAGAGGTCAGATAGGAGTTACCTTTGT
GAGTTGTGATTAACAAGGGCTGAAGCAGGCTTCTAGGGACTGGGTAATGTTTTGTTTTCTGATGTGGATGCTGCTTG
CATTGATGTGTTTTCTTTAGGGAAGTTTATGGAACCATACACTGTGATGTGTACACATTTCTGTGTGAATGCTGGA
CTGAACATAAAATTTATACTTACATTTTAAAAATAAATAATATGTACTTTAAGTACAGGAGGGACATAAATCATAAT
GTTTTAATAAAGAAGGTGTAGCTTTAGGAAAAGCATAACGCATTGTTCTATTTTTGGCATTTCACCATGGACCCCTG
AACATTTTATAATTGCCAGTACAGCTGTGAGATAAATATGTGGGCACTACTGCTTTAGAGAAAGTATTTTCCAAA
TTTATCACCACCATTCTGGAACCACAGTTCACAGGTCATTAGGATGCTGAGGGTGGGACAGTTGGAAGCTGCTTCC
CCAGGGATTTCTCCATTGTTTCACTTCTATAGCAGTAAGCCTGCAGCATTAAAGCACTCACAGGCTCTGGCTGCCAT
TTGTGCTACATGAAGAAAAATGAGAAAATGAAAGAAACGAAAGGAGAGAAAACAGGAGTAGAAAACCAATAAATCAG
ATTCGAAGAGAAAAGTCCCTAATCGTCTGTATTCCAGCAGTAGGGAATGAGCATGCAATTTCAAGCCCATTCCT
AATGTGAGTTTCTGATAAGAATTTGCTATCTCAGTTGTAATCTTTCTACTGAGACATTCAATAAATAAATTTCTTTC
ATGTCAAGGTAAGGAAAATAACCTCACATTACCCATATAAGGAAAGAATAGTATACTAATCCTCACGTTATCACTATA
GAATTTTATCTTTTAAAGTGAAGCTAGAGGGACAGATGCATAATCTGGGAGCTTTTCCAGAATTGTTTGTCTCTAA

[0333]

TGTTCTGGTTTTTACCCTCAAGATCTTCTTTGAAAATCATGATTACTAAGTAACTAGTTGGATAGAATTCATTTTT
AAGAAAATAATGAATAAGTAGTTCCTTAGATATAGCAAGCAATGTTCTTATAAACTGACACACCAAAACACTTACC
AGTTCACCTAAACACTGAAAGTATTTAAAAATTTATTTTTAACCTTAAAGTTTTCTCCATTGAGTATCTTGTGCA
CTATACGCTCTCCTACATATGTCTACAATCTTTGGTCTGATTTATTTATTGGTTGTTGAATGTCAGAAACCACCTG
AATTTTGGCTGTATATATAATGCCAGTAGAGTGCACATGGTAATCAATACGACTTGATGATAATAATGGTAATGA
ACACTATAATTTGATAGCATCAACTTGGCATGTATGCCAGAAAATAACCATCATAAACTCGAGAAAAACAAGTCTC
ATTAATCTGTCAATTTATATAATCTCCCTCCATCAAGCGTAGCCCTCTATATACTGTCTTTTTTGCCATATGTAAGTT
TCTTCTGTATATTTTCCAGATTAGAGCTTGCCTCCTCCACACACTATCTTCTATTTTCCACTGCTCTGTTCAAGTGT
TTATGTTTCTGCTGAAGGCTGTATAATCTAAGATAATCCCTAGCTATTGTAATAATCATTCACTGGCCAGTCATTGC
ATTTTGCACACCCTGAGAGAGTGATTGTGAGCCAAATAGAGGAGATTTTGTTCACCCAGCAACCCAAAATGAAT
TGTGTGATTTGACTATTGATGCCAATTACATGGAAGTTTACTACCAGAGGCAAGCTTTAAACTGCAAAAGATTA
CCCCATATAGTTGGTGTATGAGGTATTTAATGTATATTGGACTATCAAAGCGTCTCCTTACAACAAACCAATTATC
AATGAATAATATTTCTTATCTTATTGTGACTTATTGAAACTCTTTAAAAAACATGAACCATTCCAGCACATATACCGT
CTAAATTAGATATCTAAACTAGCCTTCATTTACATTTCTTGTGTTAGTTTTAAATATAATTTCTTCTGAATTTCTAG
TTGTTAAGAGCAGGTGGTGAAAGAATTTAAAGAAGAAAATTTGTTGATTTTAAAGTGAAGAGCTTTTTGAAATG
CATTAAATAGAAGTTTGTCTGCCCCATCAGCTTATCTTCTGCATATTCCTATTATAGTTCAAAGCACTTAAAGAGT
TGCAGAGTGATTTGCTTTTTATGATCACCGCTTCATCCAGGATCATTTGCCTTATATCTTCAACATTTTCAGATTC
TATAAATCTTCCAGTTCACTTAGAGGTTAGTTTTAAAACCTTCTTCAGATAAGAAATGACTAGATATAAAATTCAC
ATAATCTCAGAGTTAGCCATAGATCAATATCCCCAGTCTTTTTCTCAAAGTAATTGAACATTTTGTTTCCAGGAT
AGTTGTATACAAGCATTTTCATCCTCACCATAGATGATTCTTGTCTTCAGTATATGAGGGGACTGATTTGCCTGC
TTGTTATCTAAATAAACATTTTTATTATTGTCAAAGGAAAAGACTCTAATACAGAAAGAAATTTGTGTCCATAGG
ACTAGCCTCATTTTGGAGGCTGATATTAATATTTGACTTTATTCATTGTGTATTCTTGGTTTTGTCAATTTACAAA
TTTTCCCTTCTCTAAATATGCATTTTTTCTCTACCTGGAATAGATGAGTTTTAAAAGACATTACTGTAATAAAACT
GTGCTAAATGACTTTTCCAGAACTCTCTTTATTTATCAATTAATAATTTGCTTTGGCTAAGTGTACAGAGGCT
CAAGGTAGAAATGACTTAAATAAAAAGAGAAAGCCTATTTCTTCTGAAAAACCCCTGGAAGTTTGCAGCCAAAGCA
GATATGTTGGCCCCGCTCATTTCTGTTTTCTACTGAGTGAGTTATCTTACTTGGTGGAATTCATCCACATGTTGC
AAGATGGAGCTCTCATGACATCCACATTCGAAGAGGATGTAAGAAGGCCAGAAAGGGTCAAAGGGTGCATACCA
ATTGCTTTTTAGGGAAGTTTCGTGGGAGCTGCCATGTATATTTCCACTTACGCTTCATTGGCCAGATGTCTGTCAC
ATGGCCACATCTAAGCTGCAAGTGGGGCTGGGAAATGTGTTTTATTTACATGTGCTCTGCTAAAAACTGTTCACTCA
TGAAAAAAGAAAGAAATATTGGAAGAGAACAACAGTCTTCAACATGTATATTTAAAAGAGCGTTATTTTTCTT
TTACTTATTTATTTTTTTTGGAGTGAGAGTGTGCTGGGGCTGGTCTCAAACCTCCCTGGATGAAGTAATCCTCCAC
CTCAGCCTTCTGAGAAGATGGGATTACAGAGGCACACCCTGCACCCGGCTCCTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTT
TTATTTAAGGAGCCCTAAGAAGAGTGTAAAAAGGGCAACTTTGTCTTTAGTTAACCTTCCCTTTTTTTTTCTTTCC
TAATTTTATGAACCTGATTACGCCCGCATCTTACTCTGGCTTACTAAATCTGCCAATATAAGAGTAGAAGTTTTT
ATCATTCCCTAGGTACCTACTCTCTGTTTTCTCCATATTTCTCAAAGTAATTTCTCATTATCAACTTTTGTCTGAC
TTAGATTTTAAAGTCTGCTTAGGAAATGTGAGAAATGGAGAAATTTGGTTGTCTATAGCCTCACTTAGAGGGCTAA
TGCTTTCTAAATTTTACTAAAGTTGGATCCTAAGTTATATAAGTTACCTAAATTTAATAGCAAGTTTGTCTACT
AATTCAGTACTAACCCTATAAAAACAAGGACCTAAGTTTAAAGCTGATATTTATGACAATGTACTGAAATTTCAAGA
CATTACTTTTTCTGGACACGTAGGATGGACCTTGCATAAGATAAAAAGAGCTTATTTTTAGGCACACCTATGTGCCAG
GCATGGTTTCAAGGCTTACATATATCATTTTCTTCAAGAGAACCTTAATTTAGAGACGAATAATTTTGAAGTTT
TAGAATAAATAATTTGCTTAAAGCTCACACATGAAGTATGTGCCAGAGTCTATATCGTGACCCAGTATGAATTTCT
TTCCATACATAGCTGCTTCCATGGCATTTCACATAGGATTTCTATGCTCAAGGATATGTTCTTCCCTCCAGAT
CTATAGACATCAGTAGAAAACAACACAATACGTATAATGACTTTTTAAAGTCTCATATACAAGAACCAAGTACTTA
AAAAGATGTTAAATTTTTGAAGGTGATATCTTTATGTTGAGATCAGTAGCAGAAATGGATTGTAATTCATTACAA
GATGCTTAGCAAAGCCAAGTGGTAAAGGATTTTCTGATGTGCTTGGAGAGTCTGACTTGTCTCTTAGCAAATTCCT
ACACACCATTCAAGCTTCAAGTGAATAACCACCTTGGAAATCCTTCTGTTCTTGATCAATTTTCCATTGTCTG
GATTCATAGAATCTCTGTTTACCTATTTATCTTACAGGTTATTTATCATGAGTTTATATGCTTACATAGCTGTTT
CAACATGTTACCATTCACTGGAGTACTTTTTCTACAGGGAAGAGGCTGTACTATATACCTTTTTGTCAACCCCTAAGT
GGAATGCAGTATGGTTTCTGTTAGATGTTCAATACATGTTAATATTTATTGATGAGCCCTTAAATGTATATAATA
AGCTTCTCACTCAAAGCTGTAATATTTAGAAATGAATAAGTTTCTTGAGAAACTCTTTGGTTAACAGAATCTCCAT
TTCCATCATAGTGTATTAATAAATTTAATGCAGGGTAAATTTCTTATATTTCTTTTCAATTTGCTATACTAAG
GTCAAATCATGACTTTTAGGTGTGGATACAGCAATATATAAAATAATCTAAGACCTGGATATATGTTTTTCTAATTA
GGGAATGGAGATACATGAACAGTCTCTCATAGAGAAAAATATATCCATTAGTCACTAAAGTCAAGTATAACATTTCTG
GTGAAAGGTTTGTCTGCTTGTCTGCTTACTTGTCTGTTTCCCTTCTATTCTAGGAGGATGTTTGTCACAAT
ATGAAATTTCAACGCTTTAAAAATCTGTTTTACCCTATGAAAGTTGCAAATTTCTGCTGTAAGGCAATTTTCACAAG
AATTTATTTTCAATATTAGTTTTAGTTTTATCCGTGGATAGTCTCAAATTTCTTCTGAAAATATCAGTGTCTCAAGGGA
AACTGCCATTACAAGCCACAGATGTGGTTTTTGGAGATTTCTGCCTGAAATACAAGTTTTAAAATATTTCTTTG
TAGTTTTCTAGTATGGCTAGATACTTGTAGGAAATGACAATTTAGATGCACATTTGAAAATTTCTTAGCCTTTGAGTA
ATTTATATGTTTTGAATAAATTTAACTATCTTTGTTTATAAAAAGGCAATTTTGTCTGTTTGTCTTGAATGCTTT
TTTTTCTTCTTCCAGTTCTTTTCTTCTTCTTCTGTTTCTGTAATTTCAAATTTATAGCATAGTACTTGAACCAAGGA
TGGTCCAGTCTGTGCTCTTTGTTTTGAAGGAATTTTGAATATCATCAGAGATATAATTTGGAATTTCTTTGGGTACC
TTCCATAAAAATAGTAGCATCTGATAAGGACGTAGATGCTAACTTTTATTTTTATCTCATTTTCTTTCCCTATCTC
TCAGTAATGTAGGAGTGACCAAGGTAGCTGTTTTATGGGCCCTCACCAGTCAATCAATATTAGTCAAGTACAAC
CACAAATATGCTGTGTGACAAGCATACCCCAAAAGAAACAATAAGCACTTATCCCATATTTACAGGCCTACTTTGAG

[0334]

TAATCTCTGATTGAGAACTGACTGTAGGTTGACCAACATGTCTGATCTATGTGTCTCATTCTGGGGCTCAAGCTG
GAATGGCAGTAGATATTTGGGGCACATTCCTCCATGGCTGAGTTCTAAAGATCTCAGAAGGGTAAGCAGAAACACAT
GATGGTCTTAAGACCCAGATTTATAACTAGCGTTCTCTCTCCATCCATAGTCAATTGTCAAAGCAAGTCACGTGG
CATATCCAAAAGATCAGGGATAGAGAAATACACTTGGCAGTTAGTGAACCCATTTCAGAGTGTGGGTGTATAACACT
ACTACAAAACAGAACTGAGACTTGAACCTTGAATACCAACACTTCTAGTAGAATTTTATTACAGTATTAATATAA
CATTTTTGATAAAAACACAGACAACCTGTGTAGAAAAGCCCAACTTACAATTTGTGTATCCCACCTTGGAAAGGTATTCT
GAATCCATTTTTTTCACAAGTTTTCTTTCTAATTCAATGTGTGGGGTACTTTTTATTTACCCAGAAAAGTAATATTA
TAAAGCATAAAGTTAATGCCCCCTGTAAAAATAGAATACTGAAACAACTTTAAGTCACAATTTATTATTTACTGA
CTTGAGAACTCCTTGTGCTTCAGCACACTTGGTAGTTGGATTTCCAAATAGCATCATGACTTCCATACCCAGCTG
TCTGCTGCTCAAACTACCATAAGCTGACTATCACAGCTCACAGGATACCCCTGAAGAAGACCATCTGGTTTATGTC
TCTTGGCAAAATTTGTTTAAAAACAAGCAGCTGCATGACAAAGTAAAGAAAGAGTCTCTGTCTAGCTGTGGTAAATAA
GTAGCTTTGCAATACTCATAAATAAAGCATTTTTCTAATCCGAATTAAGCAACATCTTCAAAGGAAAGCATTTTTCTTA
CAACTGAAAAGAAAAATCTACAGAATTGAGTGTAGGGGAAGGACTCCATTAATTTGTTTTCAGCAGCTTGAGATAGT
GAGAAAAACAAAACAAAATAAAAACCTGTTTGTGATTAGATACAGTCTTGTAAATAACTAGTTTTTAAAGTATTATT
TAGAATCTAATACTTGGATATTATTTAATTTCTTATATTAAGAGATTTACATTTCAAAAAGCTTGTCCTTTGAAC
CCTAATACTCATATTGTGATGGTGTAGCCGGAATGAGTAAGGTCACTTACTATATAGTCGGTATATAATAATTCGTTG
AATAACTCTCTCTCCTGTTACTGGCAGTGAATCCATACGGGTCTTCAGCAACCTTAATTCATGCCTCCTCAGAA
GAAAGAAATTCGACCAAGGAGCATAAGGCAGAAGAAGAGACTGAGGCAAGTGTAGAGCAGGAATGAAAGTTTATTT
AAAACTTTAGAGCAGAAATGAAAGGAAATAAAGTACATCTGGAAGGGGGCCAAAGTGGGCGACTTGAGATATTAAGT
GTCCTGTTTGAACCTTGATTTATGGTTTTGTATTTGGCATACTCCATGGTCTTATATACCTTCTCCCAATTTCT
CCCTTGGGGTAGGGGCTATCTGCATGCACAGTGTCTGCTGACACTTGGGAGGGGAGCATGCACGGTGTATTACT
GGAGTTGATTTCAAGAGGTGTTCCCTTACCAGTCAAGTGTTCAGAGGAAGGTCGTATACCAGTTACACTATGACA
TTTTGCCCTCTTAGTGCACGCGGGAGCCCATTTGCCCACTCTGCGATCTTATCGGGAAGCTGTGTATCACCAAT
TTCAGGTGTTTTTATCTATTGGGAGACTGCTTTCCCTGGATTTGGCTGTGACCAATTTATTTTAAAGACACAGT
TTAATAACCACCTGACTGACCATCACTTGTATGGTTGCCTGACATTCTGTTGGGGTGGCGGGGTGGGGGGTCTCC
TACCCTGCTCATATCTGACTAGCTATCTACTGTAACACTACTATTAGGTATGTCTGTATCCCATTACACTCACTCTC
TATTACAAAAAGAGTACCTTATTCATTTTTCAAAGAATGAGTGAATTTCTGCTCCAGTTAAGTGTCTTTCTCTTA
CCTCTATGTAGAGTGTCAAACCTAGCCATGCTTAAAGGATTGATTTGGTATTAATAATATAAATTTCTTGCATTATGAG
TGTCTCAGTTTGGGTCTTACATAAGCAAATCTGAGACAAGGATGTGAGTTCAAATAGTTTCTTTGGGCAGTGATT
CTAGGAAGCTGTGGTAGGATGTTGGAGTTGTGAGAAAGTAAAGAGAAAGCAACCTGTAAAGAGATGTTATCAAGCC
AAACACCCTGTGAGAACTAGGGCTTAATTCCTGGAGAAAGTCTGGGAAGGCATAAAAACACTTGTCTCAGAGTTAT
CTTAGACAAGGTGCAGGAGCTGAGGTGTTTATATTTCAACTCTTGTAGTCACTTTTAAAGGGCCGCTCAGGGTGTG
AGGGTATTAATTTCCCTTGTCAACTACTTCCAACCTGTTTTTGCATGTGGTTGTAGCTACTTTTTCTGCGTCAAAGA
TAGACTTTAGGCTAAGACATGCAGTTTCCGGCTGTAGGACATCAACCAGAGTACCCTGGAGTGTCCAGGCCCAAGT
AATGGGTGAGCTCCACCTGGATCTGTGGCAATGTAGGGAGGGGCATTATTACCCTAGCAAGGGCCACTGCCTTCC
TATCCAGCTGGTCACTCTTCTGCGTATTTGTGTACTTTTTCTGACTCTGCATTTCTCTGGATCTCTGATCACTTACC
CAGCTTTTGTATTCTGAGGCTTGTGTGGCTGTGTCTTTCTATTTCTTCTTATTGACTTACTTGTTTAATCTTTTGC
TAATGTATACCTTTGATATTCCTATGTACTCACCTTTGGTTAGCTCTGTGAATTTATTGAGTCTGTCTTTACAGCTTT
AAAAAGATCATAGCCATGGTTTGTTTTTTAAAGTGTGATTATAACAGTTAGTGACAAAATTAGAAGTGGAAATATAA
GGTCACGTGCACAATCTACACAAGCCAATTTCTTGAACGACATAAAAATACTTGAATTTGTCTTTTACTATCACCAA
TATAGAAATAATTTGGGGTATTTCTCAAAGTATTGATTTAAACAAAACCTTTATTTTGTGTGAAGATTTTTTCAAGT
CTCCTGGAAATTTTCAAATTTATGTCTTTAAAGTCAAAGGAAAGGTAAATATTAGGGTTACTTTTTTGGTTCACA
GAATGCTGGAGGCTTCTATGACTTGGCTTTGAAGCAGCTGACTTTATGCACAGTTTTGGTTAGAAAATTCACTACCAA
TTCCAACATTTTCAAAGTCTTAAAGACCAAAGTACAATTTCTGAAATATCCCTAGAGAAAGCAAGAATAAATTAG
TTTTACTAGAAATGAAGACAAATTTTCTCATTAGTTTCAATTTGCCTCATGATCAGAATCTTTGCCACATGAAAA
TATTTTGGTTAATAGGTTGTAACATAAAGAGTAATATGAATAGAGATCTAGCCCAATTAGATGACAGAAAAAGAGCA
AAGCTTTGAAATGTATAAAGAAGAAAGTTAAGAGAGACATGAACAAGGCTGGATGTAGTTAAGGTTGAAGAACA
CAGAAAAATGAGATAAGTGAAGTTAAGTGAATACTTCCCTTACTGAGAAGAAAGAGAACTCAAATATTGTGAAG
GTTTTTGTTTTACTTTGTTTTGCTTCTTAATAAGGAAACAACAGTGGCAAATCTGGGGCATTAGGAATGGTGAAGT
TCTATAACAGTGTGTTCAAAGGTCACAAAGGAAATTAATTTGTAGATTGGGTTTAAAAGCACTGGAATTTACTTCC
AGCCCCATTTTTTTCAGGATTTTGTATGTAGCAGGAAATAGATCACCGCATAGCTAAAGGGGAGAATTTAGGTTTAA
CTGGTCTCAGTGCAACTGCTTCATAGTTTCTTTGCATTTGGTGGTGTATGTAAAAATGAAAGGTATAAACATTTA
TTATCATAACTTTATTTATATACTAATTTATTTGGCTGCATAGGACCATGTGTCTTCTTGCAGGTATAATCAAAA
TAAAAAGACAGAAATGTATCTTATAAGAAGCTGCCATTTATCGCTCTTATCAATGGCCATAAAAATCAGATTTCTTAC
ATGTACAACATATGAAAATATATTAATATGAAACGTTTTTCCATTAATAATTTCTGTAAATGATTTTTCATAACATTT
CTGTCCATGATGTGTAATCTGTAGATCAAATACTGCAAGTGTACAGAACTTAAAATGCTTTGGTCAAAAAATTTCT
CTTATTAATATGACAAATGGCGTTCAAAGTAAAAAGGTAAAAATACAGTTTAGCATTAATAAGTAAACTCAGAAAGT
AAAATATATTGATCATACTAGTCTGTATTAGTCTGTTCTCATGCTGCTCTAAAGAACTGCCCAAGACTGAATAATTTA
TAAAGGACAGAGGTTTAAATGACTCACAGTTCCACATGGCTGGGGAGGCCTCAGGGAAAACCTACAACCATGCCAGA
AGGGGAGCAATCACATCCTTCTTCAATGGTGGCAGAAAGGAGAAGTGTGAGCAAAAGGGGAAAAGCCCTTATA
AAACCATTGGATCTCATGAGAACTCACTATCACAGAACAGCACCATGGGGATAACCGCCCCGTGAATTTCAATTACC
TCCAACGGGTCCCTCATATGACACATGGGGATTACAGGAACACAATTCAGAATGAGATTTGGGTGGGGACATAGC
CAAACCATATCATTTTCAATCCCTGGCCCTCCCAAATGGCACGCTTTCACATTTCAAACACAATAATGCCTTCCCAA
CAGTCACTCAAAGTCTTAACTCACTCTAGCATTAAACCAGGAGTCCAAGTCCAAGTCTCATCTGAGACAAGGCAAG

[0335]

TCACCTTCTGCCTAGGAGCCATAAAATCAAAGCAAGTTAGTTACTTTCTAGGTACAATGGAGGTACCAGCATTGGTT
AAATACACCCATTCCAGATGGGAGAAATGGCCCAAACAAAGGGGCTCCAGGCTCCATGCATGTCAAATCCAATGAG
GCAGTAATTAATCTTAAAGCTCCAAGATAATCTCTTTGACTCTGTGTCTCACATCCAGGTCACGCTGATGCAAGG
TGGGCTCCACAGCCTTGGGTAGCTCCACTCCTTTGGCGTTGCAGGGTACAGCCCCCTTCTGGCTGCTTTCACAGG
CTAGCATTGAGTGTCTGTGGCTGTCCATGCACACGGTGGATCAAGCCCTCTTCTCACAGCTCTACTAGGCAAGTCC
CCAGTGGGGACTCTATGTGGGGCTCCAACCCACATTTCTCTTCTGCAGTACCTAGTAGAGGTTCTCTCTGAGGG
CCCCATCTCTGCAGCAAACCTTCTGCCTGGATATCTAGACATTTCCATATATCCCTGAAATCTAGGTAGAAGTTCCC
AAAGCTCAGTTCTTGACTTCTGTGTACCCACAGGCTCAACACCACATGGAAGCTGCCAAATCTGGGGCTGCACCC
TCTGTAGCCATGGGCTGAGCTCTATCTTGGCTCCTTTAGCCATGGCTGGAGTGGCTGGGATGCAGGGCACCTAGTC
CCTAGGCTGCACATAGCAGGGGGCTCTGGGCCGGCCAGGAAACCATTTTGCCTTCTAGGCCTCTGGTCTATG
ATGGGAGGGGCTGCCATGAAAACCTTCTGGCATTCTGGAGACAATTTCCCATTTGCCTTGGTGTATTAACATTTGGC
TCCTCGTTACATATGCAAATTTCTGTAGTCAGATTGAATTTCTCTCAGAAAATGAGTTTTCTTTCTATTGCATC
TTCAGGCTGCAAATTTCTGAACCTTTATGCTCTGCTTCCCTTTTAAACATAATTTCCAATTTCAAACCATATCTTT
GTGGATACATAAACTGAATGCTTTTAAACAGCACCAAGTCAAATCTTGAACACTTTGCTGTTTAGAAATTCCTTCC
ACCAGATGCCCTAAATCATCTCTCTCATGTTCAAATTTCCACAGATCTCTCGGACAGGGGCAAAAAGCCACCAGTCT
CTTTGCTAAAGCGTAGCAAAGTGACCTTTACTACAGTTACCAAGAAGTTTCTCATCTCCCTCTGAGACCCTCAG
TCTGGACTTTATTGCCATATCACTATCAGCATTGGGTCAAAGCCATTCAACAAGTCTCTAGGAAGTTCCAAACTT
TCCCACATCTTCTGTCTTCTGACCCCTCCAATTTCTAGGAAGTCCAGAGTTCCACATCTTCTGTCTTCTTCTTCT
TGAGTCTCCCAACTGTTTCAACCTCTGCCTGTTACCCAGTTCCAAAGTTGCTTCCACATTTTGGGTTCTTTATA
GCAGTATCCCACTCTCTGTGGTACCAATTTACTGTATTAGTCTGTTCTCATGCTGCTATAAAGAAGTACCTGAGACT
GGGTAATTTATAAAGGAACGAGGTTTAAATTGACTACTGGTTTGCATGGCTGGGGAGGCTCAGGAAACTTACAATC
ACTGTGGAAGCAGAAGCAAACACATCTTTGTGCATGATGGCAAGAAGGAGAAGTGCCGAGCAAAGGAGGAAAAGC
CCCTTATGAAACCATCAGCTCTCATGAGAGCTCACTATATAAGAACAGCAGCAGGGAGTGACCACCCCCATGAT
TCAGTTACTCCCCTGGATCCCTCCATGACATCTGGGATTTAGGAACTGCAATTCAGACGGGATTTGGGTGG
GGACACAGCCAAACCTTACACTGCCTTTAAGATCTATGAATTTTCTACATTTGAAGAAATTTGTAGACATTTG
TTTTTTATTCTTTTTGGTTTGTGAGAGCAGTAGTCTTGGAAAGTGAAGTTTCAATTTACATTTTTCTTTGGGT
GTCAAATATATAAAATATTTTTAAATCAATGGCTGAGGGATAAATGAGGGTTGGTAGAAAGGAAAGGATAAGGG
TTGTAGTTAACGGACCATGTTTTAATGTGTCTATAATTAGATGGAAGTTGTCTCTTACCATTCAACATCTGGATGG
CCTTCTATAGAGGACATTTTCATCTCTTTTGTCTCCAGAGCTAGCATATGTGTTTTCATGCTTTAGATAGTGAA
AATCAATTCAGATTTTTCATGAAAATGCTCTCTCTTCACTTAAAGACAGAATTGTCACGGCTATTTCTGTTATTGA
AAAGTGAACCTGCTACAGTTAGCATATAGTTAATTTCCATATATGTTACCTGTATCATTAAATACATTCACAAAGTA
AAAAACCAAATTTTGCCAAGTTCTTGATAGTAACAATAGTAAAAAGGAATTTCTGTTGGCATAATTTTCATGTTATTC
TGAAATGCTGAATGGATTTATTAAGATTGATAACAATATGTTGTACCTTTATGTTCTAAAATTTAATAACAGTTATT
CTTCCAAACATGCCAGCGTCTCAATAGTTGACAGTCTGCAAAAATTTCTATTATGCAATCAGCCATATCTCTTCT
TGAGCTTTCTTAAAGTACTTGTATCTCTGATTTTTCCCTGAAATCTAGCAGTAAGTTGAAGAAATGATAAACAAAAT
TGTATCATGTATATAAATGGCTATTTATAAATACTGATGTACATTTTATAATGTTATTTAAATGATTACTTCAGAT
ATGATTTCTGTTTTCTACATTTTAACTTCTCAACATATTAGGTTGTTATCTTAGATTGGATTTTCTAAGACATAGA
CTCTAAGACAGAGATTTCCATGCAGATGGTTTCTTAGTGAGTGTCTTTAAGAAAAATGCCTGGGAGGGAGTAAAGGC
AGCAGGATTGAGGAGAGAGAGGAGTTGAATGATGATGCAGTGAATGGAAGATCTTATCTGGTCCCATGTGGGGTTG
GGATGACCATTTAGAGTATTACCGTATGAAGCAAGGAAGGTGGACCATTGTATCCCTAATCCATAGTCATTAGATG
TGAGCTTCCCACTACCAGCTTCCGGCAATATCATCTTGGTCAAAGAAGTGCCCTGTCTGCTGAGAGAAATTTCTTG
GAAGACTCTAGGTATGATCTGTTAGTAGATAACAATCCAGCAACTGGGAGAATGAATGCTCATTGTAATTTGGTG
AATCTCGTGGCACACCACAGTGTTCGCTACGGTAATCTTTATACTTATTGAGACATATTTGTTTTAAGTAAAAC
TTGTATACCTAGTAATGCATTTAGGTAGTGTATTGGCCAAGCTAGTCTTTTTGGAAACAATTTCAATGTTGGTATAA
ATGATATACAATAAGCTACACATTTAAATAGTACAATTTGATAAGTTTGGACATATGCAAAATACCAGTGAAACTATT
AGCACAGTCAAGATAATAACATATCCAATATCTCAAAAGTCTGTTTTCCGGTAATCACTCTCTCTGCCCTCCCT
TGATTTCCAGGTTACCCTGATGCTGACTGGCATTATAGATAAGTTTGGCTTTTATAGAATTTATAAAAGTAGAAT
CATGAAGTATGTACCTTATTTCTGGTCTGCCTTCTTCACTCACAACTACTAATTTTCAATTTTGTGAATAATATGA
TCTCCGTGTGATTACACATTAAGAAAGTCAATAAAAAATTTGTAATTTGATTCCGATACTAGTTTATGGGTCTAC
ATTATGATTTAAAGATACTATCATGTTTGGATTAGCCCTTAGGTATCAAGTAACCCCTGGAGTTGAGGCAGTTACTG
TTTTATTGCTATCAATCTTTTTATAAGCTCACCTTCCACTAATACCCAAAAATTTTATTGATTTAATACCTGAGTAC
AGAAAAAGAACATATTCACAATGTTTAAATTTTATAATTTAATATATAATTTACAACAGTTTAAAATAACTAGTCC
TGAAATTTGAGTATTTCTCACCTAATATCTGCTCTATTTATTACCCACTCCACGAAAAAATTTCCAGAAAAATCAC
AAACATGCTCTTGTAGTGTATTATTACCAACCCACAGAAGAATTTCCAAAAACAGTCGCAAAACATTTCTCTTGTAG
TGCAACCATTTTCTCGGCCAGCCATTCATTGAAACAAAATAGCCTGTATAACTTCTGTGGGTAGACATTTTGTAGGT
TGTTCTTTTGGGCATTAGTGCTATTGCATTTAAGATAAAGAAATAACGAATTCACAAATTTTATAAAGTTCTCTTA
AATTTACCAAGTCAATAGCACCACCCTTTGATTCTATAACCTGTGACTTAGTTAGGCTTCTCAATTTCCAAGAACA
TACCACCATTTATTTCTATAATGTCTCAGATTAACATGTGTTGTCTTTCTTTATACCTCCCTGCATTTAAT
GAATATTTGCCATTTACTGGATTCTGTACACTTTTTATGTTTTTCATGCCCTCCCTTTTCAATCTCTGGACATCAA
TCGCAAGTCAGTAGTACCTTGTAAAGAGATCTCTTCCACCCAAATCACTGTTTTCTTTGAAAGAGTTAACCTTTCT
GAGCAGCACTCCTGCTTACATTTCCAGCAGGAAACCTTCAGTGTCTCTGTTGATGCTTTGATTTGAAACG
GGTAGCCCCAGGAGAAAAGAGAGCTGAAGGATATGTTTTGCTTGGCTGCTTTGTTGACCTGCAAGGAACATAAAA
GGCAATGAAACCGGGCAGAGACTGGACTGATCAACACCATCAGTTTAGCATTATTGCTATACTTTCTAAGGCTTTA
CAATTTTATGTGTCCCAGTGTCCCCTGAAGGCATTTGATTTTCTAACCTCCTAGGCCAGAGGCTAACATCCAGAAT

[0336]

TCATAGTCTGGCACTTATAAACCCCTAACTTAGCTTCTGTCACTTGTATCTCTATGCAACTCTACAGCAAAATGTACT
TATTTTCTCTAAAATACCCCTTATTCCATACTTCTTTGGAGTGTAAATTTATATATAAAAGTCTCACACCTGTAAA
CATTAGGAAGCTTTGATTCGAAGAAGCAGAAGCCATCTCCATTTAACTGAAGTGAATGAACTTACTGGAGGGATA
ATGTATAGTCTTTGGAAATGAAGGAAAAGAAGGCAACTGTGGCAGAGGGGAGGGCAGCACTGAGAGTCAAGAACTCCA
GGGAAGTTACTTTTTGGATGCTGTCAATAAAATGCTTCAGCTTCAAATTTGACTGACTCTACCTTTCTCAATTTCTAG
ATTCAAAATTTCTAAATGTAATTTGGCATAAATTAGGAACCTTGCTCCACCAGTTTATAGAGTTTACAGAGCATAATGAT
TATAGTCCCCCTAAGATCATGCAGAATGAGGGAAGAGTAATTTTCATCCAAGGAAAAGCAGGGTACCATTACCCAAA
GAGTGGAGATACTTATTCAGAACAATTAATGTTAGATGCCACAAAAAACTAACCCCTGAAATCAAAGTGGCCTAATG
AATGCTTATTTATTGCTCATATAAAGTCTGATATAAATCAGGTAGCATTCCCTCACAGTGACTCAGGGACCTAAAT
GCTTTTCATCTTGTGGCTCTGCCATGTCAACATTGAACTTCAGAGGTATTGACAAAAGGAGAGCTGAGAAAATGACAC
TAACTATCAAGTACCTCAGGCAAGAAGTGTATGCATCACTTCTACACTTTCCCACTTTCCAGGATTCATCACAAAT
GCACTCACGAAACCTCAAGGGAACATGAGAAACATAATGAAATCAATACCAAGATATCCAAAGAGTACTAATTTTCT
TCACCACAGAAGGGATATTGGACAGACAAAAAATTTGGGACAGAGGAATATCCACTAAATGATCCTTCCATGCCCT
GCTCAGATGCTACATTTCCATTAAGGCTCTCTTGACCAACCCATAAGGAGATGATCTCCAACCTCTCTGAACATCT
GGAACATTGCATTCTACTTATTTTTACTGTCTCCTATTGTAATAATTTGTTGGCTATTCTTATTAGACAAATATAA
GCTTTTATGGGACGGTATCAAAGTCCTAATTTATCTTGTCTTCTACAGCATTCAAAGCATTGTAGACCTTCAAT
ACATAGCAGTCTTCGAAGCCAGAGTATTAGTATTTTTCTAAAACGTATTTCATCGCAACGAACTCGATGGATGTTT
AATAAAAAATGATTGAATAGTCATTTCATGCAGATGACAAAATTTCTAAAACATTTCTTACTCAATGTTTACTTATAT
TCATCATGAATATAAATTTAATATAAATAATATCAAATCCCATTTACATTTAGTACAAAAGTAAATATACCAATAATTT
ATATATGTTAAGTGAATTTTATATTTTCATATTTTGTGAATGATACACATCGTCTGGGAAAATTTACAACGTTG
AAGTAAATATAACAATATAGGGTATTTGTATTAATAACATTTTCATAGAAGGTGCTTTAAATTTAAAAGTTAGCAT
GAATACATATAAATGTAAGAGTCTTTAAAATGAAAAATATTTACACTTGTGGGTTGATCTAAAAATATCAGT
CGCTATATGATATGGCTAGACAGATTTGAGTAGGTATAATTTAATGAATAATATTTGTGTGATATTTAGGGTCCAA
AATGAAATGTTTCTATTAAGTAACAGATATTTAAATGCCAAGCAGAAGTACACTGGCAAAAACAGATTTAGTATGT
TATCTTAAAGTGTATCTTAAATCCTCTTTTCATCTTATGGAGAAGAAATACATGCTTTTAGTTTCCAGCCACTCTGT
TATATTCAATTTAAAATAAACTATTATTTATATCAGATATGATGCCATGTGAGTCCACAATTTGTAGTATAGAGAAAT
AATTTCAATGAATATTTTGGCTGTTTGTACCTGAGACCTGATTCTGAATCATTATTTTTCTATTTAAGTTGTGCT
ATTTTATGATCCTACCTATGGCTATGTTCAAACAAATGACAAAATATATTTTACCCTGATCTTTTTTTCATTATTAT
ACTTTAAGTCTGGGACACACGTGCGAAGCGGGCAGGTTTGTTCATAGGTGTACACGTTCCCATGGTGGTGTGCTGC
ACACATCAACCCATCTACATTAGGTATTTCTCCTAATGCTATCCCTCCCTAACCCCTTCCCTGTAGAGGCC
CCGGTGTGTGATGTTCCCGCCCTGTGTCTATGTGTTCTCATCGTTCAACTCCCACTTATGGGTGAGAATATGTGGT
GTTTGGTTTTCTGTCTCTGTGTTAGTTTGTGAGAATGATGGTTTCCAGCTTCCATCCATGTCGGTGCAAAGGACATG
AACTCATTCTTTTTTATGGCTGCATAGTATTCCATGGTGTATATGTGCCAATTTCTTTATCCAGTCTATCATGAT
GGGCATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTAATAGTGTGCAATAAACATACGTTGTCATGTGCTTTATA
GGAGATGATTTATAAATACTTTGGGTATATATGCAGTAATGGGATTTGCTGGGTCAAATGGTATTTCTGGTCTGTAT
CCTTGAGGAATCGCCACACTGTCTTCCACAATGGTTGAATAGTTTACAGTCCCAACCAAGTGAAGAGGTTCTCT
TTTTCTCCACATCCTCTCCAGCATCTGTTGTTGCCTGACTTTTGAATGTTCCGCCATTCTAACTGGTGTGAGATGGTA
TCTCATTTGGTTTTGATTTGCATTCCTCTAATGACCAGTGATAATGAGCTTTTTTTGATATGTTTGTGGCTGCAT
AAATGCTTGTTTTGAAGTGTCTGTTTCATATCCTTAGCCACTTTCTGATGGGTTTTTTTTTTCTTGTAAATTT
GTTTAAAGTTCCTTATAGATTCCGGGTATTAGCCCTTTGTGAGATGATAGATTGCAAAAATTTCTCCCAATCTGTA
GTTTGCCTGTCTACTCTCATGATAGTTTCTTTTGCAGTGTAGAAGCTCTTTAGTTTTCATTAGATCCCATTTGTCAA
TTTGGCTTTTGTGCTGTTGCTTTTTGGTGTTTTAGTCACTCTTTCCCGTACTTTGTGCTCTGATAGGTTATGCT
CTAGGTTTTCTTCTAGGGTTTTGATGGTTTTCCGTTTTAGGTTTTAAGTCTTTAATGCATCTTGAGTTGATTTTGT
TAAGGGGTAAGGAAGGGGTCCAGTTTCCGTTTTCTGCATATGACTAGCCAGTTTTCCCAACACCATTTATTAATAG
GGAATCCTTTCCCGTGTGCTTGTTTTTGTGAGGTTTGTCAAAGATCAGATGGTGTAGATGTGTGGCATTATTTTC
TGGCCTCTGTTCTGTTCCATTGGTCTATATATCTGTTTTGCTACCAGTACCAGTCTGTTTTGCTTACTGTAGCCTTG
TAGTATAGTTTGAAGTCAGGTAGCATGATGCCTCCAGCTTTGTTCAATTTACTTAGGATGTCTGGCTATAACAAGC
TCTTTTTTGGTTCCATCTGAAATGTAAGTAATTTTTCTAATTTGTAAAGAAAGTCAGTGGTAGCCTGTTGGGGA
TAGCATTGAATCTGTAAATTAATTTGGACAGTATGGCCATTTTCACTCCACTGATTCTTCCATAACCACGAGCATGAA
ATGTTTTTTCCATTTGTTGCGTCTTTTCGTATTTTCTTGAACAGTGGTTTGTAGTTCTCTTGAAGAGGTCCTTCA
CATCCCTGTAAAGTTGATTTCTTAGGCACTTTATCTCTTTGTAGCAATTTGTGAATAGGAGTTCACCCACGATTTGG
CTCTCTGTTTGTCTATTCTTGGTGTATAGGAATGCTTGTGATCTTTTCACTTTGATTTTGTATTCTGAGACTTGGCT
GAAGTTGCTCGTAATGTTAGGGGCAGCCAGAGAGAAAAGGCTGGGTTACCCACAAAAGGGAAGCCCATCAGACTAACAG
TGGATCACTCTGCAGAAACCTTACAAGCTAGAAGAGAGTGGGTGCCAATATTCAACACTCTTCAATAAGGGAAATTT
CAACCCAGAATTTTCATATCCAGCCAACTAAGTTTCATAAGCAAAGGAGAAAATAAAATCCTTTACAGACAAGCAAAT
GCTGAGTGATTTTGTCAACCACCAGGCTGGCTTACAAGAGCTCTGAAGGAATCACTAAACATGAAAGGAAAAACC
GGTACCAGCCACTGAGAGAAACATACCAAATTTGTAAGACCATCGACCCTATGAAGAACTGCCTCAACTAACAGGC
AAAATAACTAACCAACATCATAATTACAGGATCATTACACATGACAATATTAACTTAAATGTAATGGGCTAA
ATGCCCAATGAAAAGACACAGACTGGCAAAATGGATAAAGAGTCAGGACCATCAGTGTGGTGTATTTCAGGAGACCC
ATCTCACTATGAAACACACACATAGGCTCAAAGCAAAGGATGGCGGAATATTTTCCAAGCAATGAAAGCAAAAA
AATAAAAAATTAATAAAAAATAAAAAAAAACAGGGGTTACAATCCTAGTCTCTGATAAAACAGACTTTAAACCAAC
AAAGATCAAGAAAGACAAAGAAGGTTATTACATTACATAATGGTAAAGGGAGCAACGCAACAAGAAGAACTAACTAT
TCTAAATATATATGCACCAATACAGGAGCACCAGATTGTAAGCAAGTCTTAGAGACCTACAAAGAGACTTAC
ACTCTACACAGTAATAGTGAGAGACTTTTATACTCCACTGTCAATATTAGATTAACGAGACAGAAAATTACCCTGA

TCTTTAACATTCCAGGCAAGTATGTTTTTCAGTCATACATAGTACGTGAATCTGTTATATTTTAAATCCAAGCTTTTG
GAGGACAAATGATTTTCACAGTTATAACAACCTCAGCCTCTCCCAGACTCAAGTCTCTCACTTGATGCAGTATTTCCACC
CCATCTTCAATAAAAAGAAGAAAGCATGAAACATCGCATTGATATAGGGAAAGTATATCTGAGTTCCTATATAGCAT
ATAAAGAAGTAAATAAATCTGTGATTTGTGATGAGATAGATTTAGCTGCAACAATGAGGCTGGATATTAATATTG
GATTAACCTCCTTTGAGATTGCAACTCCATGTGGCATTTCAGCACTTTCCCTGTTTTCTCATATGTAGGCCGAGAAT
AAAATTAATCTGTTTTCTATTTCCCAACATGAAAGTCTTTTAACTGTTTGAAGACATATGTTTCATGTGAAACCAAG
GAATTGCTACTGCAATTTTGAAGACAGAAGTTAGCAAACTTATCTGTAAGGAACAAGATAGTAAATATTATAGGC
TTTGCGGGCCATATGGTCTATCTCACAACCTATTAACCTCTGCCATTTTTTTTTTTTTTTTGGCAAAAGCAACCATAGAC
AATATGTAATGAATGAGTGTGATTATATTTCCAATAAACTTTATTTTTAACTACAAGACTAGTTCCTTAAATAAAA
ATTTAACAAAGAACTATATATGATCCAATAATCCACTTCTGGGTATATACCCAAAATAATGAAAACAGGTATTC
ACACAGATATTTGTACACCAAGTTCATAGCAGCATATTTTACTGTAGAGAAAAGGTAGAAAACAATGTACACTGTG
TACACTGACCAAGAATGGAGAAAACAACAGTGGTGTATCCATACAGCAGAACAGTATTTCTGCTTAAAAAGGAATGA
AATTCTGTACATCTAAAATAGGGATGAACTTTGGAGATATCCACCTAGAGTAGTTAAATCTTAGACAAAATAGT
TGCATGGTTGCCAGGGACCAGGGAGGGGTAGGGGAAATGAGCAGTCTTGTGTCTATTGGTATAGAGTTTCAGTTTAG
AAAGATGAAGAGTTTTGGAGATAGATGGTGGTGTATTTACATATCCATGTGAATGTATCTAATGCCACTGAACTGT
ATACACTTACAATGGTTGAAATATTTGTATATTTCCACAGTTAAAAAGACAAGCCCATGTGCCAAAATTGCTG
ATATAAATCTGTATCTCTATTAGTGAGCAGTAATGAGCCATGTTTAGTGCAGCTGATATGGTAAAGTGGAAACAAT
GCATGTAATGCAATGGTGGTAACATCTAATAAAAATGGTACTCACCAATTTCCATTTCCATTTGGATATAAAACA
CCCTTCACATTATGAATCATGTTATTTGTTATTTGTGTACTTACTTATTAATCACTTTTCTCCATCTCTCACCT
CTATGACTCTGTACATGTACAACAACATACACACTGTGAACCTCTTTAGAAATGACAGTTACATTTTCGTTACTTGA
TTCATTGTTGGCCAAGTAGATACCCAGTAAGCATAACTAGCAAGTGAATAATGTATATGTGATCATTTTCCCTTTT
AAAAACCACTTCTTATCTTACCACACCACCACACATTATTATATGCTACACTTCTTATATAAAAAACAAAAAGAATA
GGCCAGGTGTGGTGGCTCTCGCCTGTAATCCCAGCAATTTGAGAGGCCGAGGTGGCGAGTCACTTGGCCAGGAGG
TTAGAGTCCAGCCCAGCCAACATGGTGAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATGGCCAGGCGTGTGGCGCA
TGCTTGAATCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAAGGAGTCACTGGAACCCAGGAGGCCGAGGTTGCAGTGAGCT
AAGATCATGCCACTGCCCTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCTGTCTCAAAAACAACAAGAATAAATAAGCT
TTAATAAATCTTTTTGCAGAAGAGTTTTCAATTTTAAACATAGAGGAAAAAGAAGATGAGGATGAACGATAGTGATG
CCCAGAAGAGAAAATGTGTAAGACAAAATCAATTGACCAGGCGTGGTGGCTCACGCCTGTAATCGCAGCACTTTGG
GAGGCTGAGACGGCCAGATTATGAGGTGAGGAGTTCGAAAACAGCCTAGCCAATATGGTGAACCCCTGTCTCTACTA
AAAATACAAAAAATAGCCGGGCTTGGTGGTGCACGCCTATAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGAAGAATCT
CCTGAACCCAGCAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCACGCCACTGCACCTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACT
ACATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATTAAATCAATTTAGATTGATATAGAGATAAATAATCCCTAAGTACAATTA
AAGCAAGGATCAGACCTGATGAGTAAGGATGATCTAACAAAGGGCTGACAATATAAAGTGAATGCGATTGTCACCA
AATAAACATCTCCCAAGAGCTTTGGGACAATCTTCAGCTAAGCATATTTCTGCACTTTACATCGTTCTGCCATATGCC
CTATGAGTCTTTCTATCTCCAGAAATTTGAATAGCACACAGTATTTTTTGGCACCAGTAATTTGGCAACTTAAAC
TTCTACAAAAGAGAGAGCTGTTTCAGTCAGCTAAGTACCAGTATAGTAAGCAACTTCTATTCTCTTGTGTCGATA
GGGTTAAAGACAGTCATAAGCTCCCCAAACCCCTGGCCGCCTCAATTTTTTTCATTTAAATACTTATCTTCTTATCTT
CATCTATTTTTTAGAGTCACACATAAATCTGTCTATGAGGTTCTTAAAGACCTGGACAATATATTTAATCTCTGTA
TCCTTAAATCTCACCATGATATCTCAAAGATGGTAGATAAACTGTTTTCCCTCACTTCTCTGACTCCATACCAATA
CTTAATCGATCGGAAAAGTTTTATAAACCATTTACCGTTGAATATAAATATAATACACACACAAAACATATATATAT
TTATATATATTTATGATATATATATATTTATATATCTATATATATTTATGATATATATTTATATATATATATAT
TTTTATATATTTATATATTTATATATATTTATATATTTATATATATTTATATATATTTATATACTTATATATTTAT
ATATATATTTATATATATTTATATATATTTATATATATTTATATATTTATATATATTTATATATATATTTATATAT
TATATATATTTATATATTTATATATATTTATATATATTTATATATTTATATATATATTTATATATATTTATATAT
ATATATATTTATATATACACATATTTATATATTTATTTATATATGTTTATATATATATATATATATGGCACTATATATC
AGTGAGCAAAGGCATCATAATCTTTATTTTTTCTGTATTCACTTATTTCAACATATAGTAATCTGTATCCTGTCT
CAAAAACCTACAGAAATTAACAAAGAACACATTGTTCTGCCTTTTTGGAGCTGAATGTTTAGTGGGGAAAAATGT
ATTTTAAAGCAATAATCATATACATGAGTGTATATTTACAAGCCGAGTAGGTGCTATGAATGAAAAGTATAAGGAG
CTATGAGATATTTCTAACAAAAGAAATGCTGCAGTCTAGAGACTGAGAGTAATATCTGTGAGGAAAAGTATTGAAG
CAGAGACTGCAACTCAGTAAAGAGTGTAGGGAGTCCATGAACAAAGTCTTGAGATGTTGGTAGAGATCTTGAAT
GTTTCGAAATCTAAAAGAAAGCCCTTGTGTATGGGGTATGGTGAAGAGAGGGAGAGCGTGGCAAGTTTTACGTTGTAC
AAGTCATTGTAGGCCACAAAATAAGTATAGATTTTATCTAAGTGAACGGAAAACCAATTACAAGTTTTATTTTTGA
TTCTTAAATTTGTTTTACTTATTTATTTTAAAGACACAATCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGAC
ATGATCACGGCTCACTGCAGCCTTGAACCTTGGGCTCAAGCAATCTCCATATCACCCCTCTACCTCAGCTTCC
TGGGTAGCTGGGACTACTACAGGCATTTGCCACTATGCCTGGCTAACTTTAAACAATTTTGAAGAGACAGGGTCC
TTGTTACGTTTCTAAGTTTCTAAGGCTGATCTTGATTACTGGGCCAAGCAATCTCCCGCCTCATCTCTTAAAA
TGGTGGGATTACAGATATGAGCCACCTCACCCAGCAAGGTAGTGACATAATCATTGTTTTTGTGAAAACAATGTAC
TTTAGGAAACCTCCCTGAAAACAGAATGGCCACTTAGAATACCAAGCATAGACCAAGCCTTGAGATGGCAATGGAA
TTGGAAAATAACATGCTTTGATACTTATGTTAATGGAGCTATTAGTAGCAACTTTTGACAGATTTGAAAGTGGAGT
TGAAAGACAGTGAAGTGTGAGGGATGATCCCTGAGCATATTTAGATAATATTGAGCTGGAGAACAGAAAAGAAGGGGC
AGATTTGGAGGTGGAGACCTTTCTAGATTTATATTTCAATTTGAGATACATCTGAAACATCTACATGAAACGTGGATG
AAATATCTGTGACCAAGATACATACGTGGGATACCTAGGCATGTAATAATATTTAAAGTTATGTGAGTGGGTGCAA
TAACCTAAAGAGAGACTGTAGGTAGAAGATTGATCAGGACAAATCTTTGAGGAACTTTTTTTTTTAAATTTATTTAT
ACTTACGTTCTGGGATACAGGTGCAGAACGTGCAGGTTGTTACATAGGTATACACGTGCTATGGTGGTTTGTCTGC

[0337]

[0338]

ACCCATCAACCCGTCATCTACATTAGGTATTTCTCCTAATGCTATCCCTACCCTAGCCCCCACCCEAACAGGCAC
 CAGTGTGTGTTGTTCCCTCCCTGTGTCCATGTGTTCTACTGTTCCACTCCCCTTACGAGTGAGTCCATGCAGTG
 TTTTCAATTTCTGTTCCCTGTGTTAGTTTGTCTAAGAATGATGGTTCCAGCTTCCATCCATGTCCCTGCAAAGGACATGA
 AGTCATCTGTTTTATGAGGTACTTTAATGCATTAGTGACTGGGTAAGGAATAACCCTGAAAAGGAGCACAAAA
 CCATCGAGGTATGAAGAAAGCCAGGAGATGTAGTTTACAAAAGCAGCCAGTGGACAGTAATGGACACCAGCATAAGC
 TTAAGACAGCAGTATAGTGTTCATCAGTGTGAAAACCTCATTGGAAGTGGCTGACCATATGTTGATTGCGAATGCA
 ATGCCCTCTCCCATCTCCTATTGCTTTTCACTGTTTCCGTCATGTCCAGAGTGAAAACACTGGGGAGGCAGACTGT
 GTACCAAGAAAAATGTTTTGTGTGAGGAAACAAGAGCTCATTAAATTTCTTTTGACCCGCATGGATAGGAATACG
 ATAAGCAGGAGAAAAATAAACCTGCTAAACTAGGCAAATAAAGCTTAATAGAAAAGAGAGAAAAATATTGCTTACAA
 AGGGAAGAACATTTGCCACAATATTAGCTAAAAAGAGAGTGAGGAAAATCCACATTTACCATTTTTATTATGTGT
 TTCCAAAGTCGACATTAAGTGAATATTATCACTTTGAAGACAGAGAATAGATTGTAAGCAGAAGAGGAAGTGGGATT
 TTTTAAATGGCATAATTTAAATGTTGAAAAACCCATTTCCAATACTCCCCTGAGATATATGCAATAAAAACTC
 CGCAATCAGTAATATACATGTGAAGCTCCTAAAAATCCTCCATTGAGAAGATTCTATAAAAACTATAAAGTATTATTA
 TTTCTGCTATCAGAAAAATAACACATACTTTCTAAGAAACAAGATGAAGACCTTAATTCATCTCCCAGGAATATACT
 TGTGTACTTAATGGTTCAAGGCGTTTGTGATGCAAAAAAGTGGGACATTATGTACAAAATAGTTTTAATCAGAAAA
 TGAAGGAAGTTTGGTATGGTATGGTTCTAGGGTTGCAAGTTTTCTGCAAAAAGGGAGTACTTATGGCTAGGTGATG
 CAGCCAAGGAAGCATCTCTGAGGACAGGTTATCCTGGCTCCTATTCCAAAATATTTAGGTCTCCTTGAGTGTTCGAT
 CCTGAAACCAAGGCAAGAATAGAAAAGAAATAAAGCCACTTGTATAAAGTTGCCTTCATTTTGTGTGCGAATATTG
 ACAGGAGAAAGCCAGATTTGTAGCTTTCCAGGGATAAGTGAGTCTCAGACACAGTTAAGAGCTTGGCTTTGGAATT
 AGATTGACCTGAGTTGAATCGTGGCTCCATCAATCTCTGATTGTGTGAATTTTTGGCAAGTTTGTAGTGAACCTCA
 ATTTTCTCATAAGTAAAAATAGGCATAATACAGCTATGATTCTGACCCTTGCCATTAGCAGCTGAGCTACTTGTGAG
 TGTATCCTGGTCTCTTCTCAAGCCTTTTCCACTTGTATTTCAGGATTCTTGAAATATGAACAGTAGCTCTT
 GATCACCAAAACAAATGGGAGACCATAGATTCAAAGGAACATTTTAGTAGGATATTTGATAAGCTTTGTATTTTTTG
 TGCTTTGAAAATTAGAGTAGATTTAGATTTAAGGAACATAAAGCTATATGTTTACAAAACCTTATTGAGTGGGCA
 TTTCTGACTCAGTAACTGAAAATAAAATGATGAAAACAAAACATATGTTTTACTGTTGTGTTTCAATTTAAGATTA
 TTTAATGCATAACCAAAATAGGTTTCAAGAAATGTTTATACATACATGTACTTAGATATTTGTAATTTCTTATGGTGA
 GCATGGGAATGAATGAGAATTTCTCTAGGCTGGAATAAACTAATGTCTAATAAGAATTGGCTTTCACTTCACGA
 ATATATATCATTATATATAAAAAGATTCATCCTTTGTAACTTATTGTTTTAGCTTAGTACTTTCTAAGTACTTTCT
 ATCCTGTCTTGGTCCCTATATAAGAATGATACTATTATAAAAAATGAACATCCTATTATTTTCATAATGATTAGCATAT
 CAGCATATTTAAGAGCAATGCCTATATCTTTACCTCATTATTTTTCATGTTTAAAACTCTGATAATTTAGAAA
 AACAAAGTTGTAATTTCCATTCATAATAAAGTCACACCAAGTTATTCTTGATAAATAACTTGGCATAGTGGAGTG
 CACTGAGCAATTAATAATTAATTACGTGGTTACTAGCTCAAATTTTATTGAGAACCAAGGAGTTAAAAATTAATAGTA
 TTGTGTTTGAATGAGTTAATTACTTTGTTTTCTTTGTTTTTTTTTTTGGGAATAGTGCCATAATTAGTATCCTAATAG
 AAACAGAAATATAAAGTGGGTTTCTGAGTGTGCTTGTGTCAGGTTGTGTAACAACATATATTTAATTATAATTTGAG
 TCATAATTTGTTGTCAAATACAATTTAATTTCTTAGTTTCAAGATTAAGAATATGTAACAGCTCCAAAAAGAA
 TATGATAAGATGGTTTATACAAGTAAATAAATAACTATATGACTCAGAAGTTTATTTAACAACAGTTGTATAAGT
 TTTTTAACTAATGTTAAACAATGCCTTTTTTGTAAATCTCCTCTACCACAAAATAGAGATAAATTAAGAACCGCATT
 TTCATTAATATTGATTATTAATAATTCATATATAAGTATTGGCTGTACCTGAGCATTACAGTGAAACCATGAAGGA
 CTGGCAGGTTTGGGGCTGTTTGATAATATCCTTCTTAATCTTTCTTCGTAGCATCATTGTTAATTTTGGCTGACC
 ACAATCACTTATGAAAAGAAACAGCTCAAATAATTAGTATAACCTCTTCTCTCATATAAACCTTCAAATCAATGTG
 GTCATAATATGAAAGTGAAGATTATAAAATCTTCTCATTAAATATACATCTTCATATTAGCAGACTTGGCTAAT
 TTCTTCATTTATCCTTGACATCCACACTTAAACTCTGTCAAACCTGGTCATTTCATAGACTCATTATTTCATTCAACAA
 TTTTAACTAATGTTTAAACAATGCCTTTTTTGTAAATCTCCTCTACCACAAAATAGAGATAAATTAAGAACCGCATT
 TATATATACAGAAAGGAATTATGAACTCACAGTTTAAATGCACAGTGACGAGTCTCAGTTCATGTCTGCCTTGGGA
 GCTAGGCATATACCAAAGCAGGACTGTCTAACACAGTTTGGGGTCTCAGTCTGGAAGGATCCGGGTGAGATGATCC
 TTGAATTGAGTCTAAAAAATGAGGAGAAATATCCAGATAATGGAAGTTTAGGAGAAATTAACCAGATAATGGAA
 AGTTTAGGAAAGAAACACTATTTATATGTCAAGGACAAAAGTTTGACCAATGTGTCTCTGAATCTAACTGGCTTTAT
 GTAAGATAAAATAAAAATAATTGCTACTAAGTTTTTCACATCTGCAGCACTACCATCATATCTGGCTCAATAT
 TAAAAAGAAATACCTAACGATTTTTGGCATTATTGCTACTATAATAGATTGTGCTATTTAAAGAGAAATTTAGAT
 ACATGCCAAAAGTATTTTCAAGTGAAGTAATGTGATTCTGTTGGGTTTTGTTTTGACAAACTTCCAAGGAAATTTT
 AATATAAGAGCAATGGAGGAAGATTAAACAAGATTCGCAAATGTTGATAATTGCTCAAGGTGGTGACAGGTGCATG
 GGGTCCATAATATACTGTCTCTTTACTTATATATGCTTTGAAGATTTTCATGATGTAATAATTTAAAAATCAGAA
 TTACAGTAATACCTCTTTCTTTGACAATCGTTTTCAAACCTTGGTTCAACAACCTGAATTTAAATTTACCTACATGGCTA
 TAAAAATAAATTAGATATCCTGGTTATTTGGTCTGGGGTGGTCTGGCCATATCTGTAGGGTGTGTGGTGTGTGT
 GCATTTAGCTTACATTTGACTCTGAAGTACGTGAAAACCAATTTCTGGGCTTACATATGCAATTTCCAATGCCTGA
 CATTAGGTGGTGTGTTGTGAGCCATGATTTCAAGTTTACTTGTAGAGTTAACAGAAGTGATATCACACCAGATC
 CCACAGAAATACAACTACCGTCAGAGAATACTACAAACACCTCTACACAAATAAACTAGAAAACTAGAGAATG
 GATACATCTCTCGACACATACACTCTCCCAAGACTAAACCAGGAAGAAGTTGAATCTCTGAATAGACCAATTAACAGG
 AGCTGAAATGTGGCAATAATCAATAGCTTACCAACCAAAAAGAGTCCAGGACCAGATGGATTACAGCCGAATTT
 ACCAGAGGTACAAGGAGGAACCTGGTACCATTCTTCTGAAACTATTTCCAATCAATAGAAAAAGAGGGAATCTCCCT
 AACTCATTTATGAGGCCAGCATCTCTGATACCAACCGGCGAGAGACACAACCAAAAAGAGAAATTTAGACC
 AATATCTTGTATGAACATTGATGCAAAAACTCTCAATAAAATACTGGCATAACCGAATCCAGCAGCACATCAAAAAGC
 TTATCCACCATGATCAAGTGGCTTCTCCTTTGGGATGCAAGGCTGGTTCAATATACGCAAAATCAATAAATGTAATC
 CAGCATATAAACAGAGCCAAGACAAAACACATGATTATCTCAATAGATGCAGAAAAAGCCTTTGACAAAATTC

[0340]

GATGCACATGCAACTACTAAATGCTAGATGAGGATACCTGAGGAGAGAGAACAAGACACAAACGTGAACATGGACCT
 CCAATAGAAAATGACAATCGAAAACATACATTTATCTTCTCTCTCCCAAATGTTCAAAGATTACGCTAAGGGAAT
 AAAAACAATACAGTCATAAAATGACAAAATAAAATGGAAGAAGAGACATCTGCACAGACATATCAAGTCAATGAGATG
 AAAATTAGGACAAGTAAGCCAATTTGTTTTTCAGGATCCAGAAAAACTTGTGGATTGAAGACGCTAGGTGTTTTAG
 AAGGCCATATATTTCCGAGAGGGGCTGGAAATAAAGGGGTTGTTTTGAATCCCTTAAAAGGGGCAATTACATTTTCAT
 GTCCCCAGCTCAGGGTAGTTAATTAGACACTACTCTCTCTCATCCAGCAGAGCTGAGTGAAGTGGTTTTGCTTTCTG
 GTGAGGCTGAAACAACCTTTTGGCATTGGACAACAGGATTAGTTGATGGAAGAGAGAGCCACCATACTGAAAATACA
 GGATTAAGTTAAAGTCAACATATTTAATGGTGAGACCAGCAGTCCCTCTTACCTTCTTGGCTCTTAAGTTTTCTATC
 CTCTGGGCAGTAGATTATAAATTTATCTCTGAGAGCCTACCTGCAATACGAAAACATTTTTTAGTCAAGTTTTAT
 TGCTATAACAAAATACCATAGACTGGATGCCTTATAAAACAACAGACCTTTATTCTCACCGTTCTGGAGGCTGGGAA
 GTTCAAGATCAAGGCACTGGCAGGTTTGGTGTCTGGTGAAGCTCATTCTCTCTCTACTGTAACCTCACAAGG
 CAGCAGGTCCAAGGAACTGTCTTGGGCTCTTTTGAAGGGTACTATTCTCATTCTGGATGGCTTTGGCCTTATGA
 CCTAATTACCTTCCAAAGGCCCCACTTCTTAATGTCATCACCTTGAGGGTGAGGATTTCAACGTATAAAATTTGCAA
 GAACACACTCAGATCATAGTAACCTACAATTAATGATATGTAATGATCCACCAGTGAAAATAGCCAGATCTGTGCCA
 ATGACCATATATTGAAGCCCAAGTATAAGCCCTACATACGCACAAGGAATTTCCAAAAGCATTAAATGCCTCAG
 TTTTAAAGACAATCAAGGATTTCCAGATATTTGAACATGTCTCAAAGATGGAAGACAGAAACCAACATAAAAACAA
 AAAGCAGAAAATTTGGGAAAAAACAATAGCCACATAAATGAAACAGAAAATCTCTGCAGAAAAGAGACAAGGCATA
 GACCTTAAGAAAACTTTTAAAGATAGCTATAAAATATTATCTCACAGTGAGACTAGTCACTGTATTCTATAAGAAA
 GAACAAGAGACTATAGAAGGTGGTATTTCCGAGAAAAGATAAAGGTTATTTAAATTAATAGTATAGCAGGTTAAGTT
 TAAATTTCTAATTGTATAAATTTATGGGTTACCAGTGTAAATTTGTTATATGAATATATTTTTATAGTGGTGAAGGC
 AGAGCTTTTAGTATATCCACCCTGGAATAACATACATGGTATGCATAGCAGTTTTAGAGCAATGAACTACTCTGT
 GTGATACTATAATGGTGATACCTTTCAATTATATATTTGTCCAAACCCATAGAAGATAACAATCACAAGCAAACCTC
 TAATGTAACCTATGGACTTCGAGTGTAAATGATATATCAATGTATGTAAGTCAGTTATAACAAATGTACCACCTG
 TGTGGGATGTTGATAGCGGGGTAGGCTGTGTGTAATGAGGAAGGGGCCAGAGAGTATACGGGAAATCTCTGTACTT
 TCCCCTCGATTTTGCTATAAATGTAATAATGCTTTAAAAAATCAAGTCTATTTAAAAATGAAGAGCAGAAAATAAAAGT
 TCAAAAGTAGAAGATAAATTTGAAGAAATATCTCATAAAGCAGTATAAATAGCCAAAAGCATGGAAAATGGGAGAGT
 ATAAGAATCTTAGAAGATCATTCTAGGTAAGTGTTCACAAATAGAGGTGATTTTGTCTGCAGAGGACGTTTTGACA
 ATGTACGGAGACCTTTTTCGTTGTCAAAATAAGGAAAGGATGTACTACTGGCCTCTTGTGAAGAGTGACGCAAGAG
 GAATGCACCATGCAGCCATCCACAACCAAGAATTACTCATTTCAAAAGTGTCAATAGTGTATTTAGTGTAGAAAACCTT
 TTCTATGTAATCCAACATTCAAATAATAGATGTTAAAAATAAACAAGAAGAGGCAACTGGGAGAGAAAATATC
 AAAGAAGTGACAACATCAGTTTTCTTAGAAGTGAAGAAAATGAGTGTCCAGGTTTAAAGGGCTTACTAAAATGCCCAG
 CACAGCAAATGAGCTAAAAATCTACACCAAGGCTCATCATATAAATTTTTACAAAAACAAGGACAAAGAGAAAGTTC
 ACAGATCAGAAAATCAGAATGGCTTTGGACTTTTTCAGCAATAGCCATGGAAAATAGCAGAAAAGGAACACTTCCTTTAA
 ACTTCTAGGAATAATTAACCTTTGGCTTTGATTTTCATATCTATATGAAATTTATGTTACAAAATCTGTGTATGCTCT
 CTATTTCAAGAGTTACAGCTAAATGTCCTGTCAATGAGTGTGGACTAGATTCAGTGCATCTTTTGTGATGATATGTC
 ATTTCCAAGTGTAGGTTGTAGAAAAGACTGTGGTTTTATGCTTTGTTCTCCATCCACGCTATCTCTCTCTGTGTCT
 CTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCATGCATGCTTCTTCTGTGGGAACACATGTCTATGAGAGCCC
 TATGGAGATGCACGTATGCTGAGAAAATAAGGCCCTCTGCAAAGAGCCACAAGAATGAGCTTAGAAGTGCATCATT
 AACACCAGACAAATCTCGAGAGGCTGCAAGCATAGACAACAGCTTAACTACAACCTCATAAAAATAAGCTATGCCAGT
 CCCACCTGCTAAGCCACTCTCAGATTCTTGACCTTCAGAAAAGTCCAAAATAAACAATTTTTGTTTTTAAGCTGC
 TAAATTTTGGAAATGACTTGTTATTCAACAATATAAATTTGTACACCCTGATAAACTATAAATTTGTGCGGAGAAAAA
 AATTTTCAGAGATAGCCTTATGTACTCCCCTAAACCTTTTTTCCCAGAAAATCTATTTTCAAAAATATACTTACCA
 AGTGAAGAAAAGAAAACCAAGAAAAGACAAGAATGTTTAGTTGTGATTGGAGATCAGAAGGAGTGTTTTTAGGCTATGA
 TTCGCCCTGTATGCTGCAATAATAAGCAATTTCAAAAATATTAGTGGCTAGAAAACAAAAGGTTGATTTTTGTATCTT
 TGCAACATATCCAACACAAGTCAGTCAAGGGTTCTGATCATTGTAGTCACTCAGGAATCTAAGCTGATTCAGTCTCT
 AGTATTCTATCATTCTACCATAACAATAAGAAGCTTTAGCGTTCACCATGTCAGTCAAAAATGCGTGGAAAATTTTA
 AACTGACTCTTACATGCCTCTATGTAGGAGTGATATGTCATTTTCAATTTCACTTCATCATCAAAGGAAGTCAG
 TGGTCAAGCTAAGCTGAGGGGACAGGGGATTATAATCACTAATATTTTTAAGAGAGGTAAGAGAATTAGGAAAAT
 ATTTGGAGCATTAGTATTACCTGCAAAGCCTAGGATCCGAAAACAGAGAACCCAACGTGGGAGGAAGATGCAAAGTG
 GTGCCAGAAAAGATGGTGGAGGAGATCCTGTAACAACAGCTGTATAACAGTTGTAGAGAGAAAACCTGTACAGATTGGA
 GAAGAAAATAGTGTCCAGGAATTTGTTACCAAGAAAAAATAAATCTAATGTATTGCAATGTATTGAGAGGTGGTA
 TTCTTATTGTGTAAGAGTATAATATATGACATGTATGACAGACAGAAGTACCATTTAAAATTTTTATTAACATAAGA
 ATTAGATCCCTATCTCACACTGTACATAAACAATAAATAAATGGTAAATTTGATGGATTGCCTAAACATGAAAGGCAAGC
 ATAAAATATAAAAAATTTTTGGGGCATGTAGGGCAAAAAGAGGTGTCCCTTAAGCAACAGACAAAAGCAAAAAT
 GTAAGAAAAAAGACATATATTTGATCAATTTAATTAAAAACCTGTACAATGCAAAGACTTCATAAAAACAAAAGAAAAGA
 CATAGGCTCAGATAGTATATTTGCAATACTAAAACAATAAAGGATTTATGTCATAATTTAAGAAAAATATTTACCTA
 TCAATAGAACAAAATAAAAATAACCTAACAGGAAAATATTTTTAAAGTTTAAAAAATAATAGACAGTTCACAGAACA
 TCTGTATGTCAAATACACTATGAATAGATGCTAAGTCTCATTATATTGGAAAAATTAATTCATATTAGTCGGTT
 TTCATGTCTGTGATAAAGACATACATGAGACTGGGTCATTTATAACAGGAAAAGGATTTAATGGACTTACAGTTCCA
 CACAGTGGGAGGCCTCACAATCTTGGCAGAAGGCAAGGAGCAAGTCACATCTTACATGAATGGCAGAAAGGCA
 AAGAAAGTCCCTTTTAAAAACCATCAGATCTCATGAGACTAATTTACTATCACGAAACAGCATGGGAAGGACCTG
 CCCCCATGATTTCAATTACCTCCCAGAGGCTCTTCCACAACATGTAGGAATTCAGATGAGATTTGGGTGGGGACA
 CTGCCAAACCATATCGTACTAAGTGAGATAACGTACTCCCATCGGACTGGAACAAGTAAAAAATAAATAAGATTGT
 GAAAGGTCACAAAACCTCATTCTTGTAGAAAATTTAAGTTGGTACAACCAATTTAGAGTGTAAATTTAGCAATAATCTA

[0341]

GTTAAACTGAGGATGGCATGTCCTACCAAACAGCATTCCAGTTAATCACATTGAAGATAGCATGATTGTTCTCAGGC
 TTCCATATTTTCTGTGAACGGTAAGTTGTCAGTCTAATTGGCATTCCCTTAAAAATAGACTTGTTCCTCTTGATGA
 TTTTCACATTGTAATTTTGTCTGATTTTCAGCACTTCACCGGTCTTAAATGATTATGTAAGATTTTCATTGCTGAG
 GAGGAAATCCATACCTCAAATACTATCTTATTAGTTATATTTTCATTTTATTTTACCATGATTTTAAATGAATTC
 CTTAAAAAATTAGGTTAGAGAATAAATAATGATAAAGAGAAAAATATTCTTCATCCTGATAGCTGTTATGTGAGG
 GTGGAATGGTATGGCTGGTTTTTTTCACTGTCAATTTGTAACCTGGAAATCTTATTTTTTAAACAATGACAATAT
 TTTTCATAGTTAAAAAACAATAAACTAAAAACAATAGTCTGTTAATGACAAATTTAAGGGCGATTTTCATTAAGTTAAA
 AATCCATGTTAAGGCATTATAAGATGAATAAATACTCCAAATGAAAACAAAGTGAAGGCCACTTTTATTTACCTTTT
 GTACATGATACTTATTTTCAACAGTTGTCATGTTAGAAAAAGTTGAAAAAATAAACAAGATACACCCCTTTTGG
 CCTCTAACCTTCCAAAATGTAATGGGTAGACTTCAAATTAATAATCTAATTCGACTCCTTTCCACTTCTACCCTCA
 TAGCATTAGAGACATTTGAAAAATGAAAAAATAAGTATTTTATGGCAGGGTACCTCAACCCAGAGCCACAGAC
 CCGTACCAATCCGTTGCCTGTTAGGGACCCGATTCGCAAAGCAGTAGGTGAGCAGCAGCGGGCTAGGGAAGGAAGCT
 TCATCTGATTTACAGCTGCTCCTCATCACTCCATTTCTGCCTGAGCTCCACCTCCTGTGAGATCAGCAGCCACATT
 AAATCCCATAGGAGCACAAACCCTATTGTGAACACTCATGCAAGGGATCTAGGTTGCATGCTCCTTATGAGAATC
 TAATGTCGATGATCTGTCCTCATCCCATCACCCTCAGATGGGACCATCTAGCTGCAGGAAAGGAAGCTCAAGG
 CTCCCCTGAATCTACATTATGGTGAAGTTGATAAATATTTTCATTATATATTATAATGTGATAATAATAAATAAAT
 GTGTGCAATAACTGTAATGCATTGAAATCATATGGAACCATCTCCAACCCGGTCCACGGAAAAAATGTCTTCCAC
 AAACTCAGTTCTGTGGTCCAAAAGGGTCAGGGACCCTGTTTTATGGGATAAGTGAAGCTGGATTTGAATCCAAT
 CTACCTTTTACTTCCCATGTGAACATTAAGAAGTAGCTTAATGTCTCTGAATCTTTTTTCCCTTCAAGATAAATACT
 ACCTTGCAGAGTTATTACTTGAATTGGCCATAAGGTAAAGAGGACACCAAATACAGTAAATAATAACATAATAATAA
 AGAAACCTTATGAATTTCTATTTCAGTGATATCCATATTGAGGTATTTAAGGTGAATGATACTGATGTCAGCAGTTTAC
 CTGGATATGCATCAAAAATATGATTGATTGATGGATGGATCGGAGGAAGGAAAAGATATGTGATCAAAACGAGTATA
 GTAAATGTTTCATGGTGGAAATCTAGATATATAGATACACTTGTAAATTTTTAAAAATGTTATTGCATTTTTGAAAT
 TGTATTGTTAAATATTTGGGTGAAATCTGATGCCCTGGCCATGTCCAAATCAGTTGAATCAGATCTCTGGTGTGTA
 TTTTTTTTTAAGATCCCTGGATGACTCCATTGTACAGCAAGTTTGCAAAACCACTATTCTAACTTCTCACCACCCCT
 TTCTTTATAGCTTACAAAATATATTTTTTAAATGTCAAATGTCACAATTTCACTTTCTTCTCAAGAAGTATTAG
 ACTTCTAGCTTCTCCTATGCTCTCATCTTGCATAACGTTCAATTTGCACGTGGTAAAAGTATAGGCAATAAATAAT
 AACCCATCTGTCTTTTCTGACCCACATAACTAAAACCTTCCCTTCAAGGGCAAAAATGAATATAATCTCACAGAC
 AAGAGTAGCTATAGACAATAATCTTTCTGGTCTCTCGTGGTCACTGGGACTATTCAACTGCCGTCCCTGCTGTC
 TATTTGGTGGACCAGCCAGTTTACTGTGACCCATACCATGGCTCTTGAGAAGCATGAAGCTGCCGAAATCGCAGTT
 GTAGGTTAATGGAAAACATGGTGAAGTATAGCTTACATATATATAAATTTTGGCAAAATGAAGCCTAAGAAAAT
 TGTACCGGGCTGGGTGTGGTGAATCCCAGCACCTTTGAGAGACCAAGGTGGGCGGATCACCTGAGG
 TCGGGAGTTCGAGACCAGACTGAGCAACATGGAGAAACCCTCTCTACTTAAAAACAAAATTAGCCAGGCATGGTGG
 CGCATGCTGTAACCCAGCTACTCAGGAGGCTAAGGCAAGAGAATCTCTTCCACCTGGAGGCATAGGTTGTGGTG
 AGAGAAGATCACACCTTGCCTCCAGCTGGGGCAACAAGAGCGAAGCTCCGTCTCAATAAATAAATAAATAAATAA
 ATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAAGAAAAAGAAATGTACCAGGAAGTGGATTGGGAATGCTCTATATATT
 CTCCCCCTCCAAGAAGTTTTTTTTAATTTATTGTATTGTGAAAGATCTGCAGCTATTTATTTTTGTGTGGTACTTTTT
 GCAATAAACTACTTCTGCATAAATGAACTCAAAAACCTTTGATATTCATGAACCTTCATAATGTTGATCTAGTACATC
 TTGCCAACTAGCCCTTGGGCCATTCCCTCCATGCCACTGGTTGAAAAATATGCTCCCCACCCAGTAACATCAGCA
 TCAGACCTCTGCAACCAGAAAGATCCATAGGTAATGAAATCCAAATGCTGGCATTGGAAGTCAAACCAGTGTATT
 TTGAAATGGAAGGCAAGGGGAAGTGCATGGAGCAAGTACAGCATGTGCTACAACCTTCAGTTCAACCTCCTTAAA
 ATACTGTGCAACTAACTGTCAATGGCCATTGATAGAGATAGTATCTTTTTCAGCTTTACACCTTCCGAATTC AAC
 ACACTGCTAGCCTCAGGACTAAGCGCTCAATAAATGTTTATCAAAAAGATTGAGTAAATGAATCAGTGGATAAATAA
 ATGTACAAAACACATACGCTTCATACACGTTTAGGAAGCATTCTAGTGAGCTTTGTGGATATTTATTTCTTAAAGG
 TTCTTTTTCTTTCCATGTTTCATGTTATCTTTATTTTTTAAATGTTGCTTCTGCTTATTTCTTCTTACGGCAGC
 TATATTTACTTGCCTGAGAGCACAGCATATACTGATGTTAATCAAACCTTTAGATGAAACACCTAAAATGATAGAAAA
 GAATCTGCTTAATTAATAAATAAAGCAACCCCTACAGGTTTAGACATGTGCCCTCCGGTGTGGGAAAGAAAAAAT
 TAATGAATGTAGTAGTTTTATGCCAAGAACATTTCCCTCGTGCACCTGTGTTTTAATAAGATAGAATAAATAAATAGC
 AAAAGGGGCCGACTTTTGTGATGATATTTACTCATAAAGGTAGTAAGTCAGATGTGATGACATTTTCTTTGACTTAG
 AGCTGCTATACTTGGGTGAGATTTTCAAGTTCAGTAAATTTGCAGTGAAGTTGCTTTTCTAACATGGTGTATCCTGGA
 ACTGCCCTGCTCCCACAGTTACATACAGGCTAGGGAGTGGGTAGGAGTGGGGGTGAAATCCTCTTAATGTTTATGGT
 GTCAGTAGATTCAAACATAAATAGCCTTACAGCCATACTCCTAATAAGGGGCCCTGGCATAATTAATTGATTTAA
 CAAATTTATCAAAAATAGATAAATGAAATCTGCCCTGAAATTAATTAAGTATCTCTATTTTTATAAGAAAAATATT
 TTGGACCCGTTCCCTCTGCCTTATGGGTGCAACTCCCGGCAGAAATAGGTCATGCTCCTGAAAAATAGTTCTTATTT
 CTTTACTACTTATGACCTCTTATAGCCTAGAAGTTTTTCTTGTCTATTTCTAGTTGAAATGCTAATCTGGCATAAAT
 TCTAGTTGAAATGCTAATCTGGCATAAATTCAGAACTAATTTCTGTTAATGCCACTTGGAAACATCTAATTCCTCC
 TTTTTCAATAATACTATATTTGTGTGTTGCAAAACACACAAATCATACTATATTTGTGTGTATATATAGTAAATTC
 CAACTTATAAAAGTAAAATGGAAATTTTTTCTTTCTTTGGAAAATATTTTTATAATTGAGAATATAAATGTCACT
 TTTTTAAATGCTGCAACCTTTGAGATTGGTTTTCAATAAAGTAAAACCTTAGTAAACATTAAGAAAAATGATAGCTTGA
 TAGTTTCAATAATGTTAAATGAAAACCTTTTATGTGTGTATAGGCTCTTGTAAATATAACTACCTTACAGGAAA
 AACAGTCTTGTGGAAGTAAATGGTGGCAGTGAAGAAAAATAGAGAAAATAGAAATAGTATAAGAGAAAAATAGAAT
 TTCCCGTTTTAGAATAAAGCTAAGTAAAAAGTGAATGTTTTCAGTTTTATTTATGATTTTGAAGTGTGGTCTCATGC
 CATATATATTCAAAGATAGACAGAGATCTTAATCTTAAATTTTTATGGCCAAAAGAAAATGAGTCCCATGTAAAAGG
 GACATTTTCGTAAGCTGATCTCAAGTGGTGTATTTGATTTGCCGACGAGCCATGGAAGAAAATATCATTTTGGCT

[0342]

