



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **126931**(13) **C2****C12N 15/113** (2010.01)**C07H 21/02** (2006.01)**A61K 31/712** (2006.01)**A61K 31/7125** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2020 02832	(72) Винахідник(и):	Каммлер Сюзанн (DK), Лопес Анаїс (CH), Мюллер Хенрік (CH), Оттосен Сьорен (DK), Педерсен Люкке (DK)
(22) Дата подання заявки:	16.10.2018	(73) Володілець (володільці):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	23.02.2023	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17196554.4, 17208056.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2015/173208 A2, 19.11.2015
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.10.2017, 18.12.2017		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2020, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	22.02.2023, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2018/078136, 16.10.2018		

(54) МОЛЕКУЛИ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ РІВНЯ мРНК PAPD5 І PAPD7 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕПАТИТУ В

(57) Реферат:

Винахід стосується антисмислового олігонуклеотиду, що інгібує експресію PAPD5 і PAPD7, та його застосування в лікуванні і/або попередженні інфекції HBV, зокрема хронічної інфекції HBV. Також винахід стосується кон'югованої сполуки, що інгібує експресію PAPD5 і PAPD7, та фармацевтичної композиції для застосування в лікуванні і/або попередження інфекції HBV.

UA 126931 C2

Область винаходу

Даний винахід відноситься до молекул нуклеїнових кислот, які є комплементарними як РАР-асоційованому доменвісному 5 (RAPD5), так і РАР-асоційованому доменвісному 7 (RAPD7), приводячи до інгібування експресії і РАРD5, і РАРD7, при використанні одного нуклеотиду.

Відповідно до даного винаходу також молекули нуклеїнових кислот, специфічні відносно РАРD5 або РАРD7, для застосування в лікуванні і/або попередження інфекції HBV (вірус гепатиту В), зокрема, хронічної інфекції HBV. Також даний винахід включає фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні і/або попередженні інфекції HBV.

Попередній рівень техніки

Інфекція HBV залишається великою проблемою для здоров'я по всьому світу, яка оціночно стосується 350 мільйонів хронічних носіїв. Приблизно 25 % носіїв вмирають від хронічного гепатиту, цирозу або раку печінки. Вірус гепатиту В є другим найбільшим канцерогеном після тютюну, викликаючи від 60 % до 80 % всіх первинних ракових захворювань печінки. HBV є в 100 разів більше заразним, ніж ВІЛ (вірус імунodefіциту людини).

Вірус гепатиту В (HBV) являє собою оболончастий, частково дволанцюжковий ДНК-вірус. Компактний геном HBV з 3,2 т.п.н. складається з чотирьох відкритих рамок зчитування, що перекриваються (ORF), які кодують корові, полімеразні (Pol), оболонкові і Х-білки. ORF Pol є найдовшою, а ORF оболонки розташовується всередині неї, тоді як ORF Х і кора перекриваються з ORF Pol. Життєвий цикл HBV має дві головних події: 1) утворення замкнутої кільцевої ДНК (зкДНК) з релаксованою кільцевою (РК ДНК) і 2) оборотна транскрипція предгеномної РНК (пгРНК) з утворенням РК ДНК. До інфекції клітин-хазяїв геном HBV існує в межах віріона у вигляді РК ДНК. Визначили те, що віріони HBV здатні отримувати доступ в клітини-хазяїні за допомогою неспецифічного зв'язування з негативно зарядженими протеогліканами, присутніми на поверхні людських гепатоцитів (Schulze, Hepatology, 46, (2007), 1759-68), і за допомогою специфічного зв'язування антигенів поверхні HBV (HBsAg) з гепатоцитарним рецептором на основі натрій-таурохолатного котранспортуєчого поліпептиду (NTCP) (Yan, J Virol, 87, (2013), 7977-91). Всі вірусні мРНК HBV є кеппованими і поліаденілованими, і потім експортуються в цитоплазму для трансляції. У цитоплазмі ініціюється збірка нових віріонів, і зростаюча пгРНК упаковується з вірусною Pol таким чином, що може починатися оборотна транскрипція пгРНК до РК ДНК за допомогою одноланцюжкового проміжного продукту у вигляді ДНК.

Секреція протівірусних цитокінів у відповідь на інфекцію HBV гепатоцитами і/або внутрішньопечінковими імунними клітинами відіграє центральну роль в кліренсі вірусу інфікованою печінкою. Однак хронічно інфіковані пацієнти демонструють тільки слабку імунну відповідь через різні стратегії уникнення, прийняті вірусом для протидії системам розпізнавання клітини-хазяїна і подальшим протівірусним відповідям.

Багато спостережень показали те, що кілька вірусних білків HBV могли протидіяти вихідній клітинній відповіді хазяїна, перешкоджаючи системі сигналізації розпізнавання вірусу і потім протівірусної активності інтерферону (IFN). Вважають те, що серед них надлишкова секреція порожніх вірусних частинок HBV (SVP, HBsAg) бере участь у підтримці імунотолерантного стану, що спостерігається у хронічно інфікованих пацієнтів (CHO). Стійкий вплив HBsAg та інших вірусних антигенів може призводити до HBV-специфічного усунення Т-клітин або до прогресуючого функціонального погіршення (Kondo, Journal of Immunology (1993), 150, 4659-4671; Kondo, Journal of Medical Virology (2004), 74, 425-433; Fasicaro, Gastroenterology, (2010), 138, 682-93). Крім того, повідомляли про те, що HBsAg інгібує функцію імунних клітин, таких як моноцити, дендритні клітини (DC) і клітини-природні кіллери (NK) за допомогою прямої взаємодії (Op den Brouw, Immunology, (2009b), 126, 280-9; Woltman, PLoS One, (2011), 6, e15324; Shi, J Viral Hepat. (2012), 19, e26-33; Kondo, ISRN Gastroenterology, (2013), Article ID 935295).

Кількісне вимірювання HBsAg є значним біомаркером прогнозування та відповіді на лікування при хронічному гепатиті В. Однак досягнення втрати HBsAg і сероконверсії рідко спостерігається у хронічно інфікованих пацієнтів, але залишається однією з кінцевих цілей терапії. Сучасною терапією, такою як нуклеоз(т)идні аналоги, є молекули, які інгібують синтез ДНК HBV, але не спрямовані на зменшення рівня HBsAg. Нуклеоз(т)идні аналоги, навіть при тривалій терапії, демонструють лише слабкий кліренс HBsAg, який можна порівняти з кліренсом, що спостерігається в природі (від 1 % до 2 %) (Janssen, Lancet, (2005), 365, 123-9; Marcellin, N. Engl. J. Med., (2004), 351, 1206-17; Buster, Hepatology, (2007), 46, 388-94). Нещодавно було показано те, що частково або повністю інтегрована ДНК вірусу гепатиту В є джерелом експресії HBsAg у хронічно інфікованих індивідів (див. Wooddell et al 2017 Sci. Transl. Med. Vol 9, Issue 409, eaan0241).

е-Антиген вірусу гепатиту В (також іменований антиген оболонки HBV або HBeAg) являє собою вірусний білок, який секретується клітинами, інфікованими гепатитом В. HBeAg асоційований з хронічними інфекціями гепатитом В і використовується як маркер активного вірусного захворювання і ступеня зараженості пацієнта.

Функція предкорона вірусу гепатиту В або HBeAg в повному об'ємі відома. Однак добре відомо те, що HBeAg відіграє ключову роль в стійкості вірусу. Вважають те, що HBeAg стимулює хронічність HBV за допомогою функціонування як імунорегулюючого білка. Зокрема, HBeAg являє собою секретований допоміжний білок, який, мабуть, послаблює імунну відповідь хазяїна на внутрішньоклітинний білок нуклеокапсиду (Walsh, *Virology*, 2011, 411 (1): 132-141). HBeAg діє як імунотолероген, що сприяє стійкості HBV, і можливо функціонує під час внутрішньоутробного розвитку, беручи до уваги те, що розчинна HBeAg проходить через плаценту (Walsh, *Virology*, 2011, 411 (1): 132-141). Крім того, HBeAg здійснює знижувальну регуляцію: і) клітинних генів, що контролюють внутрішньоклітинну сигналізацію; та ii) Toll-подібного рецептора 2 (TLR-2) для глушіння вродженої імунної відповіді на вірусну інфекцію (Walsh, *Virology*, 2011, 411 (1): 132-141). За відсутності HBeAg реплікація HBV асоційована з підвищувальною регуляцією шляху TLR2 (Walsh, *Virology*, 2011, 411 (1):132-141). Відповідно, HBeAg має значну роль в модуляції взаємодій вірус/хазяїн для впливу на імунну відповідь хазяїна (Walsh, *Virology*, 2011, 411 (1): 132-141). Таким чином, зменшення HBeAg в HBeAg-позитивної популяції пацієнтів може призводити до звернення HBV-специфічної імунодисфункції (Milich, 1997, *J. Viral. Hep.* 4: 48-59; Milich, 1998, *J. Immunol.* 160: 2013-2021). Крім того, що секретований HBeAg є значно ефективнішим, ніж внутрішньоклітинний коровий антиген гепатиту (HBcAg) у виклику толерантності Т-клітин, і розподілення толерантності Т-клітин між HBeAg і HBcAg, і клональна гетерогенність HBc/HBeAg-специфічної толерантності Т-клітин можуть мати значні наслідки для природної інфекції HBV і особливо для предкор-негативного хронічного гепатиту (Chen, 2005, *Journal of Virology*, 79: 3016-3027).

Відповідно, зменшення секреції HBeAg, крім секреції HBsAg, призводить б до поліпшеного інгібування розвитку хронічної інфекції HBV в порівнянні з інгібуванням секреції одного HBsAg. Крім того, найвищі показники переходу гострої інфекції в хронічну (більше 80 %) були описані у випадках передачі від матері до плоду і неонатальної передачі HBV від HBeAg-позитивних матерів (Liaw, *Lancet*, 2009 373: 582-592; Liaw, *Dig. Dis. Sci.*, 2010 55: 2727-2734 і Hadziyannis, 2011, *Journal of hepatology*, 55: 183-191). Отже, зменшення рівня HBeAg у майбутньої матері може не тільки зменшувати ступінь зараженості пацієнта, але також може інгібувати розвиток хронічної інфекції HBV її дитини.

Отже, при терапії HBV є незадоволена медична потреба в інгібуванні вірусної експресії, зокрема, в інгібуванні секреції HBsAg і HBeAg (Wieland, S. F. & F. V. Chisari. *J Virol*, (2005), 79, 9369-80; Kumar et al. *J Virol*, (2011), 85, 987-95; Woltman et al. *PLoS One*, (2011), 6, e15324; Op den Brouw et al. *Immunology*, (2009b), 126, 280-9).

У WO 2017/066712 була описана знижувальна регуляція PAPD5 в зв'язку з лікуванням і діагностикою захворювань теломерів. З цією метою були описані п'ять структур кшРНК (коротка шпилькова РНК).

У РСТ/ЕР2017/064980 розкрито націлювання на PAPD5 або PAPD7 молекули нуклеїнової кислоти і комбінації таких молекул для лікування інфекцій HBV.

Мета винаходу

В даному винаході ідентифіковані нові молекули нуклеїнової кислоти, які здатні інгібувати експресію і PAPD5, і PAPD7 in vivo та in vitro. Здатність інгібувати дві нуклеїнові кислоти-мішені однією молекулою має виразні переваги в показниках продукції, простоті доставки в клітини-мішені, простоті фармакокінетики/фармакодинаміки (PK/PD) і необхідної концентрації для досягнення терапевтичної користі. Крім того, в даному винаході показано, що є кореляція між нокдауном PAPD5 і PAPD7 та інгібуванням антигену HBV, таким як інгібування HBsAg.

Стислий опис графічних матеріалів

Дані графічні матеріали показують:

Фіг. 1: ілюструє типові кон'югати антисмислових олігонуклеотидів, де олігонуклеотид або представлений хвилястою лінією (A-D), або як "олігонуклеотид" (E-H), або як T₂ (I), і кон'югатні угруповання, націлені на рецептор асіалоглікопротеїну, являють собою угруповання тривалентного N-ацетилгалактозаміну. Сполуки A-D містять дилізинову розгалужувальну молекулу, спейсер у вигляді PEG3 і три кінцеві GalNAc вуглеводні угруповання. У сполучі A і B олігонуклеотид безпосередньо приєднується до кон'югатного угруповання, націленого на рецептор асіалоглікопротеїну, без лінкера. У сполучі C і D олігонуклеотид приєднується до кон'югатного угруповання, націленого на рецептор асіалоглікопротеїну, через C6 лінкер.

Сполуки E-I містять наявну в продажу розгалужену молекулу-потроювач, спейсери варіюючої довжини і структури, і три кінцеві GalNAc вуглеводні угруповання.

Фіг. 2: структурна формула тривалентного GalNAc кластера (GN2). GN2 є корисним в даному винаході як кон'югатне угруповання. Хвиляста лінія ілюструє місце кон'югування кластера, наприклад, до C6 амінолінкера або безпосередньо до олігонуклеотиду.

Фіг. 3: показує кореляцію між нокдауном PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa з прикладу 1 із зниженням рівня HBsAg в клітинах dHepRG з прикладу 2.

Фіг. 4: структурна формула CMP ID NO: 20_12. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 5: структурна формула CMP ID NO: 20_13. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 6: структурна формула CMP ID NO: 20_14. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 7: структурна формула CMP ID NO: 20_15. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 8: структурна формула CMP ID NO: 20_18. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 9: структурна формула CMP ID NO: 20_36. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 10: структурна формула CMP ID NO: 20_30. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 11: представлення зменшення рівня PAPD5 і PAPD7 *in vitro*, що досягається з олігонуклеотидами, націленими на людські і мишачі транскрипти (таблиця 5) в лінії людських клітин HeLa (A) і в первинних мишачих гепатоцитах (PMH, B).

Фіг. 12: структурна формула CMP ID NO: 20_20. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 13: структурна формула CMP ID NO: 20_21. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 14: структурна формула CMP ID NO: 21_2. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 15: структурна формула CMP ID NO: 20_22. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 16: структурна формула CMP ID NO: 21_33. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 17: структурна формула CMP ID NO: 21_34. Її фармацевтичні солі включають одновалентні або двовалентні катіони, такі як Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , або їх суміш, асоційовані з даною сполукою.

Фіг. 18: вплив HBsAg і HBeAg з плином часу *in vivo* в мишачій моделі AAV/HBV після однієї обробки 10 мг/кг двох олігонуклеотидів: олігонуклеотиду, націленого на PAPD5, і олігонуклеотиду, націленого на PAPD7.

Стисле викладення суті винаходу

Визначення

Молекула нуклеїнової кислоти

Термін "молекула нуклеїнової кислоти" або "терапевтична молекула нуклеїнової кислоти" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, визначається, як його зазвичай розуміє фахівець: як молекула, що містить два або більше ніж два ковалентно зв'язаних нуклеозида (тобто нуклеотидна послідовність). Молекула(ли) нуклеїнової кислоти, на які дається посилання в способі даного винаходу, зазвичай являють собою терапевтичні

олігонуклеотиди менше 50 нуклеотидів в довжину. Молекули нуклеїнової кислоти можуть являти собою або містять антисмисловий олігонуклеотид або можуть являти собою іншу олігомерну молекулу нуклеїнової кислоти, таку як РНК CRISPR (кластерні короткі паліндромні повтори, розділені регулярними проміжками), міРНК, кшРНК, аптамери або рибозим. Молекули нуклеїнової кислоти являють собою композиції, які зазвичай отримують в лабораторії за допомогою твердофазного хімічного синтезу, з подальшим очищенням. При посиланні на послідовність молекули нуклеїнової кислоти, робиться посилання на послідовність або порядок угруповань нуклеїнових основ або їх модифікацій ковалентно зв'язаних нуклеотидів або нуклеозидів. Молекула нуклеїнової кислоти даного винаходу є штучною, синтезується хімічно і типово очищається або виділяється. Молекула нуклеїнової кислоти даного винаходу може містити один або більше ніж один модифікований нуклеозид або нуклеотид.

У деяких втіленнях молекула нуклеїнової кислоти за винаходом містить або складається з 12-50 нуклеотидів в довжину, як, наприклад, з 13-40, як, наприклад, з 14-35, як, наприклад, з 15-30, як, наприклад, з 16-22, як, наприклад, з 16-18 або 15-17 суміжних нуклеотидів в довжину.

У деяких втіленнях молекула нуклеїнової кислоти або її безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 22 або менше нуклеотидів, як, наприклад, 20 або менше нуклеотидів, як, наприклад, 18 або менше нуклеотидів, як, наприклад, 14, 15, 16 або 17 нуклеотидів. Слід розуміти те, що будь-який інтервал, наведений в даному документі, включає кінцеві точки інтервалу. Відповідно, якщо вказано те, що молекула нуклеїнової кислоти включає від 10 до 30 нуклеотидів, включаються і 10, і 30 нуклеотидів.

У деяких втіленнях безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 безперервних нуклеотидів в довжину.

Молекула(ли) нуклеїнової кислоти служить(жать) для модулювання експресії нуклеїнових кислот-мішеней у ссавця. У деяких втіленнях молекули нуклеїнових кислот, такі як міРНК, кшРНК і антисмислові олігонуклеотиди, типово служать для інгібування експресії нуклеїнової(вих) кислоти(пот) мішені(ней).

В одному втіленні винаходу молекула нуклеїнової кислоти вибрана з агента РНКі (РНК-інтерференція), такого як міРНК або кшРНК. В іншому втіленні молекула нуклеїнової кислоти являє собою одноланцюговий антисмисловий олігонуклеотид, такий як високоафінний модифікований антисмисловий олігонуклеотид.

У деяких втіленнях молекула нуклеїнової кислоти являє собою молекулу фосфоротіоатної нуклеїнової кислоти. У деяких втіленнях молекула нуклеїнової кислоти містить фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

У деяких втіленнях молекула нуклеїнової кислоти може бути кон'югована з ненуклеозидними угрупованнями (кон'югатними угрупованнями).

Бібліотеку молекул нуклеїнової кислоти слід розуміти як набір варіантів молекул нуклеїнової кислоти. Мета бібліотеки молекул нуклеїнової кислоти може варіювати. У деяких втіленнях бібліотека молекул нуклеїнової кислоти складається з олігонуклеотидів з послідовністю нуклеїнових основ, що перекривається, націлених на загальну область між нуклеїновими кислотами-мішенями PAPD5 і PAPD7, з метою ідентифікації найефективнішої послідовності в межах даної бібліотеки молекул нуклеїнової кислоти. У деяких втіленнях бібліотека молекул нуклеїнової кислоти являє собою бібліотеку сконструйованих варіантів молекули нуклеїнової кислоти ("потомство" молекул нуклеїнової кислоти) батьківської або предкової молекули нуклеїнової кислоти, де сконструйовані варіанти молекули нуклеїнової кислоти зберігають корову послідовність нуклеїнових основ батьківської молекули нуклеїнової кислоти.

Олігонуклеотид

Термін "олігонуклеотид" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, визначається таким чином, як зазвичай зрозуміло фахівцеві, як молекула, що містить два або більше ніж два ковалентно зв'язаних нуклеозида. Такі ковалентно зв'язані нуклеозиди також можуть називатися молекулами нуклеїнової кислоти або олігомерами. Олігонуклеотиди зазвичай отримують в лабораторії за допомогою твердофазного хімічного синтезу з подальшим очищенням. При посиланні на послідовність олігонуклеотиду, робиться посилання на послідовність або порядок угруповань нуклеїнових основ або їх модифікацій ковалентно зв'язаних нуклеотидів або нуклеозидів. Олігонуклеотид за винаходом є штучним, синтезується хімічно і типово очищається або виділяється. Олігонуклеотид за винаходом може містити один або більше ніж один модифікований нуклеозид або нуклеотид.

Антисмислові олігонуклеотиди

Термін "антисмисловий олігонуклеотид" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, визначається як олігонуклеотид, здатний модулювати експресію гена-мішені за допомогою гібридизації з нуклеїновою кислотою-мішенню, зокрема з безперервною

послідовністю на нуклеїновій кислоті-мішені. Антисмислові олігонуклеотиди по суті не є дволанцюговими і, отже, не є міРНК або кшРНК. Переважно антисмислові олігонуклеотиди за винаходом є одноланцюговими. Термін "одноланцюговий" в загальному зрозумілий для фахівця в даній області. Особливо зрозуміло те, що одноланцюгові олігонуклеотиди даного винаходу можуть утворити шпильки або структури внутрішньо молекулярних дуплексів (дуплекс між двома молекулами того ж самого олігонуклеотиду), за умови, що ступінь внутрішньої комплементарності або комплементарності самому собі становить менше, ніж 50 % по всій довжині олігонуклеотиду.

В одному втіленні даного винаходу антисмисловий олігонуклеотид є олігонуклеотидом, що рекрує РНКазу Н. На відміну від молекул РНКі, антисмислові олігонуклеотиди також діють в ядрі клітини. Для націлювання послідовності пре-мРНК і антисмисловий олігонуклеотид є переважними, так як він діє в ядрі клітини.

РНКі

В даному документі термін "молекула РНК-інтерференції (РНКі)" відноситься до молекули короткої дволанцюгової РНК, здатної індукувати РНК-залежний сайленсинг гена за допомогою комплексу РНК-індукованого сайленсинга (RISC) в цитоплазмі клітини, де вони взаємодіють з каталітичним компонентом RISC - аргонавтом. Одним типом молекули РНКі є мала інтерферуюча РНК (міРНК), яка являє собою дволанцюгову молекулу РНК, яка за допомогою комплементарного зв'язування з мРНК після транскрипції, призводить до їх деградації і втрати трансляції. Мала шпилькова РНК (мшРНК) являє собою штучну молекулу РНК зі структурою шпильки, яка здатна при експресії зменшувати рівень мРНК за допомогою дайсера (DICER) і комплексу сайленсинга, що зменшує рівень мРНК (RISC). Молекули РНКі можуть бути сконструйовані на основі послідовності РНК необхідного гена. Відповідні РНКі можуть бути потім синтезовані хімічно або за допомогою транскрипції *in vitro*, або експресовані від вектора або ПЛР-продукту.

Молекули міРНК і кшРНК зазвичай мають від 20 до 50 нуклеотидів в довжину, як, наприклад, від 25 до 35 нуклеотидів в довжину, і вони взаємодіють з ендонуклеазою, відомою як дайсер (Dicer), що, як вважається, піддає процесингу длРНК до малих інтерферуючих РНК з 19-23 пар основ з характерними 3' липкими кінцями з двох основ, які потім включаються в комплекс РНК-індукованого сайленсингу (RISC). Ефективні подовжені форми субстратів дайсер були описані в US 8349809 і US 8513207, тим самим включених за допомогою посилання. При зв'язуванні з відповідною мРНК-мішенню одна або більше ніж одна ендонуклеаза в межах RISC розщеплює мішень з індукцією сайленсинг. Агенти РНКі можуть бути хімічно модифікованими з використанням модифікованих міжнуклеозидних зв'язків і високоафінних нуклеозидів, таких як нуклеозиди, модифіковані 2'-4' біциклічною рибозою, що включають LNA і cET.

Безперервна нуклеотидна послідовність

Термін "безперервна нуклеотидна послідовність" відноситься до ділянки олігонуклеотиду, яка є комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені. Даний термін використовується в даному документі взаємозамінно з терміном "безперервна послідовність нуклеїнових основ" і терміном "послідовність олігонуклеотидного мотиву". У деяких втіленнях всі нуклеотиди даного олігонуклеотиду складають безперервну нуклеотидну послідовність. У деяких втіленнях олігонуклеотид містить безперервну нуклеотидну послідовність і, можливо, може містити додатковий(ві) нуклеотид(ди), наприклад, ділянку нуклеотидного лінкера, яка може використовуватися для приєднання функціональної групи до безперервної нуклеотидної послідовності. Ділянка нуклеотидного лінкера може бути або може не бути комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені.

Нуклеотиди

Нуклеотиди являють собою структурні елементи олігонуклеотидів і полінуклеотидів і для цілей даного винаходу включають і такі, що зустрічаються в природі, і такі, що не зустрічаються в природі нуклеотиди. У природі нуклеотиди, такі як нуклеотиди ДНК і РНК, містять угруповання цукру рибози, угруповання нуклеїнової основи і одну або більше ніж одну фосфатну групу (яка відсутня в нуклеозидах). Нуклеозиди і нуклеотиди також можуть взаємозамінно називатися "ланками" або "мономерами".

Модифікований нуклеозид

Термін "модифікований нуклеозид" або "модифікація нуклеозида" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до нуклеозидів, модифікованих в порівнянні з еквівалентним нуклеозидом ДНК або РНК за допомогою введення однієї або більше ніж однієї модифікації цукрового угруповання або угруповання (нуклеїнової) основи. У переважному втіленні модифікований нуклеозид містить модифіковане цукрове угруповання. Термін "модифікований нуклеозид" також може використовуватися в даному документі взаємозамінно з

терміном "аналог нуклеозиду" або модифіковані "ланки", або модифіковані "мономери". Нуклеозиди з немодифікованим цукровим угрупованням ДНК або РНК називаються в даному документі нуклеозидами ДНК або РНК. Нуклеозиди з модифікаціями в області основи нуклеозиду ДНК або РНК все ще, в загальному, називаються ДНК або РНК, якщо вони

5 забезпечують утворення пар основ за Уотсоном-Криком.

Модифікований міжнуклеозидний зв'язок

Термін "модифікований міжнуклеозидний зв'язок" визначається так, як зазвичай зрозуміло фахівцеві: як зв'язки, відмінні від фосфодієфірних (РО) зв'язків, що ковалентно зв'язують разом два нуклеозида. Нуклеотиди з модифікованими міжнуклеозидними зв'язками також називаються

10 "модифікованими нуклеотидами". У деяких втіленнях модифікований міжнуклеозидний зв'язок збільшує стійкість молекул нуклеїнових кислот даного винаходу до нуклеази в порівнянні з фосфодієфірним зв'язком. Для олігонуклеотидів, що зустрічаються в природі, міжнуклеозидний зв'язок включає фосфатні групи, що утворюють фосфодієфірний зв'язок між сусідніми нуклеозидами. Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки є особливо корисними в стабілізації

15 олігонуклеотидів, а також міРНК для застосування *in vivo*, і вони можуть служити для захисту проти нуклеазного розщеплення в ділянках нуклеозидів ДНК або РНК в олігонуклеотиді або міРНК за винаходом, наприклад, в межах ділянки гепа гепмерного олігонуклеотиду, а також в ділянках модифікованих нуклеозидів.

В одному втіленні молекула нуклеїнової кислоти, наприклад, антисмисловий олігонуклеотид, кшРНК або міРНК, містить один або більше ніж один міжнуклеозидний зв'язок, модифікований від природного фосфодієфіру до зв'язку, який, наприклад, є більш стійким до нуклеазної атаки. Стійкість до нуклеази можна визначати за допомогою інкубування олігонуклеотиду в сироватці крові або за допомогою застосування аналізу стійкості до нуклеази (наприклад, фосфодієстерази отрути змії (SVPD)), які обидві добре відомі в даній області. Міжнуклеозидні

25 зв'язки, які здатні посилювати стійкість олігонуклеотиду до нуклеази, називаються нуклеазостійкими міжнуклеозидними зв'язками. У деяких втіленнях щонайменше 50 % міжнуклеозидних зв'язків в антисмисловому олігонуклеотиді або в його безперервній нуклеотидній послідовності є модифікованими як, наприклад, щонайменше 60 %, як, наприклад, щонайменше 70 %, як, наприклад, щонайменше 80 % або як, наприклад, щонайменше 90 % міжнуклеозидних зв'язків в олігонуклеотиді або в його безперервній нуклеотидній послідовності є модифікованими. У деяких втіленнях всі міжнуклеозидні зв'язки олігонуклеотиду або його безперервної нуклеотидної послідовності є модифікованими. Буде зрозуміло те, що в деяких втіленнях нуклеозиди, які зв'язують олігонуклеотид за винаходом з ненуклеотидною функціональною групою, такою як кон'югат, можуть містити фосфодієфір. У деяких втіленнях всі

35 міжнуклеозидні зв'язки олігонуклеотиду або його безперервної нуклеотидної послідовності є нуклеазостійкими міжнуклеозидними зв'язками.

Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки можуть бути вибрані з групи, що містить фосфоротіоат, дифосфоротіоат і боранофосфат. У деяких втіленнях модифіковані міжнуклеозидні зв'язки, наприклад, фосфоротіоатний, дифосфоротіоатний або боранофосфатний, є сумісними з

40 рекрутуванням олігонуклеотиду за винаходом РНКазою Н.

У деяких втіленнях міжнуклеозидний зв'язок, такий як фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок, містить сірку (S).

Фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок є особливо корисним через стійкість до нуклеази, корисну фармакокінетику і легкість отримання. У деяких втіленнях щонайменше 50 % міжнуклеозидних зв'язків в олігонуклеотиді або його безперервній нуклеотидній послідовності являє собою фосфоротіоат, як, наприклад, щонайменше 60 %, як, наприклад, щонайменше 70 %, як, наприклад, щонайменше 80 % або як, наприклад, щонайменше 90 % міжнуклеозидних зв'язків в олігонуклеотиді або його безперервній нуклеотидній послідовності являє собою фосфоротіоат. У деяких втіленнях всі міжнуклеозидні зв'язки олігонуклеотиду або його безперервної нуклеотидної послідовності є фосфоротіоатом. У деяких втіленнях щонайменше один з фосфоротіоатних міжнуклеозидних зв'язків є стереовизначеним, як, наприклад, щонайменше 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, як, наприклад, щонайменше 70 %, як, наприклад, щонайменше 75 %, як, наприклад, щонайменше 80 % або як, наприклад, щонайменше 90 % міжнуклеозидних зв'язків олігонуклеотиду є стереовизначеними. Синтез стереовизначених фосфоротіоатних зв'язків описується, наприклад, в WO2014/012081 і WO2016/079181.

55

У деяких втіленнях олігонуклеотид містить один або більше ніж один нейтральний міжнуклеозидний зв'язок, зокрема, міжнуклеозидний зв'язок, вибраний з фосфотриєфіру, метилфосфонату, MMI, амід-3, формацеталю або тіоформацеталю.

Додаткові міжнуклеозидні зв'язки розкриваються в WO2009/124238 (включеної в даний документ шляхом посилання). В одному втіленні міжнуклеозидний зв'язок вибрано з лінкерів,

60

розкритих в WO2007/031091 (включеної в даний документ шляхом посилання). Зокрема, міжнуклеозидний зв'язок може бути вибрано з -O-P(O)₂-O-, -O-P(O, S)-O-, -O-P(S)₂-O-, -S-P(O)₂-O-, -S-P(O, S)-O-, -S-P(S)₂-O-, -O-P(O)₂-S-, -O-P(O, S)-S-, -S-P(O)₂-S-, -O-PO(R^H)-O-, O-PO(OCH₃)-O-, -O-PO(NR^H)-O-, -O-PO(OCH₂CH₂S-R)-O-, -O-PO(BH₃)-O-, -O-PO(NHR^H)-O-, -O-P(O)₂-NR^H-, -NR^H-P(O)₂-O-, -NR^H-CO-O-, -NR^H-CO-NR^H-, і/або міжнуклеозидний лінкер може бути вибрано з групи, що містить: -O-CO-O-, -O-CO-NR^H-, -NR^H-CO-CH₂-, -O-CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-, -CO-NR^H-CH₂-, -CH₂-NR^H-CO-, -O-CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-CO-, -CH₂-NCH₃-O-CH₂-, де R^H вибрано з водню і C1-4-алкілу.

Нуклеазостійкі зв'язки, такі як фосфотіоатні зв'язки, є особливо корисними в ділянках антисмислових олігонуклеотидів, здатних рекрутувати нуклеазу, при формуванні дуплекса з нуклеїновою кислотою-мішенню, таких як ділянка G для гепмерів або ділянка немодифікованих нуклеозидів хедмерів (headmer) і тейлмерів (tailmer). Однак, фосфотіоатні зв'язки також можуть бути корисними в ділянках, які не рекрутують нуклеазу, і/або в ділянках, що підсилюють афінність, таких як ділянки F і F' для гепмерів, або в ділянці модифікованих нуклеозидів хедмерів і тейлмерів.

Кожна з сконструйованих ділянок може, однак, містити міжнуклеозидні зв'язки, відмінні від фосфотіоатних, такі як фосфодієфірні зв'язки, зокрема, в ділянках, де модифіковані нуклеозиди, такі як LNA, захищають зв'язок від нуклеазної деградації. Включення фосфодієфірних зв'язків, як, наприклад, одного або двох зв'язків, зокрема між або поруч з модифікованими нуклеозидним ланками (типово в ділянках, які не рекрутують нуклеазу), може модифікувати біодоступність і/або біорозподілення олігонуклеотиду - див. WO2008/113832, включену в даний документ за допомогою посилання.

В одному втіленні всі міжнуклеозидні зв'язки в антисмисловому олігонуклеотиді являють собою фосфотіоатні і/або боранофосфатні зв'язки. Переважно всі міжнуклеозидні зв'язки в олігонуклеотиді являють собою фосфотіоатні зв'язки.

Стереовипадкові фосфотіоатні зв'язки

Фосфотіоатні зв'язки являють собою міжнуклеозидні фосфатні зв'язки, де один з неутворюючих містків киснів був замінений сіркою. Заміна одного з неутворюючих містків кисню сіркою вводить хіральний центр, і, в силу цього, кожний фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок в межах одного фосфотіоатного олігонуклеотиду буде перебувати або в S (Sp), або в R (Rp) стереоізоформах. Такі міжнуклеозидні зв'язки називаються "хіральними міжнуклеозидними зв'язками". На відміну від цього, фосфодієфірні міжнуклеозидні зв'язки не є хіральними, тому що вони мають два некінцевих атома кисню.

Позначення хіральності стереоцентру визначається за стандартними правилами Кана-Інгольда-Прелога (правила пріоритету CIP), вперше опублікованими в Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. (1966). "Specification of Molecular Chirality". Angewandte Chemie International Edition. 5 (4): 385-415. doi:10.1002/anie.196603851.

Під час стандартного синтезу олігонуклеотиду стереоселективність зв'язування і наступне сульфонування не контролюються. З цієї причини стереохімія кожного фосфотіоатного міжнуклеозидного зв'язку є випадковим чином Sp або Rp, і, в силу цього, фосфотіоатний олігонуклеотид, отриманий традиційним олігонуклеотидним синтезом, фактично може існувати в без малого 2^X різних фосфотіоатних діастереомерах, де X являє собою число фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. Такі олігонуклеотиди називаються в даному документі стереовипадковими фосфотіоатними олігонуклеотидами і не містять стереовизначених міжнуклеозидних зв'язків. Стереовипадкові фосфотіоатні олігонуклеотиди, отже, являють собою суміші індивідуальних діастереоізомерів, що виникають через нестереовизначений синтез. У цьому контексті дана суміш визначається як аж до 2^X різних фосфотіоатних олігонуклеотидів.

Стереовизначені міжнуклеозидні зв'язки

Стереовизначений міжнуклеозидний зв'язок являє собою міжнуклеозидний зв'язок, що вводить хіральний центр в олігонуклеотид, який існує переважно в одній стереоізомерній формі - або R, або S в межах популяції індивідуальних олігонуклеотидних молекул.

Слід розуміти те, що способи стереоселективного синтезу олігонуклеотидів, що використовуються в даній області, типово дають щонайменше приблизно 90 % або щонайменше приблизно 95 % стереоселективності в кожному стереоцентрі міжнуклеозидного зв'язку, і, в силу цього, аж до приблизно 10 %, як, наприклад, приблизно 5 % олігонуклеотидних молекул можуть мати альтернативну стереоізомерну форму.

У деяких втіленнях стереоселективність кожного стереовизначеного фосфотіоатного стереоцентру становить щонайменше приблизно 90 %. У деяких втіленнях стереоселективність

кожного стереовизначеного фосфоротіоатного стереоцентру становить щонайменше приблизно 95 %.

Стереовизначені фосфоротіоатні зв'язки

Стереовизначені фосфоротіоатні зв'язки являють собою фосфоротіоатні зв'язки, які були хімічно синтезовані або в Rp, або в Sp конфігурації в межах популяції індивідуальних олігонуклеотидних молекул, як, наприклад, щонайменше приблизно 90 % або щонайменше приблизно 95 % стереоселективності в кожному стереоцентрі (або Rp, або Sp), і, в силу цього, аж до приблизно 10 %, як, наприклад, аж до приблизно 5 % олігонуклеотидних молекул можуть мати альтернативну стереоізомерну форму.

Сtereоонокфігурації фосфоротіоатних міжнуклеозидних зв'язків представлені нижче



де 3' R група являє собою 3'-положення суміжного нуклеозиду (5'-нуклеозиду), і 5' R група являє собою 5'- положення суміжного нуклеозиду (3'-нуклеозиду).

В даному документі Rp міжнуклеозидні зв'язки також можуть бути представлені як srP, і Sp міжнуклеозидні зв'язки можуть бути представлені як ssP.

У деяких втіленнях стереоселективність кожного стереовизначеного фосфоротіоатного стереоцентру становить щонайменше приблизно 97 %. У деяких втіленнях стереоселективність кожного стереовизначеного фосфоротіоатного стереоцентру становить щонайменше приблизно 98 %. У деяких втіленнях стереоселективність кожного стереовизначеного фосфоротіоатного стереоцентру становить щонайменше приблизно 99 %.

У деяких втіленнях стереоселективний міжнуклеозидний зв'язок знаходиться в тій же самій стереоізомерній формі у щонайменше 97 %, як, наприклад, щонайменше 98 %, як, наприклад, щонайменше 99 % або (по суті) у всіх олігонуклеотидних молекул, присутніх в популяції олігонуклеотидної молекули.

Стереоселективність можна вимірювати в модельній системі, що має тільки ахіральний остов (тобто фосфодієфіри), можливо вимірювати стереоселективність кожного мономера, наприклад, зв'язуванням стереовизначеного мономера з наступною модельною системою "5' t-ro-t-ro-t-ro 3'". Результат цього тоді наступний: 5' DMTr-t-srp-t-ro-t-ro-t-ro 3' або 5' DMTr-t-ssp-t-ro-t-ro-t-ro 3', які можуть бути розділені з використанням ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія). Стереоселективність визначається за допомогою інтегрування УФ (ультрафіолетовий) сигналу від двох можливих сполук і приведенням їх співвідношення, наприклад, 98:2, 99:1 або більше 99:1.

Буде зрозуміло те, що % стереочистоти конкретного одного діастереоізомеру (одної стереовизначеної олігонуклеотидної молекули) буде функцією селективності зв'язування відносно визначеного стереоцентру в кожному міжнуклеозидному положенні і числа стереовизначених міжнуклеозидних зв'язків, що підлягають введенню. Як приклад, якщо селективність зв'язування в кожному положенні становить 97 %, тоді отримана в результаті чистота стереовизначеного олігонуклеотиду з 15 стереовизначеними міжнуклеозидними зв'язками становитиме 0,97¹⁵, тобто 63 % бажаного діастереоізомеру в порівнянні з 37 % інших діастереоізомерів. Чистота визначеного діастереоізомеру після синтезу може бути поліпшена очищенням, наприклад, за допомогою ВЕРХ, як, наприклад, іонообмінною хроматографією або хроматографією з оберненою фазою.

У деяких втіленнях стереовизначений олігонуклеотид відноситься до популяції олігонуклеотиду, де щонайменше приблизно 40 %, як, наприклад, щонайменше приблизно 50 % популяції являє собою бажаний ізомер.

Викладаючи альтернативним способом, в деяких втіленнях стереовизначений олігонуклеотид відноситься до популяції олігонуклеотидів, в якій щонайменше приблизно 40 %, як, наприклад, щонайменше приблизно 50 % даної популяції складається з бажаного (специфічного) мотиву стереовизначеного міжнуклеозидного зв'язку (також званого стереовизначеним мотивом).

Для стереовизначених олігонуклеотидів, які містять і стереовипадкові, і стереовизначені міжнуклеозидні стереоцентри, чистота стереовизначеного олігонуклеотиду визначається по відношенню до % популяції олігонуклеотиду, який зберігає визначений(ні) стереовизначений(ні) мотив(ви) міжнуклеозидного зв'язку, причому стереовипадкові зв'язки ігноруються при розрахунку.

Нуклеїнова основа

Термін "нуклеїнова основа" включає пуринове (наприклад, аденін і гуанін) і піримідинове (наприклад, урацил, тимін і цитозин) угруповання, присутнє в нуклеозидах і нуклеотидах, які утворюють водневі зв'язки при гібридизації нуклеїнових кислот. У контексті даного винаходу термін нуклеїнова основа також охоплює модифіковані нуклеїнові основи, які можуть відрізнятися від нуклеїнових основ, що зустрічаються в природі, але є функціональними під час гібридизації нуклеїнових кислот. В даному контексті термін "нуклеїнова основа" відноситься і до нуклеїнових основ, що зустрічаються в природі, таких як аденін, гуанін, цитозин, тимін, урацил, ксантин і гіпоксантин, також як і до варіантів, що не зустрічаються в природі. Такі варіанти, наприклад, описуються в Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research, том 45, страница 2055 і Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1.

У деяких втіленнях угруповання нуклеїнової основи модифікується заміною пурину або піримідину на модифікований пурин або піримідин, такий як заміщений пурин або заміщений піримідин, як, наприклад, нуклеїнова основа, вибрана з ізоцитозину, псевдоізоцитозину, 5-метилцитозину, 5-тіозолоцитозину, 5-пропінілцитозину, 5-пропінілурацилу, 5-бромурацилу, 5-тіазолоурацилу, 2-тіоурацилу, 2'-тіотимідину, інозину, діамінопурину, 6-амінопурину, 2-амінопурину, 2,6-діамінопурину і 2-хлор-6-амінопурину.

Угруповання нуклеїнових основ можуть бути вказані літерним кодом для кожної відповідної нуклеїнової основи, наприклад, A, T, G, C або U, де кожна буква можливо може включати модифіковані нуклеїнові основи з еквівалентною функцією. Наприклад, в проілюстрованих як приклади олігонуклеотидах угруповання нуклеїнових основ вибрані з A, T, G, C і 5-метилцитозину. Можливо для гепмерів LNA можна використовувати 5-метилцитозин нуклеозидів LNA.

Модифікований олігонуклеотид

Термін "модифікований олігонуклеотид" або "модифікована молекула нуклеїнової кислоти" описує олігонуклеотид або молекулу нуклеїнової кислоти, яка містить один або більше ніж один нуклеозид з модифікованим цукром і/або модифікованими міжнуклеозидними зв'язками. Термін "химерний" являє собою термін, який використовували в літературі для опису олігонуклеотидів або молекул нуклеїнових кислот з модифікованими нуклеозидами, зокрема, олігонуклеотидів гепмера.

Стереовизначений олігонуклеотид

Стереовизначений олігонуклеотид являє собою олігонуклеотид, в якому щонайменше один з міжнуклеозидних зв'язків являє собою стереовизначений міжнуклеозидний зв'язок.

Стереовизначений фосфоротіоатний олігонуклеотид являє собою олігонуклеотид, в якому щонайменше один з міжнуклеозидних зв'язків являє собою стереовизначений фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок.

Стереовизначений міжнуклеозидний мотив

Стереовизначений міжнуклеозидний мотив, також іменований в даному документі стереовизначеним мотивом, відноситься до структури стереовизначених R і S міжнуклеозидних зв'язків в стереовизначеному олігонуклеотиді і записується від 5' до 3'. Наприклад, стереовизначений олігонуклеотид

5'-T_{srP} C_{ssP} A_{ssP} a_{srP} C_{srP} t_{ssP} t_{srP} t_{srP} C_{ssP} a_{srP} C_{ssP} t_{srP} t_{ssP} C_{ssP} A_{ssP} G-3" (SEQ ID NO 18), має стереовизначений міжнуклеозидний мотив RSSRRSRRSRSSSS.

По відношенню до підбібліотек стереовизначених олігонуклеотидів вони будуть містити загальний стереовизначений міжнуклеозидний мотив на в інших співвідношеннях стереовипадковому фоні (можливо з одним або більше ніж одним нехіральним міжнуклеозидним зв'язком, наприклад, фосфодіефирними зв'язками).

Наприклад, олігонуклеотид

5'-T_s C_s A_s a_s C_{srP} t_{ssP} t_{ssP} t_{srP} C_s a_s C_s t_s t_s C_s A_s G-3 (SEQ ID NO 18)

має стереовизначений міжнуклеозидний мотив XXXXRSSRXXXXXXX, з X, що являє собою стереовипадковий фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок (показаний як підрядковий символ s в сполучі). Буде наголошено на тому, що в даному прикладі перший 5' стереовизначений міжнуклеозидний зв'язок являє собою 5-ий міжнуклеозидний зв'язок з 5'-кінця (між нуклеозидами в положенні 4 і 5), і, в силу цього, наведений вище мотив також зветься мотив "RSSR" в положенні 5 (міжнуклеозидного зв'язку).

При складанні стереовизначеного міжнуклеозидного мотиву (стереовизначеного мотиву) на серії суміжних стереовизначених міжнуклеозидних зв'язків (наприклад, розташованих між суміжними нуклеозидами), він називається в даному документі безперервним стереовизначеним міжнуклеозидним мотивом (безперервний стереовизначений мотив). Слід розуміти, що безперервний стереовизначений мотив повинен містити два або більше ніж два суміжні стереовизначені міжнуклеозидні зв'язки.

В суміші підбібліотек стереовизначений міжнуклеозидний мотив також може бути таким, що складається з переривчастих частин, тобто стереовизначені міжнуклеозидні зв'язки перемежуються з одним або більш ніж одним стереовипадковим міжнуклеозидним зв'язком.

Наприклад, сполука

5'-T_s C_{ssp} A_s a_s C_{srf} t_{ssp} t_s t_s C_s a_s C_s t_{ssp} C_{srf} A_{ssp} G-3 (SEQ ID NO 18)

має мотив, що складається з ізольованих частин XSXXRSXXXXXSRS.

Батьківський олігонуклеотид

Батьківський олігонуклеотид являє собою олігонуклеотид, який має визначену послідовність нуклеїнових основ (мотив послідовності). У способах за даним винаходом батьківський олігонуклеотид типово являє собою олігонуклеотид, який слід поліпшувати за допомогою застосування способу за винаходом шляхом створення однієї або більше ніж однієї бібліотеки.

Характерно в бібліотеці можуть варіювати модифікації нуклеозидів (конструкторські бібліотеки) при збереженні послідовності нуклеїнових основ батька і стереохімії (типово стереовипадкової).

В альтернативній бібліотеці може варіювати стереохімія батьківського олігонуклеотиду при збереженні послідовності нуклеїнових основ (мотив послідовності) і картини модифікацій нуклеозидів (конструкція). У такій бібліотеці стереохімія одного або більше ніж одного (двох і більше) міжнуклеозидних зв'язків є стереовизначеною і відмінною від стереохімії батьківського олігонуклеотиду.

У деяких втіленнях батьківський олігонуклеотид є стереовипадковим фосфоротіатним олігонуклеотидом. У деяких втіленнях батьківський олігонуклеотид є стереовипадковим фосфоротіатним олігонуклеотидом-гепмером.

У деяких втіленнях батьківський олігонуклеотид може являти собою підбібліотеку, яка містить загальний стереовизначений мотив.

Стереовизначені варіанти (дочірні олігонуклеотиди)

Стереовизначений варіант олігонуклеотиду являє собою олігонуклеотид, який зберігає ту ж саму послідовність і модифікації нуклеозидів, що і батьківський олігонуклеотид (тобто таку ж хімію і конструкцію послідовності і модифікацій нуклеозидів), але відрізняється в одному або більше ніж одному стереовизначеному міжнуклеозидному зв'язку, як, наприклад, одному або більше ніж одному стереовизначеному фосфоротіатному міжнуклеозидному зв'язку (стереовизначений фосфоротіатний варіант).

Стереовизначений варіант може являти собою підбібліотеку або може являти собою повністю стереовизначений олігонуклеотид.

Підбібліотека стереовизначених олігонуклеотидів

Олігонуклеотид, який містить і стереовипадкові, і стереовизначені олігонуклеотиди, називається в даному документі підбібліотекою. Підбібліотеки являють собою менш складні суміші діастереоізомерної суміші повністю стереовипадкового олігонуклеотиду, таким чином, представляючи піднабір всіх можливих діастереоізомерів. Наприклад, теоретично, повністю фосфоротіатний стереовипадковий 16-мер є сумішшю 2¹⁵ діастереоізомерів (32768), тоді як підбібліотека, де один з фосфоротіатних міжнуклеозидних зв'язків є стереовизначеною, матиме половину складності бібліотеки (16384 діастереоізомери), (2 стереовизначених зв'язки відповідають 8192 діастереоізомерам; 3 стереовизначених зв'язки відповідають 4096 діастереоізомерам; 4 стереовизначених зв'язки відповідають 2048 діастереоізомерам; 5 стереовизначених зв'язків відповідають 1024 діастереоізомерам), припускаючи 100 %-у ефективність стереоселективного зв'язування.

Повністю стереовизначені олігонуклеотиди

Повністю стереовизначений олігонуклеотид являє собою олігонуклеотид, в якому всі хіральні міжнуклеозидні зв'язки, присутні в межах олігонуклеотиду, є стереовизначеними. Повністю стереовизначений фосфоротіатний олігонуклеотид являє собою олігонуклеотид, в якому всі хіральні міжнуклеозидні зв'язки, присутні в межах даного олігонуклеотиду, є стереовизначеними фосфоротіатними міжнуклеозидними зв'язками.

Буде зрозуміло те, що в деяких втіленнях повністю стереовизначений олігонуклеотид може містити один або більше ніж один нехіральний міжнуклеозидний зв'язок, такий як фосфодієфірний міжнуклеозидний зв'язок, наприклад, фосфодієфірні зв'язки можуть

використовуватися в межах фланкуючих ділянок гепмерів і/або при зв'язуванні кінцевих нуклеозидів, як, наприклад, між короткими ділянками нуклеозидів ДНК (біорозщеплювальний лінкер), що зв'язують послідовність гепмера і кон'югатні групи.

В деяких втіленнях повністю стереовизначеного олігонуклеотиду всі міжнуклеозидні зв'язки, що присутні в даному олігонуклеотиді або його безперервній нуклеотидній ділянці, такому як F-G-F' гепмер, являють собою стереовизначені міжнуклеозидні зв'язки, такі як стереовизначені фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

Комплементарність

Термін "компліментарність" описує здатність нуклеозидів/нуклеотидів до утворення пар основ за Уотсоном-Криком. Парами основ за Уотсоном-Криком є гуанін (G)-цитозин (C) і аденін (A)-тимін (T)/урацил (U). Буде зрозуміло те, що олігонуклеотиди можуть містити нуклеозиди з модифікованими нуклеїновими основами, наприклад, 5-метилцитозин часто використовується замість цитозину, і термін "комплементарність", як такий, охоплює утворення пар основ за Уотсоном-Криком між немодифікованими і модифікованими нуклеїновими основами (див., наприклад, Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research, том 45, сторінка 2055 і Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1).

Термін "% комплементарності" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до числа нуклеотидів безперервної нуклеотидної послідовності в молекулі нуклеїнової кислоти (наприклад, в олігонуклеотиді) в процентах, які, в даному положенні, є комплементарними (тобто утворюють пари основ за Уотсоном-Криком) безперервної нуклеотидної послідовності в даному положенні окремої молекули нуклеїнової кислоти (наприклад, нуклеїнової кислоти-мішені). Дана процентна частка розраховується підрахунком числа вирівняних основ, які утворюють пари між двома послідовностями (при вирівнюванні з використанням послідовності-мішені 5'-3' і послідовності олігонуклеотиду від 3' до 5'), ділячи на загальне число нуклеотидів в олігонуклеотиді і помножуючи на 100. При такому порівнянні нуклеїнова основа/нуклеотид, що не вирівнюється (не утворює пару основ), називається невідповідністю. Переважно при розрахунку % комплементарності безперервної нуклеотидної послідовності не допускаються вставки і делеції.

Термін "повністю комплементарний" відноситься до 100 %-ої комплементарності.

Наступне представляє собою приклад олігонуклеотиду (SEQ ID NO: 12), який є повністю комплементарним ділянці нуклеїнової кислоти-мішені.

759 ctgtggatgcagatctgggaga 781 (Пол. 759-781 SEQ ID NO: 1)

|||||||

1-3'-ACCTACGTCTAGACCC-5'--- 16 (SEQ ID NO: 12)

Ідентичність

Термін "ідентичність" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до числа нуклеотидів у відсотках безперервної нуклеотидної послідовності в молекулі нуклеїнової кислоти (наприклад, олігонуклеотиді), які в даному положенні є ідентичними (тобто в їх здатності утворити пари основ за Уотсоном-Криком) з комплементарним нуклеозидом) безперервної нуклеотидної послідовності в даному положенні окремої молекули нуклеїнової кислоти (наприклад, нуклеїнової кислоти-мішені). Дана процентна частка розраховується шляхом підрахунку числа вирівняних основ, які є ідентичними між двома послідовностями, ділячи на загальне число нуклеотидів в олігонуклеотиді і помножуючи на 100. Відсоткова частка ідентичності = (збіги x 100) / довжина вирівняної ділянки. Переважно при розрахунку % ідентичності безперервної нуклеотидної послідовності не допускаються вставки і делеції.

Гібридизація

Термін "здійснення гібридизації" або "гібридизується" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, слід розуміти як дві нитки нуклеїнової кислоти (наприклад, олігонуклеотид і нуклеїнова кислота-мішень), що утворюють водневі зв'язки між парами основ на протилежних нитках, формуючи, за допомогою цього, дуплекс. Афінність зв'язування між двома нитками нуклеїнової кислоти являє собою силу гібридизації. Вона часто описується в показниках температури плавлення (T_m), визначеної як температура, при якій половина олігонуклеотидів утворює дуплекс з нуклеїноювою кислотою-мішенню. При фізіологічних умовах T_m не є строго пропорційною афінності (Mergny and Lacroix, 2003, Oligonucleotides 13:515–537). Вільна енергія Гіббса в стандартному стані - ΔG° - є більш точним уявленням афінності зв'язування і пов'язана з константою дисоціації (K_d) реакції відповідно до рівняння $\Delta G^\circ = -RT \ln(K_d)$, де R являє собою газову константу, і T являє собою абсолютну температуру. Отже, дуже низька ΔG° реакції між олігонуклеотидом і нуклеїноювою кислотою-мішенню відображає сильну гібридизацію між олігонуклеотидом і нуклеїноювою кислотою-

мішенню. ΔG° являє собою енергію, пов'язану з реакцією, де концентрації в воді складають 1 М, рН становить 7, і температура становить 37 °С. Гібридизація олігонуклеотидів з нуклеїною кислотою-мішенню являє собою спонтанну реакцію, і для спонтанних реакцій ΔG° менше, ніж ноль. ΔG° можна вимірювати експериментально, наприклад, за допомогою застосування способу ізотермічної титраційної калориметрії (ITC), як описано в Hansen et al., 1965, Chem. Comm. 36–38 і Holdgate et al., 2005, Drug Discov Today. Фахівцю буде відомо те, що доступно, наявне у продажу обладнання для вимірювань ΔG° . ΔG° також можна оцінювати чисельно за допомогою застосування моделі найближчого сусіда, як описується SantaLucia, 1998, Proc Natl Acad Sci USA. 95: 1460–1465, з використанням відповідним чином виведених термодинамічних параметрів, описаних Sugimoto et al., 1995, Biochemistry 34:11211–11216 і McTigue et al., 2004, Biochemistry 43:5388–5405. Для того щоб мати можливість модулювання їх наміченої нуклеїнової кислоти-мішені за допомогою гібридизації, олігонуклеотиди за даним винаходом гібридизуються з нуклеїною кислотою-мішенню з оціночними значеннями ΔG° менше -41,8 кДж для олігонуклеотидів, які мають 10-30 нуклеотидів в довжину. У деяких втіленнях ступінь або сила гібридизації вимірюється за допомогою вільної енергії Гіббса в стандартному стані - ΔG° . Олігонуклеотиди можуть гібридизуватися з нуклеїною кислотою-мішенню з оціночними значеннями ΔG° менше інтервалу -41,8 кДж, як, наприклад, менше -62,8 кДж, як, наприклад, менше -83,7 кДж і як, наприклад, менше -104,6 кДж для олігонуклеотидів, які мають 8-30 нуклеотидів в довжину. В деяких втіленнях олігонуклеотиди гібридизуються з нуклеїною кислотою-мішенню з оціночним значенням ΔG° від -41,8 до -251 кДж, як, наприклад, від -50,2 до -167,4 кДж, як, наприклад, від -62,8 до -125,5 кДж або від -66,9 до 113 кДж, як, наприклад, від -75,3 до -104,6 кДж.

Нуклеїнова кислота-мішень

Згідно з даним винаходом є дві нуклеїнові кислоти-мішені, які підлягають модуляції тим же самим олігонуклеотидом. Дані нуклеїнові кислоти-мішені являють собою і) нуклеїнову кислоту, що кодує PAPD5 ссавця (нуклеїнова кислота 1), та ii) нуклеїнову кислоту, що кодує PAPD7 ссавця (нуклеїнова кислота 2). Дані нуклеїнові кислоти-мішені можуть являти собою, наприклад, ген, РНК, мРНК і пре-мРНК, зрілу мРНК або послідовність кДНК. Відповідним чином, нуклеїнова кислота-мішень кодує білок PAPD5 або PAPD7, зокрема PAPD5 або PAPD7 ссавця, такий як PAPD5 або PAPD7 людини (див., наприклад, Таблиці 1 і 2), в яких наводяться послідовності пре-мРНК для людського, мавпячого і мишачого PAPD5 або PAPD7).

У деяких втіленнях нуклеїнова кислота-мішень вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO: 1, 3 і/або 5 або варіантів, що можна зустріти у природі (наприклад, послідовностей, що кодують PAPD5 ссавця).

У деяких втіленнях нуклеїнова кислота-мішень вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO: 2, 4 і/або 6, або 11, або варіантів, що можна зустріти у природі (наприклад, послідовностей, що кодують PAPD7 ссавця).

Таблиця 1А

Інформація по геному і збірці для PAPD5 між видами.

Вид	Хр.	Смуга	Нитка	Геномні координати Початок Кінець		Id зібраного гена	Збірка
Людина	16	q12.1	прям.	50152918	50235310	ENSG00000121274	GRCh38.p7
Яванський макак	20		прям.	37953893	38040642	RefSeq ID:NC_022291.1	Macaca_fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
Миша	8	C3	прям.	88199213	88259722	ENSMUSG00000036779	GRCm38.p5
Щур	19	p11	звор.	19771677	19832812	ENSRNOG00000024212	Rnor_6.0

Таблиця 1Б

Інформація по геному і збірці для PAPD7 між видами.

Вид	Хр.	Смуга	Нитка	Геномні координати Початок Кінець		Id зібраного гена	Збірка
Людина	5	p15.31	прям.	6713007	6757048	ENSG00000112941	GRCh38.p7
Яванський макак	6		прям.	6740764	6790723	RefSeq NC_022277.1	Macaca fascicularis_5.0 (GCF_000364345.1)
Миша	13	B3	звор.	69497959	69534617	ENSMUSG00000034575	GRCm38.p5
Щур	1	p11	прям.	36400443	36433238	ENSRNOG00000017613	Rnor_6.0

Прям. - пряма нитка. Звор. - зворотна нитка. Геномні координати дають послідовність пре-мРНК (геномна послідовність).

При використанні олігонуклеотиду за винаходом в дослідженні або діагностиці нуклеїнова кислота-мішень може являти собою кДНК або синтетичну нуклеїнову кислоту, що походить з ДНК або РНК.

Для застосування in vivo або in vitro олігонуклеотид за винаходом типово здатний інгібувати експресію нуклеїнової кислоти-мішені PAPD5 або PAPD7 в клітині, яка експресує нуклеїнову кислоту-мішень PAPD5 або PAPD7. Безперервна послідовність нуклеїнових основ олігонуклеотиду за винаходом типово комплементарна консервативній ділянці нуклеїнової кислоти-мішені PAPD5 або PAPD7 при вимірюванні по довжині олігонуклеотиду, можливо, за винятком одної або двох невідповідностей, і, можливо, за винятком лінкерної ділянки на основі нуклеотидів, які можуть зв'язувати олігонуклеотид з можливою функціональною групою, такою як кон'югат або інші некомплементарні кінцеві нуклеотиди (наприклад, ділянка D' або D"). Додаткова інформація по типовим нуклеїновим кислотам-мішеням наводиться в Таблиці 2.

Таблиця 2

Подробиці про послідовність PAPD5 і PAPD7 між видами.

Вид	Мішень	Тип РНК	Довжина (нт)	SEQ ID NO
Людина	PAPD5	Пре-мРНК	82393	1
Людина	PAPD7	Пре-мРНК	44042	2
Яванський макак	PAPD5	Пре-мРНК	86750	3
Яванський макак	PAPD7	Пре-мРНК	49960	4
Миша	PAPD5	Пре-мРНК	60510	5
Миша	PAPD7	Пре-мРНК	36659	6

Послідовність-мішень

Термін "послідовність-мішень" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до послідовності нуклеотидів, яка присутня в нуклеїновій кислоті-мішені, що містить послідовність нуклеїнових основ, яка є комплементарною олігонуклеотиду або молекулі нуклеїнової кислоти даного винаходу. У деяких втіленнях послідовність-мішень складається з ділянки на нуклеїновій кислоті-мішені, яка є комплементарною безперервній нуклеотидній послідовності олігонуклеотиду за винаходом (тобто підпослідовності).