GCCTAAGAAGAAAAATGTCATACCTTTCTATTTTTTATTTCATACCTCCGCATATTTGGAATTCGTATTCTCACCATAC
TTTTGGGAAGATAACACGAAATTCCTTACTTGCCTCGAAATCAAAATCTGCCATTGCTTTTTAAAAATAAAATGGCTT
TTTCATCTCATTTCCTTTAGCAGAAAAAGTAAGTTAAATTTTTTTGTAGCTGTGTTAAGTGTACTGTTCCCTCCT
CGTTGAGAACGAAACAAAGACATATGATTCCATTTACTGTAATGTTTTGGTTTTGCCAATTACAATAGCAGTAAAA
TCATTTACACATAGTAAAAATGTTTGGCCTTAAAGGGCAAGAAGACTAAATTTAGCTGAAGATATACAACCTTCATG
TGCCAAATGAGGAAATGTATAAAATCAGTTATACATATTTTCCTCATTCATAGATATTGAAAAATTCATATATGTGT
ACATGTATTTGATAACTTAATATTTTTCTAAATAACAGAAATTATATACTGTATATATATTTGGATATTATGATTATT
GTTATTGCCACCATTGAGCACTTACTATGGGCTCAGAAAACCTTCACTGTATTATTTTTAATCTTATAACAACCTTG
TGAAATATATATTATGCCTATTTACAAAATGAGAATCTGAAATCAGGAAATTAATCACTTGCCTGAAGTTTTACAAA
GCACTGTTAGGCAATAAAAACAGAATTTCAAACCTCACGTTTGCTTGTCTTCAAATTTTGTATGCTGTACAACCTGATT
GTTTTACTACTTGTCTTAATTTCAAAAAAATCTCATACTAAAAGATGATACTTTGGGAGTTCTAAAGAACATGT
TTTTGGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCCGTGAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGCAGAAGGATCACAGGTCAGG
AGATCGAGACCGTCTGGCCAAACAAGGTGAAACCCCGTCTTACTAAAAAATACAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGG
CGGGCGCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAAGCTGAGGCGGGAGAAAGCGTGAACCTGGGAGGCAGAGCTTGTAGTG
AGCCGAGATCGCGCCGCTGCACCTCCAGCCTGGTTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCAAAAAATAACAAAACAAAACAAA
ACAAAACAAAAAAACCATGTTTCTTTTCAGAAAGGTATACTCATTGAAAGTGGATACCAATTTTGTATTAAAAAT
ACTTATGGATAAAATTTGAATCTGCAAAAATTAAGTGAACATTATTTTTGGCACCTGTTATAGGAGGTAAAAATGG
TGATTCAATATAGTTTTCTACCCTTAGGGAGCATTTAGTGTGGTTTAGACGTAATGACACTAATGAAAATTAGAGTAG
AATAAATCTTTAAAGCAGGACAAAAGGAGTGTAAAGACTACAAAGTTTCAGTTATGGAAGATAAAAATCTGGAGA
TCTATTATACAGCATAGTGCCTATAGCTAATAATGCTGTTTCGGACACTTAAAAATTCCTAAGAAATCTTATGTGT
GTTCTTACCACCAGTAAACAATAATAAAGGGGACAAGAGGAAATTTGAGTGTATGACAGATATGTTTATAGCCTT
CATGGTGGCGATGGTTTTGTGGGTGTACTTATTTCCAAACTCTTTGATTTTTATATATATATATATATATATATAT
ATATATATATATATATATATGATGAACTCTTTGAGATATATATATATATATATGTAATAATGTACAGCTTTTTGTAT
GTCAATCATACTTCATTAAGGTGGTTACAAAAAAGAAATCAAGAAAAATAATCACCCCTAATAAAAAAGAGTGTATTA
AGAGGGGAGGGATTACTTCTAATTTGGTAGTATCAGAAAAGTTCTCATGGAGGAAGGTATAGAAAAATTTAGGACAAT
ATAAGCAACGATACTTTAAGAAAAGGAATAATATAACAAAAATAAACCAAAAGATGAAGAACCACCAAGGATGTTT
CTGAAAAATCAAGAGAAATTCATTTGATTTGAGAGTATGAGGACTTGTCTATGATATATAATGAGAAGTGTCTAG
AAATATGTTATTTTGGCAAAATGCTGCTTAGAAAGGAGGTAGGTTATTTATTAATCCATTCTTTGAAATATAAAT
TTCATGATCAGAAACACGTGAGTGTAACTATCCAATAACAACATGATTTATTTCAAGAGGATAGTATATTTAGGA
GAAGTAGGATTTTTTCTCTTTCACAAGCTAATACAGTGTTTACTGATTCAAATGACACTTAAAAAAAACAAGAAACA
AAAAACATACTATAAGCTATCCTTATTCAGCTATGTTATTGCTTGCATTCTGATTAGAAACATAACAAGTTAGA
CTCCCAAAGTCTCAGTTTTCTCATTGCAAAATGAATAAAATGATAGTACCTACCCCAAGGTGCTGTGGAGTATATT
TAATCATGTAATTAATCTGAAGTTTTAATAGAGTGCATAGCATATATTTGTGGTTGCTTTTGTCTCTATTCTGGG
TAAAAGTTCTACACCTATATATATGTTTTGTGTTTGAATGAAGAGAAAGGCATCATTATTTCAAATATCCCTCT
AGCCAACAATGAAAGCTAAGACTTGAAGCTAGGATGTCTAACCCATATCCTCTCATGTGGACTATATAGTAGA
GAGTATGTAATAAAGACTCAATTAATGCTCACATTTTATAAAGGAGACCCTTGAATATCAAAATCCTCAGAGAG
TATGTCAGTTTAAACTTATTAAGAAATTTAAATTTTAACTTAGCCTGCTGAGTCAGTTTCTGTAGCTGATTCTC
CAAAAGGCTTTGGTATTTAAAGTAGCATTACAGATCACTAATAGCAAACCTATTTCTGCTACTTTGGGTATTTTTACA
GGGTGCTAATTTGTGCCAAATCAAGACATTTGAAATTCATAATTTTAGGTTAATATTAGCATAATCCTACATATTTT
TCAGAAGCAGTGCAGGAATAGTACACCCTGAATATTTTCCATCATGATGGAATTTTCAAATATCACAACCTTTACA
TTGTCAGTTGCTGCTGGAACATTATATTGTGTCAAAGAGATTTTATAAAGAGAAGGGCAAGAAAAATTTGGCGAGT
CTAGACAAATAGTAATATCAGGGACCTTTTGTCTTTGTTTACTAAGGAGTTAAATAATCAGATACCAAGCA
TAGGTAAGAAAAATGAATCTCTAACTATTTGAGTACTTATCAATTTATCTCAAGGATATTTACGGTGTTTTCCCTAA
GCCAAAATAGAGTGCCTTAATTAAGGTCCCTTAGCCCCCTAAAAATCACTCAGGCCAAGTTTCTGATATGTGTGAT
ACTTATATACATATTAAGTATATGATTTTTGTGTGCACTTTCAGATCAAAAAGTCCCTCGTTTATCTAAAGCAAT
TCAGCTTATTTGATGAGGCTTTTCTGTTACAGCGTCCCTCCACAGATCTGCCTGTCTAGAGATTTAAGCCCAATA
GAGTCCAGCAAGTTTAAACAACACTTTAGAAATCTAAAGAATTTAAGATTTTAAATATGTTTAAATGCTTAGTGA
TGAATGTTTGTGAGTTCTTACAAATAATGCAATCAACTTTAAGTAATTTTATTTTTTTTTTTTTGTTTGTATAAATTT
AAGGTATACAAGTACATTTTTGTTACATGGATATATTGCAGAGTGGCGAAGTCTGGTTTTTTTTGTGTACCCATCATGC
AAATGATGTAATTTTCTCCATTAAGCAATTTCTATCCTTCGCCCCATCCACCTCTCGCCCTTCTGAGTCTCC
AGTGTCTATTATCCCACTCTGTGCGCATGTGTACACATTATTAGCTTCCACTTGAAGTGAAGAACATGCAATAT
TTGACTTTCTGTTTTGAGTTATTTCACTTAAGATGACCACCAGTCCATCCATGTTGCTGCAAAAAGACATGATTTCT
ATCTTTACTATGGCTTTGTAGTATTTTCATTTGTGATATGAAATGTTTATTTCCATACGCAATTTGTGTGTGTGT
ACATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATAT
CACAAATGGAATACTACACAATGGAATACATTCACTCACACATATAAATAAAGAAATATGTGGAGATATATCTCCA
CATATTTCTTATCCAATCATCTGTTTTTAAATAATGCTATTGACTTCTTTAGGGTGAATTTTATCAATATGTTTTG
GTTTTAAAACACTCACCTTAAAAGAGTCACAGTCCCTAAAATGTGCATCCTCATATTTAAATTAGGTCTCAGTAAATTT
GTGCAAGTGTATTTCTTTTAGGATGGTGTGAACTTGCTAAATTTATCTTTAAGAATCATATTTTGTGTCTT
TTATTAATGAAAAACAATATATGTGATTGCTGATATATTTGGAAATGATTTCTGATGTAGATTGATTTTTTTTTATT
CTAAATCTGTGTGCGGTATTAATAATTTATAGATTACTAACTGTATTAATATCGATAATACTAAATTTTTATTGCTAT
TTATAACTTGGAGTGTACTTTCATCCCTGAAAAAGCTGAATGAGGTAGGCAGTATTATTTCTGGGTTTATGTGTGA
GATAACTGAGACTCAGAGTAAAATAGTGTATCCAAGCATTATGCTCTTAAATGGAAGATATAAGGGGTTTGTGA
AATTACTCATGGACTTTTTTATTCATTCAATCAGTTATTAATAATGATTCAACATTTATCATGTACCAGGAACAGCG
CTTAGTACCAGGAATTCAAAGGTGCATAAAACATCTCCTTATTCTAAGAGGTACATAGTGTACTGGAACAACAGC

[0343]

CTTGTAATACATAATTAGAACATGAAGTAGTATGTTAATAGAGGTTTTACAAAAGCTGTGGAAGCTTGTCTTATGA
AGTAACTAATTCGAAGGAGAGAAGCCTTATGGAATAGTGACATTTTAGATAGGGTGTTCATTCTAAAATACAGCAAA
AGGCCACAGTAAAAAGGAATTTTGGTTGTTATGAAAATTTTCAGATTTTCTATGTTTTTCAGTACAGTATACATGG
TGGGCTATGTGAATGTTTGTATAGGGACCAAAGTAGGAAGTGAGGTTGTCTGTAGAGAGCGCTGAGAAAACCGAAAA
TAGGGAGAGATGAGTTGGAATATGCTGAGGAAAAGTTATTAGGAGTTTTCAAGAAAAGGCCACGACAGTGGGGCTAGA
GAGAAGAGGCTAAATTAAGAGTCAATTTCTGGTTTAGAATTGATAAAAATATAGAGACAAGCATGATAAGAAAAGAGT
CGAGAAGTAAACGATGGTCTCAAGATTTCTAGCTTGGAAAATCATGACTAAAATTAAGAACTAAGGACTGGATTAGGC
CATTCTTGCATTGCTATAAAGAAATACCTGAGACTGGGTGTTTTATAAAGTAAAGAGGTTAATTGGCTGACGATTCT
GCAGGCTCTACAGGAAGCATAGCAACATCTGTTTTCTGGGGAGGCCCTCAGGGAGCTTTTACTCATGGTGAAGGCAGA
GCAGGTGTAGGCATTTACATGGCGAAAGCAGAGAGAGAGAGTTGGTGGTGGGGTGGGTGGCTACCTACTTTTAAA
CAACCAGATCTTGGAGAAGTCACTCATTTTCATGAGGACAGTACCAAGAGGATGGTATTAACCCTGAGAAAACCACC
CTGATGATCCAGTCACTCTCACCAGGCCCCACCCTCAACATTTGGGGATTACAATTTAATATGAGATTTGGGTGGGG
ACACAGATCAAATCATATAAAGACTTGCATGGGAAAATAAGGAATTGTTGACATAACATCTTTGAGGTTACATC
AAATGTTCTGATGAGGATAGTCCAAGTAGCAGTTGGCTATATACCTCAGATAAGGGCTGAAATTTGGAGCTATGTCA
TAATCAGCCTAGATTAAGAGTCAATAATCTCCTGCCCATGGGCCAATTACACCACCACCTTGTTTTTGTAAAGTAGT
ATTGAATCCCAGCCATATCCATTTGCTTATGCTCCATGTATACCTTTTTTTTGAACCTCAAGGCAGAGTTGAGTAGT
TGTAACAAAAACCATAACGGCCACAAAGCCTGAAATATTTGTTCTCAAGATCTTTATCTATAAAGTTTGCCAAATACC
TGCTGTAGATGTTAGTTGAAGCTTTGAAAGCAAATGAGGTTTATAAGGCAGTGTCCATACAAGACATTTAACAAGT
TTACCTATAAAAAC TAGAATTCCTTTGAGGGGAACACATCTTAGTCTCCATTAAGCACAGTAGAAGATGCCCTGATA
ATGGGAAAAGAGGTCACCTTAGGTGTTGATGTTGGTGGTACAGGTCAAAAGAAAATTTATCTTTGCTGTTTATTCAGAA
TGCAATAAGTGAAGTTATGAGAAAATAAGGGAAAAAATGTGTAGAATTTCAACAGCGAAGAGAGGGGATAAAGGCATG
AGAATGAGTTCCTAAGCTCAAGTATTATAAACACTGTGAGAAAATTAATAATCAAGTATGACTCCAAACGATTTGA
AGCCTGAGAACAAAGGCTCAACAAC TAGGGAGGATTAGGGATCAATAAAAATAGAGTGTACAAAGTATAATGTCAATC
CAGAGTTGTAATAATCAGCATTGAATATATTGAAAGCAGTAAAATGAATGAGGAGACTATCATTTTATATCAGT
GTGTTTTATTTCTTTGGCTTGTCTATAAATATTTAAAATTAATAAATTTTTATTAACAGTGAGAGCAACTACAC
AGTGAGCAGATCAAAAATGGGACAGATGCTTTTACTGCACACACTTTTATTTTTCTGCTGTTTCATGCATTATCTTG
TACAGTGCACATGTTTTACCTAAAAATTAATAAGGAGTCTCCTGCTTAGGAAAAAGTATATATTCTGTTTCAAAC
TATATACAAAAATAAATCCCAGGTGACTAAAACCTGACATGAGAAAAAACAAATTGATAAAGCTTTTACAGTAAA
ATAGAGGAGAATATGTTAATTAATATAGGGTAAGAAAAAATGCTTACACAAATGATGAAGCACTAATCATGAATAA
AAATAATAAGTGGACTACCTTGTATATTAATAACATCTATACATCAAAAAGACAGCACTGAGAGAGTAAAAATGAAA
CCACAGAGTAGGATAAATATTTGGAAATACACACATAATGGATGAAATGTGTATTATAAATATAAAGAAATTC
TACAAATCTTTCAGAAAAGAACAGATAATCCAATAGAAAAATGGGAAAAAGTCTTGAAGTGAACCATGGCACAAA
AAGGGCTGTGGCTGCTGGCAATATCTGTATCTTGACCTGGATGGCATTTTAAGGTGATCACTTTATAGTAAAT
AACTAATGTGTTTTATGCATCATAGTAACGTTAAGATTTTGTGATCTTTACAAAATAAGAAATCCAAACGGCCAAT
AAATATAAAGAATTTCTAAGTCCCATTAATGGTCCAGGCCATGCAAAATTAATAAATAAATGAAATATCACTGCTT
ACCAACCAGAATCAATTGAAATTTATAAGTCTGACAATTCATGTGGTGGTGAATATACAGCAATTAGAAATTTCA
CACAATGTACTTGGCTGTGAATTTGAAATAGAAGTGAATAATTAACACTACTGCTTCTGGAGTGAATCCATTTG
GCATATTTAGTAAATTCAAAAGATCTGCATAACCTATAGCCCACTTACTTCTATATATACACTCTACAGAAA
TGCATATGTTTCATATCCAGGAGACATGTTGGGAATGTCATAGCAGCATAGTAATAGCCCCAAACCAAACTACTT
CAGTATTTAATAGTAAAATTTGCTATAGTTTGAATGTGCTCTTTCCAAATTCAGGTGTGATAATGTGCTAGT
ACTAAGAGGTAGGGTGTAAAGTGGTGAATTAGGCCATGAGGGCTCCTTCTTTGTTAATAAAAAATAAGACCCTTATAA
ACAAGGCTTCACGCAGCATTGAGTCACTGCTCTTCTGCCCCTTACTCTTCTGCTTGTGAAGATACAGCAGGAAG
CCCTCACCAGACCAAAATGCCAGAGCCTTTATCTTGGACTTCCCAGCCTCCAGAATGTGAGTGAATACATTTGGT
ATTATTTGTAATTAACCAGTCTCAGGCATTTTGTATAACAGCACAAAACAGACTAAGACAATCATACAGTGAAGAAA
TTAATCAACAATAAAGCAAAGAGGTAGATTAATCTTGAACATATGATATAGAGTGTCCATTTGGCTGCTGGAA
GTTTTATTTCTTGGTCTGGGTGATGGTACCATGGGTTTATATGAATGGTTCCCTATATTATGTTTCAACAATAAAA
GCATTTAAAAAGTAAATATATGTAATGTACTCAGGGATAGGCATGGCCAACCATGGATTCTATGCTGAAATAATGAT
TCAGATTTTCATCAGCAGGCTAATGACTGCCTATTTAAATACCTTAAAGTCTGAAATTAAGAAGGTAATTTCTCA
AGAAGGAATTTCTAATTTATGGGTGGGTCTATTTCCCAACAGAGAGACACTAGCATGGCTCAGATTTCTATGTTGGT
ATTTTATTTGCATTTAAAGTCTTAAAGCAAATAGAGGTACACTAATAATGACAACAATACTACTACTACTACTTGT
GGAACACTGCCAGATGCTGTTTTAAGAAATTTGCATTTTCAATTTGTAAGTACTGAGCTTACTTGAATCTTCTCTTTTT
TTCTTGGTAAATCTAATACTAGTCTATCAATTTACTTATCTTTTCAAAGAATCAACATTTTGTTCATTGATCTT
TTATATTTTGTTCATTTCAATTTAGTTCTGCTGATCTTTGTTATTTCTTTCTTCTGGAGCTTTGTGTTGGCT
TTGTTGTGATTCTCTAGTTCTCCTCAGGTGTGATGTTAGGTAGTCAGACTGTGAACCTTTAGGCTCTTTGATGTAAG
CATTGGTGTGATAAAAATTTCTCTTAGCCTTGCTTTTGTCTGATCCAGAGGTTTTGAATAGATTTTGTGTTGAAT
GTGATGAAAACGGAACATTTGTACTGCTGGTGAATGTAATTAGTACAACCTACATGGAAAACAGTATGAAGATT
TCTTAAAGAACTAAAAGTAGATCTAACATTTGATCTGAAAATCTACTACCGATTATGTACCTAGAGGAAGAGAAAT
CATTATATCAAAAAGCACTTGCACGCATATGTTTATAGCAGCAAAATCACAGTTGCAAAGATATGGAACCATCT
AAGTCCAGCCGACCAATGAGTGGATAAAGAAAATGTGGCATATATTTTCATATACCGTGAATACTATTACGCCAC
ATACATGCAATACTACTCAGCCGTAGAAAATAATGAAATAATGCTTTTTCAGCAACTTTGATGGAGCTGGATGCC
ATTATCTAAGTGAAGTAATTCAGGAATGGAAAACCAATACTGTATGTTCTCACTTATAAGTGGGAGCTACGCTGT
AGGTACACAAAAGGCAGACAGAGTGGTGAATGGACTTTGAAGACTCAGAAGGGGCAGAGTGGGAAGGTAGTGAAGGA
TAAAAAATACCTTTGGGGTGAATGTACTACTTGGGTGACACGTGCCTAAAATATCTGATTTTACTTCTATAC
AATTCATTCATGTAACCAAAATCACTTGTATTCCAAGACTATTGAATTTGAATTTTTTAAAAACATTAATAAAT

AAAAGATGTAAAAAAGAAATTTATATATACTCATTATTTGAGCTCCACAATTAACCTTAGGAGGTAAGTACTTCA
 TAATTGGTAGTATACTTATCTTTTACTAAAATTTGTATTACTTGGGAAGTTGAGGGTTGGGGAGAAGTAGCAAGGT
 ACTATGATTTGGGGCAGATAACTAACTTATTTATTTCGCACATACAGTTTGGACCATGAGACACGAGCTCAGGTCCCT
 CCTCCTCACCATAATCAAAGATGAAATATGTGGGATGGGATGAAATAATCAGCAGTCCATGCTGAGTTCCAGACCG
 AAGTATAAAGCAACAATGGATATGTCAGAAGTCTACTAGGGTGTATTATTTAAATCTATTTTCATGGAAATTTACTA
 CCACCTTAATGGCCCGAAAAGTGTAAAGTATGCCCCAGAGTACCGAATTACTCCCTAAATGTAATTTATGCTTGAGA
 ATAATCTGACTAACTTGATTTAGAACATCAGAAAAATAAGTTATGTGTCACATAAAATGAAGCAGCAGTGAATTTTAA
 ATACCGGTTGCACGGTGAATGAGAATTTAATATTTGCAAAAATTTCTAAAATCACTTGATTTATTATCCTTATGTTTA
 TACTGACATTTTTTTGCCCCTTTGTTAAGTTCATCCATATTTCTTCTTACTGCCAAGAAAAAAACTTTTTTTCCCTA
 GAAATATTACAGAAGGCCAAAATTTATTTGTTCCCTGAATGCTATTTTGGATGCTCTACTTGTTCCTCATTGTT
 ACCATTTGCTTCATTTCATGGGCAGCCCAATTAATGGAGCGAGACAAATTTAGGGAGCACAGTGACTAATTAGATATT
 AAATTTGGTAAATCTAACTTTGTAAAACCGAAAAAATATATATATATTTTTTTCATTTGGAATTTTCCCTTGGTGGAA
 AAGAGTTTAAAGTAGTCATGATAAAAAATGTAATTTTACGTAGTAAATCAAGAATAGATTTAGACTGTGCTATTTA
 ACAGCACCTATTAATAACTGAAAAAGTATTTTTAAAAATTTTATGTGAGGCTTGAAATGGAGTCTAAAGTATTATTAC
 TCACATTAAGTGTACATCACATGTAAGCCCATGATTTTTATCTTTAATATTTGTTTGAATAGTTACTTATTTCAAC
 AGTAATTTCAATAATAAAAATAAATCAACTTTACAGTTTTCAAAGGTTTAGCAGTTGCATGCTGTAATAAATACTTC
 ATATTTATATATTTATAAAGTGACAGCATAAGTCATTTTTTATTAGGTCCTTGAGGATGCAAAAAGTTTGGATTATACG
 AGGAGACGAGAGAAAAAGGGAAGAAGGGCATTTCAGAAAATATGCTACCAGATATGCAAAATTCACAAGTCCTAAGACAG
 TAGCAGGGGTTCGGGCAGAAAGTCCATCTGCCTCCCTCTGTGGCCCTGGAACAATGGTGAAGTGGAAAGGCCCTGTT
 CCCCTTCTCTTCCCTACCTCCAGCTCTGTCTTACAGAGCTACGGATACCATGAGCAAGTGTATGAACCCCTACGGTTTT
 TCTTCTCTTGGGAGAATGTAAGGAAAGATAAAGTGTAGAAAATTTGTAGATAAAGTGTAAAAAGGAAAAAGAATTCAG
 GGTGAGAGGGGATTTGTGAATTTGATAGAGGATGGCAATTACCAATATGATGAGTGATTGAGAAACAAGTCTGTG
 CAACAGGTTTGAATCGAAAATCTTTGAGGTGTACAGGATCCTGAAATGAAGAATGGGCATTTATAGCAGTATGTCA
 GAGAAACAGTCACCTCCTAGTAGCTAAAAGTGTGGCAAAAGTATAGTTCAAGTGATTGGGTAGGAAAAACAGCAAA
 CCAAGAGTGGAGACTGATGGTTGCTACAAAAGTGGAGTGGTAAAGTCTGACCAACTGGTACTTCTCTGTGCTCTGGT
 TAGTCTGCTACTTCTCAGACTGTGGTAGCAGGAGGGGTTGGAGTTAGCAGTCAATTTGCATATGAGACTGCCA
 TTTAAAAAATAATTTAAATATTTTCTGACTCTCAATATGAAAAGCACATTGTAGACAAATGAAAAATA
 TAGAAAAATATATAAGAAAAATATAGTCTACCAGTATGGAACAATGCTAACTATGTTGCATAGATTTTATAGATTCT
 CATTCAAAGCAACTCTTTGACTCCAGTGATGCAAAATGCATGTAACATATGCAATGTGCAATTCATTTTAAAGGGA
 AATAAATACGATATATTCATAGGTCATTTATTGTGTGTATATACCATTGAAAATATATGAATGCTAAAATTTAG
 TAAACATGCAAAAACATTTGGCAAGATCATTTTGTGTGGAAAGGATATATGATATCTGAATAACTCTAGAATACCATA
 AATCATCAAAGGCACATCTTATTTTTCACTAACTACAGTTAGAGAATACTCTTCGGCTACCTTCGGTTGCCTTT
 TTTATGCTACCAAAATGCTGTCTGTTTTACAAGATTTTAAAGGTTAAGCATATAATTATTCATTAATACAATGAGT
 GCAATGTACATGTAGATACATTTATTAATTTTGGGTAGTTAATAAAAAAAGGGGAAAAAACCCTCTAGAACTATCAC
 TTTTAAATTTGTTAACTGATAAAGTGAAGCTTCATCTTGAAAAATAATTTCAACAAGAGAGCATGTGCACTGGTAGAA
 AAGTGCCATTGAAAACAAGAGATATTTGGGTTAGAAGCCTCTCTCTACTATTTAATACCATTTTTCACCTTTTGGCAA
 TTACTTTGGCCTCTGTTTTCTCCAATGGAAAATGGGAATAAATGTTATGCTGCAGGGTATTGTAGGTGTCAATG
 AAATGATGTGCTGGCACTATAAAGCACAGAGCCCGGTGCCTGGCTATTAGTAACTGTTTAAATAAATGTTAAATCTC
 TTTCTCTGCCCAGGACATCAGTAGGCAGATGTAGCAATTTAAAACTTCTAGTGTACTTTAAATTCCTGAATGAAGG
 TAGAGGACTGAAAAGATATCATGGTATTCAAAGTATGATCCATTGCTTCTTAAGAATAGAGTTTCAGAAAAGCTTGA
 CAGATTCTGTACTCTGAGGCAGCACCATAGCCGGTAATCTGTAGGATGGCTATTGGTTTTGTGCTCACAAATGCTT
 GCTTGGGCAGGCCCCAGGAAATCTGGTAGACTGTAAGCCAGTAAGATTTCAAATCTTACTTTACGGCAGTGTTTTT
 CACCTTGACTGTACATTGAAATCACCTGGATGCTTTGAAAAATAACAGCGTCAGTGTCCAACCTCCAGAAAATACTGA
 TTAAGTTGGTCTGGAATGGAGCCCAGGATCACTGTTTGGTTATTGTTGTTGCTGTGTTTTAAATGCCCCAGTTGAT
 TCTTATGTGCAACTGTCTTAGGTAACATACAGCCCTGGTTCATATTTTCTGCCTCAGTCTTTTTATGACTGGA
 AGGTGACCAAAATGCTTGTTCCTAATATTTCTTCCATGTGTAGTATTAACACATTTGACTTGTACTAAGTTTCTGCA
 GTATTCCAATCTAAAATTTTAGTGACTACAATAAAAATAAGAAGGATTAAGAAGGCATCGCATAGTTTAGTATATCG
 GTTATTTAATGCTTACATGTGAGCCTACAATATGAATATATCTGTCTCTTATTTTAAATATTGACAGAATCTTTA
 ATGATAGTGACGAATTTATGATTTATTGGTGTGATAATGGTATTTTAGTTATATTTTTAAAGTTTTATTTGTAATAA
 CATATGATTTTATGGGGTACAGTGTGACGTTTCAGTGAATGTTTCATGTGTAATGATCAAATCAGGTTTCTTGG
 CAGATCCATAGCCTCAAACATTTATAATTTCTCTGTGGTGAGAAAAATTTAAAAATCTCTTTCATTTTGAATAAT
 ACAGCACAAATATTGGTAACTTTGTTTCATATTAATGCAATAGAACACTAGAACTTATTACTCCTTTCAGTTGATGA
 ACAGGCAGTTTGGATCAAGAATAATATTGAAAGTGATAGAATTTATGAAGTAATTTTTATCCAAAAATATTTTGAA
 AGGGAATATATTGCTTCCAAAATAATTTATACAATGTTAAGATATTTGTAAATTTCTAGAATTAAAAAATATATTT
 TTAGGAAAAGAAAATGCCAATAGTCCAAAATAGTTGCTTTATCTTTCTTTAATCAATAAAATATATTTCAATTTAAAGG
 GAAAAATGCAACCTTCCATTTAAAATCAGCTTTTATATGAGTATTTTTTAAATGTTGTGTGTACATGCTAGGT
 GTGATATTAATTTTTTATTGTTACTTGAACATAAAGTCTGCAAAATGCAGGAAACTATCAGAGTGATATCTTTGTCA
 GTATAACCAAAAAATATACGCTATATCTCTATAATCTGTTTTACATAAATCCATCTATTTTTCTTGATCCATATGCTT
 TTACCTGCAG (SEQ ID NO: 269)

[0344]

[0345] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子43靶序列1 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1057082至1057131位核苷酸)。

[0346] GTAGGTAACACATATATTTTTCTTGATACTTGCAGAAATGATTTGTTTTTC (SEQ ID NO: 270)

[0347] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子43靶序列2 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1127297至1127546位核苷酸)。

[0348] TTTTAAAGGGAAAAATTGCAACCTTCCATTTAAAATCAGCTTTTATATTGAGTATTTTTTAAAATGTTGTGTGTAC
 ATGCTAGGTGTGTATATTAATTTTTTATTGTTACTTGAACTAACTCTGCAAATGCAGGAACTATCAGAGTGATA
 TCTTTGTCAGTATAACCAAAAAATATACGCTATATCTCTATAATCTGTTTACATAATCCATCTATTTTTCTTGATC
 CATATGCTTTTACCTGCAG (SEQ ID NO: 271)

[0349] 智人肌养蛋白 (DMD) 内含子43/外显子44连接处 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第
 1127517至1127576位核苷酸)。

[0350] TTTTCTTGATCCATATGCTTTTACCTGCAGGCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCG (SEQ ID NO: 272)

[0351] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录物变体Dp427m, 外显子44 (NCBI参考序列:NM_004006.2
 的第6535至6682位核苷酸;NCBI参考序列:NG_012232.1的第1127547至1127694位核苷酸)。

[0352] GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAG
 CTGAACAGTTTTCTCAGAAAACACAAATTCCTGAGAATTGGGAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAG (SEQ ID
 NO: 273)

[0353] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子44靶序列1 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1127547
 至1127601位核苷酸)。

[0354] GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAGATA (SEQ ID NO: 274)

[0355] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子44靶序列2 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1127595
 至1127643位核苷酸)。

[0356] AAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAG (SEQ ID NO: 275)

[0357] 智人肌养蛋白 (DMD) 外显子44/内含子44连接处 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第
 1127665至1127724位核苷酸)。

[0358] GAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAGGTAAGTCTTTGATTTGTTTTTCGAAATTG (SEQ ID NO: 276)

[0359] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44 (NCBI参考序列:NG_012232.1的第1127695至
 1376095位核苷酸)。

[0360] GTAAGTCTTTGATTTGTTTTTCGAAATTGTATTTATCTTCAGCACATCTGGACTCTTAACTTCTTAAAGATCAGG
 TTCTGAAGGGTGATGGAATTAATTTGACTGTTGTTGTCATCATTATATACTAGAAAAGAAAATTATCATAATGAT
 AATATTAGAGCACGGTGCATGGACTTTTTGTGTCAGGATGAGAGAGTTTGCTGGACGGAGCTGGTTTTATCTGATA
 AACTGCAAAATATAATTGAATCTGTGACAGAGGGAAGCATCGTAACAGCAAGGTGTTTTGTGGCTTTGGGGCAGTGT
 GTATTTCCGCTTTATGTTGGAACCTTTCCAGAAGGAGAAGTGTGGCATACTTAGCTAAAATGAAGTTGCTAGAAAT
 ATCCATCATGATAAAATTACAGTTCTGTTTTCTTAAAGACAATTTTGTAGTGCTGTAGCAATATTTCTATATATTCT
 ATTGACAAAATGCCTTCTGAAATAGTCCAGAGGCCAAAACAATGCAGAGTTAATTGTTGGTACTTATTGACATTTTA
 TGGTTTTATGTTAATAGGGAAAACAGCATATGGATGATAACCAGTGTGTAGTTTAATTTCAACTTGTGGTGTCTTTGA
 ATATGCAGGTAAGATAGATTAGATTGCTCAGGATATAATTTGGTTGCTAAATTACATAGTTTAGGCATAAGAAACA
 CTGTGTTTTATTACACGAAGACTTAATTTATTTTGCATCTTTTTAGCTCAAATTTGTTTCATGTTGCAATAGTCAATCA
 AGTGGATTTGAATTGTAGCCAATTTTTAATGCCAGAAAATACTGATTAAGACAGATGAGGGCAAAAAACACCCAGTA
 GTTTATTTAAATACTTTAGATATTTCAAATGCTGGATTCACAAAAGCAGTATCACATTTGACTTTACAAGTCTTCAT
 TCTCAAATATGTTTCCATAGTAAATATGCCCTTTAATATTAAGGAGTTAAGCATTAAACACCTATTTATATGATAA
 GCTATTTAAACACAGAAAATATTTTTAAAACCTTGTGTAATATATGTGTATCAATCAAACCTGCATGCACACCAGC
 GTTGGCATTGTATAGAGAGGAAATGTATGGATTCCTCAATCTGCTTTAATATAGAAGATACATTTAAAAATAGCAC
 TGAAGTGAATTTGGGCTAATGTAGCATAATGGGGTTTTCTGCTGAGAGGCAGAAACATATTAGAGTTATATAAAAT

[0361]

GTTTTGGGGTAGATATAGAAACCACTTGCCATTTTCAATGATATCCAACCCAAGGTAGTTATATATTTCAATTTATA
 TTTTATTATCAAATTAGTACTTATTGTGAAAAAATCAAGTAACATAGAAAATTTGTAAGGTACCTCCATTCTACTC
 TTTGGAGGATAGTTGTTTCAAGTATGAATTTTGTCTACATATTTTCAGGCTGGGTTTCTTGAAAGCCATTGTAAGGATGGA
 GATTTGATGTAGAAAGTTAACTAGGGAGTACTTTTACGATGAAGCAATTTGTTTTGATGTAACCTGGTGTAGTTTT
 CTTTCATGTTTCTTGTCTTGAAGTCAGTTAAGCTCTTGAATCTGTGCATTTAACATTTTCATCAAATTTAGAAACCTT
 TCAACCACTTTTTTAAAAAATGGAACCTCAAATGTACATTTTATAGGCTCCTTAAAGTGCCCCACTACTACTGACTGA
 TGTATGTTTCATGTCTGTTTGGTCTCTCTTTTCTCTGTAATTTGTTTTATATAATCTCTATTGTCAAATTTGACTAA
 TCTTTTTCAAAGTCTAATCTATGGCTAATCCCATGTAGTATATATTTTTAACATCAGACATTTTTCATCTCTTAGAAG
 TAAAAGTTGGGTCTTTTTATTTCTTCCATGTGTCTACTCAACATGTTTCAAGTCTTTACTTTCTTGACTATATGGAATA
 CAGATATAATAACTGTTAGAAATATCTTCTCTACTAATTTTATCATCTGTGTCTATCTGGGTAAATTTAAATTTGAT
 TTATTTTTCTCTCATTAAAGTGTGTTGTTTAACTGCTTCTTTGGATGACTGGTAAATTTTGGACTATATGCCAGACAT
 TGTGAATTTAACTTAGCGCGTGTGTGACTTCAAATAAATTTCAAATATATTGAAATAAATTTCTCAAACCTCGT
 TCTGGAACACAGTTAAATCACTTGGAAACAATTTGATCTTTTGGAGAATCTTCTTTATGCTTTTGTATGACCAGAA
 CAGTGTAAAGTTTAGGGTACTTTTTCCCACTACTGAGGCAAAACCTTCTGAGTACTCTCTGATGTCTGTGAA
 TGATAAAATTTTCACTGGGGCTCGTGGGAACAGGTGGTATTACTAGCCACGTGTGAGCTCTGGTGATTGTTTCTT
 TAATCTTTTGTGAAGTCTTTTCTTAGCTTTGAGTGGTTTTCTTGATACATGAACTGATCAAGACTCAGATGAAG
 AATAAAATAAAGCTTTCTACAAATCTCCAAAATTTCTCTGTGTATATATCACCTCTCTGGTATTTTGCCTGTGAT
 CACTAGTCAGCCTTGGGCTGCTGAACTCTCAGCTCATCTTTTAAACAAAAGCCTCTGGCAAGGATCACTGTCTCT
 CAATGCTGATGTTCAATGTGTTGAAAACCGTTGTAGCATATATTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAAGT
 GTTTCAGGTGTTTTCAGGCAGGAGATTAAGTTTCAAGCTCTTTTACTCCAACCTTGAACCAAGTCCAAAACAACTATT
 TTGATGTAATTTGATCTTTTAAATACATTAACATTACACAATTTTGTGAATATATCATAATTTAAATTTTTCAGAGAA
 TGTCTAATGGTCTCATTCTTGGACAGTGTGGTTTGTGAAACTGATGAACATTTTATCAAACCTTTTCCCTCAA
 TTGGATACTTTTTTTTTTTTGGAGATGGAATTTTGTCTTTTGTCAACCCAGGCTGGAGTGGCATGATCTCAGCTCACTGC
 AACCTCTGCCTCCAGGCTTCAAGCAATTTCTCTGCCTTAGCCTCCCGAGTACGCTGGGATTACAGGTGCCACCCCA
 CACCTGGCTAATTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACGAGATTTCAACATGTTGGTCAAGCTGTTGATGATCCGACCTC
 AGGTGGTCTGCCTGTCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATTGCAGACGTGAGCCACCATGCCTGGCCAACCTGGATAAT
 TTTAAAAAGACCATTTTATTTAGTCTATTTTTTCTCAATCTATAGATGAGATAAGAAAAATCATTCTAGATGTCCAA
 GGAAAAATCTTTTCAAGAAAGAGCTGTGAATGATATCACAACCCCAACAGTTAAGGTATTTCTTTCTGGTTA
 TTTTATGTCCAAAATCATGCATATGAACATGTGCACACACATGAGCGTGCACACACATGAATACATATACACGCA
 CATAATGTACCTTAGTTATCTTTCCATCTGAGTAATATCGTAAAATGGGTAATAATCAACCCCGTAAGATACTTT
 CATCGATAAGGCAAAATCAAAGCTTTGGTAATTTCTGCTATCTTGGCCTTTGTTGATTGACTAATAATGAATAAGAGA
 ATGAGTTTCAATATTTACTATGAAATATTTTTAGAAAGACAGGATGTAGACAGTGGCTGTTAGCAGGCAATTTGTTGG
 CATGAGCCAGTAATGGTTACTGTGAAAAAATCAACCAAGCAGCCCATATATTTAAACAAACACACGAGAAGCAGT
 TGGAGTCTGAAGCCTCATATGTACAATTTTCAAGTAAAGAAATAACTTTTAGATATGAAATAAACAAATAGATATATG
 TTGTAACCTGTCCCTATGTATTTTGTCAAAATGTCATCATATTTTTTCACTTTAAAGAAGAGAATTTAGTGCTTT
 AACTGAGACTTAGTGTATCATTCAAATATACTGACTGCCAATAGCAGTAGAAAAGATAAATCTGGTTCCTCAACT
 CTATTTTTTTTCTCTGTGCAAGTAAAAGACAAAATTAAGTACATGAATTAGTCTTTTTTGAAGATATCCAGAGC
 AATATACCATGCCACTATGGAGAACCCTCTTAAAAATATCCATTTTTTTTACCTGAGAAAAATATGATCATGTTAT
 ATGCCACTCAAATTTGGTTTATTAATTCGTTGAATGATATCAGCATCTCTTAATGCATTCAACAAAGCAGTAAT
 TGAGTGCATATACAAAGTTTATCATCCACAAAACAGTGACAATCCCATGAGGCTCTAATAGAAGTTTAGAAAGG
 GGGTTAAGTGGTTAAATGCTGGACTCAGAAAGATTGGATCAAATCCCAGGCTCTTTAGCTTAATAGTTGTAGAATC
 TTGTGAAAATATCTTAATCTTTTTCATGTCTGTGATTTCTTCTTCTTAAAAATGGAATATAAATGAGATGTGATAA
 AGCCACTTGGAAATAGCATTTTGCACAAAATAAATTAATCAATTAATTAAGTAAAGCCCTATTATAACTCACTCTTAT
 AAGTGATTAGTTCATATCAATACAAATAAGACTTATTTACTGAAATATCGTCTCTAAAACATCCACACTGCAGAAAA
 ACCAACCTGGAAATTTCAAAAACCTTATTTTTATGTAGTATAATTTCTTCTCAAAGCATAAGGGCTCTTGGATTAG
 GAATGAGGAAAATCCAATTCAGCCAAACGCATCTGTTTCAAGTATGCTGACTTCTGCCTACTCATTCTCTAGCT
 AACAAGAAGAAATGTTAATGGGAGTTTTCAAAGGAAAAGCTGAACACCATGAAGGAAAAGTGACACAAAATAATGTTAG
 CTCATATATGACAGGGTGAATTTGTGTGCTTTCAAGTCCCTTCAAGTAAAATAGGAAAGTAGAAAATATAAAATGC
 CCTAACATTTAAAGCTAGCATGTTCTTGGAGACTAGGAAAAAATAAGTTTTAAAACATGGGCTATGATAGAATGAGA
 TGGAAAATGTTTGTAGTTGCCAGTAGAAAACAATAACAATTAACATTAGATTAAGTATTTAAACCAGCTGAATATTTT
 TATTAATGAAAATGGCATCTGTTTTATGAAATAATGCTGCTGAATGAACCATATTTAAATGACCAGTATTTCTCTGC
 AGAACGTTGTGCGAGACATACAAGCCTGAGACCCTAAAATCTTAAGGTATTCATTTGAAATCGACCTTAAGACATT
 AACAGTAGTGGTATTGTTTAGATGAAATTTTTTAGGCTTTAAATCAACAAATGTTAAGCAGACATGGGGAGCGAAAC
 ACCAGTGTGTTATTTGACATGAATAAACTGCTGTTTTTAGGGAAAAAATATAGTCTTGTTAAGGTAAAGCTAATTTG
 GTTTCTGGTATCTTTTGAATGTTTAGTGTGTTTTTACTGCTCCATAACCTATGTTATATGGTAAATGTGCAATATAT
 TTATATATGTTGCTGTAAAAGAAATGTAATAAAAACTGTTTACTTTGTGATATGAAAAGTAAAAATTTATTCATTGTC
 ATTGAGCATAACAAGTAAATATGGATTACATATGTCATATTTTAAATGTTTACATGGTCCCACCATCAAATGTTGAA
 AAACCTTATAGTTTAACTCATATTTCTATGAAAGAAAAATACACTCCCTTTTCTCAAATGTGAAATGTCCAGAGAGAA
 TGGAAAATTACATATAAAGCATGTAGTTATAGCATGGTGACCCTGCTGTGATCTCTCAGATGAGGAACAAAAGGGAG
 AAAGAAAGAGCACACTGGTGTCTTTGGAGTTGAGAGAAGGCCAAAAAAGAGTACAAAAATGTCAAAGCCAAGTTTAGC
 TGCTCTCAGCTCTCCCTTAGCTGCTCTCAGCTTTACCTTACCATGGTTATAGTATTGAAGAAAATTTAAAG
 CACTTTTTAAAGGACCCAATTTCTGAAGAGTTTAGATTGAGAGAGCAAAATGGAGTTGGAGTGACTCTGCTCAAAAG
 TTTGAGACAAGCGAGTCCATGAAAAGACCGTCTCTCTTAAATGGAATAACCCAGGTTTTCTCATCTTCTCGCCTT
 GCTTTCAGCACTCGCAGCCAGAAAAGCCCTTATCTAACAGGTACTGCCGTTGAAAGGTCAATGACTTGTACAAAAAT

[0362]

GATGAGTCTGAATAGATGTGCATAGGTCAGTACAGTATCTGCTACAGAGAATGAGTTTTTCGTATTTTTATTAGGA
TACACCTAACATGGCAATCTACTGCCTCAAAGAATCTATAGGAGGTAAGTGAATTTATATTAATACAGATTGAAT
AAAGGATAATCTAGAAAAAGGCATATGATGTAAAAAATCAGACACAAGTATATTTCTGTATAGTCAGTTTTTACA
TTGTGATTTACCAGCTGGCTGCTGAGTTTGACGGCTTCTTAACAGCCACACTGCTGAGATTCAAATGCTGATAGAA
ACTTTGATGGAAAAATCACTGGAGTAAATATTTCTACCATCTGTTGCCCTTCACTGGGACCCTAACGTTAAGAATAA
TTCATACCATTGCTTGTCTTTATATTTCCCCAGCAGTAATAAAATTCATAAGATTTTGTTTTGTGGTCACAAAAGC
TATCCTGTTTTCTGTAAC TAGAAGACATACACTAGCATAAGGGAAATCAGCCGAAAATTTACTGCTAAGAAATTTG
TCTCTAGTCACCTTACTTTAAGGTTACAGCAATGTGTAAGTGTGGGAATACATTTTAAAAATGAGCTTTTCAAAGTTAT
TAGCTGGTAGTGGCATGAGAGTTAAGTCTCTTAATACAGTTAAACAGTTGGGCACCTCATCCTTGGCTAAATATTGT
TACCCTTTTATTGCTGCTTGGAACTCCTCTGCAACTTTTTGGCCCTATCCATCTTTTCAGAAGTAGTAAATAACC
AATTTACTGGGAGTGTGGTACCAGGCAGAAAATCCGAGAGGGGCTTTCAATCCTTGGCCATCAAGTGTATCTTTTCAG
AAATAAGTATATTAATAATTTGGATAATTTCACTGGCTTGTATTAGACTTCCGTTGTCCAGCATGGCATGTTTAA
GAAGATGACAGATTTTTCATACATTATTGGAAAAGAAGCAAGAACAACAAAAACATAAATTTACTGTAAGCAAGTTG
AGAAGTCTTAAAAATGCAGGATAAACATGTCTATCCCTAAGGGATTCCCATCTTGTAGAGCATGAAATTTCAAGAGAG
TAAGAGACTACAAAAATGAGAAGATGCTGATTGCAAAATCCAAATAGAAAAAATCAAAAACAAAATGCGCACCAT
CATTCTGGAAGCAATGAGAAGCAGAAAATGTCAATTAATGAAATGTAAGATTAAGTAAATAGAAAGTAAATTTTCATG
AAATAATATTTTGAAGGACGATGTTCCAGCCATATTGATCTTCGTGTTTTCTTTTTCACATCCCTTCTTACTGTTCC
CTAGAATGCTTGTCTTACCTTTAAATTTGCTTTTTCTCTACAGAGGGCTTACCCTATCTCCAGTTTCTCACCA
TGTCCCAATCTACTCCCTCTCAGAATTTTGTACACTTCCCTTTATATATATTTGTCTAATTTTATATTTACAG
ATATGCCTTTTGTAAC TCCCCATCTTAAAGAAAGCACACACGTACGCACACATGCACACACACAAAATTTGAAGTCT
TTCTGGGAGATCTGCTTAACTTTCTTACATAACTCTGTCACTTGTGAACTGTAGTATGTGTTTTCATGTTTTATTAT
CTTTTCCATAGAAATGAACATATTTTGGGTAATTTGCTTTCTCGATCACCAATATACCTCGGTACGTAGAAAAAT
GATTCATATATTGAAAAATGTAATATTCAGTAGAACGAATAAATACATAAAATAAATTTAAAAATGATACTTTTATTGT
ATTACCTGAGCAAAATGATCCCAAGTTTGTCTTGTCTTTCTATAGCCAAAACATCTCTCTTACATTGAGCTTCCCT
TCACCTCTTCTGTGTACAGAGCCTTAAAAATTTTCACTTGCCTGATACTTTAAACAATATGATGGCCCTGTTCTCT
ACCCATTGGAGCATATGTTAAATACCAGAACCCATGTAACAAACATATATTGTGATCCTACTGTGTGCAAAGCAGAT
ACTGCTTGTCTAGGAATACAGAGCTGACTAAGAGCTCCTTTTCTCTTTATGAGCTCACAGTCTCATGAGTTCAAC
GTCTTAAGGCACAACGCTTAAAGCAAAGGGCAGTAAGTAAACACTCCAGAAAGTACTGGATCTGGCTAGGACAAAT
GGTGGGTTGTTTTTCCAGCTGTTATTTTCTGCCCCCTAATTTGACAGTCTCCATTACACCTTGGGATACCTAGT
CTGACTGGGAAAACCTGACTTTGGGAATCAGAGGCAGTCTCTTGTCTTATATATGAGGAACCTTAATGGATACT
ACTGTCATTAGAGAAAATCTGCTTCTAGCCTGGCTCCTTTTGTAAAGAAGTTGAGTCCCTTGGAGAGCCTGACAG
ACATAACCATTTGCATGTAATGAACAGTTTGTAAACTTTGAGATTGATGTGCAATTTCTATTTGACAAGGGAAAAA
CAATTAGGATTAACCGTGGTGTATATCCAGAATACCAACGTTGTTTCCACACTCTAAGTGTGTTGGGTCATTAT
ATGAGATTCATAATTTTGTCTGTTGTACCCACGTTTGCATTACCATTCAGTCTTAATTTATTATACCCTATTAAAA
GTTTTTTTGGTAATTTGTTCTTATTGCTACTCAGGCATAAAAATGTCTGCAGGCTGTGAAAAATGAATAAATTTAATG
TGGCAGCATAGTTCTCAAAATCCTGGCTTTACAACATCATAGTACAGGCTTGTATTGTAATCTAGTTAATACATGGAT
TTATTTGAAAAATCCAATTTTACTGCTAATCTTAAATAACACATTTTCAAACATTTTATCCTTGAATTTCTATTTT
TTATAATTTATGGCTGTTGTATGATTTTACAAAAGGACAATGTGTGTACTTTTAAATACTAGTAATGGATTGCTGAA
ACAACGTAACTTTAAAAACAATGCAATTTGTTAAAAAATAAACTGTGCAGCCTGGCTTAATGGAGGCTTATGAACAT
ATGATTAAGATATATGCTATAATAAGCAAATTCAC TCAACTGATAGTTCATAGGAACTTTCAAATTTAATCTCATAA
CCAGTGTATCCTTCAAAGAATGGTCAGGGCAATTTAACGAGTACATGACCACGCAAGATAATTTCAATGAAGAGTG
GCTGAACGTGTTGAAATATTTCTAGTCTCCTTGGGATATCATTAAGAGCAGAAATTTGAAATGGAATGTAATGAT
TTTCAGAAAAAGATAAGTAGGTAACCTCTTAATACGTTTGTGCTGCTGTAACAAAGTACCTAAGCACTGAAATAA
TTTGTAAATGAACAAAAATGATTGGCTCACAGTCTGAGAGACTAGGAACTAACATTAAGGTGTCAGCCTCTGGCG
AGGGCCTACTTTGATATGTCATCACATGATGGACGATTAGAGGGCAAGAAAGATCAAAGGGGGCTGAACTCCCACTT
TTATAAGGAACCAAACCCACTCGTGAGGGTGGAGCCCTCAATCCTTAATCACCTCTAAAGCTCCCAACCCCTTAAT
ACTGTCACAAATGGCAATTAATTTCAACATCAGTTTTGGAGGGAAAAACATTGAAACCATAGTAGTGATACTGACTA
CTACCACACAGGGCTTTGGGAGGCTACCCTAGCTGTTGCACCCAAGAGATGAATCTTCTAATGTGATTACCTTTATCA
TTTTTTTTTACTTTATTAATAACTTTTTATTTACATGTATACTTTTGTCTACCCACCATTCCCATGTCTGACCACGT
CTACTACTATGCTCTAGCATAACATTTCCATACATCTTAAAAACCAAGCAAAGGGTGGAGTTCCATCTTTAAAAACTA
AACAGGCATTTTGGACAACACATTTCTGGCAATGGAATCTGGACAACATTTATCAAACATGGTAGGGAAGGTTCTCA
CTCTGCATTTCAAACGACAGCCAGATATCAACTGTACAGAAACGAAATCAGATGGAAAATTTTAAACAAATGT
TTAAACTATTTTCTTAGAGAGACTTCCCTCCACTGCCAGAGATCTTGAATAGCCTCTGGTCAGTCATCTGGAAGCAAT
TCTTACATAAATTCATGAACCTGGCTTCCACTTTAGGAAGAGAACCACCTTTTTCTATACTGCTTGCATTTTGTCT
TTAATGCTTCTACAGAACTAGGTCTCTTGGGTGTTTTAGGAGTTTTCTTGTGTTTTGAAGGATCTTGTCTCTTTG
ATCTTGGTGTGACGGTTTTGAGTCTTTTCCATTCCGATTTGACTTTTGTGCATTTTGGCTGGAGTATCTCATATA
GATTTCTTCACTGGCGCTTTTTCTTCACTTTTCTCATCATCAAATCATCATCATCAAATCATCATCTTTCATC
AGCAGCAAGTTTTACTTTTTCTGTGGAACCTTGCTACCACCTCCAGGAGCAGATCGCTTCCAGATATACTTTATGA
GTTTCACATCCTCTCTGTTCTGCTTCTGACTCTGTATCTTCTCCCCAGCTACTAAATGCTGTCCACTCACATGC
ACTGGCCCTGAACCACACTTCAACCGTAAGACCCTGATGGTGTATTTCAAAGCCCTCAAGGGAACCAAGGGGCTG
TACAGCATTTTCAAAGCTGCCAGTGTACTTTAATGGACTGCCCTTTGTAACCTATGCCTTGCCTTCAACAAATGT
GCAATTTATCCTTTGCCCCAGCCCTAAAATGACCCTTCTTAAAGATAACTGTTGCTCAATTTCAATTTATATCCACC
TTAAAGTGATCATCTTTGTGCGCCTTTAGTTTCAACCAAAAAGATAGTTTTGGGGCCTCAGAGGACTCATGTCCAT
CATCGTCCATCAGGTGGCAGGACGCCTTAGGTGGGAGAGAAGGCAGATGATGATAAAGGACCCTGCTCAAGAGAA

[0364]

AATAAAAAACACAATGTGAGGTCTCTCTTTAGAGCTGCAAAAGTCCAATTTCAGTGCCCCCTAGCCACATAAGATACTG
 AGCTCTTAAAATGCGGCTAGTACTAATTGAGATGGGCACTGAGTATAACACACATGCCAGGGTTTGAATACTTAGAA
 CCAAAAAGGAAGTAAATGCTCATTATTGTCATGTTAAAATTATGGTTTTATTATAGTTGATTAAATAAAAATATATAA
 TTAATTTGACTTCATTTTGCTTTTAAAAATGTGGCTATGAAAAATTTCAAATATATATGTGTGTGATTACATATGT
 GTGTTTTACATATGTAACGTATGTTACATGTGAAATGATTGTTACATGTGACATGTAACACCGTTACCTAACAC
 GTGCATATGTATGCAACACATATGTAACGTGTTACATATAACACGTTACATATGTATTGTTACATGTGTGCTTGC
 ATTACACACATGCATAAATATGAAATACATGTAATTTCAAATACATGTGTATATTTGAAAAATACAAATACGTA
 TTTTGTATTTTTTGCTTTACAAAGTCAAATTTACCCTATTTAATAAAGCATCATGAGTTTTTTATAACTAGTAAACT
 TTGAGACTTTTGTAGGAGAATAAATAATGCTTATTATAAAAACTGATTGGAAAAGTGAGCTGGAGCAGGGAGCGGAG
 GAAAAAGGACTAGAGATCACCTTTCTTCCCAGCTCCGCTCCTCTCCCAACCTTTTTCTTTCCATTCTCTCATCCCA
 ATTCAAAAGTGCAGAGTTCACAGTTGGTGTGCTGATTTAGAAAACAGATATATAAACAGCCTTAAATTTTTCTCCAGG
 CTTTTACAATGAAAAGAAAGTTCAATATCAAAGTAAACAATAAATCTGTGGAAAGGTATAGGGGGCTATGTTTTGGA
 GGTAGAAACTATAGGTGCTCCTGGCCAAGCATGGTGGTTCAAAGCTGTAATCCAGCACATTTGGGAAGCTGGGGCGA
 GAGTATTGCTTGAGCCAGAAAGTTGAGTCTAGCCTGGCCTACAGGGTGAACCTCCACCTCTACTAAAAATACACAC
 ACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAAAAGCCTTGCCTGGTGGCGCTTGCTGATAGTCCAG
 CTACTCAGGAGGCTGAGGCGGGAAGATTGCTTGAACCTGGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATAGCACCCTG
 CACTCCGACCTGGGTGACAGAGTAAGACTGTCTCAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAGATATAGGCACCTCCTTATATG
 CAGCTGCTCACACCCCTCCTCCTTACACCCCTCCCCCTTACACCCCTCCCCCTTCCCCAAAATTTGCAAGGGGAA
 AAAATGTGTGTAATTTGGCAGTATTTAGTGGCGTGCAACCGTGAGTCATCAGACTGCACATCCTCACTTCTGCTAGTGG
 CTCAGTACCCAACAGCACTCAGTGAATAAATACTCATTCAAAGGTGAAAACAAGTGAGTTTTGGCCACCAGGGAGTG
 TTCAAACCTGTCAGTGTGAAGCAAAATGTGGAGGGTGTCTGTAGTTTGTTCAGGTTGATATTTGTGGTCCAACCCC
 TAGCTGAACTACTAATTATTAATATCTGTCTTGATGGTGCCTCAGGAGAAAGCTTCTCAAAGGGAATCAATGTTCAA
 ATTAGTAGGATCTTTGGCCATGGAAAGTTATTGAATTTAGCCAATACTTGCTACTCTTTCATTTATAGTGTGAGA
 ATGCAGTGAATGAACCTGACTCTCAGTCTGCTGACTTGCCTTCTCATCGCATTACAATAAGCAGCTCAATACGT
 ATACACATTTTCATATTTCTAAAGTTTACTTTTATTTCTTATTGTACATCGCTGTGCTGTGATGGAAAGAGAAAAGGA
 AAAACACTATTGATTGCAAAAAGTGTATCTTTGGTGGCTTAGATTTTTTTTGTATGATATGTAACGTCTTGCATA
 CCTAAGGCAACACGAAGCTAAATAGATTTGCATATAGCATGTATTTTTCCAATTAATGTTAATTTTGTTCAGAG
 TATACTGGGGACATTTGAATAATGGAGAAAAGTACAAAGAAAATTCATAATCTACCACCTATCAGCACAGTGAAA
 TTTTATGAAGAAACATAATTTTCATGTAAATCATAGTGAACCTCACGGTAGGTTTTATTTAATACAGTAATGGAGAG
 CTGGTAGGAAGACAAAAGTGGTTCAAAGAGAATAACAAGAAACAATGCTTCTATAATGATGTAATTTTTAAAAAG
 TATCTGGAATAAGATTAGTGAATAAGATACTAAACTCGTTGATACCCTACAGCCTTTGGGGTTATATCTCTACTG
 GGTAAAAAGTCAATTTACATCATATCAGTTTTCTAAAATTTGCATTGAACTTCATAGCGTTGTAACATGTGTGGGCC
 AAATTAATAGTAAACAGTAAGAGTTGCTTTACTCTGAAAATATTGAAGCTCTTGTGAGGGTGTGAGGAGTTTGTAG
 AAAACAACGCTACCATTATTTGAAACACACACGATCATTTTTGTTTTACTTCTAAGTTTTGGATAATTTTTCTTA
 AATTACTTATTATCTTATCCATTTCTTAATTTCTTAACTTTTAAATGTTTCTCCTAGGCACCTTTTATTGATT
 TTGGAATATAGTTGATATGTGCTGAATTTTATCATCCAGTTTTAATCTACTGAAAATCTAAAAGATGTTTATCATCA
 ACTACTATATTTCAAATGCATACATCCCTTTTCATGCTAAAAGAACTGTATGGGAAACACAGCTCTGACATTTTCAGG
 ACCTGGTATCATTAAAAGTCTTGACACTGTTAAAATTAACAACGCCTTTTTTAAAATCAAAGGATACAAAAGGGCT
 GTGTTGGTCAGAGGATACAAAATTTAGTTAGATAGGAGACATAAGTTCATGAGATCTTTTGTACGACATAGTGACT
 ATAATTAATAATAATATGTTTTCGAAAATTAATAAGAGAGTCGATTTTAAAGTGTCTCACCGCAAAAAATAGTATG
 TGAGGTAATGCATATGTTAATTAGCTCATTTAGCTAGTCCACATTTTCAATAACAATGTGTTGATAAATACGTGAT
 ATATACAATTTATTTTCCAATTTCAATAAGTAAAATAAATGTAATTTTGAATAAATAAATGTTGAAGAAC
 ATCCACTTTTCATATGAAACCATGAGATATTTCTGTAAAAGATTAAATGTCCAATAAATTTTGTATGTTAACAGA
 AACAAAATGTTAATATTTAATAACATATTTGCATGCTATTGACCCCTGAAGTTCAGTCTGGGCTAAGTGAACC
 AACTATATCTTAAGTCAAAAATGCTGAAATTTCTCCCAAAATCCAAAGCTCATGAAAACATAAACAGAAAATTTCC
 AAATAATTTACAGGAAAATAAGACACACTATTTGATCTGATCAAACAACGGGATGATTATGGTTAATAATGAGTT
 ACTTGTACATTTAAAATAACTAAAGGAGTGTGATTGGATTGTTTGAACACAAAAGGAGAAATGCTTGAAGGGATGG
 ATACCCGTTCTCCATGATGTGATTATTACCATTGCCTGCCTGTGTCAAAACATCTCATGTACCCTACAAATATAT
 ACTCTACGATGTACCCACAAAAATTAATAAAAAAGAGAGGGACCCGAAGATAAGCTAATATTTAAGCTACATAT
 ACTTATTAAGATAAGCAATACATACCAGAAAGTAATAGCATTAAAACCAGATGTTGGGGGAGGGTTCTAACTTGTTT
 ATTAATAATCAAAGTCACTGTCTTGTTTTTCTTTTGTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTAGATGGAGTCTCG
 CTCTGTACCCCAAGGCTGGAGTACAGTGGCGCATCTTGGCTCACTGCAAGCTTGCCTCCCGGGTTTACGCCATTC
 TCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGTACTACAGGCGCTGGCTACCACGCCCCGCTAATTTTTTTGTATTTTTAGT
 AGAGACGGGGTTTACCAGTGTAGCCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCACCTTGGCCTCCCAA
 AGTGTGGGATACAGGCGTGAGCCACCGTGCCAGGCCACCTGTCTGTTTTATCATGATCCCGAGAGTATATATGT
 ATGTGTACAGCTCATCTAAACCCTTTTTCTTTCAACATGATCAATAGATTGAACATTGGAGATATTTATAAGAAAT
 AATGAAGACAACCTCAATCAGCACATATATATTAATGTGGAATCTATAATGATTGCGAAGCCTGAAGCAAACCTAA
 ATATTCAGTAATAGGTTCTTTTTTCCATGGTATATCCATTTGAATATATAACATAAATGCCTTACATTTGTTTTAA
 CTATTTAAGGTTTATGTTGTTAGTGTGATGAAATGGCTGGCAAAAGTCAGAAACTCAGAAAAGTTTTCAGGCTTATAT
 CTGGAGCCTGGTTTTCTTTTCAAGGTAGAACCCTGTGGAAGTAAAAATTTTTTTTATATCTGGAGCAATAATGT
 AGAAGCTTAAATGTATTATCCAAGTTGTATAAGCCTATATTTCTTTACATTACTGAAAGTGAAGACAGCATTAAT
 GGCTAAATGCCATACCTGGCTATAATTTATATTGTTTAGGACTGGAAAATGAGCCTGAAATGTACATTTTTTTCCAAA
 ATAGTTTATGTAATTTTGAACCTGACAAGTAACCTGATGATTTTCATGGAATACCATCAAATAAATGTGAAGTT
 TTAAGACACAGGAAAATACTCAGAATAAACCCCTAACCACAGGCCAGCAGAAGAACTAGACTTGAGAAAATGAAT

[0366]

TATACATGGGAATTTGTTTATCAGTTGGGTGATTAGGAGAGGTGGCCTAAAGTCCTGTTGTGTTCTAAGAGTCTGT
GATTCTGAGTCTTATTTCCCAACAAGAGAGGTACAGAGCAGAAGATGGGATTGGGAGAAATAGGATAAAAGATACCAG
GAAATCCTAAAGGTAAGAAAAGGAAGGCAGACCTGAAGCTAACTCTATACTTCAGGTGCTTGCCTAGAGCCAGCCCT
ACCTACTTAGAGAATGTTGAAGAGCCAGTAAAAACATCTTTAACACGGATGTAAAACAAAACCTACAAAACCTGAAG
ATTTCGAATGTTCTAACCTACTCGTCAGTTGGGCTTTTTTCACAAATACTTCAGTAAATAGGCATAAAATTTATTTTT
TAATGATAGAAAATATCTCTTAAAGAACTTATAACTGTGGATAAAAAGCACCACCATAAAAATCTTGTGGTGAATAT
ATATATATATATATATATATATATATATATAAAAATTTAAATATGGT TAGCTAGAATATGACGACAATGTTTTATGAA
ACACAGAGACTCTTGACAAAGTCCCATGTATACACTATAAAAATTTAAGTTATCCACTATTCACTCACTAAGCTTATA
CTTAATGAGTGTCTGCTGTGTCACTTATTGCGGAAGGCACAGGCGGTATAGCATTGCACAAAACATATGTGGTCTCT
GATGGAGTTTTTCAGTCTAGTGGTGAAGCAGTGAATGGGTGTACAGATGTTAAATAATTGTACAATAGTTGCGATG
TGTAACGTCAAAGTTCAGAAGATGACAATTGATCTACGGCAATGTTTCTCAATCTCTGACGTTTTGAGCCAAATAC
ATCTTTGTGTGGTGGACTGCCCTGTCCACTATAGGATGTTTGGCATCACAACTGACCTCTGCCATTAGATGCCAA
TAGTACTCTCTTCTTAAATCACAAAATTTGTCCCAGACATTTCCAAATGTCCCTTGGGGAGCAAAATCATCCCTAGTT
GAAAATCACTGGTCTAGGGGGAGGTCTTTATGAGGAAGTAACATCTAAGAAAGCTGGTATGTTTACATATAGCTACA
GTCTATTACACATGTATACATATGTAACAAGCCTGCATGTTGTGCACATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATAAAA
AAAATGTAACAAAACAATACAGTATGATAAGTGCTATGGGACCAAGATGAAAGGGTCTACTGCACAGTTATGAAC
TCATAGTTAGGCTTTTTGGGGTCAAAAATTTGCTGAAGATATTTGCCACCCACGTGACCTTTGGCAGGTGACTTAGCT
TATTCATGCCTCAGTTTTATCCAATGTGAAATGGGGCTGGAAAGTCCCATGTACTTCCTAATAACTTTGCGGAAATA
ATATGTGGTTATATAGGAAAAAATAAATCCTAGAAGTATGCCGTGCTGCGTAGTAAAAGGAAGGAAAGGATAAAA
GAGAAATCTGCATTTTTTCTTCTGTAATGGGGCAGATAGTAAATATTTAAGTTTTGTGGCCCAATAGTCTCTGTC
ACATTTACTTGATTCTGCAGTTGTGGCATTGGAAGCAGCTATGGACAATACTTAAATAGTAGGTGTGCCTGTGCTT
TCAATAAAATTTTATAAATACAAAGTTGCAAAAACAAAGTTGTTTTTTTTTTTTTTGTAGTTTGTCTGACACCCTAGT
AAAGAAGCACCATTGTCAACGTTAAAAATATCAAATTTTTATTTTTCAAAGTTTTCAAATTTGCTTTGCTTGGTCT
AGCTCATGAAATAAGTCAAAGTAGCAAGACCTCCACCTTAAATAATAATAGTAATGATAAACCCTCAAAGGAAAG
AAGAAATATTTTTAAAGAAAGAAAAATTTATGTTAAATAGGATTTATGTGCAGAGAAAACCTAGGAGACTCAATTTTA
AAATCTGTGAAATAATTTAAAAATACTTTATGAATAGATACATAATAGCTTTTTATTCATATTAATGACTATAAATG
CAAATGGAAATATTTTCACTCACACTGATGACAATGTATAAATTAAGGAGGAATAAAAATTTAGTAGCCCTATAGGTGA
AAAGCATAAAAATATACATAAGAAAAAGCAAAAATGACTACGTAGGATGTTTTTAGGATTTAAGATTTATTTGCAT
TAAACTTGCAATACCAGCCAAGTTAACATTTGAATTTAATACAGTTATAATCAGAATGCTTTTTGATGTGTTGGGGG
CAATATAATTTCAAAGGAAATAGGCAATGATGTAATTTAAAGTTTATATAGAAGGAAATTTGTGTGCGTGTATGTGTG
TGATAAATTTGAAACAATTTTATTAATAAGCATAATATGGCAGCAACATACACTCCAGATTTCTACTATAGTTG
AAGTAATTTGTGATCAAAACCACAGTGTGCTGGCATAAGGCTAGAGAAAATGGGTTAGTGGTTTACAAGTGAGAGTCCA
GGAAAACATCCAAATAAGATTGGATATTTTAGTTCTGTGTGGATAGCCTATTTCACTTAATAAATAGTGTCTCGTAA
TTGACTATTCATGTACCTATAAGTTTAACTATAGACCAAAAAACGCCCTACTAGATTAAGGAGCTAACTAGAATA
TAAATTCATATAAACAATAAAGGAAAGTGTAGGACTTTATAAGCTTCATGGGAGACAGATTTTTGGTAAAGTCAGGAA
GCCTGGAAAGACTTAAAACATAAAAATGGCAGACTGAATTAACGTGATAGTTTAAAGCTTCCATAGAGCAAAAATAATC
ATAAACCAGTTTTTAAAAATATATAATGGATTTAGAGAAGTATTTACAAAAATATAGCTAATGGAGGTTAATAAT
AACAAATATGTAAGAAGGATATGAAATGGCATTCTACTATAAAGGTCAAACAATGACCTATAAGCATAATAAATCAT
ATTAATCTCCACTAGTAATAACTACACACATCTACATAATATAGATGTTACGCCTGCATTTGATTTACTTTTATCTGT
CTTTTGGCAGAACTATTTGTCACCAGATAAAAAATCTATATCATTACCAGAAAGGTATATTATATAATGTTTATT
ATGTTGCAGTTGTAAGAAATAACAGCTTTTCAATTTGTTTACAAATCCTATAGAACATTTACTGAAATACATTTAC
ATTTTGTGGCAAACTGGATTTAAATACCGTGTTCGTGCTTTGTTTTATGCGCTTTTCCCATCTTTCTCCAGGAAT
TTGATTTGTCTTCAATGAAAGCTAAAAAGAAAAAATAAATCTGGTTTTGGTTTTAAAAAATAGTTAGGGGTT
AAAAAGTTGTACGTTGTCTTCTGTAAAAATAAAAAACAAGTTTTCTTTGTTTCTTGGAGGCTTTATATTAATGGAT
TTTTAATTCATAGACAGCATATTTGTGATGAAATTTCCCATGAGCTTCACATTTGTTTCAATAGCAGAACTAACT
TGGTTGCAGTTACTGCCCTTCTGAGAACAGTGTCTGGAATAATTTGACATACATATGTATCTTTTTTAAACAT
GTGTTAATCTTTTATAAAGAAAGTTTTCCAGCTGTGTCACTGTGACTCCAATTTCTGGGGGGACAGGGATATG
AGATGTTGGAAGGGAATGGCTTGAAGAAAATAAGTGAACAAAGCAGTAATGCTTTCTGTGGTAGAAATGTATTTCAGT
GACCTGAATGACCTTCTACTCTTGTCCCTCATTTTTCCCAAGATAGGCTGGGCAATTAATAAATGACAT
TTGCAGTGGGCTCTTCTGTAAAAGATGCTCAATCAGAAAATGATTTATTTAGAAAAAGAGATGATATAAACAATATAT
ATCCCTGTCTCGGAAGTGTGAAGGTTGAAAAGCAAGGAGATGATCTTCAAAGTGTCTAAAATATGATTTGTAACA
TCGTTTTATGAAAGTGTTCAGATTAATTTTTTCTTGGATGGCCCTTATGCTTTGGTCAGTTGATGCTAAAATCT
GAACCTCTTTATTTTTAAAAAATCTTTAATTTTAAAAAGGAAGTTCACGGTGTCTTAATCTTTTTTAGATAGT
CATTAAATGTAAGAGTCAATCTGAGAACCACATCTGCTGATATGTTCCGTTAAATTACAAGTTCTATGTGTA
TTGCTTTGCTTTTCATACAATGAATCTTCTTACTCTTCTCCCACTGCCAGAAATGCCCCACTCAACGTTTATA
AAAGGTCCATTTTCAATCGCTATATTTATTTTCAAGAGCAGAGATATCATATATCAAATTTTAGTTACTTTCCAATA
TCAAGCTAATAACTCACACAAATAAATCAAACCTACAGCAAAACAGCAATCTAGCATTCAACAAAACCTCCCCAATGC
ACATATTTCAAGCTGTAGATATGTATCATCCACCATGCTGAAATAATGTACATGTTCAAATCAAATGGAAAAC TAGA
ATCAAAATGTTGATTACTTCTTATCAGGGCATTTTATATATTTAAGAAAAATACAAAATTAATCATTTCAGGAA
GCAATCCTTCTGGCTAAGATTTTTTAGCATAATGCTTAAAGTTAATGTTGATCTTTATCTATAAATCAAAGGTG
GACTAAAATGCAGAAATCAATCAGGTAGTCCATTTGTCATCAGTGAATATATAAAGCAATAAAGCAGGATFACA
TTTTCTAACAAAATTTGAATACAGTGTGAAAAGTGCAGGACAAAATGCATTAAGAAAAGATGGACTGAAATGGATA
GAGTAGAATATATGCATCTATAAACAACAGTCAATATAAATACACTCATTTTTTTTTCTTACGAGTGTGAGATTAATG
GAAGAAAACAACAATAAACAACCAAGTGTGATGTGTGAGATTTACCTTTAATTAATAAATATTACTTCAG

[0367]

AGGGGAATTTCTTTCTGGGTTAGCTCAATCATGTCAGATCTTGTTCATTTAAAAGGTCAGTTTACTTGCCTCTCG
 AGGTTTTTGTGGGAAAAAGAAAAGAAAATAGATTTTCATTGGTATCCTGGGTAGAATTAATGTTTATCATTTCAT
 TTTTAAGATCTCCGAGAGGCAGAAAAAGGGAACTGTGCAACCTTTTGTCTTCTGGATCTCAAATGAAGGGATA
 CATTCTGCTACATGAAAATGTGGAATTAAGACCATGATGCAACATGATAAACACACAAAATTTGGGGGTGCTCTGTG
 CTATACATTATTGAATTTTCCATGCTATACACTTTTGGATGTGTCTGTGCTATTTATTTCAGTTTTTTTAAATAAA
 AGTTTTTGTAGACTAAATGCCCCTCTACTTTGCATCGTTTTTGAACAAAGGATTTTCAAGACTGATAAGCTCAAA
 TGTATCATTATTGTATTCAAGTAGCATTCAAATTTTCTTTAGAAAGTATAATTTGTAGATATTTAACACAGAAAAC
 TTGCAACACTGCTCATGATAGGCCTTATTATATATTTTTTGAAGACTATATGGATAATGATTCTAACTTTGACTT
 TTCTGTTTTGCCTTCACTTTAGAATTAAGCAGAGAATCAAATCCATATTCCTGGGGCGATGCTTGGACAACAGTA
 TCTCTTTAAAGATCTTTGTGTGAGTCGAAGGTGCAGCCAGACTGGGAGTTATTGTGAAGAAACAGATTCAGGAAGGT
 TGAGAACTTGCCTAAGGCTAATCAGATAGTTACTGGCAATGTTGTTTTCTAAATCACTGTTTGGCTCCCTCATTCAA
 TGAATCTACACTATGTGGACTGCCTCTTGTCTCTGCATCTTTTGTGCTGAAATAAATGAACTCAAAGCCTAGAA
 GGTAGAAAAGAGGGAGTTCAAGATTATATTCAGGCACAAATACCAATAAGGCTATTGCCCCAGAACTGCAACTTCT
 CTTGGTTTAAACAGATAACTATTTAGCTGTGAGGTACAACCTGAGGAAAGTGGACACACAAGTTATCAGGAGATTCTGAT
 GTGCCAGTTTATATTTCTGTGTCAGGTAATGATTGAAAATTTCTTAAACAGCTGTCTCACAGTGGAGTAACTTG
 GGAGTACATGAAGGCATTCGAAGGAGTAGGCACAGATAGTTTTAAGGGAATTTATTTCTAGATCTTCTACTTTATTT
 TGTACTCTTCTGAAAACCTGAATTCCTGAAAAAAGACATCTGTAGTCAAGACCTCAGGCT
 GTTTCTCTTTCTAACCCTTGCCTTTTCTAACCCTTCTCCCAATTAAGAAAAAGCCTTATATTTTCATCCAAC
 TCTGATCTTACTAAGGCTTCAAACAAAAGAACATGAAATGACTTTTCATGACAGGGCAACATAGCTTTTTCAGAAAG
 AGTGGTTGCTAACTCTTTGCTTTCAACTGAACCCGAAGAGAAGACCTGATAAGTTGTGACCCGATAGATCATTAAAA
 ATACGTTTTGGTAAGCAATCATCATGACTTTTAGCATATGCCATAGCAGGAGCACAATGATTAAGCAATGCTACT
 ATAATACAAATTCCTTCCGTTTTCTTCTACTCACCTATTTGAATAAGATTTTTCATCATTTACATCTATACAGACAAA
 AATTAGGGATAGAATTGATGCTGAAGCCTTTCCAAATGTAGAATTAATTTATATCTTCTGAAAGGTGTATAAATGT
 TAAATCCCATCCATCTTATTAAGAGATGTATTTCAATAAAATTTATTTTTATGTTTATCAAATTTTATAATATA
 CATATATTGTTTTGGTCAATTGCACGTTAATAATTTGTAACAATACCTCAATTGAAAAGGTTTTGTTTTTACATTTAG
 GACTTACAGTAACAGAAAAAAACACTCATTGTGTATACATACTGTTTAAAGAAAAGTATACTAGGTGATCAATAAGA
 TTTTTTCAGGCATAAACATATATCTTAGTTTTAAGATATCGATAATTACAATGCCCTCAAATTATATTATTTTCAG
 TCATTTAAGAATGAAAAGTACATTTGCAATGCGGATTTTAAATCTGCAAGGGTTGACTCATTTTTCAAGAGCTTTT
 TAGGGGATACAGAAGCAAGAATGTTTGGAGTTCCTGTAGTATCTTTAAGAGAAGGTATTTGTTGGTAGTTCTTA
 GCAATTCCAACAGCCTGATGCTACTTAAAGATAAGTAGTAATTTTAAATAATGCTTCTGATAAAAAACATTCA
 TGCACACTCAGTTTTAAAGATATTTAAACATTTGTAGTTGTAGTTTGGAACTCATGATACAAAGTACAGTCTGTAA
 ATGAAGCTCTTAGTTTTGCAAAATACAGAGATAAGCTATTAATAATGCAGAAATGAAATGCCCCTGATATATGCATAA
 ATTAGTGCATCTCCATCTTGTGCTAGTAGTATTTTTAGATTCTCTCTATGTATACATACATATATATATATATA
 TATTTATATATATATATATATTTGTGTAGCTGTGCATGTGTGATTTGGACTAATGGGTCAAAGGACAGTACTAACC
 CAATTCATAAATAAGAAAACATAATTTGAGAATTAGCTTTATGGTAATGTTTGACTTAAATGAGTAGATCAGA
 GAAGAATAAGGGCTTTCCCTTATTTAAACAAGCTTCAATTTTTTATCCAAACATTTACTTAGCTGATTAAGTCTCAC
 TTGTTTTATTTCTTCAAAGCATTTCATTGAGGTGGTACTGAGTAAACTGAAATATCACACCAGGGAACCTTCAAACCC
 ATCCAAGCTTAAAGGCTTCACTTGTTCACAGTTGGCATTTAGTGAATGTCTAGGCTACTGATAATATTGTGAGTAA
 GTTGGCAGGGATCATAAGAAATGATAAAATACAGTTCTTGAATAATGTTATGGTTTGGAGAAAAGATCTATGTTTGGAA
 ATTAGACTGACTTGGATTCAAACCTCTGGCTGTACCTTTGGGACAAGGTGTTGAGAAAACCTTAGCCTATGTTTTTTT
 CTGCAAAATGATCCTCTTTTCCAGGATTCCTGTAGAGATCAAAGATATGTGAATGTTTAGAAAAAGAAATAGACTTT
 TGATCATGTAAATCCCTTACTTTCCCAATTAGACTGTAAAGACTGGGAAGAAAGCTACACAAAAGATGAAACAA
 ATTATAGCTGACAGACCATAGCAAAAAGATACAGGGCAAACTTAAAGGGGAAAACCTACACATTAATTTATTTAAAC
 CATTAATAGCACTAACTTTTGTGATATTTACAACCAACACCCTCAAATTAAGTAACTGAATAAATGCCTG
 TTTTTTCTGTTTACTGATGTTTTCAATTTGCTTCAATTCATTTATGGAAGATATAAATGTGTAGACACTGTTAGG
 TGCTGAGTGTATAAAAAAATCTTATTAATACAATTTAAACACGCACACACATATATATGTTTATAACAATGTAGCC
 ATGTATGACTGTTTATATGCCTATACATTTCCACAGACCTGGGGGGAGGGGGATGTAGAGTCTTACCAGAACCA
 TAGGAATCTTCTCACATCAACATTTCCCTTTTGAAGTTTGTTCATGAGGCACCATCCAGATAAATACTACCATCTGCAA
 TGTGGCTTGAAGATGTAGATTTTTTTTATTACACATAATAAGGCTGTAAAGTATTTCTGTATTTAGGTAGAGGTA
 TGTAATACAATATGTATATAAATACATATCCAATAAATCTGGTGTAAATAAGGACTAGCTCTATGATAAATAT
 AGTCTAAAGGCTTTTCAATTTGGTGTATAGAAATATGTGAAATATGTTTCCCTGGAGTAGAATATTTCGCATTTCCAG
 CTCTCTGACAGTGAAGAAAAGCTAGAGGGAGAGGTGAACAAGAGAGGGGAGCATAATGGACAAGCTTTGTGGAAG
 CCAAACCACACTTCATATGTCAAATCTGACAGGCCTCCCATTTTAGGTGTGCTGTCAATGAAGCTTTCCAGCTGCAC
 CTTGCCTGTGGCTAGGCTATTTTCAAAGATTAATAATGCGAAACTGGAATAAATGCAACTTAAATCCCAATTTAAA
 TTTCCATTATTTTTGAAAAGTAAAAGATTAAGAATAATGTATAATGCAATTCGGTGAAGAGGTAATTTATAGGAA
 AGGTGGGATGATTTCAAAGTGGGGGATATAGCTTACTGCAGCAGAGAGGAATCTAAGCTATCATCTTTTGAATTTG
 GTCTGGAATATGTTTTACATGGAAAATATACTATATTTTTAGGAATTCCTTGTATATTTACTGTATCCTTTTCT
 GTTAGAATATAAATTCGAATTCCTATTCCTGTAGATCTGCCTCCGATTATATTAGCTCTTCTGAAGTTATCAA
 AAAATAATGAGATATAAATTTCCATATATGTCAAAGCAATTTTATAGTTAAGTAATAAACAATGACCTTTA
 ACCCGTTAATATTCTGGGTTGTTTCAAAAAAATATATTCAGGTAATAATGTCTTTCCACTTAAGCAATTAAGCAATTA
 ATACACAATACTTAACTTTGGTTAATTAATACTACTCCAGACAAAAGGATTTTCTGTTTTCAAGTTATCTTAGC
 AAGCTGAGCAGGAAGCAATGATATATCCAATCAGAATATCCATGGAAGCTCTGCTACAGTTTCAAAAAGTTCTCATC
 AGGCAGCTTTTAAATGCCTACTCTGAAAATGGTCCAGGTTAAAGAACAACAGCTTCTCGTCAGATAGCAGTATTG
 CTTGGCCATGTTTCTTCTAGCACAAAAAGTACCTGCTTCTCTGAGTACCTACATTCTAAGGACTATGGCTTAC