В даному винаході послідовність-мішень присутня в нуклеїновій кислоті-мішені і людського PAPD5, і людського PAPD7. Дана послідовність-мішень, отже, може називатися біспецифічною послідовністю-мішенню, яка присутня в нуклеїновій кислоті-мішені і PAPD5, і PAPD7. У переважних втіленнях послідовність-мішень також присутня у щонайменше одного додаткового виду, як, наприклад, PAPD5 і PAPD7 від яванського макака і/або PAPD5 і PAPD7 від миші.

Олігонуклеотид або молекула нуклеїнової кислоти даного винаходу містить безперервну нуклеотидну послідовність, яка є комплементарною або гібридизуючою з ділянкою на нуклеїновій кислоті-мішені, такої як послідовність-мішень, описана в даному документі.

Послідовність нуклеїнової кислоти-мішені, яка є комплементарною або з якою гібридується олігонуклеотид, зазвичай містить відрізок суміжних нуклеїнових основ з щонайменше 10 нуклеотидів. Безперервна нуклеотидна послідовність містить від 10 до 50 нуклеотидів, як, наприклад, 12-30, як, наприклад, 13-25, як, наприклад, 14-20, як, наприклад, 15-18 суміжних нуклеотидів.

Варіант, що зустрічається в природі

Термін "варіант, що зустрічається в природі" відноситься до варіантів гена PAPD5 або PAPD7, або транскриптів, які походять з тих же самих генетичних локусів, що і нуклеїнова кислота-мішень, але можуть відрізнятися, наприклад, за рахунок вирожденості генетичного коду, що викликає множинність кодонів, які кодують ту ж саму амінокислоту, або завдяки альтернативному сплайсингу пре-мРНК, або присутності поліморфізмів, таких як одонуклеотидні поліморфізми і алельні варіанти. На основі присутності досить комплементарної послідовності до олігонуклеотиду, олігонуклеотид за винаходом, отже, може бути націлений на нуклеїнову кислоту-мішень та її варіанти, що зустрічаються в природі.

У деяких втіленнях варіанти, що зустрічаються в природі, мають щонайменше 95 %, як, наприклад, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % гомології з нуклеїною кислотою-мішенню PAPD5 ссавця, такою як нуклеїнова кислота-мішень, вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO 1, 3 або 5. В деяких втіленнях варіанти, що зустрічаються в природі, мають щонайменше 99 % гомології з нуклеїною кислотою-мішенню людського PAPD5 SEQ ID NO: 1. У деяких втіленнях варіантами, що зустрічаються в природі, є поліморфізми, перераховані в Таблиці 3А.

У деяких втіленнях варіанти, що зустрічаються в природі, мають щонайменше 95 %, як, наприклад, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % гомології з нуклеїною кислотою-мішенню PAPD5 ссавця, такою як нуклеїнова кислота-мішень, вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO: 2 або 4, або 6. У деяких втіленнях варіанти, що зустрічаються в природі, мають щонайменше 99 % гомології з нуклеїною кислотою-мішенню людського PAPD7 SEQ ID NO: 2. У деяких втіленнях варіантами, що зустрічаються в природі, є поліморфізми, перераховані в Таблиці 3Б.

У гені PAPD5 або PAPD7 відомі численні одонуклеотидні поліморфізми, наприклад, одонуклеотидні поліморфізми, розкриті в Таблиці 3А (вихідною/еталонною послідовністю пре-мРНК людського PAPD5 є SEQ ID NO: 1) і Таблиці 3Б (вихідною/еталонною послідовністю пре-мРНК людського PAPD7 є SEQ ID NO: 2).

Таблиця 3А

поліморфізми PAPD5 (варіанти, що зустрічаються в природі)

мінорний алель	Частота мінорного алеля	Початок на SEQ ID NO: 1
G	0,00399361	29
G	0,000199681	34
T	0,000399361	39
A	0,000599042	62
A	0,000599042	97
G	0,000199681	141
A	0,000199681	142
T	0,000199681	158
A	0,0241613	235
A	0,00239617	279
-	0,214058	370
G	0,000798722	450
CAGCA	0,000798722	603
A	0,0223642	1028
C	0,000199681	1044
A	0,0189696	1068
T	0,000199681	1181

T	0,0249601	1199
T	0,000998403	1258
A	0,000199681	1261
T	0,000599042	1441
T	0,000199681	1443
C	0,000599042	1469
A	0,000399361	1535

Таблиця 3Б

поліморфізми PAPD7 (варіанти, що зустрічаються в природі)

мінорний алель	Частота мінорного алеля	Початок на SEQ ID NO: 2
A	0,293331	21
T	0,00119808	50
T	0,000199681	64
A	0,00279553	127
A	0,0597045	224
G	0,000199681	234
T	0,000599042	270
A	0,128994	284
C	0,000399361	316
T	0,000199681	349
G	0,00778754	362
A	0,000199681	409
G	0,000199681	425
A	0,000199681	448
T	0,000199681	473
C	0,000199681	491
C	0,327676	564
T	0,0203674	606
-	0,389577	837
-	0,00139776	1317
T	0,000599042	1331
T	0,000199681	1475
T	0,000399361	1483
C	0,01877	1673
A	0,000199681	1682
T	0,00339457	1726
GGTCCTGGCCGGCGCCCCGC	0,258586	1736
G	0,000599042	1760
C	0,000199681	1777
G	0,000399361	1780
T	0,000199681	1852
T	0,000199681	1861
T	0,000199681	1889
C	0,000399361	1923
G	0,000399361	1962
T	0,0147764	1987
G	0,000998403	1996
T	0,000399361	2036

Модуляція експресії

- 5 Термін "модуляція експресії" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, слід розуміти як загальний термін для здатності молекул нуклеїнових кислот змінювати кількість PAPD5 або PAPD7 в порівнянні з кількістю PAPD5 або PAPD7 до введення

молекули нуклеїнової кислоти. Альтернативно, модуляцію експресії можна визначати за допомогою посилення на контрольний експеримент. Зазвичай зрозуміло те, що контроль являє собою індивід або клітину-мішень, оброблену композицією фізіологічного розчину, або індивід або клітину-мішень, оброблену ненаціленою молекулою нуклеїнової кислоти (імітація). Однак

Одним типом модуляції є здатність молекул нуклеїнових кислот, таких як антисмислові олігонуклеотиди, інгібувати, здійснювати знижувальну регуляцію, зменшувати, видаляти, зупиняти, запобігати, послаблювати, зменшувати, усувати або припиняти експресію PAPD5 або PAPD7, наприклад, за допомогою деградації мРНК або блокування транскрипції.

Високоафінні модифіковані нуклеозиди

Високоафінний модифікований нуклеозид являє собою модифікований нуклеотид, який, при включенні в олігонуклеотид, збільшує афінність олігонуклеотиду відносно його комплементарної мішені, наприклад, при вимірюванні по температурі плавлення (T_m). Високоафінний модифікований нуклеозид за даним винаходом переважно призводить до збільшення температури плавлення від +0,5 до +12 °C, більш переважно - від +1,5 до +10 °C, і найбільш переважно - від +3 до +8 °C на модифікований нуклеозид. В даній області відомі численні високоафінні модифіковані нуклеозиди, і вони включають, наприклад, множинну нуклеозидів, модифікованих 2' цукром, такі як 2'-заміщені нуклеозиди, подібні Ome і MOE, а також 2'-4' містчкові нуклеїнові кислоти, такі як замкнені нуклеїнові кислоти (LNA) (див., наприклад, Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 і Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213).

Модифікації цукру

Молекула нуклеїнової кислоти за винаходом може містити один або більше ніж один нуклеозид, який має модифіковане цукрове угруповання, тобто модифікацію цукрового угруповання в порівнянні з рибозним цукровим угрупованням, що знаходиться в ДНК і РНК.

Були отримані численні нуклеозиди з модифікацією рибозного цукрового угруповання, головним чином, з метою поліпшення певних властивостей молекул нуклеїнових кислот, таких як афінність і/або нуклеазостійкість.

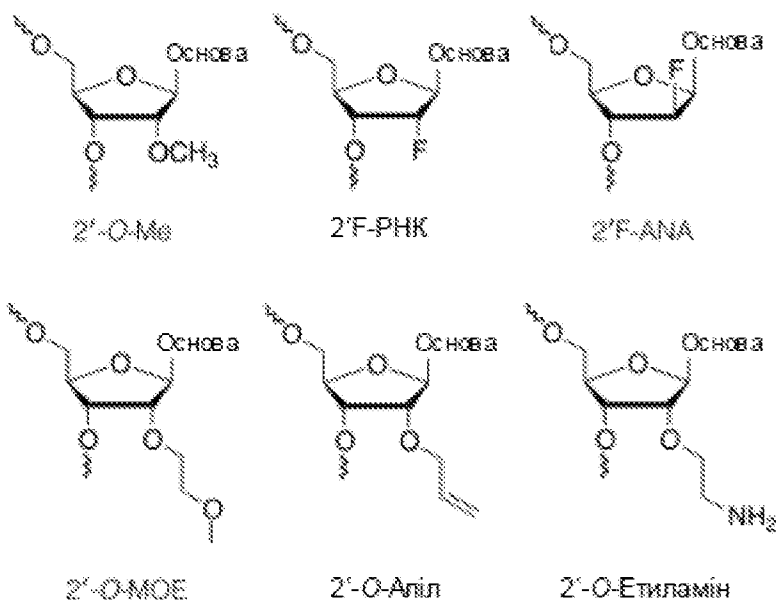
Такі модифікації включають модифікації, де модифікується структура рибозного кільця, наприклад, за допомогою заміни на гексозне кільце (HNA) або біциклічне кільце, яке типово має бірадикальний місток між вуглецькими C2 і C4 на рибозному кільці (LNA), або на незв'язане рибозне кільце, у якого типово відсутній зв'язок між вуглецькими C2 і C3 (наприклад, UNA). Інші нуклеозиди з модифікованим цукром включають, наприклад, біциклогексозні нуклеїнові кислоти (WO2011/017521) або трициклічні нуклеїнові кислоти (WO2013/154798). Модифіковані нуклеозиди також включають нуклеозиди, де цукрове угруповання замінюється на нецукрове угруповання, наприклад, в разі пептидних нуклеїнових кислот (PNA) або морфолінонуклеїнових кислот.

Модифікації цукрів також включають модифікації, зроблені за допомогою зміни заміщуючих груп на рибозному кільці на групи, відмінні від водню або груп -ОН, що знаходяться в природі в нуклеозидах ДНК і РНК. Замісники, наприклад, можна вводити в 2', 3', 4' або 5'-положення.

2'-Модифіковані нуклеозиди

Нуклеозид, модифікований 2'-цукром, являє собою нуклеозид, який має в положенні 2' замісник, відмінний від Н або ОН (2'-заміщений нуклеозид) або містить 2'-зв'язаний бірадикал, здатний утворити місток між 2' вуглецем і другим вуглецем в рибозному кільці, як, наприклад, нуклеозиди LNA (зв'язані 2'-4' бірадикальним містком).

Справді, було витрачено багато уваги на розробку 2'-заміщених нуклеозидів, і виявили те, що багато 2'-заміщених нуклеозидів мають корисні властивості при включенні в олігонуклеотиди. Наприклад, 2'-модифікований цукор може забезпечувати підвищену афінність зв'язування і/або підвищену нуклеазостійкість олігонуклеотиду. Прикладами 2'-заміщених модифікованих нуклеозидів є 2'-О-алкіл-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксіетил-РНК (MOE), 2'-аміно-ДНК, 2'-фтор-РНК і 2'-F-ANA нуклеозид. Відносно додаткових прикладів, будь ласка, див., наприклад, Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443; Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213 і Deleavey and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937. Нижче наводяться ілюстрації деяких 2'-заміщених модифікованих нуклеозидів.



У зв'язку з даним винаходом 2' заміщення не включає молекули з 2' містком, подібні LNA.

Нуклеозиди замкнених нуклеїнових кислот (LNA)

- "Нуклеозид LNA" являє собою нуклеозид, модифікований 2'-цукром, який містить бірадикал, що зв'язує C2' і C4' рибозного цукрового кільця зазначеного нуклеозиду (також іменований "2'-4' місток"), який обмежує або замикає конформацію рибозного кільця. Дані нуклеозиди також називаються в літературі місточною нуклеїною кислотою або біциклічною нуклеїною кислотою (BNA). Замикання конформації рибози асоційоване з посиленою афінністю гібридизації (стабілізація дуплексу) при включенні LNA в олігонуклеотид для комплементарної молекули РНК або ДНК. Це можна визначати згідно з установленою практикою за допомогою вимірювання температури плавлення дуплексу олігонуклеотид/комплемент.

У деяких втіленнях нуклеозид(ди), модифікований(ні) 2'-цукром, або нуклеозид(ди) LNA олігомеру за винаходом має(ють) загальну структуру формули I або II:



або

Формула I

Формула II

- де W вибраний з -O-, -S-, -N(R^a)-, -C(R^aR^b)-, таким чином, що в деяких втіленнях -O-; B означає нуклеїнову основу або модифіковане угруповання нуклеїнової основи;

Z означає міжнуклеозидний зв'язок з сусіднім нуклеозидом або 5'-кінцеву групу;

Z* означає міжнуклеозидний зв'язок з сусіднім нуклеозидом або 3'-кінцеву групу;

X означає групу, вибрану з списку, що складається з -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- і >C=Z.

- У деяких втіленнях X вибраний з групи, що складається з: -O-, -S-, NH-, NR^aR^b-, -CH₂-, CR^aR^b-, -C(=CH₂)- і -C(=CR^aR^b)-.

У деяких втіленнях X являє собою -O-.

Y означає групу, вибрану з групи, що складається з -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- і >C=Z.

- У деяких втіленнях Y вибраний з групи, що складається з: -CH₂-, -C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)- і -C(R^a)=N-.

У деяких втіленнях Y вибраний з групи, що складається з: -CH₂-, -CHR^a-, -CHCH₃-, CR^aR^b-,

або -X-Y- сумісно означають двовалентну лінкерну групу (також звану радикал), що означає спільно двовалентну лінкерну групу, що складається з 1, 2, 3 або 4 груп/атомів, вибраних з

групи, що складається з $-C(R^aR^b)-$, $-C(R^a)=C(R^b)-$, $-C(R^a)=N-$, $-O-$, $-Si(R^a)_2-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-N(R^a)-$ і $>C=Z$.

У деяких втіленнях $-X-Y-$ означає бірадикал, вибраний з груп, що складаються з: $-X-CH_2-$, $-X-CR^aR^b-$, $-X-CHR^a-$, $-X-C(HCH_3)-$, $-O-Y-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-O-CHCH_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3CH_3)-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $OCH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2OCH_2-$, $-O-NCH_2-$, $-C(=CH_2)-CH_2-$, $-NR^a-CH_2-$, $N-O-CH_2-$, $-S-CR^aR^b-$ і $-S-CHR^a-$.

У деяких втіленнях $-X-Y-$ означає $-O-CH_2-$ або $-O-CH(CH_3)-$,

де Z вибраний з $-O-$, $-S-$ і $-N(R^a)-$,

і R^a , і, при наявності R^b , кожний незалежно вибраний з водню, можливо заміщеного C_{1-6} -алкілу, можливо заміщеного C_{2-6} -алкенілу, можливо заміщеного C_{2-6} -алкінілу, гідрокси, можливо заміщеного C_{1-6} -алкокси, C_{2-6} -алкоксіалкілу, C_{2-6} -алкенілокси, карбокси, C_{1-6} -алкоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, формілу, арилу, арилоксикарбонілу, арилокси, арилкарбонілу, гетероарилу, гетероарилоксикарбонілу, гетероарилокси, гетероарилкарбонілу, аміно, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)аміно, карбамоїлу, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)-аміно-карбонілу, аміно- C_{1-6} -алкіл-амінокарбонілу, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл-амінокарбонілу, C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно, карбамідо, C_{1-6} -алканоліокси, сульфоно, C_{1-6} -алкілсульфонілокси, нітро, азидо, сульфанілу, C_{1-6} -алкілтіо, галогену, де арил і гетероарил можливо можуть бути заміщені, і де два гемінальних замісника R^a і R^b можуть разом означати можливо заміщений метилен ($=CH_2$), де для всіх хіральних центрів асиметричні групи можуть перебувати або в R , або в S орієнтації.

де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} незалежно вибрані з групи, що складається з: водню, можливо заміщеного C_{1-6} -алкілу, можливо заміщеного C_{2-6} -алкенілу, можливо заміщеного C_{2-6} -алкінілу, гідрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{2-6} -алкоксіалкілу, C_{2-6} -алкенілокси, карбокси, C_{1-6} -алкоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, формілу, арилу, арилокси-карбонілу, арилокси, арилкарбонілу, гетероарилу, гетероарилокси-карбонілу, гетероарилокси, гетероарилкарбонілу, аміно, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)аміно, карбамоїлу, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)-аміно-карбонілу, аміно- C_{1-6} -алкіл-амінокарбонілу, моно- і ди(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл-амінокарбонілу, C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно, карбамідо, C_{1-6} -алканоліокси, сульфоно, C_{1-6} -алкілсульфонілокси, нітро, азидо, сульфанілу, C_{1-6} -алкілтіо, галогену, де арил і гетероарил можливо можуть бути заміщені, і де два гемінальних замісника можуть разом означати оксо, тіоксо, іміно або можливо заміщений метилен.

У деяких втіленнях R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} незалежно вибрані з C_{1-6} -алкілу, такого як метил, і водню.

У деяких втіленнях всі R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню.

У деяких втіленнях всі R^1 , R^2 , R^3 являють собою атоми водню, і або R^5 , або R^{5*} також являє собою атом водню, а другий з R^5 і R^{5*} відрізняється від атома водню, як, наприклад, являє собою C_{1-6} -алкіл, такий як метил.

У деяких втіленнях R^a являє собою або атом водню, або метил. У деяких втіленнях R^b , при наявності, являє собою або атом водню, або метил.

У деяких втіленнях один або обидва з R^a і R^b являють собою атом водню.

У деяких втіленнях один з R^a і R^b являє собою атом водню, а другий відрізняється від атома водню.

У деяких втіленнях один з R^a і R^b являє собою метил, а другий являє собою атом водню.

У деяких втіленнях обидва з R^a і R^b являють собою метил.

У деяких втіленнях бірадикал $-X-Y-$ являє собою $-O-CH_2-$, W являє собою O , і всі R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі нуклеозиди LNA розкриті в WO99/014226, WO00/66604, WO98/039352 і WO2004/046160, які всі включені тим самим за допомогою посилання, і вони включають те, що зазвичай відомо як нуклеозиди бета-D-окси LNA і альфа-L-окси LNA.

У деяких втіленнях бірадикал $-X-Y-$ являє собою $-S-CH_2-$, W являє собою O , і всі з R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі нуклеозиди тіо LNA розкриті в WO99/014226 і WO2004/046160, які всі включені тим самим за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал $-X-Y-$ являє собою $-NH-CH_2-$, W являє собою O , і всі з R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі нуклеозиди аміно LNA розкриті в WO99/014226 і WO2004/046160, які всі включені тим самим за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал $-X-Y-$ являє собою $-O-CH_2-CH_2-$ або $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, W являє собою O , і всі з R^1 , R^2 , R^3 , R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі нуклеозиди LNA розкриті в WO00/047599 і Morita et al, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76, які всі включені тим самим за допомогою посилання, і включають те, що звичано відомо як нуклеїнові кислоти, зв'язані 2'-O-4'-C-етиленовим містком (ENA).

У деяких втіленнях бірадикал $-X-Y-$ являє собою $-O-CH_2-$, W являє собою O , і всі з R^1 , R^2 , R^3 і один з R^5 і R^{5*} являють собою атоми водню, а другий з R^5 і R^{5*} відрізняється від атома водню,

як, наприклад, C₁-алкіл, такий як метил. Такі 5'-заміщені нуклеозиди LNA розкриті в WO2007/134181, яка тим самим включена за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -O-CR^aR^b, де один або обидва з R^a і R^b відрізняються від атома водню, як, наприклад, метил, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³ і один з R⁵ і R^{5*} являють собою атом водню, а другий з R⁵ і R^{5*} відрізняється від атома водню, як, наприклад, C₁-алкіл, такий як метил. Такі біс-модифіковані нуклеозиди LNA розкриті в WO2010/077578, яка тим самим включена за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- означає двовалентну лінкерну групу -O-CH(CH₂OCH₃)-(2" O-метоксіетилбіциклічна нуклеїнова кислота - Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81). У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- означає двовалентну лінкерну групу -O-CH(CH₂CH₃)-(2'О-етилбіциклічна нуклеїнова кислота - Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81). У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -O-CHR^a, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі 6'-заміщені нуклеозиди LNA розкриті в WO10036698 і WO07090071, які обидві тим самим включені за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -O-CH(CH₂OCH₃)-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі нуклеозиди LNA також відомі в даній області як циклічні MOE (сMOE) і розкриті в WO07090071.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- означає двовалентну лінкерну групу -O-CH(CH₃)- або в R-, або в S-конфігурації. У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- разом означає двовалентну лінкерну групу -O-CH₂-O-CH₂- (Seth at al., 2010, J. Org. Chem). У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -O-CH(CH₃)-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі 6'-метилнуклеозиди LNA також відомі в даній області як сЕТ нуклеозиди і можуть являти собою або (S)сЕТ, або (R)сЕТ стереоізомери, як розкрито в WO07090071 (бета-D) і WO2010/036698 (альфа-L), які обидва тим самим включені за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -O-CR^aR^b-, в якому ні один з R^a або R^b не є атомом водню, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. У деяких втіленнях і R^a, і R^b являють собою метил. Такі 6'-двозаміщені нуклеозиди LNA розкриті в WO2009006478, яка тим самим включена за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -S-CHR^a-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі 6'-заміщені нуклеозиди LNA розкриті в WO11156202, яка тим самим включена за допомогою посилання. У деяких втіленнях 6'-заміщених LNA R^a являє собою метил.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -C(=CH₂)-C(R^aR^b)-, як, наприклад, -C(=CH₂)-CH₂- або -C(=CH₂)-CH(CH₃)-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. Такі вінілкарбо нуклеозиди LNA розкриті в WO08154401 і WO09067647, які обидві тим самим включені за допомогою посилання.

У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -N(-OR^a)-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. У деяких втіленнях R^a являє собою C₁-алкіл, такий як метил. Такі нуклеозиди LNA також відомі як N-заміщені LNA і розкриваються в WO2008/150729, яка тим самим включена за допомогою посилання. У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- разом означає двовалентну лінкерну групу -O-NR^a-CH₃- (Seth at al., 2010, J. Org. Chem). У деяких втіленнях бірадикал -X-Y- являє собою -N(R^a)-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. У деяких втіленнях R^a являє собою C₁-алкіл, такий як метил.

У деяких втіленнях один або обидва з R⁵ і R^{5*} являють собою атом водню, і, при заміщенні, другий з R⁵ і R^{5*} являє собою C₁-алкіл, такий як метил. В такому втіленні всі з R¹, R², R³ можуть являти собою атоми водню, і бірадикал -X-Y- може бути вибраний з -O-CH₂- або -O-C(HCR^a)-, такого як -O-C(HCH₃)-.

У деяких втіленнях бірадикал являє собою -CR^aR^b-O-CR^aR^b-, такий як CH₂-O-CH₂-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. У деяких втіленнях R^a являє собою C₁-алкіл, такий як метил. Такі нуклеозиди LNA також відомі як конформаційно обмежені нуклеотиди (CRN) і розкриваються в WO2013036868, яка тим самим включена за допомогою посилання.

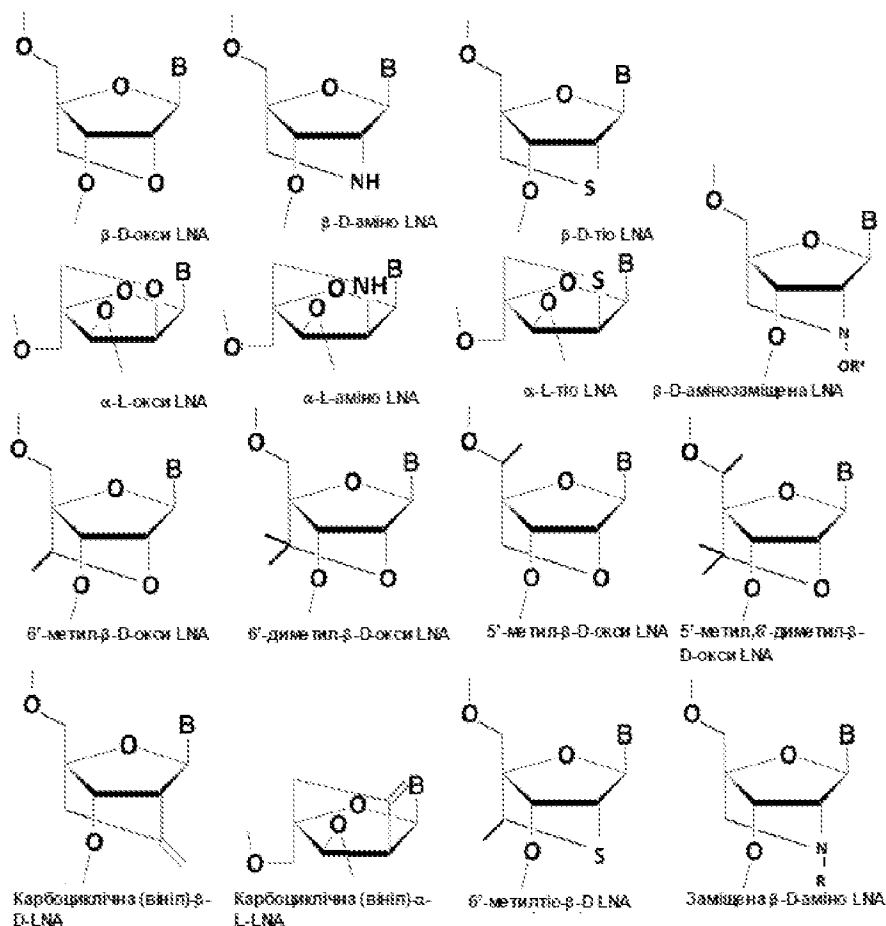
У деяких втіленнях бірадикал являє собою -O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-, такий як O-CH₂-O-CH₂-, W являє собою O, і всі з R¹, R², R³, R⁵ і R^{5*} являють собою атоми водню. У деяких втіленнях R^a являє собою C₁-алкіл, такий як метил. Такі нуклеозиди LNA також відомі як нуклеотиди СОС і розкриваються в Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238, яка тим самим включена за допомогою посилання.

Буде зрозуміло те, що, якщо не визначено, нуклеозиди LNA можуть перебувати в бета-D або альфа-L стереоізоформі.

Необмежувальні типові нуклеозиди LNA розкриваються в WO 99/014226, WO 00/66604, WO 98/039352, WO 2004/046160, WO 00/047599, WO 2007/134181, WO 2010/077578, WO 2010/036698, WO 2007/090071, WO 2009/006478, WO 2011/156202, WO 2008/154401, WO 2009/067647, WO 2008/150729, Morita et al., Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12, 73-76, Seth et al. J. Org. Chem. 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81 і Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238.

Деякі приклади нуклеозидів LNA представлені на Схемі 1.

Схема 1



Як проілюстровано в Прикладах, у деяких втіленнях винаходу нуклеозиди LNA в олігонуклеотидах являють собою нуклеозиди бета-D-окси-LNA.

Деградація, опосередкована нуклеазою

Термін "деградація, опосередкована нуклеазою" відноситься до олігонуклеотиду, здатному опосередковувати деградацію комплементарної нуклеотидної послідовності при утворенні дуплекса з такою послідовністю.

У деяких втіленнях олігонуклеотид може функціонувати за допомогою деградації нуклеїнової кислоти-мішені, опосередкованої нуклеазою, де олігонуклеотиди за винаходом здатні рекрутувати нуклеазу, зокрема, ендонуклеазу, переважно ендорибонуклеазу (РНКаза), таку як РНКаза Н. Прикладами конструкцій олігонуклеотидів, які працюють за допомогою механізмів, опосередкованих нуклеазою, є олігонуклеотиди, які типово містять ділянку з щонайменше 5 або 6 послідовних нуклеозидів ДНК і фланковані на одній стороні або на обох сторонах нуклеозидами, що збільшують афінність, наприклад, гепмери, хедмери і тейлмери.

Активність і рекрутування РНКази Н

Активність РНКази Н антисмислового олігонуклеотиду відноситься до його здатності при знаходженні в дуплексі з комплементарною молекулою РНК рекрутувати РНКазу Н. В WO01/23613 запропоновані способи *in vitro* для визначення активності РНКази Н, які можна використовувати для визначення здатності рекрутувати РНКазу Н. Типово олігонуклеотид вважається здатним рекрутувати РНКазу Н, якщо він, при наданні з комплементарною послідовністю нуклеїнової кислоти-мішені, має вихідну швидкість, виміряну в пмоль/л/хв, щонайменше 5 %, як, наприклад, щонайменше 10 % або більше, ніж 20 % від вихідної швидкості, визначеної при використанні олігонуклеотиду, що має таку ж послідовність основ, що

і тестований модифікований олігонуклеотид, але містить тільки мономери ДНК з фосфоротіатними зв'язками між усіма мономерами в олігонуклеотиді, і з використанням методології, запропонованої в прикладах 91-95 WO01/23613 (включеної тим самим за допомогою посилання). Для застосування в визначенні активності РНКаз Н доступна

5

рекомбінантна людська РНКаз Н1 від Lubio Science GmbH, Люцерн, Швейцарія.

Гепмер

Антисмисловий олігонуклеотид за винаходом або його безперервна нуклеотидна послідовність може являти собою гепмер. Антисмислові гепмери зазвичай використовуються для інгібування нуклеїнової кислоти-мішені за допомогою деградації, опосередкованої РНКазою Н. Гепмерний олігонуклеотид, містить щонайменше три відмінні структурні ділянки: 5'-фланг, геп і 3'-фланг - FG-F' в орієнтації '5→3'. Ділянка "геп" (G) містить відрізок суміжних нуклеотидів ДНК, які забезпечують рекрутування даним олігонуклеотидом РНКаз Н. Дана ділянка геп фланкована 5' фланкуючою ділянкою (F), що містить один або більше ніж один нуклеозид з модифікованим цукром, переважно високоафінні нуклеозиди з модифікованим цукром, і 3' фланкуючою ділянкою (F'), що містить один або більше ніж один нуклеозид з модифікованим цукром, переважно високоафінні нуклеозиди з модифікованим цукром. Один або більше ніж один нуклеозид з модифікованим цукром в ділянці F і F' підсилює афінність даного олігонуклеотиду відносно нуклеїнової кислоти-мішені (тобто нуклеозиди з модифікованим цукром, що збільшують афінність). У деяких втіленнях один або більш ніж один нуклеозид з модифікованим цукром в ділянці F і F' являє собою нуклеозид, модифікований 2'-цукром, як, наприклад, високоафінні модифікації 2'-цукром, такі як вибрані незалежно з LNA і 2'-МОЕ.

10

15

20

У конструкції гепмера самі 5' і 3' нуклеозиди ділянки геп являють собою нуклеозиди ДНК, і вони розташовуються суміжно з нуклеозидом з модифікованим цукром 5'(F) або 3'(F') ділянки відповідно. Фланги можуть додатково визначатися наявністю щонайменше одного нуклеозиду з модифікованим цукром на найвіддаленішому кінці від ділянки геп, тобто на 5'-кінці 5'-флангу і на 3'-кінці 3'-флангу.

25

Ділянки F-G-F' утворюють безперервну нуклеотидну послідовність. Антисмислові олігонуклеотиди за винаходом або їх безперервна нуклеотидна послідовність можуть містити гепмерну ділянку формули F-G-F'.

30

Загальна довжина гепмерної конструкції FGF' може становити, наприклад, від 12 до 32 нуклеозидів, як, наприклад, від 13 до 24, як, наприклад, від 14 до 22 нуклеозидів, як, наприклад, від 14 до 17, як, наприклад, від 16 до 18 нуклеозидів. Як приклад, гепмерний олігонуклеотид даного винаходу може бути представлений наступними формулами:

$F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{1-8}$, як, наприклад,

35

$F_{1-8}-G_{7-16}-F'_{2-8}$

за умови, що загальна довжина гепмерних ділянок F-G-F' становить щонайменше 12, як, наприклад, щонайменше 14 нуклеотидів в довжину.

Ділянки F, G і F' додатково визначаються нижче і можуть бути включені в формулу F-G-F'.

Гепмер – геп, ділянка G

40

Ділянка G (ділянка геп) гепмера являє собою ділянку нуклеозидів, типово нуклеозидів ДНК, яка забезпечує рекрутування даним олігонуклеотидом РНКаз Н, такий як людська РНКаз Н1. РНКаз Н являє собою клітинний фермент, який розпізнає дуплекс між ДНК і РНК і ферментативно розщеплює молекулу РНК. Відповідним чином, гепмери можуть мати ділянку геп (G) з щонайменше 5 або 6 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, з 5-16 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, з 6-15 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, з 7-14 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, з 8-12 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, з 8-12 суміжних нуклеозидів ДНК у довжину. Ділянка геп, G, у деяких втіленнях може складатися з 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 суміжних нуклеозидів ДНК. Цитозин (C) ДНК в ділянці геп в деяких випадках може бути метилований, такі залишки або анотуються як 5-метил-цитозин (^{me}C або з "e" замість "c"). Метилювання цитозину ДНК в гепі є корисним, якщо в гепі присутні динуклеотид sg для зменшення потенційної токсичності, причому очікується, що дана модифікація не має значного впливу на ефективність олігонуклеотидів.

45

50

У деяких втіленнях ділянка геп G може складатися з 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 суміжних нуклеозидів ДНК, зв'язаних фосфоротіатом. У деяких втіленнях всі міжнуклеозидні зв'язки в гепі являють собою фосфоротіатні зв'язки.

55

У той час як традиційні гепмери мають ділянку геп у вигляді ДНК, є множина прикладів модифікованих нуклеозидів, які забезпечують рекрутування РНКаз Н при їх використанні в межах ділянки геп. Модифіковані нуклеозиди, які були описані як здатні рекрутувати РНКазу Н при включенні в межі ділянки гепа, включають, наприклад, альфа-L-LNA, C4' алкіловану ДНК (як описано в PCT/EP2009/050349 і Vester et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 – 2300, які

60

обидві включені в даний документ за допомогою посилання), нуклеозиди, отримані з арабінози, подібні ANA і 2'-F-ANA (Mangos et al. 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661), UNA (незамкнена нуклеїнова кислота) (як описано в Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, включеної в даний документ шляхом посилання). UNA являє собою незамкнену нуклеїнову кислоту, типово де було видалено зв'язок між C2 і C3 рибози, утворюючи назамкнений залишок "цукру". Модифіковані нуклеозиди, використовувані в таких гепмерах, можуть являти собою нуклеозиди, які приймають 2' ендо- (ДНК-подібну) структуру при введенні в ділянку геп, тобто мають модифікації, які забезпечують рекрутинг РНКаз Н. У деяких втіленнях ділянка ДНК геп (G), описана в даному документі, можливо може містити від 1 до 3 нуклеозидів з модифікованим цукром, які отримують 2' ендо (ДНК-подібну) структуру при введенні в ділянку геп.

Ділянка G – "олігонуклеотид з розірваним гепом"

Альтернативно, є численні повідомлення про вставку модифікованого нуклеозиду, яка надає 3'-ендоконформацію ділянці геп гепмерів при збереженні деякої активності РНКаз Н. Такі гепмери з ділянкою геп, що містить один або більше ніж один 3'-ендомодифікований нуклеозид, називаються олігонуклеотидами "з розірваним гепом" або гепмерами "з розірваним гепом", див., наприклад, WO2013/022984. Олігонуклеотиди з розірваним гепом зберігають в межах ділянки геп достатню ділянку нуклеозидів ДНК для забезпечення рекрутування РНКаз Н. Здатність конструкції олігонуклеотиду з розірваним гепом рекрутувати РНКазу Н типово є специфічною для послідовності або навіть специфічною для сполуки - див. Rukov et al. 2015 Nucl. Acids Res. Vol. 43 pp. 8476-8487, в якій розкрито "олігонуклеотиди з розірваним гепом", що рекрутують РНКазу Н, що в деяких випадках, забезпечує більш специфічне розщеплення РНК-мішені. Модифіковані нуклеозиди, використовувані в межах ділянки геп олігонуклеотидів з розірваним гепом, можуть, наприклад, являти собою модифіковані нуклеозиди, які надають 3' ендоконформацію, такі як 2'-О-метил (Оме) або 2'-О-MOE (MOE) нуклеозиди або бета-D LNA нуклеозиди (місток між C2' і C4' кільця цукру рибози нуклеозиду знаходиться в бета-конформації), такі як бета-D-окси LNA або ScET нуклеозиди.

Як і з гепмерами, що містять ділянку G, описану вище, ділянка геп олігонуклеотидів з розірваним гепом або гепмерів з розірваним гепом має нуклеозиди ДНК на 5'-кінці геп (поруч з 3'-нуклеозидом ділянки F) і нуклеозид ДНК на 3'-кінці геп (поруч з 5'-нуклеозидом ділянки F'). Гепмери, які містять розірваний геп, типово зберігають ділянку з щонайменше 3 або 4 суміжних нуклеозидів ДНК або на 5'-кінці, або на 3'-кінці ділянки геп.

Типові конструкції олігонуклеотидів з розірваним гепом включають:

$F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}$

$F_{1-8}-[D_{1-4}-E_1-D_{3-4}]-F'_{1-8}$

$F_{1-8}-[D_{3-4}-E_1-D_{1-4}]-F'_{1-8}$

де ділянка G знаходиться в межах дужок $[D_n-E_r-D_m]$, D являє собою безперервну послідовність нуклеозидів ДНК, E являє собою модифікований нуклеозид (розривач геп або нуклеозид, що розриває геп), і F і F' являють собою фланкуючі ділянки, як визначено в даному документі, і за умови, що загальна довжина ділянок гепмера FGF' має щонайменше 12, як, наприклад, 14 нуклеотидів в довжину.

У деяких втіленнях ділянка G гепмера з розірваним гепом містить щонайменше 6 нуклеозидів ДНК, як, наприклад, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеозидів ДНК. Як описано вище, нуклеозиди ДНК можуть бути суміжними або можливо можуть мати вкраплення одного або більше ніж одного модифікованого нуклеозиду, за умови, що ділянка геп G здатна опосередковувати рекрутування РНКаз Н.

Гепмер – фланкуючі ділянки – F і F'

Ділянка F розташовується безпосередньо поруч з 5' нуклеозидом ДНК ділянки G. Самий 3' нуклеозид ділянки F являє собою нуклеозид з модифікованим цукром, такий як високоафінний нуклеозид з модифікованим цукром, наприклад, 2'-заміщений нуклеозид, такий як нуклеозид MOE або нуклеозид LNA.

Ділянка F' розташовується безпосередньо поруч з 3'-нуклеозидом ДНК ділянки G. Самий 5' нуклеозид ділянки F' являє собою нуклеозид з модифікованим цукром, такий як високоафінний нуклеозид з модифікованим цукром, наприклад, 2'-заміщений нуклеозид, такий як нуклеозид MOE або нуклеозид LNA.

Ділянка F має 1-8 суміжних нуклеотидів в довжину, як, наприклад, 1-6, як, наприклад, 2-6, як, наприклад, 3-4 суміжних нуклеотидів в довжину. Переважно самий 5' нуклеозид ділянки F являє собою нуклеозид з модифікованим цукром. У деяких втіленнях два самих 5' нуклеозида ділянки F являються собою нуклеозиди з модифікованим цукром. У деяких втіленнях самий 5' нуклеозид ділянки F являє собою нуклеозид LNA. У деяких втіленнях два самих 5' нуклеозида ділянки F являють собою нуклеозиди LNA. У деяких втіленнях два самих 5' нуклеозида ділянки F являють

собою 2'-заміщені нуклеозиди, такі як 3' нуклеозиди MOE. У деяких втіленнях самий 5' нуклеозид ділянки F являє собою 2'-заміщений нуклеозид, такий як нуклеозид MOE.

Ділянка F" має 2-8 суміжних нуклеотидів в довжину, як, наприклад, 3-6, як, наприклад, 4-5 суміжних нуклеотидів в довжину. Переважно самий 3' нуклеозид ділянки F" являє собою нуклеозид з модифікованим цукром. У деяких втіленнях два самих 3' нуклеозида ділянки F" являють собою нуклеозиди з модифікованим цукром. У деяких втіленнях два самих 3' нуклеозида ділянки F" являють собою нуклеозиди LNA. У деяких втіленнях самий 3' нуклеозид ділянки F" являє собою нуклеозид LNA. У деяких втіленнях два самих 3' нуклеозида ділянки F" являють собою 2'-заміщені нуклеозиди, такі як два 3' нуклеозида MOE. У деяких втіленнях самий 3' нуклеозид ділянки F" являє собою 2'-заміщений нуклеозид, такий як нуклеозид MOE.

Слід зазначити те, що коли довжина ділянки F або F" становить один, вона переважно являє собою нуклеозид LNA.

У деяких втіленнях ділянка F і F' незалежно складається з або містить безперервну послідовність з нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких втіленнях нуклеозиди з модифікованим цукром ділянки F можуть бути незалежно вибрані з 2'-О-алкіл-РНК ланок, 2'-О-метил-РНК, 2'-аміно-ДНК ланок, 2'-фтор-ДНК ланок, 2'-алокси-РНК ланок, MOE ланок, LNA ланок, ланок арабінонуклеїнової кислоти (ANA) і ланок 2'-фтор-ANA.

У деяких втіленнях ділянка F і F' незалежно містить і нуклеозиди LNA, і 2'-заміщені модифіковані нуклеозиди (конструкція зі змішаними крилами).

У деяких втіленнях ділянка F і F' складається тільки з одного типу нуклеозиду з модифікованим цукром, такого як тільки MOE або тільки бета-D-окси LNA, або тільки ScET. Такі конструкції також називаються однорідними флангами або конструкцією однорідного гепмера.

У деяких втіленнях всі нуклеозиди ділянки F або F', або F і F' являють собою нуклеозиди LNA, такі як незалежно вибрані з нуклеозидів бета-D-окси LNA, ENA або ScET. У деяких втіленнях ділянка F складається з 1-5, як, наприклад, з 2-4, як, наприклад, з 3-4, як, наприклад, з 1, 2, 3, 4 або 5 суміжних нуклеозидів LNA. У деяких втіленнях всі нуклеозиди ділянки F і F' являють собою нуклеозиди бета-D-окси LNA.

У деяких втіленнях всі нуклеозиди ділянки F або F', або F і F' являють собою 2'-заміщені нуклеозиди, такі як нуклеозиди OMe або MOE. У деяких втіленнях ділянка F складається з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 суміжних нуклеозидів OMe або MOE. У деяких втіленнях тільки одна з фланкуючих ділянок може складатися з 2'-заміщених нуклеозидів, таких як нуклеозиди OMe або нуклеозиди MOE. У деяких втіленнях саме 5' (F) фланкуюча ділянка складається з 2'-заміщених нуклеозидів, таких як нуклеозиди OMe або MOE, тоді як 3' (F') фланкуюча ділянка містить щонайменше один нуклеозид LNA, такий як нуклеозиди бета-D-окси LNA або нуклеозиди cET. У деяких втіленнях саме 3' (F') фланкуюча ділянка складається з 2'-заміщених нуклеозидів, таких як нуклеозиди OMe або MOE, тоді як 5' (F) фланкуюча ділянка містить щонайменше один нуклеозид LNA, як, наприклад, нуклеозиди бета-D-окси LNA або нуклеозиди cET.

У деяких втіленнях всі модифіковані нуклеозиди ділянки F і F" являють собою нуклеозиди LNA, як, наприклад, незалежно вибрані з нуклеозидів бета-D-окси LNA, ENA або ScET, де ділянка F або F', або F і F' можливо може містити нуклеозиди ДНК (фланг з чергуванням, див. їх визначення для додаткових подробиць).

У деяких втіленнях самі 5' і самі 3' нуклеозиди ділянки F і F' являють собою нуклеозиди LNA, такі як нуклеозиди бета-D-окси LNA або нуклеозиди ScET.

У деяких втіленнях міжнуклеозидний зв'язок між ділянкою F і ділянкою G являє собою фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок. У деяких втіленнях міжнуклеозидний зв'язок між ділянкою F" і ділянкою G являє собою фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок. У деяких втіленнях міжнуклеозидні зв'язки між нуклеозидами ділянки F або F', F і F" являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

Додаткові конструкції гепмерів розкриваються в WO2004/046160, WO2007/146511 і WO2008/113832, включених в даний документ за допомогою посилання.

Гепмер LNA

Гепмер LNA являє собою гепмер, в якому одна або обидві ділянки F і F' містять або складаються з нуклеозидів LNA. Бета-D-окси гепмер являє собою гепмер, в якому одна або обидві ділянки F і F' містять або складаються з бета-D-окси нуклеозидів LNA.

У деяких втіленнях гепмер LNA має формулу: $[LNA]_{1-5}$ -[ділянка G]- $[LNA]_{1-5}$, де ділянка G є такий, як визначено у визначенні ділянки G гепмера.

У деяких втіленнях LNA являє собою бета-D-окси-LNA, і даний гепмер має формулу:

F₂₋₅ LNA, 0-2 ДНК-G₇₋₁₁ ДНК-F₃₋₅ LNA, 0-2 ДНК

Гепмери MOE

Гепмери МОЕ являють собою гепмери, в яких ділянки F і F' складаються з нуклеозидів МОЕ. У деяких втіленнях гепмер МОЕ має конструкцію [МОЕ]₁₋₈-[Ділянка G]-[МОЕ]₁₋₈, як, наприклад, [МОЕ]₂₋₇-[Ділянка G]₅₋₁₆-[МОЕ]₂₋₇, як, наприклад, [МОЕ]₃₋₆-[Ділянка G]-[МОЕ]₃₋₆, де ділянка G є такою, як визначено у визначенні гепмера. Гепмери МОЕ з конструкцією 5-10-5 (МОЕ-ДНК-МОЕ) широко використовували в даній області.

Гепмер зі змішаними крилами

Гепмер зі змішаними крилами являє собою гепмер LNA, в якому одна або обидві ділянки F і F' містить 2'-заміщений нуклеозид, такий як 2'-заміщений нуклеозид, незалежно вибраний з групи, що складається з ланок 2'-О-алкіл-РНК, 2'-О-метил-РНК, ланок 2'-аміно-ДНК, ланок 2'-фтор-ДНК, 2'-алкокси-РНК, ланок МОЕ, ланок арабінонуклеїнової кислоти (ANA) і ланок 2'-фтор-ANA, таких як нуклеозиди МОЕ. У деяких втіленнях, де щонайменше одна ділянка F і F' або обидві ділянки F і F' містять щонайменше один нуклеозид LNA, інші нуклеозиди ділянки F і F' незалежно вибрані з групи, що складається з МОЕ і LNA. У деяких втіленнях, де щонайменше одна з ділянок F і F' або обидві ділянки F і F' містять щонайменше два нуклеозиди LNA, інші нуклеозиди ділянки F і F' незалежно вибрані з групи, що складається з МОЕ і LNA. У деяких втіленнях зі змішаними крилами одна або обидві ділянки F і F' можуть додатково містити один або більше ніж один нуклеозид ДНК.

Конструкції гепмерів зі змішаними крилами розкриваються в WO2008/049085 і WO2012/109395, які обидві включаються до даного документу за допомогою посилання.

Гепмери з флангами з чергуванням

Олігонуклеотиди з флангами з чергуванням являють собою LNA гепмерні олігонуклеотиди, де щонайменше один з флангів (F або F') містить ДНК, окрім нуклеозиду(дів) LNA. У деяких втіленнях щонайменше одна ділянка F або F', або обидві ділянки F і F' містять і нуклеозиди LNA, і нуклеозиди ДНК. В таких втіленнях фланкуюча ділянка F або F', або і F, і F' містить щонайменше три нуклеозиди, де самі 5' і 3' нуклеозиди ділянки F і/або F' являють собою нуклеозиди LNA.

У деяких втіленнях щонайменше одна ділянка F або F', або і ділянка F, і F' містить і нуклеозиди LNA, і нуклеозиди ДНК. В таких втіленнях фланкуюча ділянка F або F', або і F, і F' містить щонайменше три нуклеозида, де самі 5' і 3' нуклеозиди ділянки F або F' являють собою нуклеозиди LNA, и. Фланкуючі області, які містять і нуклеозид LNA, і ДНК, називаються флангами з чергуванням, тому що вони містять мотив нуклеозидів, що чергується, LNA-ДНК-LNA. Гепмери LNA з флангами з чергуванням розкриваються в WO2016/127002.

Ділянка фланга з чергуванням може включати аж до 3 суміжних нуклеозидів ДНК, як, наприклад, 1-2 або 1 або 2, або 3 суміжних нуклеозиди ДНК.

Фланг з чергуванням може бути анотований як серія цілих чисел, що представляють число нуклеозидів LNA (L), з подальшим числом нуклеозидів ДНК (D), наприклад,

[L]₁₋₃-[D]₁₋₄-[L]₁₋₃

[L]₁₋₂-[D]₁₋₂-[L]₁₋₂-[D]₁₋₂-[L]₁₋₂

В конструкціях олігонуклеотидів вони часто будуть представлені числами, як, наприклад, 2-4-1 представляє 5' [L]₂-[D]₂-[L]₃, і 1-1-1-1-1 представляє 5' [L]-[D]-[L]-[D]-[L]₃. Довжина фланга (ділянки F і F') в олігонуклеотидах з флангами з чергуванням може незалежно складати від 3 до 10 нуклеозидів, як, наприклад, від 4 до 8, як, наприклад, від 5 до 6 нуклеозидів, як, наприклад, 4, 5, 6 або 7 модифікованих нуклеозидів. У деяких втіленнях тільки один з флангів у гепмерному олігонуклеотиді має чергування, тоді як інший складений з нуклеотидів LNA. Може бути корисним мати щонайменше два нуклеозида LNA на 3'-кінці 3'-флангу (F') для надання додаткової стійкості до екзонуклеази. Деякими прикладами олігонуклеотидів з флангами з чергуванням є:

[L]₁₋₅-[D]₁₋₄-[L]₁₋₃-[G]₅₋₁₆-[L]₂₋₆

[L]₁₋₂-[D]₁₋₂-[L]₁₋₂-[D]₁₋₂-[L]₁₋₂-[G]₅₋₁₆-[L]₁₋₂-[D]₁₋₃-[L]₂₋₄

[L]₁₋₅-[G]₅₋₁₆-[L]-[D]-[L]-[D]-[L]₂

за умови, що загальна довжина гепмера становить щонайменше 12, як, наприклад, щонайменше 14 нуклеотидів в довжину.

Ділянка D' або D'' в олігонуклеотиді

Олігонуклеотид за винаходом у деяких втіленнях може містити або складатися з безперервної нуклеотидної послідовності олігонуклеотиду, якає комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені, як, наприклад, гепмер F-G-F' і додаткові 5' і/або 3'-нуклеозиди. Додаткові 5' і/або 3'-нуклеозиди можуть бути або можуть не бути повністю комплементарними нуклеїновій кислоті-мішені. Такі додаткові 5' і/або 3'-нуклеозиди можуть в даному документі називатися ділянка D' і D''.

Додавання ділянки D' або D'' може використовуватися з метою приєднання суміжної нуклеотидної послідовності, такої як гепмер, до кон'югатного угруповання або іншої

функціональної групи. При використанні для приєднання суміжної нуклеотидної послідовності з кон'югатним угрупованням вона може служити як біорозщеплювальний лінкер. Альтернативно, її можна використовувати для забезпечення захисту від екзонуклеаз або для легкості синтезу або виготовлення.

5 Ділянка D' і D" може бути приєднана до 5'-кінця ділянки F або до 3'-кінця ділянки F', відповідно, з отриманням конструкцій наступних формул D'-F-G-F", F-G-F'-D" або D'-F-G-F'-D". В даному випадку F-G-F" являє собою гепмерну частину олігонуклеотиду, і ділянка D' або D" складає окрему частину олігонуклеотиду.

10 Ділянка D' або D" може незалежно містити або складатися з 1, 2, 3, 4 або 5 додаткових нуклеотидів, які можуть бути комплементарними або некомплементарними нуклеїновій кислоті-мішені. Суміжний з ділянкою F або F' нуклеотид не є нуклеотидом з модифікованим цукром, таким як ДНК або РНК, або їх версії з модифікованою основою. Ділянка D' або D" може служити як нуклеазочутливий біорозщеплювальний лінкер (див. визначення лінкерів). У деяких втіленнях додаткові 5'- і/або 3'-кінцеві нуклеотиди зв'язуються фосфодієфірними зв'язками і являють собою ДНК або РНК. Біорозщеплювальні лінкери на основі нуклеотидів, які підходять для застосування як ділянки D' або D", розкриваються в WO2014/076195, що включає як приклад динуклеотид ДНК, зв'язаний фосфодієфіром. Застосування біорозщеплювальних лінкерів в поліолігонуклеотидних конструкціях розкривається в WO2015/113922, де вони використовуються для зв'язування багатьох антисмислових конструкцій (наприклад, гепмерних ділянок) в межах одного олігонуклетиду.

В одному втіленні олігонуклеотид за винаходом містить ділянку D' і/або D", окрім безперервної нуклеотидної послідовності, яка складає гепмер.

У деяких втіленнях олігонуклеотид за даним винаходом може бути представлений наступними формулами:

25 F-G-F"; зокрема, F₁₋₈-G₅₋₁₆-F'₂₋₈
D'-F-G-F", зокрема, D'₁₋₃-F₁₋₈-G₅₋₁₆-F'₂₋₈
F-G-F'-D", зокрема, F₁₋₈-G₅₋₁₆-F'₂₋₈-D"₁₋₃
D'-F-G-F'-D", зокрема, D'₁₋₃-F₁₋₈-G₅₋₁₆-F'₂₋₈-D"₁₋₃

30 У деяких втіленнях міжнуклеозидний зв'язок, розташований між ділянкою D' і ділянкою F, являє собою фосфодієфірний зв'язок. У деяких втіленнях міжнуклеозидний зв'язок, розташований між ділянкою F' і ділянкою D", являє собою фосфодієфірний зв'язок.

Кон'югат

Термін "кон'югат" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до олігонуклеотиду, який ковалентно зв'язаний з нуклеотидним угрупованням (кон'югатне угруповання або ділянка C, або третя ділянка).

Кон'югування олігонуклеотиду за винаходом з одним або більше нуклеотидним угрупованням може покращувати фармакологію даного олігонуклеотиду, наприклад, за допомогою впливу на активність, клітинне розподілення, клітинне поглинання або стабільність олігонуклеотиду. У деяких втіленнях кон'югатне угруповання модифікує або покращує фармакокінетичні властивості олігонуклеотиду за допомогою поліпшення розподілення в клітині, біодоступності, метаболізму, виведення, проникності і/або поглинання олігонуклеотиду клітиною. Зокрема, кон'югат може націлювати олігонуклеотид в конкретний орган, тканину або тип клітин і, за допомогою цього, покращувати ефективність даного олігонуклеотиду в цьому органі, тканині або типі клітин. У той же самий час кон'югат може служити для зменшення активності олігонуклеотиду в типах клітин, тканинах або органах, які не є мішенями, наприклад, активність поза мішені або активність в типах клітин, тканинах або органах, які не є мішенями.

В WO 93/07883 і WO 2013/033230 запропоновані відповідні кон'югатні угруповання, які тим самим є включеними за допомогою посилання. Додатковими відповідними кон'югатними угрупованнями є угруповання, здатні до зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну (ASGPR). Зокрема, придатними для зв'язування з ASGPR є тривалентні N-ацетилгалактозамінні кон'югатні угруповання, див., наприклад, WO 2014/076196, WO 2014/207232 і WO 2014/179620 (включені тим самим за допомогою посилання). Такі кон'югати служать для посилення поглинання олігонуклеотиду в печінку при зменшенні його присутності в нирках, збільшуючи, за допомогою цього, співвідношення кон'югованого олігонуклеотиду в печінці/нирках в порівнянні з некон'югованою версією того ж самого олігонуклеотиду.

В одному втіленні нуклеотидне угруповання (кон'югатне угруповання) вибрано з групи, що складається з вуглеводів, лігандів рецептора поверхні клітини, лікарських речовин, гормонів, ліпофільних речовин, полімерів, білків, пептидів, токсинів (наприклад, бактеріальних токсинів), вітамінів, вірусних білків (наприклад, капсидів) або їх комбінацій.

60 Лінкери кон'югатів

Зв'язка або лінкер являє собою сполуку між двома атомами, яка зв'язує одну хімічну групу або необхідний сегмент з іншою хімічною групою або необхідний сегмент за допомогою одного або більше ніж одного ковалентного зв'язку. Кон'югатні угруповання можуть приєднуватися до олігонуклеотиду безпосередньо або через зв'язуюче угруповання (наприклад, лінкер або зв'язок). Лінкери служать для ковалентного приєднання однієї ділянки, наприклад, кон'югатного угруповання, до іншої ділянки, наприклад, олігонуклеотиду (наприклад, до кінців ділянок А або С).

У деяких втіленнях винаходу кон'югат або кон'югат олігонуклеотиду за винаходом можливо может містити лінкерну ділянку, яка розташовується між олігонуклеотидом і кон'югатним угрупованням. У деяких втіленнях лінкер між кон'югатом і олігонуклеотидом є біорозщеплювальним. Лінкер і олігонуклеотид часто з'єднуються за допомогою фосфодієфірного зв'язку.

Біорозщеплювальні лінкери (ділянка В) містять або складаються з фізіологічно лабільного зв'язку, який є розщеплюваним за умови, які зазвичай зустрічаються або є аналогічними умовами, що зустрічаються в організмі ссавців. Умови, при яких фізіологічно лабільні лінкери піддаються хімічному перетворенню (наприклад, розщепленню), включають такі хімічні умови, як рН, температура, окисні або відновлювальні умови або агенти і концентрація солі, виявлені в або аналогічні умовам, які трапляються в клітинах ссавців. Внутрішньоклітинні умови у ссавців також включають присутність ферментативної активності, зазвичай присутньої в клітині ссавця, як, наприклад, від протеолітичних ферментів або гідролітичних ферментів, або нуклеаз. В одному втіленні біорозщеплювальний лінкер чутливий до розщеплення нуклеазами S1. У переважному втіленні нуклеазочутливий лінкер містить від 1 до 10 нуклеозидів, як, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 нуклеозидів, більш переважно - від 2 до 6 нуклеозидів, і найбільш переважно - від 2 до 4 зв'язаних нуклеозидів, що містять щонайменше два послідовні фосфодієфірні зв'язки, як, наприклад, щонайменше 3 або 4, або 5 послідовних фосфодієфірних зв'язків. Переважно нуклеозидами є нуклеозиди ДНК або РНК.

В одному втіленні лінкер між олігонуклеотидом і кон'югатним угрупованням являє собою фізіологічно лабільний лінкер, що складається з 2-5 послідовних нуклеозидів, зв'язаних фосфодієфірними зв'язками на 5'- або 3'-кінці безперервної нуклеотидної послідовності антисмислової сполуки. У деяких втіленнях послідовні фосфодієфірні зв'язки являють собою динуклеотид з послідовністю, вибраною з групи, що складається з AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC, або GG. У деяких втіленнях послідовні фосфодієфірні зв'язки являють собою тринуклеотид послідовності AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG, GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC або GGG. У конкретних прикладах в якості біорозщеплювального лінкера між безперервною нуклеотидною послідовністю і кон'югатним угрупованням використовували динуклеотид CA, зв'язаний фосфодієфіром, з трьома послідовними фосфодієфірними зв'язками. Біорозщеплювальні лінкери, що містять фосфодієфір, більш докладно описуються в WO 2014/076195 (включеної тим самим за допомогою посилання). У кон'югатній сполуці з біорозщеплювальним лінкером від олігонуклеотиду відщеплюється щонайменше приблизно 50 % кон'югатного угруповання, як, наприклад, відщеплюється щонайменше приблизно 60 %, як, наприклад, відщеплюється щонайменше приблизно 70 %, як, наприклад, відщеплюється щонайменше приблизно 80 %, як, наприклад, відщеплюється щонайменше приблизно 85 %, як, наприклад, відщеплюється щонайменше приблизно 90 %, як, наприклад, від розщеплювального олігонуклеотиду відщеплюється щонайменше приблизно 95 % кон'югатного угруповання в порівнянні зі стандартом.