[0368]

AAAAAACAGCATGGGTGGGGCAATTCCAGCACACTGCTACTCTCGAAAACGTATGATGCAGGTGAGAGTAATGT
 TTTTGTGTTGAATCTGCTTTCACCTCGTGGAAAGATGAACTACTTGCAAAGATCTGTACTTTAGCTATTATGAGTAACA
 AAAGACTCCTAAAATATTGCACACATTGTGGGGATGGAGAACCATCATCTGGGATTTGATGGATCCTATGGTTTGG
 CTTTGTGTCCCCACCCAAATCTCATTTTGAATTGTAATCCCCACAATCCCCACATGTCAAGGGAGAGAGACCAGGTG
 GAGGTAAGTGAATCATGGGAGCAATTTCTCCCATGCTGTTCTCTGATAGTGAGTGAGTTCTCACAAGATCTGATTG
 TTTTATAAGGGGCTCTCTGCTTCACTGGGCACCTTCTCTGCCACCTGTGAAGAAGGTGGCTTGCTCCTTCTCAC
 CTTATGCCACATCTAAGAACTGCTGACCCTACGATGTAACCTTCTGTCCATTTTCCCTTTGGAAAGTCTAGGATCT
 TAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTTATAGCAGTATGAAAATGGACTAATAGAGACGTGTCTCTCAGAAGTCACA
 GTGATGCTTGAACGGATCCAGAGCTCCTTCTTCAGGAAGGTCCCACTCATTCTGAAGGGTCTCTCCAAGCCCACCT
 CTCTCTGTAAATGGGAAAGGTTTTACTTTGAGCACTAAAACCTGCCAGAATTCCAATTTTCCCTAACAGTGTGTTAA
 TAAACACCTACTCATTAGTATCCAAACCAGGTCTGTATTTCTCAATTAGAGCTCACCAGGCTTTCATCATAAAGTA
 GAGTTCAAATTTGCTGCAATCCCCTCTATCAAAAACCTAGAAGGAGGTAATATTTCAGAGTAATACTATAACCA
 GATGCCACATCTAAGAACTGCTGACCCTACGATGTAACCTTCTGTCCATTTTCCCTTTGGAAAGTCTAGGATCT
 TTTCTTATACCAGCAAGTTACAAGCCTGGACTACACTAACTTGCTTTCCGCAGAAGAAAACACCATGAGTTCTGTTT
 TCATATTAAGCACTTAGTCTCCATCAGACATCAATCGAGAAAAAATCATTAAAAATCACATTTTATATTTGATGTAT
 ATTTCTCAATAATCCTATGTATTAGTTTCTTACTGCTATGAAGAAATACCCAAGACTGGGTAATTTATAAGT
 AAAAAGAGGCTTAATGGACTCACAGTCTCACATGACTAGGGAGGCCACCAATCATGGTGGAAAGGTGAAGGGGTAGC
 AAAGGCATGGCTTACATGGTGGCAGGCAAGAGCGTGTGCAGGAAAAATGCCCTTTATAAAAACCATCAGATCTCCTGA
 GACTTATTCAGTCCCTAAGGACAGCACAAAGTATTAGCTCCCTCAGCACAGAACCATCCCGTATTCAATTAACCT
 CCCACCAGGTCACTCCCATGACACATGGGGATTATGGGAGCTACAATTCAAGATGAGATTTGGATGGGGACACAGCC
 AAACCATATCATCCTATTTGGATGATCAATATTATCAAGGTATGCTCCCCTGAGGGGGCGTCTTTTACCATTAA
 CTCCAGGACAAAAGTTATTTCTTTGTAAGGACAGTGTATTTCTTATGGTCTATTTTCTCCTAAGATCCAGACA
 CAAAATGGCCATCTATCATTGACTTAACTCCTGAATTTTGCTTAGAGTAACAGATTTAGTGAATCTAAATATTTTC
 TGGCTGTGGAATGTTAATTTATACATGTTCAAGTACCTTTGATTTCATGTGACAGTTTGTGCCAAAACACTCATT
 ATCAGAACTCAGATCATTATGTTGGCTCTTGTGTTTTCGTTACTAAAGGAAGAAAACAGTTTCTCAAAAAGAAAATTC
 TGATACCTAGGAAGACCATTATACCTCACTCTTTTCTTTATCTCATACCACATCCAATATTATAAAAAGAACTTACA
 AAGTAAAAAGAAAGGTGTTCTGTAGATGTAGCGCCTGGCTTGTATGGTAGCTTAAATGAACACAGCTAAAAATATTT
 TATGGCTAGTGTCCAAAACAGTCTGGCACCAGACAAAATAAGAAATATTTAAAAATATATTTTAGAGTTACTTTAAGA
 GGAAGGGAGAGAGAGATGTAGGCAGGAGGAGGAGGAGCAGGAGGAGAGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA
 GAGAGAGAGAGAGAATCTGGGGTTTCTATGGAAGGGCTAAGAATATGTAGAAAACAGTTTACAAAAGAAATATGGTCC
 AAGAATCGTGTGTACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAC
 AGAAGATCTGTCAATTTGTCCCAACATGGATGGACCTGGAGGACCTTATGCTAAATGAAATAAGCCAGACCAAGAAA
 AAAAATATGTATGATCTCACTTATATATGGAATCTTTTTTAAAAAAGGTCAAATATATACAGATAGTGAATTTAA
 CAGTGGTTACCAGGGTCAGGGTAGTTGTGAGGAAATGGGGCAATGTAGGTCATAGGATACAAATGATTAATAATAT
 TAATATATAAAAAGATATAATATACATCATGAGGACTACAGTTAATAATAGTGTGATTCAAGATTTTTGATAAATG
 AATAGATTATAGTGTCTTGGCCACAGAGTAAAAATGGGTAAGTGTGAAATGATAGATATGATAATGTTCTCCACA
 ATGGTAACTATTTTACACTATATATAATAATATCTATGCATCTTACACCATTATGTGGTATCCCTAAATATATACA
 AAAAAATTTATTTTACAAAACATATTTAGGAATGCATATTTCTGATTTTTAACAATAGTTAACCTCATTAAATATATTT
 CACACTATCATTTCTAGTGTACATGAAAAGTAGTTTATTGACATTAGTTGTAAAAAATAAATAAATGGTCTTGAGAC
 TTTTGGGTGAGAGAAATGTTCTGGCCATAAGGTAGTGTCTGCTTGCCCTACTAGATATCTTAACTTCGATTTCTGAA
 CATCCCATCACTTCAGAATCTCTCAATCCTTTCTAACATCCGCAACATTGTTTTCTTTCTGCACTTTCTTATATTGA
 CTGATGGATTTATAATTCATTTCTCTGAAAACCCCTGCAGTTATCATATATCCCTATCCATCTGGCTCTTTATTG
 CCCAAATCTCTACCAAAAATCTGTGCAGCACAGCCCTGAAATATTCTCAAAGCATTATAAATCTGGCTCATCAA
 CTTTTCAACACTCTGTTTTATCATTCCACTATTTTACATCATTTCATTTTCTTTTTACCACAATCACTCATCCAA
 CAAATAAGTATTTAGCTCCCTCAGTAATTAGTATTATTATTATAAATAACTAGATGTGAGCATAACAGAAGTGA
 ACATGACAGACATAATCCAGCAGGGATGTGAGACTTTATGCAAGTAATCAACCATGATGAATCTCATGAGATCTG
 AGAGAGAGAGAGAGAGATTGAGAGAGAGAGAGAAAAGGGGAACCACTGGTGTCCGAGTTAGAAATTTGAATTAGTATC
 TGGGTCAACAAAAGCTTCTGTGAAGAAGTGATATAGACTTGGCCACACAAAACCTACCGTGAAGGTGGTGGAAATTTT
 TCTATGCAGAGTACCACATTTAAAGAGCTAAGCCTGAGAGTGTGAGAGATAAAGGAACGAAAAGAAATGTGACAGCAG
 ATTAGTGTGGAAGAAAGATGTTCAAGAGACCAAGCTAAAGAGGAGATGGGGCTAGAACCCTGGAGGGTCTTCGGGT
 CCTGTTGGGAGTTTTTCTCTGCCAGAAAGGGCTTTGTCACGTGGTGTGTCAGGAAAGAGTCAATGATTAGAGCTTGA
 TTCAGAGACTTCTTTCGCTGAAGTGTGGAGAATGGTTCAGAGAGAAGCAAATCTGAATGGACAAAAGAGGTTATAT
 TGTAATCTGGCAAGAAGCGATGGTGGTCTTACTAAAATAGTTCTAGTGAGAATGTGACAACAAACCTGAGAAAAA
 TACAGGAGACGTAATTGACGGGGTTAGTGTAAAGTTGAACGATTGCAGAGTTGAATTTGAGGAAAGTGTCAATAT
 CATTCCCAGTTTCTGATGTATACACCTCTGGAGATAACACTGCCATTTCTTTTGAATGGGAAAAATAATAAGTGTAT
 CAGTAAGTACGTATTGGATAAAAATAATGAATGGTTAAATGCATAAGGGGAGAGGAAAAGAGTTGCAGAGAAAAGAGAG
 TAAACGTATTTGGATGTGTTAATTTGAGATACCTTTGAAAAATCCAAGTGAGGGGTGGGTAGTCAGAGAAATGA
 ATGTGGATGTGAGGACGAAAGGTGACCGTATGAACTGTATGCTTCTCTAAGCACGTTATACAGCTTCATGTCAC
 AAGTGACTCACTTCATGTCACAAGTGACTCACAAGGTCACTTGTGACAAGCATTGCTGCTGGTCTTCATCCCTAAC
 TCCCTTTCTATACTCAGCTAAAATGTCACCTACAATACTTCTTCTTACTCCACCCTCCCACTTTACTGATATGA
 ATACATTTTAAATAAATGATATAAATAAGCTTAGTTGTAACCTAAATGTTCCCTCAAGTGGTATAAATATCTGATTT
 GTATGTGATCATCAACCAACCATATTAGGAGCACCTTGAAGGTAGAAGATTTAGGTTTATGCTTAAACCCACATCT
 GGACCCTGTGGATTTAACTTTCTACAATGATTGTATTCAATTAATATATTTGGGTGCCCACTATATTTCAAGTAATAT
 CCTGCACACTACGTACAAGGAAGCATAGGTCCTGTGCTCATGAAACTGTAATTTTAGTAAGCAGGGATAGGATAC

[0369]

AAACTGAGAAAGGAAAACAATTTAGAAAAGTGGGAAATATTATGCACAGAATTAATAAAAAAGAGAAAAATCTTGAAA
AAGTCTTCAATACCTCACTTGAAGGTGATTTTGAAGAAGAACTGATGGACAACTAGAGTCAGCCATGTAATGATG
TAGGGGCAAAGCATTCCGGGCACAAGGGACAGCTTATGCAAAGACCTTAAAAATGAACTAGCTTTGTATGTTGGAGA
AGGATAAAGAGAAGTAAAGGTATCTATAAGGTAATTAGGAAGAGGATGAGTTATTAGTCCCTTAGTCTTTGAAGCAC
ATTATCTCATACTTCAATTGAGTTTATTCTTAGTGTCATTCTCTCGGATGCAATATTTGAGATAAAATGTCTTAATGA
ACGTTACCTCCCTCCGTAGTAATGCCTGAGTGTCAAAAAAATTTTTGTTTACATACGTAGCCATCTAATGGAA
ACATAAAATAGGAATCAAAAGTTGAGTTTCATGTACAAAAGGTAAGGACTGTACATGTGGTCATAACAACCTCAAAA
GCACCTGAAGGTAACCTTAAAGGAAGATACAAAGGCTAGGAAATATCTAGGATCCATGAAGACAGACTTACTTAAGG
TCATAGTGTGCCAGAGTTGGTCCCGCGGTGGGTTCTGGTCTCGCTGACTTCAAGAACGAAGCCACGGACCTCT
GCGGTGACTGTTACAGCTCTTAAAGTGGCAGCAACCCAAACAGCGAGCAGCAGCAAGATTTATGTGAAGAGCAAAA
AGAACAAGCTTCCACAACGTGGAAGGGGACCCAAAGCAGGTTGCCGCTGCTGGCTTGGGTGGCCAGCTTTTTATCCC
TTACTGTCCCTCCCATGTTCCATTTCTGTCTATCAGAGTCCCTTTTTCAATCTCCCCACGATGGCTACTTT
TAGAATCCTACTGATTGGTGCATTTTACAGAGCGCTGATTGGTGCCTTTTACAATCCTTTGTAAAGACGGGAAGGTT
CCTGATTGGTGCCTTTTACAATCCTCTTGTAAAGACAGAAAAGTCCCAAGTCCCACTCGACCAGAAAAGTCCAGC
TGGCCTCACCTCTCAATAGCATTAAAGAAATATAGTTTACAGGACATATATGAATCAAACTTACATTTGCCAATTTTA
TTTGTGTGTTATGTGTTTCCAACATGTCTTGTCTTAGGGCCAAATGTTTCCCTAGAGAATAACTATTCCAACATC
TTAGTTGCTGATTTTTATGCAACCTTCAACTCTCCATACTAAAATGTCTCCAGAATAGAAAATAAATCTTTTCAAAA
GTTTCAAAAAGAGGCTCTATATATTTCCCTTAAAAGTACCAGGCAGACATATTTCTAGGTTTCAACATTCGGTGT
TGCAGGAAGTATATCCAAACCATCAAGTTATTTCATGTAACCAAGCACACTTATTGGAGTCTTCTGCTTCTGTT
CTTGTGTGAAATTTGGAAGCTCCTTCCAGGAAAAAATAAATATCTATAGAAGGGGAAAAAAGTAAATTTACTTTGA
AAATAAAATATACGTGAGCAATAGTTTTATTCTGTTTTTAATTTACCATAGCTTCCAAAGACAACATTGTTTTATAG
TAGGGGTAGCAAGTGTCTTCTGTAATGTAAACGTAAAGGGCCAGAGAGTAAATATTTAGGCTTGTGTTCTATAC
TCTGTTGCAACTATTCAACTCTGCTGTAGAAATGTTGAAGCAGTCATAGACAATAGAGAAATGAAGATGTGTCATTG
TGATCCAATAAACTTTATTTACAAAATGGCAATGGGCTAGTTACGGCTTGAGGGCTGCAGTTGCAGACTCTCAC
TTCAGAGCTAACAGTTGTTGTCCAGGAGTCACTGTTTTTGGAAAACCTACAATGAGGTACTATAACACCAAAAAGAGT
TATCCCTTCTTTTTCTCTCTCACTTTTTGAATATGAGAAGAATTAGAAATGTAGTTAATGATAATGTCCAACCAG
TGTAATTACTTGTGTAAGAACACAGCTGGAAGCCTGTTGTCCAGTCTTATTTCTCTCTGTGATCCTCATTTTCAG
AGGTTGAAGTCATAAGTTTGCATGTCTACTTTCTGACAGGGGAATATAATAATGTGGAGTCACTTTTGTGTTGTG
ACTTTGACAATGCTTCACTGACTTACTACCAATTTTCTAATTTTATGAAGACTTTTTGCGGAAATGTAGACTCAG
TCTTCTCTTGTCTACTCTTTCTATAACAATTAACAATGAACATATTTACCTTTTAAACATCTTTTAAAAATTTT
CTATACCTTGAATAATGTGAATACAAAAGTAAATGCTGCATCATGTATATTGCCTTATTCACACATAGCCTCTTATGG
TATATCATATAAAAAATGGAACAATACAGCAACAGGTTGAATGAACAGTAATCAGGTAACAGGAAAAATGAGATGTCTT
TAATATTTCACTTAAAACTCAATTTCTAAAGCATAATATAAATATTTGGAAGTATAGTTAGAAGAAAAATATCT
TTAAAAATTTTAAATGATTAGTCTTATTTATAAGATAATTTTAGGAGGCTGGTTGCGGTGCTCACACCTGTAAT
CCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCAGATCATGAGGTGAGGAAATCGAGACCATCTGGCTAACACGGTGAAC
TCCGCTCTACTAAAAATACAAAAATAGCCGTGCATGGCAGCGCATGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGA
GGCAGGAGAACTCACTTGAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAAGCCGAGATCGCGCCACTGCCTCGAGCCTGGTGA
CAGAGCTAGACTCCGCTCAATAATAATCATAATCATAATAATAATTTTTAGGAAGCATCAGAAAATATAAAGAAAA
AGATTATTTCTTAATGCTTTACTAAAAACACCTCTATGATTTTTCAGTAAAACCTTGATTTCTATGTCATGTGTA
GTGTGATCTGCCTCTCTGGGATACTACTGTACTCATGAGGAGTGATTTTTTCTCCAACGACTCTTTGTACAGTC
AACAGGTCACAGGAATAGTGTACCCTAAAAAGCCACCTGCCACATGCTGCTGAAAATGTAAGTACACACATACAC
ACACACACACACACACACACACACACACACAAAAATCAGGTATCACAAGCTGAAAAATAAATGAGTCCAA
TTTTTTTTTAATTTAGCAGTTAATGTCTTAAAAACAAAATCCTATACTGCAACAAAATACTAGCCAGATCTTATGA
TACCTCCAAACTGTGGTGTATTCCAAGATACCTCTATGATCTTTGATTTGATCCACAGCTTTTTCAGTTATCATGCAA
ATACCTTCAAGTTTTATCTCATTTCTCAGTGCAAACTCATTAAAAATTTTCAGCTGAATTTCAATTTTATAAACATGT
TGTGAATGCTCTTTATATAAGCAAGGTTGTAAGGAAGTGGCCACATAAACAGAAAATGGAATAACATATGGTTTC
TGGCCTTAGTGATCTCATGTGTGAGTTAGGCATATGGGCAAAATCAGAACACTATAGAGTATAAGTCTAAAATGGTA
GTATTTTATAATAGAGGATGAAGAGGGTGTGTGGGATCATAGGTGACAGATAAATCCCCTTGTGGGACTTGAGA
AAGGTTACAGTCTGGAAACATTTAGTTGCTATTGAACACAAAATAAGACTCACTGTTGAGAGAAGGGAGAGGGAG
GGCATTCAATCAAATTAAGATTTCTGTGGCATAATCGGAAACTGATGTTTTTAAAAAGAGTAATGTTTATTACATTC
CTCTACATAAATTTATTTCTATGTAATATGAATGACAAATATTTAACACAAAATGCCTTATAACATTTGAATGAAA
TCCATCATATGACCTGTATCTATTTCCATTTCCCTTTTGTCTATATCATTATGAACAATGACCTGATAAATTTTT
ATAAGACTTTGCTGAATTAGTAAAGGATTATTAAGTTTGAATGAACAAAGCTGACCAATCATTGAGGCAAAATTTGA
CCGTTTTGTTGTGCTTTTCTTATTTCTGAAACCATACAATCCCTGAAATGAATAAGTACATATTTGATAACTTCC
TAAATTAAGGCTCAAAACACTGGTAACTACTGGCTTTTCAATTTGTTCTTCTATTTGTCTAATCCTATCTATTT
CTTTATATGAGCTATGAAAATATTAGATTTATTAAGTTGTCTTTATCTTAATAGAGAAGAATGTTTTTCTATGACA
TTAAGAGGAATTTGATTTTTTCTTTAATGATCTACTTTAATTTTGGTAGAGTAGCATTGATAAGATCAATATTAC
ACATTGTTAAGTATGCATTACATGTTGATAAGATAAATATTACACTTAAAATATGTTTATCAATGTATGAATGATA
AAAACGAATCTGAAATGTATGGGAAAGATCTGAAATAAAGGCTATGTACATTTCAAGGATGTCTACATATGCAAAA
TTATCATAATAATAACTATTGAAATGATTATCTTCACATACTTCTTTATTTTTTCATCTCTAGATGAAATTTGG
TATTGTTTTCTTATAGCTGGAACAAAGCATTACAGAGAATTTCTAGTGTGATTTCAATGAAACTCACTGTTATATG
AGTTCAACAAAGTTTAAATTAGTCCATGACTTAATCATCTTTTATAAATCCTATCACTAGTATTCGGTAAGGACAAA
GTCAATTAAAAATTAGCAACAGAAGCATTAAAAGAAGGATTAATAAATACAAAATAAGGGATGTGATATCTTTACG
TATTGCTGAGATGTTAGTGCTAAGGAAAACTCCCTGTTTATAATGTGAGGTGGGAAAAAGAACTATTATTGT

[0370]

ATATTTCTCCTCTCTAAAACTGCCTATCTGACTGTGTTTTCTGTGTGTCAGCCGTATTAACAGATGTTTAAATTTACT
 CACTTTAGTATATAAGGCATCATAATGTATGAACTATTTCAAAGGCCCTATGATGGCTAATTAATAAAAAATATATT
 AAATATTAGCTGGACAAAATAAAATATGTATTAATTTGGAAAAAGTAGATCAAGGTTTTGCAGATCTTTTCATATC
 AATATATTCATTTGCTGAATAAGCTTTTATTGTTTACCAATATTACTAGTTTTATAGAGATGTAGATATCACCACAG
 TATGACTAATTTTATAGGGACACAGATAGATAGATGTATTTTTATTCCAATCTTATTTTTACATATAACAGGTATAA
 ATATGCGCTTGAAAGGAGTATATCACTTAGGAGTCAGTCAGAAAAAGTAAAGATCTTCTAGTCTAATACAGTGGTTCT
 CAGCCAGGGGTGATTTCTGCTGCACGCTGAGGGATAAAATGGCAATTTCTGGAGACATTTTTGGTTGTGACAAATGCA
 GGAGTGTACTGGTATTCAATTTGGTAGAGACAGAGATATTGGTAGACACTGTACAGGACACAGGAAAGTCTCTTACA
 ACAAAGAATTATTCTGTCCAAAATGTCAGTTGTGGTGAGGTTGGGAAACACTGGTCTGGAAGAAGGAATTTACTATG
 AGGAAC TAGTTACGAAAGTATAGAGACATTTAACAGCTGAACAAGGATAGTGAGATGGCTCAGAGATTAGCAACT
 GTGGCATGAAGCCACTACTACGTTTAGGTAAAAATAAGCTACCATTTATTCTTATAGTAATAATAATAAATATTATT
 ATTATTATTATTGAGATGGAGTTTCGCTCTGTTGCCCGGTTGGAGTACAATGGTACAATCGACTCACTTCAAC
 CTCTGCCCTCCCAGATTTCAAGCGATTTCTCTGCCTCAGCCTCCTGAATAGCTGGGATTACAGGTGTGCACCACCCTC
 CCAGTTAATTTTTTGTATTTTTGGTAGAAAACGGGGTTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCA
 GATGATCCATCCACCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACACCTGGCCCACTCTTTCTTT
 TTTAATATTGAGAAATATAAAAAATATGTCAAAAGTAAACAGGTGTGGTGGAGTTACAGCATGCACATAATGGGATAC
 AGCCCATTTCTAATCTCAGATGGAACTAGAAAAAAAAGAGAAGATCTTGTCAAAGCACAGATTATGTGAAAAAT
 CATTAGAAAAATAGCTTATCACAACTTAAATTAATCTTTAGCTGATCATTTTCTTGTCTATTTTTCTTTT
 AAAATTGAGAAGACAGTGAATTTTTTTCTTTATTGTCTATTATCTTGATGTCAAAAAATAATATGCACATTTAAGT
 GGGAAAAAGATAAGTCGAAATGAAATGAAACAATGCGAGGAAAAAAAATGTCACAACACTCTCAATTAGAAAAAAT
 GACCCCATCTTTCCCAAATAGAAATGACGTAAGTGAAGTAGTGAAGTCTCTTCCATGGCAACTCTAGAGAA
 GGGGTAGATGGCATGGGATTGTGGACAGATGGACACAGAAAGAGCCCTCATTTATGTTATTGTTAAAACCTTTACT
 TCTAGTAATAGTGACACCTCCTTCAGCATTTCTTTATCAATTTGCAATATTTTTTGGATCACCAGCATCACCTTCTA
 TAGTATGTCTAGAAAACCTCCTGTTATGAATTTACACTTCTCAGAGTCAAGACAGAAATGCTGTGAATGGGCGATA
 AATAAAATACCCCTTTTATTGCCCTTGCTTTGCTCTTAAAGAAAGATGCCTGTTGGGGACTATGAGAATGCTTT
 GTGCTTCTGGACCTCAAGGGACAAATCTATAATAAAAAATATGCATAGTGATGAGAAATATATATAATGCAAGTTG
 TAGAGATCAGTTAACTTATCTTGTCTAGGCAATTTTCTAAACAATGATTTCAAATCATTAACTATAATATAGCCC
 ATTCATACCCTCCATTTTGTCAAATCCCTGTCACCTTCAAGGACTTGGCCATCCCATAGGCTGCTCTGCTTTAAT
 AGAGGAAGATGCTGTAACCTTTGGTACCATTGCCAGTTATGAATTTATCCATTAATGAACATTGCATTTAAGGCATA
 GGTTTATCTCCTTCCAGGTATGAACCTGCAGGATCTTACCTGAAGCTTAAAGGAGAATAAAATCCACCTGGGACA
 ATCAAGGACAGATCAACCAATCAGCTCAAAGCAGGTGTAATTAACACAGTTTATTGAGTGACAAGGTAGCTAAAGC
 AGGGATAATAAAAGAAGGGAGTGGGTTGATGTGGACAGACGAACATGGCTTTAGGAAATTTGGTAGGGACTGAAAC
 ATATTTTGTGTAATTTATGTGGGTCTAATAGCTTTTGAACCTGTTTACAAGACCTGTGTAAGTGGTACTGGCATA
 TCGATGATGAGAAAACATCAAGGGAAAATTAATAGTTCAAGGAGGTGACAAAGAAGAGAGGAAACCAATTATTTCA
 CTAGCCGTCAAAAGCAAGAAAATAATCAGCTTGAGCCCTTCGGGGAAAAGATAGGTTAAATATTAAGTAACAGTTT
 TTATTTTCAAGTGTTTTCTTAAAGTTGCTCCCATCTTCCCTGTTTTCTCTGAGGGAATTTAGTTTTTTTTGTTGG
 TTTTTTTTTTTTTTTTTATAACTGTCTTGGTCAGAGCTTGATTTGATGCCAGTCAAATTTTTTTTAAAGAGATTA
 TGAAACTGCTTAAACTCTTCCAAAGGGAAGATGGGTCAATCTTAAACATGTGTTTCAAGAGGAAGAGCATAAGAGCA
 TTATATGGTAAGGCTGAAAGCAGATATCAGCGTTTAGGGCCATGAAGAGGTAGAGCTCACATTGGTAGGATCATTG
 ACTAGAATTCAGAGATCAAAATTTGATGTTAGTCTAGCATTGGGGAGGACTGTAGCTAGTATCTTCACTTAGCT
 TGGGAGCCTAGGAATCAGGTTAGGCATCTTGCACAGGAATGGGCCGATGGGCTAAAATCTCCTTGAGAGAGATGATT
 AATCCAGGACAAAACCAAGCAGTCAAGCAATGAATTAATTAACAGGGTACTTCAATCTCCTCATCTTTGGGCAGCA
 CGGTCTTCAGAGATGGGCGAGGCCCCAGGCTGCAGTTGAGATTTATAAACTAAGGTCAAAAAGATGACAGGCTGAA
 GAAGTCATGCTTATCTGTATAAATCATGTTTTCTTTCTTTTTAATGAAAATGTACATTTAACACATTTTAAAACT
 AAATATTGACCCTAAAATTTCAACCAAAAAATGCTACATAAGTGGTATTTATTTTTGAATTTCCCTCATGCTCCTCC
 CACTGTGGGGACAAGGAGTGGTGGTGAAGAGAGATCTTTTAGCAAACCTGTGAGTAGAGAATTAGAAGGTAATGGG
 AGGAAGGTAAGGAAAAACATCATAGATGGATAGGCTCACAACATTAAGGCCCTTCGTGCCGTGCTTTCATGCTTA
 TTCATCCCTCTCCAGTATGTGAATCAATGTACTTGTAAATATTCATTACCTCACATATTTAGCATTAACCGTGA
 TCAGGGACGTTGTTAGACCGTTGGTTTACGATGATGTGTAATAATCATTTGTAACCTCAGACTAATCGAAAGTGC
 AATATAATAAGATGTAATGTTATGGAACACTAAGTCTGTGCTGAAGACTTATCTCCTTTAATCCTAAAACAATCCTG
 GTGGGTAGTCTCAATGATCATCTCCAAGTACAGTTGAGGAAATTAAGGCTTCAAGAAGTTAAGAACTGGACCAAC
 ATCACAAGGTAGCATCAGAGTGACAGTTTGATTTCAAAGTGTACTTGACTTCAAGGCCACATTTCTTGCAGCTT
 TAATATTGCCCTTCTCAGGTAAATATACCATTAATGTGATACAACCTAAGCATTTGAATTACTTACAACGTGCAG
 AGTAAAACCAGCATTATTTACACTATACTTCAGCTCGTTTATAAGTGAACATTTATTTTGGTACTAACCTATGAA
 ATGTAACCACATTGAATTCCTCTGTTAGGTACAGTTTGGTGATTCCAGGGAATAGAGTATGACTGAATGCACAGGT
 AGGGGTGAAGTGAACCCGGTCAGAAAATTTAGAGAGCATCGAGCAGATCATTAAAGCAGCTGTCTTTCAAATGTGCAG
 AACACAACCTATTTGTAATCTAGGGACTATCTGTATTGATTCTTCCAGGGAAGTTACTTATTTTTATACATATGTG
 GTGTGTTCTGTCCATAATACCATTCTACATGGTAATGCTCAACTTATTATTTAAAAAACTGCTAATAATGAGGTT
 TTTCTTTGTATCACAGAAGCAGCAGGAGCAAGTTTTCTTTTTCTTCCAGTTTTTTTTAAGTACTGCCAAGGAATGT
 GATTTGTGACTGATTTCTTATTAAGCCAATCTGCATGACTGTTCTTCTACTAGCTTTACCTGTTCTACTCAT
 TTATTAATTCATCAAATATTTGTAGAGTACTATTTGTGCCACATACTAATATAGGCATAAGGATAACCAAAAAACA
 GACAAACGCTGTCTTTCAAGGAGCTCATATAGTAATGGGAAGTTAGGAAAGGAGAAAATAAATATGTGGTATTTCA
 AATGGAAGTATTAAGTGTAAAGAAGAAAAGAGAACTAACAAGATAGGGAAGGAGTACAGGAACATGATGTTTTA
 TTTTTTATTTATATATATTTTTTGTAGACAGGGTCTCATTCTGTTGCCCTAAGCTGGTGTGCAGTGACGTGATCATGGC

[0371]

TCACTGCAGCCTTGACCTCCCTGGGCTCAGATGATCTCCACATCAGCCTCCCAAGTAGCCAGGTCTACAGGCATG
 TACCACGATACCCAGCTAACACGTTTTCTTTCTTATAGAGACAGAGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGTTCTTGAA
 CTCCGGGGCTCAAGCAGTCCACCCACATCTACCTCTAAGGTGCTGGAATTACAGGCATGAACCACCATGCCAGCC
 GAAATTGATGTTTTATATATGGCAGTCTGGGCAGACTCTTTGATGTGATATTTGAACAGAAATCTCAAGAGAGGGA
 GTGTATTAGCCCGTTTTTCATACCGCTAGAAAAGAACTGCCCGAGATTGGGTAATTTATAAAGGAAAGAGGTTTTAATTG
 ACTCACAGTTCATATGGCTGGGGAGGCCTCAGGAACTTAAAAATCATGGCAGAAAATGAAGGGGAAGCGAGGCACC
 TTCTTCACAAGGTGGCAGGAAGGAGAAGTACTGAGGAAAGGGGGTACAGGCCCAAGCCAGTCCAAAATCTATCAGGGCA
 GAATTCACCTACTATCATGAGAACAGCATGGGGGAAGCCAACCCCATGATTCAATTACCTCCACATAGCCTCTCCTT
 TGACACCTGGGGATTATGGGGATTATAAGGATTACAATTCAAGATGAGATTTGGGTGGGGACACAAAGCCCAAACAT
 ATCATTTTGTCTCTGGCCCTCCCAAATCTCATGTCCCTTTCACATTTCAAAACCAATCATGCCTTGACAACAGTAC
 TCCAAAGTATTAATTCATTTAGCATTAAACCCAAAAGTCCAAGTCCAAGTCTCATCTGAGACAAGGCAAGTCTGTT
 CTGCCTGTGAGCCTGTAAAATCAAAAGCAAGTTAGTTACTTCTTAGATAAAAATGGAAGCACAGGCACCTGGGTAAATA
 TACCCATTACAAAATGGGAGAAAATTAGCCAAAATGAAGGGGCTACAGGCCCAAGCCAGTCCAAAATCTATCAGGGCA
 GTCAAATCTTACAGCTCTGAAGTTGTCTCCTTTGACTCCATTTCTCACATCCAGGTAACACTGATGCAAGAGGTGGG
 TTCCCATGGTCTTGGTAAGCTCCACCCCTGTGGGTTTGACAGGTAGAGCCCTCTCCTGGCTGCTTTTACAGGCTGG
 CATTGAGTGTCTGCAGCTTTTCCAGGCAGTGGTGAAGCTGTTGATCGCTCTACCATTGTGGGGTCTGGTGGACAG
 TGGCCCTTCTCATAGCTCCGCTAGGCAGTGCACCCAGTGGGGACTCTGTGTTGGGGCTCCAACCCACATTTCCCT
 TCCACACTGTCTAGCCGAGGTTCCATGAGGTCTTCACTTCCAGCAGACTTCTGCCTGGACATCCAGGAGTTT
 CCATACATCCTCTGAAATCTAGGCAGAGTTCCCAAATCTCAATTTCTGAATTTGTGATCCACAGACTCAACACC
 ACGTGGCAGTTGCCAAAGCTTGGGACTTGTCCCTCTGAAGCAATGGTCCGAAGTGTACCTTGGCCCTTTTATCCA
 TGGCTGGAGTGGCTGGGACACAAGGCACCAAGTCTGATGCCGCACACAGTGGTGGGGTTGGGGGGGGGACCTGGTC
 CACGAAACCATTTTTGCTCTAGACCTCTGGGTCTGTGATGGGAGGAGCCGCAATGAAGGTCTCTGACTTGCCTG
 GAGACATTTCCCATTTGCTTGCCTATTAACATTGGGCTCCTTGTAAATATGCAAAATTTCTACAGCCAGCCTCTC
 CAGAAAATGGGTTTTCTTTCTACTGCATTGTCAAGTTGCAAAATTTTCAAATTTTATGCTCTGTGACCTTTGA
 ATGCTTTGCTGCTTGAATTTCTTCTGTGATGACTTCCAACTTAAATCATCTCTCAAGTTCAAAGTTCAAAGTCTCAG
 GTCAGGGTCAAATGATGCCAGTCTCTTTGTTAGTATAGCAAGAATGACCTTTACTCCAGTTACCAATAAGTTCTT
 CATCTCCATCTGAGACCACCTCTGCCTGGACTTCAGTGTTCGTATCACTATCAGCATTTTGGTCAAACCATTCAC
 AAGTCTCTAGGAAGTTCCAAACTTTTCCACATTTTCTGTCTTCTCTGAGCCTCCTAACTGTTCCAACCCCTGCCT
 ATTACCCAGTTCTAAAGTTGCTTCCACATTTTCAAGTATCTTTATAGCAGTACCTCACTACCTCAGTACCCTGGTC
 TTAACCTCTGCGCTCAAGCGATCTGCTTGCCTCCACCCTAAAGTGTGAAATTACAGACATGGTCCATTGTGCCGA
 GCCAAAATGATATTTTATGATGACACTCTGGGCAGACTCTATGAGGTGACATTTGAACAGAAAATCTCAAGGAAG
 GGGAGAAAATATCCATTTACATATTTGGGGAAAGAGCATTCCAGGTAGAAGAAACAGAAAATCCGTAGTCTTGAGGA
 ATGCCGTGATATGCAGTATTTTCAAATTTGTTATTTGAAATACATATACACTTACAGGAAGTTGCAAAAGTATT
 AAGAAAGATCATGATACCCCTTCACTCATCTTCAGCTAATGGTTACATCTTACATAATATATGTAATATCAAGCC
 AGGAAACCCAGGAAATGATGTTGATACAATCTATGCTTTATTCAGATCTCACATCTTACATAGCTATGCACAATATA
 AAAACCCAGGAAATGATATTAACACAATCTATGCCTTATTCAGATCTCACCAGCTTTTACATGCACTTATCTGTGTC
 TGTCAATCTATGCAATTTTATACCATGTTTAGAGTCATATAACAACACTACCCTATTTTATGATACATGGTGAATAG
 TTCCAGCGTCACAAAGGAACTATCTCAAGCCACCCTTAAATTTGTCACACCCATCCAATCTCCCATTTCTACTTCTGA
 ATCACTAGCAACCCCTAATCTGTTTCTCCATCTCTATGATTTTGTCTTTTCAAGGGAGTTTCTAAGTAAACTCATT
 GGGGAAAGAAAGGAGATGAATTGTTCTAGCCACGGAGTGGAGAACAGAGAGTAAGAGTACCTATTGAAGCAGAGGGA
 GTCATTGCAATAATTCAAATGAGAAAATATGGTGATTTAAACCAGGAAGCTTTCAGTGAANAACATGAGAGGTACA
 TGGATTTGGGTTTTTGGAAAGGTAGCATTACCAGTTTGTGATGAATGGGGTATGGGGTGGGAAAGAAAGAGAA
 GAGCCACGGATGAGTCCAAGGTGGATAAGGTGAATGAAATGAGAAAATGGTAGAAGGATGAGTTAGATGGTAGAG
 GGGTAAAGGTGGAAGCAATAATTTGTTTGGAAATGTTAGGTTTGAATCTTGTAGACATCCAGTAAAGTACACA
 AAGAGTGCAGTTGGATGAAAGTATGGGATTCAGGGAAGAAGTATGTCTAGAGATGCAGATTTGAGAGTCACTGTG
 TGGAGGTATATTCAAATTCAAAGTCCCTTGGAAATGAATGGCTATTCAAGCAGGGTCTTCATAAAAATGCTTGTGTC
 ATGCTGTAAATCCAGCACTTTGGGAGTCTGAGGTGGGTGGAACACTTGAGGTGAGGAGTTTGGAGCAGCCTGATC
 AACTTGGTGAACCCCTCTCTACTAAAAATACAAAAAAGTTAGCTGGGCGTTTGTGGCAGATGCCGTGTAAT
 TCCAGGTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGAGCCAAAGATTGTGCCATTGCAATCCAGCCTGGGCAACAGAG
 CAAAATCCGCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCTTGTGCTTCAAATTCATGTGAGTCTGTAAAATTA
 TCTGGGAAGGCAGTACAAAACCTGCTACTTTGACTACGATGTTTCTGGTGACCCATCTTCATTGATCAGTATGAAA
 AGGCATGTCTTGAAAATCTCTGAGAGTCTTTGATACAGCAAGAACATAAGGATAAATCATTCTCTATGTTTATGG
 TTGTAGAGGATCTTGAATGTTAATGGCAGAATAGCCAGATCACACTCTGGCAGTCTGTGATGAGAGGCTGAGGGAT
 GTTACTGATTCACCCCGAGAAATATTTACTACTAAGGGGACAGGGCAAGGGGATAACAAGACTTACCCTGAGCTG
 TAGCGCTCCCTCCTTCCCTATCCTGCTTTTCACTTCTCACATTTGTTTCTTCTTTTCTTTTATATACTTTAA
 GTTCTGGGATACACGTGCAGAATGTACAGGTTTGTACATAGGTATACATTTGCCACGGTGGTTTGTGTCACCCATC
 AACCCGTCATCTAGGTTTTAAGCCCCACATGCATTAGGTATTTGTCTAATGCTTCCCTCACCTTTCCCTGTGTC
 CACATTGTTTTCTTTCTTTTGAAGCCTCTCATTCACTAGGTTTCAATCTGCCTTGCTAGTGTCTAACTCTAAGG
 CCTAGGCAAGTTATTTACCGAAGTTAGCCTCAGTGTCTCATCTGCAAAAATGGATAGTTTTATGATATCTTCAGCC
 CTTAAAGTCAATGGTCTGACAGCTAGGGTGTACTTCTTGGATATCAGTCACTCAAGCAAGCCCTCTTTT
 TGGACTTCTTTTCCACACTTCCATACCTTAGAGAAACATAATACACATCCTCTTTACTCAGGGCTTATTCTTTAT
 AACAGGCTTCCATAATCAATTAACCTCAACTTTTCAAAAATATTAGTACTACTGTGATGTAATAAATTTGCATTTT
 ATAGGGGTCTTAGTAACCCAGAAGGGAGTGGGGAAAATTAATATATATTGAGAGTTTATTAAGTCTAGGTACTGTA
 AATATTTCTTGTATTTAATCCTCCGAGTAATTTCAACAAAGATATTATCATTGCTATTATGTAATAAAGAAC

AAAGTAGAAAAGAACCCACGGTCTTGTATAAGCTCCCCTAGTTGGTGGGTATTGAAGGGAGTATTTCAATCTTTGGT
AGCTTCTGAGTTTTTTGTCTCTCAGGGAATCTGCCAGATGTCCAGGGCACCTGCCAAACCCTATGAGGCTATAAGAA
AACCATTAAGGGTCTTAGATTACCCAGCTTTTTGGGAGTTAGAATCTGAATGAAATTTAGTGTCTGCAGCTACA
AAGGAATTGAGTTAGGGAAGTGATGACTTTATCTTTAGCTACATTTGGTTATTTTCCTTATAAATAATCCTGGCTGGT
AGATTAGAGCCAGCCGAGTAACCCAGAATCGCTAAAAATAGAAGTGCAGGCTCATTGCCCGCTGCTTTCATATGT
TTGCATATAGGAAGCAAGAATAAAACAAGCATAAAATAGGCTAACTAGCTTGTGAGAGCTTTCACACCAAGTCTTT
GTGAGTTCCAATAAGCACTGACTATTTATTAAGACAGAGACTCCACATAAGTAGGAATTTATGTTTTCTTTT
CAGTCACCAAAGGACAATCCTCTGCATAGGTTAGCAAAAAATGGTACTGATCTATAATCTCTAATATTAAGTTTA
GATTTGGCAAGCTGTACATCTTATGTTGTTCAATTAACAAAAACAATATTGATTGGTATCTTGTACTATAACTTGTA
CTGTGGGTCAAATTTCCAATACAGCAAATACCATTGCAATAACAATTTCTACAAAACCTACATCAAAAAACCTTTCATG
TTTGAGCCAACAGCCTGATAGTGTAAAGGACTTTGAGTACAGTATGCTAGAAGATTCTTAACAGTTATTTGTCCTGG
ACAACAAGGTTGACTCCATTAAAAAATAGCCATCAGTGTGGGATTTTCCAAATCAAGCTTTTGGAAAAGTCAA
ATGAAAGTTTGAAGCAGGTGGGGCATGGTGGTTCATGCTGTAATCTCAGCACCTTTGGGATGCTGAGGCAGGCGGA
TCACCTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACGTGGTAAAAACCCCTCTCTACTAAAAATACAAAAATTA
GCTGGCTTTTGTGGTGCATGCTTGTAAATCCAGCTACTCAGGAGCCTGAGGCACGAGAATCACTTGAACCTGGGAGG
CAGAGGTGACAGTGCAGCCGGGATCATGCCACTGCCTCCAGCCACATGACAGAGTGAGACCCTGTCTTCAAAAAAG
CAAAAAACAAACAGCAAAACAAAAAACAACCAAAAGTTGGAATGCAATAAATGTTCAATGAATGAATACTGAA
TAGGGAGTTTCAGCTAATCCACTCAAAATAGTGTGAATTTCCAGCTCTAAGGTCAATGCTTGGCATATATATCTCTG
AAGGAATGAATGGACACAGAGTAATTTTTTTCTAAAAATGCAAAATCAATTTAGTCACTTCCCTTCTTAAAACTCT
CAGTAGCTTCCCGTAGCCTCCAGCATATTTTTTGAATAGTGTCTCTCAAACCTTTGATGTGCATCAGAATCACCTGG
GGATTTCTTAATTAAGTGTGATTCAGTAGGCTGTTGGGATTTGTCTGAGATTCTGCATTTCTAGCAAGTGTCTC
AGGGTTATAGCAATGATTTTGGCCTGCAGACCATACTTTGGGTAGCAAAGACATAAGCCACTTAACTTGACATAAAA
GACTGTTTAGACCCTTAGTTTTCTCTCTCGCTCTTTCCCAATTTTGGACTTTTGTCTCCGGTTCATGTTTTTCCCTGAA
AATACCGTGATCTTACATTTGCTGTCTGGATGCTGAATTTCCCTAATTTCCCTGAGCTTCCATGTAGTTTTAGGTTTGA
CATCACAAACCACAAAAGATTTCCCTTCTCCCTTAATCTTGGTAAATGTAATGTAATGTAATGTAATGTAATGTA
AGCATTGAGGACATAAAACTTATCAAATATTTTTATCACAATCAATGATGGCACCAGTGATAACATCCAAATGCCTGG
GTGAGTAAATAAGAGGAGAATAGGGGACTTGTGTAAACTAAGTTGACAGAGAAAAATGTACTGATTATAAATTA
ATTGGATGTTTATTTGTATGACAAAAAGGAGCTAGAGTCTTTAATCCACCCTTGGCACCAGTGTATCTCTCT
TGTAACATACGTTTGATTCCCATGTCTATTTCTCCATATGGGAAATTTAGCTCCCTAAACATCCCAATACAACC
TGTTGATAAGACAAAGTTAAATTTATGCTTACTATGGTAAGAAAGACCACAGCCTGGACAAAGCTTTGGTAGTATT
TCATAAGGAGAAAAGGTGAGGTTGGATTTTATTGGGAGTATGAAGCTTGGTTTAAAGATTGGTCTTTCATGTGGGGC
ACAATTAGGATTGGGTAAGGATCATGGTATTACAACCTTAGTTTTGGTGGAAACAGCACAGTGAAGATTTCTAGCCAAG
AGGCTCAGAGACTATTAAGGTGTGAACCTTATTGATGTTTTTGTGAAGAGTTGATGGGAGTTGGGGAAAGTTACT
TTAGTGACAGTCAAATATTTGCCCTGGCCAAGAGTTATCTGTAATAGGAAAGTTATGCTAATGAAGACAATGGAAA
GGTAAACCATGTTAATGTCGACAGCCAGCTATGTGAGCATAAGGGGTAGGTAGCTTTGGTCTCCATGTCCAAACTG
TTTGTAGTGGTAAGTGATCTTCAATCTCACATAGATTGAAAGCTTCTGAGGACAGGGCAATGTCTTTGTAACCTTT
AAAATATCTATGTCTGCACATCACCTGCCGTAGACAAGCATCTAGTAATTGACGGTTGGGTAGATACTAGGGGAAA
ACATGCACCAAATAAAAAATGGCAATAGGACACAATTTCACTATCATTTGGAAGAATAACAGTGTTTTCCACTGATAT
TTGCTACACACAGTGGGGTCCACAGAGCAGCAGTACCCTTTGGGAGCTTATTGGAAATGGAGACTCTCAGGCACCAC
CGCAGGTCCAATGAATTAAACTCTGCTTTTTTTAAGGTCAATTTGATTTCAATATATTTTTTTCTTTTTTCTTTAC
TTTTCGATGCATTTTTCTTTATTTGTTTTTGGATGGGGTCTTGTCTATTTTGGCCGAGTCTGGTCAAAAACCTCTGAGC
TCAAATGATCCTCCACCTCAGCCTCCTAAGTAGCTGGGATCACAGATGTGAGCCACCACACTGGCTTGTATCACA
TTAAATTTGAGGAGCAGTGTCTTAAATATCTATTCCATTTCACTTGTGATGAGGATTTAATTTCCACTTATGG
ATGTGGAAAGTTGAAGCCAGAAAGTTAAATGACTTGTACAAGGTCAAAACAGCTTACAGGTAGTTGAGCCAAGAGGCT
CTCAAGTCTTCTGCCCTCCAAAACCCCTGTTCCAGTGTCTGCCCTACAATGGAATAAAATATACTAATCCCAGAGGGA
CAAATATGCTAAAAATCTCAATATATACACTTTGGAAGGTGCAGGTGCATTATCTTTCAATTTCAATTTCTCTTT
AAGTTTTCTGATGCATAAAAAATGAACAGCAGGTCTGAGCAATGTTTAGATGCCGTGCTTTGATCCTTTTGGCATT
CAAGATGTTTGAATTTGCATTTCTGCCAAGGAATGCTGGTAACCTCCATGATGCAGACCACCATTAGTCAAGAGAG
AGCTGAGTACCTTCACTGAGAGCTGGCTGGCTGTGAGCTGCTCAGAGGAAAGGATTTCTATTTACAAATTTGAT
CGATTATTTATAAATAAAAGTTCCCTTGTCTTCTCAGTTGTAATACTGTCAGTTAGAGAGTCGGGAAGAAGATCA
AACTGCATACATTTGCATCTGCCAAGCCTGATAACTAGTTCAGAAATTACAGAAATGGTGTGAAATAGCACCTCA
AGTACCAGGCTCTATCAAATTTAATCTATCCATAAGGCAACTGCCAATTATATTTAGAGAAAAAATGTAGACTGAA
AAGATAGACAATCCAAGTAGCAACTCCTGTAATAATATATGCCCATAGGAGCAATCTTGAAGATATAAATATTGGTA
TGTTTTCTCTTCAATTTATCATTTATCTGATCATTGACAAGTATTTATTGAATGCCTGTTAAGGGTGTAGATATATG
TGGTGAGGCTGCAGGTGTAAGTAGGTTCTTCTGAGGATATGCATGAAGTTGATGTTCAAACTTGGAGATGTGTGTA
TACAGACTGAGGATTCCTTCAGTGGATATTAAGAAGTGGAGTAATAGGCAGTAAAGAATACACTAGTCAAGTGTGGT
ACATAAACAGCTCAGCACCCTTAGGTATTAACCTCTGTTTTGTTTTGTGTGTGCTTAATTACGCTGTTTTATTA
CAAGCACAATCATAATCTGCAGATATGTGATAAACAGCACAATAAAGCCTGCCACATCAGAATGTCATCTATCAAAT
TAGGTGTGTTCTCAGCTGTCCCGATAGGCACACACTGTGCCCTGTAATAAGGCGCTTGGCGGAGATTGCTTCCAGG
TGTGGATCTGTTGGGCGACCTTGGGATGTAGGGCATTGGAACCTTTCTCTAGCTTCCAGGAATTAACCTCTGGG
CTTGGTTCCATGGCAGCTGCATTTTGTCTTGGGACAGTAACATGTAAGAATAATGCCTGTGAAATTTAGGTTACTG
AGAAGTCTCATAGAAGAAGTAAATTTCTTGGGAATGGGAGTCTTTTATCAATCCAGGTTAATGCAAGGCTT
GGTGAACAGCTCCAGAAGGTTAATAATGCGTGCCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
TGTCATTCAAAAGTATACGTATACACACACCTGTACAGCTGATGATAAATAACATTTGATCAATGAGTTCAAAT

[0372]

[0373]

GAAGTGTGCTATTTCATTCACTGAGGAATGGGCTATTATAATGAACTATTATGATATTAGAAATTGTCAGGGCAATAA
GCAAAATAACATACGGTTTTCAACAACTTTCTAAGTATTGTTATCAGTGGGTTTGCTTAAATCTTTTTTACAAA
TTTTTTATTTTTTTGAGACGAAGTCTCGCTCTGTCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGAATCTCGGCTCACTGCAA
CCACTGCCCTCCCGGTTCAAAAAGATTCTCTACCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGAGATTACAGGTGTGCGTCACCATG
CCCATCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTTACCATTGTTGGCCAGGACAGTCTCGATCTCTTGACCTTG
TGATCCATCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGTTTACAGGCGTGAGCCACCCTGCCAGGCAATAGCCCCATTGC
TCAAGTGAATGAATAGCACACTTTATTTAACTCATTGATATAAATGATATATTTATCATCAGCTATACAGGTGTGTG
TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTAATGACAAAAGGATACACACACACTCTTATTAACCCCTC
TGGAGCTGTTCAGCAAACCTTGCATTTTTACTTTTATTACAGTGTGTAATAATTTAGCAAATCTAATTTGAACC
TGATATCAATTGAGCATTAAATATTTAGCCAAATATTATCAAGTGTGACTGTGTTCTAGATGCTGGGGCTGCAAT
TTCGAAACAGACCATTGAGGCCCTCATGGAGCTCACAAATAAATGATCTTCTTAAAGTATCAGGTCTCTGGTTTGT
ACCGTATTTTTAAATTTGTAAGGAAAGAAAAGGCCCTATCTTTTGTAGACAAACATGCCCTAAGTGTCCAGA
AATAATCTCCATCAGGTAATGCAGACTGTGTGGAGTGAAATTGAGTCCAATCCATGATCCAGCAGAGTTTTAGCC
CAGGATTTCTTTAGAGCCTTTGCTACACACAAAGTTGGCTGATGTGCCATTACAGCATCCAGCAGCTCTTTCTCTC
ACACTAGCAATGGCAAAGCTTTGTGCGGAGGCATTGTGGCTGCTGAACTAAAAGCATCCGTGGGGACCGAAAAGA
GGTTTTTGACACCTTATTAAGGTAGGCAAGTGTGTCTGAGTGTGTGTGTGCCTAAAAGCTGGAAGACATCTGTTGA
GAGGAAAGTGTCTTCTGTGGGCTGTGGCAGCTTTTTCTGTAAGTCTTCTATTCTGATGCAGGAGCGTGTGAGCAGTGG
GTGGGAGGAGATGCTTTGGTACTTGGAAATGCTGAGGTCCGGATTAAAGTGGTATTGTAATAGCTAGTTAGAGGCAGAA
TAAAAGCTGGGAATCAAAGCATTAAAAATGCATCCTTCCATTATTTGCTCTCAAGTTAAACCATATTTCATTAG
GGGAAATAAAAAAGAAAACACAGCAAGGGCAAGTAGCCAAAATCTGTAAGGTCTTTGAGCTTCTCTGTTTCG
TCCAGCTTTTGAAGTCTTCTACAGCCAATTTGTTGGCTCCTCTGGAGGGGGCAATTCATAICCACTTCCCTCTCC
TGGAGCATTCTTTCTTCTATACTCCATCAGGGAACAATAGAGTTTAAACAGTAACAGGCAATTTTTTTTTTTTCA
AAGCTTGTGCCCTCTCTGCGTTTTAAAGGTGTTTTTAAAGAGACTCCTGCTAGGGGAATCTTGGCGCCTGTGTGTTA
AGACGGCAATTAATTTAGTATCAGTGTCTACATTAATTTCTCTTTCTGCTTTACTAAAGCAGCTATTAAAA
TTACAGTGTGAGTACCATGAAACTTTATCATAAAACCTGCTTTGCTTAGAGAACCCTTGATTGTTTTCTGAAAAGCAGC
CTTCTCAGTTTATATATACATAGCTGCCCTTCTTGGAAATATCAAAATGCTTTGTGTACATTAAGAAAACACTAGGTT
GAACCTCTATACTGTGTTTTATCTGAGAAAATACTACTGCAAAAAGTTTGATTGTTCAAGTTTTAGGATGAAAAT
TTCTTTGTAACAAGTTATTTGAGTTGCATACTATGTCATCGTATATCTTTTAGTTCAAGTAATTTTGCAATTAACA
TACGGTTATGTAAGAAGATAATGATTTATTTTTATTTATATTTTAAAAGTTATTAAGTGAGGTTTTCTTTTTCAG
TAAGAGTTTAGAAAAAATAGCCAGAACAAGTAACGGACTTGGAAAGATAAAGATAACCTTTGCACTTCTAAATTTTAC
CTTTGTACACTTCGGTTGTGATTTAAATCATTTGAAATGCCTCTGCTTTGAAAGTAAATGCATCATTATGGTGTATGCT
GTGTTTTAAATAAAGGGAAAAACAGTTATGGGTTCTCTGTTGCACATTTGAATGTTGTTATTTTTTGTGTATTAAATA
ACCTCTTTTTCTCTTTGTGAGGTTTACTTTGGAATGAGGCATGTTCAAAAATAGGCTGACATTCAGTCTCTATGTT
TTAAATTTAAATGCTGTCTGTGTTTTATCACATCTGGAATGTGTGGGGAGAAAAGATACCAAGTTTTATTATTAGA
TTAAATTTGTAAGAATGCAGATTGATATTTTCAATGCATTTTCATTATAGTTTTCTGCCATGGAGGCAGCGTGAGGGC
TTTCAGGAAGATGGAGTGGTGAATTAACAGGTGCGCAGCTTCAATTAATCTTCTGGCTAGAGAAAAGCTTCAAGTT
CTTCTCCAGTGGCCCATTCGTAAGCTATAAATATCTAAATTTGTGTAGCCAAAGATCACACAGAATGGTGGCTCT
TTTTGAGTTCAATTTTCAATGCATGTTGCTTTGGCTTGTGTAGGAAAAGCTCTGAATTCCTTAGGATAGTCTTGGTTGT
GAAGTTCCAAAACAAAATATCAAAATCATTAAAGGATTTAATTTAAAATACATACTCTTCTTTTCAAACTAGATGAT
TGCAGTAATGTGGATTATAAATTTTTTTTTGCTTTATTTCTTTAGAGCTCCTCTTTTTATTTGTATGATCAAGA
TTATAGCTGAGATTTTGGTGATTTTTTAAAAGATTATGGCTTATGGTCCATCAGTCTCTCCACTACTCAAACC
TGTGTACCCCTGTATATTATCTGCAGTACTGGAATGTTGATGTTATGTGGAAGCTATATACGATTTGGTAAAAA
TAACACTAAAGGTCTTCGCTAAGAGTGTCTTATTTAATCATTAAATATCCCTTAAATAAATAATTCAGAGATAATT
GTCTGTGTACAACTTAAAAAAGAGAAATATAAAATACTGTGTGTAATAAATGTATAGCAATACACTCCAATA
ATACCATTCTTATGTTTTCCCTTGTCTCAACTGAAATAACTAAGCTAATAGAGACGTCAGTAAGGAATGTGTGTT
TCTTCATAATAACAATAACAATACTCTGATAAGAACAACCTGAGAGTGAACGTTAACTTTCTCATTAGAAAAGATT
CAATTTAACACATATATACAAATACATTTTTAAGATAATGATATTTGCAGAGTTTTGTATTCTATGGAGTAAAGGA
GAATTTACATATTTCAAAGTAAAGGTATAAAATACATCTTAATGTTTTACTTAAATTTAAAGGGTCCAAAATATA
CTAAAATGTTTTCTAATCTTTCCATGTTTTAAACGTGCCAGAGTCATTGGAAATAGGACATCTTTTTTCTTAAG
AAGATTTTGCCAAAATATTTAAAACATTTTTCTTTTCCCTTGATTTTACAATTTCAATATTCATGGATTTTTCTAC
TTTTAAAATAACAGTAGTTTTTATGATCTTAAAACAAATGTTTTAAGGGCACTTTGCTCTCTGGAGACTATACCATC
CACATATTTATATCAGCAAAAAGAAAGGGCAGGGCATACTTTTATTTGAAGTTGAGTATAAAAATGTGTCTGTGTG
GAGTGTATTAAAAAGATAAGTGAAGAGACAAATATAGAATCCAGGAACATTTTTCAGCCTGGCTTTTACTCTCTTA
AAAACCTAATGAAACCCCTGAGCATCTTATCTCAAGGTACATTAGGAACGTGCCAACACTATGATCCGATGGGAG
ATCAGTATATTATATAAAGAAGAAAATTTGTTGTTAGTGAAGTCAAGTCTTTAAAAAATAATAGTTACAGCAT
TTGCAATATAAAGCATAATAGATTTACTCAACGCCACCCCATCTTTAAAAAATCAATTTCCGACAGTTGTCTTA
CTTTAAAATGAACATATTTGCTACCTGGAGGGAACATTGTAATGTAGCCCATATGTTGGTATGCATCTGAAGAAA
CCTGAAATATAGAGGAAGTATCCTGCCTTCTTTCTCTGTTGAATGAGTTAAAATATATTAAACAAATTTGCCCTTC
ACTTTGTATTTATCATTTTGTATCTTTGCATATTTACATATACATTCTATGTGTACAAGGGCATAATATACTCACAGGT
CAGGGCTATTTAAACAGCTATTTATTTGAAATATGCCAGGGAATACTCCAAGATATAAAGAAGCAGTTATTAGATAC
TAGTGCAGTATAGAATTAAACAGCCATCTTTTAAAGTGAAGGAAAATTAATTAATACATACATAATTTCTAACCT
CAAGACATTTTCTTTGAGGACAAGGAATACTGAGGTGCTCACGATAGTGAAGACTCAACAAGACCCTAATAAAAAT
AGATGAGGATAAGTAAAACATAATAGCCAATAAAAAACAAAAACAATAAACCATGTTTCCGTGGCATGTTGGTGA
GTATCTCTGTAATATCTGTCAATAAGGGTCTCTGTAGATTTGGAGTAATGTTTCAGGAACACTGTACTAGAGAAGA

[0374]

CAGTGGAGAGGACTCCAGTGGCTAAATCTGCTGCCTTTGCTTCCAGAAATGTAATAATAAGGAGGTATTGTGGCA
 TTTCTGGAAAGCAGTAGTCTTGTTTCATGGTCTGACTGTATAAGAATGCCTAGAGAAACATAACCTCAGCTGACTAA
 ACTCCCTTGATGATTGTCACCTTTGTCACCTGAACTCTGACCATAACCTTTTGCTCCAGAGGCAAAAGACGGGTGAGGA
 AGTGATCTCCTCATCTGGTTTTTAAACAAGTATATACTAGAGAAGTGGATTATCTCTAAACCCACTCTTGTCCT
 GGAAAAAGGGGAGTCACTATCCGTTTCTTAGCCAAATTTATGTATACTCTTAGTTTGAGAGCATGAGAAGGAAAAAC
 TATTTCTTTTCTTACCTTGGCTGGGTTTTTAAGAATTTATTTTTAGTTTAAATCAAATAATATTTTAAAGGTAGT
 AAGCCTCTCATAAGCAGTTTGATCTGTTCTAAATAAATTCAGCATCTCATATGTGATAGCAAAAAGGTGCTGCAC
 ACAAGTATAATAGTAATATGTACTCACTAGAACAATGAAACAGGATGGAGTACATAGAGAAATATATCATATTC
 TCCCTATCCCTCCCTTAATATTAACATTTAGGTGTCATGTGCTTCTCCATTAATTTTCATTGCAAAGGCCTAAAT
 TTCTTCCAAGAGTGAGGAGTAGCAGCACGGTAGTTTGACCTGATATAGCTCTCTTCCCTAGCCTTTTGCTTAAGT
 GCTTCTCAGGGGCTGACTTTACTTACCTAAAGATGTTTCAAGCAAGGGCTCACATTTTGGTAGCAGAAGACACTT
 ACTGATTGCTCTCATAATAATTTGAAAGGAATGCAAAATCTGGGAGGATCATGAAAGAAATATCAGAAATTTCC
 TTTTCAGCTGCCATTCTCCTTAATACTGTTATCAATAAATTCAGCATCTCATATGTGATAGCAAAAAGGTGCTGCCT
 TTTGTTCTGTCATCCTGAGGTTCTTACCTAATACCATGGTAGCAATAAAGATGGTGAGAAAATTGCTTCTTCTATGG
 TGTTTCAGGCTCTGAACGAGCACCTCACCTCCACAGACGGTGGCAGGTATTCAAGCATTTTACAGACTTTGGAGTTA
 AATATAGCAGTGTTATTTCTAATTTAGGTATGCCACCACAGCGGCACCGGCAACTGCAATAGGAAAAATGATTGGCA
 ATGCCAGCTATCTGATGTTTTCATGTGCCAGGTGCTGTCAGTTCTTACAGTATTACATCCATCTCCACAACAAGA
 GAGTGGCAGTGAGTGTGCTGTGTGCCAGTGCCAGGCTAAGGGCTTGAACACATTACCCTGTTTTATCTCATAA
 CTTTCCACGTTATTTTTTCTGTAATGAAGAAACAAGTTCTCTGTAGAGATGCTGTCATTGATCCACTCATATCCT
 TTCACATCCGTTTAAACATTTCCCTGCTGTGCTTTTACTCCAACAACCTAGCTCCCTAATCGCTCTGTTGGAGGGTG
 GCCTTGAGGCTGCCAGAGCCTATTTGGTCTGTGTAAAGAGAGAGATGGATCTATCTGGAATTTATGTCCTGTGTG
 TGGGAAGCCCTAATCAATGACTGCTGGTTGCAGACACATAAATACGTGAGCTTTCTTGTCCCAACTGAGAAATTC
 AGAAGTGTGAATGGCACTGCCACCCTGGGCTTTTATGCCATATATGTGTTGGTCTGTTCCCTTCCCAATCTCACT
 TCATTTCCCTTACCAGTGTTTCTTGAACAACATCCCATTTAGTATCATTTTTCATGAAAGTTCATCTCAGAAGCTC
 CATTAGGGAACCCAAACTAAGATATTTCTCTAAAAATAGAAACTTTTATGATAAAGTTTCCAAACTGCTCTAGTAT
 GGCCAATATAAGACCAAGCCTAATCTTTCTGGGTCCAAATCCCTGCTTTAATTAATAGACTCCATTACAACACAT
 TCTTCAATCTTTAGTCAGCAACACTTACCACGTGCCTATTTTATGGCATATTATTTATACCATAGTTAGGATAT
 TATGGTTCATGAATATTTATATCTGTACACCTGAAATCTATTGACCTCTCTGGCCACAGTTTTGCATCTGTA
 ATCAGCACAATAATGCTACTTATCTCATAGAGTAGACTTAAAAACGAATGAAATGATATATGCCAAGTGTGAGAAT
 CACAATTGGCAATTACTCATGCTCATTAAATATTAGTGTTTTTATGAGTATTGTTTCATTTTCGGTGCATAATATC
 CTATGCAAAAGAACAAAAGGTATTGGTATAGGCATTGAAACTTGAAGCATAGAAGAAAAAGTTAATTAACCGTGC
 CACTAGATGCCTCTAATGCTGGCTCCGTGTATCCCTTTAGCCTTGGCTCGTACAGAGAAAACCTTGGAGACATTT
 TGCTGGACTCAGCAGATCAATTTAAGAAAGATGAATGACATTTTTCTTGAATGTATTGAGTATAGCTGCCTTTTT
 CTACTTTTCATATTTTGGAGTCTTTAGAAAAAATTAAGGACTCCTTTTTTAAAGAAAATGGTATAAAAGAAAAATGCA
 TACTACTTTGTCATTTATTTATGTAACCTCATCAAGTATTCAGTGTAAGACAGTAGCCAAGTGAATCTTCTTG
 TAATGCTCGGAAACCTTTAGCAATGGTAAATGTGCTGCAATTTATATTCGTCAAATGATGATTTGACTTATTT
 TAGAAAAGTTAATACTTCTGAAGAGAAATGCTTTCAGAACTTTAAATGAGTACAAGTTATCACCAGTGATATACAT
 AAATTTTCAATTTCAAATAACTTCTAGAACTGTACTTAGTTAGCTATAGTATTTGTACAAGGATTAATTCCTATTT
 CATTTTGTAGGAATTTATTTATGAATGTCTATGGCCTGCCAGTGTAAGCAGACTTAGAGCATCATTTTTACAATA
 ATCTTTTTTTTTTAAATCAAAGGGGAGATATCTGGTAAAAACAAAACAAAACAAAACAAATAGTTTATCTGCATTT
 TTATTAAGTCCCTCTGTAAGTCACTCCCTGAAATGGGATATGTAGAGTCTTATATTTATTTTCTCAGAAGCTTAT
 TGAGGTTGATATGAAGGATTTAAGACCCTACTAACAACAAAACAAATTTAAATTAATTTCAAATACCTTA
 ACAATCTTATTTCTCTTATTTTCAAATCTTTAACAATGTTTTTCTTATTACTAACATAATCTCTGTAGTATG
 CATAATAATATCTAAAATGACAGGTCTAAGTAACCTACATGGATTAATGAGTCTTCTAAAATAGTAAGGTAGATGGC
 ACTATTACTTCTATATGAGAAATGAGGAAGTAGAGGTATAAATAAGAAATTTTTTGGCCGGGTGCGGTGGCTCACGC
 CTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCTGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCTGGCGAACACG
 GTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCTGGCGTGGTAGTGGGTGCCTGTAGTCCAGCTACTCGG
 GAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGTGGAGGTTGCACTGAGCCGAGATTCGCGCCACTGCCTCCAG
 CCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAATTTTTTGAGTGTATACAGTTAGA
 AAATGGCAAAATGGGAATTCAGACCCAAACAGTAAGACTCAAGGATACCTTTCTTATCAGTATGCTAATATGAAAAC
 CTAAGCATACTAGAAAATCTAAGTGCCAGTTGGAAACCAGAATTAACATTTTGGTGTGTAACCTTTCTGGCTGCTTTT
 TCTATGCTAACAAACATATATGACATACAAAAATACACACATACACAAATTCCTGTTCACTACTCTTTTATGTTAA
 CATCAATGTACCGTACACAGCTGTATTTTTATATTTGATTTTCATATTTTTTCTAAAGTCACTGATTTTGTCAA
 ATATCAACTTATCTATTTAATAGGAATATGGGATGATCTTGGCTTATACATACATACATATGTATATAAAACAAAA
 TCAAGTATTTAAGCGTTCACCAGAAGTCATATGTCAATCAGTAAAGTATATAATTTTTGCTGCCAATGACATATA
 TCATAAAAACGCTACCTATCATAGAATGAAAATGAAACACAGCAATATGGGACACCTATTCTCAAGCAACAGCTTT
 GTGATTTATAGCTATCTACATGAAATAACTCATTAACTTGGTATCCAAGCAGCAAAAGAAGGATCACTTAGGTC
 ACTTGCAAAATAATACAAAGCTAGGTTTAGGGTGGGTGCGCTTGGTGGGATGTAGATGAAACCATATGGGCCCTT
 GAGTTTATAATGCTGGGATCTGCATGGTGGGTATATGGATGTTTTATACAGTATGCTAGTGAAGAAAGAAGA
 GAATTTATTTGACTTACATCATAGAGTTTATGCAAAAATTAACGATAATTTATTTTAACTTAGAGGTATAG
 GTACCATCATGAAGGGACCCACAGAAGTGTAGTACGCAATTAATTTGGAGCTGGAACAGATCTCTGCTGTCAGTT
 GTTCTGGTTTTGTGGTCTTGTCTTGCCTTTGCAAGTTACCAACTCTAAGACCTTGGGCAACTTTAAGTCTTGG
 TTGCTCATCTGTAATGGGAGAGCAGTAAGTGTCTTAAAGGTTTTATTCTCATGTTATATGACTTACGGTATGTA
 AAACATCTGCGTTTTAGACACATAGAGGGTGCTTAATGGATGATTGCTCTCATTATTAGGCTACATCTAATCTATGAA

[0375]

TTTAAAACTGTATAGAAATATGTGACAGATTCTTTAAGAGCCAAATACCAACTACAGTGAAAAATACTTAACTT
GCTGAGCTCTTAGTATGTGTCAGGCTTAACTACCTTAATGCTCATAGCAATCCTATAAGATAGGTACTCTTGTATC
CTATTTTATATCTTCTAAAATTGAAGCAAGGGAAGTTAAATAATAGGACAAAGATCATACGCTATCTATCCATATAT
ACCCATCTGGCTGTCTACCTGTCTCCTTCCATCCATCCATCCACTTATTCATCTACCCATCCATCCACTCAGTTACT
TCTCTCTCCCACCATCCCTTTCCCTTTCCCTCTCCCTCTCCCTGTCTCTGTCTACTCTCTTTACTTATCTATCTA
TCGATGGATCGGTTTATCTATCATCTATCTATCTATCATCTATGTATAGTTGTTAATAACTAACAATTTTATAA
ATTACAAGACTGAAAAATGTTTTCAATAACTTATGGTAACAAAAGACCACATTGTGAATAAAAAAAGCAGTAAACAC
AGGTCTCTGCACATATGAAAGAGATGTCCTAAACAGGAAGAGATGTCCTAAACAGTAGGGATACATAGTATCATA
ATCAAAACATGGCAGCCCTATAAACTTACAAAGCAATTTTCATGTAAGTTATTTTCAATTTGACTCTTACCACAATCTA
TGAGGTTACTATTTTTATTTTTCTCATTTTACAGGTTAAATTTAATATGGCTTCCAATAAAAAATAGTATGGTTAA
TAAATATCTTGACGCTTGCTCCTATAATCCTACCGATAGTTTACAGTAATTAGTAAAAATAAAATAAGGAAAAAT
ACCTTTGATACTAGTATAAATTATAATCATATCATTAGGTAATTTCAATTTGTGATTTTCAAGAATCTGTAATATG
TAGCTTCTTCTACTGACATGTTTGAATTCATTTAAGGCTTATAATTCACAAGTAATCTATATATTATCTAAAAAT
GTAATGCACATTCACATGGAGATAATAAATTAGCGTGAAATGGCTGTATTTTGTCTCTATAAATTTTTAACATA
GGAAATCACTGTTGTCTCAAAAATCAAGGAAATATAGTATTTGAGGTGAACCTATTCTTTCTACTATTAACACATTT
TAATATAGTTCTCTCAGTGCAACAGAGCAAGAGCTTTCAGACACATTTGCTGCTGCAAGGAGCATGCTGTGCTG
AACTTAAAAACACCTTCCCTTTCAAACCTTGGGACTGTTTTTTCCAAGAGACTTCAAATGCATAAATTTAGCAT
CCGTTGGAGGCACCCAGGCATATTATAGTGAAGCCCAATAACTGAATGTGTACCACATTTCAACAATGTTTAT
GTGTATATGCCTTATCTATGATGTTGCAAAATACAAAAATTTGTGTTATTATTCACAGTAAACAAAAACACTCC
AGCAAAATTTCAACAGTGATCTCTTTTGAATAACTTACATACATGTGTCTATGGGCTTAAACTTTGTCTACTTTTAT
GTTTCCATCATGTTGTTTGTAGCCAGTGAGGGTTTTGTTTGGTTTTTCAATTTATGATTATATACTTTCAAAAAATAGAT
TTCAAAGTGTGAATTTGATTGATTGACTGATTCATTGAGACGGTGTTCCTACTTGTGCCCAGGCTGGGGTG
CAATGGTGCATCTCGGCTCACCACAACCTTACCACCCAGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCTAGTAG
CTGGGATTACAGATGTGCACCACCACGCTGGCTAAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTCCACTGTTGG
CCAGGCTTGTCTCGAACTCTGACCTCAGGTGATCCACCCTCCTCAGCTTCCCAAAGCAGTGAATTTCCAGACTGA
GCCACCGCAGCCAGCCGTTGAATTTTTATTTTTGAAAGACAAGAAATGTCCTTGCCTAATTCATAATAGTTTAAACATC
ATGAAGACTAAATATGCTTTTTAGCCATGACAATTTATTTTATTTGTTTTCAATTTTAAATTTCTCAAAGATCCT
CATCAGTACTCTTTTTGGTCTTCTTATAAGCGTATTTTAAACAGGACATAATAAAGATAAATCCCAACTTTTT
AAAGTTGATCCGTTATGTTACTTTAAAGTGTATTAATAAACAAGAAATAGAGGCAACTTTTATTCAATCAGATT
TAAAGTAAATTTTACCAAAAATATGGCCTTGATAATGTCCTGTGTAACAGGTTCTCTGTAATATAACAGATTG
GTTTTGCTTTGCTTTTGTACTATTTTAAATAGAAAAAGTAAATGGGGAATCCAGACCTTCTCATTAAATAATCCAGA
GAAAAATCAGTCCATGTTCTAATAGTTTAAATTTTTTCTACTAAAACCCATGTGAGAATCCATATGAGTGGAAATGGAG
AGGAGTTCAGCTTCAAAGTTGGCAGATTTGAGATGATTCTATGGCAACAGAAAATGTGCTTGAGGGAAATCAGTTGCG
GCATCTCTATAATTTGTGTACCTAGATTTTGCCCTTAGGAATTTCTAGATTTCCATAGAACATTTGTGACCTCAAATG
CTTTATCTTAATAAAGAAAATAAAGCAGATTAGAAGAATTTTGCCCTACAGTTTGTGGGAGATGGGCAAGTCTTAA
GATTTTATAGGTACCAGAACGAAACATATTTTCTTGGGCTCATAATCACATTGAAATACAAGATTTAGTTTATA
CACAGTGACCAGTTAGTGAATGACAGTCTTCAGTATCTAGTAGACAGTAAACATATAAAGATGTTATTTGTGCGGGG
CACGGTGGCTCACGCCGTGAATCCCAGCACTTTGGGAGGCGGAGGCGGGCGGATCACGAGGTGAGGAGACCAGACC
ATCCTGGCTAACACGGTGAACCTCGTCTCTACTAAAAAATACAAAAAATAAATAGCCATGCGTGGTGGCGGG
CGCCTGTGGTCCCAGCTACTCGGGAGGTTAAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCA
GAGGTGAGCCACTGCATCCAGCCTGGGCGACAGAGGAGACTCCATCTCAAAAAGAAAAAATAAATGTTATTT
TTTTTAACTACAGCGAGAGACCCTGGCAGCTCAGCAGTACAATAGTGTTCATTTAGATTTAGATTTGATT
TAATGTGAGGGGTCAATTACTTGTCTAACAGTGAAGCTAGCCTCTTGTCTCAATACTGCCTGCTTCATGAGGGTGAA
CTGTGCTGGAGAAATATATTACAGGATATCTGCAGATTTTTTTTTAAATGAGTGGTAAAGTCAAAGTTCTTGTGAA
AATTCAGAGTAATAAATATTATGAAGTTGTGTAAGTAAAGGATAGTTTCTTTTACACGGGTAAAGATTAACA
TGAGGAGGAAAATTTAGCAATGGCATTAAATCCATTCAATATATTTATATTGAGCTCCTTTAAAAATACAGGGCC
TTGTGGTGGGTGCTGAGGACAGAACAAAACCAAGTAATACATGAACATAACCCTTGATTTCATGATCTAGTAGACC
TATAAAAGTTGTGATATCTGATGAAAAGAAAATGGTAAAGATATTCAAAACAGTGTATGCAAAATCCAGAGATAGGA
TGGAGGGGCTCTACCTGAAGGATGATGATAAGAAAACCGTGTGAGTGAAGGGTGAATTTGTGGAATTCAGATAAAAT
ATCAGTCTGAAATGCTGAGTGAATACTCAATGATTGACTAGATCCCATGGACAGTAAATTTCTCAATTTATGACGATG
CTAGTGTTTATGACTATAACTATCATTTCTCCATGCCAGGCATTTGCCATTTGGTAAATGTATAGTGTGCTATTCTA
ACAAGCATGCACAGAGCTTTTACTTTAATGTATCCATGAGTTTATTTGGGGTTCAGAATTTAGGTAAGCTTTGCAAGG
TCGTAGCATGGAGTAAAATATCTGAAATTCAGACCCATATCTAACTAAGTTCAAAGACTGTACAGATATTTCTCCTC
CTTTGTGCAGAGAAGGATAGGAATGGTTCATATTCATGGACTTAGTCAGATGTTTTAAAAATATAATGTCTGT
GTTAATGAAGAAGGGATGATATTCAGTGCATATTTCTAACCGTTACTTTGCTTAATGCTCTCGACTTTTTCTGTGAGA
TGGATAGTGTAGATAAAATCCCCAAGGGGACTCAGCAAGTGAAGTAAACAAATGAACTTTAAAGCCCTTTGTCAA
AACCTCTCTTTTTCTCAGAGGATGGAAGGGCCGTAAGGTTGGTGAAGGATGGACCATTTCCTATGTAGTCTTC
TGACAATATTTCAACAAAAGGAGAGTCAGCAATCCCCCTTGATGTGGGAAGTTTAAATACAATTTGCAGAGTGTCT
CTCTGGAGTAGACATCTCTCTGCAATCGTGTCTTCTATATAGCCTCAGGGCTTTGGGTAGGTAATCCTCTCAAAG
GAGAGTCTGGAGAGGGCTGTCTACCCCTTGCACACTCTTAACATTATCTATAGTCACTCTCTGTTTCTGTTTCTG
TTTTCTGCCTTGTTTTTGTCTGAGTCTGCAATTTATGATGTAAGCACCATGAAGGAAGGTATGTTGCCAGTGTGCA
TCAGCATATCCCCCGTGTGTAGCAGCGCAAGGGATATAGTGAGCCCTCAATGTCTATTTGTAGAAAAAAGAAATGAAC
GTATCAACGAAATCTGATACATATTCATTGTGCTGTATCTCCATCTCTTGTCTGCTGCTTGTATCTTGCCATT
TTCAAAAAGGCCCAAGGCCCATCAATTTCTGTGTAACCTCCAGAGTGTTAATTTTTAAATAAAAATTAAGGCTTT