Кон'югати також можуть бути зв'язані з олігонуклеотидом через небіорозщеплювальні лінкери, або у деяких втіленнях кон'югат може містити нерозщеплюваний лінкер, який ковалентно приєднується до біорозщеплювального лінкера. Лінкери, які не обов'язково є біорозщеплювальними, головним чином, служать для ковалентного приєднання кон'югатного угруповання до олігонуклеотиду або біорозщеплювального лінкера і потенційно утворюють деяку відстань між кон'югатним угрупованням і олігонуклеотидом. Деякі типові лінкери (ділянка Y) включають 8-аміно-3,6-діоксаоктанову кислоту (ADO), сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), 6-аміногексанову кислоту (AHEx або АНА), 6-аміногексилокси, 4-аміномасляну кислоту, 4-аміноциклогексилкарбонову кислоту, сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбокси-(6-амідо-капроат) (LCSMCC), сукцинімідил-м-малеїмід-бензойлат (MBS), сукцинімідил-N-е-малеїмід-капроїлат (EMCS), сукцинімідил-6-(бета-малеїмід-пропіонамід)гексаноат (SMPH), сукцинімідил-N-(а-

малеїмідоацетат) (AMAS), сукцинімідил-4-(п-малеїмідофеніл)бутират (SMPB), бета-аланін (бета-ALA), фенілглїцин (PHG), 4-аміноциклогексанову кислоту (ACHC), бета-(циклопропіл)аланін (бета-CYPR), амінодеканову кислоту (ADC), алілендіоли, поліетиленгліколі, амінокислоти і тому подібне. Нерозщеплювальні лінкери також можуть містити структуру ланцюга або олігомер з повторювальних ланок, таких як етиленгліколь, амінокислотні ланки або аміноалкільні групи. У деяких втіленнях лінкер (ділянка Y) являє собою аміноалкіл, такий як C₂-C₃₆аміноалкільна група, що включає, наприклад, C₆-C₁₂аміноалкільні групи. У деяких втіленнях лінкер (ділянка Y) являє собою C₆аміноалкільну групу (також звану C₆ лінкер). Лінкерні групи кон'югата можуть традиційно приєднуватися до олігонуклеотиду за допомогою застосування аміномодифікованого олігонуклеотиду і активованої складноєфірної групи на кон'югатній групі. Зв'язуюча група між аміноалкілом і олігонуклеотидом може, наприклад, являти собою фосфоротіоат або фосфодієфір, або одну з інших нуклеозидних зв'язуючих груп, на які дається посилання в даному документі. Кон'югатна сполука даного винаходу може складатися з наступних ділянок 3-B-A (кон'югатне угруповання-біорозщеплювальний лінкер-олігонуклеотид/безперервна нуклеотидна послідовність) або C-Y-B-A (кон'югатне угруповання-нерозщеплювальний лінкер-біорозщеплювальний лінкер-олігонуклеотид/безперервна нуклеотидна послідовність).

Лікування

Терміни "лікування", "здійснення лікування", "лікує" або тому подібні використовуються в даному документі для загального позначення отримання бажаного фармакологічного і/або фізіологічного ефекту. Даний ефект є терапевтичним в показниках часткового або повного лікування захворювання і/або шкідливого ефекту, що приписується захворюванню. Термін "лікування" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, охоплює будь-яке лікування захворювання у суб'єкта і включає: (а) інгібування захворювання, тобто затримку його розвитку, подібну інгібуванню збільшення рівня HBsAg і/або HBeAg; або (б) зменшення інтенсивності (тобто полегшення) захворювання, тобто виклик регресії захворювання, подібно придушенню продукції HBsAg і/або HBeAg. Таким чином, сполука, яка зменшує інтенсивність і/або інгібує інфекцію HBV, являє собою сполуку, яка лікує інфекцію HBV. Переважно термін "лікування" в тому вигляді, в якому він використовується в даному документі, відноситься до медичного втручання у розлад що вже проявився, подібно лікуванню вже визначеної і проявленої інфекції HBV.

Попередження

В даному документі термін "здійснення попередження", "попередження" або "попереджає" відноситься до профілактичного лікування, тобто до заходів або процедури, метою якої є попередження, а не лікування захворювання. Попередження означає те, що виходить необхідний фармакологічний і/або фізіологічний ефект, який є профілактичним в показниках повного або часткового попередження захворювання або його симптому. Відповідно, фраза "попередження інфекції HBV" в даному документі включає попередження у суб'єкта появи інфекції HBV і попередження появи симптомів інфекції HBV. В даному винаході, зокрема, розглядається попередження інфекції HBV у дітей від матерів, інфікованих HBV.

Пацієнт

Для цілей даного винаходу "суб'єкт" (або "пацієнт") може являти собою хребетну тварину. У контексті даного винаходу термін "суб'єкт" включає і людей, та інших тварин, особливо ссавців, та інші організми. Таким чином, запропоновані в даному документі засоби і способи є застосовними і до терапії людини, і до ветеринарних застосувань. Відповідно, описаний в даному документі суб'єкт може бути твариною, таким як миша, щур, хом'як, кролик, морська свинка, тхір, кішка, собака, курка, вівця, види великої рогатої худоби, кінь, верблюд або примат. Переважно суб'єкт являє собою ссавця. Більш переважно суб'єкт являє собою людину.

Інфекція HBV

Термін "інфекція вірусом гепатиту В" або "інфекція HBV" є загальновідомим в даній області і відноситься до інфекційного захворювання, яке викликане вірусом гепатиту В (HBV) і вражає печінку. Інфекція HBV може бути гострою або хронічною інфекцією. Деякі інфіковані люди не мають симптомів під час вихідної інфекції, і у деяких розвивається швидкий початок захворювання з блювотою, жовтуватою шкірою, стомлюваністю, темної сечею і болем в області живота ("Hepatitis B Fact sheet N 204". who.int. Червень 2014 г. Скачаний 4 листопада 2014 г.). Дані симптоми часто тривають кілька тижнів і можуть призводити до смерті. До початку симптомів може проходити від 30 до 180 діб. У 90 % тих, хто інфікувався близько моменту народження, розвивається хронічна інфекція гепатитом В, тоді як вона розвивається у 10 % інфікованих у віці старше п'яти років ("Hepatitis B FAQs for the Public-Transmission", U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), скачано 29.11.2011). У більшості з хронічним

захворюванням немає симптомів; проте, в кінцевому рахунку, можуть розвиватися цироз і рак печінки (Chang, 2007, Semin Fetal Neonatal Med, 12:160-167). Дані ускладнення призводять до смерті 15-25 % тих, хто має хронічне захворювання ("Hepatitis B Fact sheet N° 204". Who.int. July 2014 року, скачаний 4 листопада 2014 г.). В даному документі термін "інфекція HBV" включає

5 гостру і хронічну інфекцію гепатитом В. Термін "інфекція HBV" також включає безсимптомну стадію вихідної інфекції, симптоматичні стадії, а також безсимптомну хронічну стадію інфекції HBV.

Сполука

В даному документі термін "сполука" означає будь-яку молекулу нуклеїнової кислоти, таку як

10 молекули РНКі або антисмислового олігонуклеотиду відповідно до винаходу або будь-який кон'югат, що містить таку молекулу нуклеїнової кислоти. Наприклад, описана в даному документі сполука може являти собою молекулу нуклеїнової кислоти, націлену на PAPD5 або PAPD7, зокрема, антисмисловий олігонуклеотид.

Композиція

Для опису сполуки - молекули нуклеїнової кислоти - також можна використовувати термін

15 "композиція". Композиція молекули нуклеїнової кислоти містить менше, ніж 20 % домішок, переважно менше, ніж 15 % домішок або 10 % домішок, більш переважно менше, ніж 9, 8, 7 або 6 % домішок, найбільш переважно менше, ніж 5 % домішок. Дані домішки типово являють собою молекули нуклеїнових кислот, які на один або два нуклеотиди коротше (n-1 або n-2), ніж

20 компонент у вигляді молекули головної нуклеїнової кислоти.

Даний винахід описується далі з посиланням на обмежувальні графічні матеріали і приклади.

Докладний опис винаходу

PAPD5 і PAPD7 являють собою неканонічні полі(А)-полімерази, які належать до

25 надсімейства нуклеотидилтрансфераз, подібних полімеразі β. В РСТ/EP2017/064981 PAPD5 і PAPD7 були ідентифіковані як релевантні мішені для інгібування інфекції HBV за допомогою інгібування продукції поверхневого антигену HBV (HBsAg) і експресії РНК HBV під час інфекції HBV двома маленькими молекулами, з наступним підтвердженням з пулами сполук міРНК. У РСТ/EP2017/064980 були описані антисмислові олігонуклеотиди, націлені або на PAPD5, або на

30 PAPD7, і вони були об'єднані для досягнення інгібування *in vitro* інфекції HBV.

В даному винаході були ідентифіковані цільові послідовності з 12-22 нуклеотидів в довжину, які є загальними між мРНК людського PAPD5 і людського PAPD7, для того, щоб мати здатність інгібувати обидві мішені однією молекулою нуклеїнової кислоти. Є приблизно 4500 загальних сайтів-мішеней між пре-мРНК людського PAPD5 і людського PAPD7. У показниках отримання

35 фармацевтично придатної молекули необхідно брати до уваги інші параметри, Такі як число побічних цілей, а також консерватизм по відношенню до інших сполук для забезпечення доказу концепції *in vivo*, а також дієвого фармакокінетичного/фармакодинамічного (PK/PD) моделювання.

Олігонуклеотиди за винаходом

В даному винаході були ідентифіковані нові антисмислові олігонуклеотиди, які здатні

40 інгібувати експресію і PAPD5, і PAPD7 *in vitro* та *in vivo*. Дані олігонуклеотиди є комплементарними одному з трьох сайтів-мішеней від 16 до 22 нуклеотидів в довжину, які присутні і в людському PAPD5, і в людському PAPD7.

Інгібування досягається гібридизацією антисмислового олігонуклеотиду з нуклеїновою

45 кислотою-мішенню, що кодує PAPD5, і нуклеїновою кислотою-мішенню, що кодує PAPD7. Зрозуміло те, що та ж сама молекула не повинна одночасно гібридизуватися з двома мішенями для того, щоб бути ефективною.

Нуклеїнова кислота-мішень 1 може являти собою послідовність PAPD5 ссавця, таку як послідовність, вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO: 1, 3 і 5.

Нуклеїнова кислота-мішень 2 може являти собою послідовність PAPD7 ссавця, таку як послідовність, вибрана з групи, що складається з SEQ ID NO: 2, 4 і 6.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид за винаходом здатний модулювати експресію мішені 1 і мішені 2 за допомогою їх інгібування або понижувальної регуляції. Переважно така модуляція дає інгібування експресії щонайменше на 50 % в порівнянні з

55 нормальним рівнем експресії мішеней, більш переважно щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 98 % інгібування в порівнянні з нормальним рівнем експресії мішеней. У деяких втіленнях олігонуклеотиди за винаходом здатні інгібувати рівні експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 щонайменше на 65-98 %, як, наприклад, на 70-95 % *in vitro* з використанням клітин HeLa, причому даний інтервал зменшення рівня мішені є корисним в показниках відбору

60 олігонуклеотидів з хорошою кореляцією зі зменшенням рівня антигену HBV, як, наприклад,

зменшення рівня HBsAg і/або HBeAg. У деяких втіленнях сполуки за винаходом можуть мати здатність інгібувати рівні експресії білка PAPD5 і PAPD7 щонайменше на 50 % *in vitro* з використанням клітин HeLa. В даному документі в розділі Матеріали і методи і в прикладах наводяться аналізи, які можна використовувати для вимірювання інгібування РНК-мішені в клітинах HeLa. Модуляція мішені запускається гібридизацією між безперервною нуклеотидною послідовністю, такою як ділянка гепмера, олігонуклеотиду і нуклеїнових кислот-мішеней. У деяких втіленнях олігонуклеотид за винаходом містить невідповідності між олігонуклеотидом або безперервною нуклеотидною послідовністю і однією або обидвома нуклеїновими кислотами-мішенями. Незважаючи на невідповідності, гібридизація з нуклеїновою кислотою-мішенню все ще може бути достатньою для демонстрації бажаної модуляції експресії PAPD5 і PAPD7. Знижена афінність зв'язування, що виникає через невідповідності, переважно може компенсуватися збільшеною довжиною олігонуклеотиду і/або збільшеним числом модифікованих нуклеозидів, здатних збільшувати афінність зв'язування з мішенню в межах олігонуклеотидної послідовності. Переважно олігонуклеотиди за даним винаходом містять модифіковані нуклеозиди, здатні збільшувати афінність зв'язування, такі як нуклеозиди, модифіковані 2'-цукром, включаючи LNA.

Один аспект даного винаходу відноситься до антисмислового олігонуклеотиду з 12-32 нуклеотидів в довжину, який містить безперервну нуклеотидну послідовність з 12-22 нуклеотидів в довжину, яка здатна інгібувати експресію і PAPD5, і PAPD7. У деяких втіленнях даний олігонуклеотид містить безперервну послідовність, яка є щонайменше на 90 % комплементарною, як, наприклад, щонайменше на 91 %, як, наприклад, щонайменше на 92 %, як, наприклад, щонайменше на 93 %, як, наприклад, щонайменше на 94 %, як, наприклад, щонайменше на 95 %, як, наприклад, щонайменше на 96 %, як, наприклад, щонайменше на 97 %, як, наприклад, щонайменше на 98 % або на 100 % комплементарною нуклеїновим кислотам-мішеням SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2 або їх природним варіантам.

В одному втіленні антисмисловий олігонуклеотид за винаходом або його безперервна нуклеотидна послідовність є повністю комплементарною (100 %-а комплементарність) ділянці нуклеїнових кислот-мішеней або у деяких втіленнях може містити одну або дві невідповідності між олігонуклеотидом і нуклеїновими кислотами-мішенями.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид містить безперервну нуклеотидну послідовність з 12-22 нуклеотидів в довжину з щонайменше 93 %-ою комплементарністю, як, наприклад, повною (или 100 %-ою) комплементарністю з ділянкою нуклеїнової кислоти-мішені, що присутня в SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність за винаходом щонайменше на 93 % комплементарна, як, наприклад, повністю (або на 100 %) комплементарна нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 і SEQ ID NO: 4.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність за винаходом щонайменше на 93 % комплементарна, як, наприклад, повністю (або на 100 %) комплементарна нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 і SEQ ID NO: 6.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність є на 100 % комплементарною положенню 64669-69429 на SEQ ID NO: 1 і положенню 29514-29530 на SEQ ID NO: 2.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність є на 100 % комплементарною положенню 64670-69685 на SEQ ID NO: 1 і положенню 29515-29530 на SEQ ID NO: 2.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність є на 100 % комплементарною положенню 69414-69429 на SEQ ID NO: 1 і положенню 30731-30746 на SEQ ID NO: 2.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність є на 100 % комплементарною положенню 759-781 на SEQ ID NO: 1 і положенню 1032-1054 на SEQ ID NO: 2.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид за винаходом містить або складається з 12-32 нуклеотидів в довжину, як, наприклад, від 14 до 25, як, наприклад, від 15 до 22, як, наприклад, від 16 до 20 суміжних нуклеотидів в довжину.

У деяких втіленнях безперервна нуклеотидна послідовність антисмислового олігонуклеотиду, яка є комплементарною нуклеїновим кислотам-мішеням, містить або складається з 12-22, як, наприклад, з 14-20, як, наприклад, з 16-20, як, наприклад, з 15-18, як, наприклад, з 16-18, як, наприклад, з 16-17 суміжних нуклеотидів в довжину.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або його безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 22 або менше нуклеотидів, як, наприклад, з 20 або менше нуклеотидів, як, наприклад, з 17 або менше нуклеотидів. Слід розуміти те, що будь-який інтервал, наведений в даному документі, включає кінцеві точки даного інтервалу. Відповідно, якщо зазначається, що олігонуклеотид включає від 12 до 32 нуклеотидів, включаються і 12, і 32 нуклеотиди.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 12-32 нуклеотидів в довжину з щонайменше 93 %-ою ідентичністю, переважно 100 %-ою ідентичністю з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 7-16.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 12-32 нуклеотидів в довжину з щонайменше 93 %-ою ідентичністю, переважно 100 %-ою ідентичністю з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 17-19.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 12-32 нуклеотидів в довжину з щонайменше 93 %-ою ідентичністю, переважно 100 %-ою ідентичністю з послідовністю SEQ ID NO: 17 або 18.

У деяких втіленнях антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 12-32 нуклеотидів в довжину з щонайменше 93 %-ою ідентичністю, переважно 100 %-ою ідентичністю з послідовністю SEQ ID NO: 19.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до молекул мiPHK, де антисмислова нитка має щонайменше 93 %-у ідентичність, переважно 100 %-у ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 17-19.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до молекул кшPHK, де ділянка даної молекули має щонайменше 93 %-у ідентичність, переважно 100 %-у ідентичність з послідовністю, вибраною з групи, що складається з SEQ ID NO: 17-19.

Зрозуміло те, що безперервні послідовності нуклеїнових основ (мотив послідовності) можуть бути модифіковані, наприклад, для збільшення нуклеазостійкості і/або афінності зв'язування з нуклеїною кислотою-мішенню.

Картина, з якої високоафінні модифіковані нуклеотиди включаються в олігонуклеотидну послідовність, зазвичай називається конструкцією олігонуклеотиду.

Олігонуклеотиди за винаходом конструюються з модифікованими нуклеозидами і нуклеозидами ДНК. Переважно використовуються високоафінні модифіковані нуклеозиди.

В одному втіленні даний олігонуклеотид містить щонайменше 1 модифікований нуклеозид, як, наприклад, щонайменше 2, щонайменше 3, щонайменше 4, щонайменше 5, щонайменше 6, щонайменше 7, щонайменше 8, щонайменше 9, щонайменше 10, щонайменше 11, щонайменше 12, щонайменше 13, щонайменше 14, щонайменше 15 або щонайменше 16 модифікованих нуклеозидів. В одному втіленні даний олігонуклеотид містить від 1 до 10 модифікованих нуклеозидів, як, наприклад, від 2 до 9 модифікованих нуклеозидів, як, наприклад, від 3 до 8 модифікованих нуклеозидів, як, наприклад, від 4 до 7 модифікованих нуклеозидів, як, наприклад, 6 або 7 модифікованих нуклеозидів. Придатні модифікації описуються в розділі "Визначення" під "модифікованим нуклеозидом", "високоафінними модифікованими нуклеозидами", "модифікаціями цукрів", "модифікаціями 2'-цукром" і "замкненими нуклеїновими кислотами (LNA)".

В одному втіленні даний олігонуклеотид містить один або більше ніж один нуклеозид з модифікованим цукром, як, наприклад, нуклеозиди, модифіковані 2'-цукром. Переважно олігонуклеотид за винаходом містить один або більше ніж один нуклеозид, модифікований 2'-цукром, незалежно вибраний з групи, що складається з 2'-О-алкіл-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксіетил-РНК, 2'-аміно-ДНК, 2'-фтор-ДНК, арабінонуклеїнової кислоти (ANA), 2'-фтор-ANA і нуклеозидів LNA. Корисно, якщо один або більше ніж один модифікований нуклеозид являє собою замкнену нуклеїнову кислоту (LNA). Часто використаними нуклеозидами LNA є окси-LNA або cET.

В іншому втіленні олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок. Відповідні міжнуклеозидні модифікації описуються в розділі "Визначення" під заголовком "Модифікований міжнуклеозидний зв'язок". Корисним є якщо щонайменше 75 %, як, наприклад, всі міжнуклеозидні зв'язки в межах безперервної нуклеотидної послідовності являють собою фосфоротіатні або боранофосфатні міжнуклеозидні зв'язки. У деяких втіленнях всі міжнуклеозидні зв'язки в безперервній послідовності олігонуклеотиду являють собою фосфоротіатні зв'язки.

У деяких втіленнях олігонуклеотид за винаходом містить щонайменше один нуклеозид LNA, як, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 нуклеозидів LNA, як, наприклад, від 2 до 6 нуклеозидів LNA, як, наприклад, від 3 до 7 нуклеозидів LNA, від 4 до 8 нуклеозидів LNA або 3, 4, 5, 6, 7 або 8 нуклеозидів LNA. У деяких втіленнях щонайменше 75 % модифікованих нуклеозидів в олігонуклеотиді являють собою нуклеозиди LNA, як, наприклад, 80 %, як, наприклад, 85 %, як, наприклад, 90 % модифікованих нуклеозидів являють собою нуклеозиди LNA. В ще одному іншому втіленні всі модифіковані нуклеозиди в олігонуклеотиді являють собою нуклеозиди LNA. В іншому втіленні олігонуклеотид може містити і бета-D-окси-LNA, і один або більше ніж один з наступних нуклеозидів LNA: тіо-LNA, аміно-LNA, окси-LNA, ScET і/або ENA або в бета-D, або в альфа-L конфігураціях, або їх комбінації. В іншому втіленні всі цитозинові ланки LNA являють собою 5-метил-цитозин. Для нуклеазостійкості олігонуклеотиду або безперервної нуклеотидної послідовності корисно мати щонайменше 1 нуклеозид LNA на 5'-кінці і щонайменше 2 нуклеозиди LNA на 3'-кінці нуклеотидної послідовності.

В одному втіленні даного винаходу олігонуклеотид за винаходом здатний рекрутувати РНКазу Н.

У даному винаході корисною структурною конструкцією є гепмерна конструкція, як описано в розділі "Визначення", наприклад, під заголовком "Гепмер", "LNA гепмер", "МОЕ гепмер" і "Гепмер зі змішаними крилами", "Гепмер з флангами з чергуванням". Конструкція гепмера включає гепмери з однорідними флангами, з флангами у вигляді змішаних крил, з флангами з чергуванням і конструкції з розірваним гепом. У даному винаході корисно, якщо олігонуклеотид за винаходом являє собою гепмер з конструкцією F-G-F'. Окрім конструкцій F-G-F', описаних в розділах визначень, одна конструкція може бути конструкцією, де ділянки крил F і F' незалежно містять 1-8 нуклеозидів, модифікованих 2'-цукром, і G являє собою ділянку гепа від 5 до 16 нуклеозидів, яка здатна рекрутувати РНКазу Н.

У деяких втіленнях гепмер являє собою гепмер LNA з однорідними флангами або з флангами з чергуванням.

У деяких втіленнях даного винаходу гепмер LNA вибраний з наступних конструкцій з однорідними флангами: 2-11-3, 2-11-4, 2-12-2, 2-12-3, 2-13-2, 2-9-6, 3-10-3, 3-10-4, 3-11-2, 3-11-3, 3-12-2, 3-9-4, 4-10-2, 4-10-3, 4-11-2, 4-7-5, 4-8-4, 4-9-3, 5-10-2, 5-6-5, 5-7-4, 5-7-5, 5-8-3, 5-8-4, 5-9-2 або 6-9-2.

У деяких втіленнях даного винаходу гепмер LNA вибраний з наступних конструкцій з флангами з чергуванням: 4-7-1-1-3, 4-9-1-1-2, 1-1-3-7-1-1-2, 1-1-3-9-2, 2-1-1-9-2, 2-1-1-9-3.

В Таблиці 5 і 7 (розділ Матеріали і методи) перелічені переважні конструкції кожного мотиву послідовності.

У всіх випадках конструкція F-G-F' може додатково включати ділянку D' і/або D", як описано в розділі "Визначення" під заголовком "Ділянка D' або D" в олігонуклеотиді". У деяких втіленнях олігонуклеотид за винаходом має 1, 2 або 3 нуклеозидних ланки, зв'язаних фосфодієфіром, таких як ланки ДНК, на 5'- або 3'-кінці гепмерної ділянки. У деяких втіленнях олігонуклеотид за винаходом складається з двох 5'-нуклеозидів ДНК, зв'язаних фосфодієфіром, з подальшою гепмерною ділянкою F-G-F', як визначено в розділі "Визначення". Крім конструкцій D'-F-G-F'-D", описаних в розділах визначень, однією конструкцією може бути антисмисловий олігонуклеотид, в якому а) ділянка F складає від 1 до 6 нуклеотидів в довжину і складається з 2-5 ідентичних нуклеозидів LNA, таких як бета-D-окси LNA або cET, і 0-3 нуклеозидів ДНК; і б) ділянка F' складає від 2 до 6 нуклеотидів в довжину і складається з 2-5 ідентичних нуклеозидів LNA, таких як бета-D-окси LNA або cET, і 0-3 нуклеозидів ДНК; в) ділянка G складається з 5-11, як, наприклад, 7-10 нуклеотидів ДНК, і г) можливо ділянка D' складається з 1-3 нуклеозидів ДНК, зв'язаних фосфодієфіром. Олігонуклеотиди, які містять ланки ДНК, зв'язані фосфодієфіром, на 5'- і 3'-кінці, підходять для кон'югування і можуть додатково містити кон'югатне угруповання, як описано в даному документі. Для доставки в печінку особливо корисними в якості кон'югатних угруповань є угруповання, націлені на ASGPR, див. розділ "Кон'югат" нижче відносно додаткових подробиць.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO (ідентифікаційний номер сполуки): від 7_1 до 7_83 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 8_1 до 8_81 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 9_1 до 9_12 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 10_1 до 10_18 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

5 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 11_1 до 11_26 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 12_1 до 12_15 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

10 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 13_1 до 13_2 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5).

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 14_1 до 14_13 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

15 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 15_1 до 15_21 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 16_1 до 16_5 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 5).

20 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 17_1 до 17_183 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 7) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 18_1 до 18_31 або від 18_250 до 18_361 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 7) або їх фармацевтично прийнятних солей.

25 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 18_32 до 18_249 або від 18_362 до 18_610 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 7) або їх фармацевтично прийнятних солей.

30 Для визначених втілень винаходу олігонуклеотид вибирають з групи олігонуклеотидних сполук з CMP ID NO: від 19_1 до 19_22 (див. олігонуклеотиди, перелічені в Таблиці 7) або їх фармацевтично прийнятних солей.

В одному втіленні даного винаходу олігонуклеотид вибраний з групи олігонуклеотиду з CMP ID NO: 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 і 17_139.

35 В одному втіленні даного винаходу олігонуклеотид вибраний з групи олігонуклеотиду з CMP ID NO: 18_1, 18_15, 18_30, 17_10, 17_137 і 17_139.

В іншому втіленні даного винаходу олігонуклеотид може містити щонайменше один стереовизначений міжнуклеозидний зв'язок, такий як стереовизначений фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок.

40 Ключовою перевагою отримання стереовизначених олігонуклеотидних варіантів є здатність збільшувати різноманітність з мотивів послідовності і вибирати стереовизначені олігонуклеотиди, що включають підбібліотеки стереовизначених олігонуклеотидів, які мають поліпшені медичні хімічні властивості в порівнянні з батьківським олігонуклеотидом.

45 У деяких втіленнях поліпшена медична хімічна властивість (або поліпшені властивості) вибрано з одної або більш ніж одної з підвищеної потужності, підвищеної питомої активності, підвищеного поглинання клітинами, підвищеної ефективності, зміненого біорозподілення, знижених ефектів поза мішені, поліпшеного розрізнення невідповідностей, зниженої токсичності, зниженої імуногенності, зміненого зв'язування з сироватковим білком, поліпшеної тривалості дії і стабільності. Поліпшення одної або більше ніж одної властивості оцінюється в порівнянні з

50 батьківським олігонуклеотидом, таким як стереовипадковий батьківський олігонуклеотид. У деяких втіленнях поліпшеною властивістю може бути здатність олігонуклеотиду модулювати експресію мішені, як, наприклад, за допомогою поліпшеної взаємодії з клітинним апаратом, який бере участь в модуляції експресії мішені, як наприклад, підвищена активність РНКаз Н, поліпшена активність модуляції сплайсингу або покращене інгібування мікроРНК.

55 У деяких втіленнях поліпшеною властивістю є специфічність РНКаз Н, алельне розрізнення РНКаз Н (тобто розрізнення між одонуклеотидними поліморфізмами (SNP)) і/або активність РНКаз Н. У деяких втіленнях поліпшена властивість відрізняється від специфічності РНКаз Н, алельного розрізнення РНКаз Н і/або активності РНКаз Н. У деяких втіленнях поліпшеною властивістю є поліпшене внутрішньоклітинне поглинання. У деяких втіленнях поліпшеною властивістю є знижена токсичність, така як цитотоксичність або гепатотоксичність.

60

Стереовизначений олігонуклеотид, який демонструє одну або більше ніж одну поліпшену властивість у порівнянні з батьківським олігонуклеотидом або іншими стереовизначеними олігонуклеотидами, називається поліпшеним фосфоротіоатним варіантом.

В одному втіленні винаходу даний олігонуклеотид вибраний з групи олігонуклеотиду з сполукою з CMP ID NO: 18_223, 18_36, 18_196, 18_188, 18_243.

В іншому аспекті даного винаходу молекули нуклеїнової кислоти, такі як антисмисловий олігонуклеотид, за винаходом можуть бути безпосередньо націлені на печінку за допомогою ковалентного приєднання до них кон'югатного угруповання, здатного до зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну (ASGPr), таким як рецептор двовалентного або тривалентного кластера GalNAc.

Кон'югати

Оскільки інфекція HBV, головним чином, вражає гепатоцити в печінці, корисно кон'югувати антисмислові олігонуклеотиди за винаходом з кон'югатним угрупованням, яке буде посилювати доставку олігонуклеотиду в печінку, в порівнянні з некон'югованим олігонуклеотидом. В одному втіленні угруповання доставки в печінку вибрані з угруповань, що містять холестерин або інші ліпіди, або кон'югатних угруповань, здатних до зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну (ASGPR).

У деяких втіленнях відповідно до даного винаходу запропонований кон'югат, що містить антисмисловий олігонуклеотид за винаходом, ковалентно приєднаний до кон'югатного угруповання.

Кон'югатне угруповання рецептора асіалоглікопротеїну (ASGPR) містить одне або більше ніж одне вуглеводне угруповання, здатне до зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну (угруповання, націлені ASGPR) з рівною або більшою афінністю, ніж афінність галактози. Були досліджені афінності численних похідних галактози відносно рецептора асіалоглікопротеїну (див., наприклад, Jobst, S.T. and Drickamer, K. JB.C. 1996 року, 271, 6686), або вони легко визначаються з використанням типових в даній області способів.

В одному втіленні кон'югатне угруповання містить щонайменше одне угруповання, націлене на рецептор асіалоглікопротеїну, вибране з групи, що складається з галактози, галактозаміну, N-форміл-галактозаміну, N-ацтил-галактозаміну, N-пропіоніл-галактозаміну, N-н-бутаноїл-галактозаміну і N-ізобутаноїл-галактозаміну. Переважно угруповання, націлене на рецептор асіалоглікопротеїну, являє собою N-ацетилгалактозамін (GalNAc).

Для одержання кон'югатного угруповання ASGPR, угруповання, націлені на ASGPR (переважно GalNAc) можуть бути приєднані до остова кон'югата. Зазвичай угруповання, націлені на ASGPR, можуть перебувати на тому ж самому кінці каркаса. В одному втіленні кон'югатне угруповання складається з двох-чотирьох кінцевих угруповань GalNAc, зв'язаних зі спейсером, який зв'язує кожне угруповання GalNAc з розгалужувальною молекулою, яка може бути кон'югована з антисмисловим олігонуклеотидом.

В іншому втіленні кон'югатне угруповання є одновалентним, двовалентним, тривалентним або чотиривалентним по відношенню до угруповань, націлених на рецептор асіалоглікопротеїну. Переважно угруповання, націлене на рецептор асіалоглікопротеїну, містить угруповання N-ацетилгалактозаміну (GalNAc).

Остов, націлений на ASPGR, який складає кон'югатне угруповання, може бути, наприклад, отриманий зв'язуванням угруповання GalNAc зі спейсером через його C-1 вуглець. Переважним спейсером є гнучкий гідрофільний спейсер (патент США 5885968; Biessen et al. J. Med. Chern. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). Переважним гнучким гідрофільним спейсером є спейсер на основі PEG (поліетиленгліколь). Переважний спейсер на основі PEG являє собою спейсер PEG3. Точкою розгалуження може бути будь-яка маленька молекула, яка забезпечує приєднання двох-трьох угруповань GalNAc або інших угруповань, націлених на рецептор асіалоглікопротеїну, і додатково забезпечує приєднання точки розгалуження до олігонуклеотиду, причому такі конструкції називаються кластери GalNAc або кон'югатні угруповання на основі GalNAc. Типовою групою точки розгалуження є дилізін. Молекула дилізіну містить три аміногрупи, за допомогою яких можуть бути приєднаними три угруповання GalNAc або інші угруповання, націлені на рецептор асіалоглікопротеїну, і карбоксильну реакційноздатну групу, за допомогою якої дилізін може бути приєднаний до олігомерів. У Khorev, et al 2008 Bioorg. Med. Chem. Vol 16, pp. 5216 також описується синтез відповідного тривалентного розгалужувального угруповання. Іншими наявними у продажу розгалужувальними угрупованнями є 1,3-біс-[5-(4,4'-диметокситритилокси)пентиламідо]пропіл-2-[(2-ціаноетил)-(N,N-діізопропіл)]фосфорамідит (номер за каталогом Glen Research: 10-1920-xx); трис-2,2,2-[3-(4,4'-диметокситритилокси)пропілоксиметил]етил-[(2-ціаноетил)-(N,N-діізопропіл)]-фосфорамідит (номер за каталогом Glen Research: 10-1922-xx); трис-2,2,2-[3-(4,4'-

диметокситритилокси)пропілоксиметил]метиленоксипропіл-[(2-ціаноетил)-(N,N-діізопропіл)]-фосфорамідит і 1-[5-(4,4'-диметокси-тритилокси)пентиламідол-3-[5-флуоренометокси-карбоніл-окси-пентиламідол]-пропіл-2-[(2-ціаноетил)-(N,N-діізопропіл)]-фосфорамідит (номер за каталогом Glen Research: 10-1925-xx).

Інші кон'югатні угруповання на основі GalNAc можуть включати, наприклад, угруповання, описані в WO 2014/179620 і WO 2016/055601 і PCT/EP2017/059080 (включені в даний документ за допомогою посилання), а також маленькі пептиди з приєднаними угрупованнями GalNAc, такі як Tyr-Glu-Glu-(аміногексил-GalNAc)3 (YEE(ahGalNAc)3; глікотрипептид, який зв'язується з рецептором асіалоглікопротеїну на гепатоцитах, див., наприклад, Duff, et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297); галактозні кластери на основі лізину (наприклад, L3G4; Biessen, et al., Cardovasc. Med., 1999, 214) і галактозні кластери на основі холану (наприклад, мотив розпізнавання вуглеводу для рецептора асіалоглікопротеїну).

Кон'югатне угруповання ASGPR, зокрема, тривалентне кон'югатне угруповання GalNAc, може бути приєднано до 3'- або 5'-кінцю олігонуклеотиду з використанням способів, відомих в даній області. В одному втіленні кон'югатне угруповання ASGPR зв'язується з 5'-кінцем олігонуклеотиду.

Між кон'югатним угрупованням (таким як розгалужувальна молекула) і олігонуклеотидом може бути вставлений один або більше ніж один лінкер. Корисно мати біорозщеплювальний лінкер між кон'югатним угрупованням і антисмисловим олігонуклеотидом, можливо, в комбінації з нерозщеплюваним лінкером, таким як C6 лінкер. Лінкер(ри) може(уть) бути вираний(ні) з лінкерів, описаних в розділі "Визначення" під підзаголовком "Лінкер кон'югатів", зокрема, корисними є лінкери біорозщеплювальної ділянки D' або D".

В одному втіленні кон'югатне угруповання являє собою тривалентний N-ацетилгалактозамін (GalNAc), такий як показаний на Фіг. 1, зокрема, як показано на Фіг. 1Г.

В одному втіленні даного винаходу кон'юговану сполуку вибрано з групи сполук в Таблиці 9 в розділі Матеріали і методи.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_12.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_13.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_14.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_15.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_16.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_18.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_20.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_21.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_22.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_30.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_35.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 20_36.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 21_2.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 21_33.

В одному втіленні даного винаходу кон'югована сполука являє собою CMP ID NO: 21_34.

Спосіб виготовлення

В іншому аспекті відповідно до даного винаходу запропоновані способи виготовлення антисмислових олігонуклеотидів за винаходом, що включають здійснення взаємодії нуклеозидних ланок і утворення, за допомогою цього, ковалентно зв'язаних суміжних нуклеотидних ланок, що містяться в олігонуклеотиді. Переважно в даному способі використовується фосфорамідитна хімія (див., наприклад, Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, стор. 287-313). В іншому втіленні даний спосіб додатково включає здійснення взаємодії безперервної нуклеотидної послідовності з кон'югуючим угрупованням (лігандом) для ковалентного приєднання кон'югатного угруповання до олігонуклеотиду. В іншому аспекті запропонований спосіб для виготовлення композиції за винаходом, що включає змішування олігонуклеотиду або кон'югованого олігонуклеотиду за винаходом з фармацевтично прийнятним розчинником, розчинником, носієм, сіллю і/або ад'ювантом.

Фармацевтичні композиції

В іншому аспекті відповідно до даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять антисмислові олігонуклеотиди і/або кон'юговані сполуки за винаходом або їх солі та фармацевтично прийнятний розчинник, носій, сіль і/або ад'ювант. Типову фармацевтичну композицію отримують змішуванням антисмислового олігонуклеотиду або кон'югованої сполуки за винаходом та розчинника, носія або ексципієнта.

Фармацевтично прийнятний розчинник включає фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS). У деяких втіленнях фармацевтично прийнятний розчинник являє собою стерильний фосфатно-сольовий буферний розчин. У деяких втіленнях олігонуклеотид використовується в фармацевтично прийнятному розчиннику в концентрації 50-300 мкм в розчині.

Для молекул нуклеїнової кислоти, антисмислових олігонуклеотидів і кон'югованої сполуки ці відповідні препарати знаходяться в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985. Щодо короткого огляду способів доставки лікарських засобів див., наприклад, Langer (Science 249: 1527-1533, 1990). У WO 2007/031091 запропоновані інші відповідні і переважні приклади фармацевтично прийнятних розріджувачів, носіїв і ад'ювантів (включених тим самим за допомогою посилання). Відповідні дозування, препарати, шляхи введення, композиції, лікарські форми, комбінації з іншими терапевтичними засобами, препарати проліків також запропоновані в WO2007/031091.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до традиційних кислотно-адитивних солей або основно-адитивних солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості сполук за даним винаходом і утворюються з відповідних нетоксичних органічних або неорганічних кислот, або органічних або неорганічних основ. Кислотно-адитивні солі включають, наприклад, солі, одержані з неорганічних кислот, таких як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота і азотна кислота, і солі, отримані з органічних кислот, таких як п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, молочна кислота, фумарова кислота і тому подібні. Основно-адитивні солі включають солі, отримані з амонію, калію, натрію і четвертинних гідроксидів амонію, таких як, наприклад, гідроксид тетраметиламонію. Хімічна модифікація фармацевтичної сполуки до солі є добре відомою методикою для хіміків в області фармацевтики для того, щоб отримувати покращені фізичну і хімічну стабільність, гігроскопічність, плинність і розчинність сполук. Це, наприклад, описується в Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435 або в Ansel, In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), сторінки 196 і 1456-1457. Наприклад, фармацевтично прийнятною сіллю сполук, запропонованих в даному документі, можуть бути натрієва сіль або калієва сіль.

Застосування

Олігонуклеотиди за винаходом можуть використовуватися як дослідні реактиви, наприклад, для діагностики, терапевтичних застосувань і профілактики.

У дослідженні такі олігонуклеотиди можуть бути використані для специфічної модуляції синтезу білка PAPD5 і PAPD7 в клітинах (наприклад, в культурах клітин *in vitro*) і експериментальних тварин, полегшуючи, за допомогою цього, функціональний аналіз мішені або оцінку його користі як мішені для терапевтичного втручання. Типово модуляція мішені досягається за допомогою деградації або інгібування мРНК, що продукує білок, попереджаючи, за допомогою цього, утворення білка, або за допомогою деградації або інгібування модулятора гена або мРНК, що продукує білок.

При застосуванні олігонуклеотиду за винаходом в дослідженні або діагностиці нуклеїнова кислота-мішень може являти собою кДНК або синтетичну нуклеїнову кислоту, отриману з ДНК або РНК.

Також даним винаходом охоплюється спосіб *in vivo* або *in vitro* модуляції експресії PAPD5 і PAPD7 в клітині-мішені, яка експресує PAPD5 і PAPD7, причому зазначений спосіб включає введення в зазначену клітину антисмислового олігонуклеотиду, кон'югованої сполуки або фармацевтичної композиції за винаходом в ефективній кількості.

У деяких втіленнях клітина-мішень являє собою клітину ссавця, зокрема, людську клітину. Клітина-мішень може являти собою культуру клітин *in vitro* або клітину *in vivo*, що утворює частину тканини у ссавця. У переважних втіленнях клітина-мішень присутня в печінці. Дана клітина-мішень може являти собою гепатоцит.

Один аспект даного винаходу відноситься до антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих сполук або фармацевтичних композицій за винаходом для застосування як лікарського засобу.

В одному аспекті винаходу антисмисловий олігонуклеотид, кон'югована сполука або фармацевтична композиція за винаходом здатна інгібувати розмноження HBV. Зокрема, антисмисловий олігонуклеотид здатний впливати на один або більше ніж один з наступних параметрів: i) зменшувати експресію вірусної РНК; ii) зменшувати продукцію вірусної ДНК (ДНК HBV), що виникає від вірусної РНК (РНК HBV), iii) зменшувати продукцію нових вірусних

частинок (частинок HBV); iv) зменшувати продукцію антигенів HBV, зокрема, HBsAg і/або HBeAg.

Наприклад, антисмисловий олігонуклеотид, який інгібує розмноження HBV, може зменшувати: i) експресію вірусної РНК (РНК HBV) щонайменше на 40 %, як, наприклад, на 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 % у порівнянні з контролями; ii) продукцію вірусної ДНК (ДНК HBV) щонайменше на 40 %, як, наприклад, на 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 % у порівнянні з контролями; iii) продукцію нових вірусних частинок (частинок HBV) щонайменше на 40 %, як, наприклад, на 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 % у порівнянні з контролями; або iv) продукцію і/або секрецію HBsAg і/або HBeAg щонайменше на 50 %, як, наприклад, щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або навіть аж до повного виснаження одного або обох антигенів у порівнянні з контролями. Контролями можуть бути необроблені клітини або тварини, або клітини або тварини, оброблені відповідним контролем.

Інгібування розмноження HBV можна вимірювати *in vitro* з використанням інфікованих HBV клітин dHepaRG або клітин ASGPR-dHepaRG, або *in vivo* для олігонуклеотидів, комплементарних мишачому PAPD5 і PAPD7 з використанням мишачої моделі AAV/HBV, як описано в розділі Матеріали і методи. Інгібування секреції HBsAg і/або HBeAg можна вимірювати за допомогою ELISA (твердофазний імуноферментний аналіз), наприклад, з використанням набору CLIA (імунохемілюмінесцентний) ELISA (Autobio Diagnostic) згідно з інструкціями виробників. Інгібування продукції внутрішньоклітинної мРНК HBV можна вимірювати за допомогою ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) в реальному часі, наприклад, як описано в розділі Матеріали і методи. Іншими способами оцінки того, чи інгібує дослідна сполука розмноження HBV, є вимірювання секреції ДНК HBV допомогою КПЛР-ОТ (кількісна полімеразна ланцюгова реакція, сполучена зі оборотною транскрипцією), наприклад, як описано в WO 2015/173208 або як описано в розділі Матеріали і методи; норзерн-блотинг; гібридизація *in situ* або імунофлуоресценція.

Через зменшення секреції HBsAg антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу можна використовувати для інгібування розвитку або в лікуванні інфекції HBV. Зокрема, через інгібування секреції HBeAg, антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу більш ефективно інгібують розвиток або лікують хронічну інфекцію HBV в порівнянні з сполукою, яка зменшує тільки секрецію HBsAg. Крім того, зменшення рівня HBeAg у майбутньої матері також може інгібувати розвиток хронічної інфекції HBV її дитини. Таким чином, через зменшення секреції HBeAg антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу інгібують розвиток хронічної інфекції HBV (як, наприклад, розвиток хронічної інфекції HBV у потомства інфікованої HBV матері) і зменшують заразність людини, інфікованої HBV.

Відповідно, один аспект даного винаходу відноситься до застосування антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих сполук або фармацевтичних композицій за винаходом для зменшення секреції HBsAg і HBeAg у індивіда, інфікованого HBV. Корисно, якщо антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції за винаходом здатні зменшувати експресію HBsAg від ДНК HBV, вбудованої в геном хазяїна.

Інший аспект винаходу відноситься до застосування антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих сполук або фармацевтичних композицій за винаходом для інгібування розвитку або лікування хронічної інфекції HBV.

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих сполук або фармацевтичних композицій за винаходом для зменшення заразності людини, інфікованої HBV. У конкретному аспекті даного винаходу антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції за винаходом інгібують розвиток хронічної інфекції HBV у потомства матері, інфікованої HBV. Ця мати в основному є HBeAg позитивною.

Суб'єктом, що підлягає лікуванню антисмисловими олігонуклеотидами, кон'югованими сполуками або фармацевтичними композиціями за винаходом (або який отримує профілактично антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу), в основному є людина, більш переважно людський пацієнт, який є HBsAg позитивним і/або HBeAg позитивним, навіть більш переважно людський пацієнт, який є HBsAg позитивним і HBeAg позитивним. Зазначений людський пацієнт може являти собою майбутню матір, наприклад, майбутню матір, яка є HBsAg позитивною і/або HBeAg позитивною, більш переважно майбутню матір, яка є HBeAg позитивною і HBsAg позитивною.

Відповідно, даний винахід відноситься до способу лікування і/або попередження інфекції HBV, де даний спосіб включає введення ефективної кількості антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих сполук або фармацевтичних композицій за винаходом.

Відповідно до даного винаходу також запропоновано застосування молекули нуклеїнової кислоти, антисмислового олігонуклеотиду, кон'югованої сполуки або фармацевтичної композиції за винаходом для виготовлення лікарського засобу, зокрема, лікарського засобу для застосування в лікуванні або попередженні інфекції HBV або хронічної інфекції HBV, або в зменшенні заразності людини, інфікованої HBV. У переважних втіленнях даний лікарський засіб виготовляють в лікарській формі для підшкірного введення.

Відповідно до даного винаходу також запропоновано застосування молекули нуклеїнової кислоти, антисмислового олігонуклеотиду, кон'югованої сполуки, фармацевтичної композиції за винаходом для виготовлення лікарського засобу, де даний лікарський засіб знаходиться в лікарській формі для внутрішньовенного введення.

Молекулу нуклеїнової кислоти, антисмисловий олігонуклеотид або фармацевтичну композицію за винаходом можна використовувати в комбінованій терапії. Наприклад, молекулу нуклеїнової кислоти, антисмисловий олігонуклеотид або фармацевтичну композицію за винаходом можна об'єднувати з іншими агентами проти HBV, такими як інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a та інтерферон альфакон-1 (пегілований і неpegілований), рибавірин, ламівудин (ЗТС), ентекавір, тенофовір, телбівудин (LdT), адефовір або інші засоби, що виникають проти HBV, такі як інгібітор реплікації РНК HBV, інгібітор секреції HBsAg, інгібітор капсиду HBV, антисмисловий олігомер (наприклад, як описано в WO2012/145697 і WO 2014/179629), міРНК (наприклад, описана WO 2005/014806, WO 2012/024170, WO 2012/2055362, WO 2013/003520, WO 2013/159109, WO 2017/027350 і WO2017/015175), терапевтична вакцина проти HBV, профілактична вакцина проти HBV, терапія антитілами проти HBV (моноклональними або поліклональними) або агоністами TLR (Толл-подібний рецептор) 2, 3, 7, 8 або 9 для лікування і/або профілактики HBV.

Введення

Антисмислові олігонуклеотиди, кон'юговані сполуки або фармацевтичну композицію за винаходом готують, дозують і вводять способом, що відповідає належній медичній практиці. Фактори для розгляду в даному контексті включають конкретного ссавця, що лікується, клінічний стан індивідуального пацієнта, місце доставки агента, спосіб введення, схему введення, вік і стать пацієнтів та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. В даному документі "ефективна кількість" (також відома як «(терапевтично) ефективна доза») означає кількість сполуки, яка викликати біологічну або медичну відповідь суб'єкта, що намагається отримати доктор або інший клініцист. "Ефективна кількість" антисмислового олігонуклеотиду, кон'югованої сполуки або фармацевтичної композиції за винаходом буде управлятися такими міркуваннями і являє собою мінімальну кількість, необхідну для інгібування HBsAg і/або HBeAg. Наприклад, така кількість може бути меншою за кількість, що є токсичною для клітин реципієнта або для ссавця в цілому.

У деяких втіленнях олігонуклеотид, кон'югат олігонуклеотиду або фармацевтична композиція за винаходом вводиться в дозі 0,1-15 мг/кг, як, наприклад, 0,2-10 мг/кг, як, наприклад, 0,25-5 мг/кг. Введення може здійснюватися один раз на тиждень, кожний 2-ий тиждень, кожний третій тиждень або навіть один раз на місяць.

Молекули нуклеїнової кислоти або фармацевтичні композиції даного винаходу можуть вводитися місцево (як, наприклад, на шкіру, за допомогою інгаляції, в очі або в вуха), ентерально (як, наприклад, перорально або через шлунково-кишковий тракт) або парентерально (як, наприклад, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, в мозок, в шлуночки мозку або інтратекально).

В переважному втіленні молекула нуклеїнової кислоти, антисмисловий олігонуклеотид, кон'юговані сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу вводяться за допомогою парентерального шляху, що включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньобрюшинну або внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію. В одному втіленні активний олігонуклеотид або кон'югат олігонуклеотиду вводиться внутрішньовенно. З сполуками, кон'югованими з GalNAc, може бути корисним підшкірне введення для того, щоб відкладати насичення рецептора ASGP.

Комбіновані терапії

У деяких втіленнях олігонуклеотид, кон'югат олігонуклеотиду або фармацевтична композиція за винаходом призначена для комбінованого лікування з іншим терапевтичним засобом. Даний терапевтичний засіб, наприклад, може уявляти собою стандарт надання медичної допомоги для захворювань або розладів, описаних вище.

Як приклад, олігомер або кон'югат олігомеру даного винаходу можна використовувати в комбінації з іншими активними засобами, такими як противірусні засоби на основі олігонуклеотидів, як, наприклад, противірусні засоби на основі специфічних відносно послідовності олігонуклеотидів, що діють або за допомогою антисмислових олігонуклеотидів (включаючи інші олігомери LNA), міПНК (як, наприклад, ARC520), аптамерів, морфолінів або будь-якого іншого противірусного способу дії, залежного від нуклеотидної послідовності.

Як інший приклад, олігомер або кон'югат олігомеру даного винаходу можна використовувати в комбінації з іншими активними засобами, такими як імуностимулюючі противірусні сполуки, такі як інтерферон (наприклад, пегілований інтерферон альфа), агоністи TLR7 (наприклад, GS-9620) або терапевтичні вакцини.

Як інший приклад, олігомер або кон'югат олігомеру даного винаходу можна використовувати в комбінації з іншими активними засобами, такими як маленькі молекули, з противірусною активністю. Ці інші активні засоби могли б бути, наприклад, нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори (наприклад, ентекавір або тенофовіру дізопроксилу фумарат), інгібітори інкапсидзації, інгібітори надходження (наприклад, мірклудекс В).

У деяких втіленнях додатковий терапевтичний засіб може являти собою засіб проти HBV, засіб проти вірусу гепатиту С (HCV), хіміотерапевтичний засіб, антибіотик, анальгетик, нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), протигрибковий засіб, антипаразитарні засіб, засіб проти діареї або імунодепресант.

В конкретних споріднених втіленнях додатковий засіб проти HBV може являти собою інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a та інтерферон альфакон-1 (пегілований і непегілований), рибавірин; інгібітор реплікації РНК HBV; другий антисмисловий олігомер; терапевтичну вакцину проти HBV; профілактичну вакцину проти HBV; ламівудин (ЗТС); ентекавір (ETV); тенофовіру дізопроксилу фумарат (TDF); телбівудин (LdT); адефовір або терапевтичне антитіло проти HBV (моноклональне або поліклональне).

В інших конкретних споріднених втіленнях додатковий засіб проти HCV може являти собою інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a та інтерферон альфакон-1 (пегілований і непегілований); рибавірин; пегасис; інгібітор реплікації РНК HCV (наприклад, серії VP50406 ViroPharma); антисмисловий засіб проти HCV; терапевтичну вакцину проти HCV; інгібітор протеази HCV; інгібітор хелікази HCV або терапію моноклональним або поліклональним антитілом проти HCV.

Втілення винаходу

Наступні втілення даного винаходу можна використовувати в комбінації з будь-якими іншими втіленнями, описаними в даному документі.

1. Молекула нуклеїнової кислоти з 12-32 нуклеотидів в довжину, яка містить безперервну нуклеотидну послідовність з 12-22 нуклеотидів в довжину, яка здатна інгібувати експресію і PAPD5, і PAPD7.

2. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1, в якій безперервна нуклеотидна послідовність є щонайменше на 93 % комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2.

3. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1 або 2, в якій безперервна нуклеотидна послідовність є щонайменше на 100 % комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2.

4. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1 або 3, в якій безперервна нуклеотидна послідовність є комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 і SEQ ID NO: 4.

5. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1 або 3, в якій безперервна нуклеотидна послідовність є комплементарною нуклеїновій кислоті-мішені SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 і SEQ ID NO: 6.

6. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-3 або 5, де дана молекула нуклеїнової кислоти є комплементарною положенню 759-781 на SEQ ID NO: 1 і положенню 1032-1054 на SEQ ID NO: 2.

7. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-4, де дана молекула нуклеїнової кислоти є комплементарною положенню 64669-69429 на SEQ ID NO: 1 і положенню 29514-29530 на SEQ ID NO: 2.

8. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-4, де дана молекула нуклеїнової кислоти є комплементарною положенню 64414-69429 на SEQ ID NO: 1 і положенню 30731-30746 на SEQ ID NO: 2.

9. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-8, здатна гібридизуватися з нуклеїноюватою кислоту-мішенню SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2 з ΔG° менше -62,8 кДж.

10. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 2-9, де нуклеїнова кислота-мішень являє собою РНК.
11. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 10, де РНК являє собою пре-мРНК.
12. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-11, де дана молекула нуклеїнової кислоти
5 вибрана з антисмислового олігонуклеотиду, міРНК або кшРНК.
13. Молекула нуклеїнової кислоти за втіленням 1-11, де дана молекула нуклеїнової кислоти являє собою одноланцюговий антисмисловий олігонуклеотид.
14. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12 або 13, де безперервна нуклеотидна
10 послідовність містить або складається з щонайменше 14 суміжних нуклеотидів, зокрема, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеотидів.
15. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12 або 13, де безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 14-20 нуклеотидів.
16. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 15, де безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з 16-18 нуклеотидів.
17. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 1-16, де даний олігонуклеотид містить або
15 складається з 14-25 нуклеотидів в довжину.
18. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 17, де даний антисмисловий олігонуклеотид містить або складається з 15-22 нуклеотидів в довжину.
19. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 17 або 18, де даний антисмисловий
20 олігонуклеотид містить або складається з 16-20 нуклеотидів в довжину.
20. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-19, в якому безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з послідовності, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 і 19.
21. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-20, в якому безперервна нуклеотидна
25 послідовність містить або складається з послідовності, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16.
22. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-20, в якому безперервна нуклеотидна послідовність містить або складається з послідовності, вибраної з SEQ ID NO: 17 або SEQ ID NO: 18.
23. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-20, в якому безперервна нуклеотидна
30 послідовність містить або складається з SEQ ID NO: 19.
24. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-23, в якому безперервна нуклеотидна послідовність має від нуля до трьох невідповідностей в порівнянні з нуклеїновими кислотами-мішенями, яким вона комплементарна.
25. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 24, в якому безперервна нуклеотидна
35 послідовність має одну невідповідність в порівнянні з нуклеїновими кислотами-мішенями.
26. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 24, в якому безперервна нуклеотидна послідовність має дві невідповідності в порівнянні з нуклеїновими кислотами-мішенями.
27. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 24, в якому безперервна нуклеотидна
40 послідовність є повністю комплементарною послідовностям обох нуклеїнових кислот-мішеней.
28. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-27, що містить один або більше ніж один модифікований нуклеозид.
29. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 28, в якому один або більше ніж один
модифікований нуклеозид являє собою високоафінні модифіковані нуклеозиди.
30. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 28 або 29, в якому один або більше ніж
45 один модифікований нуклеозид являє собою нуклеозид, модифікований 2'-цукром.
31. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 30, в якому один або більше ніж один нуклеозид, модифікований 2'-цукром, незалежно вибраний з групи, що складається з нуклеозидів 2'-О-алкіл-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксіетил-РНК, 2'-аміно-ДНК, 2'-фтор-ДНК, 2'-фтор-ANA і LNA.
32. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 28-31, в якому один або більше ніж один
модифікований нуклеозид являє собою нуклеозид LNA.
33. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 32, в якому модифікований нуклеозид LNA
50 вибраний з окси-LNA, аміно-LNA, тіо-LNA, сЕТ і ENA.
34. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 32 або 33, в якому модифікований нуклеозид LNA являє собою окси-LNA з подальшим 2'-4' місточком $-O-CH_2-$.
35. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 34, в якому окси-LNA являє собою бета-D-окси-LNA.
36. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 32 або 33, в якому модифікований
60 нуклеозид LNA являє собою сЕТ з подальшим 2'-4' місточком $-O-CH(CH_3)-$.

37. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 36, в якому сЕТ являє собою (S)сЕТ, тобто 6'(S)метил-бета-D-окси-LNA.

38. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 32 або 33, в якому LNA являє собою ENA з подальшим 2'-4" містчком $-O-CH_2-CH_2-$.

5 39. Антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з втілень 12-33, де даний антисмисловий олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок.

40. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 39, в якому модифікований міжнуклеозидний зв'язок є нуклеазостійким.

10 41. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 39 або 40, в якому щонайменше 75 % міжнуклеозидних зв'язків в межах безперервної нуклеотидної послідовності являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки або боранофосфатні міжнуклеозидні зв'язки.

42. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 39 або 40, в якому всі міжнуклеозидні зв'язки в межах безперервної нуклеотидної послідовності являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

15 43. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 41 або 42, в якому щонайменше один фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок є стереовизначеним.

44. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-43, де даний антисмисловий олігонуклеотид здатний рекрутувати РНКазу Н.

20 45. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 44, де даний антисмисловий олігонуклеотид або безперервна нуклеотидна послідовність являє собою гепмер.

46. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 45, де гепмер має формулу 5'-F-G-F'-3", де ділянки крил F і F" незалежно містять або складаються з 1-7 нуклеозидів, модифікованих 2'-цукром, згідно з втіленнями 31-38, і G являє собою ділянку від 5 до 16 нуклеозидів, які здатні рекрутувати РНКазу Н.

25 47. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46, в якому кожне крило (F і F') відрізняється наявністю щонайменше одного нуклеозиду, модифікованого 2'-цукром, на 5'-кінці і 3'-кінці крила, і ділянка G має щонайменше один нуклеозид ДНК, суміжний з ділянками крил (наприклад, на 5'- і 3'-кінці ділянки G).

30 48. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46 або 47, в якому всі нуклеозиди, модифіковані 2'-цукром, в ділянці F і F' являють собою ідентичні нуклеозиди LNA.

49. Олігонуклеотид за втіленням 46-48, в якому:

а. ділянка F має від 1 до 6 нуклеотидів в довжину і складається з 1-5 ідентичних нуклеозидів LNA і 0-3 нуклеозидів ДНК; і

35 б. ділянка F" має від 2 до 6 нуклеотидів в довжину і складається з 2-5 ідентичних нуклеозидів LNA і 0-3 нуклеозидів ДНК; і

в. ділянка G має від 5 до 11 нуклеотидів, які здатні рекрутувати РНКазу Н, і

г. можливо ділянка D' з 1-3 нуклеозидами ДНК, зв'язаними фосфодіефірами, розташовується на 5'-кінці ділянки F.

40 50. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 47, в якому ділянка F і F' складається з ідентичних нуклеозидів LNA.

51. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46-48, в якому всі нуклеозиди, модифіковані 2'-цукром, в ділянці F і F' являють собою нуклеозиди окси-LNA.

45 52. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46 або 47, в якому щонайменше одна з ділянок F або F' додатково містить щонайменше один 2'-заміщений модифікований нуклеозид, незалежно вибраний з групи, що складається з 2'-О-алкіл-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксіетил-РНК, 2'-аміно-ДНК і 2'-фтор-ДНК.

53. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46-52, в якому рекрутуючі РНКазу Н нуклеозиди в ділянці G незалежно вибрані з ДНК, альфа-L-LNA, C4'-алкілованою ДНК, ANA і 2' F-ANA і UNA.

50 54. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 53, в якому нуклеозиди в ділянці G являють собою нуклеозиди ДНК і/або альфа-L-LNA.

55. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 46 або 53, або 54, в якому ділянка G складається з щонайменше 75 % нуклеозидів ДНК.

55 56. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 55, де всі нуклеозиди в ділянці G являють собою нуклеозиди ДНК.

57. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 7_1 до 7_83, або його фармацевтично прийнятні солі.

58. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 8_1 до 8_81, або його фармацевтично прийнятні солі.

5 59. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 9_1 до 9_12, або його фармацевтично прийнятні солі.

60. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 10_1 до 10_18, або його фармацевтично прийнятні солі.

10 61. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 11_1 до 11_26, або його фармацевтично прийнятні солі.

15 62. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 12_1 до 12_15, або його фармацевтично прийнятні солі.

63. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 13_1 до 13_2, або його фармацевтично прийнятні солі.

20 64. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 14_1 до 14_13, або його фармацевтично прийнятні солі.

65. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 15_1 до 15_21, або його фармацевтично прийнятні солі.

25 66. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 16_1 до 16_5, або його фармацевтично прийнятні солі.

30 67. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 17_1 до 17_183, або його фармацевтично прийнятні солі.

68. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 18_1 до 18_31, або від 18_250 до 18_361, або його фармацевтично прийнятні солі.

35 69. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 68, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: 18_1, 18_5, 18_10, 18_15, 18_18, 18_19, 18_24, 18_27, 18_30, 18_346, 18_347, 18_357, 17_10, 17_137 і 17_139, або його фармацевтично прийнятні солі.

70. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 69, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: 18_1, 18_15, 18_27, 18_30, 17_10, 17_137 і 17_139.

40 71. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 18_32 до 18_249 або від 18_362 до 18_610, або його фармацевтично прийнятні солі.

72. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 71, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: 18_223, 18_36, 18_196, 18_188 і 18_243.

45 73. Антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-55, де даний антисмисловий олігонуклеотид вибраний з CMP ID NO: від 19_1 до 19_22, або його фармацевтично прийнятні солі.

74. Кон'югована сполука, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким з пп. 1-11 або антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 12-57 і щонайменше одне кон'югатне угруповання, ковалентно приєднане до зазначеного антисмислового олігонуклеотиду.

50 75. Кон'югована сполука за втіленням 74, в якому кон'югатне угруповання вибране з вуглеводів, лігандів рецептора поверхні клітини, лікарських речовин, гормонів, ліпофільних речовин, полімерів, білків, пептидів, токсинів, вітамінів, вірусних білків або їх комбінацій.

76. Кон'югована сполука за втіленням 74 або 75, в якій кон'югатне угруповання здатне зв'язуватися з рецептором асіалоглікопротеїну.

55 77. Кон'югована сполука за втіленням 76, в якій кон'югатне угруповання містить щонайменше одне угруповання, націлене на рецептор асіалоглікопротеїну, вибране з групи, що складається з галактози, галактозаміну, N-форміл-галактозаміну, N-ацтил-галактозаміну, N-пропіоніл-галактозаміну, N-н-бутаноїл-галактозаміну і N-ізобутаноїл-галактозаміну.

60 78. Кон'югована сполука за втіленням 77, де угруповання, націлене на рецептор асіалоглікопротеїну, являє собою N-ацтилгалактозамін (GalNAc).

79. Кон'югована сполука за втіленням 77 або 78, де кон'югатне угруповання є одновалентним, двовалентним, тривалентним або чотиривалентним по відношенню до угруповань, націлених на рецептор асіалоглікопротеїну.

80. Кон'югована сполука за втіленням 79, в якій кон'югатне угруповання складається з двох-чотирьох кінцевих угруповань GalNAc і спейсера, що зв'язує кожне угруповання GalNAc з розгалужувальною молекулою, яка може бути кон'югована з антисмисловою сполукою.

81. Кон'югована сполука за втіленням 80, де спейсер являє собою PEG спейсер.

82. Кон'югована сполука за втіленням 76-81, де кон'югатне угруповання являє собою тривалентне угруповання N-ацетилгалактозаміну (GalNAc).

83. Кон'югована сполука за втіленням 76-82, де кон'югатне угруповання вибране з одної з тривалентних угруповань GalNAc на Фіг. 1.

84. Кон'югована сполука за втіленням 83, де кон'югатне угруповання являє собою тривалентне угруповання GalNAc на Фіг. 1Г.

85. Кон'югована сполука за втіленням 74-84, що містить лінкер, який розташовується між молекулою нуклеїнової кислоти або антисмисловим олігонуклеотидом і кон'югатним угрупованням.

86. Кон'югована сполука за втіленням 85, в якій лінкер являє собою фізіологічно лабільний лінкер.

87. Кон'югована сполука за втіленням 86, в якій фізіологічно лабільний лінкер є нуклеазочутливим лінкером.

88. Кон'югат олігонуклеотиду за втіленням 86 або 87, в якій фізіологічно лабільний лінкер складається з 2-5 послідовних фосфодієфірних зв'язків.

89. Кон'югована сполука за втіленням 86-88, в якій антисмисловий олігонуклеотид має формулу D'-F-G-F' або F-G-F'-D'', де F, F' і G є такими, як визначено у втіленнях 46-56, і D' або D'' містить 1, 2 або 3 нуклеозиди ДНК з фосфодієфірними міжнуклеозидними зв'язками.

90. Кон'югат олігонуклеотиду за втіленням 88 або 89, де щонайменше два послідовані фосфодієфірні міжнуклеозидні зв'язки асоційовані з динуклеотидом CA.

91. Кон'югована сполука за втіленням 76-90, яка демонструє поліпшене клітинне розподілення між печінкою відносно нирки або поліпшене клітинне поглинання кон'югованої сполуки в печінку в порівнянні з некон'югованою молекулою нуклеїнової кислоти або антисмисловим олігонуклеотидом.

92. Кон'югована сполука за втіленням 76-91, де дана кон'югована сполука вибрана з групи, що складається з CPM ID NO 20_12, 20_13, 20_14, 20_15, 20_16, 20_18, 20_20, 20_21, 20_22, 20_30, 20_35, 20_36, 21_2, 21_33 і 21_34.

93. Фармацевтична композиція, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким з втілень 1-11, антисмисловий олігонуклеотид за втіленням 12-73, кон'югована сполука за втіленням 74-92 або їх прийнятні солі і фармацевтично прийнятний розчинник, носій, сіль і/або ад'ювант.

94. Спосіб виготовлення антисмислового олігонуклеотиду за втіленням 12-73, що включає здійснення взаємодії нуклеотидних ланок, утворюючи, за допомогою цього, ковалентно зв'язані суміжні нуклеотидні ланки, що містяться в даному антисмисловому олігонуклеотиді.

95. Спосіб за втіленням 94, що додатково включає здійснення взаємодії безперервної нуклеотидної послідовності з нуклеотидним кон'югатним угрупованням, як описано в будь-якому з пп. 76-84.

96. Спосіб виготовлення композиції за втіленням 93, що включає змішування антисмислового олігонуклеотиду з фармацевтично прийнятним розчинником, носієм, сіллю і/або ад'ювантом.

97. Спосіб in vivo або in vitro модулювання експресії PAPD5 і PAPD7 в клітині-мішені, яка експресує PAPD5 і PAPD7, причому зазначений спосіб включає введення в зазначену клітину молекули нуклеїнової кислоти за будь-яким з втілень 1-11, антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з втілень 12-73 або кон'югованої сполуки за будь-яким з втілень 74-92, або фармацевтичної композиції за втіленням 93 в ефективній кількості.

98. Спосіб за втіленням 97, в якому експресія PAPD5 і PAPD7 зменшується щонайменше на 30 % або щонайменше на 40 %, або щонайменше на 50 %, або щонайменше на 60 %, або щонайменше на 70 %, або щонайменше на 80 %, або щонайменше на 90 %, або щонайменше на 95 % в клітині-мішені в порівнянні з рівнем без будь-якої обробки.

99. Спосіб лікування або запобігання захворюванню, що включає введення терапевтично або профілактично ефективної кількості молекули нуклеїнової кислоти за будь-яким з втілень 1-11, антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з втілень 12-73 або кон'югованої сполуки

за будь-яким з втілень 74-92, або фармацевтичної композиції за втіленням 93 суб'єкту, який страждає від або чутливому до захворювання.

100. Молекула нуклеїнової кислоти за будь-яким з втілень 1-11, антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з втілень 12-57 або кон'югована сполука за будь-яким з втілень 74-92, або фармацевтична композиція за втіленням 93 для застосування як лікарського засобу для лікування або попередження захворювання у суб'єкта.

101. Застосування молекули нуклеїнової кислоти за будь-яким з втілень 1-11, антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з втілень 12-73 або кон'югованої сполуки за будь-яким з втілень 74-92 для отримання лікарського засобу для лікування або попередження захворювання у суб'єкта.

102. Спосіб, молекула нуклеїнової кислоти або застосування за втіленнями 99-101, де захворювання являє собою інфекцію HBV або хронічну інфекцію HBV.

103. Спосіб, молекула нуклеїнової кислоти або застосування за втіленнями 102, де зменшується секреція HBsAg і/або HbeAg, і/або внутрішньоклітинної мРНК HBV, і/або ДНК HBV.

104. Спосіб, молекула нуклеїнової кислоти або застосування за втіленнями 102 або 103, де рівень HBsAg зменшується щонайменше на 30 %, або щонайменше на 40 %, або щонайменше на 50 %, або щонайменше на 60 %, або щонайменше на 70 %, або щонайменше на 80 %, або щонайменше на 90 %, або щонайменше на 95 % в порівнянні з рівнем без будь-якої обробки.

105. Спосіб, антисмисловий олігонуклеотид або застосування за втіленнями 99-104, де суб'єкт являє собою ссавця.

106. Спосіб, антисмисловий олігонуклеотид або застосування за втіленням 105, де ссавець являє собою людину.

Приклади

Дані приклади ілюструють винахід.

Матеріал і методи

Послідовності олігонуклеотидних мотивів і олігонуклеотидні сполуки

Таблиця 4: список послідовностей олігонуклеотидних мотивів, націлених на людські і мишачі транскрипти

Послідовності показані по SEQ ID NO, мотиву послідовності і положення, на яких вони націлені на людському транскрипті PAPD5 (SEQ ID NO: 1) і людському транскрипті PAPD7 (SEQ ID NO: 2).

SEQ ID NO	Мотив послідовності	ID NO початку: 1	ID NO кінця: 1	ID NO початку: 2	ID NO кінця: 2
7	AGATCTGCATCCACAG	759	774	1032	1047
8	CAGATCTGCATCCACAG	759	775	1032	1048
9	CCAGATCTGCATCCACAG	759	776	1032	1049
10	CCAGATCTGCATCCACA	760	776	1033	1049
11	CCCAGATCTGCATCCAC	761	777	1034	1050
12	CCCAGATCTGCATCCA	762	777	1035	1050
13	TCCCAGATCTGCATCCA	762	778	1035	1051
14	GTCTCCCAGATCTGCAT	765	781	1038	1054
15	TCTCCCAGATCTGCAT	765	780	1038	1053
16	GTCTCCCAGATCTGCA	766	781	1039	1054

Мотиви послідовностей представляють безперервні послідовності нуклеїнових основ, присутні в олігонуклеотиді.

Таблиця 5: Списки конструкцій олігонуклеотидів і специфічних антисмислових олігонуклеотидних сполук

Сполуки показані по CMP ID NO і на основі мотиву послідовності в Таблиці 4.

SEQ ID NO	Конструкція	Олігонуклеотидна сполука	CMP ID NO	dG
7	1-1-1-7-3-1-2	AgAtctgcatCCAcAG	7_1	-23
7	1-9-3-1-2	AgatctgcatCCAcAG	7_2	-22
7	1-9-2-1-3	AgatctgcatCCaCAG	7_3	-23
7	1-1-2-6-2-2-2	AgATctgcatCCacAG	7_4	-23
7	1-1-1-7-2-2-2	AgAtctgcatCCacAG	7_5	-21

7	1-3-1-5-2-2-2	AgatCtgcatCCacAG	7_6	-22
7	1-9-2-2-2	AgatctgcatCCacAG	7_7	-21
7	2-8-1-1-4	AGatctgcatCcACAG	7_8	-23
7	1-1-1-7-1-1-4	AgAtctgcatCcACAG	7_9	-22
7	1-3-1-5-1-1-4	AgatCtgcatCcACAG	7_10	-22
7	1-9-1-1-4	AgatctgcatCcACAG	7_11	-21
7	3-7-1-1-1-1-2	AGAtctgcatCcAcAG	7_12	-22
7	2-2-1-5-1-1-1-1-2	AGatCtgcatCcAcAG	7_13	-21
7	2-8-1-1-1-1-2	AGatctgcatCcAcAG	7_14	-20
7	1-1-3-5-1-1-1-1-2	AgATCtgcatCcAcAG	7_15	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	AgAtCtgcatCcAcAG	7_16	-20
7	1-1-1-7-1-1-1-1-2	AgAtctgcatCcAcAG	7_17	-19
7	1-2-2-5-1-1-1-1-2	AgaTCtgcatCcAcAG	7_18	-21
7	1-3-1-5-1-1-1-1-2	AgatCtgcatCcAcAG	7_19	-20
7	1-9-1-1-1-1-2	AgatctgcatCcAcAG	7_20	-19
7	1-1-2-6-1-2-3	AgATctgcatCcaCAG	7_21	-23
7	1-1-1-7-1-2-3	AgAtctgcatCcaCAG	7_22	-21
7	1-3-1-5-1-2-3	AgatCtgcatCcaCAG	7_23	-22
7	1-9-1-2-3	AgatctgcatCcaCAG	7_24	-21
7	3-7-1-3-2	AGAtctgcatCcacAG	7_25	-22
7	2-2-1-5-1-3-2	AGatCtgcatCcacAG	7_26	-21
7	2-8-1-3-2	AGatctgcatCcacAG	7_27	-20
7	1-1-3-5-1-3-2	AgATCtgcatCcacAG	7_28	-22
7	1-1-1-1-1-5-1-3-2	AgAtCtgcatCcacAG	7_29	-20
7	1-1-1-7-1-3-2	AgAtctgcatCcacAG	7_30	-19
7	1-2-2-5-1-3-2	AgaTCtgcatCcacAG	7_31	-21
7	1-3-1-5-1-3-2	AgatCtgcatCcacAG	7_32	-20
7	1-9-1-3-2	AgatctgcatCcacAG	7_33	-19
7	1-1-1-8-5	AgAtctgcatcCACAG	7_34	-23
7	1-10-5	AgatctgcatcCACAG	7_35	-23
7	2-2-1-6-2-1-2	AGatCtgcatcCAcAG	7_36	-22
7	2-9-2-1-2	AGatctgcatcCAcAG	7_37	-21
7	1-1-2-7-2-1-2	AgATCtgcatcCAcAG	7_38	-22
7	1-1-1-1-1-6-2-1-2	AgAtCtgcatcCAcAG	7_39	-22
7	1-1-1-8-2-1-2	AgAtctgcatcCAcAG	7_40	-21
7	1-3-1-6-2-1-2	AgatCtgcatcCAcAG	7_41	-21
7	1-10-2-1-2	AgatctgcatcCAcAG	7_42	-20
7	1-1-1-8-1-1-3	AgAtctgcatcCaCAG	7_43	-21
7	1-3-1-6-1-1-3	AgatCtgcatcCaCAG	7_44	-22
7	1-10-1-1-3	AgatctgcatcCaCAG	7_45	-21
7	3-1-1-6-1-2-2	AGAtCtgcatcCacAG	7_46	-22
7	2-2-1-6-1-2-2	AGatCtgcatcCacAG	7_47	-21
7	1-1-3-6-1-2-2	AgATCtgcatcCacAG	7_48	-22
7	1-1-1-1-1-6-1-2-2	AgAtCtgcatcCacAG	7_49	-20
7	1-1-1-8-1-2-2	AgAtctgcatcCacAG	7_50	-19
7	1-2-2-6-1-2-2	AgaTCtgcatcCacAG	7_51	-21
7	1-3-1-6-1-2-2	AgatCtgcatcCacAG	7_52	-20
7	1-10-1-2-2	AgatctgcatcCacAG	7_53	-19
7	1-1-1-1-1-7-4	AgAtCtgcatccACAG	7_54	-22
7	1-1-1-9-4	AgAtctgcatccACAG	7_55	-21
7	1-2-2-7-4	AgaTCtgcatccACAG	7_56	-23
7	1-3-1-7-4	AgatCtgcatccACAG	7_57	-22
7	1-11-4	AgatctgcatccACAG	7_58	-21
7	3-1-1-7-1-1-2	AGAtCtgcatccAcAG	7_59	-22
7	3-9-1-1-2	AGAtctgcatccAcAG	7_60	-21
7	2-2-1-7-1-1-2	AGatCtgcatccAcAG	7_61	-20

7	1-1-3-7-1-1-2	AgATCtgcatccAcAG	7_62	-22
7	1-1-1-1-1-7-1-1-2	AgAtCtgcatccAcAG	7_63	-20
7	1-1-1-9-1-1-2	AgAtctgcatccAcAG	7_64	-19
7	1-2-2-7-1-1-2	AgaTCtgcatccAcAG	7_65	-20
7	1-3-1-7-1-1-2	AgatCtgcatccAcAG	7_66	-19
7	1-11-1-1-2	AgatctgcatccAcAG	7_67	-18
7	3-10-3	AGAtctgcatccaCAG	7_68	-23
7	1-1-1-1-1-8-3	AgAtCtgcatccaCAG	7_69	-22
7	1-1-1-10-3	AgAtctgcatccaCAG	7_70	-21
7	1-2-2-8-3	AgaTCtgcatccaCAG	7_71	-22
7	1-3-1-8-3	AgatCtgcatccaCAG	7_72	-21
7	1-12-3	AgatctgcatccaCAG	7_73	-20
7	3-1-1-9-2	AGAtCtgcatccacAG	7_74	-22
7	3-11-2	AGAtctgcatccacAG	7_75	-21
7	2-1-2-9-2	AGaTCtgcatccacAG	7_76	-21
7	2-2-1-9-2	AGatCtgcatccacAG	7_77	-20
7	1-1-3-9-2	AgATCtgcatccacAG	7_78	-21
7	1-1-1-1-1-9-2	AgAtCtgcatccacAG	7_79	-19
7	1-1-1-11-2	AgAtctgcatccacAG	7_80	-18
7	1-2-2-9-2	AgaTCtgcatccacAG	7_81	-20
7	1-3-1-9-2	AgatCtgcatccacAG	7_82	-19
7	1-13-2	AgatctgcatccacAG	7_83	-18
8	1-2-1-7-2-2-2	CagAtctgcatCCacAG	8_1	-23
8	1-3-1-6-2-2-2	CagaTctgcatCCacAG	8_2	-23
8	1-10-2-2-2	CagatctgcatCCacAG	8_3	-22
8	1-2-1-7-1-1-4	CagAtctgcatCcACAG	8_4	-23
8	1-10-1-1-4	CagatctgcatCcACAG	8_5	-23
8	2-1-1-7-1-1-1-1-2	CAGAtctgcatCcAcAG	8_6	-23
8	2-3-1-5-1-1-1-1-2	CAGatCtgcatCcAcAG	8_7	-23
8	2-9-1-1-1-1-2	CAGatctgcatCcAcAG	8_8	-22
8	1-1-2-7-1-1-1-1-2	CaGAtctgcatCcAcAG	8_9	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-1-1-1-2	CaGatCtgcatCcAcAG	8_10	-22
8	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CaGatctgcatCcAcAG	8_11	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-1-1-1-2	CagAtCtgcatCcAcAG	8_12	-22
8	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CagAtctgcatCcAcAG	8_13	-21
8	1-3-2-5-1-1-1-1-2	CagaTCtgcatCcAcAG	8_14	-22
8	1-4-1-5-1-1-1-1-2	CagatCtgcatCcAcAG	8_15	-21
8	1-10-1-1-1-1-2	CagatctgcatCcAcAG	8_16	-20
8	1-2-1-7-1-2-3	CagAtctgcatCcaCAG	8_17	-23
8	1-10-1-2-3	CagatctgcatCcaCAG	8_18	-22
8	2-1-1-7-1-3-2	CAGAtctgcatCcacAG	8_19	-23
8	2-3-1-5-1-3-2	CAGatCtgcatCcacAG	8_20	-23
8	2-9-1-3-2	CAGatctgcatCcacAG	8_21	-22
8	1-1-2-7-1-3-2	CaGAtctgcatCcacAG	8_22	-23
8	1-1-1-2-1-5-1-3-2	CaGatCtgcatCcacAG	8_23	-22
8	1-1-1-8-1-3-2	CaGatctgcatCcacAG	8_24	-21
8	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CagAtCtgcatCcacAG	8_25	-22
8	1-2-1-7-1-3-2	CagAtctgcatCcacAG	8_26	-21
8	1-3-2-5-1-3-2	CagaTCtgcatCcacAG	8_27	-22
8	1-4-1-5-1-3-2	CagatCtgcatCcacAG	8_28	-21
8	1-10-1-3-2	CagatctgcatCcacAG	8_29	-20
8	1-2-1-8-5	CagAtctgcatcCACAG	8_30	-24
8	1-2-1-1-1-6-2-1-2	CagAtCtgcatcCACAG	8_31	-23
8	1-2-1-8-2-1-2	CagAtctgcatcCACAG	8_32	-22
8	1-4-1-6-2-1-2	CagatCtgcatcCACAG	8_33	-22
8	1-11-2-1-2	CagatctgcatcCACAG	8_34	-21

8	1-2-1-8-1-1-3	CagAtctgcatcCaCAG	8_35	-22
8	1-4-1-6-1-1-3	CagatCtgcatcCaCAG	8_36	-23
8	1-11-1-1-3	CagatctgcatcCaCAG	8_37	-22
8	2-1-1-8-1-2-2	CAGAtctgcatcCacAG	8_38	-22
8	2-3-1-6-1-2-2	CAGatCtgcatcCacAG	8_39	-23
8	2-10-1-2-2	CAGatctgcatcCacAG	8_40	-22
8	1-1-2-1-1-6-1-2-2	CaGAtCtgcatcCacAG	8_41	-23
8	1-1-1-2-1-6-1-2-2	CaGatCtgcatcCacAG	8_42	-22
8	1-2-3-6-1-2-2	CagATCtgcatcCacAG	8_43	-23
8	1-2-1-1-1-6-1-2-2	CagAtCtgcatcCacAG	8_44	-21
8	1-2-1-8-1-2-2	CagAtctgcatcCacAG	8_45	-20
8	1-3-2-6-1-2-2	CagaTCtgcatcCacAG	8_46	-22
8	1-4-1-6-1-2-2	CagatCtgcatcCacAG	8_47	-21
8	1-11-1-2-2	CagatctgcatcCacAG	8_48	-20
8	2-1-1-9-4	CAGAtctgcatccACAG	8_49	-24
8	1-2-1-1-1-7-4	CagAtCtgcatccACAG	8_50	-23
8	1-4-1-7-4	CagatCtgcatccACAG	8_51	-23
8	1-12-4	CagatctgcatccACAG	8_52	-22
8	2-1-1-1-1-7-1-1-2	CAGAtCtgcatccAcAG	8_53	-23
8	2-1-1-9-1-1-2	CAGAtctgcatccAcAG	8_54	-22
8	2-3-1-7-1-1-2	CAGatCtgcatccAcAG	8_55	-22
8	2-11-1-1-2	CAGatctgcatccAcAG	8_56	-21
8	1-1-2-1-1-7-1-1-2	CaGAtCtgcatccAcAG	8_57	-23
8	1-1-1-2-1-7-1-1-2	CaGatCtgcatccAcAG	8_58	-21
8	1-2-3-7-1-1-2	CagATCtgcatccAcAG	8_59	-23
8	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CagAtCtgcatccAcAG	8_60	-21
8	1-2-1-9-1-1-2	CagAtctgcatccAcAG	8_61	-20
8	1-3-2-7-1-1-2	CagaTCtgcatccAcAG	8_62	-22
8	1-4-1-7-1-1-2	CagatCtgcatccAcAG	8_63	-20
8	1-12-1-1-2	CagatctgcatccAcAG	8_64	-19
8	2-1-1-10-3	CAGAtctgcatccaCAG	8_65	-24
8	1-2-1-1-1-8-3	CagAtCtgcatccaCAG	8_66	-23
8	1-2-1-10-3	CagAtctgcatccaCAG	8_67	-22
8	1-4-1-8-3	CagatCtgcatccaCAG	8_68	-22
8	1-13-3	CagatctgcatccaCAG	8_69	-21
8	2-1-1-1-1-9-2	CAGAtCtgcatccacAG	8_70	-23
8	2-1-1-11-2	CAGAtctgcatccacAG	8_71	-22
8	2-2-2-9-2	CAGaTCtgcatccacAG	8_72	-23
8	2-3-1-9-2	CAGatCtgcatccacAG	8_73	-22
8	2-13-2	CAGatctgcatccacAG	8_74	-21
8	1-1-2-1-1-9-2	CaGAtCtgcatccacAG	8_75	-23
8	1-1-1-2-1-9-2	CaGatCtgcatccacAG	8_76	-21
8	1-2-1-1-1-9-2	CagAtCtgcatccacAG	8_77	-21
8	1-2-1-11-2	CagAtctgcatccacAG	8_78	-20
8	1-3-2-9-2	CagaTCtgcatccacAG	8_79	-21
8	1-4-1-9-2	CagatCtgcatccacAG	8_80	-20
8	1-14-2	CagatctgcatccacAG	8_81	-19
9	1-3-1-7-1-1-1-1-2	CcagAtctgcatCcAcAG	9_1	-24
9	1-1-1-1-1-7-1-3-2	CcAgAtctgcatCcAcAG	9_2	-24
9	1-1-1-10-1-2-2	CcAgatctgcatcCacAG	9_3	-23
9	1-12-1-2-2	CcagatctgcatcCacAG	9_4	-23
9	1-1-1-1-1-9-1-1-2	CcAgAtctgcatccAcAG	9_5	-23
9	1-1-1-11-1-1-2	CcAgatctgcatccAcAG	9_6	-23
9	1-3-1-9-1-1-2	CcagAtctgcatccAcAG	9_7	-23
9	1-13-1-1-2	CcagatctgcatccAcAG	9_8	-22
9	1-3-1-10-3	CcagAtctgcatccaCAG	9_9	-25

9	2-2-1-11-2	CCagAtctgcatccacAG	9_10	-25
9	1-1-1-13-2	CcAgatctgcatccacAG	9_11	-23
9	1-2-2-11-2	CcaGAtctgcatccacAG	9_12	-25
10	1-3-1-6-1-3-2	CcagAtctgcaTccaCA	10_1	-23
10	1-3-1-7-1-1-3	CcagAtctgcatCcACA	10_2	-24
10	1-1-1-9-1-2-2	CcAgatctgcatCcaCA	10_3	-23
10	1-3-1-7-1-2-2	CcagAtctgcatCcaCA	10_4	-23
10	1-11-1-2-2	CcagatctgcatCcaCA	10_5	-23
10	1-3-1-8-4	CcagAtctgcatcCACA	10_6	-25
10	1-1-1-10-1-1-2	CcAgatctgcatcCaCA	10_7	-23
10	1-3-1-8-1-1-2	CcagAtctgcatcCaCA	10_8	-23
10	1-12-1-1-2	CcagatctgcatcCaCA	10_9	-22
10	1-1-1-1-1-9-3	CcAgAtctgcatccACA	10_10	-23
10	1-1-1-11-3	CcAgatctgcatccACA	10_11	-23
10	1-3-1-9-3	CcagAtctgcatccACA	10_12	-23
10	1-13-3	CcagatctgcatccACA	10_13	-22
10	1-1-1-1-1-10-2	CcAgAtctgcatccaCA	10_14	-23
10	1-1-1-12-2	CcAgatctgcatccaCA	10_15	-22
10	1-2-2-10-2	CcaGAtctgcatccaCA	10_16	-24
10	1-3-1-10-2	CcagAtctgcatccaCA	10_17	-22
10	1-14-2	CcagatctgcatccaCA	10_18	-22
11	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CcCagatctgcAtCcAC	11_1	-23
11	1-2-1-7-1-1-1-1-2	CccAgatctgcAtCcAC	11_2	-23
11	1-10-1-1-1-1-2	CccagatctgcAtCcAC	11_3	-23
11	1-1-1-8-1-2-3	CcCagatctgcAtcCAC	11_4	-25
11	1-2-1-7-1-2-3	CccAgatctgcAtcCAC	11_5	-25
11	1-10-1-2-3	CccagatctgcAtcCAC	11_6	-24
11	2-1-1-7-1-3-2	CCcAgatctgcAtccAC	11_7	-25
11	2-9-1-3-2	CCcagatctgcAtccAC	11_8	-24
11	1-1-2-7-1-3-2	CcCAGatctgcAtccAC	11_9	-25
11	1-1-1-1-1-6-1-3-2	CcCaGatctgcAtccAC	11_10	-23
11	1-1-1-8-1-3-2	CcCagatctgcAtccAC	11_11	-23
11	1-2-2-6-1-3-2	CccAGatctgcAtccAC	11_12	-24
11	1-2-1-1-1-5-1-3-2	CccAgAtctgcAtccAC	11_13	-23
11	1-2-1-7-1-3-2	CccAgatctgcAtccAC	11_14	-23
11	1-10-1-3-2	CccagatctgcAtccAC	11_15	-22
11	1-2-1-1-1-7-1-1-2	CccAgAtctgcatCcAC	11_16	-24
11	1-12-1-1-2	CccagatctgcatCcAC	11_17	-23
11	1-2-1-1-1-8-3	CccAgAtctgcatcCAC	11_18	-25
11	1-4-1-8-3	CccagAtctgcatcCAC	11_19	-24
11	2-3-1-9-2	CCcagAtctgcatccAC	11_20	-25
11	1-1-2-1-1-9-2	CcCAGatctgcatccAC	11_21	-25
11	1-1-1-1-2-9-2	CcCaGAtctgcatccAC	11_22	-25
11	1-1-1-12-2	CcCagatctgcatccAC	11_23	-23
11	1-2-1-1-1-9-2	CccAgAtctgcatccAC	11_24	-23
11	1-2-1-11-2	CccAgatctgcatccAC	11_25	-23
11	1-14-2	CccagatctgcatccAC	11_26	-22
12	1-9-2-2-2	CccagatctgCAtcCA	12_1	-24
12	1-1-1-7-1-3-2	CcCagatctgCatcCA	12_2	-23
12	1-2-1-6-1-3-2	CccAgatctgCatcCA	12_3	-23
12	1-9-1-3-2	CccagatctgCatcCA	12_4	-23
12	1-2-1-7-1-1-3	CccAgatctgcAtCCA	12_5	-25
12	1-10-1-1-3	CccagatctgcAtCCA	12_6	-24
12	2-9-1-2-2	CCcagatctgcAtcCA	12_7	-24
12	1-1-1-8-1-2-2	CcCagatctgcAtcCA	12_8	-23
12	1-2-1-7-1-2-2	CccAgatctgcAtcCA	12_9	-23

12	1-3-1-6-1-2-2	CccaGatctgcAtcCA	12_10	-23
12	1-10-1-2-2	CccagatctgcAtcCA	12_11	-22
12	2-1-1-10-2	CCcAgatctgcAtcCA	12_12	-25
12	1-1-1-11-2	CcCagatctgcAtcCA	12_13	-22
12	1-2-1-10-2	CccAgatctgcAtcCA	12_14	-22
12	1-13-2	CccagatctgcAtcCA	12_15	-22
13	2-10-1-2-2	TCccagatctgcAtcCA	13_1	-24
13	2-2-1-10-2	TCccAgatctgcAtcCA	13_2	-25
14	1-3-1-6-1-1-1-1-2	GtctCccagatCtGcAT	14_1	-24
14	1-4-1-5-1-3-2	GtctcCcagatCtgcAT	14_2	-23
14	1-10-1-3-2	GtctcccagatCtgcAT	14_3	-23
14	1-1-1-2-1-6-1-2-2	GtCtcCcagatcTgcAT	14_4	-24
14	1-4-1-6-1-2-2	GtctcCcagatcTgcAT	14_5	-23
14	1-1-1-1-1-8-1-1-2	GtCtCccagatctGcAT	14_6	-24
14	1-2-2-8-1-1-2	GtCTccagatctGcAT	14_7	-24
14	1-4-1-7-1-1-2	GtctcCcagatctGcAT	14_8	-23
14	1-4-1-8-3	GtctcCcagatctgCAT	14_9	-25
14	1-1-1-2-1-9-2	GtCtcCcagatctgcAT	14_10	-23
14	1-1-1-12-2	GtCtcccagatctgcAT	14_11	-23
14	1-3-1-10-2	GtctCccagatctgcAT	14_12	-22
14	1-4-1-9-2	GtctcCcagatctgcAT	14_13	-22
15	2-8-1-1-1-1-2	TCtcccagatCtGcAT	15_1	-22
15	1-3-1-5-1-2-3	TctcCcagatCtgCAT	15_2	-23
15	2-1-1-6-1-3-2	TCtCccagatCtgcAT	15_3	-23
15	2-2-1-5-1-3-2	TCtCccagatCtgcAT	15_4	-23
15	2-8-1-3-2	TCtcccagatCtgcAT	15_5	-22
15	1-3-1-5-1-3-2	TctcCcagatCtgcAT	15_6	-21
15	2-9-2-1-2	TCtcccagatcTgcAT	15_7	-23
15	2-1-1-7-1-2-2	TCtCccagatcTgcAT	15_8	-23
15	2-2-1-6-1-2-2	TCtCccagatcTgcAT	15_9	-23
15	2-9-1-2-2	TCtcccagatcTgcAT	15_10	-22
15	4-8-1-1-2	TCTCccagatctGcAT	15_11	-24
15	3-9-1-1-2	TCTcccagatctGcAT	15_12	-23
15	2-2-1-7-1-1-2	TCtCccagatctGcAT	15_13	-22
15	2-10-1-1-2	TCtcccagatctGcAT	15_14	-21
15	2-2-1-8-3	TCtCccagatctgCAT	15_15	-24
15	1-3-1-8-3	TctcCcagatctgCAT	15_16	-22
15	3-11-2	TCTcccagatctgcAT	15_17	-22
15	2-1-1-10-2	TCtCccagatctgcAT	15_18	-22
15	2-2-1-9-2	TCtCccagatctgcAT	15_19	-22
15	2-12-2	TCtcccagatctgcAT	15_20	-21
15	1-2-2-9-2	TctCCcagatctgcAT	15_21	-23
16	1-3-1-6-1-2-2	GtctCccagatCtgCA	16_1	-24
16	1-10-1-2-2	GtctcccagatCtgCA	16_2	-23
16	1-1-1-1-1-9-2	GtCtCccagatctgCA	16_3	-24
16	1-1-1-11-2	GtCtcccagatctgCA	16_4	-23
16	1-3-1-9-2	GtctCccagatctgCA	16_5	-23

Конструкції відносяться до конструкції гепмера: F-G-F". В класичній конструкції гепмера, наприклад, 3-10-3, всі нуклеотиди у флангах (F і F") складаються з однакового нуклеозиду, модифікованого 2'-цукром, наприклад, LNA, сЕТ і МОЕ, та відрізка ДНК в середині, що утворює геп (G). В гепмерах з конструкцією з флангами з чергуванням фланги олігонуклеотиду аннотуються як серія цілих чисел, що представляють число нуклеозидів, модифікованих 2'-цукром (M), з подальшим числом нуклеозидів ДНК (D). Наприклад, фланг з мотивом 2-2-1 являє собою 5" [M]₂-[D]₂-[M] 3", і мотив 1-1-1-1-1 являє собою 5" [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3". Обидва фланги мають нуклеозид, модифікований 2'-цукром, на 5'- і 3'-кінці. Ділянка геп (G), яка складена з ряду нуклеозидів ДНК (типово від 5 до 16), розташовується між флангами.

Заголовок "Олігонуклеотидна сполука" в таблиці представляє специфічні конструкції мотиву послідовності. Заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі C LNA являють собою 5-метилцитозин, і 5-метилцитозин ДНК представлений "е", всі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіатні міжнуклеозидні зв'язки.

Таблиця 6: список послідовностей олігонуклеотидних мотивів, націлених на послідовності людини і яванського макака

Послідовності показані по SEQ ID NO, мотиву послідовності (послідовності нуклеїнових основ) і положенню, на яке вони націлені на людському транскрипті PAPD5 (SEQ ID NO: 1) і людському транскрипті PAPD7 (SEQ ID NO: 2).

SEQ ID NO	Мотив послідовності	ID NO початку: 1	ID NO кінця: 1	ID NO початку: 2	ID NO кінця: 2
17	TCAACTTTTCACTTCAGT	64669	64685	29514	29530
18	TCAACTTTTCACTTCAG	64670	64685	29515	29530
19	TGTTTCAATACTAAAA	69414	69429	30731	30746

Мотиви послідовностей являють собою безперервну послідовність нуклеїнових основ, присутню в олігонуклеотиді.

Таблиця 7: списки конструкцій олігонуклеотидів і специфічних антисмислових олігонуклеотидних сполук

Сполуки показані по CMP ID NO і на основі мотиву послідовності в Таблиці 6.

SEQ ID NO	Конструкція	Олігонуклеотидна сполука	CMP ID NO	dG
17	2-12-3	TCaactttcacttcAGT	17_1	-19
17	2-2-1-6-1-2-3	TCaaCtttcacTtcAGT	17_2	-21
17	2-9-1-2-3	TCaactttcacTtcAGT	17_3	-20
17	1-3-1-6-1-2-3	TcaaCtttcacTtcAGT	17_4	-20
17	2-9-1-3-2	TCaactttcacTtcaGT	17_5	-19
17	2-2-1-7-2-1-2	TCaaCtttcactTCaGT	17_6	-21
17	1-1-1-9-1-1-3	TcAactttcactTcAGT	17_7	-19
17	1-1-2-8-1-2-2	TcAActttcactTcaGT	17_8	-18
17	5-8-1-1-2	TCAACtttcacttCaGT	17_9	-23
17	4-9-1-1-2	TCAActttcacttCaGT	17_10	-21
17	2-2-1-8-1-1-2	TCaaCtttcacttCaGT	17_11	-20
17	2-11-1-1-2	TCaactttcacttCaGT	17_12	-19
17	1-1-2-9-1-1-2	TcAActttcacttCaGT	17_13	-18
17	3-11-3	TCAactttcacttcAGT	17_14	-21
17	2-2-1-9-3	TCaaCtttcacttcAGT	17_15	-20
17	2-13-2	TCaactttcacttcaGT	17_16	-18
17	3-1-1-6-6	TCaAaCtttcacTTCAGT	17_17	-26
17	2-1-2-6-6	TCaACtttcacTTCAGT	17_18	-25
17	2-2-1-6-6	TCaaCtttcacTTCAGT	17_19	-25
17	2-9-6	TCaactttcacTTCAGT	17_20	-24
17	1-1-3-6-6	TcAACTttcacTTCAGT	17_21	-24
17	1-1-2-1-1-5-6	TcAAcTttcacTTCAGT	17_22	-23
17	1-3-1-6-6	TcaaCtttcacTTCAGT	17_23	-23
17	5-6-3-1-2	TCAACtttcacTTCaGT	17_24	-25
17	4-7-3-1-2	TCAActttcacTTCaGT	17_25	-23
17	3-1-1-6-3-1-2	TCaAaCtttcacTTCaGT	17_26	-24
17	3-2-1-5-3-1-2	TCaAcTttcacTTCaGT	17_27	-23
17	3-8-3-1-2	TCAactttcacTTCaGT	17_28	-23
17	2-1-2-6-3-1-2	TCaACtttcacTTCaGT	17_29	-23
17	2-1-1-1-1-5-3-1-2	TCaAcTttcacTTCaGT	17_30	-22
17	2-1-1-7-3-1-2	TCaActttcacTTCaGT	17_31	-21
17	2-2-1-6-3-1-2	TCaaCtttcacTTCaGT	17_32	-22
17	2-3-1-5-3-1-2	TCaacTttcacTTCaGT	17_33	-22

17	2-9-3-1-2	TCaactttcacTTCaGT	17_34	-21
17	1-1-3-6-3-1-2	TcAACtttcacTTCaGT	17_35	-22
17	5-6-2-1-3	TCAACtttcacTTCaGT	17_36	-24
17	4-1-1-5-2-1-3	TCAAcTttcacTTCaGT	17_37	-23
17	2-1-1-1-1-5-2-1-3	TCaAcTttcacTTCaGT	17_38	-22
17	1-1-2-1-1-5-2-1-3	TcAAcTttcacTTCaGT	17_39	-21
17	1-2-1-1-1-5-2-1-3	TcaAcTttcacTTCaGT	17_40	-20
17	1-3-1-6-2-1-3	TcaaCtttcacTTCaGT	17_41	-21
17	1-4-1-5-2-1-3	TcaacTttcacTTCaGT	17_42	-20
17	1-1-3-6-2-2-2	TcAACtttcacTTCaGT	17_43	-21
17	1-1-1-1-1-6-2-2-2	TcAaCtttcacTTCaGT	17_44	-20
17	1-3-1-6-2-2-2	TcaaCtttcacTTCaGT	17_45	-19
17	5-6-1-1-4	TCAACtttcacTtCAGT	17_46	-26
17	3-1-1-6-1-1-4	TCAaCtttcacTtCAGT	17_47	-25
17	2-1-1-7-1-1-4	TCaActttcacTtCAGT	17_48	-22
17	2-2-1-6-1-1-4	TCaaCtttcacTtCAGT	17_49	-23
17	2-3-1-5-1-1-4	TCaacTttcacTtCAGT	17_50	-23
17	2-9-1-1-4	TCaactttcacTtCAGT	17_51	-22
17	1-3-1-6-1-1-4	TcaaCtttcacTtCAGT	17_52	-22
17	5-6-1-1-1-1-2	TCAACtttcacTtCaGT	17_53	-23
17	4-1-1-5-1-1-1-1-2	TCAAcTttcacTtCaGT	17_54	-22
17	4-7-1-1-1-1-2	TCAActttcacTtCaGT	17_55	-22
17	3-1-1-6-1-1-1-1-2	TCAaCtttcacTtCaGT	17_56	-22
17	3-8-1-1-1-1-2	TCaactttcacTtCaGT	17_57	-21
17	2-1-2-6-1-1-1-1-2	TCaACtttcacTtCaGT	17_58	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TCaAcTttcacTtCaGT	17_59	-20
17	2-1-1-7-1-1-1-1-2	TCaActttcacTtCaGT	17_60	-20
17	2-2-2-5-1-1-1-1-2	TCaaCTttcacTtCaGT	17_61	-22
17	2-2-1-6-1-1-1-1-2	TCaaCtttcacTtCaGT	17_62	-21
17	2-3-1-5-1-1-1-1-2	TCaacTttcacTtCaGT	17_63	-20
17	2-9-1-1-1-1-2	TCaactttcacTtCaGT	17_64	-20
17	5-6-1-2-3	TCAACtttcacTtcAGT	17_65	-23
17	4-1-1-5-1-2-3	TCAAcTttcacTtcAGT	17_66	-23
17	4-7-1-2-3	TCAActttcacTtcAGT	17_67	-22
17	3-1-1-6-1-2-3	TCAaCtttcacTtcAGT	17_68	-22
17	3-2-1-5-1-2-3	TCaAcTttcacTtcAGT	17_69	-22
17	2-1-2-6-1-2-3	TCaACtttcacTtcAGT	17_70	-22
17	2-1-1-1-1-5-1-2-3	TCaAcTttcacTtcAGT	17_71	-21
17	1-1-2-1-1-5-1-2-3	TcAAcTttcacTtcAGT	17_72	-20
17	5-6-1-3-2	TCAACtttcacTtcaGT	17_73	-22
17	4-7-1-3-2	TCAActttcacTtcaGT	17_74	-21
17	3-1-2-5-1-3-2	TCAaCTttcacTtcaGT	17_75	-23
17	3-1-1-6-1-3-2	TCAaCtttcacTtcaGT	17_76	-21
17	3-2-1-5-1-3-2	TCaAcTttcacTtcaGT	17_77	-21
17	2-1-2-6-1-3-2	TCaACtttcacTtcaGT	17_78	-21
17	2-1-1-1-1-5-1-3-2	TCaAcTttcacTtcaGT	17_79	-20
17	2-2-1-6-1-3-2	TCaaCtttcacTtcaGT	17_80	-20
17	2-3-1-5-1-3-2	TCaacTttcacTtcaGT	17_81	-19
17	1-1-3-6-1-3-2	TcAACtttcacTtcaGT	17_82	-20
17	1-1-1-1-1-6-1-3-2	TcAaCtttcacTtcaGT	17_83	-19
17	1-3-1-6-1-3-2	TcaaCtttcacTtcaGT	17_84	-19
17	5-7-5	TCAACtttcactTCAGT	17_85	-26
17	2-1-1-8-5	TCaActttcactTCAGT	17_86	-23
17	2-2-1-7-5	TCaaCtttcactTCAGT	17_87	-23
17	2-3-1-6-5	TCaacTttcactTCAGT	17_88	-23
17	2-10-5	TCaactttcactTCAGT	17_89	-23

17	1-1-2-8-5	TcAActttcactTCAGT	17_90	-22
17	1-1-1-1-1-7-5	TcAaCtttcactTCAGT	17_91	-22
17	1-3-1-7-5	TcaaCtttcactTCAGT	17_92	-22
17	1-11-5	TcaactttcactTCAGT	17_93	-21
17	5-7-2-1-2	TCAACtttcactTCaGT	17_94	-24
17	4-1-1-6-2-1-2	TCAAcTttcactTCaGT	17_95	-23
17	4-8-2-1-2	TCAActttcactTCaGT	17_96	-22
17	3-1-1-7-2-1-2	TCAaCtttcactTCaGT	17_97	-22
17	3-2-1-6-2-1-2	TCAAcTttcactTCaGT	17_98	-22
17	3-9-2-1-2	TCAactttcactTCaGT	17_99	-22
17	2-1-1-8-2-1-2	TCaactttcactTCaGT	17_100	-20
17	2-10-2-1-2	TCaactttcactTCaGT	17_101	-20
17	1-1-3-7-2-1-2	TcAACtttcactTCaGT	17_102	-21
17	1-1-2-8-2-1-2	TcAActttcactTCaGT	17_103	-19
17	1-1-1-1-1-7-2-1-2	TcAaCtttcactTCaGT	17_104	-20
17	1-1-1-2-1-6-2-1-2	TcAacTttcactTCaGT	17_105	-19
17	1-1-1-9-2-1-2	TcAactttcactTCaGT	17_106	-19
17	1-3-1-7-2-1-2	TcaaCtttcactTCaGT	17_107	-20
17	1-11-2-1-2	TcaactttcactTCaGT	17_108	-19
17	4-8-1-1-3	TCAActttcactTcAGT	17_109	-22
17	3-1-1-7-1-1-3	TCAaCtttcactTcAGT	17_110	-22
17	2-10-1-1-3	TCaactttcactTcAGT	17_111	-20
17	1-1-3-7-1-1-3	TcAACtttcactTcAGT	17_112	-21
17	1-1-2-8-1-1-3	TcAActttcactTcAGT	17_113	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-1-3	TcAaCtttcactTcAGT	17_114	-20
17	1-2-1-8-1-1-3	TcaActttcactTcAGT	17_115	-19
17	1-3-1-7-1-1-3	TcaaCtttcactTcAGT	17_116	-20
17	1-11-1-1-3	TcaactttcactTcAGT	17_117	-19
17	5-7-1-2-2	TCAACtttcactTcaGT	17_118	-22
17	4-8-1-2-2	TCAActttcactTcaGT	17_119	-21
17	3-1-1-7-1-2-2	TCAaCtttcactTcaGT	17_120	-21
17	3-9-1-2-2	TCAactttcactTcaGT	17_121	-20
17	2-2-1-7-1-2-2	TCaaCtttcactTcaGT	17_122	-20
17	2-10-1-2-2	TCaactttcactTcaGT	17_123	-19
17	1-1-1-1-1-7-1-2-2	TcAaCtttcactTcaGT	17_124	-19
17	1-1-1-9-1-2-2	TcAactttcactTcaGT	17_125	-18
17	1-2-1-8-1-2-2	TcaActttcactTcaGT	17_126	-18
17	1-11-1-2-2	TcaactttcactTcaGT	17_127	-17
17	5-8-4	TCAACtttcacttCAGT	17_128	-25
17	3-10-4	TCAactttcacttCAGT	17_129	-23
17	2-1-2-8-4	TCaACtttcacttCAGT	17_130	-23
17	2-1-1-1-1-7-4	TCaAcTttcacttCAGT	17_131	-22
17	2-1-1-9-4	TCaActttcacttCAGT	17_132	-22
17	2-2-1-8-4	TCaaCtttcacttCAGT	17_133	-23
17	2-3-1-7-4	TCaacTttcacttCAGT	17_134	-22
17	2-11-4	TCaactttcacttCAGT	17_135	-22
17	1-1-3-8-4	TcAACtttcacttCAGT	17_136	-22
17	1-1-2-9-4	TcAActttcacttCAGT	17_137	-21
17	1-1-1-1-1-8-4	TcAaCtttcacttCAGT	17_138	-21
17	1-1-1-10-4	TcAactttcacttCAGT	17_139	-20
17	4-1-1-7-1-1-2	TCAAcTttcacttCaGT	17_140	-22
17	3-1-2-7-1-1-2	TCAaCTttcacttCaGT	17_141	-23
17	3-1-1-8-1-1-2	TCAaCtttcacttCaGT	17_142	-22
17	3-2-1-7-1-1-2	TCAAcTttcacttCaGT	17_143	-21
17	3-10-1-1-2	TCAactttcacttCaGT	17_144	-21
17	2-1-3-7-1-1-2	TCaACTttcacttCaGT	17_145	-22

17	2-1-2-8-1-1-2	TCaACtttcaactCaGT	17_146	-21
17	2-1-1-1-1-7-1-1-2	TCaAcTttcaactCaGT	17_147	-20
17	2-2-2-7-1-1-2	TCaaCTttcaactCaGT	17_148	-21
17	2-3-1-7-1-1-2	TCaacTttcaactCaGT	17_149	-20
17	1-1-3-8-1-1-2	TcAACtttcaactCaGT	17_150	-20
17	1-1-1-1-1-8-1-1-2	TcAaCtttcaactCaGT	17_151	-19
17	1-1-1-10-1-1-2	TcAactttcaactCaGT	17_152	-18
17	1-2-1-9-1-1-2	TcaActttcaactCaGT	17_153	-18
17	1-3-2-7-1-1-2	TcaaCTttcaactCaGT	17_154	-20
17	1-12-1-1-2	TcaactttcaactCaGT	17_155	-18
17	4-1-1-8-3	TCAAcTttcaactcAGT	17_156	-22
17	4-10-3	TCAActttcaactcAGT	17_157	-22
17	3-1-2-8-3	TCAaCTttcaactcAGT	17_158	-23
17	3-1-1-9-3	TCAaCtttcaactcAGT	17_159	-22
17	2-2-2-8-3	TCaaCTttcaactcAGT	17_160	-22
17	2-3-1-8-3	TCaacTttcaactcAGT	17_161	-20
17	1-1-1-1-1-9-3	TcAaCtttcaactcAGT	17_162	-19
17	1-1-1-11-3	TcAactttcaactcAGT	17_163	-18
17	1-2-1-10-3	TcaActttcaactcAGT	17_164	-19
17	1-13-3	TcaactttcaactcAGT	17_165	-18
17	6-9-2	TCAACTttcaactcaGT	17_166	-23
17	5-10-2	TCAACtttcaactcaGT	17_167	-22
17	4-1-1-9-2	TCAAcTttcaactcaGT	17_168	-21
17	4-11-2	TCAActttcaactcaGT	17_169	-20
17	3-1-2-9-2	TCAaCTttcaactcaGT	17_170	-22
17	3-1-1-10-2	TCAaCtttcaactcaGT	17_171	-21
17	3-12-2	TCAactttcaactcaGT	17_172	-20
17	2-1-3-9-2	TCaACTttcaactcaGT	17_173	-21
17	2-1-2-10-2	TCaACtttcaactcaGT	17_174	-20
17	2-1-1-11-2	TCaActttcaactcaGT	17_175	-19
17	2-2-1-10-2	TCaaCtttcaactcaGT	17_176	-19
17	2-3-1-9-2	TCaacTttcaactcaGT	17_177	-19
17	1-1-2-11-2	TcAACTttcaactcaGT	17_178	-18
17	1-1-1-1-1-10-2	TcAaCtttcaactcaGT	17_179	-18
17	1-1-1-12-2	TcAactttcaactcaGT	17_180	-17
17	1-2-1-11-2	TcaActttcaactcaGT	17_181	-17
17	1-3-1-10-2	TcaaCtttcaactcaGT	17_182	-18
17	1-14-2	TcaactttcaactcaGT	17_183	-17
18	3-10-3	TCAactttcaactCAG	18_1	-19
18	2-2-1-6-5	TCaaCtttcacTTCAG	18_2	-21
18	1-1-3-6-2-1-2	TcAACtttcacTTCAG	18_3	-18
18	5-6-1-1-3	TCAACtttcacTtCAG	18_4	-22
18	4-7-1-1-3	TCAActttcacTtCAG	18_5	-20
18	2-9-1-1-3	TCaactttcacTtCAG	18_6	-18
18	1-3-1-6-1-1-3	TcaaCtttcacTtCAG	18_7	-18
18	2-1-1-7-1-2-2	TCaActttcacTtcAG	18_8	-17
18	5-7-4	TCAACtttcaactTCAG	18_9	-22
18	4-8-4	TCAActttcaactTCAG	18_10	-21
18	3-1-1-7-4	TCAaCtttcaactTCAG	18_11	-21
18	3-9-4	TCAactttcaactTCAG	18_12	-20
18	2-2-1-7-4	TCaaCtttcaactTCAG	18_13	-20
18	2-10-4	TCaactttcaactTCAG	18_14	-19
18	1-1-3-7-1-1-2	TcAACtttcaactTcAG	18_15	-17
18	1-1-1-1-1-7-1-1-2	TcAaCtttcaactTcAG	18_16	-16
18	1-3-1-7-1-1-2	TcaaCtttcaactTcAG	18_17	-16
18	5-8-3	TCAACtttcaactCAG	18_18	-21

18	4-9-3	TCAActttcacttCAG	18_19	-20
18	3-1-1-8-3	TCAaCtttcacttCAG	18_20	-20
18	2-2-1-8-3	TCaaCtttcacttCAG	18_21	-19
18	2-11-3	TCaactttcacttCAG	18_22	-18
18	5-9-2	TCAACtttcacttcAG	18_23	-19
18	4-10-2	TCAActttcacttcAG	18_24	-18
18	3-1-1-9-2	TCAaCtttcacttcAG	18_25	-18
18	3-11-2	TCAactttcacttcAG	18_26	-17
18	2-1-2-9-2	TCaACtttcacttcAG	18_27	-17
18	2-2-1-9-2	TCaaCtttcacttcAG	18_28	-17
18	2-12-2	TCaactttcacttcAG	18_29	-16
18	1-1-3-9-2	TcAACtttcacttcAG	18_30	-16
18	1-3-1-9-2	TcaaCtttcacttcAG	18_31	-15
18	3-10-3	TCAactttcacttCAG	18_249	-19
18	5-5-6	TCAACtttcaCTTCAG	18_250	-25
18	4-6-6	TCAActttcaCTTCAG	18_251	-24
18	3-1-1-5-6	TCAaCtttcaCTTCAG	18_252	-24
18	2-1-2-5-6	TCaACtttcaCTTCAG	18_253	-23
18	2-2-1-5-6	TCaaCtttcaCTTCAG	18_254	-22
18	1-3-1-5-6	TcaaCtttcaCTTCAG	18_255	-21
18	1-9-6	TcaactttcaCTTCAG	18_256	-20
18	1-1-1-1-1-5-3-1-2	TcAaCtttcaCTTcAG	18_257	-19
18	1-3-1-5-3-1-2	TcaaCtttcaCTTcAG	18_258	-18
18	1-9-3-1-2	TcaactttcaCTTcAG	18_259	-17
18	3-1-1-5-2-1-3	TCAaCtttcaCTtCAG	18_260	-22
18	3-7-2-1-3	TCAactttcaCTtCAG	18_261	-21
18	2-2-1-5-2-1-3	TCaaCtttcaCTtCAG	18_262	-21
18	2-8-2-1-3	TCaactttcaCTtCAG	18_263	-20
18	1-1-3-5-2-1-3	TcAACtttcaCTtCAG	18_264	-21
18	1-3-1-5-2-1-3	TcaaCtttcaCTtCAG	18_265	-20
18	1-9-2-1-3	TcaactttcaCTtCAG	18_266	-19
18	5-5-2-2-2	TCAACtttcaCTtCAG	18_267	-21
18	4-6-2-2-2	TCAActttcaCTtCAG	18_268	-20
18	3-1-1-5-2-2-2	TCAaCtttcaCTtCAG	18_269	-20
18	3-7-2-2-2	TCAactttcaCTtCAG	18_270	-19
18	2-1-2-5-2-2-2	TCaACtttcaCTtCAG	18_271	-20
18	2-1-1-6-2-2-2	TCaActttcaCTtCAG	18_272	-18
18	1-1-1-1-1-5-2-2-2	TcAaCtttcaCTtCAG	18_273	-18
18	1-3-1-5-2-2-2	TcaaCtttcaCTtCAG	18_274	-18
18	5-5-1-1-4	TCAACtttcaCtTCAG	18_275	-23
18	4-6-1-1-4	TCAActttcaCtTCAG	18_276	-22
18	3-1-1-5-1-1-4	TCAaCtttcaCtTCAG	18_277	-22
18	3-7-1-1-4	TCAactttcaCtTCAG	18_278	-21
18	2-1-2-5-1-1-4	TCaACtttcaCtTCAG	18_279	-22
18	2-1-1-6-1-1-4	TCaActttcaCtTCAG	18_280	-20
18	2-2-1-5-1-1-4	TCaaCtttcaCtTCAG	18_281	-21
18	2-8-1-1-4	TCaactttcaCtTCAG	18_282	-20
18	2-2-1-5-1-1-1-1-2	TCaaCtttcaCtTcAG	18_283	-18
18	2-8-1-1-1-1-2	TCaactttcaCtTcAG	18_284	-17
18	1-1-3-5-1-1-1-1-2	TcAACtttcaCtTcAG	18_285	-18
18	1-1-2-6-1-1-1-1-2	TcAActttcaCtTcAG	18_286	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-1-1-1-2	TcAaCtttcaCtTcAG	18_287	-17
18	1-1-1-7-1-1-1-1-2	TcAactttcaCtTcAG	18_288	-16
18	1-2-1-6-1-1-1-1-2	TcaActttcaCtTcAG	18_289	-16
18	1-3-1-5-1-1-1-1-2	TcaaCtttcaCtTcAG	18_290	-17
18	1-9-1-1-1-1-2	TcaactttcaCtTcAG	18_291	-16

18	5-5-1-2-3	TCAACtttcaCttCAG	18_292	-22
18	4-6-1-2-3	TCAActttcaCttCAG	18_293	-21
18	3-1-1-5-1-2-3	TCAaCtttcaCttCAG	18_294	-21
18	3-7-1-2-3	TCAactttcaCttCAG	18_295	-20
18	2-1-2-5-1-2-3	TCaACtttcaCttCAG	18_296	-21
18	2-1-1-6-1-2-3	TCaActttcaCttCAG	18_297	-19
18	2-2-1-5-1-2-3	TCaaCtttcaCttCAG	18_298	-20
18	2-8-1-2-3	TCaactttcaCttCAG	18_299	-19
18	1-1-3-5-1-2-3	TcAACtttcaCttCAG	18_300	-20
18	1-2-2-5-1-2-3	TcaACtttcaCttCAG	18_301	-19
18	1-2-1-6-1-2-3	TcaActttcaCttCAG	18_302	-18
18	5-5-1-3-2	TCAACtttcaCttcAG	18_303	-20
18	4-6-1-3-2	TCAActttcaCttcAG	18_304	-19
18	3-1-1-5-1-3-2	TCAaCtttcaCttcAG	18_305	-19
18	3-7-1-3-2	TCAactttcaCttcAG	18_306	-18
18	2-1-2-5-1-3-2	TCaACtttcaCttcAG	18_307	-18
18	2-1-1-6-1-3-2	TCaActttcaCttcAG	18_308	-17
18	2-2-1-5-1-3-2	TCaaCtttcaCttcAG	18_309	-18
18	2-8-1-3-2	TCaactttcaCttcAG	18_310	-17
18	1-1-3-5-1-3-2	TcAACtttcaCttcAG	18_311	-17
18	1-1-2-6-1-3-2	TcAActttcaCttcAG	18_312	-16
18	1-1-1-1-1-5-1-3-2	TcAaCtttcaCttcAG	18_313	-16
18	1-1-1-7-1-3-2	TcAactttcaCttcAG	18_314	-15
18	1-2-2-5-1-3-2	TcaACtttcaCttcAG	18_315	-17
18	1-3-1-5-1-3-2	TcaaCtttcaCttcAG	18_316	-16
18	1-9-1-3-2	TcaactttcaCttcAG	18_317	-15
18	4-7-5	TCAActttcacTTCAG	18_318	-22
18	3-1-1-6-5	TCAaCtttcacTTCAG	18_319	-22
18	2-1-2-6-5	TCaACtttcacTTCAG	18_320	-22
18	1-1-3-6-5	TcAACtttcacTTCAG	18_321	-21
18	1-1-1-1-1-6-5	TcAaCtttcacTTCAG	18_322	-20
18	1-3-1-6-5	TcaaCtttcacTTCAG	18_323	-19
18	5-6-2-1-2	TCAACtttcacTTcAG	18_324	-21
18	3-1-1-6-2-1-2	TCAaCtttcacTTcAG	18_325	-20
18	2-2-1-6-2-1-2	TCaaCtttcacTTcAG	18_326	-18
18	1-1-2-7-2-1-2	TcAActttcacTTcAG	18_327	-16
18	1-1-1-1-1-6-2-1-2	TcAaCtttcacTTcAG	18_328	-17
18	1-1-1-8-2-1-2	TcAactttcacTTcAG	18_329	-16
18	1-3-1-6-2-1-2	TcaaCtttcacTTcAG	18_330	-17
18	1-10-2-1-2	TcaactttcacTTcAG	18_331	-16
18	3-1-1-6-1-1-3	TCAaCtttcacTtCAG	18_332	-21
18	2-1-1-7-1-1-3	TCaActttcacTtCAG	18_333	-19
18	2-2-1-6-1-1-3	TCaaCtttcacTtCAG	18_334	-19
18	1-1-2-7-1-1-3	TcAActttcacTtCAG	18_335	-18
18	1-10-1-1-3	TcaactttcacTtCAG	18_336	-17
18	5-6-1-2-2	TCAACtttcacTtcAG	18_337	-20
18	4-7-1-2-2	TCAActttcacTtcAG	18_338	-18
18	3-1-1-6-1-2-2	TCAaCtttcacTtcAG	18_339	-19
18	2-2-1-6-1-2-2	TCaaCtttcacTtcAG	18_340	-17
18	2-9-1-2-2	TCaactttcacTtcAG	18_341	-16
18	1-1-3-6-1-2-2	TcAACtttcacTtcAG	18_342	-17
18	1-1-1-1-1-6-1-2-2	TcAaCtttcacTtcAG	18_343	-16
18	1-3-1-6-1-2-2	TcaaCtttcacTtcAG	18_344	-16
18	2-1-2-7-4	TCaACtttcactTCAG	18_345	-21
18	2-1-1-8-4	TCaActtttcactTCAG	18_346	-19
18	1-1-2-8-4	TcAActtttcactTCAG	18_347	-18

18	1-2-1-8-4	TcaActttcactTCAG	18_348	-18
18	1-11-4	TcaactttcactTCAG	18_349	-17
18	4-8-1-1-2	TCAActttcactTcAG	18_350	-18
18	2-2-1-7-1-1-2	TCaaCtttcactTcAG	18_351	-17
18	2-10-1-1-2	TCaactttcactTcAG	18_352	-16
18	1-1-2-8-1-1-2	TcAActttcactTcAG	18_353	-15
18	1-2-2-7-1-1-2	TcaACtttcactTcAG	18_354	-17
18	1-2-1-8-1-1-2	TcaActttcactTcAG	18_355	-15
18	2-1-2-8-3	TCaACtttcacttCAG	18_356	-20
18	2-1-1-9-3	TCaActttcacttCAG	18_357	-18
18	1-2-2-8-3	TcaACtttcacttCAG	18_358	-18
18	1-2-1-9-3	TcaActttcacttCAG	18_359	-17
18	1-12-3	TcaactttcacttCAG	18_360	-16
18	1-1-1-1-1-9-2	TcAaCtttcacttCAG	18_361	-15
19	5-6-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_1	-16
19	4-7-5	TGTTTcaatacTAAAA	19_2	-15
19	5-6-2-1-2	TGTTTcaatacTaaAA	19_3	-16
19	5-5-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_4	-18
19	4-6-6	TGTTTcaataCTAAAA	19_5	-17
19	3-1-1-5-6	TGTtTcaataCTAAAA	19_6	-17
19	3-7-6	TGTtTcaataCTAAAA	19_7	-16
19	2-1-2-5-6	TGtTTcaataCTAAAA	19_8	-16
19	2-2-1-5-6	TGtTcaataCTAAAA	19_9	-15
19	1-1-3-5-6	TgTTTcaataCTAAAA	19_10	-16
19	5-5-3-1-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_11	-17
19	4-6-3-1-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_12	-16
19	3-1-1-5-3-1-2	TGTtTcaataCTaaAA	19_13	-16
19	3-7-3-1-2	TGTtTcaataCTaaAA	19_14	-16
19	2-1-2-5-3-1-2	TGtTTcaataCTaaAA	19_15	-15
19	1-1-3-5-3-1-2	TgTTTcaataCTaaAA	19_16	-15
19	5-5-2-1-3	TGTTTcaataCTaAAA	19_17	-17
19	4-6-2-1-3	TGTTTcaataCTaAAA	19_18	-16
19	3-1-1-5-2-1-3	TGTtTcaataCTaAAA	19_19	-15
19	5-5-2-2-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_20	-16
19	4-6-2-2-2	TGTTTcaataCTaaAA	19_21	-15
19	5-5-1-1-4	TGTTTcaataCtAAAA	19_22	-15

Конструкції відносяться до конструкції гепмера: F-G-F". В класичній конструкції гепмера, наприклад, 3-10-3, всі нуклеотиди во флангах (F і F") складаються з однакового нуклеозиду, модифікованого 2'-цукром, наприклад, LNA, сЕТ і МОЕ, а відрізок ДНК в середині утворює геп (G). В гепмерах з конструкціями з флангами з чергуванням фланги олігонуклеотиду анотуються як серія цілих чисел, що представляють число нуклеозидів, модифікованих 2'-цукром (M), з подальшим числом нуклеозидів ДНК (D). Наприклад, фланг з мотивом 2-2-1 являє собою 5" [M]₂-[D]₂-[M] 3" і мотив 1-1-1-1-1 являє собою 5" [M]-[D]-[M]-[D]-[M] 3". Обидва фланги мають нуклеозид, модифікований 2'-цукром, на 5'- і 3'-кінці. Ділянка гепа (G), що складається з ряду нуклеозидів ДНК (типово від 5 до 16), розташовується між флангами.