GACAGTCTCAGATGACTTTACCCCTCCAACACTACTGTGTGAAGAAGCAGGGCTCTGGCACTGAGGCTTCTGACATCCAG
TGTAGAGCACTATACTTCAACAATATGGCCATTGGCTTACTTTATTACAAGCACTAAATATTTTCCACTGAATACGTA
ATACCTAGAGGAGAATGTCGTGTA AAAACAGCAGCAGTAGAACAGAGGATTAATGACCCATTTTCTTGAAGTTATCT
TAGTTTTAAAGGGTTTTTCTTTCATCACTAATGACCATCCCTGACTAAGAAATATTCTCATATAACATGATAATAT
CTGCGTTTTCCAATGCGACAAGAAATGTTAGGATGTCTATACATGATCTTGACAATCCCTAGCTCCATCACAATGTGT
CCAAATTCATTTTATTGGCTAGACAGGCATGTAGTCTTACTTTCAATGGTTGGCTCTGTGGATGCTATGTGATCT
AGAACCCTGACTTACCCCTTCTAACTTCAGGAATTTTTATCCTTAAGATAACAAGAAAACCTGACCTGTTTCA
AAGAGCTGTTTGTTCACCTATCCATTGATTATCTTCTATATGCCAAATGTTTTTCTAGGTGCTGAATTACAGG
AATGAATCAGAAGCAAAAAGTTCTTACTCTCAAGGATCTTATATGCTAATGAAATAGATGTTAAAAATAACAATTT
TTGTTTCATTTTATTTTATTTTATTTTGTGTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCCACCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAG
TCTCTGTCTACTGCAACCTCTGCCTCCCGGGTTCAAATGATTCTCTGTCCCTCAGCCTACCGAGTAGCTGGGATTACA
GGCATGCGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTAGTAGAGATGGGGTTTACCATAATGGCCAGGCTGTCT
CGAGCTCTGACCTCAGGTGATCTGCCTCCAGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACGGGCATGAGCCAGCGCACCT
GGCATTAAAAAGTAATAACAATTTTTAAATATCAATATGTCTTATACAGAAAAGTGAGCAGTGTGGTAGAGTGAAC
TGGAATGTGAGTTGAGACATAACACCAGACAGAGAAGCCAGAGAAGGACTTTTTGTTGAGGAAATGACATTTGAAAA
GGAACCTGAATAGTGACAGAGGCAGATACCTAAAGAATATGTTCCAGACAAAGGAAACAAAAAGCGTGCAATTCAT
AGTCAACTTAGCCTACTTGAGGAAAAGTGTGAGTGGATTTTGGTGTAGGAGAGTAAGTGCCAGGAGATGAAGGGAG
AGATCTGGCATGCATCAGATGATGTCAGTCTCCGGGACGTTGAAAGAGTTGGGCTTTTTTGTTTATAAATTA
ATGTTAAGCCATTGGGGTTTTTAACCAGAGGAGTTATGTGATATGATCTATAGTTAAATTAATGTTTGTCTTGATG
GAGTGTGCATTATGGGAATTTATACAGAAAACAAGATTTACATATATATATATATAAAAACACTAGTGTCAATAGAAAA
TAATAAAAACAAATTTTATCCATTGATAATTTGGCATTGATAGTAGTGGGTATGGTGGTAATAATTTGTGTGTAACA
CTCAAACCTTCTGAAAACCTACACTTGATCTGTAATCCAAAAGTATATGTAGCAAAGCCATAATCTGTCTTATT
TCTGCACCCTTGACCCAGTGTGGAGTGATAAGGCAAATTTTACAGGCACCTGTGTAAGCCTTCAAGTGTCTCACC
CCTGTTATAACTCTCCACTAATATTACATTTGGTAAAGACGTCCTGACCTATATGTCACTGAGACCTCAAAGAAAA
AGCAAAAGCTAAAGCGTAAGGGGGAAAAAAGCCAGCTTAAAAAGACTTAAAGGTTCTGGGACCAAAAAA
AAAAGTCTTTGAAAAATGAGAAAGGAAGGATAGAAGAAAAGATTCTCCTTTGGTCAATCTGGCCAACCTTTGGAAAT
AAAAAGTATTGTGTTGCAGCTAATAACTATTTGTCAGTGCAGGCCTTGTGTGTCTGCCCTTTAAATGACCCAA
ACTCGTTGGCCTCGAAATCAGAAGCCAAAGGAAAAAATCTGGACATAATGTTTTCTGTAGAATTACCAATTTCTCT
CTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCCTCCTCTCTCTCTCTCTCTCATATCTATATATATATAGATGTATATATATT
TTTTCTGTAGGAACCTACCAATTCCTATCTATAGGGACTGATTTGAGAAGTCCCTTATAGCAGTTTTCTTTGGCTTTT
AGGATGCAATGATTTATGGTGAGAATAACTCTTTCATTTACATTTGTCTATTGGCTTATTGAAATGTAATCCGATT
CAATCGTTATGATCTCCTTTAAGTAGGAAGAGAAGCTGGTATTACATTGTAGGATTTTAATTTTGTACTCATGAAAC
TTTTGAAAAACATTACTCATACTCTCTGACTGTCAAATTTGGCCTTAAGAGGTCCACATCTCAAGAGGTATCAAGC
ATTGGTAACTATTTTTTGGTGTGTTTTCTCATCAAAAATGTACTTTTATTAGGTGACTTTGGAAATTTTATTGAA
TCAATGCATGACACTGCCTCATTCTAGTAATCTGATGAAGCAAAGCTGAAAAACAAAATTTGAGGATTGTCTAGTATA
TATACTTTTATTGTGAGTCAAGAGTTATGCTGCAAAAATGGTTTTATTGAAGTAAACAAAATTTAGCTGATATATA
TCTGAAAAGATACAGTATACATTTTTAGTATGGAAAAGATGAGGAAAAGGAGGTTCTCTTTCTCTAGGTATCTAGAG
CAAACGTAACTGTCTTTGGTATTTAATTTTTGGCTAAGGACTGAGATTAGAGGTGGGGCCTTAGATATGATTAAT
TGTCAGACTGATAAGCTAGATATTTCAATGAGTTTCTGTTGTGCTCTTTCTTTTCCAGATCTCTGTTCGATGCTTTGT
TATAAAGATTTGGGCATTTCAAATCTTCTCCATATCTGGTGTCTTTCAAACAGCAGGTATAGACTTTACACAAA
GAGGAACGACACAGGTTATAAGTAGAAGTGTTTTTAAACCCTGAGTTCCTATTTTCAGTTTTGCTTTCTTAAACATATT
TTCTTTATGTGATAAATGCGAGTGTGAATGGTGATAAATACCACCCATAGGCTTTAAAGCCTAAATGTTGAATTTG
ACACTGAGAGTTTTAAAGGCATCATGAAAATTTCTCAGAACTAAATGTTCAAGCAATTTAGGTTTACAGGCACCTCA
ATAGTTTTGAATGATGAGTATTTTTTGAAAAAGTCAACATAAAACGCTATGTTTAGGGAATGGTACTTTGCATTTA
TCAGAAGATTGTAATGTCAATCGATTGGCTTGTATTTGGAATATAATTTTTTAAATTATAGTTCAAATCATTAGG
ATTTAATTCATGATTTTGTACTACAACTAAATCTATGAAAAATATCAGATATTTATTTAAATTAGAGGCATGTAA
AGGAAAATATAAATTTGAAATGCCATTTTACTGGATTTTTCTCTTCAGCCCACCCTAGGCATTTGTTACATAAAAT
ATTTCTGAGGAAGTCTCCACTGATTTTGTAAACAAACATGTTTTATTGAACAGTCTTTGTTGACTAGATTAACAT
TGACCATTTGATGCAATGCATTCTCAAAATCTTAGAAGCTGTTTTCTTTTTAATCATATAAATTTACTTGTTTTTAC
AGTGAATTAATGCATGTA AAAAGTATACCTATATAGAAAAGTAAAAAGAATATTGCTAACTAGTTACTATACTTCCA
AATTGCCATTTTTCTGTGCTTTGCATTGGACAGTAGTGATTACCTCTAAAAGAAAATGGATGGTCTTTGTTTCATTG
AAGGGATGGATAATGGACATAACTGGCATTCTTGACAAATGCAATGCAAATACATGTCTTTGCATTTATGGTCCAA
TCATCTTCTTACTATGATAGCATATAATTGAAGTTCAAATAAATGCCTCGTCCCTTCTGTGGCATATTAAGAGA
AAGAAAAATAGAAACTTTCAAAGCTACCTCACATACTAATGGTAGAGTTGTTGAGTATTTAGGTGATTTAAACA
AAGCTGATGATTTTTTATATGCTTGTATCATTGAGGAAAATTTATTTATCGGAATGCTTTTGAGAGCATATATAATTG
CAGAGATAAAACAGCTGGATATTTAAAGAGGTA AAAACAGATTTTATTCAATACCTCGTGAATTTAGGGGAGAGCTG
AGATCCATCTAATTTGTGCAGAGGCGACTTGGTGTTTTTAAGGCAAGAAGGAGGAGAAGGAGTGGGGTTTCAATC
GAGTTAGAGAAGTAAAAAGTACAAAGGGCTGGACAGTGAATGTGATTAGGCCAGCTGTGTAGCTGGAAGTTAT
TGAAGTTAGGATCTATCTTCCCACAGAGAACAGGAGACAGAGGACTTATCTTCTTGATGATGTCATTTGAAAAAGA
ATGGCTTTCAAGTCTTGTAGTGAGAGACACTTCTGATTTCCAAGAGTACATGTTCACAATTTGAAGCCCTTTTGAG
TAAATGTTCTAAGAAAACGGAGGTAAGAGTCTTCAACAGATGTGTGTGGCTAGAACAACATTAATTTCTTG
CAGCACTGAGCTTTCTCAAGCAGGCCTTAAAGGGAAGGCTAGGGTCATCTAGGGACATGGCCTTCTGGGGCTAGAA
ACCATACTAGAGTTTAGTCAAGTCTTAGTGCAAGGGTTGGACAGAGTTGTTAAGTGCTGAGAGTTCTGTATTTCTC
ACTGTCACAAAGGAAGATCAGAAGCTCTGATACTTTTTTTCATCAGTACAATGAATATATAAATCCTATACAAAA

[0378]

[0379]

AATAAACTAAGCTTATACAAGCATATTGGTCAAGGAATGTTGCTGGCCTATTAATTAGATAGCCAGTTAAAAGAA
GAATTTTTTAATATAATTAATGTTAAAGTAGGATGATAGTATATAAAAACGTGTCTACTGTCTGAATACAACTAAA
CTGTTTGGTTTAGCATTACCTCAAGATCTCTTAATATCCCCAAAGGGTCCCTAAAACCACAACCTATCTTTGTGC
TCATGAAGTAGAGAAGAGACAGTTAATAGACATTTCTAGCTGATAGACTGTTGTAGAGCAGAGAACGCTCTGTGTTT
TTGAAAATTAACATATGAATTTGCCCTCTTCCCCTATTAAGGAAGAAGAGTTCTTAATTTGTGCGAACACATCAA
GTGAACATTTCAATTAGATTTTTGTGACCCAGGGTATAAACACTTGGTTAAGGTTACATATTTCAAAGGAACAAAAC
ACTAGAAACTCTTGGTTTAAATCTCATGGCTGGAGGATAAATTTGCAGCAGAGATTATCTGGCAAGCATACAGAAT
TGCTGAGACTGTTCTAAAGATGTAAGTGTGGGTGTTGTGTCGTGAAAATAGCTGTTTACATCTATTAAGTGGATAC
CGATGGTTGAAAGTGCCGCTCTATGTCAAGTTTTTACCAAATCAACTTTTGCCTCACTGTGTGACAGCATTTTACCTA
ATCAACTTGGACTGCTAATGTCTTTCCCCTGGCACCACATCTGTCTCTTTTGCAAAGCACAGAAACGGCATGCAT
GATTGTAGTTTATAAAACACATGTACCAATGTGGTCTACAGCTTCTGTTGAGTTCGAGAGGGTCACTTTCTGTAATC
TCTTCTGGCACAGAGTCAAGAACAGCTTCACTTTCCCTCTGCTACCTCTCTACCCGTAAGTGTGAACCCATCACTTT
GCTAACACTCAGGAAGGGGATTACACAAAATAGAGCAGGAGCCCTCTGACCTGAAATATGCATCTGAGCCATAGCCAT
AGAGCTTCTGATTAGTAGATCTGGGATGGGGCTAAAATATTTGCATTTTTAAGTGTATAAGTGTATGCTGATGCTGC
TGGTCCAGGACCACATTTAAGAAATATCGATAAAGGTGGAGAATTAACTGCAGCTCAGAAGACCTGAGTTCTTG
CCCCAGCTGACTTTTACAATCTAGCAAATGGATAAACTCGCAGGACTTCAGTTCTCTTTCATCTACACAGTGAGTG
GTTAGATTGGCTTTGTAATTTAAAATTAACAGGGTTGATTCTGATTCACTACACAAGGTTCCAAAAGAAGGAATGA
TATCTCTTTCAATTTCTCACTTTGTCTCTGTCCCTAGGTAATCTTATCTATGTTTCTGATTTAACCTAACTAATG
TTTCTGCAAAGCTTTCAATATTTACATCTCCAGCCCTGAAACTCTCAATTTGAATGCTAGTCTTATATACATACACCC
CTGCCTAATTGACATCTCCACTTAAATGTATCAGAGGCAACTCAGACTCAACAAGGACCAAACCTGAATGTTGACCT
TGCTCTCAAACCCGATACACATCCAGGTTCCCTCCATCCCAGTGAATGACACTATCCAGTTAAGCAAGCCAAAAGTC
TGGATTTTTTTTCCCTCACTCTTCCCTCACTGTCCGTCACCTACCATTATAAATCTGTACCTGGTCCCTACTGATTA
ACCTTCTCAATATCTCTACAGTTTTTCTTTATGCCATTAGTATCCTAGTGCAAGCTACCATCGTCTCTCATTGGAA
TTAACACAGTAACCCCTTACCACCAGACTGTTGCTCAGATAGTGTGATTTAATAAATAATAAATCTAGCC
TTGGCTAGATTTCTCCTTCAAAGGTTACATTAATTTTAGCCTTAAAATGGTGTGCAAAGCTTTGCAATGCTGTCT
CTTTGCTATGTTGGCAGTATTTTTTACTATCCCTCTCATCTGCTCATTCTCTGTACTCCAACACTACACTAATTTGTT
TTTTTTTTTTTTTAGATTTCTCTAACTACAGTGTGTAATCTCTTTTTCTTTGACGCTACTATCCGTTTGTGACGG
GAATCGCTCACTGTCTCCACCCTCCACACACTCACGTTTTCTGCCCCGCTTACCAGGCTTGTATCGGTTGTGAC
TTGCTCAGGAAGGTTCCCTGGTCAACCCCTCCACAAATGAATTAAGTCTCTTGTCTGCATGCTGTCTAGTGTCT
TTTTTTTTCTCTCCTCATCTTAATTCAGTTTGTAAATACATGTTATTTGTGTGAGGATTTGATATTATCTGTGT
CACCCTAGATATTGGGCATTTCTTACTTACTCACCCTGAATTCATAGAACCACAGTAATTTGACACAACAAATA
TTCAAGAGAAATTTATTGAATTTGATGAATGAAAAGTTGTACCTTAAACATGTTCTGACATGTATCCAAAAAGAGCT
CCCCTTTGGGGTCTATTAGGACTTTGGACCTAGGTAACGTAACCTTAGTTTCGCTCAGGTTTAAACAGTAGAAAAGT
AATTGGTCTCTTTTGCATGTGGCTTTCCCTAAGGGCTAACCTGTCTTCGGAATGAGTCAATACAGCAGAGCTGTG
AAAGCAGACTTAGCTTCGGACAACGTTGGTCCGAATCATGGTTCCGTCATTTCTTAGCTGTGTGATTTAGAATAAA
TTAATGTTTTAAAGCTTTGATTTCTCTCTCTTAACTGGAGATGCTAATAAAGCCAACCTCGTAGAGGATTTGCGA
TGAGTAAATAAGCATAAATTTGCTGTAAACACCTTGCAGATTGCCTGTTGTATGCTAATCAATAAATTTGAAGCT
CTTAACATCATTATATTAGATATTTCCAGCATTGAGTATACTATCAGGCATGTGGTAGAAGCTCAATATAAAGTTTT
GTTAAATGAATAGATTCCATATATGGTATTTCTACAGCATTATGCTCCTTATTTAAGTGTCTCTAAGTATTTTTTA
AGTATCAGCTCACAAAAGACAGATGTTAATTCATTACACATGTGAATGTTTTAGATAGAAAAATAAATAAAAAAT
TCAAACATTGAAATCAATAGTGTACCTTACCTTAGGATTACACCATAAAATTTTACCAATCGAGAATAAAGTGTAC
AGCTATTTCTTTCTAATCTTTAACGCAACAAATGTTTATTGAACACTTACTACTTAATCTATGACAGACAT
AAAGATAAAGCAATGCAACAATGTTTAAAGGAGCTCACTATATCATAAAGAAAAGCGGATTCACACAGCAACTCT
ATAAGATAAAGTGGTAAATTTAGGCTGGCCTGTGAAAACAAAGGATTATAGGTATAGTTAAGAGGTGGAATTTATTTT
ACTTCGAGGATTTAGTTACCTTTTATATCTTTGTCTAACCTTTTATGTTTCTCTTTCTTTCAGAAAACAGAGCACCTT
TTTCTGACACATTCATTTCCCCCTATGGAGTAGAGCAGTTGTTTTCAAAGTGTGGGTCCAGATCAGCATCACGGG
GATGGTTAGAAATGCCCATTTTGGAGCTCACACAGACCTACTGAAAACAGAAATTTTGGAGAGTGGAGCCCGCAG
ATCTGTGATCAAGCCCTGTAGGCAATTTAACGCACACTCAAGTTAAAGAACCACGGGAAGAAAGGTTCCATCTGT
ACAAGACAGATTTTTTTCATTAGCATCAATTTGATCATTATATATATATATATATATATATATATATATATATAT
ATATGCATGCTCACAAAACCATTACCTTACTAGGTTTTAGTATTTCCCTTCTGTATTCTATGTTGTTATGTTAT
ACAAGATGAACACACATTTACCTGAGACAAGGTAAGACTACACATGTCTCATTGGGGACCAGAGGCTGTAATCTTA
CTCAAGTCAAAGCGCTTCTACTGCTTTCTTTCACTGCTTTTCAAAGTAAAATTTCCATGTAGGTGTCAATTTGTTT
TCTTTTTGTGTTTTAGAAAACCGATTAAGGGGTGAAGTCTGGCTAAAATTAGTGTGAGGACATTTACTTAGATAAAA
TTATTTAATTTATCTGTAATGTTCAATGTGAGAAGAAAAGTCTTATGAGTAGTGTATTTCTTAAATAACAACAA
TTTTAAAACACTACCCTGAAGTCTGTGAGAGTAGTTTTGCCTCATTGTCTAGATAAGAGAAAAAGGTTACATTAG
GGATTGCAATTTGTCTGCCAAAAGTGCAGTTTATTTATTAGAAAACATTTAGAGAGGAATGTGTGAGTTCTGTTG
GCAGTGTGCTGTGACGGGGAGCTCAAGATGATCTCAAAAATTTACAGATGGGGTGGGCAGGGGGCACAGAGAGAT
GTATTTAGTGGTTGAGATACTATTTAGACTGTGGCCAGCATTCTTAAATGCAATCCAGATAACACCTTACAGAAT
CATCTGGGCAGCTTGATAAAAAGCTGTAGACTCCTACCCTTTCATCCAAAACCTATTGAATCAGTGTCTGTGTGTAAG
ACCTAGATTGTGACTGGTAATATAACAAAGTCTTAGAAGCAACTTAGGCCAGTAATACTCACATCAGAATCAGCT
GGAGGTTTGTATACACAGATTGCTAGGTAGCTTTCAGGCTCATTGTCTAGATAAGAGAAAAAGGTTACAGTTAG
TTTGCATTTCCAGCAAGTTACCAGGTGATACTGATGCTGCTGGCCTTGTGCTGCTTTGAAAACCACTGCTTTAGCT
ACGCTATAGGAAAAACCATATAAGGCTTTTATACTGGCCAATGACTTCACAGGCTGAATTTTTAGAAAAGCCCCCTTC
TGCAGCTTGGCCTATAGATTCGAAGGAAACAGAACTAACACAAGAAAGCTAGTTAGGAGCTAGTTAAAATCATCCT

[0381]

ATGTAATGGAGTGAGGCTTAGAAACATGAGGAAATTTACTCAAGCTATCCATTATTGATGTGCCATTTGTGTGT
 CAGGGAAGAAAACTTTTCACTCCCCTCTTAGGTTTACTTCTGGGGGGCTGCAAAATAAACTGACGACAGATAGA
 TTGGCAATAGAAAAGACAAAGTTTATTAGAGAAAGTATGTGGGAGCTCACAGAAAACATAGCTCAATGAAGTTAGAA
 TTTGGGCTTATGTACTATTTTAAACAAGGGTTTGGAAAAGAAGAGTGTAGAAATTTCAAGCCACAAAGTTGGTGGGA
 AATATGAAAAGAACTAATGAAAGGTAATGTTTGTGTTTAGTAAAGTCTGTTTATGTAATTTCTTTTCCCAGCGACAA
 CTTCTCATCTCTGGTGACAGGAGTCACTCTTACCCTGGTGCAAGAACTTCTTAAAGGAGGATTTAAAAACAGT
 TGAATTTTTCAGAAATCTTTGCTTTTAGGCAGATAGGGGGGAGTACAGAAAAAGCCCCTTCCCGTATCTGTTGATCC
 TCAATGGCTTTAGCTCAAAAAAATTTTACATCACGATGGCATAATGTAGATCTCTTCAATGTGTTTCAATTTATCC
 ACAGATATTTGTGAAGTACATGATATATGCCAGGACTTTGGGATACAAGAATACATAAGTATGTCCCTAGTCTCGTA
 GAACCTACACTCTAGTAGTGAGCTAGAGAATAAATGATATTATTATTATATGATACACATATGATTTTCAGATAGT
 GATCCATATTGGAATAAAAGCTGGTTAAGGGAATAGAAAATGATATTGAAGGTGGACTTGTTTAGATTGGGTGGATT
 GGCATGGCTTCTCTAGGGGGCAGTATTGAGCAGATATGAGAGCAGATATTCTCAATTTGGGCAAAAACATTTCCAG
 GCAGAGGAAAACAAGGCAAGGGCACTGAGTTCAAAGAGACTTGACCTAGCCAACAAATAGCAAGGATTTCCAGTGTA
 AGAGAAGGTGGGGAAGGAGGAGGTGCAAGTATAGGCAAGGGCAAGATCACACGGGATCTTGCAGGCCGTGATAAAA
 GAATTTAACTCTTTCATAATTTTGACAGGACATCATTGAAGAATTTAGAAAAATAGAGTGGAGATACCTGATCTGCT
 TTCTTCAAAGAGTTCATTCATCATTGCTGAGTAGAGGTAGACTGAAATGGAAGCAATAGTGAATACAGGGAGATAG
 CACAGGAAGCCACGTTACTAGTCCACATCAGAGGTGGTTCCAGACTAGGGTGGAGTGGTGGGGTCACTTAGAGAGCTG
 GATTTTAGGATACATTTAAAGACAAAGCTGACAGGATTTGCTGTGATGAATTAGATGTAAGTATGAGAATAATTG
 AGAATTTAAAGACATTTGTTGAGTATCTACTATGTTGATCCATTGCTAAATAGTAAACAGCTAGGGTTTAGTCAAGA
 GTCTCTCTTATTATCAGAGTCTCATTAGATATCCAAGTGGAAATGCTGGAAAGAAAGTTGGGTAGATCAGTCTGAAG
 CTGAAGACAGATACTGTGACTGGAATAATAACGTAAGAGTTGGCCGGACACAGTGGCTCACTCTATAATCCCAGCA
 CTTTGGGAGGCCAGGATAGGAGAATTACTTGGCCAGGAGTCCAAGACCAGCTGGGTAACACAGCGAGACCTCGC
 CTCTACACACACACACGCGCGCAAAAATTAATCGGGTGTGGTGGCACATGCCGTGATGCTCCAGATACTCAGGAGGCC
 GAGGCTGAAGGACTCACTGAGCCTGGGAAGTCAAGGCTGCAGTGCAGTGCAGCCGTCACACCCTGCCTCCAGCCTGGG
 CAACAGAGTGAGACCTGTCTCAAAATAAAATAAAATAAATAATGTGGCAGTCAATAGGCCCTTAGATGGTTTTTAAAGA
 CATGGGACTGGATGAAGTCTTCTAGGAGGAGAGTTGGGAAAAGAGCCGAGAATTGACTGCACCTTTCAAAAACAGG
 AGGAAGAAAAAAATACTCAAAGGAGACAAAAGCAACTTCTGTGATTTATAGAGAAAACCAGGCAAGTGGGATGAAG
 AAAGTCCCTCATGATAGAATCAAAAACAGTGTCAAATGTTGAAAATACAATTAGACAAAACAAAAGAATAGACCAT
 TGGGTTTTGCAATATGGAGCTCATACTTGACCTTGATAAAAAGACATTTTCACTGGAAGCATGCATCAAAAAACTATT
 TGTGGTAGGTTAAAATGTAGTAGGAGGTGAGGATATACAGACAGTGGCTTTCACTGTGCAGATACTGTCTGCTCATGC
 ACTAATTTAAAGACATTTGTTGAGTATCTACTATGTTGATCCATTGCTAAATAGTAAACAGCTAGGGTTTAGTCAAGT
 AGAACAGCATCAAAATCATTATAGTATCCCAAGATAGGTACAGTAAAATCTGTGAAGGAATCAGAGTAGTCTCTTCT
 CCAACAGAGCGTAAGACCCAGCTTCCAGGAGAAGTGGTAGATTAGCTCATCTGGGAGGCTGAGTAGAAGCTGTCA
 TTATAGAGGGAGAACATCAGAAGTGTGGACAACAGCTTGAATAACCTTGAAGGACAAAAGAGGACGGTCTGCCCTG
 GAAATATTAAGAAGTCTCACATGATTAGACACAAGATATTAGGGGAAAAGGCATAAGGTGAATTGAGTCAATGAGGTC
 AAAGAGAAGTACGTGGAGGAACAGGCGATCATAAAATGAGTAAAAGTATATATCAAAGATCTTTTTTAGAAGGGC
 TACACAGGATGGATAAAGGGGAGAGAGAGAGTTGAGGCACAGAGACAAAATGGAAAGGTGCAATCATAACCAGAGACA
 TGAAAAACCCATAGAAATCTGATGTAGATTATGTGGTCCCAAGGTTGAACAATTAAGTACGCTTTTCAAGTGTATG
 CCCATGATATTAACATATTTTATAACTGCAATAAGTGTGTAAGTAAAGATAAAATACAAACAATGTAATTTCTTATTC
 TGTGAGAAAATGTTGTAGCTGGAAGTAAACATGTTCTTAGCTAAAGAAAAATATTGTGTGATCTGGATTACTTAA
 TGTTATAATTTAGCAACAAAATGTTGACATTGAGCCTTGCAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
 TGGATTTAGGAAAGGCAGAAATGTTGAAATATTAATATATATATCCCTGTAATAATAATAAATTTGTGTCTGAGAGGTAGG
 AATGAGGGCATGAGGTCAAAGTTTGATAATGAACCTCAAAGCTATAACTATGATCAGGAAATTTAAATTTGGACAATA
 AATTCCTAGAATCGTCAGGAGTTGCTGTGAAATCGAGAAAGGAAAGGATATACAAAAATAAAGAACAGCCAATG
 CTCTCAAAGGAGTCTAACTTTTATAATAGTCTTCTGTGTTAGAGCTGAACTCTTCTGGTTTTAGAAGGACACTCTGTT
 GCCTGGAAATAGGGCATGGAAAAGTCAATCAGAGTCAATGTCATCTTTCATTCTTCCCATGAACGAAATCGAGGCCCT
 GAAAAGTCACTGTGTTGCTGTATTTATTGCAACTAAGATGTGCATTTTAAATTTGATAACATAATAATTTGATACAT
 ATTTGTGGGATACATGTGATATTTGATGCATGCATACCATGTGTAATTATCAAATAAGGATATTTCTGTATCCGTC
 ACCTCAAACATTTACCATTGCTTTGTGTTGGGAACATTTACGATTTTATTATAGCTATTTTGAATAACAAAATAG
 ATTTGCATTAACATATAGTACCCTACTGGATGCACCTTGTTTTTAATATTTCTGAAAACAGATACGTCTCATAGGTG
 ATGGTGTACAGCTGTGCATTAGTTATATTGCCGTGTGCAGGTGCAACGTAACATTTATATTTGTTGTCATTAAT
 TAAATAGTTACATTTATTTATATGCGTTTATTATACTAATAAACAACAATTTGAGATAGTTGAGCTCTAGTTTTGAC
 TCTGCTGTTAACTAGCTGCGTTACTTTAATTTACTTAACTAATTTGGCTTTCAAATTTCTGTATAAGTAAAATTAACA
 CATGAGTTTCTCCTGTATAAATAGCTGAGAAATCGGTGAAACACATGAATTCAGATGTTGATGCTATTTAATAGCG
 GGATTCAGATATCTACTTGCCATTATGGGAGGGAGAGAGGAGGTGGACTGGAGGCTGTGATTTCCCTAGGAGGTTG
 TAAAATTTGGCCAGGTGAGGAAAGCTGAGACAGACCATAAATATGAAGCATGATACCTAGCCCTCAGTGTGAAAGA
 AAATCAAATCTCATCTTTGTGGTCTAAATATCAGTATGATACAATCCTCTGTGTAGACATATCCTCTGCCCTATTGT
 TTTCTTTCAAAGCTAAAGCCCAGGTGTGATCACATCCCTCCGTTATTTACAAAATTTCTGATGATGATGATTCTTC
 TAATACTACATTTCTTACCATTACCATGATGTCCAAAACCTTATAATCTATTCGCTCCAAGTGCCATGTTGTG
 TCACCCTATGCACCCTCTAAACCACCATATGACCTCCCGCTGCTACTTGAATACAGTTGCGCCCTCTACCTCGTT
 GTGCTTTGCATTGCCATTTAATTTGCCCTTTCCATTCTCTAAATCACTCTTTCGCTGGACCAGCAACATCAGCACCA
 TCTGGGAATTCATTAGAAATATAGATCCTCAGGCCCTCATCTCAGACCTGCTTGATCAGAAACATTGGAGAGTGGAGA
 TGAGCAGCCTGTATTTTATCAGCCCTCTAGGTAATTTGATGCACACTAAAGTTTGAGAACCCTGGTCTAGAGCAT

[0382]

TCTTCTTTAACTCTCTTCTAATAAATTATTAGAATGAATTCGAGGGACGGGATCTCCTTGAAAGCCAAGAACATTTCT
TTGTCATCTTTCTGACTTCAGGGCGTAGTACACTTTTTGGCCATAAATAAAGCTCGATAAATGCATTTCTATGCCAA
TAAATCAGCTAATCAAATATATTATTTCATGCCCTTGAGGTATCTGAAATTTGTTTGCAGAATGTAATATAACTAT
AGAGTAACAAGAGAATAATTTATTGCCATAGATAATAAACAATATCCTCTGTATAATAAATCCTAGCCTCTGCCTCA
ATGGGCAAAAACGGGACTGGGGTTTCAGATTTTAAAAAGATTATTGGTAATTAATACCTGGAGAAGCACCTTGCTG
CAGAGATGGGACTTGAAGCATCATAATAAATCTGTTTATTATGATTCGGTCAGAGCTGATGGAATCACAGGGATT
GTGTGAGGTATGAAAAGTGGTTGACATTGAATTCAGGCTGCACAGTTGGGACTTGATATGATAACCAAAAAGAAAG
AATGCTGGGGTGGTAGCAAGCTCTAAATTTAGACAATCTAGGCTTATCCTAAGGAGAATATAGATACAGATAACTG
AAGTTTGATTAAGGGAACTGGTGTATCACAATAAGTAAAAAGCTGTAGTTAGTCTATGCAGCTATCAGCTAGCCA
CATAATACTTTTGGGCAATACATTATAAACCAAAAAGAAATGACATGGCTTATCTCTGTAACAAAGTGGCTCATTGTT
CTTTATTCTACTGTTATCCTTAAGAAAAAATTTTAGTAAATTTGTTATGCTATACTCAACTTCAAGAAGGGATAGC
GCTTATAAAAAAATTTTAAAGAAACAGGCCTATTTCTCTTTGGGAGAAGCCAGGAAACGAAAAGAAATGGAAAC
GTGTGTTTCTGCCAGATGGCAATAAAATGTAGGGTAAATTTCTGTCTTTTAAAACTGTATTTTTTCCATCCCTCTG
TATATACACATATCCTAGGACTGTTATAAAATGCTGCATGCGTATGTGAAAATGGAACTTATTGGGCTGTTTGATG
GACCTTTAAATATATTTGTTGGTTTGGGTACATACTAGCTATGCAATATAATCCGCATTATTTCTATGTAACA
ATGGATAAAGTGTTCACAGTCCAGACATTTATTTGGTCACTGTTGTAGAATGTCTATTTTATTACTTCTGAAT
TGTATCCAGAGATCTGCCTCAATGTTGGATACTCCACTGTAATATTTAGGAGATGCTCACTTTCTTTTTTCCAGC
ATCTGACACAGTACCATCTGCCTCCTCTTTCTTGGCACAAGTAATAACAATTTTATAAAGGAGGATCACATTACAG
AATTATAGGTGGTAAACTTTCTACCACAGATTTACCCAAGAACCTGAAACACATTTTTTCAAAAAGGAAATAGAAATG
TCCTTCTGTGACTACATCGGAATTTGCTTGCAGCATTATGCTTTTTTTTTTCCCTTAGTGTAGCTAGCCATGTGG
AACTGAAGCCATTAGCCAGCTCCTCATCTATAAATGCTATTACCTGGGAAAAGAGGAGGAGAAAATATACTCTCTCT
CCAGTTAGAGTCTAAAGGAAGAGAACAATATGGGTAGTTGTGTTTACCACAAATGATAGAACTCCTTTATTTTTAAA
TGCTAAAACCAATAAATTTGTTTATATGACTTCAACATTTGACTATCACACACTGTTGCATGATAACAGAGTGA
TACCTCTATTGGATTTAAGTGGGAACTATGCTCATCTCATCTTTTTTACTGTGAAACTAGTTGATTTCCAG
GATCAGCCTTAGCTCCAACCTTGCACACTTTGAGTTTTGGTTTTTCTACTTGCATTGTCACAGGAACTTCTATAGGA
TAAATCGAGGAAGATTTTACTCTGCAACGTGTTGCAGAATTAACATTTAAAGTGGCAAAAACCTTCGTGTGTAGGTT
GTCTCCCCAGAGAATGTAATAAATGAATGAAGGCAGCACCTAATAGGTAACGACAGCCAATCAAACAAGAACAAT
GAAATTTGACTGGCAAAATCAAATGAAAATGTATAACGCTGAATCTCAGAATATAGGAGGATGCATAGAAACTAAG
CTGTACTATTATAAAGTCATAGCCATTGAAAAATAATGACTGGTTAATTTGGTTTTCTTTACCTCATGGATGTGAA
TGTTTAGATTTTGATGTTGGTGTATTTGACGTGTGTTGTCAAGAAGTTGCCTTAGTCGGCTCGCATTTAGGATAA
AAAAATATTTTAAAGAAATGTTTAAAGAGATATGTTGGAGACATTAGAAAACAAATAATATGACAGAGGGCAGGACT
ATCAAATATAATAGAAAAATACACCGCTCTTTTATGATTTCTCTCTTTTTTGGCATTAAACACAAAACCTTTATGAT
TACACACACCACGCCTCCAGAAATGCTTAAAGGAAGATGAGAGGAAAATTCATAGAAGTAGCAGGCATTTCTGTG
AGGACAGCAGAATGATCACTTCATCTCTGTATTTTTTTTTTCAAATTTCTGTATCTGTACAATGCTTTTTCCAGC
TCTAATATTCTGTGATTTGGTAATTTCCGCCTCAGATTTCTTTAATGAATTTGTATGATATTACCTATTTTTAT
ACCAGATATTACCTGGCTCTAATTTCTTTTCCCTTAGGAAATAAAGATATCGGGTGAATTTCCCATTTTCTTATG
TTATTGATACAGGTCTCTGTTGGATATCCCCACGATTAACCTTCCCTGCAGCATGTTCCGATGGTGGCTTAAAGAAGAA
ACCATGTATCAGAGCCCCCTGTCTATATAGACTTTTATAGATAAAGAGAAAATACATATCACAGAATTAATCTGGGCGCA
TAGAGTCTCTAAATGCAAAAAAATTTGATTTGTAGCTGTTGATTCTCTCAGATAGATTGAGTGTAGAGAGAGAG
CATTCCAAAACCTGAGCAGAAGAAACACAGTCTGAATCAAATAACATGAAATTTTAGCTAACAAGTAAATAACACTT
TTTTCAGAATATGCAATAAATATTGGTTTATTATGAAAAATGTATAGGCTGATAGATGAGCATAGAGAAAAAATTA
AAATATCTCTTTAATATCACTTTCCCGCAGCAACCTTTTAAACATTTTGATACATTTTCTGTTCAACATTTTCC
TAATAGCTTTTTTCTGTATATAAATATGAATTTTAAACATTCGTATGTTTATGAAAAGGCAATAAGACTGCT
CTTTTATAACAGGCTTTCTGAACTTCACAACATGCAGTGTATTCTAACATGCTCCTTGTGTTCTTAACTAATAAAAA
ACCTCACGTTATTTAAAAAACCATCTTAAACATAATTATCCATTAAGAGAAGAGGTTGGGGTAGAGAGTTTCCAGACT
ATCAATATCAAAGTTATATTTCTGTAGTATTTTAAATTTTAAAGTGTAGCTATAGGTATATGATATAAAACCAAT
AGCAGAGAAAAGATACCACCTTTGAATATAGTTTTCTTGGTTCCATGAAAATGGCTCCTTTCTTTTTGCCAGTCC
CTCAGTATCATTAACCTCATTTTTCTGTAAATGCCATCATTGTATCACATGCTCCTCAGGAAAAGGCATTTTCTCTTT
TAAGCTAGTGTGTTCTGTTCTAATTTATGGCAATTAACGAGTAACAATCCTGTTTCTATAAATACTGTTTCC
TAATTAATCTATTGCATTCTATCCATGAGAATTTAGATGACTTTCTTTGTAAGAGAAATCTCTGTAGCATGAGATTC
TTCTTTGCTCTTAAATTTCACTTTTCCACATTTTTTAAATGACCTGATAGTATTTTGTGATTTTGTGCTGATTTTTT
TTAACCAATCTTACCTTGTGAACATGTAAGTTGTTTCTAATATTTGCAATGATCAAATGTGGATCCAACCTTCACT
AAAGCGTTAAGAATCTAAAACAAAACAAAAGAAACAAAAGTTGGCTGTCATCTTGCTTGGACCACCCCGTAGTACT
ATTTCTTGTGTTCCGGTCACAGTTTCACTAAATCATTTCAGTACACAAAATGTTTTTAAAGTTTGGGACAGGGGG
TAGAGAATGTCAATTTATCCTCCAAGGAGTCATATGAGCATTGAGTATCATGTGGAATAGTTGTTACTTGTAAAGT
TATGGGGCATCAAACCCAGTCAATATGTTTCTGGAATGAAAAAGTCCCTGGACATTCTAATGATACTGTTGTTCCAC
TTTGCACCTACTGTTACCCTACTTTGATCTGTCAACACTGCCCGTAATGGTTAATTTTGTGCATCAACTTGACTGG
GCTACAAGGTGCCAGATATTTGGTCAAACATTTCTGGGTGATTCTGTGCAAGTGTATCAGATGAGATTAACAT
TTAAATGGGTAGACTGAGTAAAGTAGATTGCCCTTCTAATGTGAGCAGACTTTCATGTAATTAATTAAGGCCTGAA
TAGAAGAAAAACACTGACCCTCCCTGAGCAAAAAGGGAATCGTTCTGCCGACTGCCTTCAAACCTGGGACATGGGCT
TTTTCTGCTTCCAGACTTAAACCAATATAGCTGTCTGTATCTCAAGTCTGCTCTACTTCCATGGAACACTAC
ACTATCAGCTCTCTCGGGTCTCCAGCTTGTGTTTACCCTGTATACTTGGGAGTTGTGAGTCTCCATAGTTGCCCT
CCATAATGTCATGAGCCAATTTCTTACCACATACAAACACACACAGAGACACACACACACACACACACACACACA
CACACATATAATATATATGTGTGTATACATATTTCTTATTCTTTTTGTTTCTAAGGAACCTAATATACTC

[0383]

CTTATTACTCTTTCTACTGCCTTAGAGATCTTCAAGGCCAAGAGCGTAATCCTCCATCCTGGCTCTTTTCTTAATC
 ATTAATGATCAACTCATAGCCATTTAGCTCAACTAAAAATAATTTGTTTCATGAAGCTTTACTACTCCACATACTGAG
 GAACGTGGTACCTAAGATCAAACAGTCACTGCCTCATCAAATGCATTCCTCTTCAACCCCATACAAATGTCCCAGAG
 TGGAACTCACACCATAAAAAATATTAGATCCCATTTGACTTTTCTGCTTTCTCAAGGATCATTGCAGAGCTTGAAAAAG
 ATGGCTCCTCCCTTTGCCTAAGCAGGTTAACTTGGTGTAAAAGTACATGTAAGATTTGGCACAAAGGAAAAATAATC
 AGTTTTGCCTGGGTCCTAAGAAACATTTCCCTCTGCCTCATGGTAAATGTACCTGCCAGTTGATTGCATTACTCAAG
 TGGAGACCATGAAGTGAAGTGGTAGAGGTTAATTTTATACCTGTCCATCTTCTGGCATCTTATTTACACATAAAAAATCA
 GTAGAGAAATGACTGGGATTAGATGGAGCAAACATAATTCAGATCCTGATACAAAATGTACTTCTGGCTCAAGG
 GAGGGAGCAGAACATTTCCCTGCTACATGGGAATAATAATAATGCCTGATAAAAAATGCAGATATATCATAGACTACA
 GAAGCTGAAGTGGATTCTTATGGTCCCTACTCAGACAGCCTCTCCTTCAGATGAAGAACTGAAGCACAGAAAGCT
 CATCCTAGTGTTCATATTGAAAAACCCATTCAAGTCTATTTTAAATAACCTGTTACCAAAAAATGAGGGAAATAATTT
 AACTTTAATGTTTCACTTTGCATTACCCTTTTCCCTGACTAGACTTCTATCCTTTTCTTGAGTTGAGCTCATTAACTA
 CTATGAAATTAAGTTATGGGTAGAGGTTAATTTTATACCTGTCCATCTTCTGGCATCTTATTTACACATAAAAAATCA
 TTTTAAATGGCTTCATTTTAAAAAATATTATTTTTCAGTTGACATTTTAAAAGACACATCATTATGTACTACAGAAT
 ATGCATTTTATACTCTCCTTTATTAATTTTATTATTTTCCAGGTAGACCAATCAAATGAATCAGAAATTTCTTGGTTA
 GATCTATTAGACAGCATAAGTATGTTTTTTCATCATTAAATTAAGATGAAAACACAATTTTACTTTAAAGTGTTTGAC
 GTTTCAGCCTTTATAAAGTCAACACTTAATCACATCTGAAATTTGCAGGAAAAAATTTTGAAGCCTTCAATTATT
 AACATTATTTCCGGGAGAAAAAGCCACTTTGCCGCGAGAACTTTCACTTTTCTCTCGTGAATTAAGTCTGATACAAAT
 ATTCATTATGGTGAAGTTTAAACATAATAGAGTCTAGCTACTTCCACAAAAATCACTTCAATGAGTTTCTACATTG
 ACATCTAACTGACCTTGTAAATTAATGTTGTACACGATCCTTTTTATTATATGCTGGATTATCAAATATGACTTATTAG
 CAGTATAAAGACACAAAGTTCTGAAATGTAATTTATAGCCATGAAAAGGAAGTGCAGCTTTGTGTGACAGTTAAATTT
 GAAGAGATCAGGTGATTATTATGAAGCATGAATAATAATGCATATTAAGTCAAGTCTTGTGTTTAAATCATTAAATAT
 GATTGTTTTAGAAGAAAGTCTACCTCTATCATATGGGCAATAAAATGTGTATAAGAGCAAACATTTGTGTATGTGAA
 ATAACCTCAAATAAAACAGTTTCCACATTAATTTCTACAGTTTAAAATTTAAATCATTAAATGTATCACACAT
 AGCTTTATTCATTTTAAAGCTATAAATGTTACAATTTCTGTTTTAAGCTGTTAATAAAGCTTTGTAAGAGCAATTTCTG
 TATAAATATAGAATGTCATTATTCACTAATAGCTACCATTTATTTAGTGTCTGTTGAGTGCAAAAGTACTGCACTG
 AGATCTTTGCATATGTTCTCTTAATGTTACAATTTCTACCTGAGGCATTTCTGTTTCTGCTGGAATATGGTCTCTCT
 GAATTGACAAGGGAGGCATTTTTGGTGTGTATGATGAAAGGTGGACACTGCTGGCATAACGTGTGTTGGTAAAGCG
 ACTAGACTCTTCATGATGCGTAAACAGTGTTCCTCATACCCCTGCACATTCAAATAGAGGAAAAACCTTGTTTATAG
 TTAATTTCCCTTAGAATGTAATCCATTTAACATAAACAACAAAGCGTGTGTTGTGTTGATGTTTTTACTGGAGC
 AGGGAGACAGGAGGAAATGCAGTTTGTATAGTTGCTGAATTTTCAAGAATGCAGCAATTTAGAACAAATTTCTA
 GAAGTTTCTAGGAGCTCTTTTCCATAGCAGAAAAGTACTAGGACTTAATAGCCTTGGCAGTCTGTTGAGTGTTC
 CATACAACTCACCTATATTAGGGGACATTTGAAAAATTTCTACATTAAGGGGATTTTAAACATAGGCGCAAGTGTC
 TGGCATCTTCAATAGGTCTTCTGGTGTGGCCATGAAAACATTCACACGTTTCAAAGTATTTTAAAAATAAAATAAAC
 ATATATTGTTGTGTTATGAATTTTCTTTCTTTTTTATATGATGGTTAGATCACTGTGCAGACAAGTTTATGAGA
 TCTATTCAATTTCACTCAGGGTGGTAAATGAGGGTGTACTAAATGTTGGTCTAAAAGGGAGACATTTGGGTATTA
 CAGAATTCAGAACAGCTCTAAGCCCTGTGCACATTTAGCATTAGAGGACACAGGCAAAATCTGGCCTCCAGTCCCTGGC
 AGCTTCTTCACTATGTATATGATGTTGGGTGGGTGCTTTACCTCTCTAGTTTTTACTTTTTATTCTAAGCTAGGGC
 TATTCATAGTTCTTTATCATGTGGTTACTGTGAAGTAGCAAAGCACCTGACATAATTAGAGCAGATAAAATGCTCAA
 CAAATATTGCTTATCAGAAGGATTATGTATTACCTCCCGAAATACATCAAAAAATATATTTTCCAATTCAAAGAAATAT
 GTAGTACAAAAATCATGCCATAAATTAACAGAGTTGCAGTAGCCCAAGGAGAGAAGATAATCATTATTGATTTCTTCT
 TCCTTTTGTCTAAGCAGTTCTCTGCTCTGCTCCTCAGTTGTTGTCCATCCCACTCCCCACTCCCAAGCCCTGAA
 CTCTGAGGGGTTTTGCTGCCGTGGCCGTTCTGTAGTCTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTT
 ACACATGCTGTGCTAGCTTCCCTTCTTTCTGCTAAATGACACTCAATCCTATTCTTTTGTCTAAAGGATATC
 CTAATGAATAGCCACTGGGGGAAAAAGGTTATATAAGATTGTGCACTGTGTGAAACTGATGCAACCAGATCAAT
 GATGTGAATTTCTCTTAACTATTTACTGGGATCTAGAAACAGGTCTCTCAACTTAGCAGTGTTTACGAATATAATAG
 GCCTTCTTATACATACATCTGAAGCCAATCTGAGTCAGGAAGAGTCTGTTGTTGATAAAATTTTTGAAAACCTTGCA
 TTTGTTCTATTAAGCAAACCTGTTTATTAATAGTGTGCCTTATTTTTAAAGCAAACATTTATAAACAGTAGTCAAT
 TACAGGCACTTCAGTGTACGGAGTGATCAATGTTAGACCTTTAGGAATCGATTGTTTCTGGAGCTTCGGCTTATA
 ATTGAAATGTCATCAGAAGGAGTGTAAAGACATAGCTTACAGGAGAGGCCATTTATGCGCTTTTGTTTTTCAGCTAAGTT
 ATAGAGTCATCATGTGAAGAAAGATTCTTCTTCTTAGTAAAAATCCTTTAATGGTTGGAATAACACTTGATATTTAAT
 ATTTCTTCTACTTTATATCCACATTTATTCAAGTCTAACCGTGTGGGGCAGCAATGAAGCACTTTATTTCAACA
 TTATAGTTCTCATATCTGCGTATGATTATTTTCAATTTATCGTTAGCATATATAATAATGATGACTTTTAAAGTACAC
 TGTATTATATTCACTGGAATAATGATTAGCTATTAATAATTTGAACACTATCCAGGAAATTTACTGAACATGTCCCTAC
 AAGATAAACCTCGTATGATATTGCTCCAAATAACAGTGTCAACCAAGAAGAGTGTCAAAAGTTCAAAAGTAAATCA
 CAGGGAGTAACTAAATGCAGCTCCGTTGGGTTAAAAATAGTTTCTCTAAATTAATGTTCCCTAAGTTTGGATCG
 ATTTCTACAAGGGGATAAAATGTTTTTATAAATTTCTAGTGATAAGTCAATGATTAAGAACCCCAACTTTTTTTC
 CAAAGACATTTGCATCTCTGATCAAAATAACAAGTCCAGTCTTAGTATAAATTTGGGGAATTTTCATCAAAAATAAG
 GAGCTACTCGTTGCATAAAGAACTAGTACAACCTAAAAGCCAATTTAATTTCAATGAATGCATGATCAGCTCCATTG
 CCAATTTAGTGTTTTTCTTATTTCATCAGAAGATGGGTTTCATCATCGTGTTCATCAACTGTTCTCAAACCATATT
 CCCATTTAAATAAATAAGATTTGCTCGAAATTTCTAAATTTCAATTTTCAATTTTCAATAAATAGCCTATGGTCTATT
 TATTACTTTAAAAATATTATAGATATAAATTTTTTATTCTAAAGTAACTGTGTTATACAACCAAAATATTTCATTTAAA
 TATGTGACTTTTTAAATAAGTAAATGACTTATTTAAGTAAAGTCATTTAAATTTTCCAGTCTGTCTTTCATCCACCT
 GATCTTTGAATGAGTTAGGAACAATACAGGAACTTAATCAAACTTAATTTTGATTACAAAAGATGAAATCATCTG

[0384]

TTATTTATTCACACACTATGTGTCAATAAAATCTTATACTGTGAAAGAATTCGCTCTAAGTCCATTTGCTGTTGCTT
GTAACAGAATACCTGAAAATGGGTAATTTACAAAGAAAAGGAGTTTACTTCTTACAGTTACGGAGGCTGAGAAGTCC
AAGGTTGAGGGGCCACATCTGGTCAGAGCCTTCTCCCATCCAAGTACTAACCAGGTGCAACCTCACTTAGCTTCCAA
GATCAGATAAGAGTGGCGCGTTTTAGGCTGGTGTGCTGTAGACTTGTAGAGCCTTTTTGCTCATGGGGACACAGC
AGAGCCCTGAGGCAGTGCAGGACATTACATGGCAAGAAGGCTGAGTATTCTAATGTGTTTCATGTCTCTCTTCTGTT
CTTATAAAATCATGAATCTACTCCCATGATAACCCATTAACCTATTAATTTATGAATGGATGAATCCATTCATAAG
GGCAGAGCCCTCATGATGCAATCACCTCTTAAAGGCACAATCTCCCGGTGCTGCCACGTTGGGGATTAAGTTTCCAA
CACATGAAATTTGGGGGACACATTTAAACTATAGCAAAAATTGTAATAAAATGTTATATAGAAGCAATGTTCTTACTG
ATTATAATGTTATATTGGTAAAGTGTAAAGTCTTAACCAAGGGATATATTTTACAGCTTATTATAATAGTTTTAAA
TTTACAATTCATATGAATAACATCTGGTAAAAGTCTTTTTCAAGAAATGGGAAAATAGAAATGTTTAGAAGAAAA
TAATTCATAAAATATTAAGTTCAAACTGGATTTCATAGTTTATGTGAAAATCTGGGAACCAATTGCAAGGGGAGAAAA
TAGTTACAATAGCAATGGTGAGGATGAGAATAAGAGCAGGTATCAACGTTAATTTAGGGGTGTGTATAGTTCTAATC
GTGCTATGCCCACTACATGACTTTTCCCTGTGTGAGGTTCCGAGCTTCTTCGTAGTAATCCATAAATTGAGCTGGAG
AGAGGCTAGGGTAACTTACTCACGCTCATAGAGCCATAGAGTAGTAAAACTGTATTTGAACTCTGGCCTGTCTGAC
ATCATTCTGTGGTCTTTTAAACCACCCTGCTTCTCCATATTAACCTCCAATCTAGGTGAAAAGAAGAAAACTCA
GAACATGTTCTGCAACAAAATATAACAAAATATAATGTATATAAACTTATACATAATATCATAATATCTTTACT
ATGAAAAGACTCTGATACGAACATTTTACATAATTCATGCAGAAGTGTAAATCACATTGTCTGTGATGAGCTGTGTA
TGTATCTGATAAAATCTGGCAACCAGACATCAACTCGTAGGCATAGATCTGTAACACTAAATATTTGCCTCGAGAA
ACTTAAAGAAAATAAGACAAATGAATGAATAGGAACATGGAACCTGAGTACAAGATAAAATCCTCTAAAGCAATCGA
TGTACTGTCTGCTGCGTTATTGTTCTAAGCAAAAAGCAGTGGCGAAGGGAGATGTGAAGCTAAAAACAGAATGCTT
AGAAGGAGATGATAGCAGGAGGGAAGCAAAGATGGGACCAAGCTCCCAAAGGCGGGCTTTGAACAAAACAAAACAGA
AAGCTAAGCCTTTGACGGATGCACGGGATGCAAGAACTTTAGTCAAGAAAGAGGAGGCGAAGAAAAACCTCCAAA
GAAAAGGTGAACAATATTTAATAGGCAAAATGACAGATAGCAAGAGATATATACCATGCTATGTTTTCTCATTGCA
GCTGAAGCAAACTGGGGTTATTTATGCTTTGAAAAAGCGTAAATCTAAAAACAATTTGTGGAGGAAGAAGCGATGA
AAACACGTGTTAATACAGAAAACATGGCTCCAAGGCTTTAAACTTCCCTGTGAGATAAATGCATTTACATTTCCGT
AGTAGCTAATATATATATATATATATATATATATATATCTGGGAAAATAATACACAGTGATTTTCTTTCTTTTTT
TCATCTACTTATGTGAGAAAAAGTAGGCTATCTGAAAGCTTTTTCAGTTAAATGAGGAAGAAAGTTAGGTGATCTTG
TAAATAATATATATGTTCAAGATAATGTAAGGCCCTTGTGTAGTTTCAAACTTATCTTTAATAGCAGTTTCTTCT
GGGGATGGGGTAGTTCAAAGTTGAAATGTTAGAAAGATGTTAACTTTTTTCTTTTACTTCTCCCTTTTCAGGATG
GAATTAACAAATTTGATTACAAATAGATCTCAGAGAGAGGCAATGCATTGAATCCAGAAGTAACATAAAATAGAT
CATGTTTTAGTTATGCCCGAGGTCACATGGTGATAAAAATGAGGATAAACTGAAATTTGTCTGTGAGCCAGATTGTTT
ATTTTTATGCCAGTCTTAGGAAAAAGACACATCATGGTAGGATACATCCTTTTTTTTTTTAATTATACTTTAAGTTTT
AGGGTACATGTGCACAGTGTGCAAGTTAGTTACATATGTATACCTGTGCCATGTTGGAGTGTGCACCCATTAACCTC
TTCATTTAACATTAGGTATATCTCCTAATGCTGTCCCTCCCCCTCCCCCACCCACAACAGTTCCAGGGTGTGA
TGTTCCCTTCTGTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCCATTCCCACCTAAGAGTGAAGAACATGCCCTGTTTGGTTTTT
TGTCTTGCATAGTTTACTGAGAATGATGTATCCAGTTTTCATCCATGTCCTTACAAAGGACATGAATCATCATATT
TTTTCTGGCTGCATAGTATCCATGGTGTATATGTGCCACATTTTCTAATCCAGTCTATGCATTTGTTGGACATTTGG
GTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGAGCCGAATAAACATATGTGTGCACGTGTCTTTATAGCAGCATGAT
TTATAGTCTTTGGGTATATACCCAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTATTTCTAGTCTTAGGCCCTGAGGAA
TCGCCCACTGCCTTCCACAATGAACAGACACTTCTCAAAAAGAAGACATTTATGCAGCCAAAAACACATGAAAAAA
TGCTCACCATCACTGGCCATCAGAGACATGCAAAATCAAAAACCACAATGAGATACCATCTCACACCAGTTAGAATGGC
AATCATTAAAAAGTCAAGAAACAACAGGTGCTGGAGAGGATGGGGAGAAATAGGAACACTTTTACATGTTGGTGGG
ATTGTAACCTAGTACATTTCTTAACATCAATTTATCTTAAAGCAATGTTTCATAGGGCACACTGTAGGCCATAGATT
TGCCTCACAAATTTAAAGGCCTAAGCCCTCAACATGCACAGCAGTATACTCAGAGACTATTTGTAAGATGACGATT
CTGGAATTTTTAATGACCCCAATCATTAGCAATGATTTAAATTAATTTCAACATTTCTATATTTACCAAGGCAATA
AAGTAGACTAATCTATTTTAAAGGGTTTTAAATGAAGAGATGAAACAAACCAATGATTTGATTTAACTTCAT
GAAAACATAAGTTGCATTAATCAGGTGATTTTGTTTTATGAGCATTCTGATTGAAGTGTATATTTAGCCCCGGA
GAATAAGAGAAGGTAAGTATGGGTATGGCACTGAATTTACTGAGATGATTATATGTTTGGTAAAGAATTTGTA
TTAAGAAACAAGTATGTGCCAAACATTTGTGCTAGGAGCAAGCAATGCTAAAATACATGGGTAGAAAGAGAGAAATGA
AATATCTAGAATGAGTTAGAAAACATCAGTGTTTTCCAATGTGGAGCCCTGACTTCACATGAAAAATTTCTCATTTTCAA
ACAAGGTAGTTTATGAAAACCTGGACTATTAGCAAGACAGGGTGGGCATGCCATCAGTATAGTACCTGGTGTAAAACCT
AGAAATTTAATCATTGTGCTTTTCAATTTATAATCAGTAAAATCCAAGGTAGGACAAACTTTTACTTTTTCTGTAT
AATGGACTGATATTTGAATTTATACCCAACTTTAATTTTTTGGCAGAAAATATGCTTTATTGTTTCTCTAAAATGGTA
CTATAGATCTTTATTTATTTCTATATATTTATATGATTTTACATATATGTGCATTTACATGTATATACATCCATAA
ACATATACATATATACACATAAAATACAAATATGTGTACCTACGTACATATATATGCATATATACGCAAAATACAG
GCACATTTTCAATACCCCTTTTTGATTTTTTCTTGAAGAGCATAGCATCTGAATTTATTATGGATTTATTTTTAA
TTTTATGGTCATGTTCTTTGAGTGTCTTTGGTGTTTATCTGGTTGCCCAAACCTCGCTAGCATTGTAAGAAGATGTG
CAAAGCCTGAATCTAGACTGACTTTTCATATTGACTTTATTAGTCAAAAAAGTAGATGAAAATGTAACAGTCCGTGT
TAAAAATGGGAATAAGACAGATGTTCAAGCCCTAGCTTCAGCAGTTTTTATGCTGAGATTTACTGGAAGAAAACATTT
TCTGAACTGTAAAACATGCAAAATGCCTACGTGACAGACTTCATTAACATTATTTAAATGCTATGATATAGTAAAAA
ACTTGTAAACTGTCAAGTGTCTTTGTCAACATTTAGCTTAAAGTTTATAGGATTTTCCATATACATGTGATTTTA
GAATCCCTTTAATTTTATACTTAGGGTTGATTTGTATTTTAACTAAGTCACTTTATATATCTGGTCCATTATACA
AGTATACTTTTCTTAGGATAAGAAAGTGTATTTTATATATGTTTATCAACCCAAATGCCCATCAGTGTGGACTGG
ATAAAGAAAAGGTGGCACATACACCCATGGAATACTATGAATCCATAAAAAAGAACGAGTTTATGTCCTTTGAAAG

[0385]

GACATGGATAAAGCTGGAAGCCATCATCCTCAGCAAACCTAACACAGGAATGGAAAAACAGACACCGCATTTCCTCAC
TCATAATTGGGAGTTGAGCAATGAGAACACATGGACACCGGGAGGGGAACATCACACACCGAGGCCTGTCGCGAGGT
GGGGGGCAAGGGGAGGGAGAGCATTAGGACAAATACCTAATGCATGCGGGGCTTAAAACCTAAATGACGGGTTTATA
GGTGCAGCAAACCCTATGGCACATGTTGACCTATGTAACAAATCTGCACGTTCTGCACATGTTCCCGAAGCTTAA
AATTTAAAAAACTTTAAAAAAGAAGCTGTAGATACTGATCCAAAAAAATGTTTCAATTAATGGGGGTAAATGATTAT
TTCTAAGTAGACTACTCTGAACCCCTGAATCTTTAAGAATTTTCTTTGCTATTGAAGCCATTCAAACCTCTATTTTA
TTAAAGCTGTCGTTTATTCTAGTAGATTTAAACAGTAAATACCTGAATACATTAGAAATATGCAAATCTGCATTACAT
ATGGCATCTGCAGAGCAGAGGAGTTTGGTCATCTGGACTCATGTAAAAGTCTCCGAAAAATCCGCTTGTCTTAATGA
TGGTTGACTCGCTAATGCTATGCGTATATAGTCTTATTTAAGTGATTGAATGATGTGGCTAATAACCCCTCTGTTA
GATGCACCTCAGAACCCTACCTACCTGGGTCTCAGCTCTCCAGTGAAATCTCTACTTTAAGTTTATTTCTAACATG
GTAAGAGCCCTCAGTTTATGTTATGCTCAGGCCGTCACCTGTGAATAAAAATATTAGAAATGGACTTTTTTTTTTTGT
ATTTTTTTAATGGATCCCTTGGAACTTTAAAAAATTTATTTATTTGAGCTTTCTACTGTTATCACAGTGTCTCCTAA
GCATGGCCTCCCGTTTTTTGTTGGTAAATATAATCTTACGTTATTCAAATTAGTAACCATTTATTTCTCATGGCTA
GAATTCGGAAACTATTAGGAAATCACTGAGCATAATTGAATGGCTGTTTATTGAAAGACTATGTCAAGGCAGCAT
AGAGTTGATTTTTCTTGCAGGGGCTCTGGAGTCAAAGAGCCTGGGTCAAACCTTGGCTCCACCCTTTCTATCTGT
GGGGCATTGGGCGTGTACATTTGTGAAACTTTTGTCTCCATTGTAAAGTGAGGTTTGGGGGATGATTAACCA
GATAACTCATGTGAAATATTTAATGGAAATGATTTGGTAGGGGATTTATTATTTTAAATTTGGATTGCACATGAC
ACATGTCAGGGATCATGCTATGCATTTGGATAGAAAATGAGTAAAGATATCATGCCTGACTTTAAAACTTACCT
AATGGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACATGGCACATGTATACGTGTGTAACCTAACCTGCATGTTGT
GCACATGAACCCTAAAACCTAAAAGTATAATAAAAAAAAAAACTTATAATCAACTGTAGTAGAAAGAGATCTGAATGG
CTTGCCATTTAGCTAGGCACATGGTATATGTGCTTAATTCATACTAGCAGCCACTACAGTTGTCATGATTAATAATG
AGCTTCCAACTGCACAGAATGCTTTTAAATCCATAGAAAATCAAATCAGAAACAAGTTTTTGTAAAAATTAATGTGAAA
GGAGCAACAATAAAATGCAAGATTGACATTTATTTCTAAATTTGGTTCTATTTTCTTTTACATTTACAAAATTTAT
AAGAAAATCTTTTATTTCTATGTGATATAAAGAACTAGAATGACTTTGATGTGAATTTATTTGGCAGTGTCTGTTT
AACTTTTATCCATAAATTTACTAAGCACCTACATTTAGACAAAGGCATTTATCCATCCCTTTGGGGAGGATTTTCAGATG
ATTCATACACAGACCTGGTCTCGAGGAATTTAAGATTTTCTTTGGGGAGGGAAATAAGGACTTTAACCACTCAAGA
GTACTTAGAGAATTTTCTGAAAATAATTTTATCAATGAAAACCTGTTATATTTAAAAGAACTGTCATTCTGACTTCC
ACAAATCTAGGCTTGAACCTATGGATAACGAGATATTTCTATTACTCTCACTCACGTCATTTTCACAAAGTGAAAA
GGTACATTTTAACTAGTGAAAAGAAATAGAGGAAATGGAAGTAGCTCGAGGCAGTGGACGATGATTCAAAAAGACAGGG
CCCTATTTATGATCAAGTTATGCAACGACTCTGGGCCTGTTTCTCACCTCTGGAAGGAGGAATAATCTCCAAGCC
CTTTCAGACTCTTTTGGTAATTCACCTCCAGCACATCTCTAAATGCCAGCATTAACTGTCCTCTGATTTGTCTCAT
GTTTTTCTAGCCCCATGCTCTCCTGTTTCGCCATTTACCCTCATGCAAGGTACAATTTACACCCATCATCACAAGACA
CTTGCTCAAGTCCCATTGCCCCCTTGAAGACCTGCCACACCTACTCTCTCAAAAACCATCATTTCTGAAAGTCTTA
TACAGCTCATTTGGTATTTACAGTGTACTGCCACAAGCCACTAAGCATCGTTTTTGTGAATACATGACTTACAGACTT
AGCTTGTAGTAAAGATACTTGAATAAATGAAACCAATTTCTTGGCTATCTTCTATTTTGTATGACCCCTCAGGCCATG
AATTTTAGTATAATAGATAACCAATAATTTTCTTGGTCTTTCTTGCACATCTGAATAACCTATGCAAAAGTAT
AGAATGTTTTTCTATAAGGAGGTCCTACACTGGAGATTTGTGATTTCTTAATGCTGTTGAAGGAGAGATGTGTATC
TAAAAATAATAGACTCTAACAAACATTAATTTATATTTCTATTATCTGTTTTTGTGATTGAGATATCTCACAAAAAT
AACTAAACATTTTGGCATTATTGATATTACATATTGCCATGAATATTTGTAATGAAGAAAAATATATATACATCA
GTAATTTCTTGGCAAACCTCTTCAATATGCAATATTGTACATAGATTACATATCTAAGTGAACACTGGAGTTTAA
ACAATATTGTGTGTTTCAAAATGTTTTATTTATTTTGCCTACTTCTTATTGCCATTTCAAGAACTATGTATAAG
TTGTTCTAAAAACTATTAAAGTATAGGTGACCATGGTCACTATGCCTACTTTGGTAAAGGCCAAAATATGTGAAGAC
TTTTTAATGTGTTAAACAACGTTGAAGGTTTTTTAACCTGTTAAACAATCAGTAGGACTTTGAAATTTATTTCTTAAG
AGAGTAAATTTTACAACCTGCAAAGCATGATTAACCTCTTGTAAATATAAACCATCTCTTGTAGTTATGTAGCATT
TGTTAATGAGCAAAGAACCATTGTGGTTCCTTTTTTACATTTCTTAAAATAATTTCCGTAACCTCATTGATATCTCC
AGTAAATTTAGATAAGCTTTTTTTTTTAAAGGAGGGTTAAAATGACATTTTAAACTAATTTTTCTTGTAGTTATAC
AGAGTTGAACTATCTGAGGGTTTTATTGACAGTCATAAAAAATTTGTTATTTTCTGTGAAATATAGAGAATTTAAT
CATTATCATATTATTAATCTGTGGGCCATTGTCTTAATCTAGAGGCACAAGCTGTTTTCTATCCCCTGAAATAGA
GGAATCAAAGTATGTTCTTGTCAAAGCACAAAAGTGCATACACTACATAGTATGCTTCTTGAAGTATCGTAAATCT
CATGTGTTAAATACATCCCAAAGATTTAGTATGTTTTATGACTTTAATAATTTATGGTAAATTTCTAATCTGGCCT
TTGTTGACCTGTCTTGTCTTTTTAAATTTTATGTTTTTCGACAAAATAATTAACATATTTAATAATCTTCCAAAGGT
GTTTTAAATGGCATTGTATAGAGATAGCTGAAGGCTTTTGGAGCTTCTGTGTTGTAACACTTTCTTAATAAACATG
AATTGCTACCAGATGATCCAGCAATCCCACTACTGGGCATTTATCCAAAGAAAAGGAAATCAGTATCTTTGAAGAGA
TAGCTTTGTTCCCATGTTTACTGTCAGCACTTTTCACTACTAGCTATGGAATCAACCTAACCTGATCAGTGG
ATGAATGAAAAGAAAATGTGGTATGAAACAGAAATGCTGCTTTAATTTATATTAACACACTCATATTTCTCTCA
GCTGTTAAGTATTGAGTTATAGATTTAAAGAATCTATTGTGAAGACTAAAGTACTATTAAGTAAGAAATTTATTT
TTCCATTATATTTAACTTATTTTCATACTTTAATGTTAGCGCCAATGAGCAAGACTATTGAATACAAAACCTAATTA
AGTAGTGGTATAGTACAGTATATAAGGGGAGAATCTTTTTAGAAAGGAACAATAACAGGGAGCAATAGAAACAAT
GAATGAGTGAAGGTCACTTAGTGTAAAAACAGCTAAAATATAGTACAAAATAAGTTGCGTTTTAATAGTGATTTTAT
ATAATACACCTTGATGTTTTATTTGTTACAAGAATGTCCAGGAAGATTTCTCTAAAGACCAAGGCCTCTCC
CTAAATAACTCCAAAGCCAGCTCTGTGTTTTCTATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTGAATAA
CGTGATGAACATTTTTGAGGAAGTATAAAAACAAAATACTCCACTGCATAGCTGTTTTCTGCAGGTATTGTATTGATA
TATTACATTTTACGCTTTGGAGTCTCCACATCCAATGTTACATCATCACTCTAAATTAACATGTATAGATAAATG
AAATAAATGAGATAGCATATGAAATCTCATAGCCAGCCCTGCACTATTTAAAATAGAAATACCAAGAATTTGA

[0386]

TTCCTCATCTGAAAGCTATTTAGTGGTGGTGTTCCAAATAAAAAATCCATCTACTGCTGTTGCTCCATTGTATCTT
 TTTCTCTGCGGTACTGAAAGAGAAAGAGACCCAGAAGGGGCCTTGTCTGAAGTGTCCCTCTTTAAGCTGTTGCTGC
 TTTAAGCACAGGGTGGACAAATGTAATAGGAGTTTCATAAAGGTGGAATAAACACGCGGATTACGGTGTGGGTGAAT
 ACTTTCAGATGTTAACAGGAGCTCTGCTTGCATGCTGGGAGTTGCCCATGCCCTTCTAGATTGAGGCACATTATC
 ATGCACAACCTAATCCAAAGAAATCTTTAAACCACTGGAATGAAACCCAGAACATGTCTCTAAGCCAGCCTTTTC
 ATCCTGACACCAATCATAGCATGAGCCAGTCTGTGAGGATGCTGCTGCTCTAGGCAAAATTTAAATGTTGAAA
 TAATGAATCATGTTTTCTTGA AAAACCATGTACACCAAAAGAAAAGTTAGTCATTTTATAGATGATGAATATTAACATT
 TTCTTAGACAATCTGATAAAATATCAGATCTCACTTTTGGCTCTTTTAAAGACAGTTATGCCCTCAGAAATATTAATA
 AACCCCAAGCCCTTATACTGATCAGTATGTTCACTACTAGCTATGAGAAATCTTGAAGTCTTGTAAATATGTA
 TTATTTCTTACTTTTCAATTTATTAGTATGTGAATAATATTTTTAAAAATCTAGTGTATGCTTGTATATATTTTA
 ACAACATGACTTTTAAATTAATGTCTTGATAACATTTCTTCTAGTGTATGTTTTTCAGTAACATGATTATTAACGTAA
 CTTTAAAAACCTGTGGATTAGATGGGACCATTTTAAATGTTTTAAACCTGGAAAATCTGATGGCTTTAGGTTTAGT
 TCAAGCTATAGATCACCTGTGGAGAAATGGAACCTGCCAAAAAAAATAGCTGTAGCAGCCCTTTGAGTATTCTAAA
 ATAGGGATGTTATCCAGAGCATTGGTTTCTAAAGCTTCCATTATTTATTGATGTTGAGCTTTCAGGATTTAGCTACA
 ATATTTACTCAACATCTAAGCCATGCTTTTTTATCAGTCATGTTTTATATCTTTTATAATCAAACCTGCTTATCACTG
 AAAAAATATATAAGTTCTATGTATCTGGAAGAAATCTCTGGTGTCTTAGATATGGATTTTGTATGTGTGGAATA
 AGAATCAATTC AAGGATAACAGAGATGTTGCTTGA AAAAATCGAAGAAAATCAGCTTTTCTTAAACATCTGTC
 AAGCTCCTGACTATTAGTTTATCAGCACTGTTTTGCCAAGGTGTCTTCTCTTCTCTTTGAAAAAAATCATCT
 GCTGCTGCTACGCCGCAAGTGTGTTCCCGCTGTGCCGTGAGAAGATGTGTGGCATAAAAAAATGGCCATGGCCTGAGT
 TAAAAGTGCTACATTTAAGCCAGAGCTGGCTTATTTATTAGTTGTCTAATCATAGGAAAATGACAGAGCATGCTTTT
 CTCTTGCAATATCCGTTGCTGAAAATTAACACATGAGCAGAGCTTTCAGAGAGGTTGACTGGCCTCTCAGACAGCA
 CCTCATAGGATGGCCTGTGTTGAAGCATCTCCTTTAACAGGGTCTGTCCCTCAGCATTGGGTTGGCTCACCTAGAT
 TGGATTGTCCAGCAGAAAAAAAACCCAAAATCAGAATCATATCCAAACCGGAATACCTTTTCACTTACATTTAC
 TTGTACTACTTTTTCAGAACTGGATACCTGAGTGTGTGAGGTTAACTTAGAACTTATCTCATGTTAGAGTTT
 AGAATTAGAGACGATGATCATGAAACGGACTTTCATGATCAGAAGCAATGGAGCAAGGAATGAGATGTCTTTGAGGA
 GTATTTCCCTGAGGCTGTGGATAACGCTGACGAATAATCCCCACCTTAAAAGTGGGTTGACCACTCTAGTAGCTGTA
 AGGTGGGAGGGTTCTTTCTTTCAGAGATAAATCTGTGCTTTCACCTTGCCATTCCCAGGTTTTCATGTAGGTAGAA
 GAAACCTGTAACTGGAAGACACTCTTCTTTCAGCTTTGTTAGTGACAGGGATTTAAATATGTCTTTCACACATTT
 TCCTTAGATAGTTAAATTTCACTTTTCTGTTGTTTTTCTCTGAAGGTATTCTAATCCCCCTCCTAATGGACTTCT
 AGAGCTTCTAATTTCTATGCAATTTCTGTTGATTTGTTCTGGTAAACTTTGAAGGTAATCTGATTCAACTCTTTG
 GAGATTCTATGTCATCTCTGTTTATTAACCTTATGTTACTCATGGTTTCTTGATGAGGACTCATTAAACATAAT
 GTAAGTAGAAAATTTAACTACATAATATTTACTACGGGTTGTTATTTCTGATAGTAGCTAGCTGTAAGATTCCAA
 TTGTTCTTCAAATCTTTGTCTCAGTGATCTCTGTGTAGTTCTTGACTACTTCAAATAACTTCTTAGAAGGATAGGGA
 TTTAATAATCTCTTAAATAGGAACACTTAACACACTGCTGGTGGGAACGTAATTAGTTCGGTCTGTTGAAAGCAGTGT
 GGTGATTTCTCAAATAACTTACAAAAGAATACCATTTGACCCAGCAATCCCATTATTGGGCATATACCCAGAGGAA
 TAGAAATCATTCTACCATAAAGACATATGCACGTGTGTATGTTTATGCAACACTCATATGCAACACTACCAATAGC
 GATTCAACTTAAATGCCATCAATGAACAGACTGAATAAAAGAAAATGTGGTACATATACACCATGGAATACTATGTG
 GCCATGAAAAAGAATGAGATCATGTCTTTGACGCGACATGGATGGAGCCAGTGGCCATTATCCTTAGCAAACCTTAT
 ATGGAAACAGAAAACCAAATACTGCGTGTCTCATTATAAATGGAAGCTAAATGATGAGAACATATGGACACAAAG
 AGGGGAATAACACACACTGGGGCCTACTGGAGGGTGGAAACACAAGTGGAGGGGAGAAGATCAGGAAAAATAATTATTG
 GGTACTATGTTTAGTACCTGCGTGAGAAAATAATCTTTACACCAAAACCCCGCAAAATGACCTTCACTGTATAGCA
 AACCTGACGTTGACCCCTGAACCTAATTTAAAAGTTATAAAAATAAACGTATCTTATTTTCAGTAACTACACCA
 GAGTAGAAGGGTTAAAAGAGATTGCTTCTGAGGAGGTGAGATGGGGGTAAGGACAGCACAAGAGCATTTTGGGGGT
 GATGAAGCTGTTCTGTGCTTGGCTGCGATGATGGCTACACGACTAAGCCCTTGTGAGAATCACAAGACTTTACTT
 CAAAAGGAGCGGATTTACTACACATCAATTCATAAACAATACTTTGTCTTAAAGCAAAGGGATACCTAATATA
 GCGTATTGAATGGATCTCCAGAAAAACATTTTTTCAGTTTATGTTTTCAGCCTAGGCCTCATCTCATCCAGGAAAC
 TTGCTTGGCTTGCCTTACATACATGTGGCAATCAGTAGTTCTTTTAGGGCTCGGACTGAACACTCAATGAACCTC
 AATCTTAGCGCTTGTGCTAGCAGATTGACATGGTTTATTATATGTGTCACTCTGTAGTAAAAGGAAAGGATCAA
 GGCCATTCACTTTTGTAGTGATTGTGCATGGCAGTATTTGGCACAATAGTAGATTATTAATATGGAACCTCTGTTTT
 CACACACACACACACACACACACACACACTTCAGAGCTATTTTCAATTTAAATATTTGCTTTAGTCTCCAAAGC
 CCCTCTGCCTCAACACCAACCCTTCTATCTCATTATTCATCAGCTTTTCTCCTATTACGAAACTACTTAGGAAAGCC
 CACTTATTTAGCTTATGATGGCAAAAATAAATATTTGACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGTCATCGCTTCATAGAACAG
 CCTCTGCTCTGCTTATGCCATGTCTGAATATATGCTGGAGGTA AAAAGAGTTTCTGGTTGAGAGCTTCAATTTGA
 GAAACTATCTGAGATTACTTTCCAGGTTCCACCGTGAACCTGTCTGACCTTGAACAAATGACCTCGAACAGTGGC
 TGAAATCTTCTTATTTCTGCAACTGTA AAAATGGGGGAAAACCATGTCTATCTCATGGGGTTTATGTGAAGGTTAAG
 AAATTGCTTATTCAGTGTTTAGCACAGTGCCTGATATGCATAAAGCTCCTAGGAATATTAGCTGTTATTGTATTTC
 TTAAGAGGCCATAGCTCTATATGCCCTTTCATTATATGTTTTAGTAGCCCAATTTAACATATGGATAAAAATATTT
 TTAAGTTAAATGATTTGCTAATGGATTGTTGAACGAGTGGCAGACCCATATTATAGACGAAGGTCAAGTCCATAA
 CACACAGTACATTTCCCACTTTTCAATTTCCATTACAAAATTCATTTCTCCTGAGAACTCATATAGAATTCAT
 TGTGAGATTCTGATCTGTTTCCAGCAGTGCCTTATATCCAGAAAATAACACTGAGTCAATGCTAGATGACAGAG
 GGTGGAATCCTCCAAAGAGAAGCCTCAGAGTGGCCAGGTTTGC AAGTATAGGGATGCTTGATTACTGGCCTTACT
 CTTTATGCTCGTGAATTCCTAAGTTTTATTCTCTCTGTAGTCATAGATTGGCTTTTAAAGCTACAAGCTGAAGAGAGA
 GAAAACCTCTTCCACCTCGTTGGAATATGTCTTCAATCCATTGAGCCAATTTAGGACATGAGACTGCTCTTAGT
 CTAGAACCAGTCATCAGGAGAATTCAGGTCTGATTGACTCGGACTAGCGGGTCAATATCAGGGCAAAAATTCCAAC

GCACAACACGATGTATCAGTAAGGAGAACCTCAAAATTATTTCTTAACGTCCAGATCATGTTCTTATTTTATATAT
CTATTTTCTCACATAAGTCATTAATAAGTGTACCTGTGCGGGTCTTTAATGATACTCAAAGATCTTGAATTATAG
GCTAATAACTAACTTAATAAGCTGCAGAAATTAACATTTCTGCTACGTTTATGTAGCATTTCACCATGTAAGTCA
GAGGCTTGAGAAAAGACCTGAAATAATGACTGAATAACAGCTTTACTCATTAAATTTCAAATTTGTTAATTTCTTCT
GGGAAATACCGTCAACATCCATTTTATTTTTCTCAATTACATGTACGTTTCTACATCAGTGGATAAGTTAAGGA
GAAGAATCCCTCATGATAATTTTTTCATGCTCGAAAATTTGAATCAATTTTTTATTTTACATTATACTCTTCCCT
AGTCATTAGAAAAGGAGTGGTGGTTAAGATAGGCAAGAATGCTTTATAAGGATACTACTCTCGTTTCAATTTCTTAAC
ATCAAAAACCTTAACAGTGTGTAGACTATAAAAATAAAATATCTAGGGATCAGAGCATTGTGCTGAACCTTTCAGGTT
TTTTAGTCAATAATATATATGACGTGTTACAGAAATCTTTGTCAACAAAGTACTTTTGGAGCTCCAGGCCATTTAA
GTTGGTTTTGTACTTTTTCTTTTTCTTCGGAAGACTTTTTTTGTTCTATTACCTGGAAGTGTTCCTTTTTTGGTA
CTGTGAATTAATAAGACCAATCTACTAGGCAGGAAAAACCTTAATTAGATTGTTGACACAGACAAATAAGAATG
TCAATTAGCATCTACTGTACATGCCCTCCAGACTGCTTCTAGGATGAGTGGCCTCAAGCAGCTACATCATCTTTA
TACTCTAAAGCATCAAGGAACTTGGAGTGACAATTCATATCATGAACACATCCACAGTGATGATGATTGTGCTTC
TTCCCCCACCACAACAAAGGATGAATGCCAATTAATGTATTCAGTTTTTTGCGTCAAAGGCTGGATCACTTGT
GCAATGAGGGTAATCATCTGACCAGACAGGCCATACAATCCATATTGTGTGAATTAAGATAATATGCGTGAAACA
CCTTACTCTGGATGTGGTTCATAGCAGTAGCAAAAAGATGAAAATATGGTATGCTAACATTTTAGAGATCTGTACT
CTATTTAAATAATTTATAAAAGTGCATATAACAATAAAAAGTGCACGTATACAAGTATAATGCCATAAATCTAAA
GCCAGTCAATGTAATCAGCATCCACTTCAAGAAAAGAAAACAAAACAGTACCCCTGGTTCCCTTTGCAATCATAGTC
TCCAAGAGTAATCACCGATCTGATCTGTGACAGCATAGATTGGTTTTTGCCCTACTATATTTTTGCTGAATTATACA
ATATATGCTCTTTAATGTCTGGCTTCTTAGTGCATGTATTTGTGTATCAGCTATTCTCTGTGTGTAGTTATTTAA
CAATCATTTTATGGGCTGCATAATATCCATAGGGTAAATATAACAGTTTTTATGATAACTTAGCTATTACAAATAG
TGCTGTTGACAGACATATATTCTATTACATGTCTTTGGTATAAGAATTTACACATTTACATGGGTGTATACCCAGA
ACTGAGATTGCTAAATATTGGGGCACATTGTATACATTTTGATTAGTAGATAAGATATTGCCAGATATCGTAAATG
CACAGTTTGATAAATAAGAGATTTATACTTTTTCTAGAGAAAAGCCATCAATATCAGTGTATGTGTATATATATAC
GCGTGTGTATATATACGTATATATATACGCGTGTGTATATATACGTATATATACACACATATATATACGTATATATG
TGTATATATATACGTATATATATACACATATATACATATATGTGTGTGTATATATATATATATGAAACAACCTCAGAA
GCAGAAAGATACCCCATGTTCTCACTTATAAGTGAAGACAAATAATGTATAAACATGTACACATGGACATAGAGTG
TGTAAGTATAAGCATTGGAGACTGAAGTGTGGGGTGTGCAAGGGAATCAGTGATAAATTAATGGCTACAATGTACA
TAATTTGGGTGATGGATACACTAAAAATCCAAAGTTCACCACATCAACATACTCACATAATAAAATGCACTTGT
AACCCCTACATTCATACAAATAAAAAATTTTTAAATAAAAAATAAATATGTGTATATGTATATGATATACATACATATGC
ATATACATATGTGTTTTGTGTGTGTATATAACTTACACTTAAAAATAAGCATGGATGCTGCAATGAATGCTCAATTT
ACAAGGTTGTCCATCCAACTTGTGGCAAGTATCTCACCTCTCAAGTTGTTTTCTTTTTCTTCATATATTTCTTG
CTTTTGTCTAGGAAGGAATAATTTGGCTTGCCTTCAAGAGTGTACAGTACAGCATGATAACCCAAACACTTAAGACA
CGTGCTAACCCATGTGGATCCCTTGAGAGAAGGAAAACAGTGGTCTTTTACTGGGCAGATAGAGCCCGGGGCCAGG
TTTTCGTGGCTGAAGATTCAGCTTCTCTGCGCCTCTCAGCTCAGTGCCTCTGGAAGCAATTTACAATTTGTGAGGC
TACTCAAAGGCCCTGTATTAAATCCCGCCTTCCGAGACCCATTTAGAGGATCTCAATTTGCTCTCAGAGTGA
ATTTACTGTTTCTGAAATCCGTAATCCCAATAGCAGGTCTGTTGCTCTCATTAGATAGCTTAAAGTTAGAGTCGGCA
GTGTAATGGCAACTGAGCTACTAAGTATCCAATGCTTATGTGGAATAATGTCCCTATTGCAACAACCTGATATT
CATATTCAAATTTGGCACCATCATCTATCTATAAAGCAGATACTACTTGTGTTTATTAAGTTTATCCCAAATAATTA
TTTTAGTAATAATGCTTGAATAAGGCCCTGGTTCATTTGCATGTCTGTATATGGCATATCCTGAGTCTTTGTATGTA
TTAGAAGATCACTCGTTTTGACTTGATGGTTAATAAAAAGTGTCCCTCACTTTGGGCAGAGACATTTGAAAAGG
CACTCCAAACAGGGACCTAAGAGGTGAATGAGTGCAGCTGGAATCAGGTACAGGTACACAGGCCATGAAGAAACATCT
TGGTTTTACATCCCTCACTTCTCGATGTATGTGCAATACACAAAATGACCCCTCAACACACACACAGGCACATACA
CAAACACACACTCACTCACTCACTGTATTGTCTCTTCCCTTGACTAAGTCTTCTTACTAACTCAAGCTCTAAAGCT
TTTTTACTTACCTAAGGTGAGTGTGTGAGGATTTGAGGTTTCAATATTAATAATTCAGAAACATTTAAAGTTCATTTT
AAATATTAGTAAAAAAAATCTTGACAAAATACAATATAGACAAAAAGAAAATTCAGAATATTTGGAATTTAAGGT
TGAGGTTACAGCCCTATTATGAAATATTAGAAGAAAATGCTGGAGAGAATAAAGCAGGTTTATGAGTCTGATAGA
AAGCATAACCAGATGATTATGCATATATTGTCATATGCAAAAGCTTTCTAGGCAATCTGAACATTTAAACCTACAATA
GTGGCTGCGATGAACAGCCACAGAAGAGCAGGCTAGAACAGAAGAGGAGGCTAGAACAGAAGAGCAGGCAGAAGTTG
TAAATGAAATGTTAATTTCAATGGTTGATCTCCCAAGTACTGGAACAGATTTGTGCTGTTTTCAAGGTTTTGGTTC
AAAGAATCCAGTAGTGTATTGAATGTTTTGTGGCACTTCCCTGTATTTTGTCTTTGTAAGCTACCTCAATCCATGA
AGTGGCTATGAGCCCTTATACAACACTGTTGATTTTTTTTTCTTATCTACGCAAAAAGATTTTGTATTGAGGGCCA
GGCATGTTGGCTCAGCCTGTAATCCAGCACCTTTGGGAGGCGAGGCAGGCGGATCATGAGGTGAGGATAGAGA
CCATCCTGGCTAACACGGTGAACCCACCTCTACTACAAAATACAAAAAATCAGCCGGGCGTAGTGGCATGTGCCGG
TAGTCCCAGTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCGGTAGCCGAGATCCTGCCACTCCACTCCAG
CCTGGGCGACAGAGCCAGACTCCATCTCAAAAAAGAAAAAAGATTTTTTATTCAGGTGGCTATCAGACTC
ATTAATAGAAAGCCTTAGGTTAAGTTCACGGTTGCTAGTTGGAAGCCTCCATGGACTATGTTTATAAAAATAATAGA
AAGGAGTTATGCAGGACTTCTTGAATGTTATTTAAAAAGTCAAGATAGGCTTCTATTACTTGTCTGAGGTCAAT
ACATGTAGTCTTTCTGACCATTTCTACAGGGTGTAGCTAGGACAATAAGAGGTGCTTAAAAAATATTAGATTGA
GTAATGAGAAAAGCCCTTAGAAACATAGGAACAGAATGACCCCTGCTTTGGATCTAATATTGACTCCCACGCCATAA
TCCCTTTGGAGAACTCCTTTATTTCTTCCATCAAGAGCAGGTATAAATTAAAAACACCATTAAGGGGCCATCT
AGCTCAGCTGAAGCTTTCATCACACATGTAGGGGAGGTATGGTTGGGAGGGATCTTTTTATCCTTTAGGCTTCAAT
TTACATAGGACTTTTGAATAATCAATAGCCCCAAAGAGCTGATCTTAGGACTAGTTGTAATTGAGACTATTTCTCC
ATGGGGTAGAAAAATCTAGTTGTAGGAAAACCTGAGAAGTAGATGTATGTTAACCTCAAAGGCTGTTTTTACAAAGG