Заголовок "Олігонуклеотидна сполука" в таблиці представляє специфічні конструкції мотиву послідовності. Заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі C LNA являють собою 5-метилцитозин, і 5-метилцитозин ДНК представлений "е", всі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

Таблиця 8: список стереовизначених варіантів

Батьківська олігонуклеотидна сполука показана з її мотивом послідовності і конструкцією. Мотив стереовизначення міжнуклеозидних зв'язків батьківської сполуки показаний під послідовністю і конструкцією і відображає повністю стереовипадковий фосфоротіоатний гепмер. Стереовизначені варіанти батьківського олігонуклеотиду перелічені по CMP ID NO і стереовизначеним мотивам під батьківською сполукою. Дана таблиця містить три батьківські сполуки CMP ID NO: 18_1, 18_347 і 18_12.

SEQ ID NO	Конструкція	CMP ID NO	Батьківська сполука/ Стереовизначення
18	3-10-3	18_1	TCaactttcacttCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXXH
CMP ID NO	Стереовизначений мотив	CMP ID NO	Стереовизначений мотив
18_32	RSSRXXXXXXXXXXH	18_365	SSSSSRSRXXXXXXXXH
18_33	XRSSRXXXXXXXXXXH	18_366	SSSSSRRRXXXXXXXXH
18_34	XXRSSRXXXXXXXXXXH	18_367	SSSRRRRRXXXXXXXXH
18_35	XXXRSSRXXXXXXXXXXH	18_368	SSRSSRRRRXXXXXXXXH
18_36	XXXXRSSRXXXXXXXXXXH	18_369	SSRRSSRRRRXXXXXXXXH
18_37	XXXXXRSSRXXXXXXXXH	18_370	SSRRSRRRRRXXXXXXXXH
18_38	XXXXXXRSSRXXXXXXH	18_371	SSRRSSSRXXXXXXXXH
18_39	XXXXXXXRSSRXXXXH	18_372	SSSRSRRRXXXXXXXXH
18_40	XXXXXXXXRSSRXXXH	18_373	SSSSRRRRXXXXXXXXH
18_41	XXXXXXXXXRSSRXXH	18_374	SSRSSRRRRXXXXXXXXH
18_42	XXXXXXXXXXRSSRXH	18_375	SSRSSSRRRXXXXXXXXH
18_43	XXXXXXXXXXXRSSRH	18_376	SSSRSSRRRRXXXXXXXXH
18_44	XXXXXXXXXSSSSRH	18_377	SSRRSRRRRRXXXXXXXXH
18_45	XXXXXXXXXRRRRRRH	18_378	RSSRRSSSSRRRRSSH
18_46	XXXXXXXXXSRRSRH	18_379	SRRRSSSSRRRRSSH
18_47	XXXXXXXXXSSSRSRH	18_380	SSRRSSSSRRRRSSH
18_48	XXXXXXXXXSSSRRSH	18_381	SSSSRSSSSRRRRSSH
18_49	XXXXXXXXXSRRSSSH	18_382	SSSRSSSSRRRRSSH
18_50	XXXXXXXXXRSRSRSH	18_383	SSRRRRSSSSRRRRSSH
18_51	XXXXXXXXXSSSSRSH	18_384	SSRRSRSSRRRRSSH
18_52	XXXXXXXXXSRRSSH	18_385	SSRRSSSRRRRRSSH
18_53	XXXXXXXXXRSSSSH	18_386	SSRRSSSRRRRRSSH
18_54	XXXXXXXXXRSSRRRH	18_387	SSRRSSSSSRRRSSH
18_55	XXXXXXXXXSRRRRSH	18_388	SSRRSSSSSRRRSSH
18_56	XXXXXXXXXSRRSRRH	18_389	SSRRSSSSRRSRSSH
18_57	XXXXXXXXXRRRSRRH	18_390	SSRRSSSSRRRRSSH
18_58	XXXXXXXXXRRSRRH	18_391	SSRRSSSSRRRRSRH
18_59	XXXXXXXXXSRRRSH	18_392	SSRRSSSSRRRRSRH
18_60	XXXXXXXXXSRRSSH	18_393	SRSSRSSSSRRRRSSH
18_61	XXXXXXXXXRRRRRSH	18_394	SSRSSRSSRRRRSSH
18_62	XXXXXXXXXRSSRRH	18_395	SSSRSSSRRRRRSSH
18_63	XXXXXXXXXRSRRRH	18_396	SSRRRSSRRRRRSSH
18_64	XXXXXXXXXSRRSSH	18_397	SSRRSSSRRRRSSH
18_65	XXXXXXXXXSRSRRH	18_398	SSRRSSSRSSRRSSH
18_66	XXXXXXXXXRSSSRH	18_399	SSRRSSSSSRSSSSH
18_67	XXXXXXXXXSSSSRH	18_400	SSRRSSSSRRSSSRH
18_68	XXXXXXXXXRSSSRH	18_401	SSRRSSSSRRRRSRH
18_69	XXXXXXXXXRSSRSH	18_402	RSSRRSSSSRRRRSRH
18_70	XXXXXXXXXRSSRRH	18_403	SRSSRSSSSRRRSSH
18_71	XXXXXXXXXSRRRRH	18_404	SSRSSRSSRRSSSSH
18_72	XXXXXXXXXRRSRSSH	18_405	SSSRSSSRSSRRSSH
18_73	XXXXXXXXXRSSSRH	18_406	SSRRSSSRSSRRSSH
18_74	XXXXXXXXXRSSRRH	18_407	RSSRRRSSRRRRSRH
18_75	XXXXXXXXXSRRSRH	18_408	SSSRSSRRRRPXXXH
18_76	XXXXXXXXXRSSRRH	18_409	SSSSSSRRRRPXXXH
18_77	XXXXXXXXXSRRRRH	18_410	SSSRSSRRSRPXXXH
18_78	XXXXXXXXXRSSSRH	18_411	SSSRSSRRRRPXXXH
18_79	XXXXXXXXXSRRSRH	18_412	SSSSSSRRSSRPXXH
18_80	XXXXXXXXXRSSRRH	18_413	SSSSSSRRSRPXXXH
18_81	XXXXXXXXXSRRSRH	18_414	SSSSSSRRSSRPXXH
18_82	XXXXXXXXXSRRSRH	18_415	SSSRSSRRSSRPXXH
18_83	XXXXXXXXXRSSRRH	18_416	SSRRSRRRRXPXXH
18_84	XXXXXXXXXSRRSSH	18_417	SSSRSRRRRXPXXH

18_85	XXXXXXXXXXSSRSSRH	18_418	SSRSSRRRRXXRXXXH
18_86	XXXXXXXXXXRSSSSH	18_419	SSRRSSRRRRXXRXXXH
18_87	XXXXXXXXXXSRSSRH	18_420	SSRRSSRRRRXXRXXXH
18_88	XXXXXXXXXXSSSSSH	18_421	SSSSSSRRXXRXXXH
18_89	XXXXXXXXXXRSRSSH	18_422	SSRSSSSRRXXRXXXH
18_90	XXXXXXXXXXRRRRSRH	18_423	SSSRSSSRXXRXXXH
18_91	XXXXXXXXXXSSRSRH	18_424	SSSSSSRRXXRXXXH
18_92	XXXXXXXXXXRRRSSH	18_425	SSSSSRSRXXRXXXH
18_93	XXXXXXXXXXRSRSSH	18_426	SSRSSSRSRXXRXXXH
18_94	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_427	SSSRSRSRXXRXXXH
18_95	XXXXXXXXXXRRRSRH	18_428	SSSRSSRRXXRXXXH
18_96	XXXXXXXXXXRRSSRH	18_429	SSRSSSRRRXXRXXXH
18_97	XXXXXXXXXXSRSSRRH	18_430	SSRRSSSRXXRXXXH
18_98	XXXXXXXXXXSRRSRRH	18_431	SSSSSRRRXXRXXXH
18_99	XXXXXXXXXXSRRSSH	18_432	SSSRSSSSSRSRSSH
18_100	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_433	XXXXRSSRXSSSRXXH
18_101	XXXXXXXXXXSSRSSH	18_434	XXXXRSSRXSSRPXXH
18_102	XXXXXXXXXXRSSSSH	18_435	XXXXRSSRXRSSPXXH
18_103	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_436	XXXXRSSRXSRSSXXH
18_104	XXXXXXXXXXRRRSSRH	18_437	XXXXRSSRXRRRRXXH
18_105	XXXXXXXXXXRRRSSH	18_438	XXXXRSSRXRRSPXXH
18_106	XXXXXXXXXXSRRSRH	18_439	XXXXRSSRXSRRPXXH
18_107	XXXXXXXXXXSSRRRH	18_440	XXXXRSSRXRRSSXXH
18_108	XXXXXXXXXXSSRSSH	18_441	XXXXRSSRXRSRPXXH
18_109	XXXXXXXXXXRRRSSH	18_442	XXXXRSSRXRSSSXXH
18_110	XXXXXXXXXXRPSSRH	18_443	XXXXRSSRXRRRSXXH
18_111	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_444	XXXXRSSRXRSRSXXH
18_112	XXXXXXXXXXRPSRRH	18_445	XXXXRSSRXSRRSXXH
18_113	XXXXXXXXXXSSSSRH	18_446	XXXXRSSRXSSSSXXH
18_114	XXXXXXXXXXRRRRRH	18_447	XXXXRSSRXSRSPXXH
18_115	XXXXXXXXXXSPSSH	18_448	XXXXRSSRXSSRSXXH
18_116	XXXXXXXXXXSSRSRH	18_449	SSSRSSSSRRSSSSH
18_117	XXXXXXXXXXRSSRH	18_450	RSSRRSSSSRRRRSSH
18_118	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_451	SRSSRRSSSSRRRRSSH
18_119	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_452	SSRRSSSSRRRRSSH
18_120	XXXXXXXXXXSRRRSRH	18_453	SSSSRSSSSRRRRSSH
18_121	XXXXXXXXXXSSSRH	18_454	SSSRSSSSRRRRSSH
18_122	XXXXXXXXXXRSRSSH	18_455	SSSRSSSSRRRRSSH
18_123	XXXXXXXXXXSSSSH	18_456	SSSRSSSSRRRRSSH
18_124	XXXXXXXXXXSRRSSH	18_457	SSSRSSSSRRRRSSH
18_125	XXXXXXXXXXRSRRSH	18_458	SSSRSSSSRRRSRSSH
18_126	XXXXXXXXXXSSRRSH	18_459	SSSRSSSSRRRSRSSH
18_127	XXXXXXXXXXRRRSRH	18_460	SSSRSSSSRRRRSSH
18_128	XXXXXXXXXXSRRRRH	18_461	SSSRSSSSRRRRRRSH
18_129	XXXXXXXXXXRRRSRH	18_462	SSSRSSSSRRRRRRSRH
18_130	XXXXXXXXXXRRSSH	18_463	SSSRSSSSRRRRSSRH
18_131	XXXXXXXXXXRSSSSH	18_464	SSSRSSSSRRRSRRSH
18_132	XXXXXXXXXXRSSRRH	18_465	XXXXRSSRXRRSRSH
18_133	XXXXXXXXXXSRRSRH	18_466	XXXXRSSRXRSSRH
18_134	XXXXXXXXXXSSRRRH	18_467	SSXXSXXRXXRXXXH
18_135	XXXXXXXXXXSRSSRH	18_468	SSXXSXXRXXXXXXXXH
18_136	XXXXXXXXXXRRRRSH	18_469	SSXSSSSRXXRXXXH
18_137	XXXXXXXXXXRSRSRH	18_470	SXXSXXXXXXXXXXH
18_138	XXXXXXXXXXSSRRH	18_497	RRRSSSRSSSRSRRH
18_139	XXXXXXXXXXSRRSRH	18_498	SSSRSSSRSSSRSSH
18_140	SSRRRRSSSSSRSSRH	18_499	SRRSSSRSSRRRRRH

18_141	SSSSRRRRRRSRRSH	18_500	SRRRSSRRSSRSSSH
18_142	SRSSRSSRRRSRRH	18_501	SRRRSSRSSRSRSSH
18_143	SRRSSSSRRSRRRRH	18_502	RRRSSRSRSSSRRRH
18_144	SSRRRSRSRSSRRH	18_503	SRRRSSRRRRRSSSH
18_145	SSSRRRRSRRRSSRH	18_504	RRSSRSRSRSSRRSH
18_146	RRSRSSRRSSSRRSH	18_505	RRSRRSRSRSSRRRH
18_147	RSSRRRSSRSRSSH	18_506	RSSRRSSRSRRSRH
18_148	SSSSRRRSRSSRRSH	18_507	SRRRSRSSSSSRRRH
18_149	SSSRSSSSSSSRRRH	18_508	RRSSRSRRRSRRRRH
18_150	SSSSRSSSSSSSSSH	18_509	RRRRSRRRRRSSSRSH
18_151	RRSRRRRRSSSSSSSH	18_510	SSRRRSRRRSSRRRH
18_152	RRRRRSRSSRRRSSH	18_511	SSRRRSRRRSSRRRH
18_153	RRRRRSRRRSRRSH	18_512	RRRRRSSRSRSSSH
18_154	SSRRRSRSRSRRSH	18_513	SRSRSSRRRSSSSSH
18_155	RSSSSRSRRRSSSH	18_514	RSRSRSRRRSRRRH
18_156	RRRSSSSRSRSRRH	18_515	SSRRRSRSSSSRRH
18_157	RSSRSRSRRRSRRH	18_516	RSRRRSRSSSRSSH
18_158	RRSRSSSRRRRRRH	18_517	RRSSRSRRRSRRSRH
18_159	RRSSSSRSRSRRSRH	18_518	SRSRSSSSSSSSSSH
18_160	RSSRSRSRSRSRRH	18_519	RSSSSRSRSRSSRH
18_161	SRRRSSSSRSRSRH	18_520	SRSSSSRSRSSSRH
18_162	SRSSRRSRRRRSRH	18_521	RRSRRSRRRSRRSSH
18_163	RSSRRRSRRRSRRH	18_522	SRRRSRSRSRRRRH
18_164	SSRRSSRSRRRRSH	18_523	SRRRRSSSRRSSRH
18_165	RSPSSRRSRRRSSRH	18_524	RSSRRRRRSSSRRH
18_166	RRRSRRRSRRSRH	18_525	RRSSRRRSRSSRRH
18_167	SRRRSSRSRSRRRH	18_526	SSSSRSRRRSRRSH
18_168	SRSSRSSSSRSSSH	18_527	RRRSRRSSSSSRSSH
18_169	SSRRRSRSSSSRSSH	18_528	SRRRSRRRRRSSRRH
18_170	SSRRRRRSRRRSSH	18_529	RSRSSRRRRRSSRH
18_171	SSSRSSRSRRRRSH	18_530	RRRSRSRRRSRSSH
18_172	RSSSSSSRSRRRRH	18_531	RRSSRSSSSSRRRH
18_173	SSRSRSSRSRRRRH	18_532	RRRSSSSRSRSSRH
18_174	SRSRSSRRRSRRSH	18_533	RRSSSSRRSSRRRH
18_175	RRRRRRRSRRRSSH	18_534	RSSRSRRRSRSSRH
18_176	SSRSRRRRRSRRSH	18_535	SSSSRSSSRRSRH
18_177	RRSRRRRRSRRRH	18_536	RRSSRRSSRSRRRH
18_178	SSSSRRRRRRRRSRH	18_537	RRRSRRRRRSSRSSH
18_179	SRRRSSRRRSRRSH	18_538	SSSRSSRSRRRSSH
18_180	SSSRRRRRSRRSRH	18_539	RSRRRRRRRSSRRH
18_181	RRSRSSSSRRRRRH	18_540	SSRSRSSSRSRRH
18_182	SSRRRSRRRRSSSH	18_541	SSSRRSSSRRRRRH
18_183	SSRSRRRRRSSRRH	18_542	SSRRSSSSRSRRSSH
18_184	RRRSRRRSRRSRRH	18_543	SSSRRRSRRRSRRH
18_185	RSRSSRSRSRRSRH	18_544	SRSSSSRSRRSRH
18_186	SSSRRRRRSRRRRH	18_545	SRSSSSSRRSRRRH
18_187	RSSRRSRRRRSRRH	18_546	SRRSSSRRRRRRSRH
18_188	SSSRSSRSRSRSSH	18_547	RSRSRRRSSSRRRH
18_189	RSRSSSRRSRRSSH	18_548	RRSRSSSSSSSRRH
18_190	SSSRSSRSRRRSSH	18_549	RSSRRRSRRSSSSH
18_191	RSSRSSSRRSSSRH	18_550	RSSRRSRRRSRRSH
18_192	RSSRRSRRSRRRH	18_551	RRSSRSRRRRRRRH
18_193	RSSRRSRRSRRRH	18_552	SRSSSRRRRRSSRH
18_194	RRSSRRSRRRRSSH	18_553	RSSRRRRRSRRRRH
18_195	RRRRRSRRRSRRH	18_554	RSRSSSRRSSSSRH
18_196	SSSSRSRRRSRRRH	18_555	RRRRSRRRRSRRRH

18_197	RSRRRRRRRRSSRSRH	18_556	SSRSSRRSSSSRSRSH
18_198	RSRRSSSSRSRSSH	18_557	SRRSSSSRRRSSH
18_199	SSRRSRSSRRSSSRH	18_558	SRRSSSSRRSRSSH
18_200	RRRRSSSRSRSSH	18_559	SSRRSSSRSSSRSSH
18_201	RSRRRRRRSRSSH	18_560	RSSRRRRSRSSSRSH
18_202	SRRSRRRRSRSSSSH	18_561	RSSRRRRSRSSSRSH
18_203	SRRSRRSSSRSSSSH	18_562	RRRRRRSRSSSRSH
18_204	SSSRRRRRSRSSH	18_563	SSSRSSSSRRSSSRH
18_205	SSRSRSRSSSRSRH	18_564	SRRSRSSSSSRSSH
18_206	SSSRSRRRSRSSH	18_565	SSSSSRSRSSSRSH
18_207	SRSSRRSSSSSRRH	18_566	SSRSSRRSSSSSRH
18_208	RRSSRSSSSSRSSH	18_567	SSRSRRRRSRSSH
18_209	SRSSRRSSSRSSH	18_568	SRRSSRSRSSH
18_210	RSRRSSSRSSH	18_569	SRSSRSRSSH
18_211	RSSSRSSSRSSH	18_570	SRSSRRSRSSSSH
18_212	SSSSSSSRSSH	18_571	SRRSRSSSSSRSSH
18_213	RRSSSSSSSRSSH	18_572	RSSRSRSSH
18_214	SSSRSSSSSRSSH	18_573	SSSRRRRRSSSSH
18_215	SSSRRRRRSSSRH	18_574	RRSSRRSSSSSSSSH
18_216	RSRSRRSSSRSSH	18_575	SRSSRRRRSSSRH
18_217	SSSRRRSRSSH	18_576	SSSRSRSSH
18_218	RSSRRSRSSH	18_577	RSSRRSRSSH
18_219	RRSSSSRRSRSSH	18_578	RRSRSRSSH
18_220	RXXXXXXXXXXXXXH	18_579	SRSSRRSSSSSRH
18_221	SXXXXXXXXXXXXXH	18_580	RRSRSSSSSSSRH
18_222	XRXXXXXXXXXXXXXH	18_581	RRSRSRSSH
18_223	XSXXXXXXXXXXXXXH	18_582	SSRRSRSSH
18_224	XXPXXXXXXXXXXXXXH	18_583	RRSSSSRRSRSSH
18_225	XXSXXXXXXXXXXXXXH	18_584	SRSSRSRSSH
18_226	XXXPXXXXXXXXXXXXXH	18_585	RSSSSSRSSH
18_227	XXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_586	SRRSSSSRRSSH
18_228	XXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_587	RRSRSRSSH
18_229	XXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_588	SSSRSSSRSSH
18_230	XXXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_589	RRSRRRSRSSH
18_231	XXXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_590	RRSSSRSSH
18_232	XXXXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_591	RRSRSSH
18_233	XXXXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_592	RRSSSSSRSSH
18_234	XXXXXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_593	RRRRSSSRSSH
18_235	XXXXXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_594	SRRSSSRSSH
18_236	XXXXXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_595	SRRSRSSH
18_237	XXXXXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_596	SSSSRRSSH
18_238	XXXXXXXRXXXXXXXXXXXXXH	18_597	RRSRSSH
18_239	XXXXXXXSXXXXXXXXXXXXXH	18_598	RSRSSH
18_240	XXXXXXXRXXXXXH	18_599	SSSRSSH
18_241	XXXXXXXSXXXXXH	18_600	RRRRSSH
18_242	XXXXXXXPXXXXXH	18_601	SSSRSSH
18_243	XXXXXXXSXXXXXH	18_602	RRSRSSH
18_244	XXXXXXXPXXXXXH	18_603	SRSSSRSSH
18_245	XXXXXXXSXXXXXH	18_604	SSSRSSH
18_246	XXXXXXXPXXXXXH	18_605	SSSRSSH
18_247	XXXXXXXSXXXXXH	18_606	SRRSRSSH
18_248	XXXXXXXPXXXXRH	18_607	SRRSRSSH
18_249	XXXXXXXPXXXXSH	18_608	SRRSRSSH
18_362	SSSSSRXXXXXH	18_609	RRSSSRSSH
18_363	SSRSSSRXXXXXH	18_610	RRSSSRSSH
18_364	SSSRSSSRXXXXXH		

SEQ ID NO	Конструкція	CMP ID NO	Спол. Батьківського олігонуклеотиду/стереовизначення
18	1-1-2-8-4	18_347	TcAActttcactTCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	Стереовизначений мотив	CMP ID NO	Стереовизначений мотив
18_471	SSSRSSSRSSSRSSH	18_478	SSSRSSSRSSSRSSH
18_472	XXXXRSSRXXXXXXH	18_479	SRRSRSSSRSSSRSSH
18_473	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_480	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_474	XXXXXXXXXXRRSSRRSH	18_481	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_475	SSSRSSSRSSSRSSH	18_482	RRSSSRSSSRSSSRSSH
18_476	RRSSSRSSSRSSSSH	18_483	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_477	RRSSSRSSSRSSSSH		

SEQ ID NO	Конструкція	CMP ID NO	Батьківська олігонуклеотидна спол./стереовизначення
18	3-9-4	18_12	TCAactttcactTCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	Стереовизначений мотив	CMP ID NO	Стереовизначений мотив
18_484	SSSRSSSRSSSRSSH	18_491	SSSRSSSRSSSRSSH
18_485	XXXXRSSRXXXXXXH	18_492	SRRSRSSSRSSSRSSH
18_486	XXXXXXXXXXRSSSRH	18_493	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_487	XXXXXXXXXXRRSSRRSH	18_494	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_488	RRSSSRSSSRSSSSH	18_495	RRSSSRSSSRSSSRSSH
18_489	RRSSSRSSSRSSSSH	18_496	SRRSSSRSSSRSSSSH
18_490	SSSRSSSRSSSRSSH		

5 В зв'язку з CMP батьківського олігонуклеотиду: заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі С LNA являють собою 5-метилцитозин, всі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіатні міжнуклеозидні зв'язки.

10 В зв'язку із стереовизначенням/стереовизначеними мотивами: Х являє собою стереовипадковий фосфоротіатний міжнуклеозидний зв'язок, R являє собою одну стереоізомерну форму, і S являє собою іншу стереоізомерну форму, як визначено в описі, Н являє собою атом водню на 3'-кінці олігонуклеотиду. Перша буква (Х, R або S) в стереовизначеному мотиві відповідає міжнуклеозидному зв'язку між нуклеозидом 1 і 2 з 5'-кінця олігонуклеотиду.

15 Таблиця 9: послідовності олігонуклеотидних мотивів і антисмислові сполуки з 5'-са біорозщеплювальним лінкером

SEQ ID NO	мотив послідовності	олігонуклеотидна сполука з C6-алкіл са біорозщеплювальним лінкером	CMP ID NO
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG	20_1
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAActttcactTCAG	20_2
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAActttcactTCAG	20_3
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAActttcacTtCAG	20_4
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAACtttcactTCAG	20_5
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAACtttcacttcAG	20_6
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAActttcacttcAG	20_7
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG	20_8
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcactTcAG	20_9
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcacttcAG	20_10
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcacttcAG	20_11
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcactTCAG	20_23
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcactTCAG	20_24
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcactTCAG	20_25
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcactTCAG	20_26
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACTttcacttcAG	20_27

20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 _o C _o a _o TcAactttcactTCAG	20_28
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 _o C _o a _o TcAActttcactTCAG	20_29
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 _o C _o a _o TCAactttcactTcAG	20_37
20	CATCAACTTTCACTTCAG	C6 _o C _o a _o TcaAactttcactCAG	20_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactCaGT	21_1
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAactttcactTcAGT	21_3
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAActttcactCaGT	21_4
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactcAGT	21_5
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcaactttcacTtCAGT	21_6
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcacTtCaGT	21_7
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAactttcactTCAGT	21_8
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAActttcactTCAGT	21_9
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactTcAGT	21_10
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactTCaGT	21_11
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAActttcactTCaGT	21_12
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcaactttcactTcAGT	21_13
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactCAGT	21_14
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcaactttcactCAGT	21_15
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAActttcactCAGT	21_16
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAactttcactCAGT	21_17
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactCaGT	21_18
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactcAGT	21_19
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcaactttcactTCAGT	21_37
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAactttcactTCaGT	21_38
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TCAactttcactTcaGT	21_39
21	CATCAACTTTCACTTCAGT	C6 _o C _o a _o TcAactttcactCAGT	21_40

5 С6 являє собою аміноалкільну групу з 6 вуглецями, заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі 3 LNA являють собою 5-метилцитозин, підрядковий символ o представляє фосфодієфірний міжнуклеозидний зв'язок, і, якщо не зазначено інше, другі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

Таблиця 10: антисмислові олігонуклеотидні сполуки, кон'юговані з GalINac

SEQ ID NO	CMP ID NO	кон'югат антисмислового олігонуклеотиду	Відповідний CMP ID голої сполуки
20	20_12	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactCAG	18_1
20	20_13	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactTCAG	10_10
20	20_14	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactCAG	18_19
20	20_15	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcacTtCAG	18_5
20	20_16	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactCAG	18_18
20	20_17	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcacttcAG	18_23
20	20_18	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcacttcAG	18_24
20	20_19	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactTCAG	18_12
20	20_20	GN2-C6 _o C _o a _o TcAActttcactTcAG	18_15
20	20_21	GN2-C6 _o C _o a _o TcAActttcacttcAG	18_30
20	20_22	GN2-C6 _o C _o a _o TcAActttcacttcAG	18_27
20	20_30	GN2-C6 _o C _o a _o TcAactttcactCAG	18_357
20	20_31	GN2-C6 _o C _o a _o TcAactttcactTCAG	18_14
20	20_32	GN2-C6 _o C _o a _o TcAaCtttcactCAG	18_20
20	20_33	GN2-C6 _o C _o a _o TcAaCtttcactCAG	18_21
20	20_34	GN2-C6 _o C _o a _o TcAaCtttcacttcAG	18_25
20	20_35	GN2-C6 _o C _o a _o TcAactttcactTCAG	18_346
20	20_36	GN2-C6 _o C _o a _o TcAAactttcactTCAG	18_347
20	20_39	GN2-C6 _o C _o a _o TCAactttcactTcAG	18_350
20	20_40	GN2-C6 _o C _o a _o TcaAactttcactCAG	18_358

21	21_2	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacttCaGT	17_10
21	21_20	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAactttcactTcAGT	17_7
21	21_21	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAAactttcacttCaGT	17_13
21	21_22	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacttcAGT	17_14
21	21_23	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcacTtCAGT	17_51
21	21_24	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacTtCaGT	17_57
21	21_25	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcactTCAGT	17_86
21	21_26	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAAactttcactTCAGT	17_90
21	21_27	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcactTCaGT	17_96
21	21_28	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcactTCaGT	17_99
21	21_29	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAAactttcactTCaGT	17_103
21	21_30	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcactTcAGT	17_111
21	21_31	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacttCAGT	17_129
21	21_32	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcacttCAGT	17_135
21	21_33	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAAactttcacttCAGT	17_137
21	21_34	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TcAactttcacttCAGT	17_139
21	21_35	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacttCaGT	17_144
21	21_36	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcacttcAGT	17_157
21	21_41	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcactTCAGT	17_89
21	21_42	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcactTCaGT	17_100
21	21_43	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCAactttcactTcaGT	17_119
21	21_44	GN2-C6 ₀ C ₆ a ₀ TCaactttcacttCAGT	17_132

GN2 представляє тривалентний GalNAc кластер, показаний на Фіг. 2, C6 являє собою аміноалкільну групу з 6 вуглець, заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі 3 LNA являють собою 5-метилцитозин, підрядковий символ o являє собою фосфодієфірний міжнуклеозидний зв'язок, і, якщо не вказано інше, міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки. Хімічні малюнки, що представляють деякі з молекул, показані на Фіг. 4-17.

Мишачі моделі AAV/HBV

У мишачій моделі AAV/HBV мишей інфікують рекомбінантним аденосателітним вірусом (AAV), який несе геном HBV (AAV/HBV), що підтримує стабільну віремію і антигенімію протягом більше, ніж 30 тижнів (Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71–78).

Самців мишей C57BL/6 (у віці 4-6 тижнів), що не містять специфічних патогенів, отримують у SLAC (Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences) і утримують у віварії в індивідуально вентильованих клітках. Слідують інструкціям з догляду за тваринами і застосування тварин, як зазначено WuXi IACUC (Інституційний комітет з догляду за тваринами і застосування тварин, WUXI IACUC, номер протоколу R20131126-Mouse). Мишам давали акліматизуватися до нових умов протягом 3 діб, і групували їх згідно зі схемою експерименту.

Рекомбінантний AAV-HBV розводять в PBS (фосфатно-сольовий буферний розчин), 200 мкл на ін'єкцію. Даний рекомбінантний вірус несе 1,3 копії генома HBV (геном D, серотип ауw).

В добу 0 всім мишам ін'єктують через хвостову вену 200 мкл AAV/HBV (1×10^{11} генома вектора). На добу 23 до дози (23 добу після ін'єкції AAV-HBV) тварин розподіляли в групи на основі сироваткових рівнів маркерів HBV і маси тіла. Кожну групу (аж до 5/клітину) утримували в полікарбонатних клітках з підстилкою із стрижнів кукурудзяних качанів. Розподіляли низькі, середні і високі значення титру HBV, забезпечуючи те, що середні значення для групи були аналогічними серед груп. Групи тварин можна обробляти олігонуклеотидами, які можуть бути некон'югованими або кон'югованими з GalNAc. Всі відбори сироватки (0,1 мл крові/миша) здійснювали за допомогою ретроорбітального відбору крові після анестезії тварин інгаляцій ізофлурану.

Линії клітин HeLa

Линію клітин HeLa отримували в Європейській колекції аутентичних клітинних культур (ECACC, #93021013) та підтримували, як рекомендовано постачальником, в зволоженому інкубаторі при 37 °C з 5 % CO₂. Для аналізів 2500 клітин/лунку висівали в 96-багатолунковий планшет в мінімальне живильне середовище Ігла (Sigma, M2279) з 10 % фетальної телячої сироватки (FBS), 2 мМ глутаміном AQ, 1 % NEAA, 25 мкг/мл гентаміцину.

Культура диференційованих клітин НераRG (без інфекції HBV)

Клітини HepaRG (Biopredics International, Rennes, Франція, Кат. № HPR101) культивували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂ в повному ростовому середовищі HepaRG, що складається з середовища Уільяма E (Sigma W4128), добавки в ростове середовище (Biopredics, Кат. №ADD710) і 1 % (об./об.) GlutaMAX-I (Gibco #32551) протягом 2 тижнів.

Для ініціації диференціації клітини вирощували в повному ростовому середовищі HepaRG протягом 2 тижнів, поки вони не ставали повністю конфлюентними. Половину цього середовища замінювали на середовище для диференціації HepaRG, що складається з середовища Уільяма E (Sigma W4128), добавки в ростове середовище (Biopredics, Кат. №ADD710) і 1 % (об./об.) GlutaMAX-I (Gibco #32551), кінцева концентрація DMSO становила 0,9 % (об./об.). Через 3 доби середовище повністю замінювали повним середовищем для диференціації (кінцева концентрація DMSO 1,8 % (об./об.)), в якій клітини підтримували протягом приблизно 2 тижнів з оновленням середовища для диференціації кожні 7 діб. Диференційовані клітини HepaRG (dHepaRG) демонстрували гепатоцитоподібні острівці клітин, оточені моношаром біліарно-подібних клітин. До обробки сполукою клітини dHepaRG висівали в 96-лункові планшети, покриті колагеном I (Corning BioCoat REF354407), в кількості 80000 клітин на лунку в 100 мкл повного середовища для диференціації. Клітинам давали відновлювати їх диференційований фенотип в 96-лункових планшетах протягом приблизно 1 тижня після посіву на чашки до обробки олігонуклеотидом. РНК виділяли через 6 діб після обробки.

Клітини dHepaRG, інфіковані HBV

Клітини HepaRG (Biopredics International, Rennes, Франція, Кат. № HPR101) культивували при 37°C у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂ в повному ростовому середовищі HepaRG, що складається з середовища Уільяма E (GIBCO), добавки в ростове середовище (Biopredics, Кат. №ADD710) і 1 % (об./об.) GlutaMAX-I (Gibco #32551) і 1× пеніциліну/стрептоміцину (Gibco, №15140) протягом 2 тижнів.

Для ініціації диференціації додавали в ростове середовище на конфлюентні клітини 0,9 % (об./об.) DMSO (Sigma-Aldrich, D2650). Через один тиждень середовище замінювали повним середовищем для диференціації (ростове середовище HepaRG, доповнено 1,8 % (об./об.) DMSO), в якій клітини підтримували протягом приблизно 4 тижнів з оновленням середовища для диференціації кожні 7 діб. Диференційовані клітини HepaRG (dHepaRG) демонстрували гепатоцитоподібні острівці клітин, оточені моношаром біліарно-подібних клітин.

До інфекції HBV і обробки сполукою клітини dHepaRG висівали в 96-лункові планшети, покриті колагеном I (Gibco, кат. № A11428-03), в кількості 60000 клітин на лунку в 100 мкл повного середовища для диференціації. Клітинам давали відновлювати їх диференційований фенотип в 96-лункових планшетах протягом приблизно 1 тижня після посіву на чашки до інфекції HBV.

Клітини dHepaRG інфікували частинами HBV при MOI (множинність зараження) 30. Частинки HBV продукувались з клітин HepG2.2.15, які продукують HBV (Sells et al 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 1005-1009). Умови культивування, диференціація і інфікування HBV dHepaRG були описані раніше (Hantz 2009, J. Gen. Virol. 2009, 90: 127-135). Якщо коротко, додавали повне середовище для диференціації (120 мкл/лунку) (ростове середовище HepaRG, що складається з середовища Уільяма E (GIBCO), добавки в ростове середовище (Biopredics, Кат. № ADD711C) і 1 % (об./об.) GlutaMAX-I (Gibco # 32551) і 1× пеніциліну/стрептоміцину (Gibco, #15140), доповнене 1,8 % (об./об.) DMSO), що містить 4 % PEG-8000 (поліетіленгліколь-8000) і матковий розчин вірусу (від 20 до 30 GE/клітину). Через одну добу після інфікування клітини чотири рази промивали фосфатно-сольовим буферним розчином, і замінювали середовище (повне середовище для диференціації) на добу 4 і добу 7 протягом експерименту.

ASGPR-dHepaRG, інфіковані HBV

3 лінії клітин HepaRG (Biopredics International, Rennes, Франція, кат. № HRP101) отримували лінію клітин, стабільно надекспресуючу людський ASGPR1 і ASGPR2, з використанням лентивірусного способу. Проліферуючі клітини HepaRG трансдукували при MOI 300 лентивірусом, продукуваним на вимогу Sirion biotech (CLV-CMV-ASGPR1-T2a_ASGPR2-IRES-Puro), що кодує людський ASGPR1 і 2 під контролем промотора CMV (цитомегаловірус) і гена стійкості до пуроміцину. Трансдуковані клітини відбирали протягом 11 діб з використанням 1 мкг/мл пуроміцину і потім підтримували при тій же самій концентрації антибіотика для забезпечення стабільної експресії трансгенів. Надекспресію ASGPR1/2 підтверджували і на рівні мРНК за допомогою кПЛР-ОТ (кількісна полімеразна ланцюгова реакція, сполучена із оборотною транскрипцією (ASGPR1: в 8560 разів у порівнянні з нетрансдукованими, ASGPR2: в 2389 разів у порівнянні з нетрансдукованими), і на рівні білка за допомогою аналізу проточної цитометрії. Диференційовані клітини називаються клітинами ASGPR-dHepaRG.

Клітини ASGPR-dHepaRG диференціювалися з використанням 1,8 % DMSO протягом щонайменше 2 тижнів до інфекції. Інфекцію HBV здійснювали так само, як і для клітин dHepaRG, описаних вище.

Первинні мишачі гепатоцити (PMH)

5 Первинні мишачі гепатоцити виділяли з печінки мишей C57BL/6J, анестезованих пентобарбіталом, після протоколу 2-етапної перфузії згідно літературі (Berry and Friend, 1969, J. Cell Biol; Paterna et al., 1998, Toxicol.Appl. Pharmacol.). Перша стадія була 5 хв з використанням HBSS плюс 15 mM HEPES плюс 0,4 mM EGTA, з подальшими 12 хв HBSS плюс 20 mM NaHCO₃ плюс 0,04 % BSA (Sigma #A7979) плюс 4mM CaCl₂ (Sigma #21115) плюс 0,2 мг/мл колагенази типу 2 (Worthington #4176). Гепатоцити захоплювали в 5 мл холодного середовища Уільямса E (WME) (Sigma #W1878, доповненого 1× пеніциліном/стрептоміцином/глутаміном, 10 % (об./об.) FBS (ATCC #30-2030)) на льоду.

15 Неочищену суспензію клітин фільтрували через 70 мкм клітинне сито з подальшим 40 мкм клітинним ситом (Falcon #352350 і #352340), доповнювали до 25 мл WME і центрифугували при кімнатній температурі протягом 5 хв при 50 g для осадження гепатоцитів. Супернатант видаляли, і гепатоцити ресуспендували в 25 мл WME. Після додавання 25 мл 90 %-ого розчину перколу (Sigma #P4937; рН дорівнює 8,5-9,5) і центрифугування протягом 10 хв при 25°, 50 g, видаляли супернатант і плаваючі клітини. Для видалення залишеного перколу осад знову ресуспендували в 50 мл середовища WME, центрифугували 3 хв, 25°C при 50 g, і відкидали супернатант. Клітинний осад ресуспендували в 20 мл WME, визначали число і життєздатність клітин (Invitrogen, Cellcount) і розводили до 250000 клітин/мл. 25000 клітин/лунку висівали на 96-лункові планшети, покриті колагеном (колаген I від PD Biocoat #356407), та інкубували при 37 °C, 5 % CO₂. Через 3-4 г клітини промивали WME для видалення неприкріплених клітин, і середовище замінювали. Через 24 годин після посіву додавали олігонуклеотиди в бажаній концентрації, і клітини інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 72 годин. Після виділення РНК (Qiagen, RNeasy 96) слідувала одноетапна кПЛР-ОТ (Quanta Bioscience, qScript XLT ToughMix для 1-етапної кПЛР-ОТ) з використанням аналізів TaqMan для генів-мішеней (PAPD5:Mm01244121_m1 FAM-MGB, PAPD7: Mm01349513_m1 FAM-MGB) і гена домашнього хазяйства (GusB Mm_01197698_m1, VIC-MGB) згідно протоколів виробника.

30 Аналіз природної інфекції первинних людських гепатоцитів (PHH)

Первинні людські гепатоцити (PHH), виділені способом перфузії з колагеназою з химерних мишей uPA/SCID з гуманізованою печінкою, отримували у PhoenixBio (Хіросіма, Японія). Клітини висаджували на 96-лункові планшети, покриті колагеном типу I, в концентрації 7×10^4 клітин на лунку, в культуральні середовища, надані Phoenix Bio (див. Ishida et al 2015 Am J Pathol. Vol 185, стор. 1275-1285 відносно додаткових подробиць). Генотип D HBV отримували з супернатанта культури клітин HepG2.2.15 і концентрували з використанням осадження з PEG. PHH інфікували в середовищі для PHH, що містить 4 % PEG 8000, при MOI 10 протягом 20 г при 37 °C перед промивкою клітин PBS 4 рази. Через 1 добу після інфекції до клітин доставляли олігонуклеотид в кінцевому об'ємі 125 мкл середовища для PHH. Клітини повторно обробляли на добу 4 і 7 після інфекції. В добу 11 після інфекції відбирали супернатант і клітини. Рівні HBsAg і HBeAg в супернатантах оцінювали з використанням аналізу CLIA ELISA (див. Розділ Матеріали і методи; вимірювання антигену HBV). мРНК виділяли з клітин з використанням робота MagNA Pure і набору 96 для великого об'єму клітинної РНК MagNA Pure (Roche, #05467535001) згідно з протоколом виробника. Відносні рівні експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 аналізували з використанням ПЛР в реальному часі, як описано в розділі Матеріали і методи.

45 Вимірювання антигенів HBV

Для оцінки впливу на експресію і секрецію антигенів HBV супернатанти відбирали на добу 11. Параметри розмноження HBV - рівні HBsAg і HBeAg - вимірювали з використанням наборів для CLIA ELISA (Autobio Diagnostic #CL0310-2, #CL0312-2), згідно з протоколом виробника. Якщо коротко, 25 мкл супернатанту на лунку переносили в відповідний планшет для мікротитрування, покритий антитілом, і додавали 25 мкл реактиву на основі кон'югата ферменту. Планшет інкубували протягом 60 хв на шейкері при кімнатній температурі перед промиванням лунок п'ять разів промиванням буфером з використанням автоматичного промивача. У кожен лунку додавали 25 мкл субстрату А і В. Планшети інкубували на шейкері протягом 10 хв при кімнатній температурі перед виміром люмінесценції з використанням рідера люмінесценції Envision (Perkin Elmer).

ПЛР в реальному часі внутрішньоклітинної мРНК HBV з клітин, інфікованих HBV

60 мРНК HBV кількісно вимірювали в технічних подвійних повторностях за допомогою кПЛР з використанням QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems), одноетапного набору TaqMan RNA-to-CT (Applied Biosystems, #4392938), ендогенного контролю - людського ACTB (Applied

Biosystems, #4310881E). Реактиви Taqman використовували спільно з наступними наявними у продажу праймерами від ThermoFisher Scientific (HBV Pa03453406_s1, АСТВ 4310881E). Експресію мРНК аналізували з використанням способу порога порівняльного циклу 2- $\Delta\Delta C_t$ з нормуванням до контрольного гена АСТВ і до клітин, оброблених PBS.

5 ПЛР в реальному часі для експресії мРНК PAPD5 і PAPD7

кПЦР проводили на РНК, виділеної з оброблених клітин або зразків гомогенізованої тканини. Після денатурації дуплекса РНК/LNA (90 °C, 40 с) проводили ПЛР в реальному часі з використанням одноетапного протоколу (одноетапна кПЛР-ОТ qScript™ XLT ToughMix®, Low ROX™ від Quanta Bioscience, #95134-500) в дуплексній постановці із наступними аналізами з

10 праймерами TaqMan (ThermoFisher Scientific):

PAPD5 (Hs00223727_m1, FAM-MGB)

PAPD7 (Hs00173159_m1, FAM-MGB),

ген домашнього хазяйства GUSB (Hu_4326320E, VIC-MGB), дотримуючись рекомендацій постачальника.

15 Титр вірусних частинок кількісного вимірювання ДНК HBV

Виділення ДНК HBV проводиться з використанням набору для вірусів QIAamp UltraSens (Qiagen, #53704) згідно з протоколом виробника з наступними оптимізаціями. 30 мкл і 3 мкл зразка вірусу розводять в 1 мл PBS перед додаванням буфера АС. Стадія першого центрифугування проводиться протягом 45 хв на повній швидкості і при 4 °C. ДНК HBV кількісно вимірюється в подвійних повторностях за допомогою кПЛР з використанням QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems), майстер-міксу для експресії генів TaqMan (Applied Biosystems, #4369016) і преміксу праймерів 1:1:0,5, показаного в Таблиці 9 вище, і зонда, розведеного до 100 мкМ. кПЛР проводиться з використанням наступних установок: інкубація UDG (2 хв, 50 °C), активація фермента (10 хв, 95 °C) і кПЛР (40 циклів по 15 с, 95 °C для денатурації і 1 хв, 60 °C для відпалу та добудови). Розрахунок еквівалентів геномів ґрунтується на стандартній кривій, отриманій від розведення плазмиди з генотипом D HBV з відомими концентраціями.

25 Титр частинок HBV можна визначати з використанням праймера, специфічного відносно кора HBV (Integrated DNA Technologies) (Таблиця 11) в кПЛР на виділеній внутрішньоклітинній мРНК з оброблених клітин.

Титр частинок HBV можна визначати з використанням праймера, специфічного відносно кора HBV (Integrated DNA Technologies) (Таблиця 11) в кПЛР на виділеній внутрішньоклітинній мРНК з оброблених клітин.

30 Таблиця 11: зонди TaqMan, специфічні у відношенні кора HBV

	Назва	Барв-ник	Послідовність	SEQ ID NO
Праймер до кора HBV	Прямий (F3_HBVcore)		CTG TGC CTT GGG TGG CTT T	24
	Оборотний (R3_HBVcore)		AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA	25
	Зонд (P3_HBVcore)	FAM-MGB	AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G	26

ZEN являє собою внутрішній гасник.

Синтез олігонуклеотидів

35 Синтез олігонуклеотидів, в загальному, відомий в даній області. Нижче наводиться протокол, який можна застосовувати. Олігонуклеотиди за даним винаходом можливо були отримані способами, що злегка відрізняються в показниках використаних приладу, підкладки та концентрацій.

Олігонуклеотиди синтезуються на уридинових універсальних підкладках з використанням фосфорамідитного підходу на Oligomaker 48 в 1 мкмольному масштабі. В кінці синтезу олігонуклеотиди відщеплюються від твердої підкладки з використанням водного амонію протягом 5-16 годин при 60°C. Олігонуклеотиди очищають за допомогою ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) з оберненою фазою (ВЕРХ-ОФ) або за допомогою екстракції твердої фази і характеризують наслідки НВЕРХ (надвисокоєфективна рідинна хроматографія), а молекулярна маса додатково підтверджується за допомогою МС-Ері (мас-спектрометрія з електророзпилювальною іонізацією).

Подовження олігонуклеотиду:

Зв'язування β -ціаноетилфосфорамідитів (ДНК-А(Bz), ДНК-Г(ibu), ДНК-С(Bz), ДНК-Т, LNA-5-метил-С(Bz), LNA-А(Bz), LNA-Г(dmf) або LNA-Т) проводиться з використанням розчину 0,1 М амідиту, захищеного 5'-О-DMT, в ацетонітрилі і DCI (4,5-диціаноімідазол) в ацетонітрилі (0,25 М) в якості активатора. Для кінцевого циклу можна використовувати фосфорамідит з бажаними модифікаціями, наприклад, С6 лінкер для приєднання кон'югатної групи або кон'югатну групу, як таку. Тіолування для введення фосфоротіоатних зв'язків проводиться з використанням

ксантангідриду (0,01 М в ацетонітрилі/піридині 9:1). Фосфодіефірні зв'язки можуть вводитися з використанням 0,02 М йоду в THF (тетрагідрофуран)/піридині/воді 7:2:1. Іншими реагентами є реагенти, що типово використовуються для синтезу олігонуклеотидів.

5 Для кон'югування після твердофазного синтезу в останньому циклі твердофазного синтезу можна використовувати наявний у продажу C6 амінолінкер-фосфорамідит, і після зняття захисту і відщеплення від твердої підкладки виділяється амінозв'язаний олігонуклеотид зі знятим захистом. Кон'югати вводяться за допомогою активації функціональної групи з використанням стандартних способів синтезу.

Очищення за допомогою ВЕРХ-ОФ:

10 Неочищені сполуки очищають за допомогою препаративної ВЕРХ-ОФ на колонці Phenomenex Jupiter C18 10 мкм 150×10 мм. Як буфери використовують 0,1 М ацетат амонію, рН 8, при швидкості току 5 мл/хв. Відібрані фракції ліофілізують з отриманням очищеної сполуки, типово у вигляді білої твердої речовини.

Скорочення:

15 DCI: 4,5-диціаноімідазол

DCM: дихлорметан

DMF: диметилформамід

DMT: 4,4'-диметокситритил

THF: тетрагідрофуран

20 Bz: бензоїл

Ibu: ізобутирил

ВЕРХ-ОФ: високоефективна рідинна хроматографія з оберненою фазою.

Аналіз T_m :

25 Дуплекси олігонуклеотиду і РНК-мішені (зв'язаної фосфатом - PO) розводять до 3 мМ в 500 мл води, яка не містить РНКаз, і змішують з 500 мл 2× T_m -буфера (200 мМ NaCl, 0,2 мМ EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота), 20 мМ фосфат Na, рН 7,0). Даний розчин нагрівають до 95°C протягом 3 хв і потім дають здійснюватися відпалу при кімнатній температурі протягом 30 хв. Температури плавлення дуплексу (T_m) вимірюють на спектрофотометрі Lambda 40, що працює в ультрафіолетовій/видимій області, оснащеному програматором температури Пелет'єс РТР6, використовуючи програму PE Templab (Perkin Elmer). Температура підвищується від 20 °C до 95 °C і потім знижується до 25 °C, із записом поглинання при 260 нм. Для оцінки T_m дуплекса використовуються перша похідна і локальні максимуми як плавлення, так і відпалу.

30 Приклад 1: скринінг ефективності *in vitro* антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7 (біспецифічних), в клітинах HeLa

35 Скринінг олігонуклеотидів здійснювали з використанням 16-18-мірних гепмерів, націлених на SEQ ID NO: 17, 18 і 19. Аналіз ефективності здійснювали в експерименті *in vitro* в клітинах HeLa, експресуючих і PAPD5, і PAPD7.

40 Клітини HeLa культивували, як описано в розділі Матеріали і методи. Клітини інкубували протягом 24 годин до додавання олігонуклеотидів, розчинених в PBS. Кінцева концентрація олігонуклеотидів становила 5 і 25 мкМ, кінцевий об'єм культури становив 100 мкл/лунку. Клітини відбирали через 3 доби після додавання олігонуклеотидних сполук, і РНК екстрагували з використанням набору для очищення РНК PureLink Pro 96 (Ambion) згідно з інструкціями виробника. Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 аналізували за допомогою ПЛР в реальному часі, як описано в розділі Матеріали і методи.

45 Відносні рівні експресії мРНК PAPD5 і мРНК PAPD7 показані в Таблиці 12 в вигляді % відносно середнього контрольних зразків (клітини, оброблені PBS), тобто чим менше значення, чим більше інгібування.

50 Таблиця 12: ефективність *in vitro* сполук проти PAPD5/PAPD7 (один експеримент з дуплексною кПЛР). Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах HeLa, і вони показані як % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	% мРНК RAPD5 від контролю				% мРНК RAPD7 від контролю				Сполука (CMP)
	25 мкМ		5 мкМ		25 мкМ		5 мкМ		
	Сер.	sd (стандарт- не відхилен- ня)	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	
17_2	35,36	0,58	69,86	3,08	31,55	0,88	89,02	14,48	TCaaCtttcacTtcAGT
17_3	13,76	1,40	35,71	3,94	11,56	1,63	56,65	11,86	TCaactttcacTtcAGT
17_4	39,72	2,23	51,51	4,97	83,29	11,18	117,6	14,81	TcaaCtttcacTtcAGT
17_5	24,87	2,09	53,56	8,57	62,21	2,96	27,92	2,32	TCaactttcacTtcaGT
17_6	19,50	1,22	34,68	0,37	14,51	0,16	82,74	26,43	TCaaCtttcactTCaGT
17_7	6,17	1,04	22,09	0,01	13,47	3,64	20,41	3,12	TcAactttcacTcAGT
17_8	9,85	1,44	28,15	4,60	25,29	4,47	26,39	3,48	TcAActttcacTcaGT
17_9	18,73	2,57	47,62	3,48	31,00	3,51	58,02	6,32	TCAACtttcacttCaGT
17_10	6,13	1,18	23,39	0,44	5,88	0,34	31,76	3,25	TCAActttcacttCaGT
17_11	14,04	2,09	31,58	4,40	42,82	6,50	86,43	11,95	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	15,33	0,62	29,82	1,07	34,94	5,35	51,77	3,89	TCaactttcacttCaGT
17_13	6,63	0,34	23,62	9,01	8,49	0,51	20,44	NA	TcAActttcacttCaGT
17_14	4,61	1,98	22,51	5,00	6,19	0,36	44,27	6,69	TCAactttcacttcAGT
17_15	17,99	2,70	32,73	4,67	26,59	2,61	38,30	4,15	TCaaCtttcacttcAGT
17_16	42,29	1,06	75,49	6,32	26,91	1,57	46,19	0,88	TCaactttcacttcaGT
18_2	41,16	0,15	65,30	5,51	48,83	6,29	63,37	10,84	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	54,39	3,08	71,95	2,89	69,99	0,89	66,50	3,56	TcAACtttcacTTCAG
18_4	40,86	1,32	64,99	4,39	78,13	1,60	109,0	0,49	TCAACtttcacTtCAG
18_5	9,30	0,76	27,26	0,91	7,32	1,32	14,80	1,92	TCAActttcacTtCAG
18_6	7,49	0,75	21,64	2,49	10,32	0,39	14,16	0,82	TCaactttcacTtCAG
18_7	25,02	0,30	47,25	4,07	37,93	10,34	68,66	5,11	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	22,93	8,09	44,18	1,59	33,95	7,34	39,70	5,06	TCaActttcacTtcAG
18_9	15,21	2,21	39,74	0,32	12,21	1,80	23,08	0,01	TCAACtttcactTCAG
18_10	3,99	0,67	20,53	4,40	7,81	0,52	23,89	2,49	TCAActttcactTCAG
18_11	13,84	3,93	35,46	1,52	28,39	1,96	56,56	11,43	TCaACtttcactTCAG
18_12	5,13	0,14	20,21	0,24	3,40	0,29	41,51	7,20	TCAactttcactTCAG
18_13	11,90	1,05	26,20	0,47	26,51	0,82	20,79	5,61	TCaaCtttcactTCAG
18_14	5,42	0,33	20,05	2,62	8,85	1,46	66,72	8,16	TCaactttcactTCAG
18_15	7,16	0,03	20,84	1,94	6,17	0,05	46,67	1,26	TcAACtttcactTcAG
18_16	14,28	2,44	33,79	1,00	29,49	1,95	16,87	2,38	TcAaCtttcactTcAG
18_17	27,49	2,66	61,62	9,21	55,71	3,61	36,14	0,32	TcaaCtttcactTcAG
18_18	5,43	0,61	26,45	0,75	3,16	0,61	35,64	2,03	TCAACtttcacttCAG
18_19	4,85	1,04	17,24	1,69	12,48	0,60	13,12	0,88	TCAActttcacttCAG
18_20	5,51	0,05	20,28	1,07	12,76	1,24	14,83	0,13	TCaACtttcacttCAG
18_21	10,64	0,32	23,88	1,67	12,61	0,50	14,50	1,05	TCaaCtttcacttCAG
18_22	10,66	1,95	34,29	7,33	16,22	1,84	25,81	7,43	TCaactttcacttCAG
18_23	5,50	1,99	24,63	0,61	10,97	0,12	27,22	1,51	TCAACtttcacttcAG
18_24	8,37	0,44	NA	NA	12,02	1,77	NA	NA	TCAActttcacttcAG
18_25	7,58	0,80	23,71	3,32	9,03	0,05	19,79	1,14	TCaACtttcacttcAG
18_26	12,94	0,46	35,03	2,99	25,90	0,06	28,01	0,45	TCAactttcacttcAG
18_27	7,21	1,46	21,24	2,15	19,27	2,92	72,92	25,73	TCaACtttcacttcAG
18_28	15,47	4,10	39,98	4,60	14,80	0,36	43,25	5,37	TCaaCtttcacttcAG
18_29	32,76	9,68	43,53	4,96	21,47	5,16	34,84	0,17	TCaactttcacttcAG
18_30	4,45	0,12	20,61	5,21	10,94	1,63	24,09	0,58	TcAACtttcacttcAG
18_31	55,81	9,87	71,92	22,31	50,86	4,18	60,22	0,42	TcaaCtttcacttcAG
19_1	101,9	10,60	89,66	13,79	59,35	6,51	160,6	2,10	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	90,94	1,54	68,65	6,91	59,66	1,75	60,33	1,98	TGTTTcaatacTAAAA
19_3	104,6	13,82	86,79	12,54	80,71	0,60	68,25	5,99	TGTTTcaatacTaaAA

Приклад 2: EC50 і ефективність in vitro в клітинах HeparG, інфікованих HBV

Всі олігонуклеотиди з Прикладу 1 тестували на їх ефект на параметри розмноження HBV в клітинах dHeparG, інфікованих HBV.