[0387]

[0388]

ATGTTAAAGCATCATCTTTGCTCAGAAAAGGAGCAATAAAACAAATGAGTGGAATAACAAAAGGAAATAATGGCCA
GGTGCAGTGCCTCACACTAGTAATCCCAACTGCGGGGCTGTGGTGAAGGATCGCTTGAGGCTAGCAGTTCAAGA
CCAGCCTGAGTAAAATAGGCCTCATCTTACAAAATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATA
GATAGCCGGGCGAGGTAGTGTGCCCTGTAGCCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGATGGGAGAAATCGTTTGAGCCCAT
GAGGTCAAGTCTATGGTGAGCTGTGCTCCCTCCTGCCACTGCACCTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGATCCTGTCTC
GAAAACAAAAGGCATACTTTTATAGTGAATGGAATAGAGTACTTCCAAACCTGGCTGCCTGCTGGAGTTGATTGG
AAGAGGTTGCACGACTTCAGTGGAGATGGCCTAGATGCCTGTCTCAGCAGTCATCTAGTTAAAGCAACTAAGAACATG
TAATATGAACTGCAAAAAGAGATCGTGTACGTAATACTCTGGGCTCCTCAGATAGAGTAATAAACACAACCTCC
TGACAGCCAAATAAAAAAGAGAAATAACAGCCCTTGACTTCTTGGTTGCTTTGACATACTAAGTAGGTGTTACAG
GTTGGGTTCTCTGGGAAACAGACTCTAAAACATTTTATTTTTACTTTATTTGTTGTTATTATTATTATTATTATA
TTTTAGACAGAATTTTGGCTCTCGTTGTCATGTTGGAGTGAATGGCACAATCTCGTCTCAGTAAATTTCCGCCCT
ATGGGTTCAAGTGAATCTTCTGCCCTCAAACCTCCAAGTATCTGGGATTACAGGCAAGTACTACCACGCCTGGCTAAT
TTTGTATTTTAGTAGAGACGGGGTTTCATCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAACACCCGACCTCAGGTGATCCACC
CACTTCTGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTACGCCCGGCCAGACTCTAAAATAAAGTTAATA
TGCAGAATACTTATCAGGGAATGCCACTGGACCAATACATATCAAGAGAGGGCTTAGAAGCAGGATTGGACAGAA
AGAGAAGTTGAGCTGAATGCAGGCCAATAACAGCCTTAGTGTAAAGCAGGCTGAGAGATTGAGCAGTTAATGAGA
CAGTCAACCCAAACAGTTTATAGGCATCAAAGTATGATCAGCATGGTGTGAGTTTCTGTGTCAGTTGTCCACA
GTATGATACAAAATTAAGAGACCAGATGACATGCAACACAAGCAGTGTGCACTCTGTTGTTGAGAAGCCAAATTC
GTCATGCAATTAAGCAGTTTATACTCTGCAGCTGACTTTAAGGGGAGCTGAGATGGAACATCATATGCTCTCACA
TAACCAGAAAAGGCAGATGAGAAATGTTCTATCGCCACCTCCCAAGGTAAGGGACTTCCCTAAAGATACAGAGGTG
GGTGAATATTGCCCTGGTAGACTTCTCTCAAGACTGCCTATCTTCCCATGTTGGAAGGATCAGAGCATTGTC
AAGACGTGGGTCAATCTGCAGTTGAACTTTGTGATGTGGCCTATGTGGATACTTATAATATCATTGGGCACCTCCA
TAGAGCTGTTTCCCAATGACCAACATATGGGAAGCTTCAGAGCTTCGAATGACCCCTCAGAGTAGTCTGAGAAC
AGTGAGCCTTACTACTCCTGCATTAATCAGTCAATGGATGATAGCCTTCTCAGAAATAAGTCATGACCTGTGCAAG
GGGCTCTTCATGGCTGGGACCACCCCTAAAACCTGAGAGCTGAAGGCTGTCTGCCACCAGCCCTTCCACCTGCTGGG
ACAAGTCTTTATTGAAGGGAAATCTGAGTAGTTCATCAGCGTCCATCACAGTAGTCAAGCCGTTTATTCTTCTTCT
TTATGACAACATTGTGCTTATTGTTATGTAATCCCTTCCAGAACATTTTAGGTTAAGTTTTAAAAATAATGCATAT
AAATAGACAATTCAAATACTGGGGAAAAAAGCTTGCACCTATATGTTATAGAAATGTGCACACTTAAAGAGCTGA
TTTCTTCTGGGTATTACATAACTTTATTTAAAAATCCATCCATTTTAATTAGCTGTTTTAATATGCAGTTAGCT
AAGATATTATAAGCCATATATTAGGCTAATGGACATTAACAGCTTAGTAAAGTCTTTTTAATGAAATGCTGACAA
ACCTTTGTCTGTAATTATAGCAACACTGTGATTACAGAAGGAGGTGCCTCTCCTTGTGTTTGCAGCCCTAAAATTC
CATGTGGCTATAAGTAAACAAAGTCCATATTAGATAAAACACAAGTCATACTTGGCATTACTTGCATTACTCGTCTCC
TTGCTTTATTTGAATCATTTTTTAAAGTTGTAATAATGTTTTTCAAACCTCAGAATAGTGGCCAGTTAATAATATGAT
TCCTCTTATATTATGAGATTTTAAAAATAGTTTACCAGTTTCTGGTGGCCTTATACCCATTGGCAAGTCCCTAGCC
ATTGTGAATTAAGTAAACAATCTTTATGGAATTTTTAATCTTAAACCCATAAGTTTTTATTCATCATGTGAC
GTCATTGTCAAAGGTTTAAACATTCAGAATTCACAAGGTTTTATCAAACACCTATTACAGGACGTGCAATTTGG
GCGCACTGGGATTTAGCAATTAACAATCAAGATATGATTTGATCGACATGGATATTACATCTCTCACAGGAGAC
AGAAAACAAAATAACTAGAAAATATACATAAAGAGACTTTAAAAATGGGGTAAAATACAGATTGTGACAGGATGACC
ACTTTGGTTCAGAATATCTAGGACATTTTTTCTTTTTTTTTTCCCTCCCTCCTTCTTTTTTTTTCTTTTTCTT
TTTTCTTTTTCTTTTTCTTTTTCTTCTGCCTTTCGGAGTCTTGCCTGTTGCCAGGCTGGAGCGCAGTGGTGCAA
TCTCAGCTCAGTCAACCTCTGCCTCCCATGTTCAAGCTTTTTCGTGTGCTCCGCCTCCCAATAACTGGGACTAGA
GGCATGCACCACCGCCAGCTGATTTTGTATTTTAGTAGAGATGGGGTTGACCATTGTTGCCAGCTGGCTCT
CAAACCTTGCACCTAAGCATCCACCCGCTCAGCTCCCAAAGTGTGGGATTTACAGGCGTGACCACCGGCC
CAAGCAAGGACATTTTTTCTGAGCCATGTTATTTAAACAGAGATCTGAATGACAAGAAGGGGCCAGCTCTGTGATG
TAGGGGAAGAAAATATGTTCTTCTACCCTTCTAGGCTGCCAGCTGGAGTCTTACAAAGTTAGAGTGACAAAAGA
CAGATTAACAAGAGGAAAAGCCTAGAAGTTTATTAATAATTCAGTGCACATACACCTGGTAGAAAACCTCAGTATGA
GTAACCAAAGGGGTGGTTAGAATGTTGGGTTTATATAGCATCTGAACAAAGAACAGTAACTTGTAGAGAAATGAC
AAAACAAAGAAAAGGGGTTAGGATTTAGGGTTGCCAACTGTAGGAAGGTAATATATGGGAGAAACATGGAG
TATAGTTGTTTATGCCAAGTCTATCTTGAGATCAACTTTTCGTATTTCTATGGCCATAACAATTTCCAGGAGAG
AGGGCTTATAGCAGTTATCATTTCTCAGAAGTTTCTGCTTTTTATTAGACAAGGGAAGCACTGGGAAGGCTCTTTT
TGCTTATATTGATTTACTTGCCTTAACTAAAAGTAATCTTTATGTCAAAGTGCCATATTTTGGAGTGGTATATA
TTGATCTCCTATAATAACAATCAAAGGAACAGTATTTAGGCAGGAGTACCCTAATGCATAGTGTGGTGTAAA
GACAAGTTAACAATTTATGGGGCAACAACAATAAGCCAATATGGCTAAGACATTGAGGATGAGTGGTGGAG
AAGTAGGCAATGGCCAGCTCATATAAAGACTTGTCTGTTTTTATAAATGTTTATGATTTTATTGTAATTATGGTGGC
AAGTGATTGGAGAGTATTAGCTTCACTTTGACTGGCTTATCGAAAACGGAATGTAGGGGGTGAAGTGAATAAAAA
GACCAGTCATTAATTGAGTAGTCCGTGTGAGAGATGATAGTGGCTTGGACAAGGACGATTGTACTGGAGAGATTGAA
GCGACTGATTTAGATTGTAGTCAACAAGGCTTAATTGGTAGGAGAAAAAATAAATCAGTGTAACTCTTAAATG
TTTAACTGAATAATTATGATGAGGGTATTACCATTTATTGAGATGTAGAATATTATAAAGTAAAGAGCAGATTTGTT
CAAAAAGTATCAAGAATCTTTATTTGGACATGCTAGTTTGGGGATGCTTATTAGAGACCTTAGGAACTGAATATAA
ATGTGGATTTTAGAGAAGACTTAGGGCTGGCAGATGCACATTAAGGATCTGTCTAGAGCCATGCCTAGAGACCT
CCAGGAGAACATAAATAGTCTCAAGATCAAGCCCTGAGACACTCAGATGTTTGAAGTGAACAGAAAGAGGACATC
CAATATAGAATACCAAGAATTAGGAGGGGAATCAAGAGAGTGTGGCAATATGAAAAGATACAAAAGAGTGTGAAGG
GAGGGAGTAATTAATAACCAGCATGTTATGAGGGGCTCAGTATAATGAAAAGATAAGTACTATTGGATTTGGCAAC
ATATAATTTTTGGTGATCTGGACAAGAGCAATTTGAACAGAATGATGGATATGGAAGGTCCAGAGGAGTAGGCTGA

[0389]

G T A A A T A A T A T A A G G T G G G A A A A T A G A T A C A A A G A T T A T A G A C A A C T T T T T C A A G A A G T T T T A C T G T G A A G G G G C A C
A G C A A G C T G A G A C A G T G A G G A T A A A T A A T A G A C T C A A G G A T G G T A A C T T T A G A A T A A G A A A T T T C A A T C T G A T G G G A
T T T A A G T G T T A G C A A G G A A G C T T T A A G A A G T T A T T T C C C C A T T A G A A T G A T C T G A A A A A T G T T T T A G A A C A T T C C T
C T T A T A T T C T A T T T T A T C A C A T T T A T A T A A C T T T C A G A G A A T T G A A A G A G G T A T T A A G T T A T A T G A A A T T T T C T G A
G A T T A A T A A G A T A A C A A T T A T A G G A T G T T T T C T T T A G T T G A A A T A C A C T A C T C A G C C T A A T T T T A T A A C T T C T T
A C T G A A G T A T A A T A C T T C A G T A G A A A A G C A T G C C T A A T A T A A A G G T G C A G C T A G A T G A A T T G C A C A A A C T G A A C
A C A T C C C T T T A A C C A G C A C T T A G A T T A A A A A C A G A A C C T T G A T G A T A C C T C A G A G G C C C C C T T C T G C C C T T T C A G
T C T C T C C G T G C T A C C C C A T G G A T A A G C A T T A T C G T G A T T T C T A A T A C C A T A G A T T A A T T T T G C C A G T T T T G A A T T
T T A T G C A A A T G G A T C T A T T C A C C T A A T T G T A A A T A T A T A A C A T T G T C A T A G C A A G G C A C T C A T T G C C T T A C A C T G A
A A A T T A C A T T G A C T C T T G C C A C A A G C T T A G A C T T G C T T T C T A T T T A T T A T C A T C A A G C C T A T A G C T T T C A C A C T
A T A C C T T G T T C C T G C T C T T C C C T A C T A T T T C T T G G T A G A T A T T C T A T A T C A G C T T A G A G T G C A G T T T G C A G A A C
C C C T C C A T C A G A A T C C C T A G G G A G C T T G T T A A T A T G C A G A T C C T A G G C C C C C C C C C A T G G T T A T G A A T C T G A G A
G T G A G G C A G A C A A G A C T A T A C C C T C T A T G C C C T A T A A T G T A A A T A A T G T C T T C C T A G A A T G T C T T C C T G C A T C T
C T T A T T A A A G A A A T C T T A T G G G C C G G G C A G G G T G G C T C A C G C C T G T A A T C C C A G C A C T T T G G G A G C C T G A G G C G G G C
G G A T C A C A T G G T C A A G A G A T C G A G A C C A T C C T G G C T A A C A C G G T G A A A C C C C A T C T C T A C T A A A A A T A T A A A A A T T
A G C C G G G C G T G C T G G C A G G C G C C T G T A G T C C C A G C T A C T C G G G A G G C T G A G G C A G G A A A A T G G T G T G A A C C G G G G A G
G T G G A G C T T G C A G T G A G C T G A G A T C A C G A C A C T C C A C T C C A G C C T G G G T G A C A G A G C G A G A C T C T G T C T C A A A A A A
A A A A A A G A A A G A A A A A A A A A A A A A G T C T T A T G T T C C T T T A T G G C C A G A G C A C A A C A T T G C A T G A A G T C A T C T A
A A A T T C C C A C T A G A G T A A C A T C T C C T T C C C C T G T A G C T C T T T A A A G C A T T A C C T C C A T T G C C T T G T A T C A T
A G C T G C T T G T A C A C C T G T C T G T C T T T C C G C T G A G G T T A T A A T C C T C T G A G G G T C A T G A C T T T G C A T T C C T T T G T G T
C T C C C A T T A G C A G C C A G C A G A G T G C C T T G C A T A C T G T T A G T T C T A A A T A A C T T C T C T C T C T C T C T C T C T T T T T
T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T
C A T G G T C A C A G C T C A C T G C A A C C T C C C C A T C G T G G G C T C A A A T G A T T C T C T C T G C C T C T G T C T C C A G T A G C T G G G A T
T A T A A G T G T C T G C C A C C A C G C C T G G C T A A T T T T G T A T C T T T A G T G G A G A C G G G G T T C A C C A T G T T G C C A G G C T G
G T C T C G A A C T C C T G G T C T C A A G C A G T C T G C C C T A C T C G C C A C C C A A A G T G C T G A G A T T A C A G C C T C A G T C C A G T C T G C
G C G C A T C C C T A A A T A A A C T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T
T A A G A G A T T A A A T G T A G A A T C T C A A A A C A T T C A T T T T T T T C C A T G A A A C T T A C C A G G C C T C A A G G G A T A G G A A A
A T T A T G G G T A C A G A A T T G A G A A T C T G A G A A C T T G C A A G A T A A A C A C G G T T C A C A A G A A A G A C C T T G T T G G A G A
G T T A A A T T T T C A G A C A G T T G T A A T A A C T T C A C A T T A A A G T T T T G T C A A A A A A T A A G T A T C T G C A T G T T T T G T T G C C
T T C C A A T G C C C T C A T T T A T T T G A T T T T T C C C A T A A G T A A C T A T A G T G A A A G C A G A A A A T G T T T C T G T G T T T G
T G T G C C T G A T G T T A A T T G T G A C T G T T C T A T T G C A T T G T T A T T G C A G A A C C T A G G C A C G C A C T C T G T A G G C T T G G G
T G C T T T C C A A C T G A A A A A A T C C T A C A T A T G G A T A A A T A T T T T T T A C A G C C A G T G T T A A T T T T A C A A G T G G T C C
C C C T C T T C T G T T T T T A G G A T G G C A G A G A G A A T A C A T A T T T A C T T A C C A T T A C A C T T A C T C A T G C T T T G A G C T T G A
A G G A A A T G A G A C A G A A A A T G A A G T A A C A T T A A C T T C T C T C T G G A A C T A T G T T C T C A T A T T A G A G C T T T A T C T G A G
G A G T T C A C T T C C T C T C T T C A A T G C T T T G T T C C T C C A G T C G A T T C A A A T G T C C T C T T A A A G C A G A A G T T C C G A A
C C C T T T C T G T G A C T T C A G G A G A C A T G A G A A T G T A A A T A A G T T T T A G G A C T A A A T T T C A A A G A C T T T T T C C A C
T C A G C T C T T T T C C T T T C G G T T T G T T G T G C G T T G T T G T T G T T G T C G T T G T T G T T G T T G T C G T G C T G C T G C T G
T T T T T C C C C T T C C A C T T C C G T A A C T G A G C T C T T A G G G T C C A T C T G G A A T C T G A T T G C A A T T A A A A A A A A A A A G T T T
A T T T T T A C C T C C T T G T A C G T G C T T T C C T A A A G C A G G A G T C A G A A G C C T T T T T C T T T G A A G G G C T A G T T A G T A A A
T A T T T T A G G C T T G T C G T C T T T G T C G C A A T T A C T C A A C T A C G C T G T T G T A G T A T G A A A G C A G A C A A T A C A T A C C T G A A
T G A G C A T G G T T T T G T C C T A G C A A C T T T A C G C A C A G A G A A A T T G G A T A T C G T A T A A T T T T A T G T G T T G C A A A G T
T G T A T T A T C T T T T G A T T C T C C C A A C C A T T A A T A T G T A A A C C C A T T C T A G C T T G T G T G C C A T C A G C A C A G
C A G C A A A T G C G A G T T G T C A C A C A G G C T A T A G T T T C T G A C T T T A T G T C T T A A A G T A A A C A G T A A A C A T A A T C A T C T T
T T T C A A A C A G T C C A C T A A T C T C C C T T T G T A T T C A G C C C T T G C A T A G T A A A C G C C G T T T C T C A T C A T C C T G A T T T T
T A T T C T G A G A A A A T A C T G T A T A T T G T T C C C A T G C A C T A G G G T T C G G G G A A A T T A A A A G G A T G T A G G A T C T C C T T T T
C A T T G G T C C T A A A A T T G C A C T G G G G A G C A G G T C A T G T T A T G A A C A G A T A A A T A G T A T C A T A A T A T A A T C A T G C A T
T T C T A T G G C T A G C A T T T A G A A C T A T A G C T T T T G A T G T C A T G T G G T T T T A T A T G G T T G A T T A T T T T T T C T A T T T A
T A A A A T G A A A A G T T T G A G A A T T T T C A T C T C C T T A A T G T A T T C C C T T A T T T G A G G G A A A A G T A T T T A C C T A C T A C A
T A G G A A T T A T C T T A A A A T T T C T T G T C T A T C T A T T T T A T G G A A T A T A A T C G A G A C A C T A T T T A C T A A T T A A T A
C T T T A A T A T C A T T A T G A A A A T G T T C T A T A T T T T A A C C T T A T A A G A T C A G A T A A T T G C T A T G C C A A T C T A T G G T T G
A A A T G G G T T C T T A T A C T T A A C G C T A T G C T T T T C T C T G A G A T G T A A A A A T A G T T T A A A T C A G A A T T T A T A T A G G T
G T C A A T T C A A A A T G A C A G T A G T T C A T A T T T T G A T T A G T A T A A A T G T T C A C A A C T A A T T C A T T C T T A T C T A T T A
A G T C A C C A A A T A A A G T A T A T T T G T T T A A A T A T T T A A C A G T T T A A A T A T T C T T T G A A A A C T T A T G A G T C T A A A G T A
A G A C A A T T A A C C A T T C A T T T T G C A A G T G G G A T A G T T G A A T T T A C T T G C A A T C C A G G G A T T T T G A C A G T T T G A A
A T A T A C A T A C A T A C C A T G T A T G T T T A G G A A A A C A T T T A A A A A G A G G G G T T G T A A A A A T A A T A A T A G T T C T T C C A T G A
T T T T T T A G C C A T A A T G T T A T A A T A T A A A A T A G T A T A C T T G T T A T T G A A T G T A G T A T G T T C T A A T T T A C C A G A
A G G C A A G A G A A T A A T C C T G G A G A A T T C T C A A G G C A T C T T C G A A C T C T T T G A T T A T T G C T C A C A T A T A G T A A T T G
C C A A A T G A C G C C T A G T G A A C T G A A A G A A T T A A T G C C C C G T C C T A A G T C A C T T C A C C G A G G G A C T G A A A A C C T G C A
G C A T T T T G C C A A T T A G A G G A G A A A C A A T C A C C T T G C A G A G T C A G G A G T A C T G G A T A A A G G A G C T A A G A G T G T T G C
T T T T T T C C C C T T C T A C T T T A A A A A T C C C A A T T C A C C A T C C C A T G C T T T C T T A A A G G C T A A G T A A G T A G T A A G T A C G
T T T T T G C A A C A C G A A T T A G C A G A C T G C C C T T G T G T T A T T T T T T G G C C G G A A C C A T T A C A C T A T T T T C C A A C C C T
C T C C T T T A T T T G T T G G T T G A T A A T G G G C T A A T T T T G A A T C T T T A C T G T C A A A A G A A C A T T A A G A G A A G C A G C C C T G C
C T G C A T C G C A G G C T A T G T C T G T C C T T T G C C G A G T A T T A A A C A C T A A A A A A A A A T T A A G A A A A T A C T A A C A A A A T G A C
A A A G C A T T A A G A A A A A A A A C T A G A T G T T A A A G G A A A T G A G A A A A T A G A A A G G A T G C T G T A C C T G G A G T G A T T T T

[0390]

TTTCCCAGGCTACCTAAGATGATCAAAAAAGAGCTAATTTCTCTTAGGTTTCTATTAAGGAATTACTAGAATATCG
GGCACACCAGGAACTTTATCAGTGGACCTGTCTGAACCAATTTCTTAATGTATATATGATAATTTGTTACCAC
ATCCCAGATTATTTTACAGGAATTAATAATATTTGAAACACTGACAGGGAAAATTGGGTAAAGACATTGATAGATAC
TACAATCTGTACTTGAAACTGCACTCAAGGAATTCGTTAGTCAAGAAAAGAACAAATGACTGTGGGCCCTCTGGGT
TTTGGAACTCTTTTGTAAAGCATTTTTTTTTTTCCCAATAGAAATATTTATTTTGGAAAAGTTAAATAAAAAAT
CTTTGTTCACTATATAGTTTCCCTCTAAGGAGTAAATTAATTTATATAAAAAATTTGCAATATAAATAACAATTTAA
AATCTCAAAAAGAGCAGTGTTTTAAAAATAATGTAGAAAACATTAAGAAAATGACTTCAAATGATAAGAATGTCATTGGA
GAGCAAAGGGTTTTTAAATTACATATCGTGGCACGTATATCAGCACCCAACCGCTCAAGATACAGAGTTCTTTACA
AAAATCAAACAGAAGGAAATGTGCCACCTTGTTCATAAACTATAATTAATAATAAGCCAGGCAGATAAAGTCACTTT
CACAAATAATGAGCAAGCCCATGGTAATATAATTCATTTACAATAAGATTTATCTCATGGAATTTCTTAGACTGTGCT
TTGAAATTTAAATAATCTGATAAATGCCAACAGAATAGAGAAAATCAATTCAGAGCAATTACTAACACGTTGCATT
ACCTTTCTAACATTAATTTCTCTTCATACATATCATTGAAGAGAAAATGAGGATGGAAAATAAAAAGATCAGGTA
ATATATTTGCTTTCTCATCTAGGGTTGTTATGATCTTCAAGATGAAGTTTTATTTTTTACTCCTAGCAAATGATATT
CTTTTTTATTTAGTTTTTATTATTTTATTTTTCTGTAATTTATGGGGTACAGGTGGTATTGGTTACATGAGTAA
GTTCTTTTTTTGATATTTCTGAGATTTTTTTTTTATTCTACTTTAAGTTTTAGGGTACATGTGCACAACGTGCAGG
TTTGTACGTATGTATACATGTGCCATGTTGGTGTGCTGCACCCATTAACCGTCATTTAGCATTAGGTATATCTCC
TAATGCTATCCCTCCCCCTCCCCCACCCACAACAGGCCCGGTGTGTGATGTTCCCTCTCTGTGTCATGTGT
TCTCATTTGTTCAATTTCCACCTATGAGCGAGAAACATGCGGTGTTTGGTTTTTGTCTTGGCATAGTTTGTGAGAA
AACCACGAGGTACCATCTCACGCCAGTTAGAATGGCGATCATTAAAAATCAGGAAAACAACAGGTGCTGGTGAGGATG
TGGAGAAAACAGGAACACTTTTACTGTTGGTGGGACTGTAAACTAGTTCAACCATTGTGGAAGTCAGTGTGGCGAT
TCCTCAGGCATCTAGAACTAGAATACCATTGTGCCAGCCATCCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGATTATAAA
TCATGTGCTGTAAAGACACATGCACATGTATGTTTATTGCGGCACTATTACAATAGCAAAGACTTGGAAACCAACC
CAATGTCCGACAATGATAGACTGGATTAAGAAAATGTGGCCATATACACCATGGAATACTGTGCAGCCATAAAAA
AGGATGAGTTCACGTCTTTGTAGGACATGGATGAAGTGGAAACCATCATTCTCAGGAAACATGATGTCATGAGTA
AGTTCTTTAGTGGTAATTTGTGAGATCTGGTGCACCCATCACACGAGTAGTATACACTGCACCATATATGTTATCT
TTTGTCCCTCGGCACCCCTTTTCTACCCCAAGTCTCAAAGCCCATTTGATCATTCTTATGCCTTTGCATCCTCA
TAGCTTAGCTCCCACGTATCAGTGAGAACATATGCTGTTGGTTTTCCATTCTGAGTTACTTCACTTACAATGATA
GTCTCCAATCGCATCCAGGTCAATGCAAAATGCTGTTAATTCATTCTTTTTATGGCTGAGTAGTATTATATATATA
TATATAGACACAGTACATACATATGATATATACCAGCTTTCTTATCTACTGTGCGATTGATGGGCATTTGGGT
TGATACTTGACACACATGTTTATAGCAGCATAATTCACAATTGCAAGTGATATCTCAGGAAACATGATGTAAGTG
ACAGAGACTTACTTTGTAGACTGCACTCATTCACTTGTCTCTGAATGTGCTCTAGGCAGCCTGAGTTTCTACTATG
TCAGTGTACATAGATGAGAAACCCATGGGTGGTTTTCCACAGAGGCTGCAATACTATTTTTGATACCAAAAATCTG
TTTGGTTTTGTGAGCCAGATGCCCATATGAAAACGAAGTGTGATACCTCTTTGTAGCCCTCTGATGAACCTGC
ATGGTTCACCTTCTCAGCAGTTTGTAGCGGGTGGGGAGAGCGCCTGCTTCTAGCCATCCGATTGGCCTGAATCAT
CAAAAATGCTATCATGAAACAGGTTCTGTTTATCTGCTCCAGATTACACCCATCATGTTCTAGAGTCTGGTTTCAT
GCTTGAATCTAGATCAAGCCTGCTTTCCCTCCCTGCTGACTCCCTGTGGCTACCTACAGTCTGTGCTGACAGA
TAATCTAAACCAATAGCACCTAATTAGCCTATTTGCTCATGTGTTTTTCCATCGTGGTATAATGTCTCTCTGTCA
ATTTAGGGTGAAAATGTAGCAACAGTGTGCTGATGGTTAATTTCTGGAATGCAGGTAATGAATGTGTTTTGCTTA
TCCAAGTCTTCCCATCAGATGTCAAATATAGAAGAACAGTGTTCAGAGGTCCTAAATTTAAATTTGGAGTGAGAAAT
CACAGCGCCCTGAACTCAGGCAAAATGCACTCTGACAAGTCAACCAGATATTACAGATGGTCTGGAGGATTTGAA
GCCTAATTTGGTGAAAATAAAATTAATGAGTGAAATGTATGAGTCACTTAATCTATCACCATACTTAAATGCTTC
ATTGAAATTTCTTTTACTGCTTCAAATGAAAAAGATCAAACATGTTTATAGAAAAGCATTTCAAACCTTACATAA
CATAGATAAAAATTTGGTTGGAGACTTACAGAACTTTCTCTGCTGCTTCGAGAAAAGTTACAGTGCCCAAAATCTATT
GCTATTAGAATATTTTATTGTATTCAACACTCAATCTACCATAATTATGTATATGAGAAAAATATTTTTACCTATA
AAATAATTATTATTACCTTTTAAAAATCTGACATTCTTCTTTTTCTAAAGAAAACATATTTAGATTTAGCTTTTAT
TTTATTTTGTGTTGATACATAGAGATTGTACATATTTCTAAGATTCTAGTGATATTTTGATACAAGCGTATAATGT
GTAATGATCAAATCAGGTAATTTGGGATATCCACCATCTGAACACTTATCATTTCTTCTTTCAATGCCATCATAC
CAAAAGGAAGTAAATAGAATTTCAAATATAAGGACAGCCATGATTTTACATACATGCCTACGATTCCACCACAAACC
ATAATTACGTCCCCAAACTTTTAAACATTTAGATACTTTGTCCAGGATTTTCATGATAAGGATTTGGGCTATGACT
CTGTTACAGAAGGGCCAAATGACTAAAATGTCTCTGAACAATATGATTGCAAAATTTCTACCCAGTTGTCAGGTCAT
ATATGTTCCAATTCGGAATTTATAACATTTGATCTCTACTCCAAACCATCCAATCTCACCTACCTCACTTCCATAT
TATGGTGGGTGATCTCAGATTATTTAAGCTCATGGTACTTGTCAAGTAGATATGGAGTTTAGCCTAACTTTTGA
AATTTATGCTGAGATTACCTTCTCATTATAGAATTAAGTAGGCAGTTTCCAAGTTTAGATTAGCAGGCAGTTTTT
TTCAAATCACTTAAAAGTTATATTTTTTTAGGGCATTTGAACAGGTTTGAATCCTACCAAGATGTCATGTACACATA
GACCAATAGAACAGAAATAGAGAACACATAAATAAAAATGACAGCTACAGCCAACTGTTCTGTCGACAAAGTCAACAA
AAAAATAAGCATTGGGAAATGGATTAAGATTTAAATGTAAGACTTCAAGCTATAAGAATCCTAGAATAAAATCTGG
GAAATACCATTCTGGACATTGGCTTGGGAAAGAATTTTTGACTAAGTCTTAAAAGCAATTTGCAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAATGACAAGCAAGGACTTACTAAAATAAAGAGCTTCTGCATGGCAAAAATAAATGATCAACAGAGTAAACAG
AAAAACCAAATGGGAGAAAACTTTTGCAAGTTATGCATCTGACGGTGGTGAATATCCAGAATCTATGAGGAACC
TAAACAATTGAACAAACAAAAATCATAAAAATCATTTTTAAAAATGGGCAAAAAGACATGAACAGACATTTCTCAAAA
GAAGATATACACGCAGCCAATAAACATGAAAAATGCGTCACATCACTCATCATCAGAGAAATGCAAATCAAAACCGC
AAGGAGATACCATCTCACACCCGTGAGACTGGCTTTGTTAAAAAGTCAAAGACACCCAATGCTGGCAAGGCCGAG
AGACAAGGGGATGCTTATACACTGTTGTTGGGAATGTTAATTAGTTTCAAGCCACTGTAGAAAGCAGTTTGGACATTT
TCAAAGAACTTAAATAGAATATCATTTGACCCATCAATCCCATTACTGAGTAGATATCCAAAAGAAAACAAATGG

[0392]

TTTCAATAATCAGTTTCTAATCCAAAATTGAATATCAGTTCCAACCTACATTAGTTTCTGTTTTACTTGTGGG
 CTGGCTTTTGGTTCTGTTTTCCACATAGATCCTCTCTGTGTAAGACAAAAGCCATTTGTGCAGATTAATTTTACTGA
 GCGTGTAAACCTATTTAAAACATTTCATCCAAAAGACTAGTATGAATCTTCATATGGCAAGCTGCTGTTTTAAAA
 CTTCCATTTATTCTAAAATCCTTTTTACTTATACTTTTTAAGAAACGTATCCCGATATACAAAAGTAACACATGCT
 CATTAAAACAAAATAAAAATAGTATTGTATAAAGAGCTGATACATTTCTGCCTTGCCCCATTTAATCTTAAAGTG
 TTCATGTGAATCATCCATTCACATCAAGACATTTATCTGTATTATGAACGTGTTTTAATATATATAACATATAT
 AGAATTTTATATAAACTTTCCTTTTAAAATAGAAAATGAAATATATATGATATATTTATCTGTGTCTAGCTTTGTCA
 CGTAATTATCAAGAACATATTTCTAGGTTAATATCTGTATTCTTAGGTAGCATTCACTAACTCCTCATCTACTTGT
 TTTCTCCATCTAATTGTGTTAAACATTTCTTCATAACAATTGGTTGTCATTTGGTCTCTTTTCATGGAGGGTGCAT
 AATGTTTCTCTCACCAATCTTTTACACTTTACATAACTGCTTGATACGAAGCCAGACCTTATAAATATCAACAAAG
 CAGGAACACTGTAATCAGCTATCAGTTTCAGTTGAGCTGAATGACCCTGAATATGTGTACACATATTTCCAGGAGA
 TTTTAAAACCTGACACCTCAGATTTCTAAGACCTGGAGAAATCAGCATGAGAAACATTGATCTATATTTCCGTGAA
 ATGATTTCACTAAAATAGTGAAGCATCTCCACATGTGGACTCTGTAATTTATTAGAATAAAGAGTTCATGTGCTTCT
 GAAGAACTGAACTACTCTTCTGGCCTCCGTACATTGGTTTCTTAGCTATAGGAAGGCTGAGCATGTTTTTCTATG
 CGTTTTCTTTCTAGCTCATCATTTTAGTGACAAAACAATCTTTCTGGTGTGCTCTAGCTATAGAATTGTTTCAGA
 TTCATTTGACCAAAGGTGGCAAATACAACAGTCCCAACAAAACAAAAGACCTATTACAGAATGATGGAAATGACCC
 CAGGGAACAATGGCACCTCCACATTTCTTAATCCAAAGGTATAAGCAGTGGTGTGGACAATTTCAATTCCAATGC
 TGAATCGCCTCTAATTTCAAATACCTGTGCTAAAAATATTTACGTCTACTGAAATAATGAACGGACCCACCAG
 GAATGGCCGATATGCTTTGTAGTCAGAGCACAACTGTAGAAAGAAAATAACATTTTAAATTTATAGAGTATGATGATA
 GCTGTTTTCACTGTTTTTCCAGAACGATGAATGGCCTGCTCAGTAGTTTCTTGTCATCGTACTGAGACACTTTAATTT
 CTTACCAGCTGAGATGAGGAATACGAGCCAGTGTGCAGGTGAAATGGTTAACAGGAGCCATTAATTTTGGGAAGA
 GTCAGAATAGCATCAATCAAATGCTTTCAAGTGTAGGAGTAAACATGTACTAGCCTGACCCACCTGTCTTTTCTTT
 TAGGTATGTTGGTAATATTACAATCATTTTGGAGTATCCATAAAACAACCTGCTTAGATCTGAAGAATTGTATATCTTT
 CTTTACTGCCCCGCTGGGTTATGGTTCTCATTGAGCTCTAACCTTTCCAGAAAAAATGTAGAGAAGTGCTT
 CAAGAAGAATGCTTTTACTTTGCTTTCATAAAAAATGATAGTATGTTTTATTGAAGCTTACTATGTGCCGCAAAA
 GTGCGTTTTATTATCGTTCCCATTTTCCAGGCAAAGAAGCTGGAGCACAGAGAGGCTAAGTGAGTTGTCCAGGATGG
 CTCAGCTAACATGCTGCAGTTGGGATTTGCACCCAGACCAACTCTTTTCAACCACGTCCCATCTGTGCTTCTC
 TACTCAAAAAGTGTTCAGCTCCAAACCTGAAACTTTAAAGAAAAGGAAATCCTTAGTGGAAGACTAGGTTTTAGT
 CACAAATATCTCCTTCCATTATTTGTCTCTTTTTCAAATACTCCAAGCTTTGATTAACCTGTCTATCACTA
 GGAACATTTAGATAATGCTAAGGTGGAATGTTAAAAGAACTCAATCCAATTAACCTTGGCATTGATTACTGTGTG
 TCTCGGAGGGTGTCTTTCTTTCCAGTTAATGATGCTTTATTGTATATCTCAAAGATAAAAAATAACAATGAAGGA
 AGTAGCAAACCGAACTTCTCTACAATGCATCTTTCAATCTCGTGTCTTAAATGAAGATAAAAATCATGGCTGTGGT
 AAGGTTGCAGGAAGGATGATATAGATTAAGTTTCTTGCAAACCTGCCCTCTGAATTTTCAATAGCTGTAGAAGGAT
 GGTTTTTCCAAAAAATTGACAAATGAGGATTCATTCAGCAGTTTTTTTCTAGGTCTCTTACCAGAAAGTGATCACTA
 AAAAGTGTAGGGAACCACTCAAAGTTGGATAGATCATTATTTTCACTTAAGCATTTTAATTTCTGAAGGAGCTTT
 ATAATGCAACAAAGAATTTACAGTCTGTGTCAACCCTTAAATTTTCTAGGGTCATCAGTAAACTCAGTGGAAATAA
 ATTAGTTCAATGAAATAAATGACCCCTTAAATCTGTCACTGTGCAAGTAATCGGTGGGTCTGCTGGATATGGCTTT
 GAGCAGACAGGTCAACTTCTTCAAACAGAGAAGAAGCATAGCATAAATGAAGACAAATAACAAACTACTTGTTTCC
 TCCTTCTTTGGCATCACCTATGGATGGAGTATGCATTTATAATTTAACACAATCAAGAGATCTTTATTATCCTACT
 TTTGGGTAACAATGCTTCTGTTTCTTTTGAATCTCTACAGCTATTTAAAATCTGTTTTGTAAAAATCTTTAAAAA
 ACTAAAACATCAGATTCATATTTAGGTATCTTACTATCTTATACCAACTTAAGCATCCAGTATTATCACCCACCT
 TCCCCTGAGTGAATCCTTAGCAGTGGGCTCTCTGTTTTTATCCCTGTGCATGCTGAGCTCTTTCTGGCCTTCAAGT
 CTACTCCGTTGCAACGTTGTCTGAATGGTCTCTCTATGCTCTTCTTACTCTCAAATATTTCCGAATTTAAAGCC
 TGGAATAATCTACCTTAGTCCAAAAGATATGCTACACTATTCTAGTTCACAATGATCTCACACTGCCGTTGATACAC
 AACATTTAATATCAACTTAATATCTATTTCAAGTTCATTACGAGGTCACTTATGCTACATCTTATATGTTGCCTTGG
 ACTTTTATATCTCTTCATATATGTGTTTATGGTGTCCACCCTCACGAGAAGTTGCAAAATACCATGTTAGCTGTC
 TGATGGCTTTCTATGTTGTGTCAGGTATACCATTTCCCAACCAGTTGGCATTCAATGATTAAGTTCATTAACAAAGAAT
 TGTATGTTTGA AAAAGATGTTTTTTCTTAATGAAGCACTTGTTTTTATTTTTTAAATGAAATCCACCCTCTTAAT
 AAAATTTAAGTGCACAATACAGTATTGTTAAATATAAGCAAAAATGTCATAGCAGATCTTTATAAATTTTTTAAACC
 CTACATGCCTGATAGTCTATACCATTGCACAGCATCTCACCATTTCTTCCCTCCTCCAGCCCTTAGCAACCACCAT
 TGTACTTTCTGTTTCTATAATTTTGACTACTTTAGATACCTCATGTAAGTGGATGCGTGCAGTATTGTCCTTTTAC
 GACTTGCTTATTTTATTTAGCAAAAATGGCTACAAGATTCATCCACATGTAGCATATGGTAAGATTTCCCTTTTGTG
 GCAGAATGATATTCATTGTATGTATATAACATAGCTTTATACATTTCCCTGTCAATAGACATTTAGTTTGTTCACA
 CCTCTTGGCTACTGTAAAAATGCTACAATAAACATGGGAATGCAGATATCTTCAAGATCTAAATGAAATTCGTT
 TAGATAAATATCCAGATGCGGGATTGCTAGATCTTATGGTAGTTATATTTTTTATTTTTTTGAGGAACTCCATATT
 GTTTTCCACAAAAGCTGCACAATTTTATATTTCCACCAGCAGTCTACATCTCCAATTTTCTACACCTTACCAACA
 CATGTAATGATCTTGGGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAATAATGGTTATCCTAATCCGTGAGGTAGTATATCATTGT
 GGATTTGATTTGCATTTCCCTGGTAGTTAGTGATGTTGAACATCTTTTCATATAACTGTTGGTCATTTAATGCTT
 CTTTGGAGAAATATCTATTCAATTCCTTTGTTCACTTTAAAAATGGGTTGTTTCAATTTTTGTTGTTGTTGTTATT
 ACGTTCCTCATGTATTTAGATATTGACACCTTATCAGATATATGGTTTGCAAACCTTTTCTCTCATCTATAGGTT
 GCTTTTAAATCTGTTGATTTGTTTCCCTGCTTTGTAGAAAGCTTTTTAGTTTGTATATATTTCTGCTACTAGTTTTG
 TTTTTGTTGGCTGTCCTTTTAGCGTCATATCCAAAAAATTTATGTTGAAGACCAATGTCAGGAAATTTTTCCCTTA
 TGTTTTCTCTATGAGTTTCATAGTTTCAGATCTTATTTTAAAGTCTTACTCCATTTCAATTTGAGTTGATTTTTA
 TGTATAGTTTAAAGTTAAAGTCCAATCCATCTTTGCAATGTGTATATCCAGTTTTCCAGCACCATTGGTTGAAG

AGGATATCCTTTCCAGTTGTGTATTCTTGGCACCCCTATTGAAGGTGATGCTAGGTTTATTCTGGGATCTCTATT
 CTGTTCCATTGGTCTATATGTCTGCCTTTATGACACTATCGTGCCTCTTGACTGAGGTAGCTTTGGTAATTCATTT
 TGAAAC TAGCAAGTGTGATGCCTCCAGTTTATTCTTCTTCCCAAGACTGTTTGGCTATTGGAGTGGTTTGTGGT
 TTCATATGAATTTTAGGAAATTTACCTTATTTCTGTAAAAATGCGATTGGGATTATGATAGGAATTACACTGTATC
 TGTAGATGGTTTGGATATATAGACTTTAAATGACACATCAGATGTATTCCATTTATTTTGTCTATCTCAATTTT
 TCATATACGGTTTTTATATGTGTGGTAAATTTCCAGTCTTATTTACCTTCTTGGTTGGGTATTACTAAGTTATTATTCT
 TTTTATTGCTATTGAAATGAGATTGTTTTCTAAATTTCTGTTTTTATGTTGCTAGCGTATAGAAACGCAACTGTT
 GAATGATGACTTTGTATCCTGCAACTTTGCTGAATTTGTTTTATTGGTTCTAACCATGTCTCTGTGTGGCGTCACTCT
 TAAGATTTCTACGTATCAGATCATTAATTTGCAACAGATATAATTTTACATCTTCCTTTCCAAATTTGATGTAT
 TTTATTTCTCTTTCTTATCTAATTTGTTCTGGCTAGTACTTCTGGTACGATTTTGAAAAGAAGTGGCAAAAGTGTGCA
 TTCTTGTCTTGTCTGATCTTAAGGGAAAAGATTTTCAGTCTTTTGGCATTAAATGTGATATCACTGTGGGTTTT
 TCATATACGGTTTTTATATGTGTGGTAAATTTCCGTTCTATTCCCTAGTTTGTGTGTGTTTTATCATGAAAGTGT
 GAAACTTGTAAAGCGCTTTTTCTGCAGCTATTGAGATGACCATAGATTTTTAGCCTTTGTCTGTAAATGTTGTGTA
 TCACACTGATTAGTTTTTATAAATGAACCATTTTGCATTCCAAGAATAAATCCTATATGGCTCTCGTGTATAATC
 CTTTCAATATACTGTGAGTTCAGTTTGTAGTATTTAATGAGTTATTTTGTCTCTATATTATCAGCGGTATTGT
 TCTGTACTTTTCTCCTAGTGTCTTTTATTGACTTTGATATCAGGATACTGATGCCCTTGTAGAATGAGCTTGGAAAG
 TGTTCTCTCTCTTTAATTTTTCTGAAGAATTTGAGAAGGATGGTGTAAATCTTCTTTAACTGTTTACTAGATTT
 CACCAGTATGACATTTGGTCTGGGCTTTTCTTTGTGGAAAGTTTTGGACTACTGATTTCAATCTCTCTACTAGTT
 TCGGCCTACTCAGATTTTCTATTTCTTCAAGATTCAATATTGGTAGATTGCATGTTTTCAAGGAAATTTGTTCATTTTT
 TTCTAGGTTAACATACAGTTGTTTACAGCAGTGTCTTATAATCATTGCACTTTTTGGATACCAGTTGTAATGTC
 TCCTCTTTCATTTCTGATTTTACTTATTTGAATTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTACTTAACTACCTAAAGATT
 TGTCAATTTTATTGATTTGTTTTTAAAAAACTCTAGCTTTGTGATTTTTCTATTGTTTTCTATTTCAATTTTGG
 CTTTTTCTGATCTAATCTTAATTTCTTCCCTCTGCTAATTTGGGCTTAGTTTGTCTCTTTTTTCTAAGTCT
 TTGAGGAAGAAAATGGCAAGGACATGACTTTCTTTAGCAGTTGGAAGGACAATGCTGTAATTACTCAAAAATTAAT
 ATTTTTATAGTGACAAAAAATAAATAAAAAACACTTCAAAGCAAATGAAAGTTTATCATTAAATTTATCAAATCACT
 AAGCAGACTGCTTGATCAGAGAGAAGATACTCATATGATCACATAAACTGAAAGATTAAGAGGTAAGGACATTCAT
 GTTATCATACATCTAATTTCTTATTTCCAAGATGGAGAAAAC TGAGGGTTGGAGAAAAAGAAAGATTTCTTTGTTA
 GATACAAAACAGACAGGACTAAACTCAGTATAGCAGCCTCCTAAATTTCAAAGTATCATGATACTGTGATTTTATGCA
 TTCTTCAGAAAAATAGTAGAGCCACTGGATTCTGGCAAAGAAGTTATATAAAATGTCAAGTTCTTCTTTGGCCTCAG
 AAATGAAGTTTTATGTTTCCAAAATGATTGGGAAGTTCTCTTATACCTCACATCAGTCTACTATTTTACATTTGTT
 TACTTTTGAAGAATTTTTTAAATGACAAAATAAATTTGTACATATTATGGAGAACCTAGTGATGTTTTTATATAT
 GTAATGTATAGTGATCAGATCAGGGTAATTAGCATATCCATTATCTCAAACATTGGTCATTTATTTGTGTGGGAAC
 ATTCACGTTCTCCTTCTAGCCATTTGAAACTTCTATATTATTGCTAACTATAGTCACCATTAGTCGATATAGAGCA
 CTAGAACTTATTTCTCCTATCTAGCTATAATTTATTTTTAAATATGCTTTTTGAACTGTACTATAAATGAATGT
 CACATCGTTTTGAAAATATTCTTAATTTATGCTCAACAGGCAAGATTACACACCTGTGATAATATCTTTAATTTAAA
 ACATTAAGTTTTTAAATTTACCAGAATATGGAACCTAGTCATTTTAGAGGTGGAGCAAATTTCAAGTATAATCTAG
 TGCAAATTTCTCATCTTATGAATGAGGAGATTGAGTCTGATATAAGGGACGAGATTTCTGCTCAATGAGCAGCTGTT
 AACATTAGCTCTGTGATAGAACACAGGCACTTGTCTCCAGGCCGGTGTTCCTCTACTCTATGATGGGCTGTTTT
 GTTGTAGTTTTTAAACAGCAGCATTTTACCATGCATAGTTTTCTTCCAAAGTTCGTTCTTAAACGTTTTTGCACAGA
 ATAAGTATTTGGAAAGTAGAAAAAGGAAATTTCTTTGCATCCTTGTATCTCTGGTATTTTCTTTGTCCTTTGA
 TCTCTCTCTCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCTCCCT
 CCCCTCTCACACATTAGAGAAAGAGTTAAGGTATTAAGAAATACATAATACTATAAATTTCCCTTCCCTACATAGAGA
 AAGGAATGAAAAAAGTAAAAATGGTCTCACCAAAATGTCCAAAATCTGTAGGTCATTTCCATAGTATCAGCAAT
 GTCCTGTATGGTGCCTCGGGGATATGTAAGCAAATGAGCAAGTGGTTAGCTAATCTAGCTTTGGCAAACACTTGTT
 ATGGCTTACTTGAGGAGAAGTCACTTCTCAAAGTAAAAATAATGTGCACAGGTCAATTAGAAATTTTTTGTAGAAA
 AGGAAAATACTTTGTAGGGACATGGATGAATCTGGAAACCATCGTTCTCAGCAAATATTGCAAGGACAAAAAACA
 AACCCGATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACATGGACACAGGAAAGGAAACATCACACAC
 CGGGGCTGTGTGGGGTGGGGGGAGGGTGGAGGGATAGCATTAGGAGATATACTTAATGCTAAATGACCGATTAAT
 GGGTGCAGGACACCAACATGGCACATGTATACATATGTAACAACTGCACGTTGTGCACATGTACCCTAAAACTTA
 AAGTATAATAAAAAAAGAAAGAAAATACCTCCTTATGCTCCTGACTTATTTCTTTTTGGTTCTCTCAGTCTCT
 TTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCACACACACACACACATACCCACATA
 TACAATATGATTAAGGATATATGTGAATAATGAAAGCTTCTTGTGTATAGATTTAGAAGTCTAATGGACAAAATCAA
 TATTTTCTATGTGCATTTAATTTCCCTTTGATTTAGGTATATAGTCTTTTTTAAAAAGAGAAAAAATTAG
 GTGACCTTAAGGTATAGATCTACTTTCAAAGTTTACAGAACTAGGGAGAGGAACATGGACAAGATTTAAAGAAC
 TATTTTAAAGCAGAATAAAATGTGATTTATGAACAAAGCATATATATTTGTGCGTATGTGTGTGTGCCAACAAAGAT
 GCAATTAGGAGATTGCACAGGGAGATGTCATTAGAACCAACCTTAACGGGTGAGAAGTCTTTGAAGACATTTAGAAC
 ATGGAAGATCTCTGACAGAGGGAACAAGGCATAGTGACAAAAGTCAAGGGCATATTTAGGACTGGAGAGTGGTATG
 TGTGGCTTGAGAGTGGGCGAGAAAAACAACAATGCCTCTGTAATAGGAAAGTAGACAGAGGCATGACATTAAGAGC
 TTGCCAGCTGTGCTAAAAGTAGTGAACAAGAGCTAACAAAAGTGAAGAAATGACTTTTCTGATGTGTATCATTTCC
 CTTATTATATACTTCTTGGGGGAAATTCATTTCTGTGTTGATCTAGTAACTACTACAGGACCAAATGATAAAAA
 GAAGTATAGGAAAGAAATGTTTACGCATACTTTACGAGATAACTTCTTGTAGCTATTCTCCATAGTATTTTGGCAT
 CACAAAGCAATGAGCTGAAACTGTCTAAGCCAAAATGACTTGTCTATCTGTTAGGGATGCTTAGATGAGAAATCTAC
 ATTTGAGAGCTTCTTAGATTCATTGACCACTATGTCCATTCTAAGATCCATGAATGCGTGACCTAACTATTACACC
 TTCTTTTAGTCTGATTGTCAATTTTGTATTTTCAATTTGTGCAAGTTTCTAAAACATTTTTAGGAAGATAAATCTAGC

[0393]

AGTGGTGTGGGAATAGACAAGAGAGAAGGGGAAAGACTCTTCAGGAACTAAACTCACAATTTATGAGTATTCTTTA
 TTGCCCAAGTCTTCCCAAAGTCTTTCATCAAGAAAAGAGGCATTGCAACTCTCCTTTTATAGTTTGTTTTTATTCTGG
 AGCAGTGATGTTTTGGTGGAGTTGTTCCCTCAGTGCCTAATTAAGGGCCTATGACAATTACAGTTCATCTCCTGCTG
 CTCAAGTACTGCAGATATTTGGATCTACTACTCTCATTCAATTTCCAATTAATGTCAGCTTTAGATTCCCTCAGTA
 TGCTATGTTATAAAATTTGATTATCGTTGTGCCACCTTCCCACCTAATTTCAAGCAGGTTTTCTCGATTACCTGACT
 AAATAATGAAATCTGACTAACCCAATATCTGTGGACAGTAGTGTGATGTTACTGATTTTTGTATGATTAGTCAAGT
 CATATTCATGCCACGTTTTTCATATAGTACCATAAAGGATATCTCTCGTGGTCTTTCTTTTATTCTGAACATAC
 AATGAGAAGACCGGTAAAGTGGGCTAGGAAATTAAGAAAAATACAAATGGCAAAAAATATGGGTCCTCGAAGTCT
 AGAATAGAGAGCACAAATCAATTTTGAATTAAGGGGTGATAAGGTGATTTGGTCAGGTGACTGGTGAACAGGAAAGA
 AACTATACTTTTTGAAGTGTTCATCCATGTGTTAAGATTCAATTTGGGGTCAAGAATCTAAATTTTCATATCCTTGGG
 AGTGGAACTAAGTAAAAAATAAATTTATGGACCTTGGTTTAAATAGCTAGAGGAGCAAGAGTGTATCTTTATGTGAC
 TTAATTTCTATGTGAAAAGTGAACCTTAAGATTAATTTATGGGGGAATTTACTTACTCAGGTCTATGCCTAGATGG
 TCTGCCCAACTAAGAAAACCTTATTTTCTGTACTCCATCCTATTTTCATACACTTTTATACTGCACCTGCAGAAAAG
 CATATATTTCTACCCAATACGAAAATTCCTGGGAACATATTTTTCTACATTTCCCAAATTACTTCAAAAAGTAAACT
 TAGGTTATTTTCATGATCTCCATTACAATGGACAGGTGGCCTTATGAATGTTGCTGTGAATACAAAGATCCAGAG
 TTTAAAGAACAAGGTGACTTGCATCTCCCACTTAGGGTTTGGCTTGTGGTGGAGAGAGAATCTAGTTTGGCTTAAAAG
 GATGACAGTGCAGTGCCCCAAAATATCTGATATCATTAAAAGTCTCATATTTGTCTTTCTGTAACCTCTCTAGGGCTG
 TCGATGACAGGAGACCCTTAACCTCTATGCCTTGATATGTGAATAAGCACATGAAAATATTTAGTTATCTTAGTT
 CACTTTTAAACTAAGTTTCAATTATCACTAGATTCTAAATATCATCATTGAGCCGTCTTAAAGGAATGATTTTCTA
 CATATTCATTCACTTCACTTATATCTAGTGTGCTACTATTTGCCAAGAAAAATTTACTCTCTTAATTCAGCATTCC
 ATATACTTAACATCATAAAAAGTAGGCCATTTTTAGTTTTCTAAATATTTTATTTAAACATTTCTTTAAAATTACAT
 TCTATCATACACTATATTTCAACACTACAGTAAGCAGCCTATTTTGTGATTTTCTTATATAAAAATACATAATTG
 AAATTAATAAATGAAGTTACCAAGAGCCATTTTCACTCTGGGGAATGCACATTTATAAATATGGGGTATTTTTTCT
 TCATCAGCTTTTCATATTTAAACTTTGTCTCTCATAATTACAGAGATGACTAGACACAGAAGGGAATTTAACTT
 TGGTGTGCATTTGTCTAACCTATACCTTTATGTTAGAAAATACATTTCCATTTGAAAAAATAACAGTAATTTGGGTG
 TGATCAAGAGGGCAGCCTGAAAGTCCGGGTGATGTGACTCACACCTGTAATCCAGCATTTTTGGAGGCCAAGGTGGG
 ATTATCGATTGAGCCCAGGAGTTCAAACCAGCCTGGGCAACACAGTGAGAGCCTGTCTCTATTAGGGGGAAAAAAA
 AAAAAAGAGGAAGTTAGCCTGAGGCAATGTAATGAAATACATATTTCAAGGATATTTATACATGATTACGTTATT
 CATATAAAGATGTGCCAGAGAAGACTATAGGTACGTTATTTTACACTATTTTGTAGGATTTAAGAAATCAATGT
 GTTTTTATTTTCAGTTAACTTAGAAAACCTTACCTAATCTACTTCTCATGGACACAAAAGTTTTTAAAGATAGGATC
 AAAAAAGCCACATGGTGAAGCATTTTGAACTGGATGAAAAACATCTATTATCTTTAAAATTTTATGATATTCTGAT
 TGTAATAGACTCCCTTTTTAAGAAATCATTCTTTATAGAACATAAGGTTTACATTTACAATCAACAATTTCTATCCT
 TACTACAATAAAGGCACATATAAAAAGTACAGTTGCATATTTAGCAGGTTAATGTACATTTTAAATGTAGAAATCA
 ATTCATTTCTTTTCATTTATCAGCATTATACAGTGATTTCAAATTAAGCATAGGTAACCTTTGATATAGATAAATGAT
 GTACACAGCAGTTAAATTTTTATTTCAATATATGTAGTAATTTGTATAACCTAGGCAGTATAATTTGTAACCTTTGTAT
 TTTATTTATGCTTCTCCCACTTGGCATAAGCACAACACTTCTTAAAAGCATAATTTTCTATAGACTTAATAACTC
 CTAAAAAACCTGTTTTGGACCCCTATACCTATTTGATATAGGCAGAAAAAACAATAATCCATGCTCAAATTTGAAAA
 ATGACTGGTCACATTTGGTATAATACTAAAGGTAAATAAAATCAAGAGTCTATGAACATTTCCGGACCTGCACATTT
 GTTTTTATAAATGCATAATTTGTCTTTAGTGTGTTTCTATTTGTTTATACTCTACTGATTTTAAATAAAAATACCAA
 AATACGTTTATTAAAAAACTGTCAGAATCTAAGTTGTAAATATACTTAACTAGGAAAGTAACTGTTTAAACGAGAT
 AATTTATAGAGAAATGTGGTGTATTGCCAATTAGATGTCAAGATACAATACAACTGATAATGAAAAAGTAGCATT
 CTTAGGGATGGAATACAGTGTAAAGAACACCCAGTAAGAATACAAAAATTTACTGAAAAAATACTTCTCTCTGAA
 AAACCAAGTGCCTTCAAGTGCAGAACCTCATCCAATAATTTGTTAGGTATCACTAAAGCCTGATCAATTTT
 CTGGATCATTCAAGCTGTATTTTTGAGTCTTATACTAGAGGAGGTAAAGAGCTATAAAAACACTTAATGGTATCTG
 ATGTGAACTGTGGATCACTTTGACCCATCACTTCTACGTCTACATCTTGGATAAATTTCCATTGTTGTCATAGATTG
 TACAGGTTAATGGTGCCTTTGTGGAGGGGGCTCGCTTATAGAAAATGGAGACTCTGAAGGGATAAGGAATAAATGT
 ATCACTTCAGGTCTTTTATTTGAAATTTGGGGTCCAGAGAGCCTTTTGTATCAGACTTGTCAAACCATTTCCATTTA
 GTAATTTATATGCACTAGCACTTATCTACTTACCTCACCTTTTATGCCCATTCTCTGTAGTTGCGGTTATGC
 ATGAATAATTTATGACCCCTTACCAACAATGGAATAAAACTTCCATTCTGAAAGCTTTCCATACTCATTTTCCAAT
 AGCAATAGGGTTTTTTTTAACGGACGTATTACAAATGTACGAGTCAGTTGAACATAGTATTTCTCTTTGTAAGAATC
 CAAGTGGATGCATGCTGTTGTCTCAAATCTCAATTAGACCTTGCTTTGAGGTCCCTTCATTGCCAGTCATCTGTTCT
 CCTTCCCTGACTTGAGTATTTCTCCAGATATAGATAATACATTTTCCCAACTCTGTGTTCCAGAACTGACAGTGG
 CTTTCATTCAATTTGTTTGTGTTGTTTCTTCTCGTCTCAAGTATCCCGCAGTCTACTGTTTCTTCCCTCCATT
 CGTTTGTCTTTCCAGTTTCAAATCCAGCATAGGTACTTCTTAAAATGTCTTACCCTTCACATACACACACCA
 CTTGAGACCCCATCAGCCTCTGTCCACACAGTTTGGTTACATTTACATAGACTATTTTTATACATCAAAAATATTTGAAA
 ATTTTTAGGGTAAATCTCAGTAGTCATTCATTTTTGCTCTTATTCACCAATACTAGTCAATCAGCCTGTGCCAGGTT
 TTGTTGCAGGTACCAGGTATCCATCCATAAAGAAAACAACGTCCCTTTGTTGTGGAATTTACATTTTAGCAGGGGAG
 GCAAAGAACCAATAAATATGATAAATATCAGATTAAGTACGATGAAAAAATCATCAGGGTAAAGGAAAAAGG
 GAAGCAGTATTTAGCAAGAGTGGTGAAGAGAGGAGGCTGAGAGTGTGACATCTGAGCAGAGACCTAAATCAAGTCA
 AGAATGAAACATGCTACTATCTAAAGAAATGAGTCAGGATAAGGAAGTAAAGAGCCGAGCCAGAGATGTGAA
 TATGCTGTTCCAGGAACAGCAAGAGACTGGTTGATATGATGTGAAAAATGAGAAGAAACCTTATGATATGTGTCAA
 GAGAAAAAATAAATTTAAAAGCATGCTTGGGAACGGAGGCTCCAGATGAAAAAATAACACAGTTCAAATCCTTG
 TTCATGCAATTTAGTTTGTCTTTGCAATCTTGGGCAAAATGTTAAATTTCTGTACGTTTATCTTCTCATTTTTAAA
 TAGGCACAAGGACATCTACTTAATAGGTTTATTGTGAGGAGTAAATGAGATGATATCTAGGATGCCTGGCATTAT

[0394]

[0395]

ATCATACACTTAATAACACTGAATAAATAATAGTTATGTCTATTTATTTCCCTATCGTTTTATTATTATTTCAA
TGCACAGACCTGTTCCATAAGATAATGATAAATATTAGTGGCAGAAAAGTGAAGATGTTATAAATTATTAGGAGCGGG
ACCACTCAGTTCAATGTATCTGTTTTAATATAGTCAGCAAAAGTGTGAAGATACCAACAATTAAATTTCAATGCATT
CTTCCATTTCAGTAGTTTTATAAACTGATGAACACCAGAATGTCAATGTATGAATTGCATACCTCATTCTAACAAA
CAGATTTGCAAAATTTATGTGTAATAATAGCCCTCAGCCTTCCAATTTGTTATTGTGCATATTTTCATGGAAATACATA
TCTGTAATTTTTGTTTTAATGATATGTGAAACTGCCTAAAGTAGAGTCTTGGCACTACTTCACATTTGTCTCCA
GAGATAGTGGATAAAAAGTGTCAATAAATGAACACTCTATATTTCACTAATCACAGGCAAGGGACAAGGAACAGAGTGG
TCACAAAATACCACAAAATTAAGCACATTTCCAATTAATATATATGTTTTATTACAGATAATGTTTGCTAGACT
CTTTCTAATTATCTGCAAAGATTTTAGGAATGTTTTAATGTTTTAATATTTACACACCTGTGTATTTCAAGTTCAGT
CAAACACTATTGTTAAAACATAATCTTCTCATCTTAATAATAAGATGTGAACCTATCTTGGAGGTTGTTATTAGG
ATGGGAGAGATAATGTATTTCAATCAAAGTAAAAATATTTCTCTGTTTTCTATCTTTCTCTTTCTGTCTATTT
ATCATCTATATCCAGGTATCTATGCACCTATGTAGACTAGCATCAATGAACCATAGATATTATTAGTAGTAGAATT
GTTACTAATATTAATAAAGAAATTTAAGAAGAAACATGTCCCTAAAGCATAAAGGTCAATTATTACTCTCATGTTT
TTTGGCATATGAAGCCTAAAAAGTGTCAATTTCAAGAGAGTATTAATAAAGATTGTGATAACTGAAAGGTTCTGCT
TGAAATTTGTGTGGTCTTACAAATATATAAATCTAAGCATTTCAGTGAGCCAATTACTGACTAGGCACTATGTCT
TATGACTCTTTGTGCATAGTATGTAAAAACAAAGAGTAGAGACATCATAAAAATATAGTAGATGGGCCTAGGGA
ATTACGCAAAAATAATTTGTAGATTTAATGTGAACCAAAACATCTGTTCAAGTCAATTTCCACAGGTCATGTGGCA
AAGATATGAGTTCCAGACTGAGGAGAGGAAAAGTGTGTTCTCCACAGGGAAAATAAATCAGTGTGATAAATAAATAA
TTTTCTTCTTAAGCATTATTTAAAAACAAAAAATGCCATTAATCTATCTTTCTGCCTCTTATCAATGCTCC
CTTCCCTTTACCACCTGTTTTCAAACTCCAAGCCTTGGGATTTTATTTGGCTTTTTGCCTTAATGTAACATAAATG
AGAGCATCACAATATGAAGCTCATCAATAATTTAGCAGCATTTCCTGTTTTTAACCTTCTCTTTGGAAACGT
AGATTTGCAAAATTAAGGGCCAAAATATGAAATGCAATTATAATAGGCCATTGTTCAATCAGCTTGATAAACTTG
AATAAATAGTATTGAACTTTAATGCAAAAAGAACAACAAAATAAAGAACTCCACGAAGAAAATTTCAATGTTT
GCATTTCTGTGTGAGGAGAAGGTAATGAATGTGGAACTTAAATGGAATCCATGTTCTCCAGTGTGACAAAGGTT
CAAAATGGAGAAAAATGGTCACTTTCTACCAGTACATTAATATTAGTTCTATGTGGACAACATAACATAGCTGATG
CTGGTTTTTCAGGCCATAAATGTAGGTATGTATTTCTACTATTTATAAGGCAAAAATTTCTATTTGTTAATGATTT
CTATATAGGTAGATTATCTGTCTTTAGGATTAACAAACGACCTGTAGACCAAGAGACTTTCTAATGTCCACCTTGA
GTATATGGCTTTTACTGTTACAGTTTCCATTTCTTTGCTTGCCCTTTGAGAGAAGGAAAGGAGACATTTGGGATA
CATACTCAATGAGGAGCTATTAATGAATAAATGAATGAAATTTGTCAGTCAATTTATCCACATGATCATCAATGGC
AATAATTTTATCACCTCTGTGGGATTAAGTAGAGTAAACAGTTAGAAAATTTGATTTTTTGAAGCAATTTAAAATGT
TCAAAATATACACTCTGGTAACATAAGGGAAAGTGTATTTTCTTATGCTTAGTCTTATTTTGGTTTTGCTTTTT
AATTTAAATGAACACTTATATCAAAGAGCTTGCAGGATTATAAATTTGAATTTTTGAAGCAAGATCATTTTCTTAA
CATCAACAAAGAGTAGATACAATAGGAATAAATCGGCAGAAAAACAAGAGTATCAAGGACAGACGGGGAGGGTGG
GTCTGTGTAGCATGTATTGCTATGAAGAAATAGCCGAGACTGGGTAATGTATTTTAAAAAGAGCTTTAATCGATT
CATGATTTCTGCAGGTTGTACAGGAAGCAGGACACCAGCATCTACTCAGCTTCTGGGGAGGCTCCGGGAGCTTTTAC
TCATAGTGAAGATGAAACAGGAGTAAGCATGTCCATGGCCAGCAGAGAAGCCAGGGGAGGTTGCCACACATTTA
AAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
CCTCCGTGACTCAAACATCTCACACCAGGCCCAAGTCCAACACTTGGCATTATATTTCAACAAGAAAAAAGTTTA
ATTGGCTGATGGTCTGTCAGGCTGTACAGGAAGTGTGGCACAGGCAATTTGCTTGGCTCCTGGGGAGGCTCAGGGAG
TTTTTGTCTATGGCAGAAGGTGATGCCACACACTTAAAAAATAAACCAGATCTCATGAAAACCTCACTCACTACACT
GAGGACAATAAACCATGAGGGATCTGTCCCATGACCAAAAACCTCCCGCCAGGCCCCACCACCAACATTTGGG
AATTAATTTCCACTTGAGATTTGAGTGGCGGCAATTTCCAACACTATATCAGGGCTCATGTCAGTTTATATGTCAA
CATGCCTGCATTCGAAACATCTGTCCAAATCACTGCCTTGTCAATAACTTATATTTTTCTTTATTTGAATAGCAAC
ACAAGAAGATTAATAATAGCATTCTACTTTAAAAACAGTGGGCACCATATTAACATTGGAATAATAGTAGTAATAA
CGATAGTAATAACAATGATATAGGCTGGGTGCGGAGGCTCACGCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCGG
GCGGATCATGATGTCAGGAGATCGAGACCATCTGGCTAACACAGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAA
ATTAGCTGGGCATGGTGGCAGGCACCTGTAGTCTCAGTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATGGCGTGAACCTGG
GATGCAGAGCTTGCAGTGAAGTGCAGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
AAAAATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
CATTAAATAGGCATTGTGATTTTCAAGGATATCATCAAAACATCTGGTCTAAGACATCCCCTATTGAATAGGAAGGGC
TTAAGTTAACTTCTCATGAGCCACAATTTCTGATTATATGTTTGGTGTGTGTAATAGCCACCTCAGTGTGATTTT
GATTAGCTGGACCCTTACATAATCATTGAAGTATACCCATGTTCTTTTATATACTTCTTTAGTGTGAAAGCTCAA
AATTAAGCAAAATAGTCCCCTTGATAATGTTTAGATTCTTAACATTTGCTTTCTAAAGCTGGCAAACTACTCTCTTCC
CAGTGTGCATGAAGTTAAATAACATGTTGCTTAGTGAGGACTTTAATGTTGCCATGCCATAGGAAGACCTTATTCGAA
ATCCCCTTACCTGGGAGAATGTCAGATTATTACCCCAACTTGTTTAACACTTTTAGGATTTTAAAGGTGTTTCACA
TTTTGATTAGAACAATAACTATTGAGAAACATTTCTAGAAAAAATATCTTTCCAATTAATAATCAGTGGTATGT
AATGTAGGAGTCTGATTATAATGATTAAATAACATGGGCTTTGGGCATACTGCCTAGGTGAAACTCCTGGTTTATTG
CATCACTATAGTATAACCTATGGGAGTTAACCTACGTAAGCCTCAGTTAATTTTCTCTCAAAATGATCTAATAAT
CGTCTCTCATAGGCTTGTTTTGATAGATATTTCAAGTGTATATAATACTTAGGACAGTGCCTGATATCAGTAAGTC
TCCTTATATGCTATTTTCTTCTATTTAATTTATTTGCAAGAGAAACTATTATGCTTTAACTCAATTAATAAATAA
AATGCCTTTGATTTTATTCATGTCAAAGGAAATGCAAGTATTGCATTCACCTCCTAGGTGCTTTTGAATTGAG
CTTTGCATGGTTAGTTTGTATAAAAGGTTTCAAGTAACTTTCTCATAATGATTTTTTATTGAACATATGGAATCCATT
AAGTGTAGCAAAAGTCACTATCCACTGAGCTGTGTCAGGGGCTGACAGTTATGTCTATCTTGCAAAAATAAAC
ACATACATAAATGCCTAAGACGTATATTACCTGTCTCATCTCTTAGAGCATTTCATTTTTCTTTAAGTTTTT

[0396]

CTTTCAATGGGTTTTTTATCTTTGTGAGTACATGGTAGGTGTATATGTCAACGGGGTACATGAGGAAGGTGTATATA
 TTGATGGGGTACAAGAGAGGTTTTAACACAAGCATTCAATATGAAATAGTCACATCATGGAGAATGGGTTATCTATC
 CCTTCAAGCATTGTGCTTTGTATTACAAACATTCTAATTATACTCTGTTAGTTATTTTTAAAAATGACCATTAAAGTT
 ATTACTGACTATAGCAACCCCTATTGTGCTATGAAACAGTAGATCTTATTCTTATTTTTCTAACATCTTAGAACATTT
 CCACAAACACTACCTGCTTGTAAATATACCTATTCTAATCTTCATATAATCAATTAATTTTTCTCTAGAAATGTA
 CTATGACACATCCATGGGGAAAATGTAGTAATCTAATTAAGACTATTTCTCTCATTTTTATATTAAAAAGAAATGTGC
 TCTATCAATTTATTTACTTGTACAGCCGTAGGCAACCTCTAAAATATTTAAAGTTCTTAAAAGTCAGATATTTTCAGT
 TAATATTGTGATTATATAGTTGATTTTGTGATGAACATGTTTCATCTACCAGAAATAAATATACACACACATTGATATG
 GTTAGGCTTTCTGTCCCACTCAAATCTCATTTTGAATTATAATCCCCGTGTGTCAAGGGAGAGACCAGGTGGAGGC
 AATTGGATCTTGAGGGTGGTTTTGCCCATGCTGTTCTCTGATAGTGAATCATGAGATCAGATGGTTTTATAAAGGG
 CTCTTCCCCCTTCCCCTCACTCATTTCTCTTCTTGCCACCTGTAAAGGAGGTGCCTTGCTTCTACTATGCCCT
 TTCTACTATGCCCTTACCCTTACTATGATTGTAAGTTTCCCTGAGGTCTCCCCAGCCATGTGCAACTATGATGTCAA
 TTAATCCCTTTCCCTTATAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTTATTGCACATATATGTGTGTGTATGTGTATGT
 GTGTGTGTGTATATGTATGTATATATGTATACATATGTGTGTATATGTATGTATATATGTATGTATATATGTATA
 CATATGTGTATATGTATGTATATATGTATACATATGTGTGTGTATATATGTGTACATATATATATATATATAT
 ATATATATATATATATATATGAACAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGGAGGAAGGGAGAGAGGGAGGGAAGCATGGAGA
 AAGAGAGAGTAATAGCCATAAATAGAAAATAAACTAGCTCCAAGTACAGGTTTCGTCACACTCTCCTATCATAACCC
 ACCAAAGTTAATGTTAACCACTTGGAGCCCTGTTCTTCTTAGTTGTGGAGTACTTTAGCAAAATTTAAATCTAAT
 TATGCCTAATTCACGCAGTGTCTAATTTGAAAGTGTAGAAAATGAAGACCTATAATAATAATGAGAGTTACAAAA
 CATAAATAGTGAGACAATGATGAATGTAGTGGATGCATGTACGAGGGCTATCATTGACAGTAGAGATGATGCTCAA
 GGACAGACAATGAGTCTTCAATGTGTGGAGAATGTGCTGCTGTACAGTGTGTACAGGAAAGAAACAAAACTGA
 GGAAGTATCAGTAAACAAAACTCAAACATATGAGTATACAGCTAGAATAAAAGCAACAGTACTAGATGACAATAA
 GCCCAATGTTAACTCAGAAAGCAGAAGGTTTTAAAGAAATTTGGGGAATACTGTGGCTGATGATACTTATGCTCAAG
 CCACAGATGCCATATGGGCTCTGCGCCAGTTGAATCGGCACCACCTGGCAGTAAGTGGGAGGTCCACAGTCA
 GGACATCCCTTCAAACACTTGTGGAGATCACCAGGAAGGGGGGAGAGACCTGCCTTGACAGATTTTCAATGTGGGCG
 AAACAGGTCTATTTTGAGAAAAGATGTTCAATAGAACATATGTCAGCAAGGAAGAAGAGATGATGCTTAGTTCTAAA
 GCTCCAAGAGCTGGCTTACACTCCAACCTTGGGGAAAATGCATCCGGGAAATGCAAGATTAATCTCATCTTAGCCAT
 TCTTTTGAATGGATGGACATGACCCCTTTCTACTTGAAGACAGAAAACATAACCATATTGATTTTCAGGTTTTCTTCA
 TTGGTTTCCATTTAGGATGTTCCCTCCCACTCTTCTTCTGTGTAGGCATCCCAAGTGTTCATGAAGCAC
 GTATGGCCTTCAAGGGATGTGTCTGTATACATTTGTTATCTTATGGATGCACGGTTTTGTCTGCACCTTGGTTCTGAA
 TGTCTTTACTCTTGAGCATCTGCCATGGGTCCCTTCTCAAGGCTCAATTTCTTGAGTTTAACTGCATGGCCC
 ATGCAGCTTTTTCAGTTAAGCATCTCTGCTATGACCAACTCTTTTCTCAGTCAACTCCACACTCTTTTCAGGGAC
 AGGAAAAATGTAGCCACTTGTGGCTGCACCTGAGGCTCAAGAAATTTAGTGAATCTGCCTTTGCCCTTCTTGCT
 GATGAAATACTGCCACATCAGGCCCTCTTCCGAAAACCTACAAGCATCTAATTTTCTTGCTTCCCTCCCACTTTC
 TTTTGTACTCCCCCATCCAGAGAGTTCTTATGTCTACTGTACTAGGAAAACCTATTCTTAAAGGTATGGTTTTCA
 AATCATTTCTGTGCTGGACTTTAGCTACGTTTTAAATGAAGAAACAACCCAGAGCCAAAATAAATGAAACTATT
 TCCTTCTTCCACAGAGTGGAACTGCTTTGGGGTTAAAGGGCCAGTGAACCAAATAGAAAAGGATCTCAGGGAACAC
 AGATTGAAGAGAGAGAAGAAAAAATATGAAGGCATTGTTGGTCTCTTTTGTAGTTTAAATCTAGTGGGGATTGTAA
 GCACACACATATACACACACACGCTTACACACACACACCAGTGAAGTTATGAAGGATTTTGTCACTCCAACGACC
 TTGAATTTGATTATCTAGGTCAGTTGTACCAAAGTGAATGTACATGCCAATAATATGCGTGCTAAACAGTTGGG
 GTAGTGAGAAAAAATACTTTTTATTTATCTTGTCTCTAGAAATTAATATTTGATTGTATATTTATAGTGTATGT
 GATGTGTAAGTTGTGTCTACAAAACCTAGTGTCAATGTAATTTAAATACATATGTCTGTGATAATATTTATATA
 GGGTACATGCTTAAATGTGTTTACTTCTGAGGTACATGAACATTTTTCCCCCAGGCACAGAAAAGACAAAATACCACA
 TGATGTCACTTAAATGTCAATGTAAGAAAAGTTGAATTCATAGAGATGTAGAGTAGAATCATGGTTAACAGAGGCT
 TGGGAGGTGGAGTGGGAATAGAGAGTTACTGTTCAAAGATTACAAAAGTTTCAACTAGACAGAGGGAATACATTT
 GAGATCTATTTAGGAACATTTTGTAGACCTCACTCTAAGTAATAGGAAATCATTACTTTAGTTAACATATTTGAAT
 ATGAGTTGTGATGTTCTATATCGTTTATTTGGATTCTACTAACCACACCTAGATTTTATGGCATTACCTTTTTAC
 TCATGTGAATATCCTACTCATAGACAGATGCCCTGGGAACCTTGACTTGAGGCACCAAGAACTGAGACAGTGAGA
 TTTGGGGGCACAAGGATCTATGGATAAGTTCATCTTAGTGTGATAAAAATCAATTTGGCATGTTTACGGACAGTGT
 GCATTTTAGAAAGGGTAAAGACTTGGAAACGGGATATTTTGTAGCCCAAGTGTTCCAATAAATAGCTGTATAATTT
 GAAGCAAATAATTGATTTTTTGTCTCTTTGTGCCCTCGCCTGTAAAATGGGAGAAATGATTCCTTTCTCATCCTT
 CTCATGAGGCCATTGAGAGTATCTAATGAGATCAGACTGTGACATAGCATAATAATCTCATTTCTTGAAGGCCTAT
 TATACACTTGTCAAGCACTGTATGTGTGTTTCTACTTCTTGTTCGTTTTTCTGGAATAAATATCCCCCTCC
 TTTACATTGGATTGCCATTTTACCCTGTAAAGGAAGCTTCATGGTTCTCATTTTCATCTGAGAAAATTAGGCTC
 AGAGAAGATCAGTAACCTTATCTAAAACACACACATACACACACAGACATATCTATGCCATTATTCTTAACTAGTT
 TCTCTATTAGGAGTTATCTCTGCTCTCTGCTTCTGATTATAATCTGTGTAAGCTGATCCAAGTGACACGATTAC
 AGGGAAATGTAAAGCCCTTTGAGAGCAGAGACTACCTATTGATATCTACATTTTAAAATTTGATTTTAGCCAACCTG
 TTTATATGCAATGACTAACAGGTTAGTTTGAATGCAATAAATATTTCCAAATCTAGACTAAGTAAATTTATTAATG
 TAATGATTTAACTTGATTTTTTCAATGGCATGTTTCCCTGAAGTCGTCATGCAAAATGAAAAAAGAAAAAGTATAG
 TGTTGATTTCTAGATTGAAATTCAGGAATCTCCAGGTTACCTTGTGTTGCTTTCCAAATAGTTTCAGATTGCTTAGT
 CTGACCAACAAGGTCCTGACACTTGGAACTCTGTCTATCCCTCAATTTGACTTTGTCCCTGATGACCTCGCCGAGA
 GATACTCTTACCCAGCTATACTGTGTTGCTAGAGTTTCTCTGATATCCCATGCTATTGTTTCTTTGTTCTCTTC
 ATAAGGTACCATTTCCACCCGCAACTCTGTTTTCTGATGGACTTTTGTTCACCTTACAGATCATTGCTAAT
 GTATTTATTTTGAAGAATAAAAAGTGTAGGAAAGGTCACGGGACAAAAGCTGTACACCAGACCTTTCCAGACGAACCT