3 метою порівняння антисмислові олігонуклеотиди за винаходом прямо порівнювали з антисмисловими олігонуклеотидами, націленими на мРНК HBV. Олігонуклеотиди, націлені на HBV, показані в Таблиці 13.

Таблиця 13: порівняльні олігонуклеотиди, націлені на HBV

Опис	Сполука	SEQ ID NO	Посилання
Націлений на HBV 1 (HBV1)	AGCgaagtgcacaCGG	27	WO2015/173208
Націлений на HBV 2 (HBV2)	GCGtaaagagaGG	28	WO2015/173208

10 Клітини dHeparG, інфіковані HBV (описані в розділі Матеріали і методи, клітини dHeparG, інфіковані HBV), культивували в 96-лункових планшетах. В одну добу після інфекції HBV олігонуклеотиди додавали до клітин в триразових серійних розведеннях (20,00; 6,67; 2,22; 0,74; 0,25; 0,08; 0,03; 0,01 мкМ олігонуклеотиду) з використанням поглинання без допомоги (гімноз). Всього аналізували 49 олігонуклеотидів. Даний експеримент проводили в потрійний повторності з PBS як контролів. Обробку олігонуклеотидом повторювали на добу 4 і 7.

В добу 11 після інфекції відбирали супернатант і клітини.

Рівні HBsAg і HBeAg в супернатантах оцінювали з використанням аналізу CLIA ELISA (див. Матеріали і методи, вимірювання антигенів HBV).

20 EC50, макс. KD (ефективність) параметрів розмноження HBV HBsAg і HBeAg розраховували з використанням R-функції dnm() з пакету drc (v3.0-1), чотирипараметричну log-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 14 та являють собою % від середнього контрольних зразків (PBS контроль і неінфіковані (NIF) с розрахунком наступним чином: [(дослідне значення - середнє PBS) / (середнє NIF - середнє PBS)]*100)).

25 Таблиця 14: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на HBsAg і HBeAg (середнє з 3) в клітинах dHeparG, інфікованих HBV

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				Сполука
	Макс. KD % фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	
17_7	57,18	6,67	7,36	20,66	33,61	10,44	7,07	15,94	TcAactttcactTcAGT
17_8	28,29	13,46	4,75	1,59	23,75	11,32	5,14	1,69	TcAActttcactTcaGT
17_10	19,10	4,81	6,73	15,00	2,28	11,52	6,63	2,67	TCAActttcacttCaGT
17_13	22,07	8,55	5,74	1,01	4,09	15,51	4,40	1,52	TcAActttcacttCaGT
17_14	0,00	855,97	24,07	61,33	1,04	NA (не оціню- валосся)	21,37	NA	TCAactttcacttcAGT
18_1	5,42	9,05	4,67	0,71	5,88	14,10	4,12	1,22	TCAactttcacttCAG
18_5	4,70	9,40	6,67	1,20	0,30	7,04	4,86	0,80	TCAActttcacTtCAG
18_6	26,99	12,22	6,66	1,39	22,14	9,60	6,40	3,64	TcaactttcacTtCAG
18_10	0,00	10,01	4,94	0,88	2,68	10,92	4,40	1,09	TCAActttcactTCAG
18_12	14,01	8,21	6,52	0,60	3,86	14,96	6,12	1,14	TCAactttcactTCAG
18_15	15,87	25,90	6,22	3,82	32,23	7,88	2,10	4,75	TcAACTttcactTcAG
18_18	8,11	11,24	7,21	1,14	8,75	6,36	6,58	5,28	TCAACTttcacttCAG
18_19	3,43	3,49	2,32	0,18	3,75	5,69	2,16	3,09	TCAActttcacttCAG
18_20	36,72	4,45	7,05	17,16	0,00	74,91	8,07	9,71	TCAaCtttcacttCAG
18_21	26,03	51,79	9,16	9,36	0,00	92,94	10,13	14,18	TCaactttcacttCAG
18_23	11,13	7,74	5,53	0,76	6,33	9,42	4,82	0,99	TCAACTttcacttcAG
18_24	11,95	8,90	3,64	0,82	13,90	10,15	2,36	0,62	TCAActttcacttcAG
18_25	25,93	17,79	7,90	2,60	19,84	10,18	6,78	4,08	TCAaCtttcacttcAG
18_30	16,85	5,93	2,51	0,38	12,47	8,12	2,22	0,27	TcAACTttcacttcAG

17_3	93,91	127,26	32,39	329,47	89,14	8,47	0,91	10,00	TCaactttcacTtcAGT
17_5	90,80	7,82	1,31	10,00	95,11	10,13	0,10	10,00	TCaactttcacTtcaGT
17_6	92,43	NA	0,57	NA	89,80	NA	0,00	NA	TCaaCtttcactTCaGT
17_9	54,71	6,03	7,08	14,69	15,37	35,83	8,44	3,80	TCAACtttcacttCaGT
17_11	83,26	7,52	3,61	10,00	62,66	9,37	0,58	10,00	TCaaCtttcacttCaGT
17_12	97,35	7,36	19,89	10,00	78,78	8,65	0,35	10,00	TCaactttcacttCaGT
17_15	91,43	NA	0,67	NA	78,81	8,76	0,46	10,00	TCaaCtttcacttcAGT
18_7	90,45	NA	11,53	NA	85,05	8,27	0,34	10,00	TcaaCtttcacTtCAG
18_8	63,76	12,80	5,22	1,98	52,50	9,20	4,77	1,14	TCaActttcacTtCAG
18_9	23,40	156,35	12,06	23,00	26,07	11,37	7,57	16,01	TCAACtttcactTCAG
18_11	0,00	236,59	23,95	50,46	0,05	NA	18,25	NA	TCAaCtttcactTCAG
18_13	53,81	6,31	7,16	11,60	42,15	8,15	7,31	13,89	TCaaCtttcactTCAG
18_14	32,71	11,10	5,13	1,25	24,27	14,19	4,20	1,31	TCaactttcactTCAG
18_16	81,65	6,89	7,15	17,43	72,67	8,30	7,01	9,77	TcAaCtttcactTcAG
18_22	29,19	5,87	6,40	7,22	16,60	18,52	4,54	1,31	TCaactttcacttCAG
18_26	40,75	8,16	5,35	0,90	36,63	6,43	5,34	1,09	TCAactttcacttcAG
18_27	20,92	10,83	4,61	1,10	13,89	13,63	4,03	1,20	TCaACtttcacttcAG
18_28	67,96	9,83	8,11	77,37	47,21	2274,28	18,70	138,89	TCaaCtttcacttcAG
17_2	84,70	14,17	0,28	10,00	61,86	9,52	0,21	10,00	TCaaCtttcacTtcAGT
17_4	85,48	10,18	0,31	10,00	55,95	9,53	0,13	10,00	TcaaCtttcacTtcAGT
17_16	68,31	10,41	0,10	10,00	39,65	9,69	0,27	10,00	TCaactttcacttcaGT
18_2	94,41	8,20	0,47	10,00	61,03	9,43	0,28	10,00	TCaaCtttcacTTCAG
18_3	68,72	9,16	0,24	10,00	51,03	9,02	0,14	10,00	TcAACtttcacTTCAG
18_4	92,64	8,61	0,12	10,00	85,97	8,77	0,18	10,00	TCAACtttcacTtCAG
18_17	71,76	8,21	0,59	10,00	49,14	8,82	0,83	10,00	TcaaCtttcactTcAG
18_29	81,88	9,30	1,00	10,00	72,13	9,16	0,24	10,00	TCaactttcacttcAG
18_31	73,12	9,07	0,43	10,00	73,76	8,47	0,47	10,00	TcaaCtttcacttcAG
19_1	82,69	9,37	0,20	10,00	96,30	10,43	0,06	10,00	TGTTTcaatacTAAAA
19_2	85,50	16,76	0,27	10,00	83,38	8,96	0,24	10,00	TGTTTcaatacTAAAA
19_3	103,91	NA	0,30	NA	108,39	8,81	0,09	10,00	TGTTTcaatacTaaAA
HBV1	0,00	16,32	2,44	1,22	0,00	23,37	1,33	1,09	AGCgaagtcacacCGG
HBV2	0,00	55,69	16,80	19,97	0,00	NA	20,73	NA	GCGtaaagagaGG

З цих даних можна бачити, що значна кількість сполук має хороший вплив на HBsAg і HBeAg. Сполуки з олігонуклеотидним мотивом SEQ ID NO: 17 і 18, можливо, є більш ефективними, ніж сполуки, які були зроблені з мотивом SEQ ID NO: 19.

На Фіг. 3 також можна бачити те, що для олігонуклеотидів, які зменшують PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa більше, ніж на 70 %, є висока кореляція відносно здатності даних олігонуклеотидів зменшувати HBsAg в клітинах dHeraRG, інфікованих HBsAg.

Приклад 3: скринінг ефективності in vitro антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7, в клітинах HeLa

Отримували додаткову бібліотеку з 298 олігонуклеотидів, що збільшує різноманітність олігонуклеотидних мотивів SEQ ID NO: 17, 18 і 19 з використанням різних конструкцій. Аналіз ефективності проводили в експерименті in vitro, як описано в прикладі 1, за винятком того, що скринінг проводили тільки при 5 мкМ.

Відносні рівні експресії мРНК PAPD5 і мРНК PAPD7 показані в Таблиці 15 як % від середніх контрольних зразків (клітини, оброблені PBS), тобто чим менше значення, тим більше інгібування.

Таблиця 15: ефективність in vitro сполук проти PAPD5/PAPD7 (один експеримент з дуплексною кПЛР). Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах HeLa, і вони показані як % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	% мРНК PAPD5 від контролю		% мРНК PAPD7 від контролю		Сполука (CMP)
	5 мкМ		5 мкМ		
	Середн.	sd	Середн.	sd	
17_17	97,74	7,10	88,55	3,38	TCaACtttcacTTCAGT
17_18	86,48	5,52	81,81	1,73	TCaACtttcacTTCAGT
17_19	66,13	13,83	78,41	1,05	TCaaCtttcacTTCAGT
17_20	62,79	2,79	61,90	1,55	TCaactttcacTTCAGT
17_21	86,77	5,77	84,45	2,79	TcAACtttcacTTCAGT
17_22	83,56	9,69	76,97	2,27	TcAAcTttcacTTCAGT
17_23	75,81	5,73	73,23	5,44	TcaaCtttcacTTCAGT
17_24	97,11	NA	88,80	2,14	TCAACtttcacTTCaGT
17_25	62,02	5,46	64,52	2,73	TCAActttcacTTCaGT
17_26	90,95	11,41	92,31	2,78	TCaACtttcacTTCaGT
17_27	75,23	6,15	75,70	3,92	TCaAcTttcacTTCaGT
17_28	57,34	11,56	51,15	2,33	TCaactttcacTTCaGT
17_29	86,07	8,22	79,21	4,63	TCaACtttcacTTCaGT
17_30	82,66	3,99	82,55	7,92	TCaAcTttcacTTCaGT
17_31	63,66	7,08	58,10	6,16	TCaActttcacTTCaGT
17_32	70,24	8,96	74,38	4,15	TCaaCtttcacTTCaGT
17_33	62,01	4,54	66,85	2,18	TCaacTttcacTTCaGT
17_34	47,04	1,05	53,40	3,12	TCaactttcacTTCaGT
17_35	77,50	7,79	79,78	1,36	TcAACtttcacTTCaGT
17_36	100,06	11,65	81,00	3,56	TCAACtttcacTTcAGT
17_37	85,23	8,93	80,34	2,60	TCAAcTttcacTTcAGT
17_38	68,09	6,84	70,24	2,54	TCaAcTttcacTTcAGT
17_39	75,83	14,88	74,95	1,29	TcAAcTttcacTTcAGT
17_40	60,89	6,53	69,40	1,14	TcaaAcTttcacTTcAGT
17_41	67,33	12,02	73,92	1,59	TcaaCtttcacTTcAGT
17_42	55,60	7,22	68,28	1,86	TcaacTttcacTTcAGT
17_43	NA	NA	73,73	6,69	TcAACtttcacTTcaGT
17_44	78,69	9,83	69,98	3,35	TcAaCtttcacTTcaGT
17_45	76,31	5,75	77,93	6,73	TcaaCtttcacTTcaGT
17_46	82,77	4,94	88,62	3,06	TCAACtttcacTtCAGT
17_47	75,09	3,28	75,56	NA	TCaACtttcacTtCAGT
17_48	41,87	3,23	46,58	4,31	TCaActttcacTtCAGT
17_49	65,39	3,03	73,12	4,72	TCaaCtttcacTtCAGT
17_50	44,54	7,92	58,99	1,91	TCaacTttcacTtCAGT
17_51	38,28	4,62	49,61	11,12	TCaactttcacTtCAGT
17_52	72,04	11,74	67,18	1,56	TcaaCtttcacTtCAGT
17_53	77,11	6,61	80,39	4,87	TCAACtttcacTtCaGT
17_54	68,58	5,17	81,14	9,92	TCAAcTttcacTtCaGT
17_55	54,70	NA	55,71	7,63	TCAActttcacTtCaGT
17_56	73,62	8,99	77,13	4,24	TCaACtttcacTtCaGT
17_57	37,11	4,10	45,26	2,67	TCaactttcacTtCaGT
17_58	75,70	7,51	79,77	3,37	TCaACtttcacTtCaGT
17_59	62,77	7,89	67,67	2,31	TCaAcTttcacTtCaGT
17_60	59,08	5,30	53,75	3,07	TCaActttcacTtCaGT
17_61	58,34	2,53	66,25	3,04	TCaaCTttcacTtCaGT
17_62	69,33	5,17	72,06	2,78	TCaaCtttcacTtCaGT
17_63	61,54	NA	64,88	2,78	TCaacTttcacTtCaGT
17_64	49,47	3,41	50,89	2,55	TCaactttcacTtCaGT
17_65	80,85	11,35	81,88	4,86	TCAACtttcacTtcAGT
17_66	65,22	NA	68,32	2,12	TCAAcTttcacTtcAGT
17_67	54,53	4,81	53,80	1,98	TCAActttcacTtcAGT
17_68	74,51	6,00	76,56	0,65	TCaACtttcacTtcAGT

17_69	56,83	NA	57,20	4,10	TCAacTttcacTtcAGT
17_70	76,86	NA	76,34	2,03	TCaACtttcacTtcAGT
17_71	63,44	10,55	64,68	5,87	TCaAcTttcacTtcAGT
17_72	62,56	5,79	61,72	1,34	TcAAcTttcacTtcAGT
17_73	60,51	6,25	67,89	3,45	TCAACtttcacTtcaGT
17_74	54,17	NA	56,84	3,66	TCAActttcacTtcaGT
17_75	66,76	4,71	62,81	3,26	TCAaCTttcacTtcaGT
17_76	66,23	5,60	53,07	13,10	TCAaCtttcacTtcaGT
17_77	59,39	8,21	63,25	4,95	TCaAcTttcacTtcaGT
17_78	56,02	5,00	64,25	3,27	TCaACtttcacTtcaGT
17_79	45,91	4,00	56,13	3,45	TCaAcTttcacTtcaGT
17_80	69,86	6,08	69,85	3,93	TCaaCtttcacTtcaGT
17_81	65,32	5,73	70,58	4,02	TCaacTttcacTtcaGT
17_82	63,33	8,83	70,99	4,18	TcAACTttcacTtcaGT
17_83	68,96	8,36	74,25	5,87	TcAaCtttcacTtcaGT
17_84	63,62	7,64	81,25	4,70	TcaaCtttcacTtcaGT
17_85	83,30	4,59	84,25	2,62	TCAACtttcactTCAGT
17_86	37,09	7,98	43,15	2,13	TCaActtttcactTCAGT
17_87	50,48	4,81	60,27	6,81	TCaaCtttcactTCAGT
17_88	53,38	5,35	56,84	5,09	TCaacTttcactTCAGT
17_89	NA	NA	43,67	3,84	TCaacttttcactTCAGT
17_90	29,17	3,73	37,06	3,81	TcAACTtttcactTCAGT
17_91	61,71	7,15	71,61	3,90	TcAaCtttcactTCAGT
17_92	56,04	3,53	65,82	5,45	TcaaCtttcactTCAGT
17_93	45,09	4,71	56,40	2,59	TcaacttttcactTCAGT
17_94	69,38	7,28	70,95	4,84	TCAACtttcactTCaGT
17_95	64,57	3,46	70,96	2,87	TCAAcTttcactTCaGT
17_96	34,51	2,38	39,62	1,63	TCAActttcactTCaGT
17_97	55,05	10,06	57,09	1,62	TCAaCtttcactTCaGT
17_98	64,97	7,46	63,11	2,12	TCaAcTttcactTCaGT
17_99	36,70	4,12	39,75	1,43	TCAactttcactTCaGT
17_100	39,06	NA	41,61	1,24	TCaActttcactTCaGT
17_101	41,26	2,45	49,05	3,40	TCaactttcactTCaGT
17_102	78,96	10,63	60,35	2,12	TcAACTttcactTCaGT
17_103	32,50	2,83	36,44	1,34	TcAACTttcactTCaGT
17_104	60,36	6,41	58,67	0,78	TcAaCtttcactTCaGT
17_105	58,78	3,01	65,37	2,47	TcAacTttcactTCaGT
17_106	41,78	7,71	45,57	2,93	TcAactttcactTCaGT
17_107	68,24	10,65	68,52	2,11	TcaaCtttcactTCaGT
17_108	63,66	6,15	69,87	1,49	TcaactttcactTCaGT
17_109	43,39	6,06	44,03	1,22	TCAActttcactTcAGT
17_110	67,71	3,99	68,24	2,49	TCaACtttcactTcAGT
17_111	38,72	5,67	45,18	4,37	TCaactttcactTcAGT
17_112	74,81	8,54	82,12	2,07	TcAACTttcactTcAGT
17_113	45,61	3,48	49,46	3,00	TcAACTttcactTcAGT
17_114	75,79	7,63	72,29	2,16	TcAaCtttcactTcAGT
17_115	75,42	15,41	74,41	3,07	TcaActttcactTcAGT
17_116	65,82	10,42	71,11	2,68	TcaaCtttcactTcAGT
17_117	59,41	10,07	62,29	5,94	TcaactttcactTcAGT
17_118	52,64	NA	52,72	2,61	TCAACtttcactTcaGT
17_119	39,63	NA	40,24	1,12	TCAActttcactTcaGT
17_120	59,98	2,92	50,20	0,85	TCAaCtttcactTcaGT
17_121	43,88	11,36	47,72	4,55	TCaactttcactTcaGT
17_122	64,88	13,05	60,50	3,00	TCaaCtttcactTcaGT
17_123	63,11	5,97	66,33	6,52	TCaactttcactTcaGT
17_124	56,82	7,60	52,41	2,44	TcAaCtttcactTcaGT

17_125	53,85	8,06	61,73	4,31	TcAactttcactTcaGT
17_126	81,50	15,86	84,13	4,80	TcaActttcactTcaGT
17_127	78,91	10,65	82,69	2,51	TcaactttcactTcaGT
17_128	81,11	11,24	78,80	1,05	TCAACttcacttCAGT
17_129	32,28	2,57	39,12	1,07	TCAactttcacttCAGT
17_130	70,27	8,13	72,06	1,44	TCaACttcacttCAGT
17_131	52,53	5,34	51,48	1,51	TCaAcTttcacttCAGT
17_132	39,54	5,34	40,49	2,90	TCaActttcacttCAGT
17_133	49,75	8,73	51,25	2,19	TCaaCtttcacttCAGT
17_134	40,11	4,72	46,40	3,25	TCaacTttcacttCAGT
17_135	32,68	5,78	44,12	1,28	TCaactttcacttCAGT
17_136	73,83	11,05	64,31	14,71	TcAACtttcacttCAGT
17_137	27,45	3,58	37,37	0,87	TcAActttcacttCAGT
17_138	52,94	2,36	52,33	6,75	TcAaCtttcacttCAGT
17_139	33,04	3,96	41,18	2,84	TcAactttcacttCAGT
17_140	51,65	1,57	52,29	3,62	TCAACttcacttCaGT
17_141	61,72	2,80	58,93	0,97	TCAaCTtcacttCaGT
17_142	46,19	NA	52,83	5,45	TCAaCtttcacttCaGT
17_143	43,84	1,08	45,66	0,98	TCaAcTttcacttCaGT
17_144	37,39	2,38	43,74	1,32	TCAactttcacttCaGT
17_145	67,26	7,35	74,40	4,87	TCaACTtcacttCaGT
17_146	56,45	2,94	56,68	0,48	TCaACtttcacttCaGT
17_147	47,22	1,68	54,43	1,21	TCaAcTttcacttCaGT
17_148	43,18	2,71	56,05	1,42	TCaaCTtcacttCaGT
17_149	45,97	NA	53,84	3,68	TCaacTttcacttCaGT
17_150	59,24	6,22	60,59	3,40	TcAACtttcacttCaGT
17_151	51,93	NA	61,55	5,08	TcAaCtttcacttCaGT
17_152	47,41	5,67	52,89	3,10	TcAactttcacttCaGT
17_153	65,27	4,09	69,29	7,55	TcaActttcacttCaGT
17_154	53,74	NA	62,46	1,61	TcaaCTtcacttCaGT
17_155	66,62	5,23	74,14	3,90	TcaactttcacttCaGT
17_156	48,09	0,70	49,14	1,49	TCAACttcacttcAGT
17_157	38,49	2,92	43,72	1,30	TCAActttcacttcAGT
17_158	59,33	3,81	63,90	1,94	TCAaCTtcacttcAGT
17_159	56,79	9,47	55,56	2,69	TCaACtttcacttcAGT
17_160	50,32	7,20	48,93	2,20	TCaaCTtcacttcAGT
17_161	40,36	4,00	45,81	1,30	TCaacTttcacttcAGT
17_162	64,11	4,76	62,08	1,69	TcAaCtttcacttcAGT
17_163	58,28	NA	59,97	2,18	TcAactttcacttcAGT
17_164	76,29	13,13	77,15	3,83	TcaActttcacttcAGT
17_165	78,09	15,89	72,59	8,69	TcaactttcacttcAGT
17_166	62,49	3,63	64,37	5,16	TCAACTtcacttcaGT
17_167	50,03	8,03	54,73	1,30	TCAACtttcacttcaGT
17_168	51,60	9,81	52,08	4,48	TCAAcTttcacttcaGT
17_169	46,17	5,15	51,40	2,49	TCAActttcacttcaGT
17_170	52,75	11,01	54,83	2,69	TCaACTtcacttcaGT
17_171	53,33	9,21	54,36	2,78	TCaACtttcacttcaGT
17_172	58,21	6,31	58,05	1,23	TCAactttcacttcaGT
17_173	53,76	2,90	58,61	1,13	TCaACTtcacttcaGT
17_174	50,25	5,79	50,99	7,67	TCaACtttcacttcaGT
17_175	51,82	4,61	54,72	1,85	TCaActttcacttcaGT
17_176	53,43	NA	58,36	6,34	TCaaCtttcacttcaGT
17_177	57,85	3,78	63,73	2,53	TCaacTttcacttcaGT
17_178	62,40	7,11	60,69	2,19	TcAActttcacttcaGT
17_179	58,09	9,19	57,23	4,50	TcAaCtttcacttcaGT
17_180	74,45	11,02	75,46	4,00	TcAactttcacttcaGT

17_181	90,80	14,30	82,83	2,65	TcaActttcacttcaGT
17_182	74,91	NA	75,31	4,39	TcaaCtttcacttcaGT
17_183	88,59	4,23	85,23	2,44	TcaactttcacttcaGT
18_1	32,92	3,39	35,69	3,82	TCAactttcacttCAG
18_250	100,08	10,66	88,51	4,20	TCAACtttcaCTTCAG
18_251	84,40	7,39	80,86	4,12	TCAActttcaCTTCAG
18_252	91,54	3,68	89,30	5,79	TCAaCtttcaCTTCAG
18_253	91,81	6,31	89,37	3,90	TCaACtttcaCTTCAG
18_254	85,25	10,05	84,67	2,91	TcaaCtttcaCTTCAG
18_255	86,24	2,27	87,98	0,91	TcaaCtttcaCTTCAG
18_256	78,51	4,22	82,48	9,24	TcaactttcaCTTCAG
18_257	89,59	11,37	90,01	5,75	TcAaCtttcaCTTcAG
18_258	95,95	14,37	92,27	12,06	TcaaCtttcaCTTcAG
18_259	81,62	8,01	75,93	5,23	TcaactttcaCTTcAG
18_260	89,34	4,48	92,90	6,69	TCAaCtttcaCTtCAG
18_261	54,74	NA	59,78	4,39	TCAactttcaCTtCAG
18_262	91,32	12,46	85,83	4,88	TcaaCtttcaCTtCAG
18_263	53,49	6,41	55,73	1,72	TCaactttcaCTtCAG
18_264	77,00	7,13	83,85	2,44	TcAACtttcaCTtCAG
18_265	82,71	2,41	80,20	3,21	TcaaCtttcaCTtCAG
18_266	65,50	14,42	63,32	7,76	TcaactttcaCTtCAG
18_267	88,30	14,79	88,12	2,67	TCAACtttcaCTtCAG
18_268	85,83	5,66	80,25	1,37	TCAActttcaCTtCAG
18_269	84,52	3,17	89,90	6,04	TCAaCtttcaCTtCAG
18_270	57,28	7,24	62,34	NA	TCAactttcaCTtCAG
18_271	84,49	8,06	91,51	3,02	TCaACtttcaCTtCAG
18_272	76,13	4,46	79,90	NA	TCaActttcaCTtCAG
18_273	85,88	7,38	97,42	4,00	TcAaCtttcaCTtCAG
18_274	95,40	13,18	95,86	1,55	TcaaCtttcaCTtCAG
18_275	95,60	10,21	92,33	2,77	TCAACtttcaCtTCAG
18_276	83,72	6,59	80,77	2,02	TCAActttcaCtTCAG
18_277	90,13	10,30	96,27	13,83	TCAaCtttcaCtTCAG
18_278	55,67	8,13	62,46	6,54	TCAactttcaCtTCAG
18_279	87,22	13,33	88,16	8,73	TCaACtttcaCtTCAG
18_280	76,65	3,97	79,84	12,72	TCaActttcaCtTCAG
18_281	81,18	8,97	84,87	7,12	TCaaCtttcaCtTCAG
18_282	61,04	7,74	61,76	1,66	TCaactttcaCtTCAG
18_283	84,65	3,34	80,88	2,96	TCaaCtttcaCtTcAG
18_284	61,02	6,86	62,10	2,82	TCaactttcaCtTcAG
18_285	86,61	3,69	95,03	18,61	TcAACtttcaCtTcAG
18_286	84,98	9,65	85,00	14,32	TcAActttcaCtTcAG
18_287	86,45	4,35	88,69	7,72	TcAaCtttcaCtTcAG
18_288	57,67	1,82	61,38	NA	TcAactttcaCtTcAG
18_289	79,05	6,07	83,92	4,10	TcaActttcaCtTcAG
18_290	87,52	9,96	91,14	2,20	TcaaCtttcaCtTcAG
18_291	73,29	5,03	69,25	5,43	TcaactttcaCtTcAG
18_292	72,78	7,03	68,16	1,00	TCAACtttcaCttCAG
18_293	59,43	5,50	58,08	2,89	TCAActttcaCttCAG
18_294	75,84	3,56	63,66	3,73	TCAaCtttcaCttCAG
18_295	46,89	3,57	49,06	2,63	TCAactttcaCttCAG
18_296	65,42	3,75	63,31	3,08	TCaACtttcaCttCAG
18_297	58,20	6,79	55,76	1,22	TCaActttcaCttCAG
18_298	66,88	4,87	66,09	3,03	TCaaCtttcaCttCAG
18_299	57,00	3,54	52,43	0,96	TCaactttcaCttCAG
18_300	67,40	4,43	64,15	3,50	TcAACtttcaCttCAG
18_301	76,29	2,94	66,61	0,93	TcaACtttcaCttCAG

18_302	79,40	6,94	75,09	2,40	TcaActttcaCttCAG
18_303	80,86	2,61	67,53	3,70	TCAACtttcaCttcAG
18_304	67,19	3,65	64,77	2,65	TCAActttcaCttcAG
18_305	79,81	7,90	76,61	4,75	TCAaCtttcaCttcAG
18_306	65,48	4,30	60,08	1,89	TCAactttcaCttcAG
18_307	70,08	6,13	70,40	2,08	TCaACtttcaCttcAG
18_308	70,99	2,21	71,46	3,87	TCaActttcaCttcAG
18_309	69,43	6,30	81,14	12,38	TCaaCtttcaCttcAG
18_310	73,04	7,86	73,31	4,69	TCaactttcaCttcAG
18_311	72,32	9,45	78,61	8,91	TcAACtttcaCttcAG
18_312	67,82	11,23	78,05	7,27	TcAActttcaCttcAG
18_313	75,81	10,76	78,01	7,76	TcAaCtttcaCttcAG
18_314	66,04	5,65	75,33	8,56	TcAactttcaCttcAG
18_315	78,82	5,66	75,34	2,78	TcaACtttcaCttcAG
18_316	87,37	14,72	95,41	6,94	TcaaCtttcaCttcAG
18_317	79,19	4,27	94,13	12,76	TcaactttcaCttcAG
18_318	59,57	10,72	63,41	2,62	TCAActttcacTTCAG
18_319	84,55	4,72	81,60	3,53	TCAaCtttcacTTCAG
18_320	72,74	2,03	79,32	10,24	TCaACtttcacTTCAG
18_321	72,73	6,17	74,90	3,78	TcAACtttcacTTCAG
18_322	70,71	12,19	72,65	3,47	TcAaCtttcacTTCAG
18_323	63,05	4,68	64,11	2,23	TcaaCtttcacTTCAG
18_324	90,00	7,49	79,94	4,07	TCAACtttcacTTcAG
18_325	79,21	4,73	75,34	2,42	TCAaCtttcacTTcAG
18_326	68,92	NA	67,74	4,83	TCaaCtttcacTTcAG
18_327	56,44	4,90	56,48	2,86	TcAActtcacTTcAG
18_328	75,87	4,14	71,99	4,42	TcAaCtttcacTTcAG
18_329	61,35	2,64	57,83	2,46	TcAacttcacTTcAG
18_330	82,34	3,56	78,64	4,39	TcaaCtttcacTTcAG
18_331	75,40	6,43	72,02	3,95	TcaacttcacTTcAG
18_332	72,69	7,00	73,99	3,23	TCAaCtttcacTtCAG
18_333	47,08	4,26	45,64	2,17	TCaActtcacTtCAG
18_334	63,55	2,17	61,47	5,18	TCaaCtttcacTtCAG
18_335	45,43	2,17	43,67	0,51	TcAActtcacTtCAG
18_336	62,16	1,68	63,10	4,22	TcaacttcacTtCAG
18_337	68,12	1,83	69,62	5,48	TCAACtttcacTtcAG
18_338	58,66	3,79	55,57	3,90	TCAActtcacTtcAG
18_339	64,78	3,20	67,31	4,73	TCAaCtttcacTtcAG
18_340	73,84	12,62	70,76	2,66	TCaaCtttcacTtcAG
18_341	63,86	1,31	62,80	2,97	TCaacttcacTtcAG
18_342	63,62	7,33	62,67	3,14	TcAACtttcacTtcAG
18_343	77,34	8,12	76,95	8,74	TcAaCtttcacTtcAG
18_344	77,52	4,63	72,61	19,40	TcaaCtttcacTtcAG
18_345	44,88	5,16	44,48	2,03	TCaACtttcactTCAG
18_346	33,58	3,96	33,46	0,75	TCaActtcactTCAG
18_347	25,34	3,90	27,48	1,20	TcAActtcactTCAG
18_348	72,22	13,10	69,54	2,55	TcaActtcactTCAG
18_349	60,34	3,62	62,20	3,43	TcaacttcactTCAG
18_350	42,64	7,75	39,08	1,64	TCAActtcactTcAG
18_351	64,87	4,90	60,46	2,58	TCaaCtttcactTcAG
18_352	60,50	8,75	58,85	NA	TCaacttcactTcAG
18_353	46,91	7,66	48,41	2,35	TcAActtcactTcAG
18_354	56,92	5,54	55,90	3,41	TcaACtttcactTcAG
18_355	83,71	14,79	81,27	2,26	TcaActtcactTcAG
18_356	39,74	8,56	46,46	NA	TCaACtttcacttCAG
18_357	38,75	4,00	38,86	1,61	TCaActtcacttCAG

18_358	38,88	4,61	43,88	5,77	TcaACtttcaacttCAG
18_359	77,53	8,61	72,87	3,73	TcaActttcaacttCAG
18_360	78,21	NA	75,73	4,38	TcaactttcaacttCAG
18_361	57,41	NA	51,70	2,51	TcAaCtttcaacttCAG
19_4	101,90	8,84	105,29	4,25	TGTTTcaataCTAAAA
19_5	105,24	11,89	100,23	3,22	TGTTTcaataCTAAAA
19_6	99,75	6,33	104,03	3,46	TGTtTcaataCTAAAA
19_7	91,29	NA	91,20	2,56	TGTtTcaataCTAAAA
19_8	106,37	NA	100,46	3,70	TGtTTcaataCTAAAA
19_9	108,42	11,96	101,59	4,05	TGtTcaataCTAAAA
19_10	100,39	8,50	102,93	6,06	TgTTTcaataCTAAAA
19_11	90,83	3,68	92,38	3,27	TGTTTcaataCTAaAA
19_12	90,86	3,89	91,69	3,53	TGTTTcaataCTAaAA
19_13	89,85	3,87	91,34	2,59	TGTtTcaataCTAaAA
19_14	94,01	8,75	94,66	2,33	TGTtTcaataCTAaAA
19_15	92,12	2,54	91,25	2,22	TGtTTcaataCTAaAA
19_16	97,86	5,30	93,85	1,92	TgTTTcaataCTAaAA
19_17	105,50	15,59	99,75	4,80	TGTTTcaataCTaAAA
19_18	102,61	5,30	96,26	2,40	TGTTTcaataCTaAAA
19_19	94,76	5,45	94,05	2,41	TGTtTcaataCTaAAA
19_20	97,80	9,88	102,61	9,09	TGTTTcaataCTaaAA
19_21	95,95	9,14	89,84	2,06	TGTTTcaataCTaaAA
19_22	101,79	7,29	95,45	3,90	TGTTTcaataCtAAAA

З цих даних можна бачити, що конструкції LNA-гепмера на основі мотиву послідовності з SEQ ID NO: 19 мають дуже слабкий (від 0 до 10 %) нокдаун PAPD5 і PAPD7.

5 Приклад 4: EC50 і ефективність *in vitro* відібраних антисмислових олігонуклеотидів в клітинах HeLa

EC50 і ефективність (KD) найкраще працюючих олігонуклеотидів з Прикладу 1 і 3 визначали з використанням того ж самого аналізу з наступними концентраціями олігонуклеотидів: 50; 15,81; 5,00; 1,58; 0,50; 0,16; 0,05 і 0,016 мкМ.

10 EC50, макс. KD (ефективність) експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 розраховували з використанням R-функції *drm()* з пакету *drc* (v3.0-1), чотирипараметричну log-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 16.

15 Таблиця 16: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa.

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	
17_7	1,45	7,29	2,40	0,55	8,00	6,58	3,13	0,65	TcAactttcactTcAGT
17_8	7,66	4,14	3,08	0,42	5,37	5,16	4,00	0,62	TcAActttcactTcaGT
17_10	0,00	2,40	2,30	0,19	3,31	5,90	3,79	0,68	TCAActttcacttCaGT
17_12	6,52	3,37	2,72	0,31	11,14	4,37	3,32	0,49	TCaactttcacttCaGT
17_13	0,68	5,12	2,43	0,42	2,29	4,83	3,64	0,55	TcAActttcacttCaGT
17_14	0,19	5,00	2,51	0,42	3,13	4,54	3,69	0,52	TCAactttcacttcAGT
17_51	3,29	3,89	1,41	0,21	5,81	1,20	1,78	0,08	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2,61	7,96	1,54	0,47	3,07	3,45	1,76	0,21	TCAactttcacTtCaGT
17_86	0,00	3,77	1,19	0,17	0,00	3,32	2,01	0,22	TCaActttcactTCAGT
17_89	6,03	2,64	1,02	0,11	9,23	3,65	1,44	0,21	TCaactttcactTCAGT
17_90	2,43	5,44	1,38	0,29	1,87	5,63	1,95	0,40	TcAActttcactTCAGT
17_96	3,27	2,62	1,85	0,18	0,00	3,44	1,99	0,24	TCAActttcactTCaGT
17_99	0,00	3,61	1,42	0,18	0,55	5,03	1,57	0,28	TCAactttcactTCaGT
17_100	1,01	2,65	1,66	0,16	3,81	3,46	1,89	0,24	TCaActttcactTCaGT

17_103	0,00	2,69	1,09	0,12	0,00	3,70	1,46	0,21	TcAActttcactTCaGT
17_111	3,45	3,62	1,39	0,20	2,65	5,82	2,03	0,41	TCaactttcactTcAGT
17_119	0,00	6,24	1,75	0,39	0,30	3,81	1,86	0,25	TCAactttcactTcaGT
17_129	0,00	2,62	1,02	0,11	2,60	2,44	1,41	0,13	TCAactttcactCAGT
17_132	1,71	2,02	1,27	0,10	0,00	4,17	1,74	0,26	TCaActttcactCAGT
17_135	0,00	3,23	1,24	0,14	8,56	4,86	2,04	0,38	TCaactttcactCAGT
17_137	0,00	2,80	1,07	0,12	1,34	3,94	1,64	0,23	TcAActttcactCAGT
17_139	0,00	3,62	1,43	0,20	2,48	5,82	1,89	0,39	TcAactttcactCAGT
17_144	0,91	2,35	1,40	0,12	1,53	1,58	1,95	0,11	TCAactttcactCaGT
17_157	2,94	2,87	1,27	0,14	2,32	3,12	1,62	0,18	TCAactttcactcAGT
18_1	2,74	1,41	1,82	0,09	5,06	2,24	2,03	0,16	TCAactttcactCAG
18_5	4,25	6,93	4,08	0,82	6,91	4,42	3,35	0,47	TCAactttcacTtCAG
18_6	5,49	4,00	2,97	0,39	8,16	4,67	2,93	0,45	TCaactttcacTtCAG
18_10	0,00	6,55	1,60	0,38	0,00	3,59	2,17	0,26	TCAactttcactTCAG
18_12	1,34	3,34	1,69	0,20	0,84	4,01	2,37	0,32	TCAactttcactTCAG
18_15	5,89	2,84	2,92	0,28	6,85	3,64	3,10	0,39	TcAACtttcactTcAG
18_18	4,23	4,44	2,71	0,41	2,40	10,93	2,76	0,88	TCAACtttcactCAG
18_19	2,22	3,25	2,04	0,23	1,66	5,12	2,53	0,44	TCAactttcactCAG
18_20	0,00	3,21	2,56	0,27	0,00	4,96	2,81	0,47	TCaACtttcactCAG
18_21	2,13	3,08	2,52	0,25	5,72	2,45	2,73	0,23	TCaACtttcactCAG
18_23	0,49	4,56	2,65	0,39	0,53	3,28	3,02	0,31	TCAACtttcactcAG
18_24	0,29	6,14	2,82	0,54	0,00	6,27	2,95	0,61	TCAactttcactcAG
18_25	2,22	5,75	2,55	0,49	0,00	3,68	3,13	0,36	TCaACtttcactcAG
18_27	0,00	4,13	2,30	0,30	1,21	2,04	2,87	0,19	TCaACtttcactcAG
18_28	10,11	3,82	4,52	0,56	12,26	11,67	5,13	1,78	TCaACtttcactcAG
18_30	1,60	3,21	2,56	0,27	0,00	3,47	3,10	0,34	TcAACtttcactcAG
18_346	0,56	3,27	1,27	0,17	1,43	1,58	1,49	0,09	TCaActttcactTCAG
18_347	0,16	3,81	0,87	0,14	0,00	1,55	1,17	0,07	TcAActttcactTCAG
18_350	0,00	3,12	1,54	0,17	1,43	1,29	2,10	0,09	TCAactttcactTcAG
18_357	0,00	2,87	1,61	0,18	0,00	1,97	2,18	0,15	TCaActttcactCAG
18_358	0,00	2,30	1,54	0,13	0,15	1,91	2,31	0,14	TcaACtttcactCAG

Приклад 5: вплив *in vitro* на клітини ASGPR-dHepaRG, інфіковані HBV, з використанням відібраних антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

- 5 Набір олігонуклеотидів, підданих скринінгу в Прикладі 3, піддавали скринінгу в ASGPR-dHepaRG по суті з використанням аналізу з Прикладу 2 з наступними змінами. Скринінг проводили в ASGPR-dHepaRG, інфікованих HBV, при наступних концентраціях: 20; 6,67 і 2,22 мкМ олігонуклеотиду і з порівняльними молекулами в Таблиці 17.

- 10 Для порівняльних цілей аналізували комбінації олігонуклеотиду з одиночним націлюванням на PAPD5 і олігонуклеотиду з одиночним націлюванням на PAPD7 в Таблиці 17 спільно з олігонуклеотидами за винаходом.

Таблиця 17: комбінація олігонуклеотиду з одиночним націлюванням на PAPD5 і PAPD7

Опис	Сполука	SEQ ID NO	Посилання
Комбінація 1 з одиночним націлюванням на PAPD5 і PAPD7 (combo1)	CAAaggttggtgtacTCT	31	PCT/EP2017/064980
	CAGTtttatgctaataCA	32	PCT/EP2017/064980
Комбінація 2 з одиночним націлюванням на PAPD5 і PAPD7 (combo2)	GTAttcttattcttgCT	33	PCT/EP2017/064980
	CATTgcttttataatccTA	34	PCT/EP2017/064980

- 15 Зменшення рівнів HBsAg і HBeAg показано в Таблиці 18 та 19, чим більше значення, тим менше інгібування.

Таблиця 18: вплив *in vitro* на HBsAg сполук проти PAPD5/PAPD7 в трьох концентраціях (середнє з 3) в клітинах ASGRP-dHepa, інфікованих HBV.

CMP ID NO	20 мкМ		6,67 мкМ		2,22 мкМ		Сполука
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	
17_51	-9,61	19,93	-30,60	9,19	-33,16	6,96	TCaactttcacTtCAGT
17_57	9,44	6,27	-18,18	8,10	-33,24	6,19	TCAactttcacTtCaGT
17_86	20,58	5,80	-5,34	4,43	-8,03	5,54	TCaActttcactTCAGT
17_89	2,66	3,48	-12,71	2,14	-7,18	7,05	TCaactttcactTCAGT
17_90	40,07	6,93	3,05	14,90	-11,67	7,22	TcAActttcactTCAGT
17_96	58,09	7,77	36,82	3,53	4,92	4,06	TCAActttcactTCaGT
17_99	25,54	6,97	5,75	8,72	-7,25	5,93	TCAactttcactTCaGT
17_100	43,85	7,30	15,20	12,19	-10,24	9,46	TCaActttcactTCaGT
17_103	41,44	9,31	25,07	2,93	9,98	3,98	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5,59	7,25	-7,04	3,62	-8,11	6,03	TCaactttcactTcAGT
17_119	73,06	2,91	51,21	3,44	13,11	9,33	TCAActttcactTcaGT
17_129	37,17	10,95	9,73	10,63	2,19	14,92	TCAactttcactTCAGT
17_132	41,31	5,57	11,54	5,29	-10,07	4,00	TCaActttcactTCAGT
17_135	3,24	6,43	2,61	10,50	-13,05	2,27	TCaactttcactTCAGT
17_137	60,37	4,60	44,00	4,51	13,77	1,76	TcAActttcactTCAGT
17_139	51,89	6,99	25,28	5,62	-9,98	3,81	TcAactttcactTCAGT
17_144	15,51	9,49	2,98	11,13	-14,47	6,57	TCAactttcactCaGT
17_157	60,44	2,21	43,72	7,14	-0,43	5,64	TCAActttcacttcAGT
18_1	90,68	1,23	75,99	2,96	17,58	8,44	TCAactttcactTCAG
18_346	87,27	1,42	51,65	5,99	-0,36	6,52	TCaActttcactTCAG
18_347	88,09	2,70	66,31	4,12	1,27	11,46	TcAActttcactTCAG
18_350	82,82	2,94	68,17	3,68	25,39	3,40	TCAActttcactTcAG
18_357	91,46	1,63	77,08	2,24	35,54	3,18	TCaActttcactTCAG
18_358	83,98	3,39	63,78	6,55	26,29	5,45	TcaACtttcactTCAG
Combo1	72,08	0,75	58,03	2,25	21,27	8,25	
Combo2	71,77	4,54	67,54	3,72	50,53	5,82	

Таблиця 19: вплив *in vitro* на HBeAg сполук проти PAPD5/PAPD7 в трьох концентраціях (середнє з 3) в клітинах ASGRP-dНепа, інфікованих HBV.

5

CMP ID NO	20 мкМ		6,67 мкМ		2,22 мкМ		Сполука
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	
17_51	-39,37	39,73	-71,52	24,98	-89,89	24,95	TCaactttcacTtCAGT
17_57	2,88	4,42	-38,92	11,07	-76,67	6,90	TCAactttcacTtCaGT
17_86	22,69	5,54	-20,63	5,70	-42,45	4,40	TCaActttcactTCAGT
17_89	-11,41	3,45	-36,53	9,77	-34,92	9,69	TCaactttcactTCAGT
17_90	50,40	8,09	-4,45	25,09	-36,73	16,16	TcAActttcactTCAGT
17_96	68,32	9,42	47,89	5,53	2,93	16,50	TCAActttcactTCaGT
17_99	34,82	8,81	15,96	21,39	-13,36	13,51	TCAactttcactTCaGT
17_100	55,17	5,99	20,03	20,34	-25,12	18,75	TCaActttcactTCaGT
17_103	48,08	14,67	28,80	9,35	7,18	12,00	TcAActttcactTCaGT
17_111	-5,24	15,62	-10,26	3,22	-18,78	9,24	TCaactttcactTcAGT
17_119	83,29	3,11	69,67	1,75	24,17	9,29	TCAActttcactTcaGT
17_129	47,32	8,81	19,21	17,51	-6,65	24,28	TCAactttcactTCAGT
17_132	59,04	4,63	21,83	1,86	-14,91	0,44	TCaActttcactTCAGT
17_135	8,35	11,28	2,09	13,51	-25,60	9,12	TCaactttcactTCAGT
17_137	73,77	2,83	58,40	3,45	18,22	1,27	TcAActttcactTCAGT
17_139	64,19	7,67	39,45	5,57	-17,73	3,08	TcAactttcactTCAGT
17_144	24,74	7,77	12,21	16,40	-31,19	11,36	TCAactttcactCaGT
17_157	75,79	1,10	61,26	4,35	9,64	7,17	TCAActttcacttcAGT
18_1	97,88	1,00	89,38	2,73	39,44	12,14	TCAactttcactTCAG
18_346	90,95	3,99	61,25	4,11	-4,13	6,95	TCaActttcactTCAG
18_347	91,45	3,48	78,72	2,03	9,18	8,96	TcAActttcactTCAG
18_350	92,56	3,36	80,54	6,12	41,46	7,29	TCAActttcactTcAG

18_357	96,37	1,27	87,86	2,94	51,94	2,98	TCaActttcacttCAG
18_358	89,92	0,54	76,73	7,28	37,70	9,45	TcaACtttcacttCAG
Combo 1	79,37	2,03	68,47	2,04	25,24	12,68	
Combo 2	75,26	2,05	72,07	3,78	59,69	2,36	

З цих даних можна бачити, що біспецифічні до PAPD5/PAPD7 олігонуклеотиди, які найкраще працюють, мають найкращий вплив в показниках зменшення рівня HBsAg і HBeAg з половиною концентрації олігонуклеотиду (20 мкМ) в порівнянні з комбінованими обробками (2 × 20 мкМ).

Приклад 6. Скринінг ефективності *in vitro* стереовизначених антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7, в клітинах HeLa

Для навіть більшого збільшення різноманітності навколо мотивів послідовностей SEQ ID NO: 18 отримували бібліотеку стереовизначених олігонуклеотидів на основі стереовипадкової батьківської сполуки з CMP ID NO 18_1.

Аналіз ефективності проводили в експерименті *in vitro*, як описано в прикладі 1, за винятком того, що скринінг проводили в концентрації 1 мкМ, а деяких – 5 мкМ.

Відносні рівні експресії мРНК PAPD5 і мРНК PAPD7 показані в Таблиці 20 у вигляді % від батьківського олігонуклеотиду, тобто чим більше значення, тим краще інгібування.

Таблиця 20: ефективність *in vitro* стереовизначених сполук проти PAPD5/PAPD7 (один експеримент з дуплексною кПЛР). Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах HeLa, і вони показані як % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID	% мРНК PAPD5 від контролю		% мРНК PAPD7 від контролю		Стереовизначення	
NO	1 мкМ		5 мкМ			
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd
18_1	100,0	6,3			100,0	3,4
18_32	87,0	5,1			94,7	0,9
18_33	76,4	NA			88,7	1,7
18_34	79,8	6,7			91,5	2,3
18_35	70,0	10,8			86,7	3,8
18_36	102,5	7,8			107,4	3,1
18_37	88,8	7,6			95,1	4,5
18_38	69,3	6,5			92,0	3,6
18_39	87,2	5,7			93,8	5,0
18_40	92,2	3,5			96,3	5,5
18_41	81,1	1,3			95,2	7,6
18_42	78,0	3,8			92,0	9,4
18_43	80,4	3,4			92,7	3,6
18_44	79,4	3,5			89,7	3,4
18_45	75,2	8,2			88,7	2,4
18_46	86,2	6,5			91,0	6,7
18_47	79,7	6,2			85,7	1,5
18_48	80,6	1,6			87,5	1,5
18_49	79,9	3,2			101,8	6,5
18_50	82,7	3,1			88,9	2,2
18_51	78,0	5,7			90,2	2,9
18_52	90,1	6,0			93,7	1,1
18_53	82,7	8,7			90,7	3,2
18_54	63,3	13,2			77,8	6,4
18_55	73,9	6,2			90,9	1,6
18_56	83,1	5,6			96,5	6,4
18_57	73,4	6,8			89,6	8,2
18_58	89,1	2,2			96,7	2,8
18_59	73,2	8,5			91,7	2,5
18_60	88,8	4,2			93,3	3,4
18_61	77,0	13,6			91,6	13,7
18_62	75,6	6,7			87,8	6,5
18_63	74,8	5,0			85,5	1,4
18_64	86,9	7,3			92,2	2,5
18_65	77,8	10,3			88,0	7,4

18_66	81,7	10,2			88,9	6,1		XXXXXXXXXRSSSRH
18_67	77,6	7,4			81,1	4,7		XXXXXXXXXSRRRH
18_68	88,9	9,2			91,3	2,7		XXXXXXXXRRSSRH
18_69	77,8	3,8			89,9	4,0		XXXXXXXXRSSRRH

18_70	75,9	11,7			83,9	7,8		XXXXXXXXXRSSRRH
18_71	84,2	6,7			88,7	1,4		XXXXXXXXSRRRRH
18_72	93,8	2,3			95,0	1,7		XXXXXXXXRRSRSH
18_73	90,5	4,3			92,4	2,9		XXXXXXXXRSRSSH
18_74	88,3	10,5			88,2	3,0		XXXXXXXXRSRRRH
18_75	85,2	7,1			89,0	3,1		XXXXXXXXSRRRSH
18_76	99,6	2,7			99,5	2,2		XXXXXXXXRRSRSH
18_77	87,4	1,5			87,2	1,8		XXXXXXXXSSRRRH
18_78	80,6	10,4			83,5	5,2		XXXXXXXXRSRRSH
18_79	89,3	6,8			98,7	3,4		XXXXXXXXSRSRSH
18_80	85,9	2,0			83,2	2,8		XXXXXXXXRRSRRH
18_81	92,4	5,0			84,1	NA		XXXXXXXXSRSSRH
18_82	86,8	3,4			89,8	3,0		XXXXXXXXSRSSRH
18_83	93,1	4,7			92,4	3,3		XXXXXXXXRSRRSH
18_84	91,1	4,9			93,4	5,2		XXXXXXXXSSSRSH
18_85	84,3	3,9			87,9	1,6		XXXXXXXXSSRRRH
18_86	86,2	8,1			84,6	2,2		XXXXXXXXRRSSRH
18_87	77,3	9,7			90,6	0,9		XXXXXXXXSRSSRH
18_88	85,8	5,4			92,4	3,0		XXXXXXXXSSSSSH
18_89	94,9	5,7			95,8	7,3		XXXXXXXXSRSSSH
18_90	91,2	6,3			92,9	2,3		XXXXXXXXRRSRSH
18_91	85,9	4,1			90,4	5,0		XXXXXXXXSRSRSH

18_92	84,7	6,5			90,1	9,3		XXXXXXXXRRRRSSH
18_93	81,7	6,5			90,6	4,0		XXXXXXXXRSRSSH
18_94	82,2	7,7			82,9	8,0		XXXXXXXXRSRRSH
18_95	89,4	1,9			84,9	7,5		XXXXXXXXRRRSRH
18_96	80,1	3,7			85,0	5,9		XXXXXXXXRRSSRH
18_97	68,9	7,5			82,3	4,8		XXXXXXXXSRSSRH
18_98	81,7	4,1			93,9	6,9		XXXXXXXXSRSSRH
18_99	97,7	5,4			97,7	8,7		XXXXXXXXSRSSSH
18_100	77,5	3,7			85,4	4,1		XXXXXXXXSRRRH
18_101	77,9	7,1			88,3	4,3		XXXXXXXXSSRSSH
18_102	77,3	6,3			93,0	2,8		XXXXXXXXRSSSSH
18_103	74,8	3,7			86,4	1,2		XXXXXXXXRSSRH
18_104	90,3	6,1			91,5	2,3		XXXXXXXXRRSSRH
18_105	95,7	7,2			102,9	1,7		XXXXXXXXRRSSSH
18_106	79,7	5,4			85,7	1,2		XXXXXXXXSRSSRH
18_107	87,6	4,4			89,0	2,2		XXXXXXXXSSRRRH
18_108	86,4	10,6			95,3	4,0		XXXXXXXXSSRSSH
18_109	99,1	2,5			99,0	6,6		XXXXXXXXRRRSSH
18_110	91,1	5,4			93,1	3,5		XXXXXXXXRRSSRH
18_111	103,1	2,9			99,1	6,2		XXXXXXXXRSRRH
18_112	96,5	2,7			90,7	2,5		XXXXXXXXRRSRH
18_113	76,0	17,5			90,4	3,7		XXXXXXXXSSSRH
18_114	86,9	3,4			88,8	4,5		XXXXXXXXRRRRH
18_115	84,7	8,1			94,1	3,8		XXXXXXXXSRSSSH
18_116	79,8	4,1			83,7	2,6		XXXXXXXXSSSRH
18_117	88,3	6,6			95,6	4,1		XXXXXXXXRSSRH
18_118	83,6	7,9			86,8	2,1		XXXXXXXXRSRRH
18_119	85,2	2,3			88,7	2,5		XXXXXXXXSRRRH
18_120	86,2	6,8			91,9	0,7		XXXXXXXXSRRRSH
18_121	90,4	5,9			86,9	0,7		XXXXXXXXSSSRH
18_122	74,2	9,8			79,5	7,8		XXXXXXXXSRSSH
18_123	82,2	1,0			87,6	1,5		XXXXXXXXSSSSSH
18_124	91,0	12,7			111,4	11,9		XXXXXXXXSRSSH
18_125	87,6	6,7			85,7	4,4		XXXXXXXXRSRRH
18_126	81,5	7,1			85,5	1,9		XXXXXXXXSSRRH
18_127	82,9	3,7			96,0	2,3		XXXXXXXXRRSRH
18_128	79,0	3,7			83,5	4,3		XXXXXXXXSRRRH

18_129	98,4	NA			91,7	6,2		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_130	90,7	5,4			89,6	2,3		XXXXXXXXXXRRSSSH
18_131	82,2	6,1			89,6	1,0		XXXXXXXXXXRRSSSH
18_132	81,6	6,9			84,2	2,3		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_133	88,9	4,1			94,5	4,0		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_134	73,6	7,5			83,3	4,3		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_135	86,6	10,3			91,0	7,1		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_136	93,8	4,5			85,0	6,1		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_137	100,6	6,4			83,2	7,2		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_138	83,1	9,5			86,5	4,0		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_139	82,4	10,8			87,3	2,9		XXXXXXXXXXRRSSRH
18_140	83,9	5,6			78,9	5,1		SSRRRRSSSSRRSSRH
18_141	96,7	9,9			89,2	13,8		SSSSRRRRRRRRSSRH
18_142	81,7	13,0			83,7	7,7		RRSSRRSSRRRRSSRH
18_143	86,4	11,5			80,3	11,7		RRSSSSRRRRRRRH
18_144	88,5	7,1			78,6	8,5		SSRRRRRRSSRRSSRH
18_145	75,2	12,2			78,4	3,9		SSRRRRRRRRSSRH
18_146	109,4	6,8			105,6	8,1		RRSSRRSSRRSSRH
18_147	82,8	7,1			80,3	2,9		RRRRRRSSSSRRSSRH
18_148	78,2	7,1			73,3	9,6		SSSSRRRRRRSSRRSH
18_149	78,5	3,9			77,1	14,5		SSSSRRSSSSRRRRRH
18_150	80,2	5,3			75,0	8,5		SSSSRRSSSSRRSSRH
18_151	65,6	21,5			73,0	9,1		RRRRRRRRSSSSRRSH
18_152	98,9	5,4			82,9	3,3		RRRRRRRRRRSSSH
18_153	92,1	9,5			93,2	3,1		RRRRRRRRRRSSRH
18_154	98,3	4,0			92,3	2,7		SSRRRRRRRRSSRH
18_155	77,4	6,1			82,0	3,8		RRSSRRRRRRSSSH
18_156	79,9	7,8			81,6	5,9		RRSSSSRRRRRRSH

18_157	76,8	4,3			82,6	3,5		RRSSRRRRRRRRRH
18_158	81,6	12,8			86,6	4,1		RRSSRRRRRRRRRH
18_159	76,4	12,4			77,9	2,8		RRSSRRRRRRRRRH
18_160	82,2	16,3			88,6	4,2		RRSSRRRRRRRRRH
18_161	76,4	14,9			77,9	4,9		RRSSRRRRRRRRRH
18_162	86,6	15,9			80,4	4,1		RRSSRRRRRRRRRH
18_163	76,8	14,0			85,3	2,9		RRSSRRRRRRRRRH
18_164	88,4	8,4			97,5	5,2		SSRRRRRRRRRRRH
18_165	75,1	14,9			85,2	3,0		RRSSRRRRRRRRRH
18_166	81,6	6,7			83,9	5,8		RRRRRRRRRRRRRH
18_167	74,4	11,7			77,5	4,5		RRRRRRRRRRRRRH
18_168	73,9	9,7			77,3	1,9		RRSSRRRRRRRRRH
18_169	73,7	15,1			86,2	1,1		SSRRRRRRRRRRRH
18_170	75,8	7,0			82,4	2,0		SSRRRRRRRRRRRH
18_171	97,4	2,3			98,5	3,3		SSRRRRRRRRRRRH
18_172	85,3	10,9			81,0	2,0		RRSSRRRRRRRRRH
18_173	88,5	10,0			92,5	1,4		SSRRRRRRRRRRRH
18_174	84,1	11,1			81,5	17,2		RRSSRRRRRRRRRH
18_175	72,7	6,6			79,1	1,1		RRRRRRRRRRRRRH
18_176	77,0	14,4			81,9	4,8		RRRRRRRRRRRRRH
18_177	81,9	5,6			79,9	10,1		RRRRRRRRRRRRRH
18_178	88,9	3,9			94,4	3,1		SSSSRRRRRRRRRH
18_179	87,6	11,8			81,5	8,6		RRRRRRRRRRRRRH
18_180	75,9	2,9			72,9	11,0		SSRRRRRRRRRRRH
18_181	85,3	11,1			86,7	1,9		RRRRRRRRRRRRRH
18_182	93,0	9,2			95,4	7,3		SSRRRRRRRRRRRH
18_183	83,6	12,3			80,6	5,2		RRRRRRRRRRRRRH
18_184	87,0	15,0			79,3	4,5		RRRRRRRRRRRRRH
18_185	98,7	4,6			96,6	1,7		RRSSRRRRRRRRRH
18_186	87,9	3,7			87,7	5,2		SSRRRRRRRRRRRH
18_187	99,1	3,5			99,8	2,3		RRRRRRRRRRRRRH
18_188	101,1	5,9			92,8	6,6		SSRRRRRRRRRRRH
18_189	106,9	4,2			105,0	3,1		RRSSRRRRRRRRRH
18_190	104,8	3,5			96,7	2,2		SSRRRRRRRRRRRH
18_191	87,7	10,4			84,9	7,8		RRSSRRRRRRRRRH
18_192	86,5	7,9			96,1	1,6		RRRRRRRRRRRRRH

18_193	76,5	8,0			80,4	3,2			RSSRRSRSSRRSSSRH
18_194	80,0	4,8			86,4	3,3			RRSSRRSRSSRRSSSH
18_195	100,4	8,3			99,3	1,6			RRRRSSSRSSRRSSRH
18_196	109,5	2,6			113,5	4,2			SSSSRRSSRRSSRRSH
18_197	82,6	1,9			81,0	4,8			RSRRRRRRSSRRSSRH
18_198	87,2	4,6			87,4	6,4			RSRRSSSRSSRRSSRH
18_199	80,9	2,8			91,5	1,0			SSRRSRSSRRSSSRH
18_200	74,7	11,4			84,8	2,1			RRRRSSSRSSRRSSSH
18_201	73,5	13,7			82,0	1,3			RSRRRRRRSSRRSSRH
18_202	70,6	8,6			61,4	1,4			SSRRRRRRSSRRSSSH
18_203	69,8	9,5			73,8	1,4			SSRRSSSRSSRRSSSH
18_204	77,8	6,8			86,3	2,7			SSRRRRRRSSRRSSSH
18_205	73,4	4,2			77,8	2,6			SSRSRSRSSRRSSRH
18_206	80,6	12,7			90,4	3,6			SSSRSSRRSSRRSSRH
18_207	67,8	7,5			74,3	2,6			SSRRRRSSRRSSRRH
18_208	71,9	12,0			83,0	4,9			RRSSRSSSSSRRSSRH
18_209	74,0	5,5			83,7	3,4			SRSSRRSSRRSSRRH
18_210	55,6	14,6	48,5	5,4	84,2	7,2	66,2	4,5	RSRRSSRRSSRRSSSH
18_211	60,5	11,1	52,4	6,7	84,4	6,7	78,4	6,8	RSRRSRSSRRSSSH
18_212	53,3	3,3	47,3	3,5	93,4	8,0	60,5	5,6	SSSSSSSSRRSSRRSH
18_213	43,0	8,3	26,1	6,0	72,4	10,7	38,3	8,4	RRSSSSSSRRSSRRH
18_214	66,6	8,9	97,1	4,2	108,3	7,0	106,6	7,6	SSRRSSSSRRSSRRSH
18_215	61,0	11,2	59,9	8,2	96,3	10,7	76,0	11,9	SSRRRRRRSSRRSSRH
18_216	35,6	9,3	42,2	5,4	56,2	6,8	53,1	12,8	RSRRRRSSRRSSRH
18_217	37,6	8,9	73,8	8,8	65,0	6,4	79,6	8,0	SSSRSSRRSSRRSSRH
18_218	101,7	11,6	90,1	1,6	162,0	9,8	100,5	2,4	RSRRSSRRSSRRSSSH
18_219	70,9	10,8	75,5	3,7	97,0	9,1	93,3	4,9	RRSSSSRRRRSSRRSH
18_220	58,0	11,3	62,5	4,0	92,0	8,6	79,5	6,3	RXXXXXXXXXXXXXH
18_221	66,8	8,6	89,8	4,1	101,2	11,1	109,1	6,9	SXXXXXXXXXXXXXH

18_222	73,2	6,2	79,4	3,4	108,4	8,8	95,1	4,2	XXXXXXXXXXXXXH
18_223	84,1	9,0	98,4	4,9	134,3	6,6	134,7	5,5	XSXXXXXXXXXXXXH
18_224	73,3	7,0	91,9	4,7	117,0	6,4	131,4	5,2	XXRXXXXXXXXXXXXH
18_225	76,5	9,3	94,3	7,7	110,1	6,0	108,4	7,6	XXSXXXXXXXXXXXXH
18_226	74,4	11,6	92,4	6,7	102,3	7,6	108,8	6,3	XXXRXXXXXXXXXXXXH
18_227	83,1	11,6	109,9	8,4	98,1	14,1	111,2	6,9	XXXSXXXXXXXXXXXXH
18_228	56,4	7,2	55,0	5,5	87,4	3,7	74,5	7,5	XXXXRXXXXXXXXXXXXH
18_229	69,4	6,2	81,4	4,4	113,1	4,6	104,9	7,4	XXXXSXXXXXXXXXXXXH
18_230	66,6	5,8	84,6	3,3	109,3	6,6	106,4	6,7	XXXXXRXXXXXXXXXXXXH
18_231	60,7	2,7	109,0	1,1	114,1	5,6	120,8	4,9	XXXXXSXXXXXXXXXXXXH
18_232	63,4	4,4	66,6	6,3	101,7	5,2	88,0	8,2	XXXXXRXXXXXXXXXXXXH
18_233	68,3	3,1	96,4	8,0	102,4	6,5	120,3	6,6	XXXXXSXXXXXXXXXXXXH
18_234	69,8	10,7	98,7	8,9	113,0	5,2	124,2	7,1	XXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_235	68,6	16,7	82,3	7,5	91,1	12,4	90,3	9,2	XXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_236	114,6	7,6	90,5	2,6	187,8	9,9	113,0	4,6	XXXXXXXXXRXXXXXXXXH
18_237	66,4	13,5	66,6	7,3	117,3	12,3	93,2	7,3	XXXXXXXXXSXXXXXXXXH
18_238	72,5	5,3	90,1	3,9	122,5	6,6	126,8	4,3	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_239	39,6	3,0	20,9	5,7	67,2	6,4	29,2	2,1	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_240	63,9	12,0	92,7	2,0	116,2	7,9	117,7	1,6	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_241	65,1	15,1	75,4	4,4	105,9	19,9	104,8	5,0	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_242	65,0	12,7	85,0	3,2	106,0	12,5	114,3	2,4	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_243	145,2	7,8	112,0	6,0	180,8	6,4	118,8	6,5	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_244	75,3	9,9	87,8	2,8	110,4	8,1	91,2	4,8	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_245	81,7	8,6	63,6	5,6	100,3	5,9	79,2	1,9	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_246	60,3	7,4	71,7	6,2	90,4	6,0	80,8	8,1	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_247	70,3	6,0	90,4	6,4	108,4	7,5	94,4	8,1	XXXXXXXXXSXXXXXH
18_248	74,9	7,7	77,4	5,1	87,4	19,5	86,7	7,3	XXXXXXXXXRXXXXH
18_249	74,6	4,9	88,2	5,4	114,8	5,6	109,7	6,4	XXXXXXXXXSXXXXSH

5 Приклад 7: EC50 і ефективність *in vitro* відібраних стереовизначених антисмислових олігонуклеотидів в клітинах HeLa

EC50 і ефективність (KD) найкраще працюючих олігонуклеотидів з Прикладу 6 визначали з використанням того ж самого аналізу з наступними концентраціями олігонуклеотидів: 33; 10,44; 3,33; 1,044; 0,33; 0,104; 0,033 і 0,01 мкМ.

10 EC50, макс. KD (ефективність) експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 розраховували з використанням R-функції `drm()` з пакету `drc` (v3.0-1), чотирипараметричну log-логістичну функцію

апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 21.

Таблиця 21: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 по експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa. CMP ID NO 18_1 являє собою стереовипадкову батьківську сполуку.

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				Стереовизначений мотив
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	
18_1	2,74	1,41	1,82	0,09	5,06	2,24	2,03	0,16	TCAactttcacttCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	0,49	2,00	1,19	0,08	0,00	2,77	1,57	0,14	XXXXRSSRXXXXXXXXXH
18_76	1,83	5,88	3,18	0,54	1,12	7,32	3,38	0,69	XXXXXXXXXRRSRSSH
18_99	0,12	7,43	2,87	0,63	4,53	13,63	3,39	1,30	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	2,46	3,84	1,59	0,20	2,66	4,77	2,04	0,32	XXXXXXXXXRRRSSH
18_111	0,36	8,02	2,41	0,59	5,64	3,86	2,88	0,34	XXXXXXXXXRSSSRH
18_124	0,00	8,02	1,76	0,45	0,00	4,30	2,27	0,28	XXXXXXXXXSRRSSH
18_146	0,00	4,37	1,59	0,22	0,00	5,67	2,27	0,40	RRSRSSRRSSSRSSH
18_171	0,00	3,47	1,44	0,17	0,00	5,90	2,24	0,41	SSSRSSRSRRRRSSH
18_185	2,94	4,54	1,57	0,23	2,34	5,97	2,10	0,40	RSRSSRSRRRSRSH
18_187	0,00	2,50	1,73	0,14	0,00	6,11	2,27	0,40	RSSRRSSRRRRSSH
18_188	0,00	3,88	1,66	0,21	3,63	6,56	1,94	0,38	SSSRSSRSRRSSSH
18_190	3,56	5,01	2,59	0,41	7,41	6,38	3,11	0,62	SSSRSSSRRRSRSSH
18_196	0,00	2,00	1,31	0,09	1,40	5,30	1,71	0,28	SSSRSSRRSSRRSSH
18_223	0,00	3,36	1,40	0,16	1,15	4,84	1,83	0,28	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	0,00	6,48	1,75	0,37	0,45	6,48	2,20	0,39	XXSXXXXXXXXXXXXXH
18_231	0,00	3,57	1,37	0,17	0,00	4,34	2,13	0,28	XXXXSXXXXXXXXXXH
18_236	2,37	3,44	1,82	0,21	4,69	3,90	2,22	0,27	XXXXXXXXRXXXXXH
18_243	0,15	5,38	2,38	0,37	5,18	8,67	2,52	0,66	XXXXXXXXXXSXXXH

З цих даних можна бачити те, що поліпшення EC50 та ефективності відносно нокдауну PAPD5 і PAPD7 можуть досягатися і зі стереовизначеними підбібліотеками і з повністю стереовизначеними сполуками.

Приклад 8: ефект in vitro на клітини ASGPR-dHepaRG, інфіковані HBV, з використанням відібраних стереовизначених антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

Набір самих ефективних олігонуклеотидів з Прикладу 6 аналізували на їх вплив на параметри розмноження HBV в клітинах dHepaRG-ASGPR, інфікованих HBV.

Даний експеримент проводили, як описано в Прикладі 5.

Зменшення рівнів HBsAg і HBeAg показано в Таблиці 22 та 23, чим більше значення, тим більше інгібування.

Таблиця 22: вплив in vitro на HBsAg сполук проти PAPD5/PAPD7 в трьох концентраціях (середнє з 3) в клітинах ASGPR-dHepaRG, інфікованих HBV. CMP ID NO 18_1 являє собою стереовипадкову батьківську сполуку.

CMP ID NO	20 мкМ		6,67 мкМ		2,22 мкМ		Стереовизначений мотив
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	
18_1	97,88	1,00	89,38	2,73	39,44	12,14	TCAactttcacttCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	72,64	1,45	37,85	8,05	10,98	8,04	XXXXRSSRXXXXXXXXXH
18_76	40,85	34,07	2,07	19,39	-15,02	23,15	XXXXXXXXXRRSRSSH
18_99	34,94	6,39	-13,21	12,32	-42,74	12,83	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_105	82,12	2,60	74,93	3,30	19,30	7,25	XXXXXXXXXRRRSSH
18_109	57,43	14,41	18,19	9,25	7,15	16,09	XXXXXXXXXRRRSSH
18_111	28,98	6,10	-10,71	7,93	-30,92	15,15	XXXXXXXXXRSSSRH
18_124	59,86	4,12	27,17	15,97	-3,69	18,85	XXXXXXXXXSRRSSH
18_146	62,69	6,93	44,31	4,08	-19,52	12,39	RRSRSSRRSSSRSSH
18_171	38,32	2,10	-11,53	3,85	-28,30	10,51	SSSRSSRSRRRSSH

18_185	-20,73	17,60	-19,59	14,46	-4,32	7,01	RSRSSRSRSRRSRSH
18_187	56,84	6,44	17,42	10,77	-49,55	11,42	RSSRRSRRRRSRRSH
18_188	59,41	12,82	25,09	16,54	6,76	20,56	SSSRRSSRSRSRSSH
18_189	32,87	6,69	-3,52	16,56	-50,76	34,50	RSRSSSSRSRRRSSH
18_190	-53,00	16,64	-57,27	12,78	-69,75	14,40	SSSRRSSRSRRRSSH
18_195	32,58	3,42	-12,74	45,18	-16,33	18,72	RRRRRSSRSRRSSRH
18_196	-17,72	3,29	-36,50	9,00	-49,29	11,33	SSSRSRRRRSSRRSH
18_218	53,86	6,46	42,40	3,88	9,55	20,41	RSSRRSSRSRRRSSH
18_223	83,06	2,73	62,17	11,58	15,29	11,02	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	79,92	1,95	49,95	6,87	-11,69	7,50	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_231	83,13	1,45	69,70	3,35	37,16	11,77	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_236	64,19	2,58	38,47	5,37	-19,29	5,10	XXXXXXXXXXXXXXXXH
18_243	82,96	1,85	67,55	3,06	26,96	10,36	XXXXXXXXXXXXXXXH
Combo 1	79,37	2,03	68,47	2,04	25,24	12,68	
Combo 2	75,26	2,05	72,07	3,78	59,69	2,36	

Таблиця 23: вплив in vitro на HBeAg сполук проти PAPD5/PAPD7 в трьох концентраціях (середнє з 3) в клітинах ASGPR-dHepaRG, інфікованих HBV. CMP ID NO 18_1 являє собою стереовипадкову батьківську сполуку.

CMP ID NO	20 мкМ		6,67 мкМ		2,22 мкМ		Сполука
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	
18_1	90,68	1,23	75,99	2,96	17,58	8,44	TCActtScacttCAGXXXXXXXXXXXXXHXH
18_36	61,58	2,27	32,88	7,00	13,90	2,63	XXXXXXXXXXXXXXXXH
18_76	42,45	24,97	12,44	4,58	5,05	11,85	XXXXXXXXXXRRSRSH
18_99	29,44	4,44	-5,01	7,61	-15,22	8,54	XXXXXXXXXSRSRSH
18_105	77,20	2,93	83,83	3,75	17,89	6,08	XXXXXXXXRRRSSH
18_109	50,97	12,79	18,65	7,96	18,34	10,47	XXXXXXXXRRRSSH
18_111	26,82	5,65	5,57	6,76	-5,32	8,48	XXXXXXXXXSRRSH
18_124	52,84	6,90	26,44	13,62	8,76	13,32	XXXXXXXXXSRRSH
18_146	57,25	5,51	32,84	4,19	-5,83	9,16	RRSRRRRSSRRSSH
18_171	31,41	2,24	-0,52	0,38	-5,55	4,51	SSRRSSRRRRRRSH
18_185	3,01	9,20	0,38	8,33	6,86	2,17	RSRSRSRSRRSRSH
18_187	45,28	5,54	14,19	7,61	-7,38	5,03	RSRRSRRRRRRSSH
18_188	51,94	10,97	26,12	10,92	15,12	17,90	SSSRRSSRSRRSSH
18_189	32,71	4,45	3,59	7,73	-20,18	13,54	RRSSSSRRRRRRSH
18_190	-0,28	5,56	-19,34	5,80	-23,56	3,06	SSSRRSSRRRRSSH
18_195	33,37	4,40	6,47	23,36	-3,00	7,15	RRRRRSSRRRRSSRH
18_196	8,18	3,13	-5,42	9,08	-18,04	9,21	SSSRRRRRRRRSSH
18_218	52,20	7,32	38,24	8,77	9,85	11,45	RSRRSSRRRRRSSH
18_223	79,06	3,79	53,28	3,42	15,60	12,30	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	76,98	5,26	39,75	9,09	-0,96	3,34	XSXXXXXXXXXXXXXH

CMP ID NO	20 мкМ		6,67 мкМ		2,22 мкМ		Сполука
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	
18_231	72,79	4,62	54,88	2,74	25,58	8,29	XXXXXXXXXXXXXXXXH
18_236	59,59	3,81	33,06	7,16	-6,33	4,37	XXXXXXXXXRXXXXXH
18_243	79,65	1,15	53,54	2,97	21,12	7,39	XXXXXXXXXXXXXXXH
Combo 1	72,98	0,75	58,03	2,25	21,27	8,25	
Combo 2	71,77	4,54	67,54	3,72	50,53	5,62	

Приклад 9: вплив in vitro на клітини ASGPR-dHepaRG, інфіковані HBV, з використанням відібраних кон'югованих з GalNAc антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

Набір самих ефективних олігонуклеотидів з Прикладу 1 кон'югували з кон'югатним угрупованням GalNAc і аналізували на їх вплив на параметри розмноження HBV в клітинах ASGPR-dHepaRG, інфікованих HBV.

Оцінку EC50 і ефективності (KD) на HBsAg і HBeAg олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, проводили, як описано в Прикладі 2, з використанням клітин ASGPR-dHepaRG, інфікованих HBV, і без порівняльних олігонуклеотидів. Результати показані в Таблиці 24.

Крім методики в Прикладі 2, відібрані клітини один раз промивали в PBS, лізували в лізуючому буфері MagNA Pure (Roche #05467535001) та зберігали при -80°C. РНК виділяли з використанням MagNA Pure "набору 96 для великого об'єму клітинної РНК" (Roche #05467535001), і рівні експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 визначали, як описано в розділі

Матеріали і методи, ПЛР в реальному часі для PAPD5 і PAPD7. EC50 і ефективність (KD) розраховували з використанням R-функції `drm()` з пакету `drm` (v3.0-1), чотирипараметричну лог-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 24A.

5

Таблиця 24: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на HBsAg і HBeAg (середнє з 3) в клітинах ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV

CMP ID NO	HBeAg				HBsAg				Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 нМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 нМ		
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	
20_12	6,1	1,0	127,7	10,1	7,7	1,6	87,0	17,4	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcacttCAG
20_13	0,8	0,3	65,1	1,3	2,5	1,0	72,4	3,5	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG
20_14	0,3	1,1	43,2	3,4	1,2	1,3	58,5	5,1	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcacttCAG
20_15	0,0	0,7	45,3	6,1	0,4	1,7	37,8	11,2	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcacTCAG
20_16	3,9	2,9	58,2	6,6	1,9	2,4	84,2	11,6	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAACtttcacttCAG
20_17	5,9	1,9	83,8	11,8	11,2	1,7	110,4	14,3	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAACtttcacttcAG
20_18	6,5	2,1	75,6	34,3	13,9	2,4	77,8	33,2	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcacttcAG
20_19	0,0	7,3	76,3	81,9	11,4	4,2	106,9	26,9	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcactTCAG
20_20	0,0	6,1	79,6	59,4	9,2	2,4	135,0	16,2	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACtttcactTcAG
20_21	1,8	2,4	41,5	8,7	7,8	2,6	74,9	17,6	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TcAACtttcacttcAG
20_22	7,2	1,2	60,6	6,8	10,7	0,7	126,7	6,9	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCaACTtttcacttcAG
21_2	14,6	5,5	79,2	40,8	18,8	3,3	125,9	23,6	GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ TCAactttcacttCaGT

10

З цих даних можна бачити те, що за допомогою кон'югування угруповання GalNAc з олігонуклеотидом значення EC50 поліпшуються щонайменше в 40 разів (зауважте, що значення в цій таблиці наводяться в нМ, тоді як в Таблиці 14 - в мкМ). Наприклад, зменшення HBsAg сполукою 20_15 (кон'югованою з GalNAc) поліпшувалося в 176 разів у порівнянні із сполукою 18_05 (гола версія 20_15).

15

Таблиця 24A: ефективність і активність (EC50) in vitro сполук проти PAPD5/PAPD7, кон'югованих з GalNAc. Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах ASGPR-dHeraRG і демонструються у вигляді % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ	
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd
20_12	1,9	0,95	0,032	0,002	1,6	1,59	0,030	0,003
20_13	17	1,93	0,045	0,009	17	1,57	0,038	0,006
20_14	5,2	1,24	0,024	0,008	2,9	1,47	0,003	0,002
20_15	11	1,45	0,002	0,002	8,5	0,99	0,001	0,001
20_16	10	1,20	0,046	0,006	11	1,18	0,041	0,005
20_17	5,2	2,29	0,022	0,012	4,3	2,05	0,037	0,013
20_18	5,4	1,14	0,047	0,006	2	1,27	0,014	0,007
20_19	4,7	1,68	0,048	0,009	6,5	1,54	0,041	0,009
20_20	9,3	1,33	0,047	0,005	4,7	2,17	0,019	0,012
20_21	6,2	1,30	0,043	0,006	4,4	2,78	0,020	0,008
20_22	4,7	1,29	0,044	0,008	5,4	2,68	0,048	0,010
21_2	12	1,12	0,075	0,005	12	3,41	0,052	0,013

20

З цих даних можна бачити те, що більшість відібраних олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, націлених на PAPD5 і PAPD7 здатні зменшувати рівні мРНК до менше ніж 10 %.

Приклад 10: скринінг ефективності in vitro антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7, в клітинах dHeraRG

25

Олігонуклеотиди, піддані скринінгу на нокдаун PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa (Приклад 1 і 3), піддавали скринінгу в клітинах dHeraRG для демонстрації ефективного нокдауну в лінії клітин печінки.

Клітини dHeraRG культивували, як описано в розділі Матеріали і методи. Використовували наступні концентрації олігонуклеотидів: 50; 15,81; 5,00; 1,58; 0,50; 0,16; 0,05 і 0,016 мкМ в кінцевому об'ємі культури 100 мкл/лунку. Клітини відбирали через 6 діб після додавання олігонуклеотидних сполук, і РНК екстрагували з використанням набору для очищення РНК PureLink Pro 96 (Ambion) згідно з інструкціями виробника.

Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 аналізували за допомогою ПЛР в реальному часі, як описано в розділі Матеріали і методи. EC50, макс. KD (ефективність) експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 розраховували з використанням R-функції `drm()` з пакету `dris` (v3.0-1), чотирипараметричну log-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну.

Результати демонструються в Таблиці 25.

Таблиця 25: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 в клітинах dHeraRG

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	
17_103	11,0	6,1	1,7	0,4	2,2	39,9	7,6	13,3	TcAActttcactTCaGT
17_111	7,5	8,7	2,2	0,8	0,0	38,7	6,4	11,7	TCaactttcactTcAGT
17_119	5,3	16,1	1,8	1,1	2,1	15,7	3,8	2,2	TCAActttcactTcaGT
17_129	11,5	5,5	1,5	0,4	0,0	31,2	5,0	6,2	TCAactttcactCAGT
17_132	9,8	10,0	3,2	1,3	13,2	13,2	6,6	3,5	TCaActttcactCAGT
17_135	4,1	3,6	1,1	0,1	0,0	32,7	4,0	4,3	TCaactttcactCAGT
17_137	0,0	7,5	3,5	0,9	16,6	8,2	5,0	1,5	TcAActttcactCAGT
17_139	5,3	8,3	2,3	0,7	5,7	19,1	7,7	4,9	TcAactttcactCAGT
17_144	6,0	8,0	1,4	0,4	0,0	12,7	2,8	1,3	TCAactttcactCaGT
17_157	8,2	4,6	3,1	0,5	0,0	16,2	8,8	4,9	TCAActttcactcAGT
18_1	0,0	7,8	1,6	0,4	0,0	8,7	3,8	1,2	TCAactttcactCAG
18_6	10,1	9,2	2,5	0,9	0,0	19,8	5,8	4,2	TCaactttcacTtCAG
18_10	13,4	15,6	1,5	1,0	10,1	15,1	4,1	2,3	TCAActttcactTCAG
18_12	8,8	7,4	1,9	0,6	13,3	8,9	4,6	1,6	TCAactttcactTCAG
18_15	0,0	35,4	4,7	6,0	34,8	11,8	4,8	2,3	TcAACtttcactTcAG
18_18	0,0	27,1	2,6	2,7	25,0	7,3	5,4	1,5	TCAACtttcactCAG
18_19	0,0	7,0	2,8	0,7	0,0	18,1	1,2	1,0	TCAActttcactCAG
18_20	11,9	10,6	4,2	1,8	0,0	64,2	9,3	22,5	TCaACtttcactCAG
18_21	21,9	7,0	4,4	1,3	0,0	40,5	16,0	25,6	TCaaCtttcactCAG
18_23	8,8	10,8	3,0	1,2	0,0	32,5	3,5	4,1	TCAACtttcactcAG
18_24	13,5	5,9	3,3	0,8	23,3	6,2	3,4	1,0	TCAActttcactcAG
18_25	13,0	11,4	3,0	1,3	9,4	18,7	5,0	3,3	TCaACtttcactcAG
18_27	7,9	9,2	2,7	0,9	19,2	7,5	3,3	1,0	TCaACtttcactcAG
18_28	13,4	11,3	4,7	2,1	19,1	5,8	4,6	1,1	TCaaCtttcactcAG
18_30	9,9	7,4	5,1	1,2	0,0	14,4	7,1	3,5	TcAACtttcactcAG
18_346	8,1	8,9	1,5	0,6	0,0	19,1	3,9	2,5	TCaActttcactTCAG
18_347	9,2	15,0	1,6	1,0	0,0	24,0	4,3	3,6	TcAACtttcactTCAG
18_350	8,5	6,3	1,8	0,5	0,0	24,4	3,4	2,6	TCAActttcactTcAG
18_357	0,0	10,0	4,5	1,6	0,0	25,5	8,1	6,5	TCaActttcactCAG
18_358	0,0	19,3	3,9	2,5	29,9	9,2	4,3	1,8	TcaACtttcactCAG

З цих даних можна бачити те, що ефективне зменшення рівня мішені також може досягатися в лінії клітин, що походить з гепатоцитів.

Приклад 11: скринінг ефективності *in vitro* стереовизначених олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7, в клітинах dHeraRG

Стереовизначені олігонуклеотиди, піддані скринінгу на нокдаун PAPD5 і PAPD7 в клітинах HeLa (Приклад 7), піддавали скринінгу в клітинах dHeraRG для демонстрації ефективного нокдауну в лінії клітин печінки.

Скринінг проводили, як описано в Прикладі 10, з наступними концентраціями олігонуклеотидів: 33; 10,44; 3,33; 1,044; 0,33; 0,104; 0,033 і 0,01 мкМ.

Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 аналізували ПЛР в реальному часі, як описано в розділі Матеріали і методи. EC50, макс. KD (ефективність) експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 розраховували з Використання R-функції `drm()` з пакету `drsc` (v3.0-1), чотирипараметричну лог-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну.

5

Результати демонструються в Таблиці 26.

Таблиця 26: EC50 і макс. KD стереовизначених сполук проти PAPD5/PAPD7 на експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 в клітинах dHeraRG

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7				Стереовизначений мотив
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	
18_1	0,0	7,75	1,6	0,43	0,0	8,71	3,8	1,16	TCAactttcacttCAGXXXXXXXXXXXXXXXXXXH
18_36	3,6	2,33	1,3	0,11	0,0	7,23	1,6	0,34	XXXXRSSRXXXXXXXXXH
18_76	0,0	18,65	6,3	3,60	11,6	11,23	6,5	2,36	XXXXXXXXXXRRSRRSH
18_99	9,4	6,99	5,7	1,40	13,7	18,67	7,2	4,94	XXXXXXXXXSRSRSSH
18_109	4,0	9,74	2,3	0,75	6,4	15,14	3,4	1,73	XXXXXXXXXXRRRSSH
18_111	7,4	16,00	3,0	1,61	12,6	14,95	4,4	2,12	XXXXXXXXXXRSSSRH
18_124	7,0	29,13	1,7	1,81	6,3	14,24	3,7	1,55	XXXXXXXXXSRRSSH
18_146	1,7	19,93	1,8	1,19	12,3	20,51	4,9	3,39	RRSRSSRRSSSRSSH
18_171	3,9	6,86	1,7	0,40	0,0	16,12	3,0	1,52	SSSRSSRSRRRRRSH
18_185	0,0	14,48	2,6	1,19	10,4	9,76	4,1	1,28	RSRSSRSRSRRSRSH
18_187	5,2	8,79	1,5	0,45	2,9	5,11	2,0	0,35	RSSRRSRRRRSRRRSH
18_188	7,5	4,82	1,5	0,28	12,2	10,13	1,7	0,63	SSSRSSRSRSRSSSH
18_190	0,0	27,66	8,1	8,27	30,4	10,66	4,1	1,95	SSSRSSSRSRSRSSH
18_196	9,0	8,92	1,8	0,62	19,7	8,01	1,5	0,51	SSSRSRRRSSRRRSH
18_223	11,2	10,00	1,4	0,62	19,9	6,90	2,5	0,75	XSXXXXXXXXXXXXXH
18_227	6,4	20,21	1,7	1,19	10,8	10,55	3,2	1,15	XXSXXXXXXXXXXXXXH
18_231	10,2	5,89	1,3	0,30	9,9	6,10	2,1	0,44	XXXXXSXXXXXXXXXH
18_236	10,8	6,26	3,1	0,59	15,3	6,47	3,3	0,64	XXXXXXXXRXXXXXH
18_243	6,0	9,15	1,8	0,52	26,9	3,26	1,9	0,24	XXXXXXXXXSXXXH

10

З цих даних можна бачити, що стереовизначені олігонуклеотиди також є ефективними в зменшенні рівня мішені в лінії клітин, що походять з гепатоцитів.

Приклад 12: вплив *in vitro* на клітини ASGPR-dHeraRG, інфіковані HBV, з використанням відібраних кон'югованих з GalNAs антисмислових олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

15

Набір самих ефективних олігонуклеотидів з Прикладу 5 кон'югували з кон'югатним угрупованням GalNAs і аналізували на їх вплив на параметри розмноження HBV в клітинах ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV.

Для порівняльних цілей антисмислові олігонуклеотиди за винаходом порівнювали з кон'югованими з GalNAs версіями олігонуклеотидів, націлених на HBV, показаних в Таблиці 13, причому кон'юговані з GalNAs версії показані в Таблиці 13A.

20

Таблиця 13A: порівняльні олігонуклеотиди, націлені на HBV

Опис	Сполука	SEQ ID NO	Посилання
Націлений на HBV 1	GN2 ₀ C ₀ a ₀ AGCgaagtgcacaCGG	29	WO2015/173208
Націлений на HBV 2	GN2 ₀ C ₀ a ₀ GCGtaaagagaGG	30	WO2015/173208

25

Оцінку на HBsAg і HBeAg EC50 і ефективності (KD) олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAs, проводили, як описано в Прикладі 2, з використанням клітин ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV. Результати показані в Таблиці 27.

Крім методики в Прикладі 2, відібрані клітини один раз промивали в PBS, лізували в лізуючому буфері MagNA Pure (Roche #05467535001) та зберігали при -80°C. РНК виділяли з використанням MagNA Pure "набору 96 для великого об'єму клітинної РНК" (Roche #05467535001), і рівні експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 визначали, як описано в розділі Матеріали і методи, ПЛР в реальному часі для PAPD5 і PAPD7. EC50 і ефективність (KD)

30

розраховували з використанням R-функції `drm()` з пакету `drm` (v3.0-1), чотирипараметричну лог-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 27A.

- 5 Таблиця 27: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на HBsAg і HBeAg (середнє з 3) в клітинах ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV

CMP ID NO	HBeAg				HBsAg				Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	
HBV1	26,4	3,6	0,124	0,026	39,6	7,3	0,220	0,104	GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG
HBV2	31,3	4,2	0,233	0,373	33,2	4,8	0,391	0,119	GN2-C6caGCGtaaagagaGG
21_26	11,4	15,7	0,175	0,113	18,1	8,9	0,201	0,070	GN2-C6caTcAAactttcactTCAGT
21_27	18,5	6,2	0,128	0,041	23,3	8,1	0,192	0,068	GN2-C6caTCAactttcactTCaGT
21_33	28,4	19,3	0,247	0,133	33,2	10,5	0,242	0,106	GN2-C6caTcAAactttcacttCAGT
21_34	17,6	5,5	0,083	0,037	27,3	3,7	0,085	0,091	GN2-C6caTcAactttcacttCAGT
21_36	13,8	6,0	0,086	0,156	20,6	9,6	0,193	0,086	GN2-C6caTCAactttcacttcAGT
20_12	0,0	2,6	0,073	0,088	9,9	1,9	0,057	0,005	GN2-C6caTCAactttcacttCAG
20_35	3,2	10,4	0,080	0,166	9,7	6,6	0,085	0,143	GN2-C6caTcAactttcactTCAG
20_36	3,7	4,0	0,082	0,001	3,9	3,1	0,082	0,014	GN2-C6caTcAAactttcactTCAG
20_30	4,8	5,6	0,107	0,031	2,3	4,2	0,137	0,032	GN2-C6caTcAactttcacttCAG

- 10 Сполуки, описані в таблиці, мають фосфодієфірні зв'язки в динуклеотиді са, з подальшим C6 лінкером, як показано в Таблиці 10.

Таблиця 27A: ефективність і активність (EC50) *in vitro* сполук проти PAPD5/PAPD7, кон'югованих з GalNAc. Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах ASGPR-dHeraRG і демонструються у вигляді % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ	
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd
HBV1	58	9,26	Inf	10,00	76	11,5	0,780	10,000
HBV2	59	43,5	Inf	24000	82	7,47	Inf	10,000
21_26	11	2,01	0,080	0,010	14	2,01	0,059	0,010
21_27	7,8	1,04	0,056	0,004	14	3,4	0,076	0,018
21_33	8,4	1,2	0,050	0,005	14	2,16	0,075	0,009
21_34	4,8	1,05	0,065	0,004	9,4	1,75	0,047	0,006
21_36	3,9	1,04	0,087	0,005	2,4	5,85	0,033	0,025
20_12	1,6	1,05	0,034	0,004	3,6	1,79	0,040	0,006
20_35	6,7	1,51	0,038	0,006	8,4	1,81	0,054	0,008
20_36	3,4	1,48	0,037	0,004	6,9	4,35	0,082	0,018
20_30	1,9	1,06	0,035	0,003	4,9	5,8	0,040	0,019

Inf – EC50 не міг бути розрахований через відсутність відповіді на дозу.

- 15

Як і очікувалося, дві молекули, націлені на HBV, мали дуже незначний вплив на PAPD5 і PAPD7, їх ефекти на HBsAg і HBeAg, отже, не зв'язані з їх здатністю зменшувати рівень PAPD5 або PAPD7. Залишені аналізовані сполуки демонструють зменшення рівня мішені менше 85 % і значення EC50 менше 0,09 мкМ, що добре корелює з видимими впливами на HBsAg і HBeAg в Таблиці 27.

- 20

Приклад 13: вплив *in vitro* на клітини PHH, інфіковані HBV, з використанням відібраних антисмислових олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, націлених на PAPD5 і PAPD7

- 25

Набір олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, додатково тестували в первинних людських гепатоцитах, інфікованих HBV (див. Розділ Матеріали і методи; аналіз природної інфекції PHH), для ілюстрації ефективності в системі *in vitro* з природною експресією ASGPR.

Використовуваними концентраціями олігонуклеотидів були триразові серійні розведення (20,00; 6,67; 2,22; 0,74; 0,25; 0,08; 0,03; 0,01 мкМ олігонуклеотиду).

5 ЕС50, макс. KD (ефективність) параметрів розмноження HBV HBsAg і HBeAg розраховували з використанням R-функції `drm()` з пакету `dr` (v3.0-1), чотирипараметричну лог-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення ЕС50 і максимального зниження. Результати демонструються в Таблиці 28.

ЕС50, макс. KD (ефективність) експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 розраховували з використанням того ж самого алгоритму. Результати показані в Таблиці 28А.

10 Таблиця 28: ЕС50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на HBsAg і HBeAg (середнє з 3) в клітинах РНН, інфікованих HBV

CMP ID NO	HBsAg				HBeAg				Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	
20_13	11,8	4,1	0,078	0,179	9,0	2,3	0,078	0,010	GN2-C6caTCAActttcactTCAG
20_14	11,9	1,9	0,062	0,006	13,1	1,8	0,063	0,006	GN2-C6caTCAActttcactCAG
20_12	17,0	2,1	0,054	0,006	24,4	1,3	0,075	0,005	GN2-C6caTCAactttcactCAG
20_15	9,5	1,4	0,017	0,003	11,2	2,4	0,029	0,006	GN2-C6caTCAActttcacTtCAG
20_16	16,7	1,9	0,098	0,010	19,5	3,4	0,180	0,031	GN2-C6caTCAACtttcacttCAG
20_17	16,9	2,1	0,068	0,011	26,0	3,0	0,119	0,024	GN2-C6caTCAACtttcacttcAG
20_18	13,2	1,9	0,066	0,008	19,2	1,0	0,070	0,004	GN2-C6caTCAActttcacttcAG
20_20	14,8	5,0	0,087	0,022	18,8	4,3	0,168	0,043	GN2-C6caTcAACtttcactTcAG

15 Сполуки, описані в таблиці, мають фосфодіефірні зв'язки в дінуклеотиді са, з подальшим С6 лінкером, як це показано в Таблиці 10.

З цих даних можна бачити, що відібрані олігонуклеотиди, кон'юговані з GalNAc, націлені на PAPD5 і PAPD7, здатні зменшувати секрецію антигену HBV в інфікованих первинних людських гепатоцитах.

20 Таблиця 28А: ефективність і активність (ЕС50) in vitro сполук проти PAPD5/PAPD7, кон'югованих з GalNAc. Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах РНН і демонструються у вигляді % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	Макс. KD % від фіз. р-ну		ЕС50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		ЕС50 мкМ	
	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd	Сер.	sd
20_13	0	6,28	0,030	0,028	0	10,4	0,018	0,034
20_14	3,6	1,92	0,026	0,007	0	8,63	0,011	0,020
20_12	4,2	3,41	0,033	0,009	2,9	5,31	0,007	0,012
20_15	0	6,37	0,001	0,001	0	8,93	0,033	0,061
20_16	11	2,67	0,094	0,016	1,8	6,2	0,016	0,016
20_17	91	4,6	4,200	0,270	13	6,05	0,039	0,022
20_18	NA	NA	NA	NA	6,7	7,11	0,015	0,016
20_20	11	3,19	0,045	0,012	13	7,9	0,004	0,015

NA - не оцінюються через технічну помилку.

25 З цих даних можна бачити, що відібрані кон'юговані з GalNAc олігонуклеотиди, націлені на PAPD5 і PAPD7, здатні зменшувати рівні їх мішеней до 11 % або менше, за винятком сполуки 20_17, яка, мабуть, має дуже слабкий вплив на мРНК PAPD5 при збереженні впливу на мРНК PAPD7.

Приклад 14: скринінг на ефективність in vitro антисмислових олігонуклеотидів, націлених на людський і мишачий PAPD5 і PAPD7 (біспецифічних), в клітинах HeLa і клітинах PMN

Скринінг олігонуклеотидів проводили з використанням гепмерних олігонуклеотидів, націлених на людські і мишачі транскрипти PAPD5 і PAPD7 (Таблиця 5), в лінії людських клітин HeLa і в первинних мишачих гепатоцитах (PMH).

Скринінг в клітинах HeLa проводили, як описано в прикладі 1, з концентрацією 25 мкМ.

Скринінг в клітинах PMH проводили, як описано в розділі "Матеріали і методи" під заголовком "Первинні мишачі гепатоцити" з використанням 5 мкМ олігонуклеотиду.

На Фіг. 11 показані результати скринінгу, кожна точка представляє сполуку з Таблиці 5 та її здатність зменшувати рівень мРНК PAPD7 (ордината) і мРНК PAPD5 (абсциса). У клітинах HeLa (людських) є хороша кореляція між зменшенням рівня мРНК PAPD5 і PAPD7, тоді як в клітинах PMH (мишачих), можливо, зменшення мРНК PAPD7 не є дуже ефективним у порівнянні зі зменшенням мРНК PAPD5.

Можливим поясненням помірного інгібування мРНК PAPD7 в мишачих гепатоцитах є те, що первинний підданий сплайсингу транскрипт мРНК PAPD7, експресований в первинних мишачих гепатоцитах, має сайт початку транскрипції нижче від сайту зв'язування даного олігонуклеотиду. Це не було ідентифіковано, поки не здійснили секвенування всього транскриптома методом дробовика (РНКсек) на первинних мишачих гепатоцитах.

Приклад 15: вплив in vitro на клітини ASGPR-dHeraRG, інфіковані HBV, з використанням відібраних олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, націлених на PAPD5 і PAPD7

Додатковий набір олігонуклеотидів з Прикладу 2 і 5 кон'югували з кон'югатним угрупованням GalNAc і тестували на їх вплив на параметри розмноження HBV в клітинах ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV.

Оцінку EC50 і ефективності (KD) на HBsAg і HBeAg олігонуклеотидів, кон'югованих з GalNAc, проводили, як описано в Прикладі 2, з використанням клітин ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV. Результати показані в Таблиці 29.

Крім методики в Прикладі 2, відібрані клітини один раз промивали в PBS і лізували в лізуючому буфері MagNA Pure (Roche #05467535001) та зберігали при -80°C. РНК виділяли з використанням MagNA Pure "набору 96 для великого об'єму клітинної РНК" (Roche #05467535001), і рівні експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 визначали, як описано в розділі Матеріали і методи, ПЛР в реальному часі для PAPD5 і PAPD7. EC50 і ефективність (KD) розраховували з використанням R-функції dnm() з пакету drc (v3.0-1), чотирипараметричну log-логістичну функцію апроксимували до експресії необхідного гена як функцію концентрації олігонуклеотиду з отриманням значення EC50 і максимального нокдауну. Результати демонструються в Таблиці 29A.

Таблиця 29: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на HBsAg і HBeAg (середнє з 3) в клітинах ASGPR-dHeraRG, інфікованих HBV

CMP ID NO	HBeAg		HBsAg		Сполука
	Макс. KD % від фіз. р-ну	EC50 мкМ	Макс. KD % від фіз. р-ну	EC50 мкМ	
	Сер.	Сер.	Сер.	Сер.	
20_12	8,12	0,05	9,59	0,05	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
21_20	26,60	0,32	27,25	0,32	GN2-C6ocoaoTcAactttcactTcAGT
21_21	21,08	0,12	24,20	0,17	GN2-C6ocoaoTcAActttcacttCaGT
21_22	42,22	0,52	40,26	1,43	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAGT
20_31	17,80	0,18	17,19	0,29	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAG
20_32	1,20	0,07	10,25	0,08	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_33	15,30	0,13	22,90	0,17	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
20_34	12,51	0,07	14,65	0,07	GN2-C6ocoaoTCAaCtttcacttCAG
21_41	26,52	4,25	37,88	4,84	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTCAGT
21_44	35,05	0,11	37,69	0,23	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAGT
20_40	0,00	0,06	6,26	0,09	GN2-C6ocoaoTcaACtttcacttCAG
20_39	0,00	0,05	16,47	0,07	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcAG
21_42	23,75	0,13	26,69	0,17	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcaGT
21_43	8,92	0,08	16,60	0,16	GN2-C6ocoaoTCAactttcactTcaGT

Таблиця 29A: ефективність і активність (EC50) in vitro сполук проти PAPD5/PAPD7, кон'югованих з GalNAc. Рівні мРНК PAPD5 і PAPD7 нормуються до GUSB в клітинах ASGPR-dHeraRG і демонструються у вигляді % від контролю (клітини, оброблені PBS).

CMP ID NO	PAPD5				PAPD7			
	Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ		Макс. KD % від фіз. р-ну		EC50 мкМ	
	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd	Сеп.	sd
20_12	1,8	1,31	0,043	0,005	1,5	1,42	0,027	0,005
21_20	6,8	1,48	0,076	0,009	12	3,21	0,096	0,018
21_21	12	1,38	0,035	0,007	16	4,3	0,009	0,019
21_22	4,7	0,723	0,044	0,003	5,1	2,2	0,044	0,009
20_31	5,9	1,55	0,056	0,009	6,3	1,57	0,048	0,008
20_32	8	1,37	0,058	0,007	6,2	2,09	0,027	0,020
20_33	11	1,28	0,084	0,008	5,4	3,57	0,001	0,002
20_34	6,8	1,87	0,046	0,011	8,2	2,2	0,044	0,007
21_41	35	4,51	0,097	0,045	37	5,74	0,220	0,096
21_44	10	1,79	0,120	0,016	21	2,2	0,140	0,024
20_40	4,2	1,38	0,041	0,006	7,3	1,11	0,047	0,004
20_39	5,4	1,98	0,026	0,011	8	3,15	0,025	0,014
21_42	16	1,8	0,098	0,011	16	2,46	0,063	0,010
21_43	5,8	1,31	0,059	0,008	11	2,31	0,044	0,010

Приклад 16: вплив на експресію HBsAg від інтегрованої в хромосому ДНК HBV з використанням відібраних біспецифічних олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

У цьому експерименті проаналізували, чи був здатний набір олігонуклеотидів проти PAPD5/7, кон'югованих з GalNAc, з хорошою активністю відносно PAPD5 і PAPD7 зменшувати рівень антигену HBs і експресію мРНК з лінії клітин людської печінково-клітинної карциноми Hep3B, які секретують антиген HBs від інтегрованої в хромосому ДНК HBV.

Клітини Hep3B (Knowles et al. 1980.Science 209 pp. 497-499) отримували в ATCC (Американська колекція типових культур) (ATCC HB-8064) і культивували в мінімальному живильному середовищі Ігла (EMEM), доповненому 10 % FBS (фетальна теляча сироватка). Клітини висаджували на 96-лункові планшети, покриті колагеном, в концентрації $1,5 \times 10^5$ клітин на лунку і культивували при 37°C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂. Через одну добу після посіву клітин до клітин додавали олігонуклеотид з використанням концентрацій, що починаються з 20 мкМ, та з їх трикратними серійними розведеннями (20,00; 6,67; 2,22; 0,74; 0,25; 0,08; 0,03; 0,01 мкМ олігонуклеотиду). Обробку повторювали із заміною середовища на добу 4 і добу 7. У добу 11 супернатанти відбирали для вимірювання HBsAg (проведеного, як описано в розділі Матеріали і методи під заголовком "Вимірювання антигенів HBV"), і клітини один раз промивали PBS, в кожному лунку додавали 200 мкл лізуючого буфера MagNA Pure, і плашети зберігали при -80°C для екстракції РНК.

Внутрішньоклітинну мРНК виділяли з лізованих клітин Hep3B з використанням робота MagNA Pure і набору 96 для великого об'єму клітинної РНК MagNA Pure (Roche, #05467535001) згідно з протоколом виробника. мРНК PAPD5 і PAPD7 кількісно вимірювали в подвійній технічній повторності за допомогою окремих кПЛР-ОТ з використанням QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems), 1-етапного набору RNA-to-CT TaqMan (Applied Biosystems, #4392938), ендogenous контролю у вигляді людського ACTB (Applied Biosystems, #4310881E), праймерів і реактивів для мРНК PAPD5 і PAPD7 Taqman (Life Technologies, ID аналізу Hs00900790_m1 (PAPD5) і Hs00173159_m1 (PAPD7) і зробленого на замовлення аналізу з ID APMFW4G (Small HBs)). кПЛР проводили з використанням наступних установок: інкубація UDG (15 хв, 48°C), активація ферменту (10 хв, 95°C) і кПЛР (40 циклів по 15 с, 95°C для денатурації і 1 хв при 60°C для відпалу і подовження).

EC50 і макс. KD (макс. Ефективність в % від сольового розчину) зменшень HBsAg, мРНК HBs, PAPD5 і PAPD7 розраховували з використанням нелінійної апроксимації GraphPad Prism 7.02. Результати демонструються в Таблиці 30 та 31.

Таблиця 30: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на інтегрованій в хромосому мРНК HBs і HBsAg, експресованих від хромосомного інтегранта (середнє з 3 біологічних повторностей і 2 технічних повторностей) в клітинах Hep3B.

CMP ID NO	HBsAg		мРНК HBs		Сполука
	Макс. від фіз. р-ну	KD % EC50 мкМ	Макс. від фіз. р-ну	KD % EC50 мкМ	
	Сер.	Сер.	Сер.	Сер.	
20_12	26,51	0,37	49,94	0,33	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	45,17	1,55	52,85	0,27	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttcAG
20_20	NA	>20	67,68	0,13	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAG
21_34	82,3	NA	86,73	NA	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	14,25	0,43	27,67	0,19	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttTCAG
20_14	19,60	0,39	35,97	0,15	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	56,68	5,33	68,22	0,02	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAGT

NA - не можна застосувати

Таблиця 31: EC50 і макс. KD сполук проти PAPD5/PAPD7 на експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 (середнє з 3 біологічних повторностей і 2 технічних повторностей) в клітинах Нер3В.

5

CMP ID NO	мРНК PAPD5		мРНК PAPD7		Сполука
	Макс. від фіз. р-ну	KD % EC50 мкМ	Макс. від фіз. р-ну	KD % EC50 мкМ	
	Сер.	Сер.	Сер.	Сер.	
20_12	10,83	0,16	14,08	0,18	GN2-C6ocoaoTCAactttcacttCAG
20_21	15,57	0,33	15,72	0,35	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttcAG
20_20	27,34	0,17	33,46	0,22	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAG
21_34	21,51	0,43	33,83	0,46	GN2-C6ocoaoTcAactttcacttCAGT
20_13	9,76	0,11	12,31	0,17	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttTCAG
20_14	5,17	0,15	7,78	0,17	GN2-C6ocoaoTCAActttcacttCAG
21_33	21,19	0,16	30,13	0,31	GN2-C6ocoaoTcAACTttcacttCAGT

З цих даних можна бачити те, що 4 з 7 протестованих олігонуклеотидів здатні зменшувати експресію мРНК HBsAg і HBs від інтегрованого фрагмента HBs до менше ніж 55 % від контролю у вигляді фізіологічного розчину.

10 Приклад 17: ефект відібраного біспецифічного націленого на PAPD5 і PAPD7 олігонуклеотиду у приматів, які не є людиною

Інгібування експресії мРНК PAPD5 і PAPD7 в печінці яванських макаків кількісно вимірювали за допомогою секвенування РНК. Тварин обробляли один раз на тиждень або фізіологічним розчином, або 1, 3 або 10 мг/кг/тиждень CMP ID NO 20_12 протягом 4 тижнів (6 тварин на групу, 15 5 загальних доз на добу 1, 8, 15, 22 і 29) і вбивали в добу 29 (через 4 тижні після дозування). Паралельно тварин обробляли один раз на тиждень або фізіологічним розчином, або 10 мг/кг/тиждень CMP ID NO 20_12), знову протягом 4 тижнів, всього в 5 дозах, але з 4-тижневим періодом відновлення і вбивали в добу 56 (4 тижні дозування плюс 4 тижні відновлення).

Зразки печінки відбирали в RNA-Later (Qiagen, кат. 76104) в межах 20 хв після знекровлення. Приблизно 10 мг тканини лізували в 800 мікролітрів лізуючого буфера Magna Pure (Roche) з використанням Tissue Lyser II (Qiagen). 350 мікролітрові аліквати лізатів потім переносили в 96-глибоколунковий планшет Magna Pure і автоматично обробляли. РНК кількісно вимірювали за допомогою абсорбційної спектроскопії (Nanodrop, ThermoFischer), і цілісність РНК (згідно з кількістю цілісності РНК - RIN) контролювали за допомогою мікроструйного електрофорезу з капілярним блоком з використанням біоаналізатора Agilent 2100 з наночіпами RNA 6000 (Agilent, кат. 5067-1511).

20 Для утворення штрихкодів бібліотек кДНК використовували 400 нг аліквот загальної РНК в якості введення для набору для загальної ниткової РНК TruSeq™ (Illumina, кат. 20020598) в поєднанні з набором для видалення рРНК Ribo-Zero™ Gold (Illumina, кат. MRZG12324). Розподілення розміру бібліотек оцінювали за допомогою електрофорезу з використанням високочутливого набору для ДНК від Agilent (кат. 5067-4627). Бібліотеки кількісно вимірювали з використанням набору для кількісного вимірювання бібліотек кПЛР-ОТ КАРА (Кара Biosystems, кат. KK4824). Бібліотеки об'єднували в еквімолярних концентраціях і розводили до 11 ПМ перед завантаженням на проточний елемент секвенатора Illumina HiSeq 4000 наступним чином.

Бібліотеки подовжували з використанням набору HiSeq PE Rapid Cluster v2 (Illumina, кат. PE-402-4002). Проточні елементи, що несуть ампліфіковані кластери, секвенували з використанням парно-кінцевих зчитувальних фрагментів (50 пар основ) з набором TruSeq Rapid SBS-HS (Illumina, кат. FC-402-4001). Аналіз зображень в реальному часі і розпізнавання основ здійснювали з використанням програми HiSeq Sequencing Control (HCS). Для отримання файлів FASTQ зчитувальних пар послідовності використовували програму CASAVA в версії 1.8.

Найменшим отриманим розміром бібліотеки було 17 мільйонів пар зчитувальних фрагментів, а найбільшим було 114 мільйонів пар зчитувальних фрагментів. В середньому було 50 мільйонів пар зчитувальних фрагментів на зразок, і медіана становила 47 мільйонів пар зчитувальних фрагментів на зразок. Пари зчитувальних фрагментів кожної бібліотеки вирівнювали з транскриптами яванського макака з бази даних RefSeq/NCBI з використанням програми GSNAP для отримання грубих підрахунків на рівні генів. Їх унормовували до відповідного розміру бібліотеки (для порівнянь між зразками), і для кожного транскрипта дані додатково унормували до відповідної довжини транскрипта (для порівнянь між транскриптами). Для всіх зразків це генерувало експресію на рівні транскриптів в нормованих одиницях RPKM (зчитувальні фрагменти на т.п.о. транскрипта на мільйон картированих зчитувальних фрагментів). Значення для PAPD5 і PAPD7 у оброблених тварин унормовували до тварин, оброблених фізіологічним розчином, результати в відповідний момент часу демонструються в Таблиці 32.

Таблиця 32: експресія мРНК PAPD5 і PAPD7 в печінці яванських макаків, оброблених CMP ID NO 20_12

CMP ID NO 20_12	Доза	мРНК PAPD5 % від фіз. р-ну*, середнє геометричне	мРНК PAPD5 множник геометричного SD	мРНК PAPD7 % від фіз. р-ну*, середнє геометричне	мРНК PAPD7 множник геометричного SD
Після 4 тиж. дозування	Фіз. р-н.	100	1,35	100	1,24
	1 мг/кг	24,2	1,31	46,4	1,30
	3 мг/кг	18,2	1,23	37,1	1,40
	10 мг/кг	19,3	1,34	33,8	1,22
Після 4 тиж. дозування + 4 тиж. подальшого спостереження	Фіз. р-н.	100	1,13	100	1,26
	10 мг/кг	21,8	1,65	45,5	1,31

* унормовано до контрольних тварин для того ж самого моменту часу.

По відношенню до відповідної групи контролю, обробленого носієм, дані результати показують знижувальну регуляцію мРНК PAPD5 і PAPD7 в печінці як у головної групи тварин, так і у тварин в групі відновлення, при всіх протестованих рівнях дози CMP ID NO 20_12. Знижувальна регуляція мРНК PAPD5 виявлялася насичувальною в печінці зі значенням близько 80 % при 3 і 10 мг/кг. Знижувальна регуляція мРНК PAPD7 була дозозалежною, що досягає 66 %-ого зниження рівня мРНК при 10 мг/кг. У тварин в групі відновлення, яким дозували 10 мг/кг/тиждень, знижувальна регуляція мРНК PAPD5 становила 78 %. Для мРНК PAPD7 знижувальна регуляція досягала 55 %. Останні дані показують те, що гальмування мРНК PAPD5 і PAPD7 зберігалось в печінці протягом щонайменш 4 тижнів після останньої дози.

Приклад 18: вплив на HBsAg і HBeAg у мишей, інфікованих HBV, після введення олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7

Дане дослідження було проведено для демонстрації впливу in vivo на параметри розмноження HBV при зменшенні рівня транскриптів PAPD5 і PAPD7 в мишачій моделі AAV/HBV.

У Прикладі 14 і на Фіг. 11Б показано те, що націлювання і на PAPD5, і на PAPD7 в мишачій лінії клітин з використанням одного олігонуклеотиду було складним. У цьому дослідженні, отже, використовували комбінацію двох олігонуклеотидів: олігонуклеотиду, націленого на мишачий PAPD5 (CMP ID NO: 22_1), і олігонуклеотиду, націленого на мишачий PAPD7 (CMP ID NO: 22_1), перелічених в Таблиці 33.

Таблиця 33: олігонуклеотиди, націлені на мишачий PAPD5 (SEQ ID NO: 5) або мишачий PAPD7 (SEQ ID NO: 6)

SEQ ID NO	Мотив послідовності	Початок	Кінець	CMP ID NO	Сполука
22	caacataagtctacacatcc	SEQ ID NO: 5 60034 60051		22_1	5'-GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ ACataagtctacacATCC
23	cagttttaccgattcatca	SEQ ID NO: 6 10684 10700		23_1	5'-GN2-C6 ₀ C ₀ a ₀ GTTttaccgattcATCA

GN2 представляє тривалентний кластер GalNAc, показаний на Фіг. 2, C6 являє собою аміноалкільну групу з 6 вуглецьми, заголовні букви представляють бета-D-окси нуклеозиди LNA, малі літери представляють нуклеозиди ДНК, всі 3 LNA являють собою 5-метилцитозин, підрядковий символ o являє собою фосфодієфірний міжнуклеозидний зв'язок i, якщо не вказано інше, міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

Використовували мишачу модель AAV/HBV, описану в розділі Матеріали і методи. Мишам (3 на групу) підшкірно дозували одну дозу 10 мг/кг кожної з сполук 22_1 і 23_1 (дві окремі ін'єкції з інтервалом 6 годин) або 5 мл/кг фізіологічного розчину (контроль) у добу 0. HBsAg і HBeAg в сироватці вимірювали кожні 3 доби з використанням способів, описаних в розділі "Матеріали і методи". Для вимірювання нокдауну мішені дві проміжні групи мишей умертвляли на добу 3 і добу 14, а інших мишей умертвляли на добу 27. Після скарифікації їх печінки видаляли після перфузії PBS. Перфузовану печінку нарізали на менші шматочки і прямо заморожували.

мРНК виділяли із заморожених шматочків печінки за допомогою їх додавання в 2 мл пробірки, що містять керамічні кульки і 1 мл лізуючого буфера MagNA Pure (Roche #05467535001). Шматочки печінки гомогенізували з використанням TissueLyser (Qiagen). РНК виділяли з гомогенатів тканини з використанням MagNA Pure "Набору 96 для великого об'єму клітинної РНК" (Roche #05467535001). Лізати можна зберігати при -80°C. мРНК PAPD5 і PAPD7 вимірювали по суті з використанням кПЛР, як описано в розділі Матеріали і методи, з наступною зміною в аналізі з праймерами TaqMan, який проводили з наступними двома аналізами (ThermoFisher Scientific):

Мишачий GUSB	Mm1197698_m1
Мишачий PAPD5	Mm1244121_m1
Мишачий PAPD7	Mm1349513_m1
Мишачий TBP	Mm00446971_m1
Мишачий PAPD5	Mm_011244125m1
Мишачий PAPD7	Mm1349513_m1

GUSB і TBP являють собою гени домашнього хазяйства, які використовуються для нормування мРНК PAPD5 і PAPD7, виміряної з використанням аналізу з праймерами, зазначеного після гена домашнього хазяйства.

Результати демонструються в Таблиці 34, 35 і 36 нижче. Дані в Таблиці 34, крім того, представлені на Фіг. 18A і B.

Таблиця 34: HBsAg (Log10 IU/мл сироватки) у мишей AAV/HBV, оброблених олігонуклеотидами, націленими на PAPD5 і PAPD7

Доба	Контроль (5 мл/кг фізіологічного розчину)			Олігонуклеотид PAPD5 і PAPD7 (10 мг/кг кожного)		
	Середнє HBsAg (Log10 IU/мл)	SD	Число тварин	Середнє HBsAg (Log10 IU/мл)	SD	Число тварин
0	4,21	0,19	10	4,23	0,31	11
3	4,30	0,19	10	3,50	0,43	11
6	4,05	0,29	7	3,08	0,36	8
9	4,12	0,29	7	3,17	0,35	8
12	4,15	0,32	7	2,89	0,44	8
15	4,39	0,12	4	2,67	0,75	5
18	4,45	0,23	4	2,59	0,80	5
21	4,36	0,14	4	2,51	0,73	5
24	4,27	0,11	4	2,50	0,77	5
27	4,37	0,06	4	2,41	0,90	5

Дані показують те, що націлювання на PAPD5 і PAPD7 в мишачій моделі AAV/HBV з одною обробкою призводило до підтримуваного зниження на 2 log HBsAg аж до 27 діб після обробки.

Таблиця 35: HBeAg (Log10 IU/мл сироватки) у мишей AAV/HBV, оброблених олігонуклеотидами, націленими на PAPD5 і PAPD7

5

Доба	Контроль (5 мл/кг фізіологічного розчину)			Олігонуклеотид PAPD5 і PAPD7 (10 мг/кг кожного)		
	Середнє HBeAg (Log10 IU/мл)	SD	Число тварин	Середнє HBeAg (Log10 IU/мл)	SD	Число тварин
0	3,39	0,06	10	3,40	0,05	11
3	3,31	0,06	10	2,75	0,07	11
6	3,39	0,05	7	2,83	0,03	8
9	3,29	0,05	7	2,77	0,04	8
12	3,33	0,03	7	2,75	0,05	8
15	3,32	0,06	4	2,74	0,05	5
18	3,28	0,04	4	2,67	0,02	5
21	3,22	0,03	4	2,63	0,01	5
24	3,24	0,04	4	2,70	0,03	5
27	3,32	0,05	4	2,80	0,04	5

Що стосується HBsAg, націлювання на PAPD5 і PAPD7 призводить до зниження рівнів HBeAg в сироватці, хоча і не до такого значного, як для HBsAg.