[0397]

AGTGTATAATCTCCCTAGTCCAACATCATGGCTTAAGGCAGTCGATAGATCCGCTTAATGTCCCTTTTGAGTTTC
 TACTATTATTATATGAGGATTTATTTTGTCTGAATTCCTCCCTAGATTTGCCCTAGAGAGCAATGACTATTTACAG
 TTTATTCTCTTTGTATCTCTTATGTTAAGGCCAGACCTTGGCACATATTCTAGCTGATTAGAAGACGTTTGTGAA
 TGACCAAGTGATTGAACAAATGACCATGTGCTCTGCCACAGTCGGTCACTTTACTTTGGTTTGGTTATGTGTTG
 CCACATTAAGGTTGTAGCCTGGGAAGTTCAGTTGTGAGATGTCTGCAGAACATGAAAAATTGGAATAATGAGGTTAT
 TTCTAAAAATTGCTATAATTTAAAAATAATAGTGGTTTATTCCATATATGAATATACACTGGAAAAAAGAATTCTA
 GAATACGGGATTCATTACTTGGTAAAAATTTTGTGTTAAACACTTCCATGAATATGTCTGTGGGAATATACTGGCTCC
 AGAAATTGACCGTGTGCATGGCACGTATAATGAGTATCATGGGATAGTTACAAAAAGTGGTGTCTAGTGAGTTTCTG
 TGGAAAACTCGGTACCAATAAAACGGAGGATTTCCAGAAATCGATATTCTCAAAGCTTGACAGTATTTATGCACG
 GTTACACTTTGTGTGTCTTTTCGTTTGAATCAATGGAAGGAGGCTATAACTGAAAAATTATTGTTTATAGTATTATAT
 CTTTAATAATAAGAGTTTAAAGAATCTATCATTAGAAATAATTTTCTCAATTTGTAATTTCAACATTTGAACAA
 ATAAATGCTCTGTGTCTATCAGTTAATCTTGGCCATGAAGATTTAATAAAGCACGCTAGTTTTACAAATGTGATTT
 TAGAGATGGTCATTACTTGGTAAAAATTTTGTGTTAAACACTTCCATGAATATGTCTGTGGGAATATACTGGCTCC
 ACATTGCTTGTCTCATGAAGACATGATTTTTACATCATCCTATCAGTATTTTGAAGAAAGAGATTGATCCCATTCT
 ATGAGCATTTGAACATTTCTCTAGTATTTTGTGTTAATCATTAAAAACAACCCTTGAAGTCTATGTCTACACTGGTTA
 TTTCCCTCTGACTTTCCTTTACAGATAACCCTCTATCATAAACACCTATCTATATTTGTTGTCTCCACATCATGT
 TGCCAGCCCTGCTTTAACACACTGCACATTGACTTCTAGCAGCAAAGGCTCATGGGAGGTACTCTCATCAAGGACAC
 TGATGGTCTCATGTTGCTAAATTTGGTGGGTCCTTACAGTCTTTATCCTAGTTCACCTTATATGGACCACCTGTC
 AACTCTGTTCTGCTTAAAAACACTCTGTTCCTTGTATATGACTTACACTCTAACCTTTAAGTAAATTTCCATC
 TGCCCTTCCATTAAGTATTGACGACATCCTTCATAGTTTTGATCTAGGACCTCTTTCTCTTACTTGACATTATGT
 GGGTAATCTGTCTTTGAACGCAATTACCATTCTTATGTTGATGACCTTAAAGCTATAATCCAGCCCAATCATT
 TTCTGAGGAAGCTACAGAATACACAAATGTCTAATAGATCTCTATTTAGATGTCCTCAGGTGCTTCAAGCTAAA
 ATACTCACCTGAGCTCATCACCTCATCTATAAATCTGCTTCTCCTCCCTGGCTCCCTGATTATTTAATATGACCA
 CCATCCACTTAGTTGAATAAAGCAGAAGCCTGGACACCATATACCTCCAATTAATCACTAAGTTTTGTTGTAA
 TACGTTCTTACATTTTCTCTAGAAATGTCTTATTTTCCCATCTTTACACCCAAAACCAAAGTCAGATGACCTCC
 ATCTCTGCTTAGATTTCAAAACACTATCTCTTGCTTAGACTCTGGAATTTTCACTTGTCTCTCCTCAATCTATTT
 CTACACCTTAGACTCTGGAATTTTCACTTGTCTCTCCAATCTATTTCTACACAAAAGCTAGAGTAATTTTTAA
 AAAACAAAATCTGAATGTGTTTCTTTCTGCCTAAAAGCCTTCAAGTAAATCTTATTTGTTCTTCCAGGGATAGAGT
 AACAATTTTCAAGCTAGTTTATTAGCTAGTCTTTAACCACAAAAGGACTCTCTCACTTGTCTACTCCCTAACAC
 ACTTCGCCCTAACCTTGGCATTCTCCCTTTCCCTTTCCCTTCCAGATGGACTTAAGTCTTTCAGATTCTTAA
 TGTTCTTCCCTCCAGTCTTACATCTTTTCCCTTGAACCTTAAAAACTACTTAGCTTACGCAAGGAAAAGGTC
 TGTACAATTTCCGGAATCAGCGATCCTAACGTTCCCTGTTGTTTTTTCGTTGGGACATGAATTCATTACAGTGGC
 TCTAACATCACCACCCCTGCCTATCTCTCCATCTCTACTTTATCTGAGCTTATCCATACTCTGAAGACTTACAT
 ATTTTTTTCTACCAGAAATCATTACTAGCCTTATATCCCATGTCCAAACCAATAAGCTGATTAGGTATCTGT
 ATATATTAATATTACTATATGTGTTTTTCTAACACTCTAGTAGAGGAGAAGGTGATTTCTTTCTGTTTTTAGAA
 GCCTGTATTTCTGCTATATAGCTCTAAGGAACCTCATGCAATGCTTACTAGAATGTAAGTTACGGTAGGATAA
 GAATGGATCAGTCATATCACACATCCACATATAGGACCTAGCACCATATCTAACACACAGCAGGTCAATACAT
 TTCTTTCCCAAATAACTAAAGAGTTTAAACAAAACCAAATGATTAAATGAGAAGTAACTGTTTTGGTAATCTTGTG
 TCCTTACTAGAGTCTAAATTTGAGTATTTTTATATCATCAGTTTATACTCCCTTTCCCAACCCCAATCTTTCTTT
 TTTAAATTTTTAAATCAAATATGCCTTAAACCTCAGGATCAGTTGAGTAAATGATGCTTTTGTCTGTTTTGCA
 AAATAATTGATTTTCAAGATTTTGTATTTAGATATTATAAACACACCTAAAATAATAGCTTTAGTCTTAAAGTGAAGT
 GCTTCTTAAACTCCCTAAGATGGTTGGACTATGGATATGAACATGGACAATACATTAATTTGTGTACACAGTT
 CTAACACAGGGTCTGGCATATAAGAACAAGTCAGTAAATAGTTGTTGAATGGAATGAAAATTAAGTATCAATAA
 AGTATTTGACCTACAAAGCAAGAAATCACATTTTTCTTTTTGTGACAGTTTCTTAGGAAGATAATTAATTTTTAG
 TATTTAAGGATGTTAAATATTTATTTATGTTCTATTTACTAGGCTTCTTTTTATGAAAATTAATTTGGTGAATAAG
 CGTACATATCTTCTTTACCAGAACATTTACATTTGGGCAGTAACGCTGGCTTTGTTAAAAAAGCAAAATATGTG
 TGAAATTTATGTTTGTGATTTCAATGCATTACATTTCCATTTAAATCTCTTTGAAATACTCTATTTTTGACA
 CCATGAACTGTATTAGATCTTAGTATGTTAGCAATGTTTTCAGTTTTAGAGCCATAATTTTAAATGACCACTT
 CTAGCATATAGTTTTCTACAGGAAAAATAATCTCAAGAACATGAAAAGTGAATCTATATTTTGGGTTTCAAATG
 ATACATTTTAGCTAAAATATCATAGTTTTAATTTCTCAGTGAATAATATAGTGTGGTAATTTATGAAGAGACTCAGT
 GTTAAAAATATGACTCTATAGTCAAGTTTATGTTTATAGGACATAGGTTATTCAATTACATTTAAAATAATTAAT
 TTAGAAAATGTGATCAATGTAACAAATTTTACCTGTCTTTTCTAAAGCTAAATTTGTTGTTGAAGTGTCTTCT
 AAAATGCTAATGAACATCAATTTAATGTTGAGCTTAGAGTTAGAAACTTAATATATTGCCAGAAAATAAAGAAAC
 AAATGGATCCCAAAGATTACACATTAGAAATGATGCCAGGGAAATGCTTTGAAATGTGTTCAAGTCATGGCTTC
 TAACCTGTAACCTATAACTTGTGTTATGTCTGGCTTCAATCCCTTAAAGAAAAGGAATAATAATGCTTCCGAGAGC
 ATCCCAGCTGTAAGAGCTATGCATTTGGTGTCTAAAAAGCTTCTCACTCCTCATACCATCTGGTCTGGGAATTTAA
 AAAATGTCTATTTTTGATAATCTGTATCACATAGTCTTCTGCATAGTCATATGAGGTTAGAAGTGCCTTAACTT
 TTGCAGGGCTATAGTAAAGTGTGCAATGGTTGCCATGCCACATATTTAATATTTATAAGGTATAAAGTCAACA
 GACTATTAATATATCTATCTGCTTTCCTTGACAATATACAATCATAATGATATGGACATCTAGATTGATTTAG
 AATCTCTCTCTCATTTCTTTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
 TTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
 AAATAGTGAAGCAGTTTATTCCCTGGCAAGGAATTTGGAAAAACTCAAATAGCAAACCACTTGATACAATAAAAT
 AAATTCCTTAGAGTTTTGTAAGTGAAGGAGGCTGGTTAGAGCTAACCTAAGCCTGTTATTTAGGATACATTG
 GCTTTTCTAAGCTTAAAAAAATTTTACTGTGTTAATGACATTTAACATGAGATCTATCATCTAATAAATACTAC

[0398]

ATGCACAATACATTATTATTGACTCTAGGTAGAATGTTGGACAGCAGATCTCTAGAGCTAATTCATCTACTTAACT
GAAATGTAATGTCTGTTGATTAGTAACTTCCTATTTCGCCCTATCCCAGCCCCGCAACCACCAGTCCAGTCTTT
GATTTTATGAGTTTACTGTTTTAGATACCTTATTTCAGTAAGTGAATCATGCAGTATTTGTCTGTCTGTCTT
GTTTCACTTAGCGTAATCTTAAGGTCATCCATATTGTTTCATATTGCAGAATTCCTTTTATAAAGGCTGAATAGT
ATTCCATTGTGTATATATACCACATTTATCTATTCACTGCCAAATGGGCATTTAGGTTGTTTTCTGCATCTTAGCTAT
TGTGAATCTGTTGCCTTTTTCCCTACCTCCTTTACTCCATCTGCCTGCCTGTGAGGAACCTCTGTGCACATAGATCTGG
TCGCCCATTTCCACCCACATGTTCAAGTTTTTCCCACTCACCTCATGCAAAGATTTACCCCTTAGCCATACCCAG
TAACTGACTTTGAAACATTTGCCAGGGAGTTGAGGGATTCTGAATGCCAGATCATGGGAGCGGGGCTTCTAGTGAG
CATGTTGGCTTGGTCTACAGACTCCTAATCAGAGCTTTGCCTTTGAAAGCATGGGGCCCAAGGGCAAGGACCCTAC
TTGTTAAGGTCTAAATTTTTTCTGAAATAACCACATCGAGCTTTATGTGTAGATGGCCTAAATTTGGGCTAACCC
AGAGGCAGTGACACTCAAGTAGTTTACATCTAAGCGCTTTCCATGTGCTTCTTTTCCATTTCTGTTACTTCTTACA
AAATAAAAAATCAGCATCTCAATTACCCTGATTTGATCATTGAGCAATCAAAAAGTATCAAAAATACACATGTAGC
CCCCATATACATACAACCTGTTATATATCACTATAAAATAAATATATACACATTATTTAAAAATCAATACCTTTAATT
TTACATGTTTAAACAATCACTAGCATATACATTCCAGATTGAACCTACGAGGGATGTGGAAAAGATTGAGTACTAA
ATAACAATAAAGTACTCTAAAAATGAAAATGTGAAATGGAGACAGTATAAATCTAAAATCATATCACTTATGAAGTA
TTGTTTTCAATAAACATAAAATATATCTTCAATCAATTTAATTTTATTTTAGTTGTATAAAAATCTTTCGGTCAGCA
TTAACCTAATTGGAACACTAAATAGGTACATCTAAAAAATAAATCCCCCCCCAAAAATATGTAGCTCATAAGAGATA
ATGCTTGAACACAGATAAATATTGGCGTTAAAAACAGAACTCTACCACATTTGCAACGAAATGTTATCTGTTCTTC
CTACTAGAAAATAATAAAATAGTTCTGCATGAGCTTGAACCTCGAAGTATTAGGTGTACAAAAGACCTTTTAGTGAATG
AATGCTAGCTGAAAAGCAAATTTAAATATGAAAAATAGCAAGACAAACATTTGAATTTGTGGGAGATGAGTAAAA
CTCCTATAAAAATGAATGTTTAGTGTAAACAGATTGTGTATGAAATATTAATGGCATATTGCTCTGAGCTCCCT
TCCGCTGTTTCCATGTAGATGACTGAATTTCAACAGAAATATGCCAGGAATGATTACGTGAATGAATATTACTACA
TGAGATTGCTTAAAGAGTATTTCTTCTTTGCCTTCTTTTACTTTTCGTTATTTTCAATTTAGTAGTTAGAAAATCTG
TCTACAAATATGTGAGAACTGCTTAATTTATTTTGGAGCAATTAATTTCAACTAACTATATTGACTGTGTGAG
AGAGATTCCCTTGGTGAATATGTGGATTTTGGCGTGGTAAGAAGTCTCCTCTGGAGCGCAAATGGTATTGCTGTAG
GAATAAAGCATATACCTCAGGCCAGATGAACCAGTGCAATCTACAGTAACAGGTTCAAAGATGACCTCATGACCTA
CTGTGGACTAATAAAAAATCAAGGAGACCTACTGCAAAGGTTTCTGGGAAATCTTTTTCTCTGCGTTGAACTAAGT
AATATACATATGTGATAGTTAGAGCTGCAGCCTTTGTAATACCATGACAGAAGATAAAGTGAATAAAGGCTGACAGA
CACAAGAGGGAGACCTAAGAGTACTGAGAGATATGGAGCAGGACCCCTGATTGAACCTCATTGACGCCCCCTTCT
GCAGTTTCAATGACGTGAACCAGTGAATCCCTTTGTTACTGTTTTGATTAATTTGAGTGAATTTGACTGTTGAT
GAGCAACTAATAGCATCTCCTACTGTGCAACTGCCCTCTATACGGCAGGCACCTTTGTGATACTAAAGAAAGCAGTAT
ACAGAGTAGAGCCCAGTGAATAACAGGGCAGATGTTGCAATTAAGTGCCTGTTTAAATTTCTAGCTCTTCCACTAGC
TAACTTGTGACTATCTAAGTAATTTAACCTTCTTATAATCATACCTATCTTGAAGACTTGTGTAAGATTTAAAGCA
CAACAGTGCTACTATAAAAACAGGTATACAGTAAAGCTTAGCTACTTTTTTATTAGGCCATATGATATCATTTCATTA
AAATCTTATAGCATGCTATAAGGTATATGATCCTCAATTTATAAATAAGACAGCTCAAGTTTGGTCAAGTGACT
TTACCAAGGTCTAGAGCTAGAAAATAATGATTTCCAAAGTTACAAGCCAAACCTTTCAATGCCAAATTTACATC
CCCCATTACTGAAGTGAAGATTACATGGACAGAAATTTTTGACTGTTGATCACTGCTATCTCCTTATCATCTA
AAACAGTCTCTGGTCCATATTAGGTGTTCAATAAATATTTGTAGAGTACATAATTTCTTCCACAGACTCCACAATCT
GGTGAAGGAGGCAGACATGTAAGAGAATTTTTCAGGATTCCACAGTTGATGCTGTAACAGAGCTAAATATAATGAA
TGGAGGAGGAATGAATAAGTTTGTCTGGGAGCAATGCTATGGCTATTGAAATAAGTCTTGCTCATGCTTTGATTGAA
ATGGTGGATATAGATCACACAACAATAACAATTAGATAACAGCTTGTGGGAGAAAAGCGAGGATCAGTGTGTTGCCA
TAAACTTTCTCATAGCTAATGTCAGGTGTTGATTCTCAACTTTTATATCTTTGATTTGATTTCTCTGTTTT
TATTTTTTAACTCCATTCTCAAGAAGTCTGCACATAAGAGTTTCAACATCTAGCACTTCATAACTCCGTTCTCTCT
CTCAGGCTTAGAGCAAATCTGAGACGTGGATTTATCGTTCGAGTGATTTCTTCTGGCATTTTATCTCTGAGACCAG
GATCTGGTTGCTAAGCATGTAGACATAGAAATGCATTTCTTCAATGAACCCCATAGGTTCAAACCTAGTGGATAATGA
GCACAATGTCAATGTGATTATTTGTAATGGGGGAAAGGTTACCGGAGAATATTACACGACCATCCACATAGACTAAC
ATTTCTCATGACTAAGTTTACTTAGCAAAAACAATAAAAACAGAAGTTTGTGTTAGCAGCACAGAATTGAAGGAA
GACAACCAGATGGTTATGAGGAAGATTCATCCAAACTATGCCAGAAGTGAAGAATAAAGTTCAATTCAGTACAAGA
ATTGTCTAGAATAAGAGAATCCATTTGTGTGAGCATTCCCAAGTTCTTGTAAATGCTACCTTAAGTTCAATTTCAA
ACCAGGCAGCATTTTACGTGTTGTGCTGGGTCTAGGAGGACCGGTTTTAAGAAGTTACTGTGATCTTCTAGAT
CAAGTTTTTATTTCAATATTTCTACCTCATTCTGATTCTTAGGTGTTCTTATTTCCCAATTTATCCCCTGCAGAA
ATTGAGGCAATAAGATGCTATCTTATTGCCTATGGTGTGATTATTTATGTTATATTCTGTTTTGTGAAGTTTGAC
CTCTACCTAATTAATTAATTTCAATTTGATCTTGGATTGATTTATTCAATAAGTATTTCTTAAATTTTTGTCAT
GAGGTCGGTCAGGTTTCTCAGACATTAGGAATTAATATAAAAAATCTCTAGATTGGTACTTGGAGCTTAAAGGAAT
AAGGTGGTGAACGTTAAATGAGGAGGAAAAGAACAGCAGAGCTGGGATAAAAATTCATCTCTATCATCTTCCACCT
GCTTGATCTCTGGCATATAATTTACTATCCGTGAACCTCAGGTTTCTCTTCAGAAAAGCTGCAGGGTTGTTGGGGGA
AATAAGGCAATTCCTGGGCTTCAGTATGTTCAAAAACAGAGCATTAAATATTATAGACTTTTGTGATTTACACAA
TTTTAGCTTTTTGGCAAGACATATTTACTAGTACTAAGTAAAAGCAGTTGACTTTCTAAAAATGAAAATGTGTATGT
GAGGATGAAGAAAAGAAAGTGTGTTTTGTTGATAATATAGCATTATAACACTGCACAAAAAAAATGGTATATGCA
GAGACTTCCACTTGTCTTATGATGCCGATGGGATCTTAAATAAGACACTTCTCAGACACTTCCCTCAGACACTTCCCTTGTGT
TCAATAAAATTTCAATTTCTCTCTTCTTCCAGTTCAAGTCAAGGACGGCAGCAACTTTCTGTTGCCAAACCTG
ACAAATGTTTTTTAGTGTGATTATACTCGAGCATTCTGTAGCAAAATGCTGTGGGTGAAAATGCCTTCTTCTTAA
GGGAATTTAGCTTCTGTAGTACCAGAATCTCCTTGTGAATGAACATGTACTGCCTAAGTCTTAGTAATCCCTCCTT
TTTGAGCCATTTTCTGGCATCTCTCCCTTTAATATTCTCAAAAAGTTGGATTTTCTGACTTTTTCATATTACA

[0399]

GACTTTCCTTTGGTCATCCTCATCCATTCCGTTGATCCAACTACATTTCCCTCCATCCTGGCATCTTCTTTCTTCC
AGACTTGTATATGCAACTGCTTCCATTTCATACACTTGACCAACCTTTTAATTTCTATAAGATCAAAAACTCAGCTCA
CAAGCTTTCCTTACCATCGAGCGGGTCTTCTTTTGGTCTTTGTTTCAGACAATGGCACCACCATACTCGAGTA
AGGCACGTTCAATTTATCAGGTCCTACCAAATCTACAATAAACTCTTGAATTTATCCACTTGTTTTCATTTGAACA
GTCATTTCTTTACCTGGGTAGCCTGCACCTTCTACTGTGATTTCAGCAGTCTCTTACCCTGGCTCTCCCTCC
CTCTCTGCCTCTCTTCTGTCTCTCAATTTATCTCTACTCTCATAGTACTTTTATTAATGCAAAATGACCT
TATAACTCCCTTGCTTAAAGACCCACTCATGTTTGTCTTTGTATCCATAACTTCCGGCTAGGGCTTAACGCATAGC
AGGTGCTCAGTAAATCTGTGGTAGATGAAAGAACAAGTTGTATAAAATACTGAATGGTCTGATGTGCTCTTTGTTGTG
TCAAGAAGGACATTTGCGAGTCAGGATAGCTACATCAGTCTTTAGTAGGCATTTGACAGCACTCGCATTATTCCTC
AAGAGAAGATGGATGTATTGATTCTGTATTTCAAATGACATAACTTTTGTGAAATAAGAGGGCTGCCACGGTAATCTG
AGGGATCTCTCAAGTTCAAGGGACTCCACAGTGTCTTGTGTAAGGTAACAGGGCTAAAGGGTTGAGTCTTAACTTTC
TAAAGACTGTAGTTTCAGGGTTCCTATGGTGGGGCTATAACCTGAATTACATCCTCTTTCATTTTCATGTGATAATG
AGAACTACAAACCAAGGGTATTAGGAAAGAATCCAGGTTTGTATGCAGGGAAAAATAAAAACTGATAATCTCTA
GTGTCCCAACTTCAAGAAATCCTTTCTTCTTTACACCAAGCTTTTTTCTCTGCCAGGACTTACTTTGTCTCTAC
ATGTTTAAAGGAGAAAAATGAGTTAACAGAAGGGGAGGTACAGCATTTCTATTTACTTAGATGTAGAGAACAGGAT
GAAAGGTATGAAAAATATGAAAGTCTCTCTCTCTCTCTCCCCAGCCTTCCCCGCTTCTCTCTCTCTCTCTCT
CTCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCACGTGCGTGTGTGTGTGTGTGCATAATACTCAACCTTTCTTTTCTTCAAGCAT
ATGTTGTGGCAGAGACAAGTGTACATCAAATTCGTGGTCCCTTTTCATAGTATAGAGTTCTTGCTAGGATCCAGC
TGCAAGCCAGCAACTACATTTCCCGCCCTGACATCTAGTTAGAGCCATGTGACTAGTTGTGACCAATTTGAATG
TGAGTGGGAGTTATGTTGCAGGCATACCTTTTCCATCTTCTTACTTCCATTTGCTAACCTTATGAAAAAGAGTCCC
AAAGACCTAGGAGATGAAAAAGCCTAAAATGGAAGGACTCAGAGTCCCTGAATTACTGGGTAGAGAAAAGCTGTTTG
CAGATGGGAATGCCATTTTGTAGTATCTTTCTTTTCTTAAAGCCACTAAAATTTGTTGGGATCTCTTGTATAGCTA
CTGGCATTAACTCTTACGTATACATACAGCTATGTGCTACAAAGAGGAATAGATACATTTTAAATCGTTGAAAAGG
GGAGAAGAAACATATTTAGGAGGAAAATAATTTAGTCTCTACAATGAAAAGTGTTTTATGAATAATATTTTGTGTT
TGGCAGCATATTAATCTCAGGCAGCTGAACCTACATTAATTTTCAATTTCTATATATATGTTTTTGTCTCAGGGTTT
AGTAACACTGATATATAACAGTCTTCTTTTAAATTTCAAATTTAAATGTCTAAGTTTGCCTTCTAGGCAGAAAT
TAAGTCCCATTGTGGAATGAGATTGGATCAACACTTCACCAAGATCATTTTAGTCTTTGTAATCTTAAATGAAATA
AGCTAATAAGCATTAAATTAGCATGTGTAAAATTCGTGAAGTTTAAATATGCTTCTAAGTGGCAGCTCTTAGCT
TATTATCTCTAAAGCTAAAATGCTCAAAATAAATGTCTCAGTTGATGAAATGGAGATGAGGCAACATTTTATCAAATTA
ACAAAATATTTTATACTGAATATAAAGTCCAGATTATCTAGTAATATCATATAAATGTATTTAACCAGACATGC
ATTTTCTCTAATCAGTAGCCCTGGAGTCTTTGGACCACAAAATGTGCCTTATCTCAAATGCTTTAAGTGTGACATTT
TGCTTTAGACTAGCTCGACTACTTCTACAGAAATATAACTTCAATTCACATTTCATCCAGATGAAAAAATACATGT
AGAAATGATCATAATAAGTAACATTTGTTTAGGATTTAGAGTTTACGAAGGGTTTTTCTATTCACTTTCTCACTTG
TTCTTCATGTAAACTGGTTTGGTGGACAACCTGTCTATCCCTGTTACCTGGAGCCCCTGGGTCTTAGGGAGACTTC
TTGACTTCTCAAGGTGATGAAGGTGCTAACTCTGACCGTGTTTTTTATTCTACTGTGCCACACTTCTCAGGTAAGAAA
TCATATTGCAGACACTTAAAGAGAAGTACTTAAGAAAATAAATCTCCAGAGAATACATTTAAGTTGTTTCATTA
ACTGCGTGCATAAAGAAAAGGAAAAGTGTCCCAAACCCATGTAGTATTTGCTATTGCTTATGGTAATATTTCTGCA
CACCTAATATTGTCAGCATAAATTTCCATGTAACAAAATGTCTTAAATCAGCAATGTCCAATATAACTTTGTGTGAT
GATAAAAATGTTCTGTCTCTGTGCTGTCCAATACAACAGCCACTAGATACACATGACTACTGAGCAATGGTAATATG
GCCAGGACACTAAGGAATAAATTTTATTTAATAATAAATAACGTTTAAATTTCAAAGCCGCATGCGGCTAGTG
GTTGTCTCAGATACTGCAGTTATAGAAAATTAGAATTTACCTCTTAAATACTAAACCTATTTTAAATAGTAGGAT
TTTTAAATTAATAAGTCTAAGTGTCTTTAAGTGATACGAAGTCAAATGCAAGATTTCTGTTTTAATAGTACTCTC
AAGGAGAGACAATCTTCATGCATCCTTATACATGTTCTTTTGTGCTTATTCTAGTTTTATTTAACATTAATGC
CTCTGTTCTACTTGTATATTGACTTGTCTCAGAGAACACCAAGTATAGTGGAAAGAAAACACACATGAGGACTTGAG
GCTACCAACCAGGTTCAACTAAATGCCTCTGATTTAATTTAGTATTGGGATCCCCTGTTGCATTTATTGAAGAAG
AAAAAACTTTGCAACCAAAAAGATATTGAAAGCAACTGTTCTTCTGGACACATGATCCCTCATAAAGTGGGGCT
TCCTGCTTTTCAGAGACTTAATTTCTGTTTCATATTCAATTCAGCAATAGTAATAATGATGATGGCGATGATGATAAT
AATCATGATGATGCCAAGTGTGTAGTAATGCTTCTTCTGAGCCAGACGTTAGTCAAATTAATTTCTCTACATTA
TTCAGGAATCATCACAACAATCCCACAGGACAGGTTTTATTATATACTTATTAGCTAGCAAATGATATAACTAG
GTTAAGTTACTTGCCTAAGGTCATACTGCCAAGACAGTGGCTCTAGTGTCCCTGCTTCTGACCATATGTTATGCTGC
CTATCCTAGAGCTTTTCTCTTCTAAAATAGTAAAATAATATATTCTTTGTTTGTTCATACTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTGAGAGGGAGTTTCGCTCTTTCCGCCAGGCTGGAGTGGGCGCAATCTCAGCTGACTGTAACCTCTGCC
CCCACCAGGTTTCAGTGTATTCCCCTGCCTCAGCCTCCGAAGTACCTGGGATAATAGGTGCCACCACCATGCCTGGC
TAATTTTTGTGTTTTTCAGTAGAGACAGGGCTTACCATGTTGACCAGGCTGGTCTCGAGTTCCCTCAGCTCTGGCAGT
CCGCCGCTTGGCCTCCACAGTGTGGGATTACATGCATGAGCCACTACACCCGGCCATACATAAAATATTTTAA
GCGAAGTACACATGCATGATCATACTTTTAAATAATTTCAATTTAACTGTTTCCAAAGAATGTTAGTATGAGGTTT
TCTTTTTTCTTTTTATAATTTCACTTTTATTTTAGATTACAGCGGTACATGTTCCCTGGATATAGTGCATGATGA
TGAGGTTTGTATATGAATGATCCCACCACCAGTAGCGAGCATGGTAACCCTAGTCTTCAACCTTGCCTGTT
CCCTTCTCCCTCTTCTCTGTAGTCCCCAGTGTCTATTGTTCTGTCTTTATGTCCATGTGCACTCAATGTTTAG
CTCCCCTTTTAAAGCGAGAACATGCAGTACTCGTTGTCTGTTCCCTGCGTTAACGTGCTTAGGATAGTGGCCTCCAAT
TGCATCCATGTTGTTGCACAGGCCATGATTTTGTGTTTATGGCTGTGTAGTATCCATGTTGATACACGCGCCA
CATTCTTTATCTGTCCACCATTAATGGGCACCTAGGTTGATTGCATGTCTTTGCCATTGTGAATAGTGTGTGATG
TTATATGACTTTTTGGTATATTCAAAGAGAAATGCTATTTTCTCTTGACATATTTATGTCAATTTAACATATTTA
TGTCCTTTTTCTTTTTAGGAGCACCATTTCTTCTTTAACATTATAAATAAAATATTTTTGTCTTTCTGTTTTG

[0400]

TAAGTGCAGTTTTATTGACAGAGTGAGACATACACGTCGATATTGTGACTAGCTGCATGCTTCTATTATTTAGAGG
TCTCACTCAAATGTAGATTATCAAATCTGTAGTGAAGAGGGTAGAACAGCAGAATAATGCTGGTTTCTTCTCT
AGCATTATTTGATGATAAACTAAGATGATAATACCCCCAGGTCTTAGATACCTGCAGTAGGACAGGCACCCTACAT
TTAATGCTCTAGGAATCCTTCAAAGTGATAGCATAGTTATTATACAGTAATTGAGAAAAGTATGTTTCATAAGTTA
GAAATTTTCCGAAGTTGCAAAGAAAGTGAATGGAAGAATTATACCAAGTTCTGGCCGGGCGCAGTAGCTCATGCCT
GTAATCTCAGCGTTTCAGGAGCCGAGCGGGCGGATCATGAGGTCAAGAGATTGAGACCATCTGGCCAACATGGT
GAGACCCCGTCTTTACTAAAAATAGTAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCACGCACCTGTAATCTCAGCTACTCGGGAG
GCTGAGGTAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGTTTGCAGTGAGCCGAGATCGTGCCATTGCACTCCAGCCT
GGGCGACAAGAGCAAACCTCCGTCTCAGAAGAAAAAAGAGGATTATACCGAGTTCTCTTTGATT
CCAAGCCCAAACAAATCCTTTTTTGCAATATATGACATTGTTTCCCTGTTTGCAATCCCCATTCTGTGTATCACACA
TCCTGTGGCCTGATCAAATTCATTTTCAGATTTCAATTTATTTTCCATTGAATCTATATAAACTATAAAGACAGA
AGATATATGTATGTGTATACCCACGTTTCTCTCCAGTGTCAACTGATAAAAAATAGATTTCAAAGTCTCAATAAC
CTTTAATTCCTTTTTCTTAAAAATCTTTAGAACTTGACATGACATTCTGACTTAGCAGATTTTAGAAAAACA
GAGAGGCCATTAGATATTCATACCTTACTATTAGATGAAGTATCAATGCTAAATTATGTAATTTATCTGCTTTGC
AAATTGTATGGTCAGATTGAGTTCACAAAGGAGAGATAATTTTTAATATAGGCATTCTGTAGCTTCCCTAATTAT
GAATTAGTTTAGAGCAAATCCTTAAATGTATCGTTGCTATGCTCAAATTTGTATACTTGTCCACGTAGGCTATA
TTAAGATTTCAATGAATTTGGTTTCTTCTCAGTGATAATCAATATATCAACTCACCCTCAGATTTGCCTTTGG
GAAAATCCAGGCCCTTTCTGGATTTTAGAGCAGATTTAAAAAGTGAATCTGTATATGTGTTGAAATTAACCA
CATCTCATTGCTTTTGAATGATTGAGGTAATGTATACCTACTACTTTAAAAAAGTGAATCTTAGAAGGTGTCCA
TAGTTTTATAAGTTCCATTGAACTGGTTTATATTGTATTTAGAAAGGAAAACTACTCCTTTTATCCTTAAGGGTGAA
AACCTGGATTTTATTATACAATTAACACATATTTATTTTTATTATGAAATATATACAATATAACGTTTACAGGG
AGTGTAAAAGTGGTGTGTCCAATGGAATAATAATGTGAGTCAAATACGTAGTTTTCAATTTTCTACTAGCCATAT
TAGAAAAAGAAACAGAGAAATTAATGTAATAGGATACTTTATTTAGCCTAGTATATCCAAATCACAAATTTTAAAT
ATGTAATCAATATAAAAACTACTAATTTATGATTTAACCTTTTTCTTTAGTAAGTCTCTGAAATCTAGTGTATAT
TTTTACATTTGGCACATTGCAATTTGCATTTAGTCACATTTGAATTTGTTCAATAGCCACAGGTGGCTAATGGCTACCGT
GTTGGACAGCACAGGTTTAAAGAATAATATGAACATCTGTGTTCCAACATTCTGAGTTTCAAATAAGAAGAACACCA
TCAGTATTTGGGAGAAGCTCCCTATGTTACCCCTTGCTAATCACCTTCTTCCCCCAGAGCCAAAAGTAACCATT
ATCTTGAATTTCTAGTAAACAATGCTCAATTTTTAAAAAACGTATGTTCAACACCTGTATTTGTATCTTTAAAGAGT
AGCTAGTTTGTAGTTGCTGGATTGAACTTTATATTAAGGGAACCCCATCTCTAATCTTCTCTGTGAATTTCT
TTCTCTCAACTACTATGTTTACATATTTACGTTTCAATGTGCAACTCATTGTATGTATATAACACAATGTATATA
TTTTACATTTGGCACATTGGGTTGTTTTATGTTTTTGTTCATCACAAAACCAACACACATGTGTTTCTGTATA
TATGTTTTATAGTGCATGTTTAAAAATTTCTCAACAGTATTCGCTAGTAGTATTGTCAGGTCATAGGGTATGCACAC
ATAAATAGAAATGATTGATTAGCTGCAATTTGTAGTGCACACATATTTGCTATGTAAGTATCCATGTTTAAAGACTT
TAACTGAATTTAAAAATATTTTATTGGAGCCAATCTAAATGAGCTAAGGGTTTGTATGTTTACATAAGCAAAGAT
TACACTTACTGGGTCATTCGGTTGATTAACCTTTGGATATATAAAAAATATAGCTAGTTGTTAAATAGATATAATTA
TTAATTTGGCATTACTTTTTGTTTGTATATAAAAAATTTCAAATATCCATGACTTAAGCAAGGTAACACCCTGGGT
GGCTTAAAGCAACAGAAATGTATTTCTTGCAGTTCCGGAAAGTTGAACGTCTAAGATTAAAGGTATGACAGGTTGGTT
TCTGGTGAAGTCTCCCCCATTGGCTTGCAGATAGCCGCTTCTCCTTCATGACCTTCTCTGTGTATGTGCATCCC
TTGTAGCTGTTCTTCTTTTATGAGGACATTAGACTTATTGGATTAAGGTCTTACCATATGAACTCATTTAACCTT
AATTACCCCTTTAAAGGCCCTACCTCCACTTGCAGGGGTAAAACCTCAACATATGAATGGGGTTGAGGAGACCTAC
TTCAGTCCATAACAGTTTCTATATTTGAAGATGGTCTTTAATTAACATAAACAGTTAATGTTACTTTACTGGGAATG
TCTTTGGATGGGGGAATAAGCTGATGATATGAGAAGGGTGGTGAATTTCTCATAAGTGTGAAATTTGTTGGGCCG
GCCAGCATGATTTTCAATCAATACGCTTTGGGGCAAGTAGGTTGAATCACTACGAGAGGTTTAAAGAACACAA
GTTGTAATGCAACTTTAATTTGAAAGAAAGACAGGCTTTGTTGATGTGCCAGCAAGACTGATAACTGGCTTTAACG
TAGATAGTAAGGCAGCAGATTCAATCCACTGATCGTATCTACTAGTGAATTTCAAAGCCTTATGCAATAGAACTAC
AAACCTTTCTTGGCCACCTTGCAGGTGGATCCATAGGCAAAATGAACATTTGCAAAAAAGCCGCTATGTTTACAGA
ATTTGTGCTAGGGCTTTAATATCTATAATTTCTCCAAATCCTCACAAATTAAGAATTAATTTCAACTTAGCCCCATGA
ATAGGGTGAATAATCTGAGATTTAACAACTAAAAATAAGTTATCTGAAGACAGACAAATAGAAAAGGTTGAGATAT
CTATTTGAATGAAAAATTTCAAAGTGAATAATGACAGCGTCAGGAATACAGTCTCAGTGTGTAACACAAGACTTA
GGAACAAATTTGCTGCATGTAATTTCAATGAGATGGGACAAAGTACAGCATACTGTAAGGAAGTTTTAGAACAAATAA
GATAATTTTACGAGCTTTGAAACATGTGTAAGAAAGATACGAATAAAAGTATAATCACATTTGACTAAAACATG
AATACCTTAAACTGAAAAGCACTGAGATTATCATTATATAATTTGAATATTTTAAACCACAATGCTTTGGGAGTG
CACTGTAATATTTAGAAATTTGAATTTAACTTACTGGCTTAAAAAGTAAATGTACTTTGTTTTAAATTTCAAAGATTA
TCTTGTAAATTCAGTTCGATCTATTGAAAAAATATAAAATTCGGCAAGAAGCCAAAAGAAGAACAATTTATGTAGCTC
AAGATAATTAATTTTCAATGTTGGCTTTAGAAATATATCTGTCGTGACATAGTACATGGTAATCTAGTGAGCCGAG
ACAAGTAGTTTTCTTTTTTGTCAAAGGGAACAATTTGATGCGTGTCAAGTTGCTTAAATAAAATTTTGTATGTGC
TTTCTCATCAAGAGAACAATATGATTTTTGAAATTTATTTTACTTTATAAAAAGAAAAAAGCCCTCACAGAG
AAAAAGAAAAAATGATGATGCTTTGAAAAACAAAGTAAATACAGCTTTACATATATTTGACCTACATCAGGGTT
AATATTTTCAAAGGTGAAACATTAGATGCTGGAACCTGCAAAAACAGGCAATCCTCCTTTAGATGAAACGGACACTC
TAAGGGTTAATTCATTCAGTACCTTATGTGAAGTAAAGCCCTACAGAGACTGAAAAGTTAAATGCAACTCACAA
AAGTTGCTAGAAGAGTCAATGATGTTAAAAATAAAATAGTACAAATGTATGCTGCAAGTCTAGAGCCATGCTA
GGTGGGTTGAGAAGTTCAATACAGGTCCAAGATAATAGCTGCTTCTCTATAGAACATGTCTTCTCATTGGAGGGA
TAAGACCTGTGCTATGAAACAGGCGTAATTACATAGCTCTGGAACATATATGCGGAAATAAATGAGACAGTAAGT
GTTATTGTAATAAAGAAATGAAGAAATCATGATGAGAAGTAACAGTTAATGAATGTTTTCTAGAAAGAGTAGGATC

TGAATTGGCCTTAGGTTGTAAGCAGAGTTTATAGATAGAGTAGTGGTATGTCAGAGTCACTCTGGGTGCTTAAACAT
 ACAAATCCCCAAGTCTCACCCAAATGTGTCTTCAGATGAAAGGAAAAAACAATGACTTGAGCTCCCCGCAAAGAA
 CACGGGTGGTATATTGAGCAGCCAAGGAGTGACCAGAGTGGCAGGCCCATGTTGAGGGACAAAAAGAGGACAATTAGA
 ATATGATTAATACAAATTTACAGTGGGATGAGTTGTAGCCTGAGGAGCTTGAATGTGAACCTCTGTGCAAAAAGGA
 GTCATTAATACTTTTGAAAAAGGTGGGATGGGAAGAAAATGACATTTCTCAAGACAATTAGATCGAACAGTATTAAG
 CATGCTGACTTATTAAGTTATGCACCTTGAGAGGTTGGAATGAGGGAAAAGGGTCTTTATCTGGAGTAAGACAGGAA
 GAAGCTAAGCTGTAATTTACTTCCACATGCTAGACTCACCGAGTTAATCATTGCTGCAGTTAACACATTTCTC
 AGTACATAGCACTTGAAACAGGTACTCGATAAATGTCAAATGGATGCATGGAGTGATTTCCATGCAAAATCTAATA
 TTGTATAGTATTAGAAGGGGAAAAAGCATGGCATTATGCTAGCAGAAATGTCATTTGGTATTGAGGATGAAACAT
 TTTCAACAGTTTGCAAAGCCATCCACTCAAACATTTCTGTCACTTTCCAATAATTTGAAGGATGTTCTTTCTACTTC
 TACCTTATTACACAATGAGTTGAGTAAGATAAAGAAGTCATGTGCAACAAAACAGAGGGAGATTTTCTGAAAGGCAC
 TACACCAGGAAGTTGTGTACTCTTGCTTCATCTTGCCATCTGGATATACTTCTGGCGTACTCCAGGCCAGTTCT
 CTCGTTACATATGTCATTTACTTCCACATGCTAGACTCACCGAGTTAATCATTGCTGCAGTTAACACATTTTAG
 CAGAGTGTAGGTTTATGGGTGAGAAGGAAATCAATGATGTTTCAATACAGGGTCTTTTCCCATCCCCCTTATTTCC
 ACTTAGAAGTGTCTCTCAAGTCTTAATTTGCCTCTAAACTTTTTTCCAGCTTACATTTCTTTCTGAAAAATGCAAC
 GACGATGCCAATGTTTGTGACCTGAAATACATTTGAAAACATTCATAACTTTGAGCAGAGCTTCAAACATCCCA
 TTTGCCCTTTTATCTCCCTTACCTTGGCCCTTTTTGAAGGCAATGTGATATTAATCCGTTTCTATTGATGCTTC
 AAAATTATGAAAACTGGTAATTGATTTTTCCCTTACTTATCAGTTGCTAGTTGACAATGAGTGTTTGCCCAA
 CAATAACCAATCAAAAGGTAAAAAGGAGATCCAGACATATCTGAGAAGAAATCTTTGGAAGAACCCGTAATGG
 AATGGGAATTCAAACAAAGCCGTTTCCAAAAGAAATACTAAATGGTCTCTAAATGCAAAAGGATTGCTCCCCAAGCA
 TTTTATGGGAGCATAAAAAGCTCCCAACACATTTTATGACAATACTTCTACTCAATGACTTCTGTGTTGACATATT
 TGTTGCACTCGACGTTAGTATTTACAGCTTCTTATCCCAAATATTACTTAACGAAGCCCTGATGTTTTTAAAAAC
 TTTTCACTGTGTTTAAACAGCCCATTTACAGAACTTATTTGTTTCACTCAGGCAGATATTTACTGAGAAGTTGCAA
 GTGCCATATATCTAAAAATGCTGATGATAAACTGTGAACACAATAGATTTCTCATGGTCTTATGGTCAAGGGCTAG
 CACACACTTGTGAAATGATCACTGATGATCAAAGGCATAAAACACTACATTTGGAAGAAATACCGAGGGATCCAGA
 AGTATCTTGAAACACTAGCAAGTATAGCAGATGGTGGGATTGGTGCTTCAAAGAACTTCTGTGGAAGATGTTACG
 TATGTACCTTCTCTGTGCCAGGCCTGCTAGGAAGTGTGGAGAGAAAAAGATGTGCTAGATACCGCTCTGTCCTA
 TGTGCTTGTGCTTTGTGGGGAGGTGAGTAGGATAATCCAGTTCATGCAGTGAATGAGTACCATGACGGAATG
 CACTCCAAGAAGTAGGCAGCATGACCAGAGATAGGACATTTGAGAAAAGACTTCACTCGGGTGGTACTATCTTAGTCT
 GGGTGTCTAAAATAGATGTGATAGATGAGTAAGGGTAGCCCGGAAGCAGGAGGGAAAGGGGGCTTTCCAGAACAC
 AAGTCCGAGGACATTAAGGTGAAATAGAGTATAAATAGTATTTCCAGATCCTTGGGATTGTTCTCCATAGGCTAAAA
 CAAAGGTGTTTTCTCTCTTTAAGATTTTCACTGCAGATTGCATAACAGAAGGTCAATTAATAGACCTCTAAACT
 GAAGGAATCTTGAATTAATCACAACATATCTTCCATGGCCAGAGAAACCATTGCCTCCTTATGTCGACATTACTA
 ACAGCACCAGCACCTGTGCTCAGGCCAGCGGGAGGGTGGGTGTTGCTGCCTAGGTAATGCTACCAACTGATGTC
 CTGCCATGAGTAGTTTTGCCAAGTCCACAAAAAAACTTAGTGTCTATCAGCATCTAATGAGAATTACAGTCATT
 AGTTAAATAAAAGAATATTAGATAAAGGAGCAGAAATGAACAACACACAATCCATCAGTTGGTGAATGGTATCAGAT
 GGTTCCTGGGTGCTGGGCAGCTGTGCATCCAAGTAGACAGGGAGAAATATATATGTCCTTTGCCTTATGACTTGT
 CTCTAATCCAAAGGCACAGCAATCCGTGGAAGCTGCTATGATAAGGTGTTTAGTGGTGAATAATGCTTGAAGCCAG
 TAGATTATTAAGTGTGTTTTTAAAAATGCAGATGGAGAGTAAGTACTTTTTATCTAGAGTAGTAGTTCTCAAAGG
 GAGGTCCCGGGATCAGCAGCGTTAGCATCACTTGGGAACCTAGACTGCATGGGCCCCATTCCAGATCTCACTTGAA
 AACTCTAGGGGGTGTAGCCCGGCAGTCTTTGTTGTGACAGCTCTCCAGGGGGTCTGACACTCCAAATGTTCAAGT
 TTCAGAAGCTACTCACAGGCCATCATGCTCGGCATCACTGAAAGCTTGTGAGAACTAGAAAGTCTTGGCCCCACC
 CCAAGCCTACTAAATCAGATTTTTGGGAGTAGGGCAAGAAAACCTGTGGGTTAACAAGGTCTCCAAGTATCTTA
 TTCATGTCAAAATTTGAAAAGCGTCGATCGAAGTGTGGTCTCAGCTTTGATTGCGTATCTGAATCACCTGGGGAG
 ACAGTTGAGCTATCCGGGCCAGATCACATCTAGACCAATTGAATCAGAATCTATGGAGGCAGGACCCAGACATCA
 GTATTTAAAAATATTTCTGAATGATCCAGAGTGTAGCTAAGGTTGAGAAAACCTGTTCTAGGATTAAGGATTA
 TGTGTTGAGAGTATGTTAAGATCTTAGGCAATCACAAGGGTGTAAAGAACTACCATCTTCGCAAAAGGAGAATGT
 GCCTCAGATATTCTGGTACTGCTTTGATTTTACCTCAGTAGCTTACCTATTTTGTAGTATGCTTAGTAGTACTAAT
 ATGAGGCTTATTACTAATATGTTAAAAATTTGTCTTTAATTAAGTGGGTCTAAACGTTTAAATCTTAACTCTGAC
 CCAACTAGAAGCTTTTCAAACATTTTCAATAAGTCTCCACCTTGTCTTCTGACCTTCACTTATGTTCTTTAGGGT
 TCTTCGTGTTACTAGTAATAGTAATGGCAAGTGTATTGAAACACTTACTATGTGAAGATTCTAACTGGCTTTTA
 ATAATCACATCAGCTCTGGGAGGTAGAAGGTAGGGATCCTCCTTGTCTATCAGGTGAGAAAACGTACTATAGAGAA
 GTTAGCAACTTTTCCAGGTCATAATATGTGACAGCTAAAGGGAGCATAATGGTTGGAATAAAAATAACTACTCTA
 GTTGTACCGAAGGCTCATATTTGTCTCAGTACTTGATTTGGTTCGAGGCCCAAGGGTCAATTTCCAATGCTTGGAT
 TCTGTGATGTAGAGTTGTATTAATAAATGCTAAAAACCTATTATGTATCATACAATCATACTACCTAAAGTA
 TTATGGAAATGAATCTGTATTATTAAGGAAAAAGGCCTGTGTGAAGAACAACGAAACTTCAATTTAATTGAAAT
 AAATAACATGCATCATACTAAAAGTGCACGTTATGACCCCATGAATTACTTCAGGTGGCTTTGATTGATGTTACA
 TACACTAACAAATATAGAAGAGTGATATAATGCTTCTAATTAACCTACTAATGGAAGTTACTATTTAACTGCTTCT
 TATGTAAGAATGTAATGTTTTCTGAAATATCAGAAGTTTTCATTAGGAAGCACTTTTAAAAATAGCAAACTGATA
 TGCATATGATTTCCATATACATTAATGAACTTGTAATGATGTTATAAATATAGAAACCAAGGGGATGTTCAA
 ATTAGATATTTGTCTAAATAAATCATGTATGGATTGAACAAATACTCATTTGAGAAATAAATGATTTCTTTTCTTC
 AATTATCTAGGATTCCTTGTATTCTCTTCCAGAACAAAATGCTTCTGTCCGTTTTATTTCCAGTTAAACATTTCT
 CAGATTATGTAATAAAGTTAACTTCCAATCCTCTTATTTCTGTTTATCTCACCCTCTTCTAATTTAGACGTGATCA
 ATATCTTATCTTTTTGCATTTTATAGACATCAGGATCCAGAATAATTGAGTGAGCTCAAAACACAATGGCAAGAAT

[0401]

GATGTTTTTCAGAAAACCTCAGCAATCATTGTTTTAATAAATATTCATTGCCTACCAACTATAAGCAAAGTATTGGCTA
GGCCATGTGGGGTATACAAAAATGTATTAATATGGCTCATTCTCCCTAAGAACTTACACCTATTAGACAAAAGTACA
TGCATAAAAATTATAATGTATAATAGAAAATAAACAAGCCCTAGAATGCACAGTTGAAGTACGATTTGCATTAT
TATAAAAAGAAAAGATGAATTGGCTGGGCACGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGTGGGC
AGATCACGAGGTTCAGGAGTTCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACTCTATCTCTACTAAATATACAAAAATTA
GCCGGGTTTGGTGGTATGCACCTGTAATCCCAGCTACTTAGCAGGCTGAGGCAGGAGAATTGTTGAACCTGGGAGG
TGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCTGGCCATTGCCTCCAGCCTGGGCAACAGCAAGATTCCATCTCAAAAAA
AAAGGAAAAGAAAAGAAAAGATTAATTTCTGTTAGCTAAATCAAGGAAGGCTTCATGGAGAAAAAATATTCAACA
CACACTTGACGTAGCAGTGGGATCAGGCTGATGTTAGGGAAGAATGAATGACATTCTACACTGAGAAAGAGATATTC
AGTATATATATGAAGAGCAGTAGAGAAAATAACAAGTGGAAATAGACTCAATTTACAATACTTGCCCTGCCTGGAGTA
CTCTATACGTTGACTGTAAGTTGCAGTTTACTCAGAACAATCCCCTTTCTACTGTTTTATCCTATGTAATCATTTA
TTGGCCCTCCTTTTGGCTCTCAAAAAATCCTTGGTTGGATAATAGATTATCACTCTGTTCTAAATGAACCTGCCCTG
TGCTCTATCCAGTAAAAGGGTGCATTCGGGCCCTTCGTAACCTGCCTCCACTACATGGTTGATTGAAAACAGAGCTT
GGCATTAAAGAGTTAGCTGAACAATCAGATTTCTATCTTGGAAAACCAAGAATTTGAGAATAGATACAGAAGCTG
TATAGCTTTAATAACATGACAGAGTTGTAGCCTTGAAAGCTATGTACAATTCAGAATTATGAGGGAGAAGAAATTGA
AGAAACAGTAGCAGCCGGGTAAATGCAGAAAACAAATGAGGGAGACACCTAGGGGGTGACTGAGGCACAATAATGGAA
GAGAAGTGCAGTGAATTTGCTTGAACCTTACTGATGAGATTTCTACTGTTGCCTTGAATCCAGGACCACCTATATG
TTCATTCTTTGCTATGCTCAGAGTTATGACAGATGCTGTTATTGAATTTCCCAGAGACTCCCTATCGTCTCACCTC
AAACCTTACAATAATCCTTCTATCTTTCTATCCATCCAAGCTGGCTTAAGTAAAGTCTATGATCCATATTCCTAGT
AAACAGAGAAGGGAAAGAGACTGAAGGCAAAGGCCCAATTAGTAGGCTATTGCAATATTTTCAGGGAAAAGGCAATG
GCCATCACATTGTTGTCCCAGGAATGAGAATAGAAATGAAAGAAGATAATGAAAGTTGAAAGGACTGGGGGGCTTG
ACAACCTGTTAGACTTGAGGAGTCAGATAAAAATAGGAAGCCAAAGATAATTCAGAATATTTTGATTTTGATTTTCAT
CACCAAATAAGATAGTAGTACTATGAAGAAAAATGGTTAAAAACAATAATAAAGAGAACCTCCCAATAGT
ACCAAGGAGGGGAGTTAATAGAGGAAATTAATCCCGTAGGTGATGAGAGTCTGAGAAGCCAAACAGAAAAGATC
AAAACAACCCAGGGATTGGCAGTCGCAGGAAGCTGTTCTCACTTATGGCTGGGGCTTTAAGCACAAGGTGACATGAG
ATTTTCAGAATTTGAAGTCGCTGGAGGCAGCTAGGATCAGGTGGGGCTGTCTGTTGCGCAGGACCTGCAACCACA
GGAGGAGGATGCGTCAAGCAGAAAGTTGGAACACAAGAGGGGATTCAGCCATAAGCCACAAAATACCTTCCAGAGCA
GAGAGAAGGAGAAATACCCTGAATCCGTATTTCCCTGCCATTTAGTTCCCTGCTATTGCCACACATTGACGTATT
CCATCCAGAGAAGTCCATTGGCATAATGAGTCTGGGAAATGAGTTCCCAGGGGACATGATCTTAAGGAAAATAGAC
AATGACTGGTGCACAACACTGACCTGTGTGAGGCAGGAGGGAAAAACAGGAATAATATAGTTTTTCTCTAGTCCCT
TCATGCACAAAGATGCAAAAAGAAATGTTGGCTTAATGAGCCATTCGGGTGGCCCTGTAGGTGGCTGTCTACGA
ATAAGATTTTTCAGACAAAACAGAGATGACTTCAAATGTCACAAGAAAAGTATCAGACAGGAATTAATATTGACTTGA
TCTGTACAGGCGTCAATGATTTGCATTAAGCCAAAGATCTTCATTGTTAATGCTGGGAAATTGCCAGCAGCATT
CGACTACTTGTGTGGATTAGTGTAAACGGATTCCCCACTAACATTCAGGAAATCATGTCAAGCACAGAGTGCCTATG
TAAGAGTGGTGTGTCTATTACTACATTTCTGGACTAATAACACACTTAGCCTTCTGAAATGCCAACATGTACA
AAACCAGATTGGGGTTTTTTAGTTGTTTCATGGAACATCAATTTATGGGTAGCTCCTGTAGAAGCAAGATACAGAAA
CTCTAATTAGGAATAAGACAGTCCCTGTACTTCAAAGAGCTCTCAGGGGAGGCACACAAGTAAACAAGCAATTATTA
TCATACGTTAGGATAATACCGTCATGGTGATAACCACTGAGTGATAGCCAAACACATGGAAGAGGTACCCAAGTCTA
ACTTGGGGTAGTCAGAGACTGCTTTCAAGGATATCCGAGTAAGTGTAGCTAAGACATGATAGTATTTCTAGGAGG
GAAATTTCAAGGCAAGGTGGAGATTGTGCAGTGACGCCAGAGCCTGGATTATTTGGTGACTGCTAGTATTTTCAG
AATGACTTCAGCAAAAAGTGTAGAGAAGATAGAAGACAACAAGTATAAGCAGAGGCCAGATAATGAGGACCCTGGAA
CAGTGGTTTGTGGTAAATGTTTAAACAAGAGGCTCTTGGCGGGAGAGAGAGTGTCTGATTGTCAGCATTGGCCAAA
TTTTGTGCACAAATGCTCCAGCATAGCCAATTTCAAGCTACCAGTGTGACGTCATTGAATGCAGAATTGGAAGAA
ACGGGCAGTAGCACAGCATTGTATAGTTATTTTCATTACCCAGATATAATAGATAAAAATATCCAGATGGTATTTAAT
AGATATGGATGCAAAAATTTAAATATATGTACATTCATGTGCTTCATGTTACTGAATGCGCACACATTCATTATCCA
TTCATTACAGTGTAAATTTAAACAACATTTCTGAGCCTCTGCTCTGTGCCAAACGCAGTTCATAGCTGCTGGAAATAC
AGCACTGAAAAAATAATTTGCTCCTACTGAGGTAAGACAACATTAATATGCCCAATTTTACAGCTGAGAAATTAAG
ACATATGAGGATTAAGCAGTATAGTTAAAATCACACAATTTGGTACATGAAGGAATCAAAGAGGAAATCAGCTCTCAG
ATTTTAAATCCAGGGACTCGTTTCTGCTATACCATACTACCTACCTAGTTGAGCTGGATTTTATCATGTTTCCCTA
TTTTTATCACCATGTGGTTGGATAAGTAAAATAAATATATGTGACCTTTCAAATAAATTTGGGTCATTTTTCTTGGA
AGCTCATCTGGTGTGAACTTTAAAATACTGCAATTAATAATGATTATAATACCCTGGAACCTCTGTAGCAACCTCTTT
TGAAGAACTCCAAGGAGCCTCTAAATGTATCAAACAAAGTCTTCAAGTGAATTAGTTATCATCTGAGAGTAAATATA
GACTTTTAAAAATGCATTAATTTGATTAACCTTTTCAGGCCATAGACTTAAGTGTCTTTCTCCAAATAAAAAATA
GTAATCTGTCTCATTCTTTAGAGAATAATGAAGTAAATTTTCATTGAATATGTAGTCAACATAATTTACTTCAAT
CAATCGTGAAGGATTTTAAAAATTTTATGTCTACTAACTTAAAGACATGCATAGATTTCAAGAACTTAAAAATGC
ATATTGCCCTTTGGCCCTATGCCTCATAAAAACAAAATATGATAACGTTGTGTGTACAGAAAAACGCAGTATTGT
AATGAAGGGTGTCTCAAGGCCATGAACTTGGAAAGCAACTTATTACAGAGACCCCCAGCAATAGCAGCTAAAAGA
TTGACTGACTCCCTTTATTTTCAGTTATCCTTCAGACACTTTTGACCTCTTCTGTGCCTTTCTAGTCATGTGCAAT
CTTGTGGATATCTCTTCTCTCTTGTATTTTCTATTTCTCTCTGTTCTATTTGTTTCTAAAAATAATCATGTTT
GAATATAGGATAGCTTCTTCCATCTCCCACTTCCCACTTCAACTCTCFACTATACCCTGTTTATTAATCTTCTGAG
AAATATATCAGGTTCAATTACATTAGTTACCAGCTCAAACGATCAGTGGCTTTCTAGTCTCACAGGCTCAAGTTA
ATCTGCATATTCTGACTTTCATATTCTGGGTTTCATGCAAACTTTTCAACTTTCCCTCTTATACCTACTTAGGAGGAC
CCTCAGGTTCCATCATGCTCATGTTTCAAGCCAGAAGTCTCCTGCCTCTTCTCTATGTAGACTCCACATAGACTA
TGATATCCTGCTTCTTTAATCCTCCATCTTCAGCTCACAGCCACACTCCTCTGTGAACAGTTAAATGATTCTCC

[0402]

[0403]

CACCTCTTACCTCCTATAGCACTTATTTTTTCATGCAGCATTTTTGAGACTTAATTAATCTACAGTTTTAAAAATG
TTTTCTACCACAGTCTCTTATTCATACTAAAACCTTCAAGTCTATCCATTTTGTCTATAACAACCACACCGTTAGGT
CTTTTAGGTCCAAGAATACAAGAGAAATGGCAAAGCAGTGTGTTTACATCCACACATACTGTGTAAATTCAGGTAATT
TTTTTAAATCCTATGATCCTCAATTACCTCACCTGTAATAATAGGTACTACTCATACTGCAGAATCTTGTGGAAAT
AAATAAATGAGTGTATTAATAATGCTCAACAAGATTTGGCACAAAATCGGTACTCAGTAAATGCTAATCATTATTC
CTTTCTTCAAAGCTCCACAATTCTGTATTTCATACACCTCTTATATCATTGCAAAAATGTATCCTATTCCAA
CTCTTCCACCTAGCCTCAACATTTACAAAACCTCTGGTGGGAAGGAAAGCTTTTGAGGAGACACATCTATACT
CATTACTTCTCAGGGATGCAAGCTGCCCTGCTTACTGAGGGCATAATGTTTCATAGTCACACCGGAGCCACTGTCCC
CTTATACTCTCAAATGGGCAGTAGCAAATCATCTTGATCGGTAGTAATGACCTGTCTCTAAATTTTCACATGCATCA
GATAATTTCTTTTTTAGTAAGTGTATCTTACATATAAGCCAAAATATCACCATTATATGGAACACTAGCTGAAAGA
AAAATTTTACAGTAGTCTTAATTTTCTAGCTAACATAAAATCTCTCCATTTTCATCATCCATTTAGATTAAGACTT
TACTGTTAGTGAATATTCAGAGACTTTATTCTGATTTTTAAAAATTTATGAGGTTCAATGTTAAGACTTCAAGG
TGAGCTGTTTGTGTCTTTATAAATGCGTGACTAGACAGTAAGTAAAGGAAATGGATTGTTGACTTTACAAGATTTCTCC
CCACCAGTCCCCCAACCTGTGTCTGTGTATTTGGCCTGAAATCTTACTTCTAGTCAATCTTTGGACCTAAA
GCCTACCAGCTTTTAGCATCTTTAAGATTGACGTGTCTCTGGGAGACCAATAGATGCTAAACCAAAATTCGTATGC
ACTTGGCAATATAGGATAAATAACAACCATACTCCCTGCAATGTTTCTAACACAGATGTAACAAATACCACAAGC
TGGGTGGCTTAATAGACATTTATTCTCTCAAAAATCTGGAAGCTAGGTGTCCAAAATCAAGGTCAATATCCCTCG
AAGGCTCTGGGAAGAATCTTCTTGCCTCTCCAGCTCTGTTAGCTAGCCCAAGGTGTCTCTGATTTCAAGCAGCAC
AAGTTCAACATCTGCTCCTGACCTCACATAACCTCTCTTTGTTGTCTTTCTGTGCCACTTTTCTTTTATAT
TATTATTATTATTATTATTATTATTATTATACTTTAAGTTTTAGGGTACATGTGCACAATGTGCAGGTTAGTTACAT
ATGTATGCATGTGCCATGTGGTGTGTGCACCCATTAGCTCATCATTTAGCATTAGGTATATCTCCTAATGCTATC
CCTCCCCCTCCCCCACCCACAAGTCCCCAGAGTGTGATGTTCCCATCTCTGTGTCCATGTGTTCTCATTGT
TCAATTTCCACCTGTGAGTGAGAGTATGCAGTGTGTTGGTTTTTGTCTTGCATAGTTTACTGAGAATGATGATTT
CCAATTTTCATCCATGTCTCTACAAGAACATGAACATCATTTTTTATGGTGCATAGTATCCATGGTGTATAT
GTGCCACATTTTCTTAAATCCAGTCTATCATTGTTGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTTGTAATAGTG
CCGCAAAAGGACACCAGTCTTTGGATTAGAGCCACCCTAAATTCATGGTGTGTCATTTTGAATTTCTTAACTAA
TTACATCTCAAAGACCCTATTTCCAAATCTGGTGACATTCAAGGTTTCAGGGACATGTGACTATTCAGGGGAACT
ATTCATCCACCACATCCCCCTTGAAAATCTGGAATAATGATGATAAAGGCTTCTGATAAATAGTGTGGAAGT
ATTCACGGTTATAAATTAATAAAAGTCTCACTGTGAGCTTAAATCAAAAAGGCCCTATAAAAACATTTATTTGCTTG
ATTAATACTACACATCCGATATTTGGTTTTGGATTTATTATTATTTTAGACTTGAATAACTATTTATGTGAAA
TAGATTCATAAATGAAGCAGCATACCTCTCAATTTCCCAACATTTATTTATTATTTTGTCTTACACACTTA
ATAACTGAGGAAAAATCATTTAGACCAAAGTTCACCTTGGTTGACACCATCCAGACAGCTACAGGAAAAACAATGG
AACTAAATCTCTAAGAAAAAGAGTCTTTCATGTGAAATATTGCAGAGTTGATTTAGATATATAGCTGTTGGAAGA
ATGGATACTATTACATAGATATGGCAGAGTGGTATCCAGCACCTTCAACAAAGTCTTTCAGAGTCAGTCTTATTA
TGTCTGGAGAATTTACCAGGGCTTAGGTGCTTTTACTGACAATCAACCACCTGCACCCACCCACCGTCTAAAGC
TAAAGTTTATTGGAAGACTTAGGAAATCAGTCTTCGGAATGTTTCTGAGACTGGTACACCACCCTTCATTAAGT
GTTCACTTCACTTTCATTAGACAAGAAGTAAATACTTGTGAGGAAATTTTATAGTACCATGTATATGGGTATCT
TATTTAATACTACTTAAATGATGGTACTACAAGTTATATAAAATGGGAAAAAAGTCAAGTTTGAACAATAATGAT
ATTTGATATATCATTATCTTTTTTATCGTTCCACAGAAGTACTCTGTTATTGGTTTAGAAAAATGATATTTGAT
ATAATAAAGAAGGAAAAAGTGGTAATATCTTTATTTTGTATCTTTATACCCAGCTCTTTCACCAATCTCCCC
ATCTCTGTAGTTCTCTCTGGTGTCCCAGGCAGTGAACATTTCCAGTGGTTAGGGAACATCTCATTGAGTAAGTT
ACATCAACATTTCTTACATTTCCAGGACAACAGGAACAGTGCCAAATCCTAGCCCATGTTCAACTCTCAAGCTTA
TTATCTTAATAACACATCCATCCCAAGAAAGAAATTCATCAAGATCAGAGAGGAATACGTATAATTTTTATAGTACA
GTATTTAAAAATGAAACAGCTTTTGGCCCGGTGGTCTCAGTGGGCTCAAGGGGAAATTCAGGATGCTAGCTCATCT
CACACCAAGTTTAAATAAAGGGTGTCTATAAAAAGCTAATTTCTTGTGGTAAATGCTTTTTAAGTAATCTTGTCT
GTTGCAAGAGACCCATTATAGCGCTGACACTGGGAGCCATGTTGGAAGGCTAGATATGCTCTGGGAGATAAGGTA
AGATCCAGGTGGAATCTTCTCTTTACAGAATGACAATGTATATAGCTAATATTGTCCTTTGAGGCTAGTTGTCATGC
AGTTGCTGGTATGGCACTGTCTCAGCAGCCTGTGTCAGATAAAGAATGAGTGTATGATGCCCTAGATTTAATGGAACCT
TTAGAGTGCATGCAGCAGTGGGGTGCAGTCTTCAGCAAAAGAAAAACGAGCTGACTTGCAGGCATGAGAGATCATCAA
GAAAGATAAAGAAATAGGACATCCACTCTAGGTTAGGCAAGGCTTTTATAGGAGATATATGGAATGAGCAAGAACC
AATTTAATTTTATAATGCCACTCCATTTAACTTTAAAAATACAAGGTCAAGGTACTGTGTTTTTCATAATGATTA
GATTTGGAGCACTCTTCTGTTGAAACATACTGCATCTGTTGGCAGAAAAAAAAGTGACAAAGAATAAACTGGG
ATCAGAGAACAACAAAAACATATTTCTGTCACTTGCCCTAACACAAGTTAAAAAGCAAGGAAAAAGAGACAACCTGA
TGGACATGTTTCATCTTATCCCAACAGAAGGATTTATTTACCTAAGGTCTTATTTTCAAGTTACTTTGATCCAG
GATGGTAAACATAAAAATGTACATTTTAAAAATAAATGGAAGTATAAAGATCAATAAAAAACCATATCTGTGGATAAAA
CAGCAGATTCAATCTTGTGGCTGAAAGTTTGTCTTAAACCAACATTTGGTAAACTATTCACTCTGTAATTTATTA
AGACATACTGTTATTATAAACTATCTCAGTTGTCATCTTGTGGTCTGTCAAAATTTTCATCTGCTAATTTCTCAA
CTTGTAAATATCTCTGATATACATGATTAATCTATTTAGGAATAAAACAAAACTACCTTTATCTTACGCATTTCTA
GGAAGTGTTTTTAGATGTAAGTAGGGGTAATTTAGTATAGTGGAAAGGATTTTGAACCTGAAGCCAGAACATATG
TCTCTGCCAAAACTAGGTGTGTGACCTTAAATAAGTTACTTAGCTTCTGAAATCTTAGTTGTTTAGCTTTTTTCT
ATAAAGTGGCACACCTATCCACATCAGTTTTGTGTCAAAATTAATAAATACTATATTAGAAAGAACTTTTA
GAAAGAAATTTATAAATGAAATGTACTATAAAGTTTAAATCATTCTCATTATTTTCTTACCTAAAAATTTTGACC
TTATTTTTCTTAGCAATGGCTGAATCTGTAATAATTAACCCACGCAGCATCTGGATTCAAGAGAACTACGGTCA
TTTCTTTATACAGAATACTAATTATACACATATAGCAAAACACAAGTTTTTCCAACTACTCTGTGTTTTTAAAGAT

[0404]

TCAGTGTGGGCAGAAGGAATTTATCAACTATGTTAGGGGAAAAAGTCTGAAGAAATGAAAATAATGAGAAAAAGC
ACTGTTGATTTAAGTGCAGGAACATAAAAACCTTCAAGGCCAATGTGAGGCCAAGTCTGAGTTCATATATATCTCACAAA
ATGATTTAGTTAATTTAAAAACCTTTCTAATAAGCAACACAGGTAATCCCAAATCTATCTTTTATAGCTCTAAGAG
TCCCCATAATTTATTCAGCAATTATTTACCACCCACTTATTATAAGAAAAGCCCTGGGATAAGTCTTGAGAAGAAAC
TAACAAAAACAAAACCTTGATTGTTTGGCTCTCAAAAAGCTGGGTCTAAAAATAGGCCAAGGTAAGATTTTGTTTTGGGA
GCCCCGATTTTCCAGCACTGTCCATTGTAACATTAATAAGTCTTCCAAAATCCTCACTCTGTGGGTGATTTGCCT
TAAATGAAATAAACCCAGTTGAAAAGACAGCGAGTTATACTAGTAACAATATTACTGATATCGGAGCTCACTTATAAA
GGCAGAGACATTAGGTGTCATGCAGTTCAACTGCTTCACCTAGCAGACAAAAGACATTAAGTTCCATTTCTTAAATTT
AACTATCTGGTTGAGGATACACAGTAGCAGAGCTAAATCAAGAACCCTTTGGGGTTAGAGTTTTTGTTTATGCATTA
CTTTGTTTGGAAATTAAAAACAGTGCCTGTTTGCCTAAGTAAATGAAAATATGCTCTGAAGGAGAAAAACAGCTAT
AAAAATAGACTTAACTTCCAAAATATGGATCACAATAAACTAAAGAAAATAATTTCTGTAGCAATAAACTCCAACACT
TTCCATAGGACCAGAAAGGCTTGAGAAAAGAGGAGAACAAAAAATGCTTTGGGGCTTACCATATATATGGAGAAAAGC
TAAATGAAATAAACCCAGTTGAAAAGACAGCGAGTTATACTAGTAACAATATTACTGATATCGGAGCTCACTTATAAA
TTGTATATTATGATCATAGTGACTAGGTACTTTATATCTGCTTTCTCATTCTTCCCTCACATTAATTCACATGTAGG
ACAGATTACCTCTTCTGTTTCTATCCAGAGGCCTAGAGCTCAGGCCCTCATCGAAGACAGACAGAGCTATCATCCTT
ATTCTAAAAAAAACCTAAGACCCAGACATAGCTGTGCTACTTATAGACTAGAATGTGAGAGAAAAAGACAAGCTTT
CATCATGGGCTTAACAAAACCTGAAACACTTCTTCAATTTTGTAGATTGAGAAAACCTTAGCTAATGCTAGGTGTAAGATG
ATATGCTACCTTCATAACCTTGGTGAGGAGAAATAGCATTTCTCTCAGTCTTAGAAGGAGGATGACCATGAAGGTC
TTCATTCTCTTGAGAAGATAAATCAAAATGCTTCACTGCCCTGTTAAACGGTTTACTCAATATTCACCAAGAAAAGTAGA
TGGGATTAATTTTGCAGACACTTATACGGGTAATTTATCTGATAAGCAGAGACATACCTTTAGTGCATAAATGTT
CCCTTTGTGCTCTTTGTAATAAACATCACCATAGAGAACAACACGAAGTAATGACATTGAATTAAGACACCATA
GAGGCAACAGCGACTGGAATTTGTGAAAGTAAAAGGATAGTGCAACAGATTGTGCGTTGCATTCGCTCTGAAGATT
AACAAAGCTGGGTGAGGCTTTGACCATCATGATGAGCAGGAGATTTTCTAATGGAAAATCCCAATCAAGTTCTCTGCT
GCACCCAGAAAAGGAAACGGCTTACAGAAATCTACATTTCTTGCACATACCAATTGCTTGGCATATTTCTATCACAA
GGTTTACTTTCCAGGGAAATGTGATCAAGAAATCATGATCCTAATTTCTAGTTAAACCCTTAAAGTTCTCAGAACAGT
CAGTGCATCACTGTCAACTTTTGTGCAATGTGAAAATCAGAATTGGTCCACACGTTTTTCCGGCCACTGTTTTAGATT
CATATAATATTAGTGAAATCATGTCAGACTGGTATAGCCATGAATTTATACTTCAATGAAATAGGCACTCAATAAATAG
TGGATTAATCGACCGATTTGATTTTACCTCCAATAATTTCAAAAATATCATTTGAAGACAAGGTTGTTGAAGCTGT
CACTTTTCTTGTGTAACCTTTGTTGTGCCAGGAGGAACAGATGGTAAAAATCAAAAAGTGATTAGAGAATCAGTGGGGT
GGGGGTGAGATTGGAGGGGAGAGGCTTCCCAGTGAGACCCGCTAGCGTCTTCCCTGAGCAGTATGTTAAACCAAGA
CAATTTTAGAAAATCTGTGCCCTAAGTTGCTTGACATCCAAAAGCACACTTGATGCATCCTACATTTCTAAATATTTT
TATTGTTGTTTCTCGGTAGTAATCATCTGGTTTAGTCACTCTAAAAGTCAAGGATGAAAATTTTAAAATGCAATAAAA
AGTGCCTACTTTCTCTCTTTCCAATTCCTTTTTGTTTTATTGAGGTATAATTTACATGCACAAAAAATCGCCTTTT
TAAAGTGTACAGTTTGTAGGTTTGTACAAACATATGCAGTCTTACAACCACGTCCTGATCAGAAATAGGAAATATT
TTTATCACTTCAAAAAGTTTCTTGTACTCCCCTGTCAGTCACTCTCTGCCCCACCCAGCCCTGGAAACCACTG
ATAGGTAAGGCACTTTAATCTGAAAGGTAATTTAATGTATGGCAGTGTGAGTGGTAATAATAACAAGATTTTATCA
TTGGTTCACTGTATTTTGTGACTTATATGTGCCGTTGTATGCAACCCATTATGCTCAACCCCTGCCCTCAC
CAGGGATAAACTAGTGGCAGAGATAGACAAAAGAAGCCGCTCTCTCTATCACCCCTATCTTATAGAACATTCTTCAATG
TTAGAAATGCAGTATAATGTGGCCATTGAGAACTGAAATGTGCTTAGTGGGAATGAAGAATGAAGTTTTAACTTT
ATTTAATTTCAATTAATTTAAATTTATATAGCCACATGTGGCTAATGACTATCCCACTGGAAAGTACAGCTTCTATA
CAATATGATAATATGATACATTATAACGCAGGAGTTTAAACCAAGTGCTAAAAGCTTACTATCACAGGGTCACTGGT
GTTATGTGAAAAGAAAACCTTACAATAGAAAATAAATCCTTTAAATAGTACAGACCTGAGAAAAGTTTCTCTTCAA
GGAAACACACATTGGCTCATTCAAAGGAGGTTAAAAGTACTAGCATTAAAGGTAATTTCAATGAAGTTTCTTTGATTT
TCTCATGCTTATTGTATACATAAATAGGCAATTTTGCATGGGACCTAATAAATCACTGTTTTTTATTTGAACATTTT
AACAAAATTTCAAACAGCATTGCATTTATGTTCAACCTATTTGTTCTGAGAAAAGACAACGATTAAGTAGAAGTCAT
CAAAGTTACCAGAACAATTTTGTCTTATGTTTTAGAAGGCATTGAAGGTGTTTTAAAATGTACTTATAGAGTCA
GAGTACTATGCAACTGTGGCCCTTATAGTTTATCCGTCATGCATCTAAAGCCATTGTTACATCTGTTTCTAATTTGTG
CATGGATTGTCCAAGATACACAATTTGAAAATTCATTTTATTTATCAATTTGAAGAGGTTTACCCATGTGGTCACT
ATGATCACTATGGAGTACATTAATTTGAGAAGTCTCAGAAGTTGCAGTATTTTAAAATTTCAACTTTCTTCA
GAGGAACAAAATCTCCATTTCTGGATTCTGAATCCTCATTAGCCATAAGGTTGTTGTAAGAATTTGCAGCTAATAGG
AACACATCTGGGGAGAGACCAGTTGAAAAGTAACTTGGTCTGAGTGAATTTATACAGAGACAGTTTCTACTTCAG
GTGGTGTGCTAATGAAGCTATCATGGTAATTTTAGCCCATATGATCCCTAAACGACTTCAGAACCACTTTTCTATCC
ACTAAGAACCCTTCAACCCTGCCACGTTCACTACCACAGTATAATATGGAACACCCTCTGGAATTCAGTAAGTA
ACTTCTTAACTCATTTGGCTATAGAGCTTTGCCTTTGTAATTTCTTCTTTTGCAGTAAAAGAGATGTTTCAAAGT
AATCCAATTAGTCCCTAGGCATGTCTAGAAAAGTAGAGTCAACAACAGTAAGGTAATAGTCCCTTATAAGATATGTAA
GAAATTTACAGTCAATTTACTTTAAAATAATTTGTACTTTTCTTTTATATGTTTCTTATGTTGAAGCCAGTGG
TCATCCAGTGATTAAGATTAGCCAACTCAAAGGCTAAAATAAATTTCAAATGGTATTATTTTGTCTTAAATTTTAT
GCAATGCTATGATTTTAAATTTTCAATGAAAGTTTCTGATGGCATTGCTATCAATTTCACTCAGGATAAATTTCCCGTG
AAATAATCCACAATTTCAACTGTACGTTGGGTACAGGTAAGGAAACACCCTTAAAGACTTATCCAGTTATTAGCTG
GTATTATAAATTTCAAGTAATTTCAATGTTCAATTAATAAACAGTTACTTTAAATGGGAAAAGTATGAGTCAAGAGTTA
GTACAAGGAGAATCTTAAAAGATGAACATCAAAGAACTTACTATTGATTGTTGGTGCCTTTGCTTGCACCTCTC
CAAATTTGACTTTGACGTTTTTAAATTTGTACTGATAATCATCAGAGTCAAATCTGCTTTTAGGCAAAAAGTATCCGCTA
GTTATTTCCCTACTATGAAAGTGTAGATGAATTTGATCATGTCTCCAGTGTATGGATGGATGTCTTTGAGGAAGAC
CTACTGACCTTATGTTTATCTTCTGTGACATGGTGTGACTATGTGGAGAGACAGTCTATTGCTAAATACTTTGT

[0405]

TTTTCAAATAAAAAGATTTACAGATTATGCATTGTAGAATTTATAAGTATTCTTTTATGCTTTGAATGTGCCAAT
ACAATTTTTATGAAGTTGGAACATTTTTATCTATTTTAATGAAATTGTAAGCCTTCTGTGAATCTTTTATTAATTT
TATTCTGAAGAAAATCTGACCAGGTTAGGGAAATCAGGTCAGGTTACGACGTGATCCCAGTGGAAAAGCTGAACTGT
GGACTGTGATTTAAAATAGGGAAGAGGTTACTGAAGTGTGTTTTTATTTTTGTTTACAAAATCAGCCTTTCTAACTAT
TATGTACTCCCATCCTTCTATCTTTTTCTCCACCAGAACGTATTAACAGGCATGCATATAATTAATGCTTTTTCTTGA
GATAATATAAAATTAACCTCATCTGTCAGGCCGCTGGGCTAAAAAGTACACAGTCAGATCTGGGTAACATTTGAGT
TGATGTAATATGCCACACATACTGACAATGCTTACCATTTTATGTGTAATGAAAAGCAGTGTAAATATTGTTG
TTCTACTAGGGAAGCTCCACATTTTTAATCAAACCTTGACCCTATTCTAAAATGCCAGAGCATCTGGAATTGTTAAA
GGAAGTGTAGTTTTTTGTGTTTTTAACTGTTAGGATACTTGAATCCAAAGGGTAAAGAAAATCAGCTGATTTATAC
GTTTCTTCTCTTTATTTAATGTGATAAAATGTAGTTTTGTGTCATGGGCTGACAAAACAGTGGTAGACTACACTAAC
TCTGCGTTTTGCTGGGTTAATCTTACCCTCTCAAGGCATGGAATGGGAGCTCACTTCAGACCAGCCATGCTTCACT
GTCCACTGCCTTCTCATGGATATAGTGTGAACATTAATAGATGAATCCATAAAGTGTCTTAAAGCTCTTTGGAGAA
AGATACTGCTGCATAAATATTCTTAACTCCCATACGCTCTTATGATATAAACCAATCTGACCAGGAAATCCTTTTA
GGGATTACACTTAAAAATGAAATTTTCATTATTAAGCAGGAAGAATATACATCTACTGACAGACGAAAATGTGCT
TAAGGCGACTGCTTTTTAAATAGGCAGAAATCCTGAACTATGGAGCCATCCATGCCTGAAAATACTGAGTAATAATGA
AAACTGGTAGCAAATTTGGAATATTAATCATCACATTAAGTTGCAAAGAAAAAATAACAAGCCATGCCCCTTA
AAAATACGTGCACAAATCTTTATTCTAGAAATATATAACTTTAGGCCTAAAAAAGTACAAAAAGTAAATATTTTTAT
GGCTCTGAAAAGTATCCTTAATTTACTCAGGTGACAACAATTAGTGTTTAAAGAGTTAGTTTTCAATCTTAGCTACAA
GTTGGAATTACTCTGGAAGCTCTAAAAAACAACAAAAAATAAGAGATGAGATGCCCTAGTTCACCTGCGAAGAAAT
TCTGATTTGATTTTTCTGGTGCAGACCTGAGAATAGGAATTTTTTAAAGCTTCCCTAGTGATTCTAGTGTGCCAC
CTAGGTTGCCCTAAGGTAAACCTCATATATGCAGAACCTAGCAATCACCTATCTGATTTTTATAGACGAAGATCAT
AAGACCCAAAGAGGGCAAATGATTTATCAAGATTGAATATACAAATGATAGAAGATTCACATAAGATGCAGTATAC
AGAGTGGCTTGTGGATTCTTGCCAATGCAGGCAGCAGAAATTTCTTTAGGGTTCACCCAGTTTCAGGCACCTCTTTC
AGCAGCACTTGACTAAGGTTCTTCTGATTGGATCATTATATGGGCAAAAAGAAAAAGCTTAATGAAAAGAGCTGAA
CCACATTTGTGGAATGGAAGATATACAGTTTACACGTTATAAATGATTAATATTTCATGAAAGCATACTGCCCTTTCC
TCTTCCCTTCCCATAGATGACATCATTGCATTGGTGTAGTTAGGTTGGTGGTTTTCTGTTGTTGATCTTGGTTCTGA
CACAGTTCATCACTTATTATCCTGGCTTATTATCTACTTCTACATTCATTGTTCACTCACTCAATTAATTCAC
ATGGTTTTTATTGTTTTGGACCGTTATATGCCTGCAACGCTACGTAAGGCTGAGGATATTACAAATGAACAGGAAAC
AACCCGTAAGTTAAGGTATCAAGCCTTTGAGTTACTGTCTTTTATCATAGCTGATATAAAATGAAGCCCCACTTT
TTTTGTTTTCAATTTACTGAAAATTCAGTGTAAAAAATGTGGATTTTTATTCACTAGATAAAGTACTACAATAG
GTTTCCACTGACCTTGGCTGTTTTGTTCCAGTTGCCATTACATAAATCTGTGCCACTCACAACTTAGGAAGGGTG
TAACATTTCTGTAAATAGTTTGCCTTTCGAATAGTGTGGATTCACTGTCCCTCGCAGTTTGAATAATGACC
ACTGAATAATCAGTGTTTGGAGACTAAATAGTGTGCAAAATCCCTCAAATACCTACTGTTCTTTTCCCTGTGCG
ATGTATCCTCATATTCATATGATTACCCTGAGAAGAAAGATATTGTTGAGAACCCTTTACCTACTCGAAGTTTGG
GTATTTCAAAGATTCATACTTATGTGATGTTGATTACATTAGCCTAATACTATTGGCAGAATTCATAATCCAGTTA
TTTTCTTTTTTCCAAATTTCTCTCCATGCCTATGTGTGTCCCTTCGCAGCTATAAAGCCATGGCCGATTCAATGGGT
GTTTTGTTAAGGCGTTACGACGTCACGTTTGTAGATTTTTGAATGGGACTTAGAGCCCTTTTTGTTCTTTATGTA
TTTTCTATTTCTCAGCAAAGGAAATGCAGACATGCAAGAAATAGTGATCAAATGTCCTGTGTACTATTGTGGGTGT
CATTAAATGGTATAGGGAGAAATAGAAAATAGTTGCAAAGATGCATTTAACAATAAACGAGGCTCTGAGATTACCA
TGAATGTGCCCTTCTATGAAAAGTAGTTAACATCCAAGTGTACTGGATCAGTTGACTTTAACCTTT
AGCTAATATGAAAATATGGAATTTGTGTTGGTGGTGCACAAAAAAGAAAATCAATTTTTCTTAATATCATCAATTA
ACATGTTACTGACTACCCATGAGGGAAAGTTAATTTGCTCTTGAGTGGAAACCAGTTATTTGCCCTATTATTTCCCT
TGCTTATTCCTCTCCCTCCCTCCCTTTCCATTCAACAAAAGAAAAATAGATAAAGCAATTTCTGATTCCGAG
TGAAAGCCTCAACATAAAAATTTCCAAAGATGTGCCATAAATATCCACAAAATGTAATACTTTTCAATTTGGTTTT
GCATTTCTTTTTCTTATTATAAAGGTAATAAGTGTCTATTATAGAATTTGAAAATATAGGAAGTTGCACGGAG
ACGAATAAAAATCAGCCATAATCCTACAAACCTATTGACACTGTACATATGTTTGTATCTCTAATGCATTCAATAT
GATAATGCATCTTTTCAACCAATAGAGTAATCACTGGTGACTTTCAAATTTGCCCTACTCATTTTCACTCTGTGGAC
TTACTTTACTACCTCTTGCCCTTTTTCAGTAAATGAATAAATTTAAGTAAGTAAATACAAATGTAATAACTTATG
CGCTCAAGCACAGATACACACAGAGAGAATTTGGAACCTCGGAAATGCCATCCTCTCCCTAGGGCCGAAGTGAG
TTGATAAGCACGTAAGGAAGGATAATCAGGGGAGCCTTCTCGTATTGCCAGATGGCTCAAAATTCGTCACTCTAC
CAAACAATATTTGGAGCTTTGAAGAAATATCCATGACCCTTTGAATTTCTCAGTTTCTTTTCGCGTTCACTTTGAG
AACCAAGTGACAAGTGAATTTCTGACTTGGTCTTTTAAACCTGTAGCGCAGTTCCATTGAGATTTTGTGGGCACA
AGATTGCAATGAAGAGATCAACAGGGAGAAATTCATTTCCCTATATATGTGCGATTAATCCGGAGTGCTAAGGGCAG
ATATAAAGCAGGTGCCACTCTGTATAACTTGAATAAAAACATTTCCAAAGGCTGATGATCCTCAAGCTTGTCTC
TGCAAATGACTGATGATAAATCTCAGGCCAATTTTTCTCCAGTTAGTCTGTGTCACTGGGAGTCCCATTTCTCGGG
AGCAGCCCATGCTTTGTCAGGTGCGGAGCCACAGAAGGTTAATGCGAAAAGAGGCCTCTTGCCAGACTGTTTTC
CAGATGATACGTAGGGTTATTAGTTTGGAGTCTTAAAGAAGATTTTTCTCACCTGTCTTACCACTTATGTTTATTT
CATTGGTGTAGAGGGTTTCAGTGGCGGAAGTAAAATATTTAGCGGGGAAGGGACAGCGTTTCATGGGAATTTGCCT
AACTTAATTTTGTATCTTTAGCTCATTTCGTAGTCACTTGTACTTTGTGTTTTGTCAACTGAATTTTGTGTTGCATA
AGGCACAAAATTTGCTTTCAGACCTGTCACTCTTATTTTAGCATGGTTAGACAAAAACTGAGATGCTTTAATTTGT
CTAATTTATCCAGTTTAAAGTGTGCAAAATCTCCAGGCAATGTCATGGGCAACTAAGGGATAAAGGATCAGAGATTT
AAAGGTGCCAGGTTTCCACGCTTCTAACAGTTGGCGTTTTGGGTGTATACAATCCCTCAGCTTTCTTCTTTAGTTT
ATGGAGTCTTGTGGAGGGAATAGCAGGTTTTTAGCTAAAATATCATGCTGTGCGAGTTGGGTCTCTAGTGCATCCTG
AAGAGCTTGCAATTTTACAGAGGCTGGGCTATCATTTTAAATCCTGATGCTTCAATGCCCGTTATCATTCTTGACA

[0406]

AACTCTTCCAGCCCGTGGTCTGTTTTCCCTCTGTTTGCTTCCATTTACTTTCTCGAGCAACCAGCTGAGCAAAGATTT
 ACATAACTTTTGTAAACAAACCCTGTACAGTTCACCTTTTCCAGCCAGTATGTAACACTTTTGGACACAGTTAC
 ATTTTTCTATTTAGTCCCAGATTCTGTTATTTGCTACATTTTTTGTGCCACATTTTGTCTTTGTTAAGTCTCT
 TACAGATTCACATGAAAACCAGAAACCGTGGCTGCCTAAAAGTCATTAATAATGAGATTTTGTACTGTTTCTG
 CTTGTAATTTCTTCAATTCACATAATACAGTCTCAAAAGGCCACAGAGAATTCAGCCTCGCTTATCTCTGTGTTGCA
 GATGATGGCTTCTAGCCTTACCCAATCCCAGTGCAGCTTGTTCGCATCCAGGAGTCAATTTGTTCCATCTGACA
 TTAGATGTAATGCAAATCTGTTCTTTACATTTGTGATTGAATGAACTTGAAAAGTACCGCCATTTGATTCCCTTC
 GTCATGAGACTCCTAGCATTGAAACCGCTAAGGGGTTGACCACCATTGTCCCAAGCACCTGTTAAGATTCTTTCC
 TATGATAAGGGACCTAAAGTGATTAGCATACTGATAAGATTTTCCCTAGAATAACCTATTTATTTTTCAGTATTATTCTT
 TCAAATCTTAATTACCATCTTTTCCCTTACCAGGGTCTTCTTTCTACCTCTACGACACATTTAATACCTATATTC
 CCCAACCTGTACCATATAAATTTTGAATGGAAGTTTATAGGGTAATTTATTGGAAGGATGGCCTTGAGTGTCAAT
 ATGTTCAATGAATGCCCTATTTTGACAAAGAGATGACTAAATGTTATGAAATCTTTTAATCCACCACGCTTCTGC
 TTAGATGTAATGCAAATCTGTTCTTTACATTTGTGATTGAATGAACTTGAAAAGTACCGCCATTTGATTCCCTTC
 TGCAAATAAAATATAATTACATTTCCCTAAACTTTCTACACTCTCCCAAGAGATTGGCTGGCTTTGTATTGTAGATT
 TTTGGTGATCACAGAGGACAATGCATTATCATAAGACCAATAAGATTTATTTTTTACCTTGGTAAAGAAATTTAATTT
 ATTTCTAGTTTCATTTTCAATTTATATCCATCTCTTCTCACCTCTGCTCTACAAAAGTATATATGACTATATAAAT
 GAAAAAATATCAAGTGCAAAATACAGAAATAAATAATAGGTTATTTAGTGGAGGAAGGTTTGTGTGGGTGGA
 GGAGGAGAGGAGTGAGCCAAGAAAAACGAGGGACCATACGTGATCATATTTTGCAGCTATTTTAAATGTTTGTGT
 ATATACTTTAAAAATTTAATAAATAAATTTAAGTCAATGCATATTTGGAGCCAATGATGAGGGATAAATTCAGA
 AACGTAGCATCATCTAGTGTCTTTCATAGTCTTTCAACATTTCCAGATAGTTTAAATGGCCTGCTCATGGAGGC
 AATGCCCTAATTTAACAATCTCTTCACAACTCTGATTCTTGTCTCCTAACATTAATGTCTTCAAAGCTTCTTT
 CACCATAATTCCTTATCAAGAGGATAAGCCAGTTTATCTTTAAGAAAACTAGCTACACAAAACCGTAAGTCATT
 CCAACATAAATCCTTCACTATCTCTCTATAGATTTGGTTTGGATTCTCTCTGCTGAAATTCACCTTCTTTCTT
 CAGCTATCCACAGCTTACCCTTAACTTCCCTCAGGAGTGTCTATTAGTCCCATACAGTACCACAGTAATAT
 AGTAATCCCTGCTGTTCTCACTCTCCACTTCTTACACTGCGTTTTAAGTCTCTTCATATTTTATCACCTTGTA
 TCATGCATCGGTTTTCTTAGTTGTTTATTTATGTTGCCCTCATAAATTCATGAGAGCTCACTGCCGTATCTTTAG
 AACATGGAACAGTGCTTGAACATAATGGGCATTCCTTAAATAGCTGTAGAATAAACTTTCAAATCAACAATAATG
 TATTTGCCAAATCCATTGGCTTCTCTGCCATTTTATCTGTTCAATACCCTGCGATATCCCTTCTCTTTTTTTTT
 TTTTTTAAAGTCTGTAACCCTTAGCTTCTGTAATATTCCTAGTTTTTTTATTCTCTCATGTGTCAAATCATCAGT
 TGAGGCTTATGTTTTCTTCTCACTCTGACCTCACCTTTGTTTACATCTCATCTCTGGCTTTGGCTATCCCTGT
 TTTTATCTGTTTCCAACCTGTATTTCTAGCCCTACTACTGGACATGACATGTGATATCCGTATGCCGAG
 TTTCCATATGACTTTGCAAATTCATCCCTGCTCTCCCTCCAAAGTCATCCCAACAATTGACTTCTGTCTCTTCCA
 ACCTATTAAGGTTCAAACCCACTTTTGTCTCTCTTTCAGGCTACACTTTTCTCTCAGTACCTCTTTTTTTTTCC
 AAGTCTTAGATAAAAGTCATAGTACCTTACGTTGTAATGGCCACTGGTCTGGTCTTCTGCTGCTTTCTTTCCA
 TTTGTAATCACATATCCATTCCAATCCATTTATAATACTGTGATCAGCCATAAAAAAACAATTTATCATATCGTTT
 GTCCTCTTAAACCTGTAGTAGATCCCTCTATTTACAAGATCTGGTATAAAATCACCTTCTGATATTCATGAGCC
 TGTTTTAAATAATCTCAATATTATGCGCTATAAATCCCTGTTCTTGCATTTTTTATTCTTATACATCTCAT
 CAACCATGTCTTATCAACTCTCAAACCTGTATTGGTTTTTCCAGGAAAACCTATAAATATTCTTTTGTAGACCTTTT
 GTTGTCTCTTTGAAGATCTCTCTGAACTACAATATTTGTCTGTATAATCAATTTGGAATTCATCAGGTATT
 GAAATATGACATGTCTTATGCTTGAACATTAATTAACCTTTATTTGACTTTTATATGCTTACATCTTGTGTT
 CCTCACGGAGTGTAACCTACTAGAAAGTAATAGTTTAACTTATATTTTAAATTCAGATTTAGTAGCATACTT
 TACACGTGGTAGGATGTAACTGCCTTACACCTTGTCTACGTGAGTATTAATGTTTTCGTATATTAATCTGAGG
 ATGACTAGCAATGTTAAACCTGTACCGCATGAAATGAGTAATGAACTATTTGTTTTAAATGTTTGTCTTAACTT
 ATTGTACCATTTTCTCATAATCACAGCTCAAGTAACTTTGTGGTTGTACGTATTATTTCTTGTGAAATGCCAACAA
 ACTTAGAGCAAGGAAAATAACAGGTATAATCATACTATAAAGGCAACCTTAACTAGCATAGTCTCTTAGCTCATA
 TGGTAACATAAATGTACAGTGACAAAGAGAATATTGACTTTCTTAGCACACTTTTCTACTACTCTACTGTT
 GTGGATAAAAAACAGACATACTTTAGGAGAACTATGTTATTTCAAATAATGCCTTAAAGGTTACTCCAGGAAAAGG
 CATTACATAAATATCTAGGAAAAGAACCTTTTAAATAATATAAAGAGCTCACCCAAAAGGACTGAAGTGTTTAGT
 TGAAAAAAGTAAAAATGTCGAAGACTTTGAAAAATAGTTTTCTTGAGTATATTTTCCATCGCTTCCACTACGTTAT
 GAAGACATTAAGCGCTAGTTTATCAAAAATTTTTTGTACATGTCTTCTAATGACAGAACAATGTCAACATGATTT
 TCATCATTGAGAATGCGTAAAGAAACCTTTGTACAGTTTTTCTATGAATGTTCCCTAAGATTAAGCAAATTC
 CAACACGAATTAGGCACTCCGAAAGGAGGAGGGGAGGGGAGCAAGTGTGCAAAACTTCCGTGTTGGGTACTAT
 GTTCACTATCTGGGTGATGGAATCAACAGAAGCCAAACCTCAGCATCACGCAGTATACCCTTGTAAACAAACCA
 CATGTACCCTGAGTCTACATTAATAATAGAGATTAATAAAGGAAATCAGTATAATACTAATAAATACCTTCAA
 GCTTTCTCATTTTTTAAATAAATTTTGTAGATTTATTTTAGGAATAAATAAGGCTTCTCATTGTATATAAGTTCA
 TTCTGAGTTGCAAAAATCCTCTCTTTTGTGTTTTTTCCCGTATTAGCATGTTTTTCTCTGTTTTTCCCCTCAA
 CTTGGCTGCCAATCAGAAAGCACAAAGACAATTTTTTCTTGGCTGTAAATCAAACCTTAGCATCAGACAAAA
 TAACTGCTCAGGCTGTCAAATAGATTCATTTGAGCTTTCTTCTATGCATTGAATACGGCAGAATTTCTGACCTGAA
 GAAATCTAGCCTTTTCCAAATTTGCTTTAAGAACATTTTGAATAAATTTAATAAATAAAGGAAAAAACACATCA
 GGCTAGAATTTGGAACCGATTGTTATTAATAAATCTCAAGTCTATCAATTAACCTCAACAAATTTACTTAATTTCTGT
 GATGGTTAATTTTCAATGTTCAACTTTGGCTGGGCCGAGGGTACCGAGACATTTGGTCAAACTTATCTGGGTGTT
 TTATGAGGCTGTTTCTGGAGAGATTACATTTGAATCAGTAGAGGGAGCAAAGCCGATTGTTCTCCCTTGTGTGGGT
 GGGTCTGATCCAATCAATTTGAGGACCTAAGTCCAATCGATTGAAGACCTAATCAAAGCCCTGATTAAGGAACTC
 CTGCTGATAGCTAAAGCTGGAACACCCATCTTTTCTGCTTTGAGCTTGAATGAAACCTTGGGTCTTCTTGAAT

[0407]

CTTAAGCCTCCAGTTCTGGGGCTGGAACCTAACGTCATTGGCTTTCTGGTTCTCATGCCTTTGGACTCAGACAGGA
 ACTACATCATTGGCTTTCTGGGTCTCCAGCTTGCTGACTGTAAATCTTGGGACTTCTCCAGATTGTAATGAGCCA
 ATTTATTACAATAAGTCTCTCCCTCTCTGGTTTCGAGAGAGAGAGAGAGAGACAGAGAGAGAAATGAGAGCACAA
 GAACGTGAGTGTGAGAGTGCCCTAATAATAATTTCTCTAAATATCAGTGGTTACTCTTCAAAGTTATAAAAATTGGTAT
 AAAAGGTGACCTCAATTTTTTCATGGAGTTAATGTATGAAAGTCACAATAAAAAGGAAGAATTAGTTCTGGTGTCTT
 GAAAGTTATTTGAATAAATAATATGCTATGGAGGCTTTAAAAACTATGAAAATTTAATATTGTATTATCTTAGT
 GTTGCTATTTTTAAATAGCACTTTTTCTTTCCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTATGATGGAGTCTCACTC
 TGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCACTGCCCGGGTTCACGCCATTCTCT
 GCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGCGGCCGCCACCACGTCGGGTAATTTTTTGTATTTTTTTAGTAGA
 GACGGAGTTTACCCGTGTAGCCAGGTTGTCTCGATCTCTGACCTCATGATCCACCACCTTGGCCTCCCAAAGT
 GCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCATGCCCGGCTAAATAGCACTTTTTCTTGTGAGTCACTTTTTAAATATTTGT
 GCAAACCTTGTGGCATTCTACTCAAGCTAATATCTAAACCAGGACATTATAACATTTCCAGGAGTCAAACCTCA
 GACACTTAACATAGTATCCTCAGGTTCACTGTTGTCTATAAATGACAGGATTTATCTTTTTATATGACTCAATA
 ATATCCCATTGCATATATATGCAATATTTCTTTATTTCATCCATTATAAACACTTAAGTTGATTCTATATCTTGGC
 TATTGTGAATAATGCTGCAATAAACATGGGAATGCAGATATCTCTATGACATACTGATTTTTATTGCTTTGTCTCTG
 TCCCCAGTAGTGAAATTGCTGTATCGTATGGTAGTTCTATTTTTAAGTTTTTCGAGGAACCTCCATACCCTCCCAT
 AATGGATGACTCATTACATTCCCACCAACAGTGCATAAGGGTCCCTTTTTCTCCATATTCTTGCCAACACTTTTT
 ATCTTTTGATTTTTGATAATAGCCATTCTAAGTGAATGAGATGATATCTCATTGGTTTTGATTGCAATTTCCCT
 ATAGTAGTGTGAACATTTTTTCATATGTTGATTAATAAGCCAAACACAGAAAGACAAATGCAGCTTGTCTCA
 TTCATATGCACAATCTAAAAACATCGATCTCATAGAAGCAGTAAATGGACGGTGGTCACCAAAGAATGGGGGAAGTA
 GGGGAAAAGCAGAAATGGGAGAGGATTGTCAATGGGTACAAAGTCACGATTAGAAAGGAAGAATTAGTTCTGGTGT
 CCTGTTGCATAGTATGGAGACTATTGTCAACAGTAAAGGTTGCGTATCTCAAACGGCTAGAAAGAGAGGGTTTTGA
 AGGTTTCTACCCAAATAAATGGTAAATGTTTGGAGGTGATATGCTAATTTTTCTTGATTTGATCAAGTAAAGGTCTTA
 ATTGTTGGCAATTAAGACTCATGAATACAAATAAAGGTCTTAATTTATTGGCAAAGCATGCTGAGTTTGTAAACA
 ATTCAGTAGTGTATTTTTGAGAATAGGTCAATAGCAAATATAAATAAAAATGTCTCTATTTATGACCTACAGCTAGA
 TGGTAAACAGATAGATGATAGATAGATAACTGATAGATAACTAATAGATGACAGATAAATGATAAATAGATAAATAT
 AGATAATCGAGAGAGAAATACCTTTCCCTTCACACACGTCATATAGGCACACTCCATTTCTATCATAGTTACCAGGA
 TTCAGACATTTGTCTCACTATTTTTCTCAATGTGAACATGCATATAGGAATATATAGTTTTGTCTGTGCCCAT
 TTAGTTCTGTTTTTAAATATTTCCAGGACAAAGGCAATATGGCGGTTTCACTTTGTTTTTCATTTTTGCTTATACTTT
 TTAAGCTCAGTGTAGAAAAGTTGAAAATACAAAAAGTATTAATTAAGACAGCTGGGCACAGTGGCTCAGCCT
 GTAATCCCAGCACTTCGGGAGGCCAAGGTGGGTGGATCACAGGTTCAAGAGATCGACACCATCCTGGCCAACATGGT
 GAATCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATAGCTGAGCATGGTGGTGTGTGCCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGG
 CTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAAGCCGGGATCACACCCTGTATTCCAGCCTG
 GTGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAGAAAAAAAACAAAACAAAACAAAAGCACCTATAGTCTTTCTCCCATAG
 GTTGCCCTCTTAATGGGTTTTACACCTTTTGATGTTTTCTTGAGTTCTGTCCCATTAGCAAGTAGTATTGTACAAAA
 AAAATTTATCATCTTTTATTTAATATTTTATTGATGTTAATAATTAGAATTATTTAAATTTTATATGTCATTTT
 AAAATGCAATACAATATAGTAAACTCCCAGATGTGATGTAATAATAAATTAATTTATCTCCATTATGGGCATTGGGA
 CTGCTTCCACATTTTGGTCACTGCAGTGAACATCCTTGTACATGAATCTGTATGTTGAAGTTGATTTTATTCCACAC
 TCCCCTTCAATCAAGGGGCTCCAACCATCTCGTTTTCTTTCAGCTCTTTTATATCCAGGCATATAAAGTTCCCTCC
 TGACTCGGGAGCGTCATACATGCTGTTTTCTCCATCTGGATAAGTAGTTAATTTCTGTCTTCTTGTGCATCTCCCG
 TTTCAAGTAACTTCACTCCAAAGCCTTTCCAGGTCATTTATCTAAAAGTTACACCATAATCTTGCAAAATCCTCAACT
 ATTAGCATTATTAGTCTCCGTTATCATTATTTCTCCATTTCTCTGTGAAAGCATCCCCTGATTTTCTTTTGTCCC
 TATTACCAATATGTGTTTATTCGGTGTATGTACATCTTTGTTGTTTATTGTTTGTCTAATCTGCAATCTGCAATG
 CCTAAGGTCAGGAACGTCTGATGCAGGATGCAATGCGCTCAATAAATATTTACTGAAACAAATAAATCATTGCTC
 AGTCTTGCAAGCAAATGGTACTTCTGTATATTTAAATATCTAAAATGAAAGCGTTACTCGTTACTGTTGGTTGTCAA
 TCAAATTTAAATGTGATGTTAAGCGTGAAAGCCTCTGTCAAGTTAATCTGTACTTACCCAAAGGCTATTATGT
 AGAAGCGACATAAATATTTTCTAAATGTTGATTTTCAATATTTTAAAGACAAATGAATGTTTCAAAGCATTCTCT
 CTACACAGCTATTTATCTGGAGAGTGGGGCATATGTTCTTAATATGTTAAAATTTGGCAAGGGGACTGTTGCT
 ATATACAAAGAACACCTAATCATCATGCAGACGTTTTGTTCTGGCTCTCAGTTATGAAAAGCAGAGATTTTTAAAA
 GTTACCTTTATATGCTAAATAGGAATGGCAGAAGGTAATATTTCTAATGTTTATAAGTGGTCTTCTCTGAGTCTT
 GGTCTCTATGTTTATGAATCTCTTTTTGAAAGAAATATAGTTATATTACCAGGCTATTCTTTTACATTGTTTC
 TAATCTATGGTGATCTCAAATAGAGTATCAATTTAAATACTTGGGAATGAAATATTCTTCCCATATCATTTC
 TTTGTATGGCATAACATTGTGATTTGTTGTCCCATCATTGTTTTCAGTATGACCTGTTACTGCAAAAAACATATTGAGAT
 AAATCATCCACATACTCTCGGCCAGGACAGACATCACACTGTTGCAGCAACACTCAGATGAGCCCCATTCAACCT
 TGTGTTTTTATAGAGAAGGATGCCACATGTTTATATTCTATTCTGAAGATTGGTCAATATTATTATTGAAAACATAC
 TAGTTTTAAAAATCTGTCCATTTATATAACACCTGGTCTATCTACATAAATTTGAATTACATAAATATAAACTAACT
 TCCCCTCTTCTCCAGTGTATAGCTTGAAGCAAGTGCATGTGAAATAAATTAAGCCTTGTGTTGTTTTTTTCATC
 ATGTGAGTACAAGACTTTTCAATAAAAAATGAATTACTTTTGAACATATTTGTTTGGACAACAAACAGAGAAAAGAT
 CTATTTGATTGATAGTGGACAGAATTTTCAATTAAGTTCAACAGCAGAAAATACCACAATGTCATCATTACCTTCGTG
 TATCAAAGAAAACAGAAAATTAGATGTGATGAACCTACACAAATGTTCACTATGCATACTTTACCCATTAATAAC
 ATTATCAAGAATCATGTCAGCATGACATTTCTAATATAGCAGCTTTTACAAAAACATGTAATCTAATCTAGGGATGCTG
 TTGCTCTTTTAAATCAGCTTCAAACATATTCTGGGTTGATTTTCTCATTCTTTTTTGTATCCACATTGTTTATTCA
 CATAATGATTATATTTAACTGAAGATAACAGCATTATCAAAGTGAAGACAAAATAGATGTTTAAATAGGAAAGTGAG
 TATCGAATCATCTTTTTTCTACCAAAAACATCTATAATATGAAGTATTTGGTTAATTTTTTCAATAATTTAAA

[0408]

AGTGTACAAC TTGCCGATTTTTTTGTACTTTCTACTTTTCATGTCTCGCATATATCTCTTTAATATCTAAGTATTTG
AGTCAGAAAAGAGCCAGTACCGAATAATGGGAATCTCACTGAAATGTGATAACAATCTGGGGCCTGGTCTGGGACC
TTTATCTGCAGGACAAC TTGGACAAATATTTAGACCCCAATTCCTCGTCTTTACCCTAGGAATAATAACACATTTT
TCTGACCTCATACTTCCAGTGGATCTCAAATGGAAACAATCATCTGATAGCACTTTATGAAGTATATGAAAGCAATAA
ATTATCACAATAAGATAAATGCAATTATCTTTGGCATAGTATTAGTGATGTCTTTATCTGTCTGACAAAAACAACA
TTTCTGTATGGTAACTGCCTTTCCCTGTTTTAAACAGAAGATCATGCCAGAAAAGATGAGTAGGTAGACTTAACCTT
TAAGCTTTCCCTGAATCTGGAATGTATTGCAGATGTCCAGACTGATCTTTGTTCTTTTTTTCCCTTACAAATTTCTTTT
CACATTGACAGTGTGATATTTCTTTAAATGTGCAATACATAGCTAACCTTATTTGTTTGTGTTTACTAATTAATAA
TCTAAACTGCTTAAAGGAGAAAAATTCAGTTTTAAAGTTTTATTGATTATACCCCTCTTCAATCCACATAGGATTAGG
GTAGTATGTAACAAAATTTCAAACATAAATGAAATATTGAGTTTTGTATTAAGGCCAAGGATGAGGAAAAAAAAG
TAAGTATATATGGAAAAAGAATGGTATTGAATGGGAGTTTTGATGGAGCATGTTGACATCATGATAATACCTATTAT
CTTTATATCTGAATGTGACAACAAAATAGAGCAATTTCCCTTATTTCCCTACAATACGCTGTCTTAATAAATTC
TAAGCTTTCCCTGATTTTCAGTAGTAATCTGTATTTTGCAAAAGGCAGCATGTTTATAAGATATCAAGTAAACTAAGTT
TATGGAACCTGTAACAGCATTTTTAACAAACATTTCTCCCTAGATAGTTCATGGTAGACATGAATTTATTCAAACTA
GTATGTAGAAAAATACCATTAACAAAAGCTCTGAAATATATTAGAGGAGCTGAATAATGTTACTTGAGAAAGAATA
AAATGTTATTTATGATTTTTGGTATCTTTACCCACTATATATGGCCATATCTCTGAAAAACTTTAGTAATATGTAC
TAATGCAAAATATGGTAGTAAATATGTCTACAGGTGCTGATACCATAGTAGATAAAGTATGATAACTTTATTTTAAA
ATATCATATTTAAATAATTAATATACAGTACTGGGAAAGACTATTTTATCTATTCTCTCACTTGAATAAAAAAAT
CCAGAAAAAAATACCTTGTTTTGGTAAGATTATATCAATTTATTTCCCAAATGGGTAGAGGTTATTTTTTTCTGTAT
CATAAACGTATGTCTCTTCAATTATAAAAAATCCACTAAAAGTGATAGAAGAAAACCAAAGAATAAAATGTAACAATG
ATGCCATTTTCCAAAAATCACCTTCGACATTTTTCTGGATATTGATACAGTCTAAATCTCTTTTCGGAAGACTCCCT
CCTGTGTAGGTTCCCAACTACTCTGCAATCTTATTTCTCTGTGTTCTGTGTTCTGTAGAAAGGAGACCCATTGTCCAC
CATGTCAAATAACACAAAATGGTGCACGTATAAGATCATATTGTCTCTGTCCATTATTTGCCAGAGGACCTCAAACCTT
TTCAGGTGGTGGGCAACTGGATGTCTGTCTCTTGTACAACAGAACACAATTCATTTTATATGGTTATTTCA
TTTTAAGAAAAATTTAACTTTTCAATTAGCTGGAAAAAAAAGAGTGGTTTTTAAAGTTGTTTAGAAATGTAAATTCAA
TTTTCATACTGCAAAAGAGATTCAACTGCAACACAGGCACACATGTCTGGTGAAGAACGAGTTGTCATACAAACC
CAAATTAGCTGCCTCCAGTTGTCTTTGTTAAACAAGTGTGTTGTTGCTCCTGTTCCATCATTAGAAATGCTCTTT
AGCAGGAATTGATGGACACAGTCGAGTGACCTTCTCTGTCTTTAAAAATCGAGATGACATTTGCCCATCTGCAG
TGTTAACATAGTTCCCTCAAAGACCACTGACAGTGGGGTAGGACTGTATTGCGCAAGTTCTCTCATTTCCCTAGAATA
TAATTTGGTCCAGGCCAGAGATTTAGCTCATTAGAGCAGCAAGGTGCTCTTTTAAATTTCCCTCACCTATTTGG
GCTTCATTTCCCTTATACGGTTATGCCTTTCCAGTCTGATGAACATTTCTCCTTGACAGAGCAGACAAGCAAAGGA
GCTGCACACTGCTGCTTTCTGTGTCGCTCTATCCCTAACCTTCTCCCTTCTGCCCAATCAGTGAACCTTCGCTTT
TCTGGTTCTTCTTCCCTCAAATGGAAGTAAAAAGGCCCTGAATGTTGTCTTTACCATTATCAGAGCCTCAATTCAT
TCCAAGCTCAGCTTTTCTCTCACTGTTATACAGTCTATATTGTTCTTCTAATATTTGCCCTCAGTTCTCTGTCCCT
CGTTTCTCCCATGTTTCATACTCTATTAGAATCTGAGCACCTTTGAGGTTGTCATACAGTGGCAGACACATCTTTGTT
TTATACTACTGGGATGATTTGCCATTATATTGTCAAATTTTTATTCTAAAGAGCTTTTACAGGCTTTCTTGAGCCA
TTTTCTCTGAAATTCAGATCGTTGAATCTCTACGCTTTTTCTTCTTAATCTAATAAACATACACCCCAACATAC
ACACGTGTGTTTCCCTGAAAGACAGATGCCACTTGACTCGTCTTATAGATTGTCTAAATTTGATCATTGTGTGTGGGGAT
AAAAGGGTGAATTTGATAATATCCCTGATGGTTCCAGAACTGTCTCCTGTATAACCTGATTAGTCTTCTGAACTCT
TTTTAAATCTGTCTGCAAAATGACTGAGGTTTGGCAATCAGCCTATTTCAAGTTAGTTGTTTTCTTGCAATAAGAGGGT
CCATATGTACTGTGTGAAGTAAGAGAGAGAAAGTACTTAGATTTGTGGATGCCCTGATTGTTAGCATGGCTAAGGT
ATTGTGTAAAGTAGGAGAGCAGTTAAAAATGATATGTTTTTATTCTTAATTGAGGTAAAAATTTATATAAGATGA
AACAGACTTATTTGGGAGAGGAGGAAGAGTTTGTCTTACATAACATTTCAACCTGTCAATTTAGTTGAGAACTTC
AATCTGTCAAGATACTTTGTATAATATTCAGATTTGCCATCTAATATATTTTCCAGCTTTCTTACTGGGTGTGAC
AGTAACTTATACTGTGGCAGGTGTATAAGTTAGTAAAGATATTAATGCTCAATCTGTTAACTTTGTGAAGTGGTC
CCACTGATAAAGTGACACCTCAATAAAAAATAAAATTTCCATTACCTCAGAAAGCTTTTTTCATGCTACCTTCCAGTCA
ATTCCAGCCCAATAGGCACCTATTTCTGTATATATACCATAGATTAGTTTTGTCTTTTTAAAAATTTGTAT
AAATGAAATCATACAAAATGTACTATTTTGTATCAGCTACTTTTGTAGATTCACTCCATGTAAAGTGTATCAGCTGT
TCATTTCTTTATTGATGATTAATATTTCTATTGTATAGATATACCACAATTTATTTATCTATTCTCTTTTGTAGGAC
ATTCAGGTGGTTTTTCAGTTTTTGGCTGTTATGAATAAGATGTGTGGACATTTGTGTACAAGCCATTTGTGAGCATA
TGTTTTCAATTTAGTTTGTAGTAACTCTGTAGAAGTGAATGGCTGGGTGAAATGTTTAAATTTATGAGATATTGTCAA
ACAGCACCTAAACAGTTTTCTAAAGTGGTTGTGCCATTTGCAATGCCACCAGTGATGATGGAGAGTTCCAGTTACT
CTACATCTTTGTCAATATTTGGTCTTTGTGAGTCAATTTAATTTTGTCTATCTTACAGAATATGTAGGTATATTGTTG
TGGTTTTAACTTATATCCCTCTGATTACTAGCACTATTAAGCATCTTTTCATGGATTTATTGGACATTCATATAGAT
TATGTGTGTTGAAGATTATTACCTTTATGATTATTGGGTGAAAAAGTATCATTTTGAGGTCAATTCATATAACTTGA
AGACTGGGAATGACAGACATTTTCCCTGTTTTGTTTTCTTTTCTTTTACTTTTACTGAAGAGTCTACTAGAATGCAGT
GTTGTGCTGCTGAGCAGCAGGGCATTAGCTTTGTAAAGCTCTGTTCCTGGCAACCCACCCTAATATGAAGTGCA
GAACATTTGAATTTGCTTTGACCAGCTTCAGCATCAGCACTATTTTTTTTTTTTGTAGACCCCTAGTAGGTTATTA
AAAGTACAGAAAATAGAATTTAATCATGCTTTTTTACCAAATGTGCTATGCTCTTAGAGATCTTTTCAACGTGCATAAA
AATCTGACGTTTTACCACATAACCAGTAAAAGAACTCAGTCACTATTAGCCATTTAGTAAAAGAACAAATTA
CTGATGACATAGTGGAGACCTCAAAGGTAAAAGAGACAATGTCCCTGAAATAAAGACAATCAATAAATTTTCAATCA
AAATAATGAAATTTAGGCTGGGCATGGTGGCTCATGCCTATGATCTTAGCACTTTGGAAGGCTAAGGTGGGAGGATT
GTTTGTAGGCCAGGAGTTCAAGACCAGCTCAGCAAAAAGTGTAGACCCTGTCTCCACAAAAAATTTTAAAAATTTAT
CTGGGTGTGGTGGTATGCACCGGTGGTCTCAGCTACTCAAGAGGCTGAGGTGGAGGATCACCCAGAGCTCAGGGGTTG

[0409]

GAGACTACAGTGAGCTATGATTGTACCCTGCACTCAAACCTGTCATGACAGAATGAGTCCTTGTCTCTAATAATAAC
AAAATTTAATTTTTATAGACTGTGAAAAACCATTATGTAGATACAGTTCAAGTACAGTATGATTTTATAGGATAGAT
AACTTTTGCTTGAAAAATGATTCCCAATTTATAGGATAGATAACTTTTGCTTGAAAAATGATTACAAATAGAGTTAG
TATTTGGGGCACACCTTTATCCATTTAACAAACATGTTTTGAGCACTGCCAGGTAGCAACACGTTACTAGGCACTAG
AGTGAGAAAAAGATTACAGTTCCCTGCTCTCATGGATCTCATGGTCTAGTCAACTGGAATGAAAGGATTACATAAGTAG
AGGTAAGACACACATGATGGAGGATGGAGAATAGTCAAAGGCTGGAGAATGACCAGGACGTCCTGTGAGTTGTC
ATAAGAAACAGTTTTAGGAGTGAAGTGGATGTTGGCTTGAAAAATTTCCCTTGAGGTTTCAGTCAAATGAAAAG
GAGGTTCTGAATGTTATGTACGCTATTTGGGCTTCAACAGGCAGGCACTGAGTATTCAGTATAAAATTTTTGAGCAGG
GAATCCACCAGAAGAACTATGCATCTGGAGGATTAATCTGGAAAAGATTGTGTAGAATGTTATGCAGTGAAGAGTCT
GAGATGAAACAGTTAGGAGGGTGTATTAATAACATAGGTGAAGTGAATGAATAACCAGGCTGGAGGAAAAAGCAATA
ACGATGGAATCAACCGGCAAGAAGTATAACAATTAGGATCAGTAAAAATAGAATTTGGATTGGAGGAATGAAAAAAA
AAGGGACAAAACAAAGTTGAACCTGCTGGTATCCACTGGAATAACAGATGTCATTCAAATAAATAATGTAATGAA
TATAAGAAACAGTTTTAGGAGTGAAGTGGATGTTGGCTTGAAAAATTTCCCTTGAGGTTTCAGTCAAATGAAAAG
GTCCTGAAATGCTACGTGGTAGCCTAAGAAGGAAGCGTTCCTAGAGAGAAAAAAATAGAAAAGATTTACATTTGAT
AATTTAATCTTTTCCCTTCATACAAGCTAAATTTGATAAGAAAAGTAAAACCTATAGTTTTCCACTCTTTTACAATA
TCCCTAACCTTTTAGATATTCACATGAATAATTGAGAAAAATCTAACAGATGACTTGCTTATGTCATTTGCTGCTT
TATCCTTAGGTTCCCTGCTGCTTATATATTGTTCAATAAAAATACAGATCATTGATATTGTACAATGTACTGATAATGG
GGAGTGAATCCATGCTTGTGCATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGATTGTCAGAGGGCGTCCAGTCAACAAGAGAG
GCACAATTTGTTTTATCATCACCTCTCTCATCTAATTCATGAAGGAGAGTAGTATTACCATACAACAGATAATGA
GTTGGAAAAACAAGAAACCTAACCTCAGAACTTAAGGCTTGGGGAAAAATAAAAGAGTAATTTGTGTTAATGCCTGT
ATAACTTGGAAGAGGACATATAAGGCTTAGTGATGCCCAACATGTGCTTAGATGTGGATTGTTAGTTGATGTCTT
GGGGTCTGTAATCTAAGCTAAATGCTCAAAATCAATTAATTGATGTTAGACACAGAGATCTGCTTTGATCCCTCT
TTATCGTATTTCTAGGCCTTCCCATTCTCAAGAGCCTGAGAAACGACAGCTTTCCCTTAATAACTTGTTATTTGTTG
AGGAGTGAACCTTTGATAAAAACACAATTTTTTAAATGTCTCTTTTCACTTAGGCTGTTGTATGTAATTTCAA
AAAGTTACTTTTGACCCTTTCCAGAATGAGAAAAGCAATCAAGAAGATTATAATACTTGCTTAGTTTCTGCTCAAT
TTATCAACAAATATTTCTTAAGCAATTTAAGCTGAGCAGTGTCTAGCGCTGTACTTGGTGATATAGGAAATGGGG
AAAAGACTGTCTTTAAGGCTTTATAATAGTAATTACCTCAACTGTCTGTTTCTTTCCCTTACCATTTCCGCAAT
TCATTGATCTATCTTGTCTCAAAGCAATCGCCATAGTTATATTGTAACACAGCATTTCCTAGGGTGTCCCAATTA
GTTGAGAGTGTGACAAAGAAATACAAGCTTATTTATCATTGTAATAACTTGAGACACCTAGTAGTTACCCTAAATTA
AATATTTGTTGGAGTCAGTCACACTAAAGAGAACACTTACTGCATGAACAATTTACCTACATTAGACAGCATTAA
AGACTATGCCACAGCAAGGCCCATGGAAATCTTGTGAACACAGAATAGAAGTGTATTAAGGAACAAGCTTAATTTCT
GTTCTCTTAAAGCACAACTTTCTCAAAACATATTTGAAATCACCTTTGACCATTTTTTTTAACTAATAGGTGGG
TGGGAGTTAGGGTAGGAAAACACAAGCAGCTTCATCAAAACGATATCTATTTTCTTCAAATTTGTGGGGAATCATA
CGGCCTCTCAATTTTCTACATTATGCTAATTATGATATTAATCTCTCTGCCAGCAATGAAAATAATACATATTAGA
TGTAGCAAAATGTCAATAATGACAAAATTAGTCAATCAGAGTACTCAGGGATTTCCAAAATATGTTGGATTATGA
TTGCTAGCTTTGAGTTTGGCCAGAATCGTTTCAATAAAAATAAGGGACTCAAACATTTGGAGCAAAAACACATC
ATAAATTTTAGACATAGCTCTGCCAATAATGCTCTCAGTTATATTTTTCAGTCCATAATTTCCCTCTGAGTTCCAGAC
CAGTATCTTCAACTGTCTGATTGATACTCTCTCCTTCAATTTCTGTCTCCAATGCATTAAGTCTGTGATTTACTTT
CCAAATGCCACTTGGTTCCATGCCTTCTCTCATTCTGCCACTGACTCCTCCTCAATCCAAGCGACCATCTTCC
TCACTTAACTACCATGATATCTCCTGCTTGGTCTCCTTACTTCTATTTCCCGGCTCCTCCAATCCATTATCCTCC
AGCAGAGAATGATGACTAGCACCTTCCACAGTGTCTGGCTAATAGGAGGTATCCAATCAATAATGACTTACAGAGT
GAAAATATAGGCAATGGCAAATACCAGTAGAGAACTACAGGGTTTTAGAACCAATGACATTAGACTTCCATCAAT
ATTTACAGTGTATAATCAAGTTGACTTGCACATTGCTTATTTTTGAAAAACAATTTTGGTGGCTTTTTCTATATGC
ACACATACATATTGTATCACCTCTACCCGCCAAATGGCTTTTGAAGAAGTATTTATGTGGCTCCAAATGATAATA
CCTCTAGAGAGAAGAGAAATAGAAAATTTAAATGACCTATGCTTCTTTTCCGAATATCACGCTCTGAGACAGTGT
TTTTGAGTTACGTGCAATATGTTCCACGATGAAACATTTAATGTGTTTCCAGGGCATGCTAGTAAATCATGTAGAAAGA
ATTTTATGCTGAAGTCACATGTTCTATAACCAGGATCACTTAATAAGAAAACAAGTACAGCTGTGGACAAGATGCC
TTTTTATCAGGGAAAGGCCAATTTGTTTTCTTTGCAATCTAAGTAAATGGAGAGAAAAACACAGCCCTTAAATGTT
TTCTATTTGCTCTGAAGTTCTCATGAATGAGTTAGAAGGCGAGAAGGATTAATAAATCCTTGAACGTAGAGAGAGC
TAACATTTATTTTAGCAAACTAAAACCTATTTCGCTTTGCAAAGTCTGTCTGTACTTTGTAACAACAGTTTTCTTT
AAAACAAGAGCCACCAATTCAAATGCCTTTACAGAATGATTGAATGCTTTTCATGCCCCACCTAAGGCATTCAAATC
ATTAATCAAACAAGTTCTAACGCCAAAACATGCTGGGACCAGATTTAAATGTAGCCCTCAGTTTCCAGAGGGCAA
AACTTAAACATATTTATATTTTCCCTCACTTTAGGTAACACTGTATTGAATCTCTGCTTGAATTTGAGGAGCACGTGA
TTTTTCTTTTTGGCCAGGGCAGCATTTCTTGGAGAGAAAAGAAAAACAACCCAAGATACCCCTTACAAAACATGTA
GTACTTAAAGCTCTTTATGATGAATTAATTTTGGTATAACACATTAATAGCAGTGATAATAACAAATCTATATATA
TATATAATGATATGAATAAGATAAATACATCAAAAGGAAATTTTCAATACAATTTGATATTAGGTAAATGTCCCAT
AAAATAAATGCTACTGTACATAATTTCTTCCAGTTCATTGGCAGGATGTTTGTCTTGGAAAATAAACAGTCTATT
TCTAGTTTTAGAAGGAATTTCTATTATCTTTTATAGCAACCTTATCAGGAGCAGATGGGAAATGTACCAAGAGC
ATATCTACTATTATACCTCACAGGAAAAAGAGAGTATAAATGAAATCTAACAAAGGCTGCTCCTGACTCTAGTTCC
TGTAACAAATGAACACACACACTTTGATGGTTTCAGCATTGTTATGTAAGGTACAATAAATGTTTACTGAAATG
AAAAAAAAGATAACAGAGGAAAGAGGCTAAAAAGGTGCATTTTATTTCTGATCGTTTATTGTAAGACTGC
TCCTTTTTAAATAATCAAATTTTATTTATATACAGAGGTTACATGTACAGGCTGTGCACAGGGGAATAGCGCATG
ATGCTGAGGTTTGGGGTACAGATCTCATCCCAACAGTGAGCATAGTACCTACCTGATGAGTAGTTTTTCAACCA
ATGCGCACCTCCCTCCTTCCACATCTACTAGTCCGGGTATCTGTTGTTCCGATATTTACGTCCATATATGCTCT

ATGTTTAGCTCCCACTTATAAGTGAGAACATATAGTGTGGTTTTCTGTTCCGCTTAATTTGCTTATGATTAT
 GGCCTCCAACATGCATCCGTGCTTCCGCAAAGGACATGATTTTCATTTTATGACTATGTAGTATTTTCATGGTGTA
 TATGTACCACATTTTCTTTATCCAATCTACCATTGTTTCCAACTAGATGGATTCCATGTCTTTGCTATTGTGAATA
 GCACAAGACAGGACCTTTTATTTGACTGAGTTCCCTGCAAATTAATAAAAGATCTGGAGGTCCTTAGTTAAAA
 GTTGAATCTGTAGTGCCGTTCAAATTTAGAGATGTATTTCTGTTCAAGAGAAGAAAGCCCTCATTGCGTCATGCTT
 AATATTCAGCTGTAAAGTCCAAAACATATGAGAATGACACAAATGGAAACATTTATAAAATACCTATACAAAGGAGG
 GGCCTTAGTTCCCTTAGGCCTCTTAAAAGTCCCTAGAAAAGAGGGTACTTTTATGCTAACTATTAAGATGAGTAA
 CGAATTTGTCCTATACAACTTAACAGTATCGTCAAGGAAGTAGAAAAGTTACTCAGTTTTACTGGGCATTGGAGCTAA
 GCTTGAAGTGTAGGAGGAGAAGCGGCAGGAGACGGAGCCGAGAAGGCAGTGGGGAGAAGAGGAGGATGGTCTTTCC
 ATGCTCCCTGTTGACTAACATGTTTGGATATTATCTTATACTTCATATATGGACTGGATTCTTGTCTTCTCATT
 TGAGCTCTCCTTGACCTTGATTCTTACCTCCTATAACTTTTCTTTTACTCAAAAAAGGCCATTTATTTCA
 GCCATTTTCACTGTTTTCTTATCCTTCTAGTTGCTTTTCTATACTATTTTCCACTCTTTTTTTTCTATACTA
 TTTTGCCCTTCTCTCCATTTTCTAACTGTAGATTTCCTCAATTTTAGCCATCTTCAATTTGTCTGACTATCCCT
 AGGTGCTCCACAAGGTTATCAGACCTTCCACCAAGACGGAATCCCTCAGTCTATGGACAGGCTAAGTTGAATGGGT
 CCTGGTGTGTGCTTAGCATATGCCTTGAGTATTTGTGCATTTATTTGCTTCTTTACAAAAATCCATCATCCGATA
 GAAGTTGAAAGAACTTGTCTGAAGCACATTAATACTCTGAAAACAGTATTGGCTATATTTTCTAATAATTAGCATG
 ACTGGTAACTTGTCTTATTTATCATTGAAAAAGTATCAGAACTGTATATCAAACCTCCTGAATTTTGGCACTGA
 CGAAGAGACACAATGAGAATGACCTTAGGATAAAAAACAAGATAAAGCACCATATTTGTAGGAAATTCACCATAA
 AAGTCTGTTTCCAACTCTCCAAATTTTCAATTTATACATCTTTCTCTTGACCAACTCAGTAACTCGGTTAATGA
 TTTACCTGTCTCAAAAATAATTCATGAACAAAATTAACAAGTAAATCTCAGTATTGGATTCTTGAAACATCTCCTTGT
 CAATGAAGTTTCTTTTCTTCCCTCTATTTCCCTGTATTTATCTTTTCTTCCAGTTGCATTTTATCTCTTCTGTTT
 TTTTATCTGTCTCCCTAGTTTGTGATTTTTTGCCAAATTTTTATTTCTACATAAATTCATCCAATCTGTCTATTGAC
 AATTTCTATAACTGCTTCTTAGCTTATTTCTTTTCTTCAATTTGTACATTTCTATTTTCTATCTATTGTGTTTTTAT
 GCAGTTTTGGAAGTTTTACAAATAGACTTTTTAAAAATGTACGTAATGTTTTCATAGAAAAGGTTAGTGTCTTT
 TTTCTATATCTTCCCTGTATAAAAAATAAAATGTAGCAGTTCTTTCTTTGCTATGTTTCTCTTCCCTTCCCT
 AATTTGACCAGACTTGAAGGACTTAGATATGTAACAGTGTATTTTCTATAATTTAGGAACAGCTTTTGACTTAAAA
 AGCAGAAGAGAAGTTGAAAATAATATAGTAATTTACATGTCTTCTGCTTCCCACTCTCTGCACATGTTTGTAA
 CCTCCCTTTCTTTTTTAGTGTATCTTTTCATATACCTTTGTCCCGAGAAATCTGATTTCAGTAGACTTAGAATGG
 AATTTGCGCTTTTATATTTTGAAGAGTCCCCACGGGAGTTAGATATGCACCTCTTATTAAGAATGAATGCTTAAT
 ATTGGAATCAAAACACAATAAGCTTTCTAACTATGATGAATAATCCAACAGATTAATTTATGATTTTCTTTTTGTCC
 AGAACCAAGACTAGATGTTAATTGCCAGAGAAATAGATAAAGAAATGCCATGACAGCAGTACATTAATATGATATCAA
 AGCTTGGAATTTTATTTGGTAATGAATAATTCAGTACTTAAAATATTTAGAAGCTATAGAATTAATAATTAATG
 TTGTTCACTGTGTGAATAAAGTTGATTGAGATTTTACATTTAATTTGTAAACCCAGTGTATCTTTTCCAGCTCAG
 AAAACCCACATACAAGCTACTACTTTCTGTTTTGATCCCTTATTTTTCTTTCTATGCTTTATCACTGAAAACCTCT
 CCTTGAGCAGGCCATGCACGTGAAATATTTCTCCTGGTTGCAAAACCTTCTCATACAAATGCAGTAGACTGTGTAAT
 GAGCTTCTTTTCAAAAATTAAAAAACCTGAAAGCCCTGATTTGGGATTCTATACAAATGAGATTTAGATCTAAC
 AATTTAAATATTGCTTCACTCTTAGCTGTTCAATTTCTATCTTATTTGGGAAACCGAAATAATAAAACCATTCG
 TGATTTCCACAATTAGGTTGTAAAAGTCAACGTTAGCCATCAGCCATGAAGCAAAAGTGCCAAGATCAAACTACAAAG
 CAAAGAGGCTGAGATAAAAATGCTGCAGCATTAGTTTATAGCATTATAAGCAGCAATAAGAATTCCTTGATTGCTTA
 ACAAGACTCAAAAGGCATTTACTCCATTACCTTACAACCTCAAAGAGGATTCCTGGACCAGCAGTATTGGCATTTT
 TTTGAAGTTTGTAGGAAATGCAGAAATTTGGTGCCTCCACGGACCTAATGCAGCAGAACTTGCAAGTTAGTAAAGATC
 TCCAGGAGATTTGTATGCGCATTAAAGTCTAGGAAGCACCCTGATGGTATACATCTGATGTGTGCCCATGCTATTT
 TAAAAGTATGAAGTAAATAGTTGTAAGTATTGGACACTCTTGAAGGAACAAATAGAGCCATGCTTTTACTCTCTAA
 ATACCTCCCTGACATCTATGTTTTAGGCAAAATTTTTTCCATTTTCACTAGTCTGATGCTTGCACGATGCAGTT
 TATTTCAAAACAATGGTATTCTCATGTAATAGTTTATGTTGCCTTAATAATTTACGTTGCCTCAAGTTCTCTGCC
 AGGCCCAATATACACCGAGGGCTGACTCCTCCCTAACGCTGCTCTCATAAGTGGCATAGAGCCAGTTTTAT
 GCTCTGGTACATCATGGAGATTGCACACCACAGGCTTTAACTTCTGCCGACTCTCACTGCCTTAACCTCCAT
 ATCCCTAAGTTCTACGATTCTTTAAATTTCAAATTTGACCCAGAAGTCTCCTCCGCTCATCTTTTCACTGAGATCAT
 CCCTCTCTGCGCTACCATTGTTGATCACCTTGCTTTTTTTTTATCCTACTGTATGATGATAAAAATTAACATCACT
 TGCAACTGTGCTTATTTTTCACTAGATTATGTACTGCCTAAGACCTAGAAAATTTGTGCTTATTTATTTGAATCT
 CTAGGAGGATCAGTAATGGGTATTAATACTAATGACTCCATGGTATGATGAGCCTGAACCTTCTCCCTTCTTTCT
 TTCTACCTCTCTCCTTTCTCCCTTCTTTTCTTCTCCATTCTTCTCTCTTCTCCTCCCTCCGCTTCTTCCCACTT
 CCCTTATTCATAGATTCATGCGTTCACTCAGCAATGCTTACTGAAACCTTCCATGCATCAGACATTTGACTAAACA
 ATAGGAACTATCATGAATAAGACACAATATCTGACCTCAAAGAATTTATGATATAAAAGTAAATGGCATAAACCGTG
 ATTACTTTGCAACCAACCTAATATATAGACACAGTTTGTATGACTGGTGTCTTATTACTAAGCAATGACTGTCTAC
 ATGCAACGCTGATCTGAACAGGTGGTAAAGAGTGAAGTGAAGCAATGGAGCAAAGCCAAGTATGCAAGGAAATA
 TCACATGTTTACTAGACACATCTCATGGGCATTCAAGAGAGTATGGCCAGGACAGCTTGTGAATAGTTTCACTA
 GTGCATAGTTTTATATTCAATTGTGAGGCACCGTGTACCGGTTTGTGATTTACAGAGTATTTAATTGCTAACTGT
 ATGCTACCAAAATTTCCAGTATTCGAAAATAATTTTGTGTAATGTAGAAAAGAAAAAGCCAAGAAATGTATGTG
 AAACGAGAGTCTAAGGGAGCTTTACCTCAGTCTCAGAAAACATGCATTCTTCTTCTTCAATTTAGGAAGCATGACTGG
 GGTCTACTGTGCTGCTATTGTTGCAAGGAGTAGGAGAATACAAAAATATAGAGAATGATGAATCAGATCATCTATTA
 GGAGAGTTTTCTACATACGCACATTATTTCTGTGCTGACATAAGGATTTGAGTCACTCAGATTTAAATACGGTAGGT
 ACCTCAAGTTCTCAGATATTTTCAATTTTCTAAGGTTGCTATTTAGTTAATATGTTATTTTAAATGGCCTTACAAAT
 TCTAGATTATCTTTTTTAAAAGTTAAATAGAAGTAAATGGCAATTTTTATTTAATGGTAAAAGCATTTTTGTGTTT

[0410]

[0411] TGTGIGTACTTGGTTGTAATATTCTCCTTTTCAATTGAGCTATTTTTCTGATACTTTACTCTTAAAAATTCATTTCAG
GAAAAAAGTAAACAATATTTAAGCTTGACAATCATAAAAAATGCTCTGGTGACTATAGATTATTTTAAAAATTTATTAC
TGTAGCTTAGGGATATCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGCAATTAATTCTCAGTTTTTTGTGGCTTCTAATGCAAAAT
ACATTGACGCAGACAGAAATTTGAAATGAATTTCTTCTAATATAGCAATTAATTTTATTAAAAATATCTCTAGAGTTT
TTTTTAAATACTGTGACTAACCTATGTTTGTCTTTTTTCACCTCTCGTATCCACGATCACTAAGAAACCCAAATACT
TTGTTTCATGTTTAAATTTTACAACATTTTCATAGACTATTAACATGGAACATCCTTGTGGGGACAAGAAATCGAATT
TGCTCTTGAAAAGGTTTCCAATAATTGATTTGTAGGACATTATAACATCCTCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAA
AAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGCTTTTCTGTCTTGTATCCTTTGGATAT
GGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTACATGGAGCTTTTGTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACATGCATGTGGT
AGCACACTGTTTAACTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAG
(SEQ ID NO: 277)

[0412] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列1 (NCBI参考序列: NG_012232.1的第1127752至1127796位核苷酸)。

[0413] TTAACTTCTTAAAGATCAGGTTCTGAAGGGTGATGGAAATTACTT (SEQ ID NO: 278)

[0414] 智人肌养蛋白 (DMD), 内含子44靶序列2 (NCBI参考序列: NG_012232.1的第1127752至1127796位核苷酸)

[0415] TGACAAGCTTACAAAAATAAAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGCTTTTCT
GTCTTGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTACATGGAGCTTTTGTATTTCTTTCTTTG
CCAGTACAACATGCATGTGGTAGCACACTGTTTAACTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTG
CCTTTTTGGTATCTTACAG (SEQ ID NO: 323)

[0416] 智人肌养蛋白 (DMD) 内含子44/外显子45连接处 (NCBI参考序列: NG_012232.1的1376066至1376125位核苷酸)

[0417] TTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAGGAATCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA (SEQ ID NO: 279)

[0418] 智人肌养蛋白 (DMD), 转录变体Dp427m, 外显子45 (NCBI参考序列: NM_004006.2的第6683至6858位核苷酸; NCBI参考序列: NG_012232.1的第1376096至1376271位核苷酸)。

[0419] GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATAATTTCAGCA
ATCCTCAAAAACAGATGCCAGTATTCTACAGGAAAAATTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGCTGCAAAC
AGCTGTACAGACAGAAAAAGAG (SEQ ID NO: 280)

[0420] 智人肌养蛋白 (DMD), 外显子45靶序列1 (NCBI参考序列: NG_012232.1的第1376096至1376145位核苷酸)。

[0421] GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAACATTGAA (SEQ ID NO: 281)

[0422] 在一些实施方案中, 可用于靶向DMD (例如, 用于外显子跳读) 的寡核苷酸靶向DMD序列 (例如, DMD前体mRNA) 中的剪接特征。在一些实施方案中, DMD序列中的剪接特征是DMD序列中的外显子剪接增强子 (ESE)、分支点、剪接供体位点或剪接受体位点。在一些实施方案中, ESE位于DMD序列 (例如, DMD前体mRNA) 的外显子44中。在一些实施方案中, 分支点位于DMD序列 (例如, DMD前体mRNA) 的内含子43或内含子44中。在一些实施方案中, 剪接供体位点跨越DMD序列 (例如, DMD前体mRNA) 的外显子43与内含子43的连接处、在内含子43中、跨越外显子44与内含子44的连接处或在内含子44中。在一些实施方案中, 剪接受体位点在DMD序列 (例如DMD前体mRNA) 的内含子43中、跨越内含子43与外显子44的连接处、在内含子44中, 或跨越内含子44与外显子45的连接处。在一些实施方案中, 可用于靶向DMD的寡核苷酸促进外显子44的跳读, 例如通过靶向DMD序列 (例如, DMD前体mRNA) 中的剪接特征 (例如ESE、分支点、剪接供体位点或剪接受体位点)。表9中提供了ESE、分支点、剪接供体位点和剪接受体位点的实例。

[0423] 在一些实施方案中, 可用于靶向DMD (例如, 用于外显子跳读) 的寡核苷酸靶向DMD序列中的外显子剪接增强子 (ESE)。在一些实施方案中, 可用于靶向DMD (例如, 用于外显子

跳读)的寡核苷酸靶向DMD外显子44中的ESE(例如,表9中列出的ESE)。

[0424] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的一个或更多个完整或部分ESE(例如,表9中列出的一个或更多个完整或部分ESE)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD外显子44的一个或更多个完整或部分ESE。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中所示的一个或更多个完整或部分ESE。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中任一者所示的ESE的至少4个(例如4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:306至316中任一者所示的ESE反义序列的至少4个(例如4、5、6、7或8个)连续核苷酸。

[0425] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD外显子44的一个或更多个ESE(例如2、3、4或更多个相邻ESE)的至少6个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中所示的一个或更多个ESE(例如2、3、4或更多个相邻ESE)的至少6个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:306至316中所示的一个或更多个ESE反义序列(例如2、3、4或更多个相邻ESE的反义序列)的至少6个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)核苷酸。

[0426] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:286至296中任一者所示的ESE的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。

[0427] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的分支点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD内含子43或内含子44中的分支点(例如,表9中列出的分支点)。

[0428] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分分支点(例如,表9中列出的完整或部分分支点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD内含子43或内含子44的完整或部分分支点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的完整或部分分支点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含

SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的分支点的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:303、304和318至320中任一者所示的分支点反义序列的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0429] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:283、284和298至300中任一者所示的分支点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0430] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的剪接供体位点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向跨越外显子43与内含子43的连接处、在内含子43中、跨越外显子44与内含子44的连接处或内含子44中的剪接供体位点(例如,表9中列出的剪接供体位点)。

[0431] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分剪接供体位点(例如,表9中列出的完整或部分剪接供体位点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含跨越DMD的外显子43与内含子43连接处、在DMD的内含子43中、跨越DMD的外显子44与内含子44连接处或在DMD的内含子44中的完整或部分剪接供体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的完整或部分剪接供体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的剪接供体位点的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:302或317中所示的剪接供体位点反义序列的至少4个(例如4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0432] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的剪接供体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的剪接供体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的剪接供体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30

个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:282或297中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6或7个)连续核苷酸。

[0433] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向DMD序列中的剪接受体位点。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸靶向内含子43中、跨越内含子43与外显子44连接处、内含子44中或跨越内含子44与外显子45连接处的剪接受体位点(例如,表9中列出的剪接受体位点)。

[0434] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD转录物的完整或部分剪接受体位点(例如,表9中列出的完整或部分剪接受体位点)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含DMD的内含子43中、跨越DMD的内含子43与外显子44连接处、DMD的内含子44中或跨越DMD的内含子44与外显子45连接处的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的完整或部分剪接受体位点。在一些实施方案中,寡核苷酸包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的剪接受体位点的至少4个(例如4、5、6、7、8或9个)连续核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:305或321中所示的剪接受体位点反义序列的至少4个(例如4、5、6、7、8或9个)连续核苷酸。

[0435] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为18至35个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7、8或9个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至30(例如,20、25、30)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7、8或9个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读,例如用于跳读外显子44)的寡核苷酸的长度为20至25(即,20、21、22、23、24或25)个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的剪接受体位点的至少4个(例如,4、5、6、7或8个)连续核苷酸。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸的长度为30个核苷酸,并且包含靶序列之互补区,所述靶序列包含SEQ ID NO:285或301中所示的剪接受体位点的至少4个(例如4、5、6、7、8或9个)连续核苷酸。

[0436] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的外显子与内含子的连接处(例如,由SEQ ID NO:268、272、276和279提供的外显子/内含子连接处中的任一者)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的外显子和内含子连接处(例如,SEQ ID NO:268、272、276和279提供的外显子/内含子连接处中的任一者)的至少10个(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核苷酸互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:268、272、276和279中的任一者互补。

[0437] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:270、271、274、275、278、281和323中任一者提供的靶序列)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸

包含与DMD RNA靶序列(例如,由SEQ ID NO:270、271、274、275、278、281和323中任一者提供的靶序列)的至少10个(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多)连续核苷互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:270、271、274、275、278、281和323中的任一者互补。

[0438] 表9. 示例性靶序列基序

DMD中的位置	类型	SEQ ID NO:	基序序列 [†]	SEQ ID NO:	基序反义序列 [†]
跨越外显子43/内含子43连接处	剪接供体	282	GGGTAGG	302	CCTACCC
内含子43	分支点	283	TATTAAT	303	ATTAATA

[0439]

DMD中的位置	类型	SEQ ID NO:	基序序列 [†]	SEQ ID NO:	基序反义序列 [†]
内含子43	分支点	284	TCTTGAT	304	ATCAAGA
跨越内含子43/外显子44连接处	剪接受体	285	ACCTGCAGG	305	CCTGCAGGT
外显子44	ESE	286	TGACAGA	306	TCTGTCA
外显子44	ESE	287	CGGCGTT	307	AACGCCG
外显子44	ESE	288	TCAGTGG	308	CCACTGA
外显子44	ESE	289	GGCTAACA	309	TGTTAGCC
外显子44	ESE	290	ACAGAAG	310	CTTCTGT
外显子44	ESE	291	TCTCAGA	311	TCTGAGA
外显子44	ESE	292	CTCAGAA	312	TTCTGAG
外显子44	ESE	293	GACACAA	313	TTGTGTC
外显子44	ESE	294	AATTCCTG	314	CAGGAATT
外显子44	ESE	295	CTGAGAA	315	TTCTCAG
外显子44	ESE	296	GTATCTTA	316	TAAGATAC
跨越外显子44/内含子44连接处	剪接供体	297	AGGTAAG	317	CTTACCT
内含子44	分支点	298	CTGAC	318	GTCAG
内含子44	分支点	299	CTAAC	319	GTTAG
内含子44	分支点	300	CCCTGAC	320	GTCAGGG
跨越内含子44/外显子45连接处	剪接受体	301	TCTTACAGG	321	CCTGTAAGA

[0440] [†]表9中提供的序列中任一者的每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地被尿嘧啶碱基(U)替代。表9中列出的基序序列和反义序列包含T,但考虑了RNA和/或DNA中基序序列的结合。

[0441] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的任一种寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。

[0442] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有突变体DMD等位基因(例如在人DMD的外显子1至79中的任一者中具有至少一个突变的DMD等位基因,所述突变导致移码和不正确的RNA剪接/加工)的互补区。

[0443] 在一些实施方案中,任一种寡核苷酸可以是盐形式,例如作为钠盐、钾盐或镁盐。

[0444] 在一些实施方案中,本文中所述的任一种寡核苷酸的5'或3'核苷(例如,末端核

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

[0445] 在一些实施方案中, 本文中所述寡核苷酸中任一种的5' 或3' 核苷与式-NH₂-(CH₂)_n-化合物缀合, 其中n为1至12的整数。在一些实施方案中, n是6、7、8、9、10、11或12。在一些实施方案中, 式NH₂-(CH₂)_n-化合物与寡核苷酸的5' 或3' 核苷之间存在磷酸二酯键联。在一些实施方案中, 式-NH₂-(CH₂)₆-化合物通过6-氨基-1-己醇(NH₂-(CH₂)₆-OH) 与寡核苷酸的5' 磷酸之间的反应与寡核苷酸缀合。

[0446] 在一些实施方案中, 寡核苷酸例如通过胺基与靶向剂, 例如肌肉靶向剂(例如抗TfR1抗体) 缀合。

[0447] a. 寡核苷酸大小/序列

[0448] 寡核苷酸可具有多种不同的长度, 例如, 取决于格式。在一些实施方案中, 寡核苷酸的长度为7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、75或更多个核苷酸。在一些实施方案中, 寡核苷酸的长度为8至50个核苷酸、长度为8至40个核苷酸、长度为8至30个核苷酸、长度为10至15个核苷酸、长度为10至20个核苷酸、长度为15至25个核苷酸、长度为21至23个核苷酸、长度为20至25个核苷酸等。

[0449] 在一些实施方案中, 用于本公开内容目的寡核苷酸的核酸序列在与靶核酸特异性杂交时与靶核酸“互补”。在一些实施方案中, 与靶核酸(例如mRNA或前体mRNA分子) 杂交的寡核苷酸导致靶标的活性或表达的调节(例如, mRNA翻译降低、前体mRNA剪接改变、外显子跳读、靶mRNA降解等)。在一些实施方案中, 寡核苷酸的核酸序列与其靶核酸具有足够程度的互补性, 使得其在需要避免非特异性结合的条件下, 例如在生理条件下, 不与非靶序列杂交。因此, 在一些实施方案中, 寡核苷酸可与靶核酸的连续核苷酸至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%互补。在一些实施方案中, 互补核苷酸序列不需要与其靶标100%互补来与靶核酸可特异性地杂交或对靶核酸具有特异性。在某些实施方案中, 寡核苷酸包含一个或更多个相对于靶核酸错配的核碱基。在某些实施方案中, 与靶标相关的活性因这样的错配而降低, 但与非靶标相关的活性降低的量更大(即, 对靶核酸的选择性提高并且脱靶效应降低)。

[0450] 在一些实施方案中, 寡核苷酸包含靶核酸之互补区, 所述互补区的长度为8至15、8至30、8至40或10至50、或5至50、15至20、20至25或5至40个核苷酸。在一些实施方案中, 寡核苷酸与靶核酸的互补区的长度为5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、

23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个核苷酸。在一些实施方案中,互补区与靶核酸的至少8个连续核苷酸互补。在一些实施方案中,与靶核酸的连续核苷酸部分相比,寡核苷酸可包含1、2或3个碱基错配。在一些实施方案中,寡核苷酸在15个碱基上可具有至多3个错配,或在10个碱基上具有至多2个错配。

[0451] 在一些实施方案中,寡核苷酸与本文中所述的任一种寡核苷酸(例如,表8中列出的寡核苷酸)的靶序列互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,寡核苷酸与SEQ ID NO:196至267提供的任一种寡核苷酸的靶序列互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,这样的靶序列与表8中列出的寡核苷酸100%互补。在一些实施方案中,这样的靶序列与SEQ ID NO:196至267提供的寡核苷酸100%互补。在一些实施方案中,寡核苷酸与本文中提供的靶序列(例如表8中列出的靶序列)互补(例如至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。在一些实施方案中,寡核苷酸与SEQ ID NO:160至195中的任一者互补(例如,至少85%、至少90%、至少95%或100%互补)。

[0452] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA的靶序列(例如,由SEQ ID NO:160至195中任一者提供的靶序列)互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含与DMD RNA靶序列(例如,由SEQ ID NO:160至195中任一者提供的靶序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核苷酸互补的区域。在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸与SEQ ID NO:160至195中的任一者互补。

[0453] 在一些实施方案中,可用于靶向DMD(例如,用于外显子跳读)的寡核苷酸包含含有本文中提供的DMD靶序列(例如,表8中列出的反义序列)的至少8个(例如,8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核碱基的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含含有SEQ ID NO:196至267中任一者的至少8个(例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多个)连续核碱基的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列。

[0454] 在一些实施方案中,应理解在C5位处核碱基尿嘧啶的甲基化形成胸腺嘧啶。因此,在一些实施方案中,具有C5甲基化尿嘧啶(或5-甲基-尿嘧啶)的核苷酸或核苷可以等同地鉴定为胸腺嘧啶核苷酸或核苷。

[0455] 在一些实施方案中,本文中提供的任一种寡核苷酸(例如,表8中列出的寡核苷酸)中的任意一个或更多个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地为尿嘧啶碱基(U),和/或本文中提供的寡核苷酸中的任意一个或更多个U可独立且任选地为T。在一些实施方案中,由SEQ ID NO:232至267提供的任一种寡核苷酸中或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的寡核苷酸中的任意一个或更多个胸腺嘧啶碱基(T)可任选地为尿嘧啶碱基(U),和/或寡核苷酸中的任意一个或更多个U可任选地为T。在一些实施方案中,由SEQ ID NO:196至231提供的任一种寡核苷酸中或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的寡核苷酸中的任意一个或更多个尿嘧啶碱基(U)可任选地为胸腺嘧啶碱基(T),和/或寡核苷酸中的任意一个或更多个T可任选地为U。

[0456] b.寡核苷酸修饰:

[0457] 本文中所述的寡核苷酸可被修饰,例如,包含经修饰糖部分、经修饰核苷间键联、经修饰核苷酸或核苷和/或(例如,和)其组合。另外,在一些实施方案中,寡核苷酸可表现出以下特性中的一种或更多种:不介导选择性剪接;不是免疫刺激性的;具有核酸酶抗性;与未经修饰寡核苷酸相比具有提高的细胞摄取;对细胞或哺乳动物无毒;提高了在细胞中内部排出内体;使TLR刺激最小化;或避免模式识别受体。本文中所述的寡核苷酸的任何经修饰的化学组成(chemistry)或形式可彼此组合。例如,同一寡核苷酸内可包含一种、两种、三种、四种、五种或更多种不同类型的修饰。

[0458] 在一些实施方案中,可使用某些核苷酸或核苷修饰,所述核苷酸或核苷修饰使并入它们的寡核苷酸比天然寡脱氧核苷酸或寡核糖核苷酸分子对核酸酶消化更具抗性;这些经修饰寡核苷酸比未经修饰寡核苷酸完整存活更长的时间。经修饰寡核苷酸的一些具体实例包括含有经修饰的主链(backbone)的那些,例如经修饰核苷间键联,例如硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、甲基膦酸酯键联、短链烷基键联或环烷基糖间键联或短链杂原子键联或杂环糖间键联。因此,本公开内容的寡核苷酸可例如通过并入修饰例如核苷酸或核苷修饰而稳定化以抵抗溶核降解。

[0459] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度可以是多至50个或多至100个核苷酸,其中寡核苷酸的2至10、2至15、2至16、2至17、2至18、2至19、2至20、2至25、2至30、2至40、2至45或更多个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/核苷。寡核苷酸的长度可以是8至30个核苷酸,其中寡核苷酸的2至10、2至15、2至16、2至17、2至18、2至19、2至20、2至25、2至30个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/核苷。寡核苷酸的长度可以是8至15个核苷酸,其中寡核苷酸的2至4、2至5、2至6、2至7、2至8、2至9、2至10、2至11、2至12、2至13、2至14个核苷酸或核苷是经修饰核苷酸/核苷。任选地,寡核苷酸可具有除1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经修饰核苷酸/核苷之外的每个核苷酸或核苷。寡核苷酸修饰在本文中进一步描述。

[0460] c.经修饰核苷

[0461] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含在糖的2'位置处经修饰的至少一个核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个2'-经修饰核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷均是2'-经修饰核苷。

[0462] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含一个或更多个非双环2'-经修饰核苷,例如2'-脱氧、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-O-Me)、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙基氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙酰胺基(2'-O-NMA)修饰的核苷。

[0463] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含一个或更多个2'-4'双环核苷,其中核糖环包含连接环中的两个原子的桥联部分,例如,通过亚甲基(LNA)桥联、亚乙基(ENA)桥联或(S)-约束性乙基(cEt)桥联将2'-O原子与4'-C原子连接。LNA的一些实例描述于国际专利申请公开W0/2008/043753中,其于2008年4月17日公开,并且标题为“RNA Antagonist Compounds For The Modulation Of PCSK9”,其内容通过引用以其整体并入本文。ENA的一些实例在以下中提供:国际专利公开No.WO 2005/042777,其于2005年5月12日公开,并且标题为“APP/ENA Antisense”;Morita et al.,Nucleic Acid Res.,增刊1:241-242,2001;

Surono et al., Hum. Gene Ther., 15:749-757, 2004; Koizumi, Curr. Opin. Mol. Ther., 8:144-149, 2006 以及 Horie et al., Nucleic Acids Symp. Ser (Oxf), 49:171-172, 2005; 其公开内容通过引用以其整体并入本文。cEt 的一些实例在以下中提供: 美国专利 7,101,993、7,399,845 和 7,569,686, 其各自通过引用以其整体并入本文。

[0464] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含在以下美国专利或专利申请公开之一中公开的经修饰核苷: 美国专利 7,399,845, 其于 2008 年 7 月 15 日授权, 并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”; 美国专利 7,741,457, 其于 2010 年 6 月 22 日授权, 并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”; 美国专利 8,022,193, 其于 2011 年 9 月 20 日授权, 并且标题为“6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs”; 美国专利 7,569,686, 其于 2009 年 8 月 4 日授权, 并且标题为“Compounds And Methods For Synthesis Of Bicyclic Nucleic Acid Analogs”; 美国专利 7,335,765, 其于 2008 年 2 月 26 日授权, 并且标题为“Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues”; 美国专利 7,314,923, 其于 2008 年 1 月 1 日授权, 并且标题为“Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues”; 美国专利 7,816,333, 其于 2010 年 10 月 19 日授权, 并且标题为“Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same” 和美国公开号 2011/0009471, 现在为美国专利 8,957,201, 其于 2015 年 2 月 17 日授权, 并且标题为“Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same”, 其各自的全部内容出于所有目的通过引用并入本文。

[0465] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个经修饰核苷,其导致所述寡核苷酸与不具有至少一个经修饰核苷的寡核苷酸相比, T_m 提高 1°C、2°C、3°C、4°C 或 5°C。寡核苷酸可具有多个经修饰核苷,其导致所述寡核苷酸与不具有经修饰核苷的寡核苷酸相比, T_m 总体提高 2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C、10°C、15°C、20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C 或更高。

[0466] 寡核苷酸可包含不同种类的核苷的混合物。例如,寡核苷酸可包含 2'-脱氧核糖核苷或核糖核苷和 2'-氟修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含脱氧核糖核苷或核糖核苷和 2'-O-Me 修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含 2'-氟修饰核苷和 2'-O-Me 修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含 2'-4' 双环核苷和 2'-MOE、2'-氟或 2'-O-Me 修饰核苷的混合物。寡核苷酸可包含非双环 2'-经修饰核苷(例如, 2'-MOE、2'-氟或 2'-O-Me) 和 2'-4' 双环核苷(例如, LNA、ENA、cEt) 的混合物。

[0467] 寡核苷酸可包含不同种类的替代核苷。例如,寡核苷酸可包含替代的 2'-脱氧核糖核苷或核糖核苷和 2'-氟修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的脱氧核糖核苷或核糖核苷和 2'-O-Me 修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的 2'-氟修饰核苷和 2'-O-Me 修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的 2'-4' 双环核苷和 2'-MOE、2'-氟或 2'-O-Me 修饰核苷。寡核苷酸可包含替代的非双环 2'-经修饰核苷(例如, 2'-MOE、2'-氟或 2'-O-Me) 和 2'-4' 双环核苷(例如, LNA、ENA、cEt)。

[0468] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含 5'-乙烯基磷酸酯修饰、一个或更多个无碱基残基和/或一个或更多个倒置无碱基残基。

[0469] d. 核苷间键联/主链

[0470] 在一些实施方案中,寡核苷酸可包含硫代磷酸酯键联或其他经修饰核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含硫代磷酸酯核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸在

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

[0471] 可使用的含磷的键联包括但不限于:硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、甲基磷酸酯和包含3'亚烷基磷酸酯的其他烷基磷酸酯、以及手性磷酸酯、次磷酸酯、包含3'-氨基磷酰胺酯和氨基烷基磷酰胺酯的磷酰胺酯、硫羰基磷酰胺酯、硫羰基烷基磷酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯和具有正常3'-5'键联的硼烷磷酸酯、这些的2'-5'连接类似物、以及其中相邻的核苷单元对连接在3'-5'到5'-3'或2'-5'到5'-2'的具有相反极性的那些;参见美国专利no:3,687,808;4,469,863;4,476,301;5,023,243;5,177,196;5,188,897;5,264,423;5,276,019;5,278,302;5,286,717;5,321,131;5,399,676;5,405,939;5,453,496;5,455,233;5,466,677;5,476,925;5,519,126;5,536,821;5,541,306;5,550,111;5,563,253;5,571,799;5,587,361;和5,625,050。

[0472] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有杂原子主链,例如亚甲基(甲基亚氨基)或MMI主链;酰胺主链(参见De Mesmaeker et al. *Ace. Chem. Res.* 1995, 28:366-374);吗啉代主链(参见Summerton and Weller, 美国专利No. 5,034,506);或肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)主链(其中寡核苷酸的磷酸二酯主链被聚酰胺主链替换,核苷酸与聚酰胺主链的氮杂氮原子直接或间接结合,参见Nielsen et al., *Science* 1991, 254, 1497)。

[0473] e. 立体特异性寡核苷酸

[0474] 在一些实施方案中,寡核苷酸的核苷酸间磷原子是手性的,并且基于手性磷原子的构型调节寡核苷酸的特性。在一些实施方案中,可使用适当方法来以立体控制的方式合成P-手性寡核苷酸类似物(例如,如Oka N, Wada T, *Stereocontrolled synthesis of oligonucleotide analogs containing chiral internucleotidic phosphorus atoms. Chem Soc Rev.* 2011 Dec; 40(12):5829-43中所述)。在一些实施方案中,提供了含硫代磷酸酯的寡核苷酸,其包含通过基本上所有的Sp或基本上所有的Rp硫代磷酸酯糖间键联连接在一起的核苷单元。在一些实施方案中,具有基本上手性纯糖间键联的这样的硫代磷酸酯寡核苷酸通过酶或化学合成制备,如例如于1996年12月12日授权的美国专利5,587,261中所述,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸提供了靶核酸的选择性切割模式。例如,在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸在核酸的互补序列内提供了单个位点切割,如例如美国专利申请公开20170037399A1中所述,其于2017年2月2日公开,标题为“CHIRAL DESIGN”,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0475] f. 吗啉代

[0476] 在一些实施方案中,寡核苷酸可以是基于吗啉代的化合物。基于吗啉代的寡聚化合物描述于Dwayne A. Braasch and David R. Corey, *Biochemistry*, 2002, 41(14), 4503-4510; *Genesis*, volume 30, issue 3, 2001; Heasman, J., *Dev. Biol.*, 2002, 243, 209-214; Nasevicius et al., *Nat. Genet.*, 2000, 26, 216-220; Lacerra et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000, 97, 9591-9596; 和1991年7月23日授权的美国专利No. 5,034,506。在一些实施方案中,基于吗啉代的寡聚化合物是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)(例如,如Iverson, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 3:235-238, 2001; 和Wang et al., *J. Gene Med.*, 12:354-364, 2010中所述;其公开内容通过引用以其整体并入本文)。

[0477] g. 肽核酸 (Peptide Nucleic Acid, PNA)

[0478] 在一些实施方案中,寡核苷酸的核苷酸单元的糖和核苷间键联(主链)二者均被新的基团替换。在一些实施方案中,碱基单元被维持以用于与适当的核酸靶化合物杂交。一种这样的寡聚化合物(已显示具有优异的杂交特性的寡核苷酸模拟物)被称为肽核酸(PNA)。在PNA化合物中,寡核苷酸的糖-主链被含酰胺的主链(例如氨基乙基甘氨酸主链)替换。核碱基被保留并且与主链酰胺部分的氮杂氮原子直接或间接结合。报道制备PNA化合物的代表性出版物包括但不限于美国专利no. 5,539,082、5,714,331和5,719,262,其各自通过引用并入本文。PNA化合物的进一步教导可在Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500 中发现。

[0479] h. 混合聚体

[0480] 在一些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸可以是混合聚体或者包含混合聚体序列模式。通常来说,混合聚体是包含天然和非天然存在的核苷二者的寡核苷酸或者通常以替代模式包含两种不同类型的非天然存在的核苷的寡核苷酸。混合聚体通常比未经修饰寡核苷酸具有更高的结合亲和力,并且可用于特异性结合靶分子,例如,来阻断靶分子上的结合位点。通常来说,混合聚体不向靶分子募集RNA酶并且因此不促进靶分子的切割。已描述了不能募集RNA酶H的这样的寡核苷酸,例如,参见W02007/112754或W02007/112753。

[0481] 在一些实施方案中,混合聚体包含以下或者由以下组成:重复模式的核苷类似物和天然存在的核苷,或者一种类型的核苷类似物和第二种类型的核苷类似物。然而,混合聚体不需要包含重复模式,并且可替代地包含经修饰核苷和天然存在的核苷的任何排列,或者一种类型的经修饰核苷和第二种类型的经修饰核苷的任何排列。重复模式可以是例如每第二个或每第三个核苷是经修饰核苷(例如LNA),并且剩余核苷是天然存在的核苷,例如DNA,或是2' 经取代的核苷类似物,例如2' -MOE或2' 氟类似物,或者本文中所述的任何其他经修饰核苷。公认的是,经修饰核苷的重复模式,例如LNA单元,可在固定位置例如在5' 或3' 末端与经修饰核苷组合。

[0482] 在一些实施方案中,混合聚体不包含多于5个、多于4个、多于3个或多于2个连续的天然存在的核苷(例如DNA核苷)的区域。在一些实施方案中,混合聚体包含至少一个由至少两个连续的经修饰核苷,例如至少两个连续的LNA组成的区域。在一些实施方案中,混合聚体包含至少一个由至少三个连续的经修饰核苷单元,例如至少三个连续的LNA组成的区域。

[0483] 在一些实施方案中,所述混合聚体不包含多于7个、多于6个、多于5个、多于4个、多于3个或多于2个连续核苷类似物,例如LNA的区域。在一些实施方案中,LNA单元可被其他核苷类似物例如本文中提及的那些替换。

[0484] 混合聚体可设计成包含亲和力增强的经修饰核苷(例如在非限制性实例中LNA核苷和2' -O-Me核苷)的混合物。在一些实施方案中,混合聚体在至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或更多个核苷之间包含经修饰核苷间键联(例如,硫代磷酸酯核苷间键联或其他键联)。

[0485] 可使用任何合适的方法产生混合聚体。教导制备混合聚体的代表性美国专利、美国专利出版物和PCT出版物包括美国专利公开No. US20060128646、US20090209748、US20090298916、US20110077288和US20120322851以及美国专利No. 7687617。

[0486] 在一些实施方案中,混合聚体包含一个或更多个吗啉代核苷。例如,在一些实施方

案中,混合聚体可包含与一个或多个其他核苷(例如DNA、RNA核苷)或经修饰核苷(例如LNA、2'-O-Me核苷)混合(例如,以交替方式混合)的嘌呤代核苷。

[0487] 在一些实施方案中,混合聚体可用于剪接校正或外显子跳读,例如,如Touznik A., et al., LNA/DNA mixmer-based antisense oligonucleotides correct alternative splicing of the SMN2 gene and restore SMN protein expression in type 1 SMA fibroblasts *Scientific Reports*, volume 7, Article number:3672 (2017), Chen S. et al., Synthesis of a Morpholino Nucleic Acid (MNA) -Uridine Phosphoramidite, and Exon Skipping Using MNA/2'-O-Methyl Mixmer Antisense Oligonucleotide, *Molecules* 2016, 21, 1582中所报道的,其各自的内容通过引用并入本文。

[0488] i. 多聚体

[0489] 在一些实施方案中,分子载荷可包含由接头连接的2个或更多个寡核苷酸的多聚体(例如多联体)。在一些实施方案中,以这种方式,复合物的寡核苷酸负载可提高到超过靶向剂上的可用连接位点(例如,抗体上的可用硫醇位点),或者以其他方式调节以实现特定的载荷负载量。多聚体中的寡核苷酸可相同或不同(例如,靶向不同基因或者同一基因或其产物上的不同位点)。

[0490] 在一些实施方案中,多聚体包含通过可切割接头连接在一起的2个或更多个寡核苷酸。然而,在一些实施方案中,多聚体包含通过不可切割接头连接在一起的2个或更多个寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含连接在一起的2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含连接在一起的2至5个、2至10个或4至20个寡核苷酸。

[0491] 在一些实施方案中,多聚体包含2个或更多个首尾相连(以线性排列)的寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含2个或更多个通过基于寡核苷酸的接头(例如,聚-dT接头,一种无碱基接头)首尾相连的寡核苷酸。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的5'末端,其与另一个寡核苷酸的3'末端连接。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的3'末端,其与另一个寡核苷酸的3'末端连接。在一些实施方案中,多聚体包含一个寡核苷酸的5'末端,其与另一个寡核苷酸的5'末端连接。尽管如此,在一些实施方案中,多聚体可包含分支结构,所述分支结构包含通过分支接头连接在一起的多个寡核苷酸。

[0492] 可用于本文中提供的复合物中的多聚体的另一些实例在以下中公开,例如,美国专利申请号2015/0315588A1,标题为Methods of delivering multiple targeting oligonucleotides to a cell using cleavable linkers,其于2015年11月5日公开;美国专利申请号2015/0247141A1,标题为Multimeric Oligonucleotide Compounds,其于2015年9月3日公开,美国专利申请号US2011/0158937A1,标题为Immunostimulatory Oligonucleotide Multimers,其于2011年6月30日公开;和美国专利号5,693,773,标题为Triplex-Forming Antisense Oligonucleotides Having Abasic Linkers Targeting Nucleic Acids Comprising Mixed Sequences Of Purines And Pyrimidines,其于1997年12月2日授权,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0493] C. 接头

[0494] 本文中所述的复合物通常包含共价连接本文中所述的任一种抗TfR1抗体与分子载荷的接头。接头包含至少一个共价键。在一些实施方案中,接头可以是共价连接抗TfR1抗

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

[0495] 接头通常将包含允许与抗TfR1抗体和分子载荷二者连接的两种不同的反应性物质。在一些实施方案中,两种不同的反应性物质可以是亲核体和/或亲电体。在一些实施方案中,接头包含两种不同的亲电体或亲核体,其对两种不同的亲核体或亲电体具有特异性。在一些实施方案中,接头通过与抗TfR1抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与抗TfR1抗体共价连接。在一些实施方案中,接头通过含马来酰亚胺的接头与抗TfR1抗体的半胱氨酸残基共价连接,其中任选地,含马来酰亚胺的接头包含马来酰亚胺基己酰基或马来酰亚胺基甲基环己烷-1-羧酸根基团。在一些实施方案中,接头通过3-芳基丙腈官能团与抗TfR1抗体的半胱氨酸残基或巯基官能化的分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头与抗TfR1抗体的赖氨酸残基共价连接。在一些实施方案中,接头通过酰胺键、氨基甲酸酯键、酰胺、三唑、硫醚和/或二硫键与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷独立地共价连接。

[0496] i. 可切割接头

[0497] 可切割接头可以是蛋白酶敏感性接头、pH敏感性接头或谷胱甘肽敏感性接头。这些接头通常仅在胞内可切割,并且优选在胞外环境,例如肌细胞胞外中稳定。

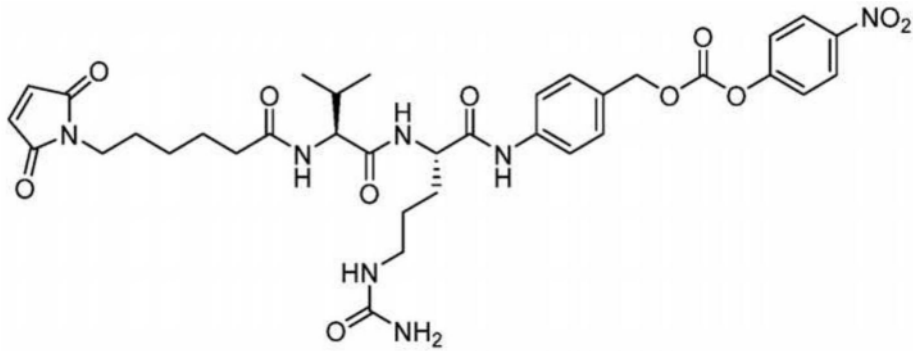
[0498] 蛋白酶敏感性接头可通过蛋白酶活性切割。这些接头通常包含肽序列,并且长度可为2至10个氨基酸、约2至5个氨基酸、约5至10个氨基酸、约10个氨基酸、约5个氨基酸、约3个氨基酸或约2个氨基酸。在一些实施方案中,肽序列可包含天然存在的氨基酸(例如半胱氨酸、丙氨酸)或者非天然存在的或经修饰的氨基酸。非天然存在的氨基酸包括 β -氨基酸、高氨基酸、脯氨酸衍生物、3-经取代的丙氨酸衍生物、线性核心氨基酸、N-甲基氨基酸和本领域已知的其他氨基酸。在一些实施方案中,蛋白酶敏感性接头包含缬氨酸-瓜氨酸或丙氨酸-瓜氨酸序列。在一些实施方案中,蛋白酶敏感性接头可被溶酶体蛋白酶(例如组织蛋白酶B(cathepsin B))和/或(例如,和)内体蛋白酶切割。

[0499] pH敏感性接头是在高或低pH环境中容易降解的共价键联。在一些实施方案中,pH敏感性接头可在4至6的pH下被切割。在一些实施方案中,pH敏感性接头包含脲或环缩醛。在一些实施方案中,pH敏感性接头在内体或溶酶体内被切割。

[0500] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性接头包含二硫化物部分。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性接头通过与细胞内的谷胱甘肽物质进行二硫化物交换反应来切割。在一些实施方案中,二硫化物部分还包含至少一种氨基酸,例如半胱氨酸残基。

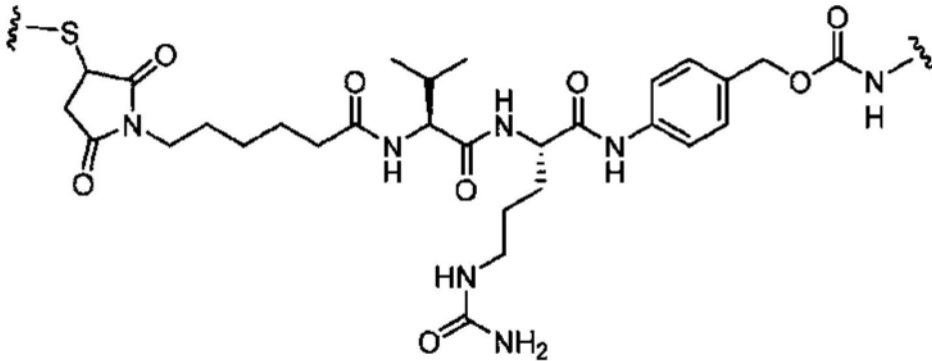
[0501] 在一些实施方案中,接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列(例如,如美国专利6,214,345中所述,其通过引用并入本文)。在一些实施方案中,在缀合之前,接头包含以下结构:

[0502]



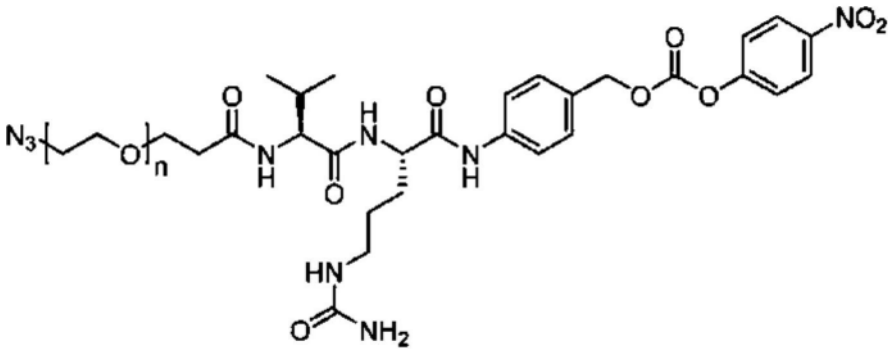
[0503] 在一些实施方案中,在缀合之后,接头包含以下结构:

[0504]



[0505] 在一些实施方案中,在缀合之前,接头包含以下结构:

[0506]

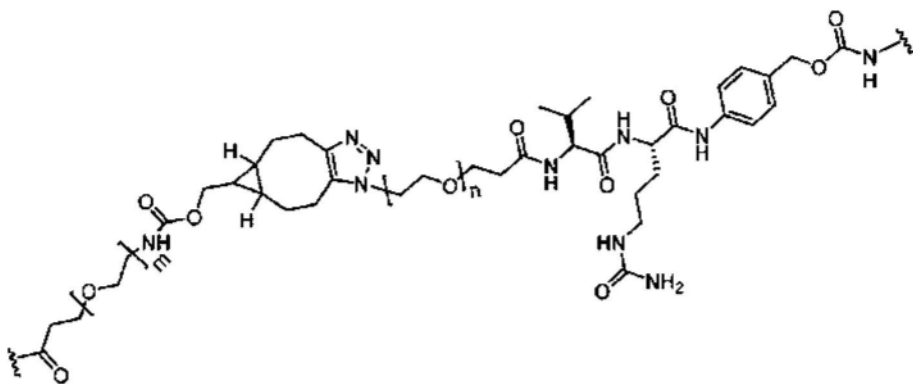


(A)

[0507] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

[0508] 在一些实施方案中,接头包含以下结构:

[0509]



(H),

[0510] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

公开,标题为“Fused Cyclooctyne Compounds And Their Use In Metal-free Click Reactions”。在一些实施方案中,叠氮化物可以是包含叠氮化物的糖或碳水化合物分子。在一些实施方案中,叠氮化物可以是6-叠氮基-6-脱氧半乳糖或6-叠氮基-N-乙酰半乳糖胺。在一些实施方案中,包含叠氮化物的糖或碳水化合物分子如国际专利申请公开W02016170186中所述,其于2016年10月27日公开,标题为“Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From $\text{A}\beta(1,4)\text{-N-Acetylgalactosaminyltransferase}$ ”。在一些实施方案中,在叠氮化物和炔烃之间进行环加成反应以形成三唑,其中叠氮化物或炔烃可位于抗TfR1抗体、分子载荷或接头上,如以下中所述:国际专利申请公开W02014065661,其于2014年5月1日公开,标题为“Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof”;或国际专利申请公开W02016170186,其于2016年10月27日公开,标题为“Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From $\text{A}\beta(1,4)\text{-N-Acetylgalactosaminyltransferase}$ ”。

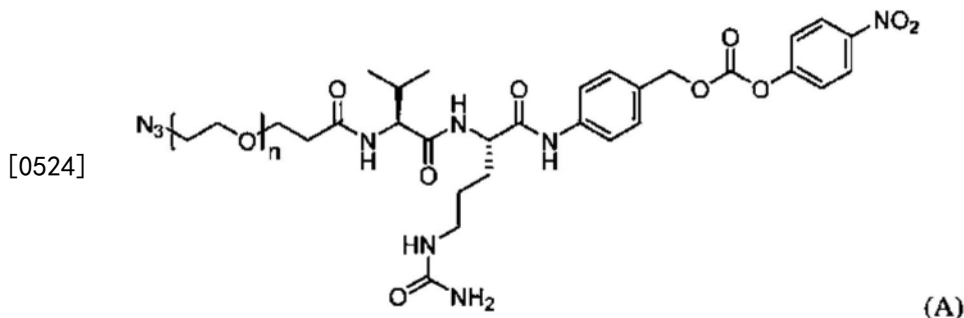
[0520] 在一些实施方案中,接头包含间隔基,例如聚乙二醇间隔基或酰基/胺甲酰基磺酰胺间隔基,例如HydraSpaceTM间隔基。在一些实施方案中,间隔基如Verkade, J.M.M. et al., “A Polar Sulfamide Spacer Significantly Enhances the Manufacturability, Stability, and Therapeutic Index of Antibody-Drug Conjugates”, *Antibodies*, 2018, 7, 12中所述。

[0521] 在一些实施方案中,接头通过亲二烯体和二烯/杂二烯之间的第尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder reaction)与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接,其中亲二烯体或二烯/杂二烯可位于抗TfR1抗体、分子载荷或接头上。在一些实施方案中,接头通过其他周环反应(pericyclic reaction),例如烯反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头通过酰胺、硫代酰胺或磺酰胺键合反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,接头通过缩合反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接,以形成存在于接头和抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷之间的脘、脞或氨基脒基团。

[0522] 在一些实施方案中,接头通过亲核体(例如胺或羟基)和亲电体(例如羧酸、碳酸或醛)之间的共轭加成反应与抗TfR1抗体和/或(例如,和)分子载荷共价连接。在一些实施方案中,在进行接头和抗TfR1抗体或分子载荷之间的反应之前,亲核体可存在于接头上并且亲电体可存在于抗TfR1抗体或分子载荷上。在一些实施方案中,在进行接头和抗TfR1抗体或分子载荷之间的反应之前,亲电体可存在于接头上并且亲核体可存在于抗TfR1抗体或分子载荷上。在一些实施方案中,亲电体可以是叠氮化物、五氟苯基、硅中心、羰基、羧酸、酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、琥珀酰亚胺酯、磺基琥珀酰亚胺酯、马来酰亚胺、烷基卤化物、烷基假卤化物、环氧化物、环硫化物、氮丙啶、芳基、活化的磷中心和/或活化的硫中心。在一些实施方案中,亲核体可以是任选经取代的烯烃、任选经取代的炔烃、任选经取代的芳基、任选经取代的杂环基、羟基、氨基、烷基氨基、苯胺基和/或硫醇基。

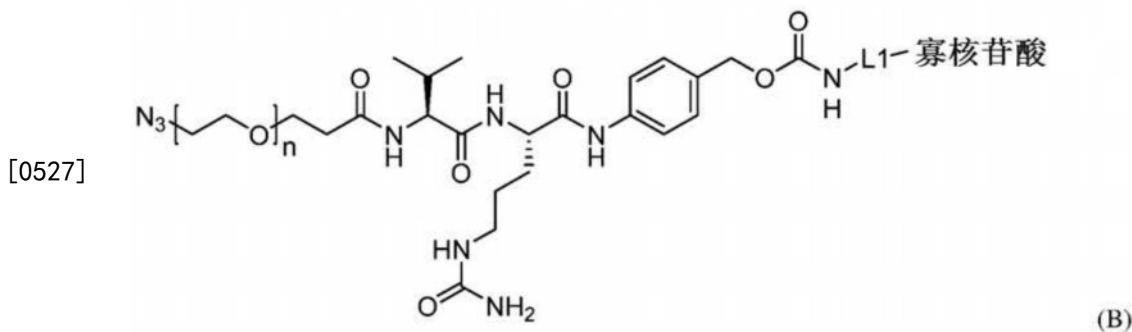
[0523] 在一些实施方案中,接头包含与反应性化学部分(例如,用于点击化学的叠氮化物部分或BCN部分)共价连接的缬氨酸-瓜氨酸序列。在一些实施方案中,包含与反应性化学部分(例如,用于点击化学的叠氮化物部分)共价连接的缬氨酸-瓜氨酸序列的接头包含以下

结构:



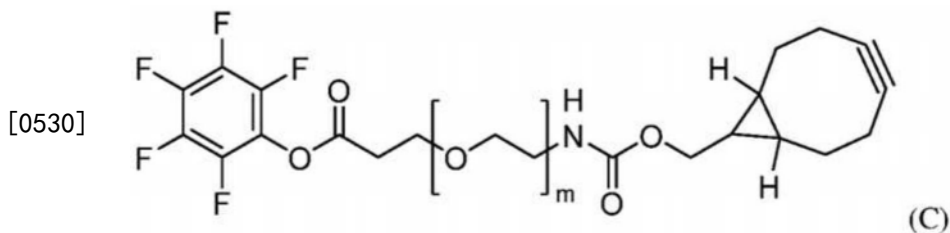
[0525] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

[0526] 在一些实施方案中,包含式(A)结构的接头与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接(例如,任选地经由另外的化学部分)。在一些实施方案中,包含式(A)结构的接头与寡核苷酸共价连接(例如通过与胺-L1-寡核苷酸形成氨基甲酸酯键的亲核取代),产生包含以下结构的化合物:



[0528] 其中n是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3。

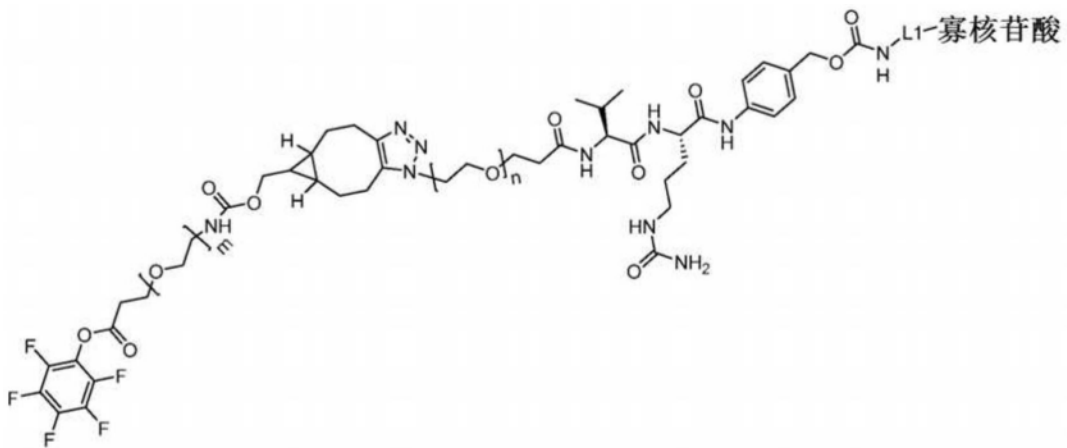
[0529] 在一些实施方案中,式(B)化合物通过三唑还与另外的部分共价连接,其中三唑通过式(A)或式(B)的叠氮化物与双环壬炔上提供的炔烃之间的点击反应形成。在一些实施方案中,包含双环壬炔的化合物包含以下结构:



[0531] 其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,m是4。

[0532] 在一些实施方案中,结构(B)的化合物的叠氮化物通过与结构(C)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的化合物:

[0533]

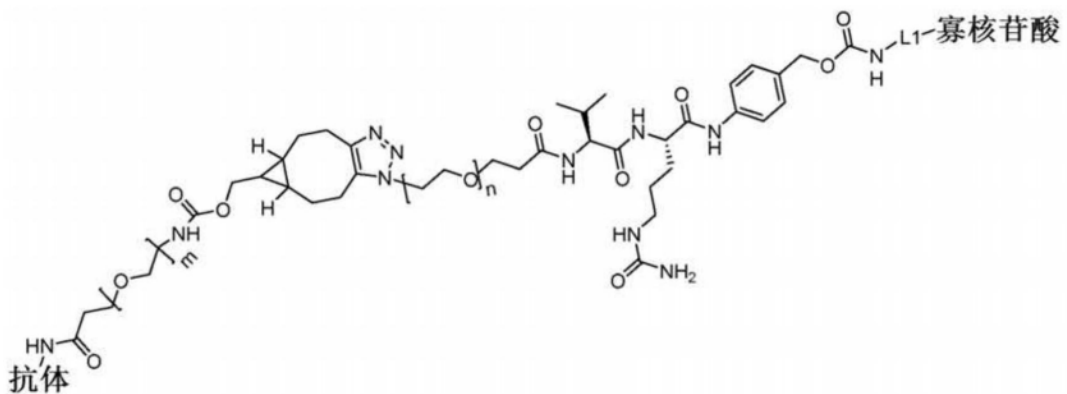


(D),

[0534] 其中n是0至10的任意数字,并且其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3并且m是4。

[0535] 在一些实施方案中,结构(D)的化合物还与抗TfR1抗体的赖氨酸共价连接,形成包含以下结构的复合物:

[0536]

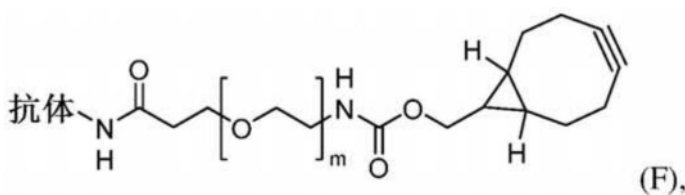


(E),

[0537] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸 ϵ 胺)的反应产生的。

[0538] 在一些实施方案中,式(C)化合物还与抗TfR1抗体的赖氨酸共价连接,形成包含以下结构的化合物:

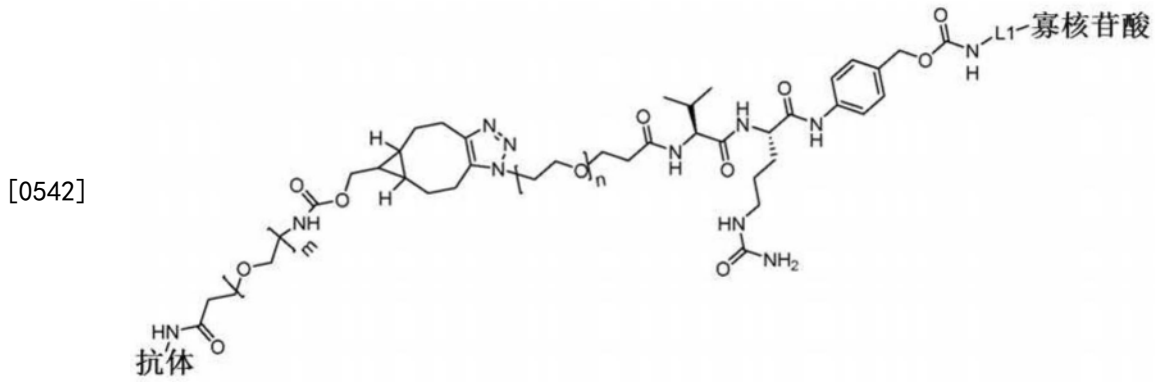
[0539]



(F),

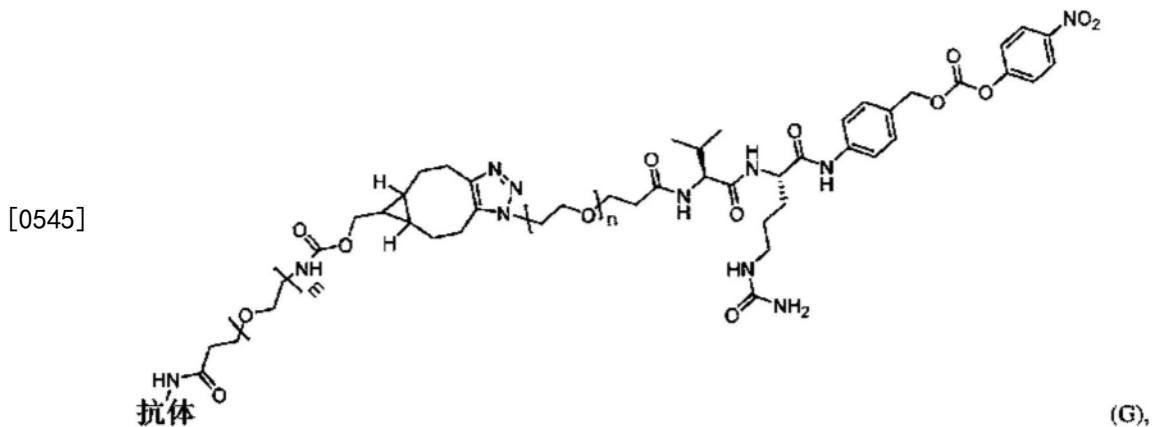
[0540] 其中m是0至15(例如,4)。应理解,在式(F)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸 ϵ 胺)的反应产生的。

[0541] 在一些实施方案中,结构(B)的化合物的叠氮化物通过与结构(F)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的复合物:



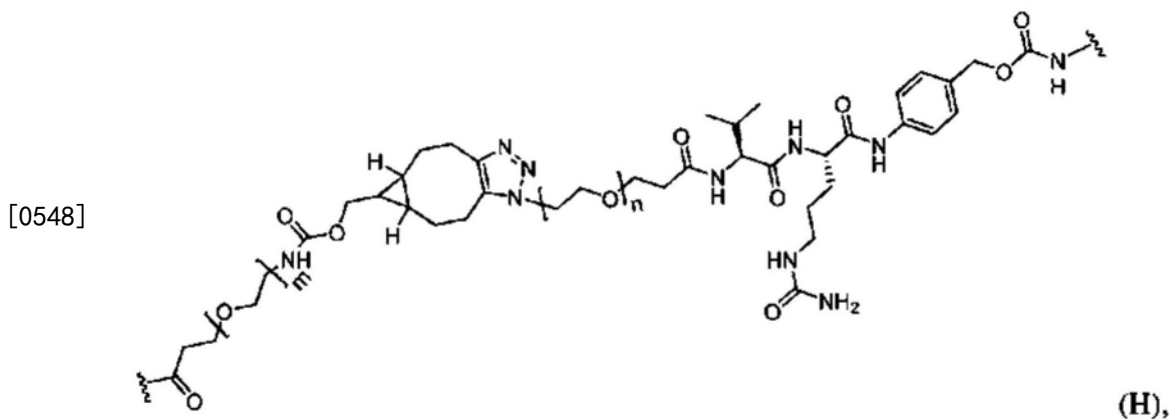
[0543] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0544] 在一些实施方案中,结构(A)的化合物的叠氮化物通过与结构(F)的化合物的炔烃的点击反应形成三唑,形成包含以下结构的化合物:



[0546] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。在一些实施方案中,寡核苷酸与包含式(G)结构的化合物共价连接,从而形成包含式(E)结构的复合物。应理解,在式(G)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

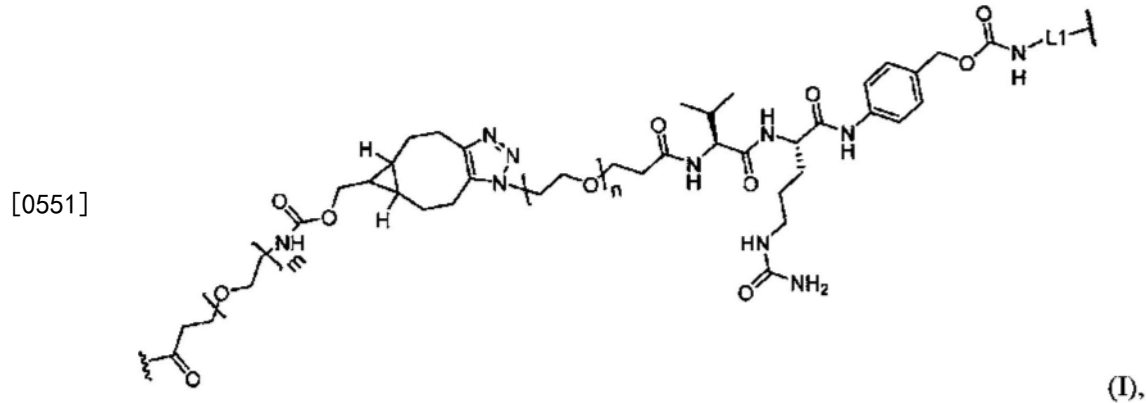
[0547] 在一些实施方案中,在本文中所述的任一复合物中,抗TfR1抗体经由包含以下结构的接头通过抗TfR1抗体的赖氨酸与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接:



[0549] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3

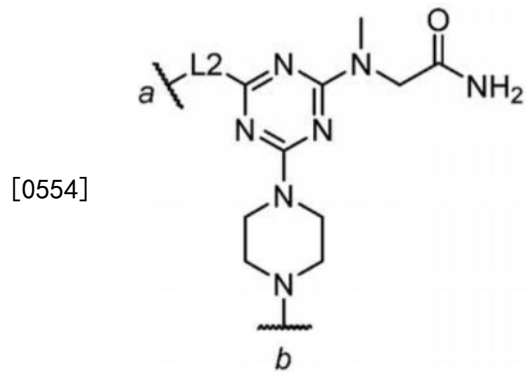
和/或(例如,和)m是4。

[0550] 在一些实施方案中,在本文所述的任一复合物中,抗TfR1抗体通过抗TfR1抗体的赖氨酸经由包含以下结构的接头与分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接:

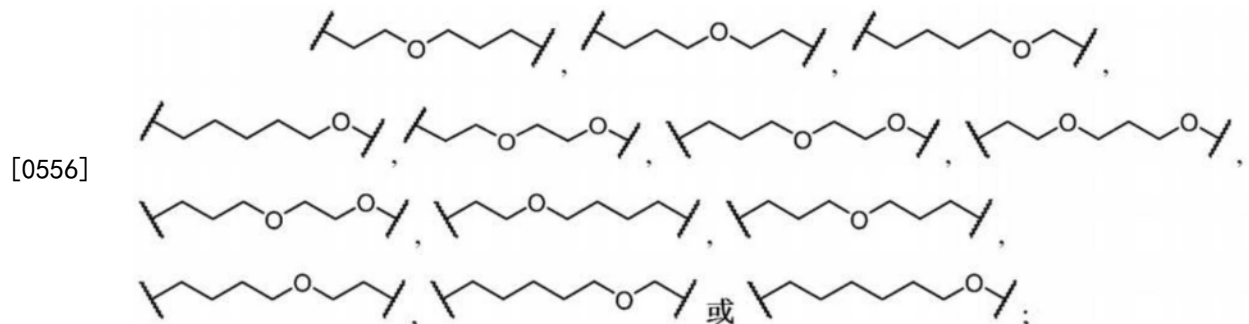


[0552] 其中n是0至10的任意数字,其中m是0至10的任意数字。在一些实施方案中,n是3和/或(例如,和)m是4。

[0553] 在一些实施方案中,在式(B)、(D)、(E)和(I)中,L1是间隔基,所述间隔基是经取代或未经取代的脂族、经取代或未经取代的杂脂族、经取代或未经取代的亚碳环基(carbocyclene)、经取代或未经取代的亚杂环基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、-O-, -N(R^A)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -S(O)₂NR^A-, -NR^AS(O)₂-,或其组合,其中每个R^A独立地是氢或者经取代或未经取代的烷基。在一些实施方案中,L1是



[0555] 其中L2是



[0557] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

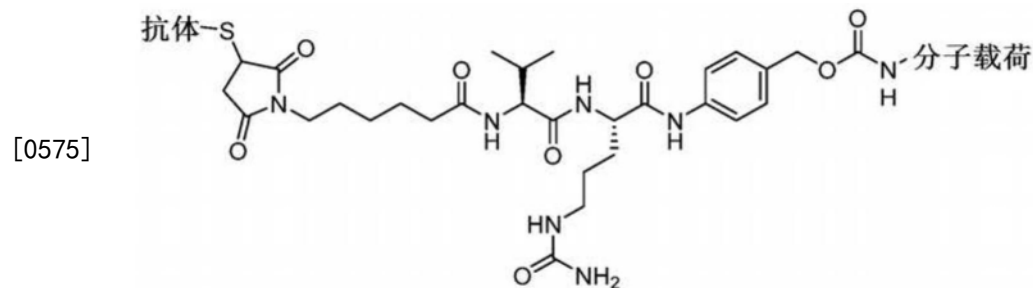
[0570] 在一些实施方案中,在与化合物(例如,式(A)或式(G)化合物)连接之前,寡核苷酸经修饰以包含胺基,所述胺基在5'末端、3'末端或内部(例如,作为胺官能化的核碱基)。

[0571] 尽管在抗TfR1抗体和寡核苷酸分子载荷的上下文中描述了接头缀合,但应理解,预期在其他肌肉靶向剂(例如,其他肌肉靶向抗体)和/或其他分子载荷上使用这样的接头缀合。

[0572] D. 抗体-分子载荷复合物的一些实例

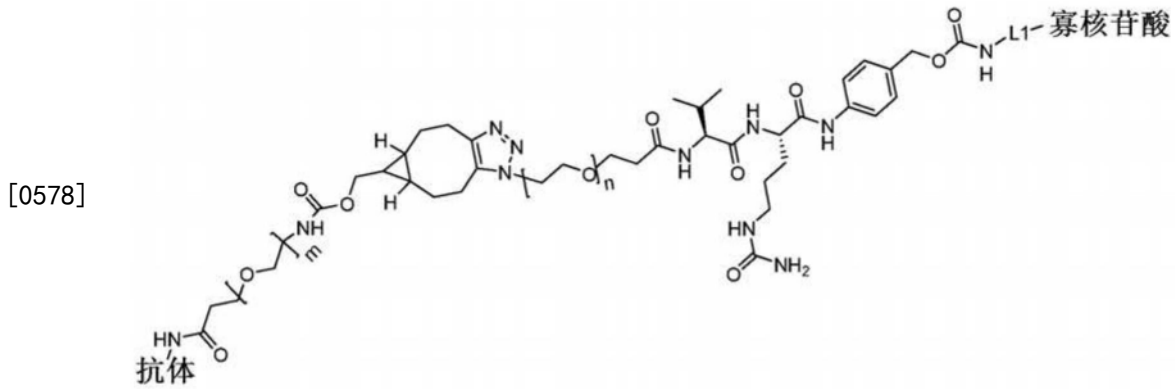
[0573] 本文中还提供了包含与本文中所述的任何分子载荷(例如,寡核苷酸)共价连接的任一种本文中所述的抗TfR1抗体的复合物的一些非限制性实例。在一些实施方案中,抗TfR1抗体(例如,表2至表7中提供的任一种抗TfR1抗体)通过接头与分子载荷(例如,寡核苷酸,例如表8中提供的寡核苷酸)共价连接。可使用本文中所述的任何接头。在一些实施方案中,如果分子载荷是寡核苷酸,则接头与寡核苷酸的5'末端、寡核苷酸的3'末端或寡核苷酸的内部位点连接。在一些实施方案中,接头通过硫醇反应性键联(例如,通过抗TfR1抗体中的半胱氨酸)与抗TfR1抗体连接。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过胺基(例如,通过抗体中的赖氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0574] 以下提供了复合物的结构的一个实例,其包含通过接头与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体:



[0576] 其中接头通过硫醇反应性键联(例如,通过抗体中的半胱氨酸)与抗体连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0577] 以下提供了复合物的结构的另一个实例,其包含通过接头与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体:



[0579] 其中n是0至10的数字,其中m是0至10的数字,其中接头通过胺基(例如,赖氨酸残基上的)与抗体连接,和/或(例如,和)其中接头与寡核苷酸(例如,在5'末端、3'末端或内部)连接。在一些实施方案中,接头通过赖氨酸与抗体连接,接头在5'末端与寡核苷酸连接,n是3并且m是4。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0580] 应理解,抗体可与具有不同化学计量的分子载荷连接,该特性可被称为药物抗体比(drug to antibody ratio,DAR),其中“药物”是分子载荷。在一些实施方案中,一个分子载荷与一个抗体连接(DAR=1)。在一些实施方案中,两个分子载荷与一个抗体连接(DAR=2)。在一些实施方案中,三个分子载荷与一个抗体连接(DAR=3)。在一些实施方案中,四个分子载荷与一个抗体连接(DAR=4)。在一些实施方案中,提供了不同复合物的混合物,每种复合物具有不同的DAR。在一些实施方案中,这样的混合物中的复合物的平均DAR可在1至3、1至4、1至5或更大的范围内。混合物中复合物的平均DAR不必是整数值。可通过将分子载荷缀合至抗体上的不同位点和/或(例如,和)通过将多聚体缀合至抗体上的一个或更多个位点来提高DAR。例如,可通过将单个分子载荷缀合至抗体上的两个不同位点或通过二聚体分子载荷缀合至抗体的单个位点来实现DAR为2。

[0581] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的本文中所述的抗TfR1抗体(例如,表2至7中提供的抗体)。在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)与分子载荷共价连接的本文中所述的抗TfR1抗体(例如,表2至7中提供的抗体)。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过硫醇反应性键联(例如,通过抗体中的半胱氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,接头(例如,包含缬氨酸-瓜氨酸序列的接头)通过胺基(例如,通过抗体中的赖氨酸)与抗体(例如,本文中所述的抗TfR1抗体)连接。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0582] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表2中所列出的任一种抗体的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0583] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0584] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73或SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0585] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:73或SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0586] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0587] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:77或SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0588] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的VH和包含含有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0589] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0590] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸

酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0591] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:91的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0592] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:94的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0593] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0594] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0595] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0596] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100或SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0597] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:100或SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

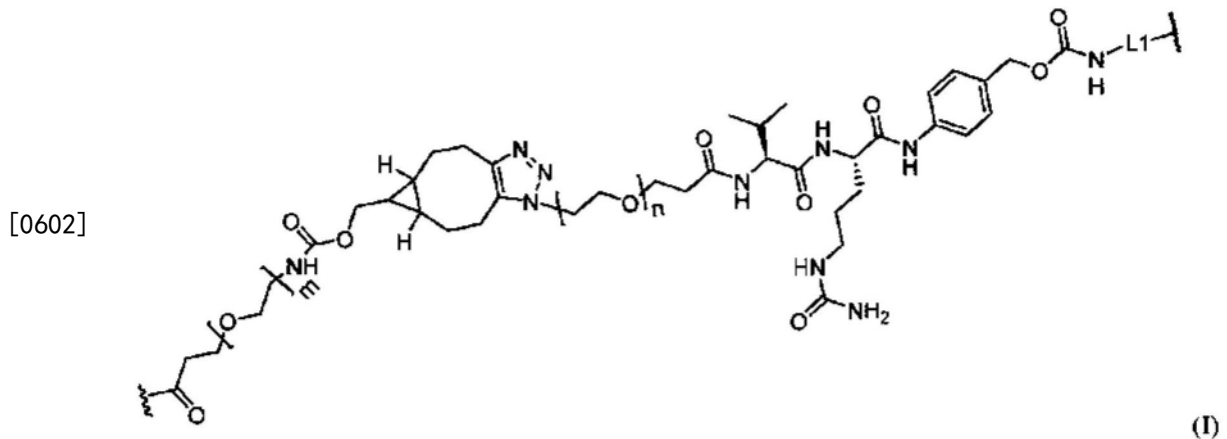
[0598] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID

N0:93的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID N0:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID N0:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0599] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID N0:102或SEQ ID N0:103的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID N0:95的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID N0:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID N0:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

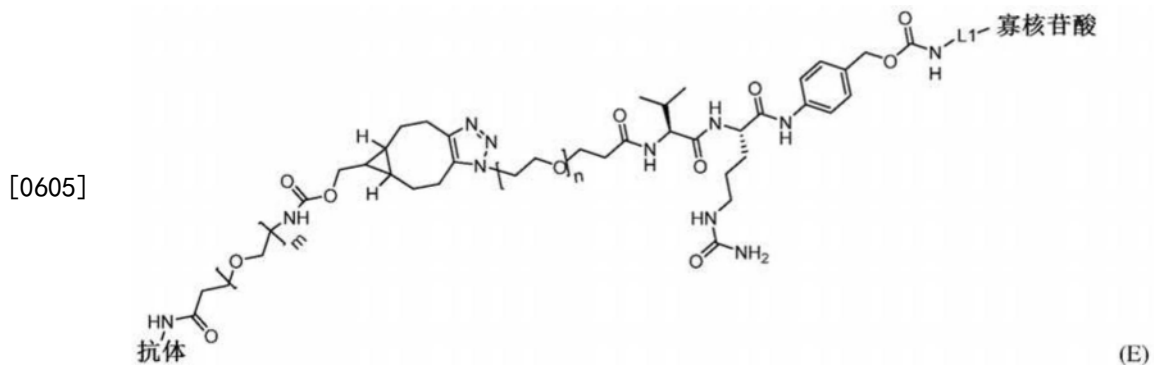
[0600] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含与分子载荷共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含含有SEQ ID N0:158或SEQ ID N0:159的氨基酸序列的重链和包含含有SEQ ID N0:157的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,分子载荷是DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID N0:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID N0:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)。

[0601] 在本文中所述的任何示例性复合物中,在一些实施方案中,抗TfR1抗体通过包含以下结构的接头与分子载荷共价连接:



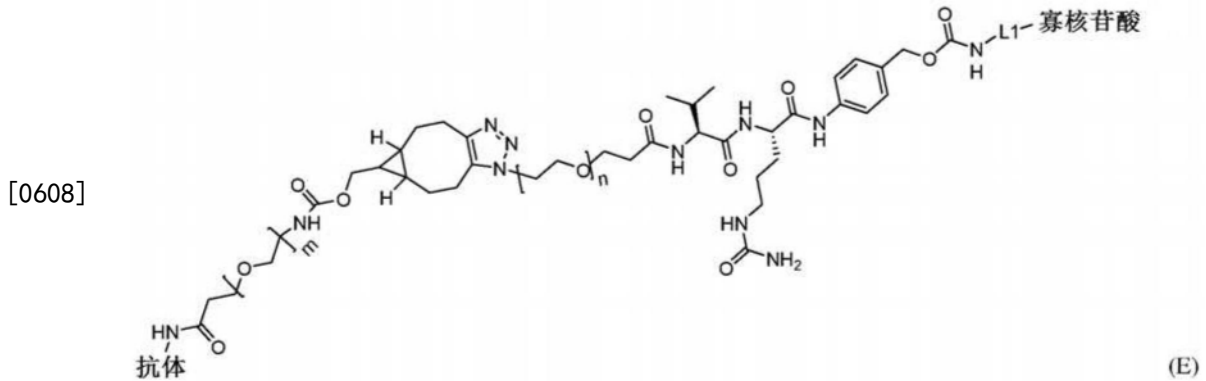
[0603] 其中n是3,m是4。

[0604] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID N0:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID N0:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表2中列出的任一种抗体的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述复合物具有以下结构:



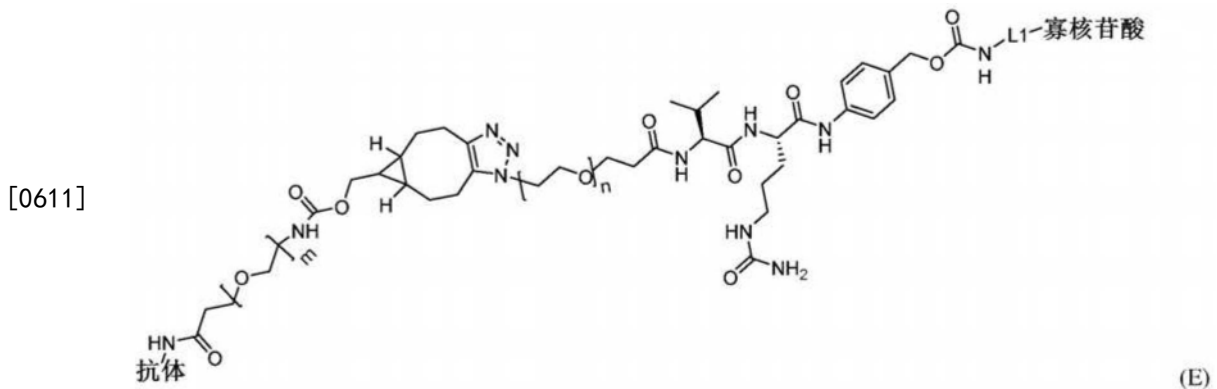
[0606] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0607] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表3中列出的任一种抗体的VH和VL,其中所述复合物具有以下结构:



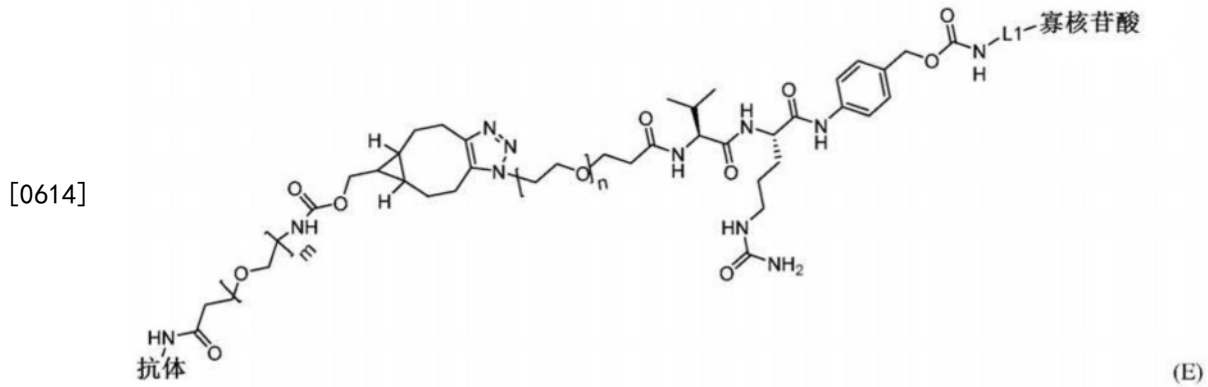
[0609] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0610] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1抗体,其中所述抗TfR1抗体包含表4中列出的任一种抗体的重链和轻链,其中所述复合物具有以下结构:



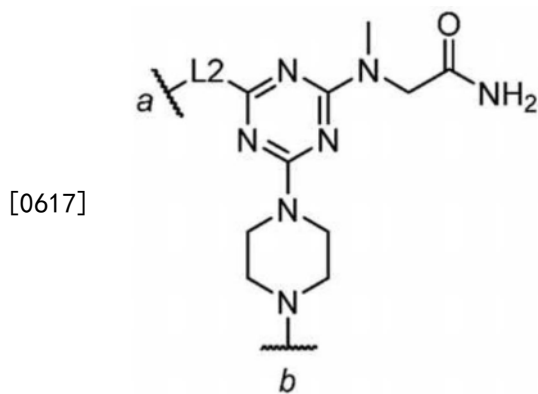
[0612] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0613] 在一些实施方案中,本文中所述的复合物包含通过抗TfR1抗体中的赖氨酸与DMD靶向寡核苷酸(例如,表8中列出的由SEQ ID NO:196至267中任一者提供的DMD靶向寡核苷酸,或与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的DMD靶向寡核苷酸)的5'末端共价连接的抗TfR1 Fab,其中所述抗TfR1 Fab包含表5中列出的任一种抗体的重链和轻链,其中所述复合物具有以下结构:

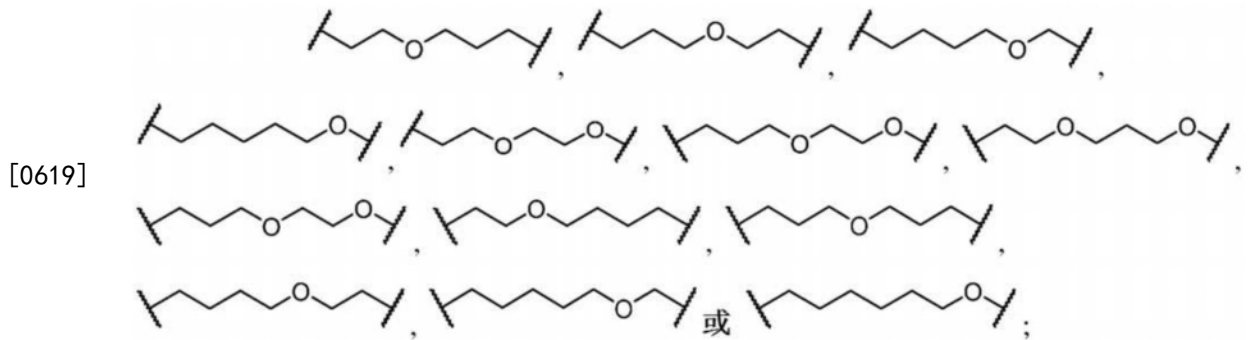


[0615] 其中n是3并且m是4。应理解,在式(E)中示出的与抗TfR1抗体相邻的酰胺是由与抗TfR1抗体的胺(例如赖氨酸ε胺)的反应产生的。

[0616] 在一些实施方案中,在本文中所述的复合物的任何一个实例中,L1是:

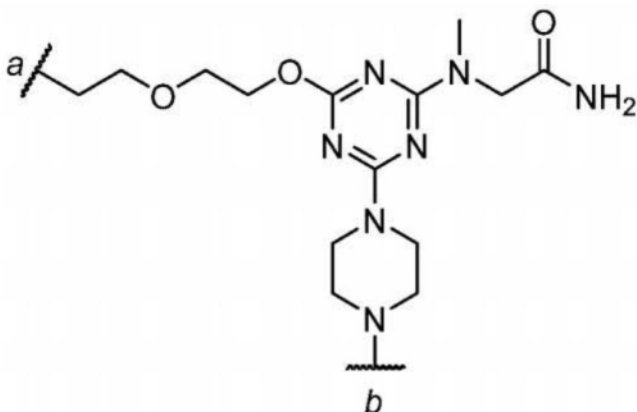


[0618] 其中L2是:



[0620] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0621] 在一些实施方案中,L1是



[0622]

[0623] 其中a标记与式(B)、(D)、(E)和(I)的氨基甲酸酯部分直接连接的位点;以及b标记与寡核苷酸共价连接(直接或通过另外的化学部分进行连接)的位点。

[0624] 在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酸连接。在一些实施方案中,该磷酸是磷酸二酯。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'硫代磷酸酯连接。在一些实施方案中,L1与寡核苷酸的5'磷酰胺酯连接。在一些实施方案中,L1通过磷酸二酰胺键联与寡核苷酸的5'末端连接。

[0625] 在一些实施方案中,L1是任选的(例如,不是必要存在的)。

[0626] III. 制剂

[0627] 本文中提供的复合物可以以任何合适的方式配制。通常来说,本文中提供的复合物以适用于药物用途的方式配制。例如,可使用使降解最小化、促进递送和/或(例如,和)摄取或者为制剂中的复合物提供另外的有益特性的制剂将复合物递送至对象。在一些实施方案中,本文中提供了包含复合物和可药用载体的组合物。这样的组合物可适当地配制,使得当施用于对象时,无论是施用至靶细胞的直接环境中或全身性施用,足够量的复合物都能进入靶肌细胞。在一些实施方案中,复合物被配制在缓冲溶液例如磷酸缓冲盐水溶液、脂质体、胶束结构和衣壳中。

[0628] 应理解,在一些实施方案中,组合物可分别包含本文中提供的复合物的一种或更多种组分(例如,肌肉靶向剂、接头、分子载荷或它们中任一者的前体分子)。

[0629] 在一些实施方案中,复合物被配制在水或水溶液(例如,用pH调节的水)中。在一些实施方案中,复合物被配制在碱性缓冲水溶液(例如,PBS)中。在一些实施方案中,本文中公开的制剂包含赋形剂。在一些实施方案中,赋形剂赋予组合物以改善的稳定性、改善的吸收、改善的溶解性和/或(例如,和)活性成分的治疗性增强。在一些实施方案中,赋形剂是缓冲剂(例如,柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或载剂(例如,缓冲溶液、矿脂(petrolatum)、二甲基亚砷或矿物油)。

[0630] 在一些实施方案中,将复合物或其组分(例如,寡核苷酸或抗体)冻干用于延长其保质期,并随后在使用(例如,施用于对象)之前制成溶液。因此,包含本文中所述的复合物或其组分的组合物中的赋形剂可以是冻干保护剂(例如,甘露醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或崩解温度调节剂(例如,右旋糖酐、ficoll或明胶)。

[0631] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成与其预期施用途径相容。施用途径的一些实例包括肠胃外施用,例如静脉内、皮内、皮下施用。通常来说,施用途径是静脉内或皮下的。

[0632] 适用于可注射使用的药物组合物包含无菌水溶液(在具有水溶性时)或分散体,以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),及其合适的混合物。在一些实施方案中,组合物中的制剂包含等张剂,例如糖、多元醇例如甘露醇、山梨醇以及氯化钠。无菌可注射溶液可通过将所需量的复合物与以上列举的成分之一或组合(根据需要)一起并入选定的溶剂中,然后过滤灭菌来制备。

[0633] 在一些实施方案中,组合物可包含至少约0.1%的复合物或其组分,或者更多,尽管活性成分的百分比可为总组合物的重量或体积的约1%至约80%或更多。本领域技术人员将考虑制备这样的药物制剂的因素例如溶解性、生物利用度、生物学半衰期、施用途径、产品保质期以及其他药理学考虑因素,并且因此多种剂量和治疗方案可以是期望的。

[0634] IV. 使用/治疗方法

[0635] 本文中所述的包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物在治疗患有肌养蛋白病例如迪谢内肌营养不良的对象中是有效的。在一些实施方案中,复合物包含分子载荷,所述分子载荷是寡核苷酸,例如促进由突变DMD等位基因表达的前体mRNA外显子跳读的反义寡核苷酸。

[0636] 在一些实施方案中,对象可以是人对象、非人灵长类对象、啮齿动物对象或任何合适的哺乳动物对象。在一些实施方案中,对象可患有迪谢内肌营养不良或其他肌养蛋白病。在一些实施方案中,对象具有突变的DMD等位基因,其可任选地在DMD外显子中包含至少一个突变,所述突变导致移码突变并导致不正确的RNA剪接/加工。在一些实施方案中,对象患有严重肌养蛋白病的症状,例如肌肉萎缩或肌肉损失。在一些实施方案中,对象具有肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase,CK)血清浓度的无症状提高和/或(例如,和)伴随有肌红蛋白尿的肌肉痉挛。在一些实施方案中,对象患有进行性肌肉疾病,例如迪谢内肌营养不良或贝克肌营养不良或DMD相关扩张型心肌病(DCM)。在一些实施方案中,对象不患有肌养蛋白病的症状。

[0637] 在一些实施方案中,对象在DMD基因中具有适合于外显子44跳读的突变。在一些实施方案中,本文中所述的包含与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物有效地治疗在DMD基因中具有适合于外显子44跳读的突变的对象。在一些实施方案中,复合物包含分子载荷,所述分子载荷是寡核苷酸,例如促进前体mRNA外显子44跳读的反义寡核苷酸,例如在由突变DMD基因编码的前体mRNA中(例如,可跳读外显子44的突变的DMD基因)。

[0638] 本公开内容的一个方面包括涉及向对象施用有效量的本文中所述的复合物的方法。在一些实施方案中,可向有治疗需要的对象施用有效量的包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物。在一些实施方案中,可通过合适的途径施用包含如本文中所述的复合物的药物组合物,所述途径可包括静脉内施用,例如作为推注(bolus)或通过在一时间内的连续输注。在一些实施方案中,可通过肌内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内或鞘内途径进行施用。在一些实施方案中,药物组合物可以是固体形式、水性形式或液体形式。在一些实施方案中,可将水性或液体形式雾化或冻干。在一些实施方案中,雾化或冻干形式可用水溶液或液体溶液重构。

[0639] 用于静脉内施用的组合物可包含多种载体,例如植物油、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乳酸乙酯、碳酸乙酯、豆蔻酸异丙酯、乙醇以及多元醇(甘油、丙二醇、液体聚乙二醇

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

[0640] 在一些实施方案中,包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物通过位点特异性或局部递送技术施用。这些技术的一些实例包括复合物的可植入储库源、局部递送导管、位点特异性载体、直接注射或直接应用。

[0641] 在一些实施方案中,包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的复合物的药物组合物以赋予对象治疗作用的有效浓度施用。如本领域技术人员所公认的,有效量根据疾病的严重程度、所治疗对象的独特特征(例如年龄、身体状况、健康或体重)、治疗的持续时间、任何同时治疗的性质、施用途径和相关因素而变化。这些相关因素是本领域技术人员已知的,并且仅通过常规实验即可解决。在一些实施方案中,有效浓度是被认为对患者安全的最大剂量。在一些实施方案中,有效浓度将是提供最大效力的最低的可能浓度。

[0642] 经验考虑因素(例如复合物在对象中的半衰期)通常将有助于确定用于治疗的药物组合物的浓度。施用频率可凭经验确定和调整以使治疗效力最大化。

[0643] 可使用任何合适的方法评估治疗的效力。在一些实施方案中,治疗的效力可如下进行评估:通过对与肌养蛋白病相关的症状(例如肌肉萎缩或肌无力)的观察结果进行的评价,通过对象的自我报告结局(例如移动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁)的测度,或通过生活质量指标(例如寿命)。

[0644] 在一些实施方案中,将包含含有与分子载荷共价连接的肌肉靶向剂的本文中所述的复合物的药物组合物以相对于对照(例如治疗之前基因表达的基线水平)足以调节至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%的靶基因活性或表达的有效浓度施用于对象。

[0645] 另外的实施方案

[0646] 1.复合物,其包含与分子载荷共价连接的抗转铁蛋白受体1(TfR1)抗体,所述分子载荷被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子44的跳读,其中所述抗TfR1抗体是表2至7中任一者中鉴定的抗体。

[0647] 2.实施方案1所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0648] (i)SEQ ID NO:33的重链互补决定区1(CDR-H1)、SEQ ID NO:34的重链互补决定区2(CDR-H2)、SEQ ID NO:35的重链互补决定区3(CDR-H3)、SEQ ID NO:36的轻链互补决定区1(CDR-L1)、SEQ ID NO:37的轻链互补决定区2(CDR-L2)和SEQ ID NO:32的轻链互补决定区3(CDR-L3);

[0649] (ii)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:8的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0650] (iii)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:20的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0651] (iv)SEQ ID NO:7的CDR-H1、SEQ ID NO:24的CDR-H2、SEQ ID NO:9的CDR-H3、SEQ ID NO:10的CDR-L1、SEQ ID NO:11的CDR-L2和SEQ ID NO:6的CDR-L3;

[0652] (v) SEQ ID NO:51的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;

[0653] (vi) SEQ ID NO:64的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3;或者

[0654] (vii) SEQ ID NO:67的CDR-H1、SEQ ID NO:52的CDR-H2、SEQ ID NO:53的CDR-H3、SEQ ID NO:54的CDR-L1、SEQ ID NO:55的CDR-L2和SEQ ID NO:50的CDR-L3。

[0655] 3. 实施方案1或实施方案2所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0656] (i) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH);和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0657] (ii) 含有与SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0658] (iii) 含有与SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0659] (iv) 含有与SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0660] (v) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0661] (vi) 含有与SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0662] (vii) 含有与SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0663] (viii) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:78具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;

[0664] (ix) 含有与SEQ ID NO:79具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL;或者

[0665] (x) 含有与SEQ ID NO:77具有至少85%同一性的氨基酸序列的VH;和/或含有与SEQ ID NO:80具有至少85%同一性的氨基酸序列的VL。

[0666] 4. 实施方案1至3中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0667] (i) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL;

[0668] (ii) 含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0669] (iii) 含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0670] (iv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL;

[0671] (v) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0672] (vi) 含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的

VL;

[0673] (vii) 含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VL;

[0674] (viii) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VL;

[0675] (ix) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL;或者

[0676] (x) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL。

[0677] 5. 实施方案1至4中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv、Fv或全长IgG。

[0678] 6. 实施方案5所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体是Fab片段。

[0679] 7. 实施方案6所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0680] (i) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0681] (ii) 含有与SEQ ID NO:97具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0682] (iii) 含有与SEQ ID NO:98具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0683] (iv) 含有与SEQ ID NO:99具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:85具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0684] (v) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0685] (vi) 含有与SEQ ID NO:100具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:90具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0686] (vii) 含有与SEQ ID NO:101具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:89具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0687] (viii) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:93具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;

[0688] (ix) 含有与SEQ ID NO:103具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链;或者

[0689] (x) 含有与SEQ ID NO:102具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链;和/或含有与SEQ ID NO:95具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链。

[0690] 8. 实施方案6或实施方案7所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体包含:

[0691] (i) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链;

[0692] (ii) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链;

[0693] (iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的重链;和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序

列的轻链；

[0694] (iv) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的轻链；

[0695] (v) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链；

[0696] (vi) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的轻链；

[0697] (vii) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的轻链；

[0698] (viii) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链；

[0699] (ix) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链；或者

[0700] (x) 含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链；和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。

[0701] 9. 实施方案1至8中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体不与转铁蛋白受体1的转铁蛋白结合位点特异性结合和/或其中所述抗TfR1抗体不抑制转铁蛋白与转铁蛋白受体1的结合。

[0702] 10. 实施方案1至9中任一项所述的复合物,其中所述分子载荷包含寡核苷酸。

[0703] 11. 实施方案10所述的复合物,其中所述寡核苷酸促进DMD前体RNA中反义介导的外显子跳读。

[0704] 12. 实施方案10或11所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含与DMD前体mRNA的剪接特征互补的区域。

[0705] 13. 实施方案12所述的复合物,其中所述剪接特征是DMD前体mRNA的外显子剪接增强子(ESE)。

[0706] 14. 实施方案13所述的复合物,其中所述剪接特征在DMD前体mRNA的外显子44中,任选地其中所述ESE包含SEQ ID NO:286至296中任一者的序列。

[0707] 15. 实施方案12所述的复合物,其中所述剪接特征是分支点、剪接供体位点或剪接受体位点。

[0708] 16. 实施方案15所述的复合物,其中所述剪接特征跨越DMD前体mRNA的外显子43与内含子43的连接处、在内含子43中、跨越内含子43与外显子44的连接处、跨越外显子44与内含子44的连接处、在内含子44中或跨越内含子44与外显子45的连接处,任选地其中所述剪接特征包含SEQ ID NO:282至285和297至301中任一者的序列。

[0709] 17. 实施方案12至16中任一项所述的复合物,其中所述互补区包含与所述剪接特征互补的至少4个连续核苷。

[0710] 18. 实施方案1至9中任一项所述的复合物,其中所述分子载荷包含寡核苷酸,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的序列或包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。

- [0711] 19. 实施方案10至18中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个经修饰核苷间键联。
- [0712] 20. 实施方案19所述的复合物,其中所述至少一个经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯键联。
- [0713] 21. 实施方案10至20中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷。
- [0714] 22. 实施方案21所述的复合物,其中所述一个或更多个经修饰核苷是2'-经修饰核苷。
- [0715] 23. 实施方案10至18中任一项所述的复合物,其中所述寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酰胺吗啉代,任选地其中所述寡核苷酸是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO)。
- [0716] 24. 实施方案1至23中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过可切割接头与所述分子载荷共价连接。
- [0717] 25. 实施方案24所述的复合物,其中所述可切割接头包含缬氨酸-瓜氨酸序列。
- [0718] 26. 实施方案1至25中任一项所述的复合物,其中所述抗TfR1抗体通过与抗体的赖氨酸残基或半胱氨酸残基缀合而与分子载荷共价连接。
- [0719] 27. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗TfR1抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子44的跳读,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的区域。
- [0720] 28. 实施方案27所述的复合物,其中抗TfR1抗体是表2至7中任一者中鉴定的抗体。
- [0721] 29. 复合物,其包含与寡核苷酸共价连接的抗TfR1抗体,所述寡核苷酸被配置成用于诱导DMD前体mRNA中外显子44的跳读,其中所述寡核苷酸包含与DMD前体mRNA的剪接特征互补的区域。
- [0722] 30. 靶向DMD的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的区域。
- [0723] 31. 实施方案30所述的寡核苷酸,其中所述互补区包含与SEQ ID NO:160至195中任一者互补的至少15个连续核苷。
- [0724] 32. 实施方案30或31所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的至少15个连续核苷,任选地其中所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:196至267中任一者的序列,其中每个胸腺嘧啶碱基(T)可独立且任选地用尿嘧啶碱基(U)替代,并且每个U可独立且任选地用T替代。
- [0725] 33. 向细胞递送分子载荷的方法,所述方法包括使细胞与实施方案1至26中任一项所述的复合物接触。
- [0726] 34. 向细胞递送寡核苷酸的方法,所述方法包括使细胞与实施方案27至29中任一项所述的复合物接触。
- [0727] 35. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使细胞与有效用于促进分子载荷内化至细胞的量的实施方案1至26中任一项所述的复合物接触,任选地其中所述细胞是肌细胞。
- [0728] 36. 促进细胞中肌养蛋白的表达或活性的方法,所述方法包括使细胞与有效用于促进寡核苷酸内化至细胞的量的实施方案27至29中任一项所述的复合物接触,任选地其中

所述细胞是肌细胞。

[0729] 37. 实施方案35或36所述的方法,其中所述细胞是体外的。

[0730] 38. 实施方案35或36所述的方法,其中所述细胞在对象中。

[0731] 39. 实施方案38所述的方法,其中所述对象是人。

[0732] 40. 实施方案39所述的方法,其中所述对象具有适合于外显子44跳读的DMD基因。

[0733] 41. 实施方案35至40中任一项所述的方法,其中所述肌养蛋白是截短的肌养蛋白。

[0734] 42. 治疗具有与肌养蛋白病相关的突变DMD等位基因的对象的方法,所述方法包括向对象施用有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物。

[0735] 43. 促进细胞中DMD前体mRNA转录物的外显子44跳读的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物接触。

[0736] 44. 治疗具有与肌养蛋白病相关的突变DMD等位基因的对象的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的实施方案1至29中任一项所述的复合物。

[0737] 实施例

[0738] 实施例1. 迪谢内肌营养不良患者肌管中抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性

[0739] 在该研究中,评价了包含与DMD外显子51跳读反义寡核苷酸(ASO)共价连接的抗TfR1 Fab(3M12 VH4/Vκ3)的抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性。DMD外显子51跳读ASO是长度为30个核苷酸的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO),并靶向具有序列TGGAGGT(SEQ ID NO:322)的DMD外显子51中的ESE。将在DMD基因中携带外显子52缺失的永生化人成肌细胞解冻,并以1e6个细胞/烧瓶的密度接种在Promocell骨骼细胞生长培养基(含5% FBS和1× Pen-Strep)中,并使其生长至汇合。一旦汇合,就将细胞进行胰蛋白酶化并通过离心进行沉淀,并重悬于新鲜的Promocell骨骼细胞生长培养基中。对细胞进行计数,并将细胞以50,000个细胞/孔的密度接种到经基质胶(Matrigel)包被的96孔板中。使细胞恢复24小时。通过抽吸生长培养基并用不含血清的分化培养基进行替代来诱导细胞分化成肌管。然后用10 μM ASO的DMD外显子51跳读寡核苷酸(未与抗体共价连接-“裸”)或10 μM ASO当量的与DMD外显子51跳读寡核苷酸共价连接的抗TfR1 Fab(3M12 VH4/Vκ3)处理细胞。将细胞与测试品一起孵育十天,然后从96孔板收获总RNA。对75ng总RNA进行cDNA合成,并进行突变特异性PCR以评价细胞中外显子51跳读的程度。将突变特异性PCR产物在4%琼脂糖凝胶上运行,并使用SYBR gold使其显现。使用密度测定来计算跳读和未跳读的扩增子的相对量,并将外显子跳读以外显子51跳读的扩增子除以存在的扩增子总量的比确定:

$$[0740] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读的扩增子}}{(\text{跳读的扩增子} + \text{未跳读的扩增子})} * 100.$$

[0741] 结果表明,在患者肌管中,与裸DMD外显子51跳读寡核苷酸相比,缀合物引起外显子跳读增强(图1)。这表明抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3使得缀合物能够细胞内化到肌细胞中,这导致肌细胞中外显子51跳读寡核苷酸的活性。类似地,抗TfR1抗体(例如,抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3)可以使包含与其他外显子跳读寡核苷酸(例如,本文中提供的外显子跳读寡核苷酸,例如外显子44跳读寡核苷酸)共价连接的抗TfR1抗体的缀合物能够内化到肌细胞中,并促进外显子跳读寡核苷酸在肌细胞中的活性。

[0742] 实施例2. 食蟹猴中抗TfR1 Fab-ASO缀合物的体内外显子跳读活性

[0743] 抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3与实施例1中使用的DMD外显子51跳读反义寡核苷酸

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

[0744] 将PCR产物的毛细管电泳用于评估外显子跳读,并且使用下式计算外显子51跳读%:

$$[0745] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读带的摩尔浓度}}{\text{跳读带的摩尔浓度} + \text{未跳读带的摩尔浓度}} * 100.$$

[0746] 经计算的外显子51跳读的结果在表10中示出。

[0747] 表10. 食蟹猴中DMD mRNA的外显子51跳读

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

[0750] ^aASO=反义寡核苷酸。

[0751] ^b缀合物剂量作为mg/kg的抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物列出。

[0752] ^cASO剂量作为mg/kg的ASO或抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO剂量的ASO当量列出。

[0753] ^d外显子跳读值是外显子51跳读的平均%,其中括号中为标准偏差(n=5)。

[0754] 还使用杂交ELISA利用与ASO序列互补的探针对组织ASO累积进行定量。生成标准曲线并从该标准曲线的线性回归推导出ASO水平(以ng/g计)。与施用裸ASO相比,在施用抗TfR1 Fab VH4/Vκ3-ASO缀合物之后,ASO以更高水平分布到所有评价的组织。在施用第一剂之后2周和4周,在所有评价的组织中,静脉内施用裸ASO导致ASO水平接近背景水平。抗TfR1 Fab VH4/Vκ3-ASO缀合物的施用导致在第一次给药之后2周,ASO以以下排列顺序分布在评价的组织中:心脏>膈肌>二头肌>四头肌>腓肠肌>胫骨前肌。还评估了组织浓度的持续时间。四头肌、二头肌和膈肌中的ASO浓度在评价的时间段(2至4周)内下降小于50%,而心脏、胫骨前肌和腓肠肌中的ASO水平几乎保持不变(表11)。这表明抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3使得缀合物能够在体内细胞内化到肌细胞中,这导致肌细胞中外显子跳读寡核苷酸的活性。

类似地,体内抗TfR1抗体(例如,抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3)可以使得包含与其他外显子跳读寡核苷酸(例如,本文中提供的外显子跳读寡核苷酸,例如外显子44跳读寡核苷酸)共价连接的抗TfR1抗体的缀合物能够内化到肌细胞中,并促进外显子跳读寡核苷酸在肌细胞中的活性。

[0755] 表11. 食蟹猴中DMD外显子51跳读ASO的组织分布

时间	2周			4周	
组	载剂	裸ASO ^a	缀合物	裸ASO ^a	缀合物
缀合物剂量 ^b	0	n/a	122	n/a	122
ASO 剂量 ^c	0	30	30	30	30

[0756]

四头肌 ^d	0 (59.05)	696.8 (868.15)	2436 (954.0)	197 (134)	682 (281)
膈肌 ^d	0± (144.3)	580.02 (360.11)	6750 (2256)	60 (120)	3131 (1618)
心脏 ^d	0 (396.03)	1449 (1337)	27138 (6315)	943 (1803)	30410 (9247)
二头肌 ^d	0 (69.58)	615.63 (335.17)	2840 (980.31)	130 (80)	1326 (623)
胫骨前肌 ^d	0 (76.31)	564.71 (327.88)	1591 (253.50)	169 (110)	1087 (514)
腓肠肌 ^d	0 (41.15)	705.47 (863.75)	2096 (474.04)	170 (69)	1265 (272)

[0757] ^aASO=反义寡核苷酸。

[0758] ^b缀合物剂量作为mg/kg的抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物列出。

[0759] ^cASO剂量作为mg/kg的ASO或抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3-ASO缀合物剂量的ASO当量列出。

[0760] ^dASO值是组织中ASO的平均浓度(以ng/g计),其中括号中为标准偏差(n=5)。

[0761] 实施例3. 迪谢内肌营养不良患者肌管中抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性

[0762] 在该研究中,评价了包含与DMD外显子44跳读反义寡核苷酸(ASO)共价连接的抗TfR1 Fab(3m 12VH4/vκ3)的抗TfR1抗体缀合物的外显子跳读活性。DMD外显子44跳读ASO是磷酸二酰胺吗啉代寡聚物(PMO),并靶向DMD外显子44跳读剪接特征。将永生化的成人成肌细胞解冻,并以1e6个细胞/烧瓶的密度接种在Promocell骨骼细胞生长培养基(含5%FBS和1×Pen-Strep)中,并使其生长至汇合。一旦汇合,就将细胞进行胰蛋白酶化并通过离心进行沉淀,并重悬在新鲜Promocell骨骼细胞生长培养基中。对细胞进行计数,并将细胞以50,000个细胞/孔的密度接种到经基质胶包被的96孔板中。使细胞恢复24小时。通过抽吸生长培养基并用不含血清的分化培养基替代来诱导细胞分化成肌管。然后用10μM ASO的DMD外显子44跳读寡核苷酸(未与抗体共价连接-“裸”)或10μM ASO当量的与DMD外显子44跳读寡核苷酸共价连接的抗TfR1 Fab(3M12VH4/Vκ3)处理细胞。将细胞与测试品一起孵育十天,然后从96孔板收获总RNA。对75ng总RNA进行cDNA合成,并进行突变特异性PCR以评价细胞中外显子44跳读的程度。使用毛细管电泳和UV检测来测量PCR产物。计算摩尔浓度并确定跳读和未跳读的扩增子的相对量。根据下式,将外显子跳读以外显子44跳读的扩增子除以存在的

扩增子总量的比确定:

$$[0763] \quad \% \text{外显子跳读} = \frac{\text{跳读扩增子}}{(\text{跳读扩增子} + \text{未跳读扩增子})} * 100$$

[0764] 结果表明,在患者肌管中,与裸DMD外显子44跳读寡核苷酸相比,缀合物促进了增强的外显子跳读。这表明抗TfR1 Fab 3M12 VH4/Vκ3使得缀合物能够进行细胞内化到肌细胞中,导致在肌细胞中外显子44跳读寡核苷酸的活性。

[0765] 等同方案和术语

[0766] 本文中举例说明性地描述的公开内容可在不存在本文中未具体公开的任何一个或更多个要素、一个或更多个限制的情况下适当地实践。因此,例如,在本文中的每种情况下,术语“包含/包括”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”中的任一个可用其他两个术语中的任一个替换。已采用的术语和表达作为描述而非限制的术语使用,并且使用这样的术语和表达不旨在排除所示出和所描述的特征的任何等同形式或其一部分,而是应认识到,在所公开内容的范围内可进行多种修改。因此,应理解,尽管已通过一些优选的实施方案、任选的特征具体公开了本公开内容,但是本领域技术人员可获取本文中所公开概念的修改和变化,并且这样的修改和变化被认为是在本公开内容的范围内。

[0767] 另外,在根据马库什组 (Markush group) 或其他替代组描述本公开内容的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,本公开内容也因此以马库什组或其他组的任何个体成员或成员亚组的方式描述。

[0768] 应理解,在一些实施方案中,在描述寡核苷酸或其他核酸的结构时可参考序列表中所示的序列。在这样的实施方案中,实际的寡核苷酸或其他核酸与指定序列相比可具有一个或更多个替代核苷酸或核苷(例如,DNA核苷的RNA对应物或RNA核苷的DNA对应物)和/或者(例如,和)一个或更多个经修饰核苷酸/核苷和/或者(例如,和)一个或更多个经修饰核苷间键联和/或者(例如,和)一个或更多个其他修饰,同时保留与指定序列基本相同或相似的互补特性。

[0769] 除非在本文中另外指明或与上下文明显矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求的上下文中)使用没有数量词修饰的名词将被解释为一个/种或更多个/种。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”将被解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。除非本文中另外指明,否则本文中值范围的记载仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值均被并入说明书中,如同其在本文中被单独记载一样。除非在本文中另外指明或在其他情况下与上下文明显矛盾,否则本文中所述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。除非另有说明,否则本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的使用仅仅旨在更好地说明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的语言均不应被解释为表示对本发明的实践必要的任何未要求保护的要素。

[0770] 本文中描述了本发明的一些实施方案。在阅读前述说明之后,那些实施实施方案的变化方案对于本领域普通技术人员可变得明显。

[0771] 本发明人预期技术人员在适当时采用这样的变化方案,并且本发明人希望以除本文中具体描述的之外的方式实践本发明。因此,如适用法律所允许的,本发明包括在此所附权利要求中记载的主题的所有修改方案和等同方案。此外,除非在本文中另外指明或在

他情况下与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖其所有可能变化方案中的上述要素的任何组合。本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能够确定本文中所述的本发明的具体实施方案的许多等同方案。这样的等同方案旨在由所附权利要求书涵盖。

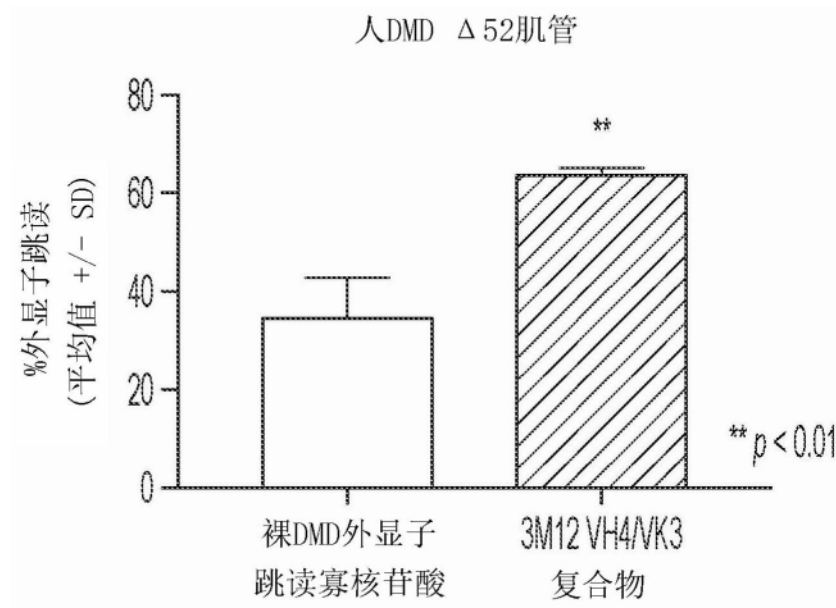


图1