Таблиця 36: мРНК PAPD5 і PAPD7 у мишей AAV/HBV (3 тварин в добу 3 і 14, і 5 - в добу 27) і рівні ALT (аланінтрансаміназа) (11 тварин на добу 0, 8 - в добу 14, і 5 - на добу 27) після обробки однієї дозою олігонуклеотидів, націлених на PAPD5 і PAPD7 (10 мг/кг кожного).

10

Доба	% мРНК PAPD5 від контролю		% мРНК PAPD7 від контролю		ALT(U/л)			
					Контроль		Оброблені	
	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd	Середн.	sd
0	NA	NA	NA	NA	30,91	6,95	27,27	7,55
3	14,47	4,20	24,82	3,43	NA	NA	NA	NA
14	21,995	5,13	20,37	1,75	37,50	14,49	47,00	26,51
27	37,543	7,65	27,52	8,08	28,80	9,55	28,00	18,97

15

З цих даних можна бачити те, що олігонуклеотиди, націлені на PAPD5 і PAPD7, призводять до зменшення рівнів мРНК PAPD5 і PAPD7, відповідно, і добре переносяться в мишачій моделі AAV/HBV.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

20

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> МОЛЕКУЛИ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ РІВНЯ мРНК PAPD5 І PAPD7 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕПАТИТУ В

25

<130> P34468-WO

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

30

<210> 1

<211> 82393

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

35

<400> 1

acaacgcgct ccttcgctggcg cggtcggtgcaa cctccatgctg gcctcggtcca cgctcagcac 60

cggggaagcc gaggcggaga agccgcgcgc gcctcagaag ctcccgacg cccaggtacg 120
 tgggagcact ccacagatgg cgcaagtacg gttgggccag gcggttcg cgccgtcgcg 180
 5 cgcgggcctc tgtacgcac ggcgaggcct cccgggctgc tgcgcggcgc agcgggggcg 240
 gggcgagcgc gtgagggcg ggcgggtggg gggggggcg gagcgagagg ggcggagccg 300
 gcagaggccc cgccccggg cggaggagc gaggacgta cggagcaggc gcgtctcgct 360
 10 gccgccgtg ccgccccgc cgctcgctct tctgtggagc cgccgccgc gccgccgcca 420
 ttgcacggg gacccagtg acaggggctc ggcggagggg cggaggggcg gagggagggg 480
 15 gggagggccc gcggagcccc cgagggcggg agcgacgcg ccggcgccgg cggggtccc 540
 tgcgcgaccg cgccgccgc ggcgggccc gagcagcagc agcagcagca gcggcagcag 600
 cggcagcagc agcagcagcc gagggcggg gtgcgcctga ggcggcgcg gcggcgccc 660
 20 tgcggcgcg cgggagggg gggggcagc gccgccgcg ttgatggat ccgaggatcg 720
 cctggttca gccagagcag ctggaccgt ccaacagtct gtggatgcag atctgggaga 780
 25 cgaccaggg gctgaggaac ctctactca accaccactg tcacagcagc ggcggcgca 840
 gcggcgcg cggcagcagc agcagcagca gcacggccac cggcgggagc ggcagcagca 900
 ccggcagccc cggcgcgcg gcctcgccc cgccccggc cccggccggc atgtatcgct 960
 30 ccggggagcg cctgtgggc agccacgcg tgcgcgga gcagcgggac ttctgccc 1020
 tagagacgac caacaacaac aacaaccacc accagcccgg gccctgggccc cgccgggcg 1080
 35 gtcctcgcg gtctcgct cctcggcgt cctgtccc gcaccctcg gccgccgtcc 1140
 ccgccccga tcagccgat tcggcctcg gcagcagcaa caagaggaag cgcgacaaca 1200
 aggccagcac gtaggactc aactacagcc tgcagcagc cagcggagg cgggcccg 1260
 40 gggcgggcg agcagcggc ggcggggtcgtgtacagcg gacccgtgg aaacggagga 1320
 actacaacca gggagtcgt gggtagtgc tggctcgc gccgatggc ctggccggtg 1380
 45 cgaatgcga gccgggcaca cgccacaga ggggggtgt gaggtctag gagcgccac 1440
 cccacggcc tgcctcgct gctgtgcac ggggtgctg ctggccatcc ccaaccccc 1500
 agtcgttac accttccc aagcctct agcgtccac acctccgc tctgtctc 1560
 50 ccttagtct ccacacct ctccctccc tctaacct ccacacct cccaggcccc 1620
 ccccttct cttactct cctccatcc ccttagtta aacacatct ccttgacca 1680
 55 ccacccgcc tcagccctc cacaccttt tcccatcat cacaactca gatgagaccg 1740
 ctagcacgg gcctatcatt cattcctga gaacattgt gtgtgagt ttttgatg 1800
 60 tgcaggacc ggaggtgct tcttgcaa gaatagaa atccagaat ctctccca 1860

tccccaatc ccagacagca attatgtcag ccctgtaagg cattgcctgc tctgaccct 1920

ttggcccatc ttttatttt taaaaaatc ccatgtcaca gatgccctgt ctatgcagag 1980

5 ggtggcgtgg gatgggtgac cactaagttt aggcgtggtga aggtggtgag cccttctgag 2040

gccctgatag aactttccag gagttcatgg tccgcggctc cagcttctca ctgtaaagtt 2100

gtcatcctgg cagaggcagc caatgctttt cattctaggg ggtagagatt tatgctaag 2160

10 agtgaatatt gcaccactag tgactttctg tttaaagttc agctcttaga aaatggaatc 2220

ttacctgacc cctagtgaat tatgtacata agcagggaat gttccaact agatctccct 2280

15 tcagaagagt ccctgtgctg gaatagggtca ctgaatctta ttgttttgt aaaacaaagc 2340

tttgggtct cgtgggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtagctt 2400

gagtatggag aaccggcttt caaattgctt ttcattttc aggttgtgtt ttacattgag 2460

20 ggcttagca tgcaaatgaa attaccaatt agtaatccca tgtgaacctt ttctggatt 2520

tattcattca gatctgccct gcttggctg agagagagag ttctgtgtac cttttgaag 2580

25 gtctggataa aatgagttgg tgggttccat ctgcttcag tgggctgggt tctgctctat 2640

gctactatta caactctac cttttgtgga aaatgcagtc aagcgttcta ggactgggtc 2700

tgtggtacat gtcaaacctg ccttcacatt ccagaaaggg aacctttta gggttgagtc 2760

30 ctctgttct aagctcaag ggtgctctcc atggctatca cgtttatta aaggcttgtg 2820

gttccatcct gttagcattt ccaagtctac gcgtaaacct gtggtttagt gacaagcaaa 2880

35 ttgatgtga gggtttctgg tagtttcatt tcacaggagt aagctccagt taggtaatca 2940

ctgtcaacga aaaccttgaa gttccttaatt tgcattttac tgaagcctct ttgcatgtgt 3000

ctagcaaaag atataagtcc aagatgctta tttttttt gataaattag aaattgtcct 3060

40 ctctctact tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gttcatattt atacttagaa 3120

gcaagatgtt ctgttctg attcaaatat attgccctca aagggttagt gagaggaatt 3180

45 ttcatttccc ggagggtatta ctgtttaaaa actggttgta aacctttta aaaactgctt 3240

atcacttcac cagattttcc attctttgc ctctccctt agaggatgtc agcagttaat 3300

ttttttta aattaaaaaa agtcaattc tgagacctcc tagttcaaa aaatacatta 3360

50 aacaattccc aagagtgtta agagtgtctg ggtgcttaga aattcttctt ttgattcatg 3420

tattctgatt tttttttt tttgagacg gagtttctgt ctgttgccc aggcgtggagt 3480

55 gcagtggctc gatctcagct caccgcaacc tctgctccc aggttcaagc gattctgctg 3540

cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcgcttgcca ccacgcctgg ctaattttt 3600

attttagta gagacggggg ttcttcatgt tggtcaggct ggtctcgaac tcctgacctc 3660

60

aggatgatctg cccgtcttgg cctcccaaag gactgggatt acaggcatga gccaccgtgc 3720
ccggcctcat tatcctgatt tctttttt ctttgagac tgggtctcac tctgctgcct 3780
5 aggctggagt ggagtgacgt gatcatagct cactgtatcc tctaactctt gggctcaagt 3840
gatcctcctg ccttagcttc ctggagtagc tgggactaca ggcacatgc accacacctg 3900
cctaattttt ttatttttac tttttaga gatggggcct ccattgttg cctaggctgg 3960
10 tctcaaccg gcctcaagca gtctccac cttggcctca cagagtgtg ggattatagg 4020
catgagccac cattctcgcc agtatccta ttcttaact ttagaaagt ttctatttt 4080
15 taatataggt atttaaaaa atctgaattc agagtgcacc tcgatgttat gctgttctga 4140
gattaaatat actaaaactg ttaccattgt ttctgaatt ctaagatgt gactgatagt 4200
tagctaatag gtaaacacat tgtggtggtt ctggcctct gaactgatag tccagatggg 4260
20 gagaggagac cagaaagcat gtgaaatgg actagaacca tgggacagct atatagtctc 4320
tcgcagctgt cttttgtgtt ctctgctcc accaaattgg ttgatttatt tagaatgctg 4380
25 acctctgca ttgcctaagt cctgatgtt ttggtttct cctctgaact ctcaaaggta 4440
ctcactcat gctcttggt tagccactt atgtttaat ttcttttat tatgtgttc 4500
ctcttacaca tgacatggac attctttaa tatgtagagt aagatattgg atttctcct 4560
30 aaagtctca aaataaaact ctgagctca tccttcaga cttctcatg taccacaga 4620
ccagggattt tgtttgctt taaaacatt tttttttt gtgtttatt attttaaat 4680
35 ttaatttaa tttatggag acagggtctc gctctgtgc ccaggctgga gtgcagtgtt 4740
gtgatctcg ctcactgcag ccttgctg ggctcaagcc atccacatgc cttggcctcc 4800
cagtgtgctg ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc cttaatttat tttttaatt 4860
40 tttttgaga cagggtctt ctctgtcgt caggctggag tgcagtgtca taatcatggg 4920
tcacagcagc ctggcctcc caggctgaag tgaactccc acctcagcct cctgagtagt 4980
45 tgggactaca ggcgagtgc accatgctg gctcatttg gttttttg taaagatggg 5040
gtctgtcat gttgccatg aaggctcca actcctggc caagtgtac tccgcctcc 5100
gcctagcaaa atgttgggat tacagggtg agccaccatg cctggccta ttatttatt 5160
50 taattatgaa tgaatgaatg aattaatgag agggagtctt gctctctgc ccaggctgga 5220
gtgtgggtgc acaatcttg ccactgcaa cctcgtctc ccaggttcga gcaattctc 5280
55 tgctcagcc tccgagtaa ctgggattac aggcgcccgc caccatgcc aggtaattt 5340
tgtatttta gtagagatgg ggtctacca tgtggccag actggttcg aactctgac 5400
ctcaagtgat ctgccacct tggctccca aagtgtcagg attacaggca tgagccacca 5460
60

tgctggcct ggccctttat gtttaagtt gcttccactg attctctgg gctttgctcc 5520
 cctccagaac tggccatggt ttaggatgct gtccacctgc tgctgctgt ccatgaaaac 5580
 5 gagccataaa cccttttctt ttgaaagact taattgttta tcactatgga gaaagagggg 5640
 atggcaagaa gttagcaaata caggggaattt gcagaacttg gtcttgagcc ctgggtccag 5700
 aaacttcttc tggaagggtc ttggtgttg tccaagctca tgatagggtt ctgttgctg 5760
 10 tactgccaga tctgtagatg ctttttaag gcttggatga ctgttcaaa acaatgtttt 5820
 ggagtacaaa ttggctgtg gggacatcaa gacctgttg ggaaacttg gtttaaggta 5880
 15 caatttcta aactaggatg gtgggaatgg ggatgtgaag ggagaatgaa tgtgagaggt 5940
 attacaggtt aaggatggag atgattcaga ttcttaagt ggatttaata atcacactgt 6000
 agctttgaac ttgagtact ggggaaatai ttgtggtgtt ttggaaata agggccagaa 6060
 20 ggactattgg ttgggtaag aagatagtag ggggatgtat aggtggacct gctagtggg 6120
 agctgagatt tggagggtc agatgtagt ctcttactg ccgtagggca gtatctctt 6180
 25 gtatgtgcca tctctagtg ccattgttc atcatgtcat agtaagccca agatgttcat 6240
 gccttttct agcactgcat tagggcttat atctgcttct ctttctctct ctctctgct 6300
 ctgctccct ccctctctct ctcttctgt tttttttt ttttagacg gagtttact 6360
 30 tgtgtgccc aggttggagt gcagtggcgc gatctggct cattgcaacc tctgactccc 6420
 gggttcaagc aatttctct cctcagcctc ccaagtagct gggattacag gcatgtgcca 6480
 35 ccatgcctaa tttgtatct ttagtagaga tggggttct ccatgttgg caggctggg 6540
 tcaaactccc aacatcaggt gatctacctg cctcgccgc ccaaagtgt gggattacag 6600
 gcatgagcca ccgcgcccgg cctctctctg cttatttcta cacagtgtta ccaatgagat 6660
 40 tgggttact gctgggctcc aaagcaatca gacagattaa agtagattga atatgaaaga 6720
 atttagaggc cttttccaa gtgatttggt ctctatttaa ttctgtgca ttgcagata 6780
 45 tagcccacag taattcttag tgaactagaa cctcagggt attgaattt actgattgg 6840
 gtactgacat gcgcttttaa gaagacatta ggtttctat agttagatt gtacactaac 6900
 aatataattc atatttaaga atgtctcaaa atttagtata ctgtgttcaa ctaactaac 6960
 50 tttcttgtt tttttgtt ttgtttgtt ttgttttg agacggagtc ttgctatgcc 7020
 acccaggctg gagtgagtg gcgtgatct ggcttactgc aactcaaca ctctgggtt 7080
 55 caagtgatt tctgcctca gctcctgag tagctgggat tacaggcacc cgccaccaca 7140
 ccggctaatt ttgtattt tagtagagac ggggttcgc cgtgtggcc aggtgtgtt 7200
 60 tggactcctg actcaaatga tctgcctgcc ttggcctccc acagtgtag gattacagac 7260

atgagccact gcgccccgcc gctaacttaa ctttcattcc acaacttcca tcttttatcc 7320
 aaaatctgtg atcattgaat actgtcacca ttaatcattg gcatttcagt gtttggactt 7380
 5 ttttttccc ccttcgtctt tgtggactct ttttaacac tcataaagtt ttaactattg 7440
 aaaagcaaag gaaacgggtga gtgactttt ggagtctgtc taccagtggt tcacacaaaa 7500
 ggcttactac attacaggaa agataggatg ggaaagggat actagaaaat tctaagtcag 7560
 10 gaacgggggt gtgtattaga aaaattctga tcttggcatg ccagatggcc ttacatctca 7620
 atttctccg tgaaattcct gccacaaaat catagtgtta gaagtacaga aggggtccatg 7680
 15 ggaacagaat ttaagggctc cgttgggatg acggaactga tcagatgggt ctcacttgtt 7740
 ctgagataac ctgtatactg aatatcacag gaaggggtata gacgtcatgg cagtgggttag 7800
 atattcttgc acctgctgaa gctgagaaaa ttaaagtaat ttttttctt gtggaaagta 7860
 20 gaaaatcaag cttttgatg atttcacaca gctttctatt ctctctttg ttgactctgt 7920
 taagagtaac attagtgggt ggaaactatt tcaggatcac acccacaaca ctagagactg 7980
 25 tattaatcac ttacacacac ataggtatag agtaatcttg aaggggctgt aggccaaaga 8040
 taatgctttt ttgaagaatt agagactagt taccagcacc tggattttgc tgttctctac 8100
 agagctgact ggacagccta gagtctgctg aggaattcag aggatggcca gtagaatgtt 8160
 30 cttccacccc cagaatattt ggtagggact cagctgctgt ggaatgccaa aaaggctttg 8220
 agtttgttc actattctta agattacacg taattgtttt ttgtaagag attatatata 8280
 35 ttcaagtgga ggatggcttt gagttagact ttcttaatt tggaatcaca cagcagatga 8340
 tacatttatt tccatctgat aagttaattg atgatgtaaa aagacatttg agttaagat 8400
 ttttgggaaa aaagctgaat gttgagccat ttatgtgtg tactgggtcc ctattcactt 8460
 40 ggacaatttt aagtcttaaa acaatcttaa ccatgtgcac aagagatttc acatagtatt 8520
 tggtaattaa attaaggaat tctagctcaa gtcattgctt ttgctgaaat agttgtatat 8580
 45 atttagtgcg gaaacctgtg tttcaaatt aatgtaataa aagtttcaat aaaatggaag 8640
 cctttattac cgtgtttcaa atgctatgct aaacctttc cattgttat tatattaacc 8700
 tctcataca tagccctact aatttttta cttctattt tgaaataatt acagatttat 8760
 50 aggaagttgt gaaaaatagt acagagccca tgtcccttc accaagtttc acctaatggt 8820
 agtagctcac ataacgataa ttaattgtca agaaccagga aattgtcatc gttgcaatcc 8880
 55 ataagccttt tttagatttc accagtttca catgtatttg tgtgtgtgtg tatatatata 8940
 attgtatgca attttatcat gtgtagatct ggatagccac tgtaacagtc tatagttcta 9000
 tatacagagc tactccatca cctcagggct cctatgcta ccactttata gccgcacgca 9060
 60

ccctccagc aaccactaat ctgttgcat ctctgtaatt tgccatttt gagaatgta 9120
tataaatgga atcacacaga atgtaacttt ggctttttt cttttacat acttctttg 9180
5 agagccatoc aaattgctgc atgtaicagt agttcatttc ttttactat tgagtagtag 9240
tccatagtat ggctgaacca cacaattgt ttaaccattt acttattgaa ggacatacca 9300
gaaggggtgt ttcagtttt ttggctattg caaataaagc tgctataaac attcatgtat 9360
10 ataaatattt ttatgtgaat ataaagtttt cattttgggg gaataaatgc ccaaatgttt 9420
ggattgtatg gtaagtgcac gtttggttt tagagaaact gctgaactat ttattttcta 9480
15 gaatgactat atcctcttat attcctatca acaatatatg agatatccag ttctctgca 9540
tccttgctag catttagtgt taccactttt ttatttgagc ggttctaata tgtgtagtga 9600
tagcctgttt tgcttataat taatcaataa aaatagcctc atctaacttt aactttttt 9660
20 attttaaaac atcttgccag tattgaactt tctcaatgaa aaatctctaa aattgtgact 9720
tgaaaggctt taattttcca gttttcttt ggttttactc ttagcagtaa cattttaact 9780
25 ttttttgc ttgaagtaa tttcagtggt ttctttaca tgttgctttt tcttagaaac 9840
tagttactag catgaagtag atctttagcc tggttttcta aaaacataaa aaagtaaaac 9900
tgtgggggtt atttcaaaat tgagagtcct gtcttttcat atgaggatat ttatagtct 9960
30 gttggcttgg ctatatttta gggagtaaac ctgtgggttag tggttgttg ttggtggtgg 10020
taaagtttc ttacagtatt ttataacctg aataataacct ttagactcta tagaatagat 10080
35 actgatctt caaatctatc ctagaataaa ttgtttatc taaacagctt tggacactga 10140
gaattgggac ttagtcctt agttttccct tactggccct ttgtagtcac tgtttgatt 10200
ttgtgaaagt aacttaactc ttagcactgt caggatttgt acattcctgc caaagcaaga 10260
40 ataagaatac ataggattgt gtttaattc tataattagg tgacttttg ctaatttcca 10320
ggaacttga ctaataaag tactagtgat aagtttgga attttagtgt cctgttctt 10380
45 tgaagtatt caccctttac ttcttggtt gttgggggtg ttatactac tgtccctaaa 10440
tatagctgaa ataaaggaag aaaaataacc cctgtaatat cactaccagg atataattc 10500
tttttttt ttttttga gatggagtct cgctctgtcg cccaccatct cggctcactg 10560
50 caagctctgc ctctgggtt cagccattc tctgacctca tctcccgag tagctgggac 10620
tacaggcgcc cgccaccaca cccggcttat ttttgtatt ttagtagag acggggtttc 10680
55 actgtgttag ccaggatggt ctgtatccc tgatctgtg atccacctgc ctggcctcc 10740
caaagtactg ggattacagg catgagccac cgcgcccggc ctgatataat ttctgttaac 10800
agtttgatgt aaatatttt tgacttttta gtgttttat atatatatat attttatgtt 10860
60

ttttttat caatacgcac tctactgtg ggaataattt taatgtttt aaagagttgg 10920
 gttttattg ttttttat ttatagaaa tggggtctcg ccgggtgcga tggctcacgc 10980
 5 ctgtaatccc agtactttgg gaggccaagg caggagcatc acctgaggtc gggagttcga 11040
 gaccagcctg accaacaatg ataaaccgcc tcttactaa aaatacaaaa ttagccgggc 11100
 gtggtggcac gtgcctgtaa ttccagctac ttggagggt gaggcaggag aatcactga 11160
 10 acccgcccg tggaggttc agtgagcaaa gattgtcca ttgcactcca tctgggcag 11220
 caagagtga acttcatctc aaaaaaata aaaaataaaa aagaaagaaa gaaagaaatg 11280
 15 ggatctcacc atttggctg gtttgaact tgtggtctca agcagtctc ctacctcagc 11340
 atcccaaagt attgggatta cagggtgag cccatcctgt ttgtgtgt tctttgtg 11400
 ttgtgttt tagatgaagt ctccctctgt caccagggt ggagtgcagt ggcgctatct 11460
 20 tggctcactg caagccccgc cacccaagtt caagcaatt tctgcctcag cctcccgagt 11520
 agctgggatt acaggcgccc accaccatac ctggctaatt ttgtattt tagtggagac 11580
 25 gaggttcac catattggcc aggctagtct tgagctctg acctcgtgat ccacctgcct 11640
 cgccctccca aagtctggg attacagggt tgagccactg cgctggcct gttgtgtt 11700
 aaataaaaga aatttattct ctacagtcg aggccagaac ttagaactgg tttcaatct 11760
 30 aaattttt tcttcttg gagaaggga tcagaatatt gtggatatac tttttgact 11820
 taaaaaaaaa ggtttactg ggctgggcat ggtggctcac ctgggattaa ctgcctgtaa 11880
 35 cctggcact ttggagggt gaggcagggt gatcgctga gtccaggagt tcaagagcag 11940
 ctgggtgac atggtgaaac tccgtctca ccaaaaaaaaa aaaattagcc aggcattgtg 12000
 atggcgtgcc ctgaagtcc cagctactg ggaggcttag ctggaggat cgcttgagac 12060
 40 caagaggcag aggttcagt gagctaagt catgccactg cactccagcc tgggtgacag 12120
 agcgagacct cgctgaaaa attttttt tttttacta atatgacaaa catctttca 12180
 45 ttcaaatat attctatac cattttaat atctcattgc cttagaatg acctgtatt 12240
 catagtacat atgtatgta tattcaatt attttttt ttttttgt ctttttgg 12300
 ttatattca ttgattaat gtacctaat ttatctacc aatttctgt tgaccattt 12360
 50 gttccagtc tttgtttt ttaccagaca tggattaagc tgagccttg cccagacga 12420
 cattattct ttttatcag caaaatatgc gtgtaatgaa attagaatta aaaggcaaaa 12480
 55 aaggttatcc ttattttt tacttattt tattgagata gtaattcaca taccataaat 12540
 ttaaccctt taaagtgtac agttcagtg tttcatata ttagaaggt gtacaacct 12600
 cgcaactaat tcagaacat ttcatcacc ccagaaagaa actctgaacc cattatcact 12660
 60

cccactccc tcacacacc taaccctggc agtcacatat agactctctg tctctgtgga 12720
 ttgtttact ctggacctt catataagtg gaatacataac agtttgtggc ctttgtgct 12780
 5 tggcttctca aacttatctg ttocaaagg ttatctgtgt cgtagcatgt gtcagtactt 12840
 cattcctttt tatggctgaa tttttattg catgtatatg ccacatttg ttatccatt 12900
 cacctgtaga aggacattta ggtgtttcc atttttggc tgttatgaat attactgctg 12960
 10 tagacgttca tgtacaagtt ttatgtgaa cgtgtttca ttttcttg gtatatactt 13020
 aagtgaggaa ttctgggtc ttaagtaac tctctgttta acattttgag gaactgcaa 13080
 15 attattttt aaagtggctg tgacatttta tattctacca gcagtgaatg aaatttcaa 13140
 ttctccaca tacttgacag cactttttt tttttttt ttgagggtga agtcttgctt 13200
 tattgccag gctggagtg agtagcatga tcttggtca ctgcaacctc cacctccag 13260
 20 gttcaagcaa ttctgtatc tctcagctc ccgagtagct gggattacag ggcagtgca 13320
 ccatgcctgg ctaattttg tttttttt agagacaggg tttgccatg ttggtcaggc 13380
 25 tggcttgaa ctctgattt caagtatcc acctgccta gctccaga gttctggat 13440
 tacaggcgtg agccactgca cccagtctgc actttctta ttatctgtt ttttattt 13500
 agccaatcta gtgggtatga agtaagtgt tcattgtga tttgattgt tagtggtgac 13560
 30 taaaaatgtt gaatacttt acatgagctt gttggccatg tgcacatctt tttggagaa 13620
 atatctattc aaatctttg actatttta aattgggtta ttatctttt tattgttgag 13680
 35 ctataggagt ttttattt attttactga gacagggtct tgctctgca cctaggctgg 13740
 agttagtgta tgccatctg actcactgca accttgccc ccacccagg ctcaagtgt 13800
 cctccacct cagttagcat cccacagctg ggaccacagg cgcagccac catgcctggc 13860
 40 taatttttt tttttttt ttttgtatt ttagtataga cagagtctca cctattgcc 13920
 caggctggc tcaaactct gagctgaagc aatccgcca tctcagctc ccaaagtgt 13980
 45 ggaattagag gcatgagcca ctgtgcctg cctattttt tttaaagatg aggcctcact 14040
 ttgtcaccca ggttgagtg cagtggcgtg atcatagttc actgccattt tgcctcctg 14100
 ggctcaaaca gtactcacga ctcatcttc tgagtagcta ggactgcagg catgtcgta 14160
 50 gcatgcccag ctaaaacagt tctttattt ctatcggtg ggtccaatc tttgacttc 14220
 cctgggccac attagaagaa gaagaattgt ctggggccac acataaaata cactaacagt 14280
 55 aatgacagct gatgagctaa aaaaagaatt accaaaacat ctcataatgt ttaagaaag 14340
 ttacaagtt tatgtgggc cacattcaaa gccatcggtg gcctctggc gtgggttga 14400
 tgagcttgtt ctaaatgcta gaccttattc agatggatgg ttgtagata ttatcgcat 14460
 60

gctgtgggtt tttttttt actttctttt aggtttttt ttttctaaa taattaaact 14520

gattaaaagc ttaatcttt tcattttctt gataatgtct ttaaagcac aaagtttgt 14580

5 tcaatgatg tcaatttgt ctatttttt tctttgggt gctgtcata cgtaagaaac 14640

tgttgctaaa tccagaatgc tgaagattta ctgtgaact ttgttcctt ctatgagttt 14700

tatagtitta gctctgtat ttaggtcttt gatacattt gaggttttt ttgtgtgtt 14760

10 gagacagtct tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg tggatcttg gcttactgca 14820

ccctctgcct cctcgggtca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctcggtattac 14880

15 aggcgtgcac caccaagcct ggctaatttt tgaatttta gtaaagaggg ggctcacca 14940

tgtttgcag gtgggtcttg aactcctggg ctcaagcaat cctctcatct cggcctcccc 15000

aagtgtctggg attacaggca tgagccacca cgcccagcct gtttgagtt cattttaaa 15060

20 atatggtgtg aggtagaggt cccatttcat tcctttgcct gtgggtatcc agttgtccca 15120

gaaccatttg ttgaaatgac tctgtttcc tcattgagca atgtcgtgag accctatctc 15180

25 cataaaaaat aattaaaaaa aaaaaagaat gcagaaggaa acagttttgc caattttgta 15240

gtatttactg acaatttgc tttgtcttta cattctttag ctatttatt ttttttgaa 15300

ttactgcctt ttttcatctt tcttttgag ttgtttgtct ttttctatt aatttgtaag 15360

30 agattttgca aatatataca atttctttc tcttttttt gagatggagt ttgtctctc 15420

ttgccaggc tggagtgcag tggcatgac ttggcttact gcagcctctg cctcctggtt 15480

35 tcaagagatt ctctgcctc agcttctga gtagctggga ttacaggtgc ccaccaccac 15540

accagctaa tttttttt ttttttgt atttttaga gagactcggg ttcatcatgt 15600

tggccagact ggtctcaaac tctcaccctc agttgatcca cccaccttg cctcccaaag 15660

40 tgctgggatt acagttgtga gccaccgtgc ctggacctcc cacattattt tgaacaaaat 15720

tccatcacac ataatttctt tttttgaga cagagtctcg ctctgtcacc caggctggaa 15780

45 tgctgtggcg tgacctgtgc ttactgtacc ttctgcctcc taggttcaag cgattctct 15840

gcctcagtct cctgagtagc tgggattaca ggcacgcacc accacacctg gctagtttt 15900

gtatttttag tagagatggg gttcaacat gttggccagg ctggtcttga actcctggcc 15960

50 tcagggtggtc cgtccacttc ggctcccaa agtgcctggga ttacaggctt gagccactgc 16020

accagccaa tatcatataa ttcatataa atagttctt gtgtatctt agataaggac 16080

55 ttaaagaag gcataatgt aacaccatta ttaataccta aaagaagtga gcaataaata 16140

attcattgc cgtatcaaat atccaatgt catatttctt ccattgtccc ataataatt 16200

ttaaagttt gctcaaatca aaatccaaac aagattattt caaagcattg ttgaggtac 16260

60

attttaaate ttaattata gatttctctg ctgtctctt tccccatat ttattgttg 16320
 aagaaaccaa gcgtgttct ctgtggactt tctactctc tggatttgc tggatatatt 16380
 5 cctctggat cagttfacta tgatccctt tccccctga tttctgtaa attgtaact 16440
 agatctagag attgttttag atttgtggg tttttttt tttttttt tttttgcaa 16500
 aaatgcatca taaatggtg tgtgtacatc tctcagaaga cacatatctt aatgtctttt 16560
 10 tgtggtatta gttattaatg attactgcct atatttatta attcattatt tggattgtaa 16620
 gttatgata gtctcttgat gcttttctg ttgttagctg gaatgcttct aaaaggagaa 16680
 15 ggctttctc ttcaagctac ttggtgtct tgagggttg ctcttatag ggaaagcagg 16740
 ctaagggtga aaaaggaaat agtttctaac tgggtctgtt aatgagctgt caccacaggc 16800
 aaagagaagc aaggcaggct acaggaaagt gaagtgggct tgggatgatt ggtgccccat 16860
 20 gcgtgcatgc atgaaggga gttaatctc cctgtagtga actctactgg gcttttggtc 16920
 agtagccaag actgtcaagg aagaccttg tcagaagcca tacctggcct ttgcttttag 16980
 25 ctgttgtag ctgaaggaaa ccagaacaga cctatgacct gtgaactct gctcagtaga 17040
 caaagtctc tcagcctaaa ttcaagtaagc aggagtaaga tgcttgctt ccttgaagt 17100
 gaaacgtgaa ttatatgtt ctcaactg tgctaataatt cttttttt ttgagatgga 17160
 30 gtctcacact gtctcccagg ctggagtga gtggtgcaat ctccgtcac tgcaacctca 17220
 gctcccgag tagctgggat tacaggcgcc tgccaccag cctggctaatt ttttgtatt 17280
 35 tttagcagag atggggttc actatgttg ccaggctgga ctgaactcc tgacctcag 17340
 atctgctgc ctgggtctc caaagtctg ggattacagg cgtgagccac cacacctggg 17400
 caactgtgc taatattct aacctcatg tgaatcatt ctgccctcag gctagcataa 17460
 40 cccatacagc ctctctata ggaagattc ctactgggag tgaattgtc cagtattcc 17520
 cccaagatat ccccaatca aatatttaa aagtcatcat ttacatgtaa aaactatgta 17580
 45 acaagcatgg tagcagcagc gtaaagaaa tggcagtatg gccctgtaa gggaaggctc 17640
 cagaagatga gccgactca gcctctaggt cacagctacc ttaggagtt gcagttgtc 17700
 ctggggaagt cagtagacaa agctatctc caggcctggg caagataggg attttttt 17760
 50 tttcttgag atggagtct accctgtcat ccaggctgga gtgcagcagc atgatctcg 17820
 ttaccacaa cctccacct ctgggtcaa gtgattttac tgctcagcc tctgagtag 17880
 55 ctgggactac aggtgcgggc catcatgcct ggctcattt tgtatttta gtagagatgg 17940
 ggttcacca tgttgctag gctagtctca aactcctgac ctgagtgat ccacctgcct 18000
 60 cccagagtgc tgggattata ggcattgagc actgtgccca gtgtttttt tttttaatt 18060

gtagtgacag gatctcactt tgttctctgg gctattccca aactccaggc ctcaagccgt 18120
 cctctacct tagcctccca gagtgctggg gttacagggt tgaccactg tgcctagtct 18180
 5 cagaattcat gttttaaaa gtcactctgt gccaggctca tgcctgtaat cctaatactt 18240
 tgggaggctg aggcaggagg gttgcttgag cccaggaggt tgagaccagc ctggaaacca 18300
 tagcaaaatc ctaactctac aaaaaataca aaaaatagcc aggtgtggtg gcatgcacct 18360
 10 gtagtcccg ttacttgga ggctgaagt caaggatcgc ttgagcctag gaagttgagg 18420
 ctgcagttag ctgtgatcat gccactgcac aacagcctgg gcaacagagt gagaagtaac 18480
 15 tctggctgtg gtggggaaag tggattagt gagaatggaa gctgggaaac atggtggttc 18540
 ttgctaagtc agtatcaagg gatcacagat gagggggcta ttctgtccta ataagggcct 18600
 tggctccca gatagtcagt gattttcta tttagaagct ccttctcagt tttcttgcc 18660
 20 caaggcatac acggttgata ttgtacaac acaggctgga tctgtatggg tccactata 18720
 tgtggatttt tttcaacca aacttgatt aaaaatatag tttaggccca ggcacagtga 18780
 25 ctatgcctg taagcctagc actttgggag cccaaggcag gcggtacagc tgaggtcagg 18840
 agtttgagac cagcctggcc aatgtggtga aacctgtgc ctactaaaaa taaaaaaat 18900
 agctgggtgt ggtggtgtgc acttgaatc ccagctactc aggaggctga agccagagaa 18960
 30 ttgctgaac ccgggagggt gaggttcag tgagctaacg cagcagaggt tgcagtgagc 19020
 taacgcagca gaggttcag tgagccaacg gggaggaggt tgcagtgagc caagattgca 19080
 35 ccaccacact ctgctctgtg tgacagagca agactctgtc taaaaataa ataaataaaa 19140
 atacagtgtg ggccagggtat agtggctcat gcctataatc ccagaacttt gagaggccaa 19200
 ggcaggcaga tcagttgaag ccaggagttt gagaccaacc tggctaacat ggtagaacc 19260
 40 cacctctact aaacagaagt acagaaatta accaggcata ggtggtgcat gcctgtaatc 19320
 ccagctgctt gctaaactga ggcaggagaa ttggaggca gaggttcag tgagctacga 19380
 45 ttgtgccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctgtctcaa gagaaaaaaa 19440
 aaaattgtac ttacaggaca tgaacccac ctgtacggtg tgctgactgg gagactggag 19500
 tatgcatagt tcttggtaaa caaggggatt cctgaaacca atcccctgag tatatggagg 19560
 50 gttgactata tatttaata gaattatta cttttttt ttttttagc agtttaggt 19620
 ttatggaaaa attgagcagg agtacatagt ttctctatct cctcacatt tccccattac 19680
 55 tagcatcttg aaatagtgtg gtacattgt tacaactgaa gagccaaata ttgatacatt 19740
 actgttaact aaggtccgta attacttta gagttcactc ttggtgtgc agtttctatg 19800
 agtgttgga aatatatcat gacatgtatc tagcattata gtatcatatt gagtagtttc 19860
 60

actgccctaa aaatcccctt tgtccacct ttcatccct ccatctacct gaacccctga 19920
taaccactga tccttttaca gtctctatag tttaacctt tacagaatgt catatagttg 19980
5 gaatcataca gattggcttc ttccatgtt ccttctcggc ttgatagctc tttctttt 20040
ttgagatgg agtctcgtc tcgccaggc tggagtgcag tggcgcaatc ttggtcact 20100
gcaaactctc cgctcctgg gttaagcaa ttctctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20160
10 gactacaggc gcatacctcc cctgcctggc taatgtttgt attttggtta aaggtggggt 20220
ttaccatat tggtcaggct ggtctcaaac acctgtctc aggtgatcca cccacctcgg 20280
15 cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccctgc cctgccagct cttttttg 20340
tactgtgaa taatactcca ttgataggt gatgagttt atctattcac cttctgaagg 20400
acattttggt tgctcctaag ttttggaat tatgcatgaa gttactataa acatctgtgt 20460
20 gtaggtttt gtgtggtcat gttttagct catttgata aataccaagg agcacgattg 20520
ttggatcgtg tggtaagagt atgttagtt ttgaagaaa ctgccaaact gctttcagg 20580
25 gtgactgtac cattttgcat tcccaccagc aatgaatcaa gttctgtcg ctccacatcc 20640
tcgttagcat ttggtgtgt cagtgtttg gctttcacc attctaatag atatgtagtg 20700
atatctgtc ttacttgca gttctctaat gacgtatgat gttgagcatc tttcatctg 20760
30 cttattgtt gtgtgttg ttgtgtgt cattgaaatg gaatctcgt ctattgccc 20820
ggctggagtg caatgttaca atctggctc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagt 20880
35 attctctgc ctacgtccc caggtagctg ggattacagg cgtccgccc catgcccggc 20940
tagttttgt attttagta gagacaggat ttacatgt tggccaggct ggtctgaac 21000
tcctgacctt aggtgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga 21060
40 gccactgcgc ctggcttca tctgttatt tgatatgtgt atatgttatt tggcaaagta 21120
tctgttctga tctttgccc atttttaat cagattgttc tttattgct tctggggctc 21180
45 ttttgttg ctttttga gacagagtct tgctctgtcg ccagctcgg aatgcagtgg 21240
catgatctca gctactgcg acctctgct cctgggttca agtgattctt gtgccttagc 21300
ctcccaaata gctgggatta caagcatgtg cactgcacc tggctaatt ttgtattat 21360
50 agtagggaca gggtttgcc atgttgcca ggctggtctt ggactcctgg tcttcagtga 21420
tccaccacc tttgcctccc aaagtaatga gattacaggc gtgagccacc atgcccggct 21480
55 tattgttaag tttaagagt tctttgtata tgtgtatgt ttgattctt taaaattaat 21540
actaataaaa ataattgtac atatttatgg gatgcatgtg atatttgat acatgcatac 21600
aatgtggatc aaatcaagg aattagagta ttacctcaa catttgcat tctttatgt 21660
60

tggaacatt tcaaaatgtc tagctatfff gaaatataca ataaattatt atctataagt 21720
 cacctcattg tgctgtcaaa cattagaact tattctttct acctggcttt attttttta 21780
 5 ccccttaacc aaccattctt catcagctcc ccgtctcccc tactcttttt ttttttttt 21840
 tttttgata cggagtcgct ctgttaccca ggctagagta cagtggcaca atctcgactc 21900
 actgcagctt ccgctcccca ggfttaagca attctctgcc tcagcctccc gagtagctgg 21960
 10 gattacaggc gaatgtacc acacccgact aatftttata ttttagtag agatgggggt 22020
 tcaccatctt agccagactg gtcttgaact ctgacctcc tgatccaccc gcctcagcct 22080
 15 cccaaagtgc cgggattaca ggggtgagcc accatgcctg gccctctta ctcttttctt 22140
 agcctctggt atctatcatt ctactctcta ctctatgag atcaactttt ttttagctcc 22200
 cacatatgag taagaacatg taatatttct cttctgggt ctggcttctt tgtatatttt 22260
 20 ggataataag tcttttata gatacgtgtt ttgcaaata ttttccgag tccgtgactt 22320
 atctttcat tctcttaa atgtgtcttt gcagagcaca cattatacat ttagtgacag 22380
 25 tccagttac caattctttc ttgatggat ttgcttttg gtattgtgtc tagaaagtct 22440
 tcgccaacc acagtcatct agagttcccc ttatattatc ttacaggagt ttatagttt 22500
 ttgttttaca ttaggtctg tgatctattt taagttaatt ttatgtgaa agatataaga 22560
 30 tctatgtctg gattctctct tttttgaga tggagtctcg cttgtcgcc aggtcgaagt 22620
 gcagtggcgc gatctgggt cactgcaacc tctgactccc tgggtcaagg gattctcctg 22680
 35 cctcagcctc ccgagtagca catgacacca cgcacagcta attttgtat ttgagtaga 22740
 gacgggggtg caccatgttg gccaggatgg tcttgatctc ttgacctcgt gatccgcccg 22800
 cctcagcctc ccaaagtgtc gagattacag gcatgagcca ccacgtccgg ccagtttttt 22860
 40 tgttttattt attttttt ttgaaacagg gtctgttct gttgccagg ctgcagtata 22920
 gtgacaccat caaggcttg ttgcagcctt gacctcctag ggtcaagtta tcttctgtc 22980
 45 tcagcctct gagtagctgg gactacaggt gagcaccact ctgaccaggt actttttaa 23040
 ttatttttag agacaggggt ttacatgtt gccaggctg gtcttgaact cctgggctga 23100
 aatgcccctc ctaccttggc ctcccaaagt gttgggatta cagacatgag gcactcagcc 23160
 50 cagccaatat aattcttttt tttttttt agacagtctt actctgttc ccaggctgga 23220
 gtgcagtggc atgatcacag ctactgcaa cctctgcctc ctggactcaa gctgtcctcc 23280
 55 cacctcagcc tccaagcag ctgggattat ggggtcccat gaccacacc agctaagttt 23340
 ttaaatttt ttagagattg aatcttctt ttctcagcc tgggtcaaa ctctgagct 23400
 catatgatct gccgcctcc gtctcccaa gtgtctgat tacaggcatg aaccactacg 23460
 60

cccagcctac aatttatttg taatccaagt ttattgaaa aaaaaatcca catataagtg 23520
gacatatgta gatccaacct gtgtgttcc agtgtcaacc atatatacca ataattcttt 23580
5 tttttttt tttttttt ttttttgag atggagtctt gctctgtcgc ccaggctgga 23640
gtgcagcggg gcaatctcat ctactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gtaattctcc 23700
tgcctcagcc tctgagcag ctgggactac aggcattcac caccacgccc agataatttt 23760
10 tgtatttta gtagagatgg ggttcacca tattggccag gctggtctca aactcctgac 23820
ctcaagtgat ccacccgcct tggcctcca aagtgtggg attacaggag tgagccactg 23880
15 tgcctggcct ataattcttt acgtatattg ttagattcag ttgctagta tttatttag 23940
catttgtta tctgtgtca tgagaggtat tgtctgtag tttctttgg tttctttct 24000
gtctggttta gggtaatgct ggcctcatag aatagggttag gaaatatttc ctctgcttct 24060
20 gttctgaaa gagaattgag gtaatatcta tttttttt ttgagatgg aatcttgctc 24120
tgtgcctag gctggagtgt agtggcgcaa tcttggtca ctgcaacctc tgcctcccag 24180
25 gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctct gagtagctag aattacaggc atgcaccacc 24240
atgcctggct aatttttga ttttagtag agatgggggt tcatatgtg ggccaggctg 24300
gtcttgaact tctgatctca ggtgatccac ctgtctgtc ctccaatgt gctgggatta 24360
30 caggcgtgag tcatgtgcc tggcccgaga taatatctaa ttaacagtt tggtagaatt 24420
caccagtga cccatctggg cctggtgcct ttgctttag aagggtattg attattgatt 24480
35 caatttcctt aatagataaa ggtgcattga gattgtctt tctcttggg taagttttaa 24540
tacatttgtt cttcaagaa atgttccat tcatctagg ttatcaaatt tgtgggatta 24600
gagtccttca taatatttct ttgtttgct ttggtgtcc atagggtcag aagtgatggc 24660
40 ccttttcat ttttctatt agtaattgt gtctttgcc ttttttct ttgttaatct 24720
ggctagaagc ttatcaattt tgtgatctt tcaaagaac cagtttttg ttactgat 24780
45 tttctctat taattttgt tcaatttaa ttgatttctg ctctaattgg tttcttctg 24840
ctcacttgg atttaattt tttagttt tctagaaaac taagtttta agtgaaaact 24900
gagattattg attttagat ctttttcta atgtttacag ttaactctgt acaatttct 24960
50 gtaagcactg cttctctat atottacaaa ttgatgtc atatttcat ttcatttag 25020
ttagaaatat ctctgagac ttcttgacc catctgtat ttagaagtgt attgtttaat 25080
55 ctccaagtat gtatttggg attttctgg ctatcttct gctgtgatt tctagtttaa 25140
ttacatgtgg tctgagagca tacctgtat gcttctatt ctttcaatt tgtaaggtg 25200
ctcttgtgg ctcaagggtg tctactttt tttttttt tttttaaag aaaagctggc 25260
60

caggtgcagt ggcttatgcc tgtactccag cactttggga ggcgtaagt ggaggatcac 25320
 ttgaggtcag gagttgaga ccagcctggg caacatatag agacttcaact tgcacaacaa 25380
 5 atttttaaaa tattagtgg gtatggtggc atatacctgt atatggctga agtgggagga 25440
 ttgcttgagc cctggagggt gaggtacat gagccatgat cgcaccactg tactccagcc 25500
 tgggcaacag agtgaaattt tgttctctt tgaagaaaa aaaaaagttg atgacataaa 25560
 10 gttcattcat ctttttgta tggacttca aaataactac tgatggttaa aaaaaaatc 25620
 agaatgatgc aaccaagtg tccatcaatg gatgaataga taatatgtgg tgtatgaata 25680
 15 caatgggcta ctattattca gccttataaa ataagaaaat gctgacactg ctgtaacatg 25740
 gatgaacgtt cagatcatta tgctaaatga gaaaagccag acacaaaagg acaaatattg 25800
 catgattgca ctatatgag gtatctggaa tataagagtc atagaaacag taattcagta 25860
 20 attagaataa tgcttgccag ggctgtggg gaggaggga tgaggaattc atgtttaatg 25920
 ggtacagagt ttcatttga aaagattaaa aagttatgga ggtggatggt ggtgaggatt 25980
 25 gcacaacagt gtgaatgtac ttaataccac tgaactgtac acctaaaaat gattaaaatg 26040
 gtacatttta tgttacctat gttttacaac aattttaca gatggaaaaa aattataaaa 26100
 aacatcagga tgggtgtgac agtgaaaagg ttaaagagtt actttaaaaa ttactttat 26160
 30 tccagccggg tgcggtggct cacacctgta atcccagcac ttgggagac cgaggcgggt 26220
 ggatcacctg aggtcaggag ttgagacca gctgaccaa catggagaaa ccccgctctt 26280
 35 actaaaaata caaaattagc caggtgtggt ggcgcatgcc tgtaatccca gctacttggg 26340
 aggtgagggc aggagaatcg ctgaacccg ggtggtggag gttgcagtga gccgagatct 26400
 tgccattgca ctccagcctg ggcaacaaag cgcaactccg tctcaaaaga aaatttttt 26460
 40 ttttacttt atcccaaag ttatatatta cttggggct tatgtacca gttaatttt 26520
 catttgaat tgactgata gaacacacta atgttcagt aagatttct atggtgtggt 26580
 45 gaggagtagg attttatgt aaataagccc aaaattgtat atatgaggtt aatctgatat 26640
 ttgcagaaga tattcatgca ttactgtaag gaccactctg ctattcatt tgaccgattt 26700
 gttacaacat ggtagaaat catcaagggt ttgagatca aaggatctc agaggtgatt 26760
 50 tactccaatc ctttttaaa aaattaataa ctgagcctc agagaagtta agtgacatta 26820
 ccaagttctg ctgttagtat agtgacttta tctttacctg aatccagggt ttcttagccc 26880
 55 tagtctgtaa tgttcctag tgtgcctcta gaatctggc ctgtcagccc aagtctgta 26940
 aatcaataa aaccagggtt tgggtctca cttgtcttc tgccataccg ttgggtttcc 27000
 60 tgtggacat gcagataatg atgatgggt cagtgggctt gatagtata actcctaaag 27060

cagctccttc taagtgcggt tctcaatctg aggaagttaa aaaaaaaatt agtgactaga 27120
 acccacttct caggctactct gataaaatac attgttaggg gagtgatagt tticactttc 27180
 5 ttttttctt ttctttttt ttgtgagatg gcgtctcgct ctttgccca ggctggagtg 27240
 caatgggtgcg atctcagctt actgcaacct ctgcctccca gtttcaagt attcttctgc 27300
 cttagcttcc tgagtagctg agattacagg tgtgtgccac catgcctggc taattttgt 27360
 10 attttatta gagacgggat ttcacatgg ttggtcaggt tggctcga ctcctaacct 27420
 tgtgatctgc ctgcctcagc ctcccagagt gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc 27480
 15 cagccttcac atatttttg aaataatagg ccagttgcgg tggttcatgc ctgtaatctc 27540
 acactttggg aggccgaggt gggcagatca cttagggcca ggagttcaag gccaccctgg 27600
 ccaacatggc gaaaccctgt ttctactaaa aatacaaaaa aattagccgg gtatgatggc 27660
 20 atgtgcctgt ggtcccagct actctggaag ttgaggcatg agaatcgctt taacttagga 27720
 ggtggaggtt gcagtgaggc aagatcgctc cctgcactc cagcctgggt gacagagcga 27780
 25 gactccatct caaaaaaaaa aaaaaaaatc gtatgcagta aaggttgaag actgtgccc 27840
 aaaggcgcta ttaactata ggttccaaa cctggccaat tgcataaat cctcaagaag 27900
 gggcagtggt gtctaaggga cccattgtct gtagaggaga ttagtagtcc aagagtgaag 27960
 30 tgaactgttg gaagtctca aacttccaaa ctattaaaat agaatagttt tgcttctta 28020
 aaatagaata gtttcttcc tcaactgatt ttctgtattg attagaacca taacaagtga 28080
 35 attaaacaac tacaaaatag ttatgtgggc cacagacatt attgtaatga agtgaagttt 28140
 ggctcaggcc ttgtaacaca attgctttt ggattaaaag taaaaatatt aaatttgaa 28200
 attatgtgta agttttaaaa aattggctt gtacaaaagt gttgggttt tcttgtttt 28260
 40 taactggatt tgttttaag caagacagaa tatttatatt gttggagagt cacaaaggag 28320
 gtgtgtttgt ggatttaa atgtgagacag tgtgcctga aatgccctt atcagtctga 28380
 45 ttcaagccac ctgcaatcat ggattgaac tttttttt tttcccctg agataggggt 28440
 gcctaggctg ggggtcagtg gtgtgatct ggctcactgc aacctctggc tcagcctctt 28500
 ggagtacctg ggactatagg cacacaacat catatccagc tattgtatt tttttttt 28560
 50 ttttttat agagacagag ttcacatg ttgtccaggc tggcttgaa ctctgagct 28620
 caagcaactc acctgcctcg gccttcaga gtgtgagat tatagggtg agccacatg 28680
 55 cccagccttc actttattt aaaaccatg ttttaaaag ccacattcct actgatgaac 28740
 acagaggttg ttccagtg ttcatctgc agggctgtg tgattgttt tgcacatgcc 28800
 tcttatgta catgtgctgt gtctctggg acagagagtg gacattttaa gtgtttatt 28860
 60

ggtcctgcta aattgtcttt cagccaaact gctgcagagg tgatggagat gaggtgggta 28920
 ctcaggagaa ttatgctcag tgcttggtg ctagtactg acctggaaac atttattaa 28980
 5 aaatgctaga ttaggttagt gatgtaaata ccaggtgata gtaaccagaa taattgtgtc 29040
 aaaacatcaa gaatcatcaa gagatgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatctcagcc 29100
 ctttagtagg aggccgaggt gggcagattg cttgagctca ggagtccaag accagcctag 29160
 10 gcaacatggt gaaacctgt ctctaccaa aatacaaaaa ttgctggat gcagtggtag 29220
 gtgcatgtgg tcccagctac ttagtaggct gaggcgggag gatcgcttga gcctgggagg 29280
 15 cagaggttgc agtgagccaa gactacacta cagcccgggc aacagagtga aacctgcca 29340
 taaaaaagg agaaaaagaa tcatcaagag aaaacttaatt ttgatgtgtc ctgcgttttc 29400
 ttggtgtct catgtcagtg ttgaaacta taggttgtat atttattaat tttctccta 29460
 20 cattgttca acttgactaa aatattaact ccaaatgcct agaattcaa aatacctctt 29520
 cgtataaag tatcaactat ttcttagtcc ccttaagctg atagtattgt gtcattgtaa 29580
 25 aagatccctt gtgaaaaata attttgtca acatgaaagg tctaatgtg tctcctagtt 29640
 tacattttac atggtctttt ccatgtattt atatagtga catatatagc ttttttgta 29700
 aatacacttt cctatgtgaa catgccaagg ttacttaag cattctctta ttctggaca 29760
 30 tctaaattgc ttctatttt ctattgtaa taaagtgcta gaagcttctt tctgaaaag 29820
 ttattactt ttcacctagt attccatct gtgttctca aaataagatt gctgagattc 29880
 35 atgtatgttg ccagaaagat tgtgaggttt aacagtgaat gaggaaaact ttaacactc 29940
 aaggtctacc aagtacagca agtttattt taccttttt tttttttt tttttttt 30000
 ttttgagtt aggccaaagt gcctaggctg ggctcaagca atccttctgc ctcagcctcc 30060
 40 ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacaccggc ttcttgat ttttttta 30120
 ttttttta tttattatt ttgagatgg agtttactc ttgtcaccca ggctggagt 30180
 45 caatggccca atctgactc accgcaacct ctgcctcca ggtcaagcg attcttctgc 30240
 ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg catgtgccac cacaccggc taattttct 30300
 attttagta gagacggggt tctccatgt tggcaggct ggtctcaaac tccgacctc 30360
 50 aggtgatcca cccacctgag cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc 30420
 ctggtgtctt tctgtattt tatcttctg tagcggttgt gggattttg cctggtgtgt 30480
 55 tcattggagt gtgtgtgtgt gtttgagat gtatgactgt gttggtgtg ttgtcatact 30540
 ttgaagggtc attaatgtgc tggctttct attttcttg ttatactag tcaactaaaa 30600
 acccttttt tttttttt ggaattctta ttttacagt actttgaatt cctgtttat 30660
 60

taatcacctt cttatctgaa agtgaagtaa tagtgtactt ggcaccattg aattagaaaa 30720

ttgtgtgtcc ttggccagaa gatcacatac acaggaactc gataagttga gagatttagc 30780

5 cgttcagaa atgggcattt gtgtcttcca gtggagaagc atctgcaaaa gaattgggca 30840

gatttggcca ggcgcggttag ctcattgctg taatcccagc actttgggag gccgaggttg 30900

gcagatcacc tgaggtcagg agtttgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgctc 30960

10 ctactaaaaa taaaaatta gccaggcgtg gtggctaacc catttaaagt ggggtgaatta 31020

tatctttat gtttaattgt attcctagag ttgtgcaacc atcaccagaa taagttgtag 31080

15 aacattttca tcaacccaaa aagaaacttt gtattcatta gtcttctc ctcatttctc 31140

ccctaacctc ccagcactag gcaaccatca gaatactttt tgtctccacg gatttgactg 31200

ttttggacat ttcatattaa tggaatgcac aatacagtag tataatacat taattttgga 31260

20 aggccaaaat taatggcttt tgatgtctgc ctttttcac ttagaataat gtcttcagg 31320

tccatctgtg ttatagcatg tatcattact ttatccttta tgtggctggg taatattcca 31380

25 ttgtatggtt ataccatgtt ttgtttatct attcatcagt tgatggacat ttaggttgtt 31440

ttcattgac tattaagagt aatgctgccg gccgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc 31500

cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat acgaggggtca ggagatcgag accatcctgg 31560

30 ctaacacggt gaaaccccgct cttactaaa aaacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcgg 31620

gcgcctatag tccagctac gcaggaggct gaggcaggag aatggcgtaa acccgggagg 31680

35 cggagctggc agtgagccga gatggcgcca ctgcactcca gcctgggcca cagagcgaga 31740

ctccatctca aaaagaaaaa aaaaagagaa taatgctgcc atcatgcttg agggttttt 31800

tttattttgt ttgtttttgt ttgtgggggg agcggagggc acagtctcac tctgttacgc 31860

40 aggctggagt gtagtaggct tactgcagcc tctccgccc cctggttcta gtgattcttg 31920

tgccacaggc tctgagtat catgctgcaa tttttgtg agcatacatt ttcatcttct 31980

45 cttgggtcaa tatctaggag tatccccact ttggttctg agtgtaatt gagcctgttg 32040

tgttctcaca ttccctgtac ttagatggaa atagtgttt gcctaaaaag aaaataaaag 32100

acctgattgt gcaggcgagt gagaaagaga gagaggcgct agggttattt ccaccctgat 32160

50 actctttggg tagtcttgg atgactagca aagaagcaag ctccaagttg tagtttgcct 32220

ccaagtttct ggcttctgtg ggaatttctg catctaagta atgacaattt tcagttactt 32280

55 gcagtaagta aattatcaac caatcttact gtgtattact agcctagtag gaatttactt 32340

gtatatcgag aggaatgctg cagctttcac ctacttcta atggggatta atgcttactt 32400

aactgacgt tttggaggca agtacaaagt acaggaccaa ttatggtcat gaagtgagag 32460

60

agaagtctgg ctagtgaatg gtgattggca actccagttg actgttcacg gcatcttaga 32520
tctgtgagga gggaggaggg aaggaaagt caagctggc ttatggtaa gttctggaac 32580
5 atttccctgt gtcaatgggt catctgttca ttactgtgt aaaatgggtg agggaagttt 32640
taatttcat gcttccttat tgtgtaaacc ttgattttt agtgatttca gagtttggtt 32700
ttataattac ttaacacgtg aagaggatgc agagtaacgt atcgaagctc tggttacctt 32760
10 ccactgggat ttgacacatt tgatttcctt tattccctcc ttcttcctt tctccctct 32820
ctcttttctt aaggaatgca actactcaga ttacactgca cacccttggc atacctctca 32880
15 ctccccctta cccccacttc ctgagagggt accgtctctc agaggcaa atgtgtccctt 32940
tccatccgta cttttatgct ctcatctatg ttacatcta ttgtacact attgtctgta 33000
ttttaaaca ttacataaat ggtgtaatt ttacttttaa ttctgtatg gtgttttca 33060
20 aattaagttc tgcacaaaac attttatag atatccagtg ttgcttaac gttttctta 33120
ttgtggtaaa atatacataa gataaaatt accattttag ccattttta gtttacaagt 33180
25 cagtggcatt aagtacattc acagtgtgt ataaccatca ccattgtcca ttgccagaac 33240
tttcatcat cctaaacaga aactctgtac tcattaaaca atagtttatc actcctccc 33300
tgcaactaga tgcaggcaat caccattcta cttctatct ctatcaattt gcctcttcca 33360
30 tctaagtga atcctacata ttgtcgtt ttgttctggc ttttttct tctgtgatg 33420
cttgtttta attatgttc tggcttcat catctagcag gctgattcca aggtttgtcc 33480
35 atgtggtagc ttgtatcact ttaatgttt tagagatagt taatattaca ttgtttatat 33540
ataccacatt ttgtttttc attcaacct gatggacatt tgaattgtt cccctttac 33600
ctgttgtgaa taatgctgcc gtgaacattg ataaccaa atttgtttga atctctgatt 33660
40 tcagttctt tggttccata ctaggagtg gaattgctgg atcatatgat aattctatgt 33720
ttaactctt gagggatggc cagactttc caccatagct aaatcattt acctccac 33780
45 aagcaaagt caagggctcc agtctctccc cataaggctc ttgcactt tttttgag 33840
acggaatctc actctgttc ccaggctgga gaacagtgg accatctgc ctgacctca 33900
gtggcacctg ccttggcctc ccaaagtgt aggattgtg gcgtgggcca ctgcactctg 33960
50 ccaattttt aattttatt ttatttatt ttcttttt taattttta tttttatt 34020
tttgaaggg ataaggctc acttgttc ccaggctgg ctggaactcc tggctcaag 34080
55 caatctctt acctggctt ctgagatgc tgagattata ggtgtaagcc cctgcacatg 34140
gcctttactc tcttgatgt gtctttgat gcacaaaagc ttcaattt gatgaagtt 34200
atttttatc ttgtacctg tacatttgg gtcatatc taagagacca ttgccaaatg 34260
60

cagtgtcatg aagcttcccc tcagtgtttt ctttctgcag tttatgatt ttagctccta 34320
agtttaggtc ttgatccat ttgagttaa ttttgtata cagtttgaga gtcacacttg 34380
5 aggctctggg cgcagtggct cacgcctgta atcccactac ttggggaggc cgaggcggat 34440
ggatcacctg aggtcaggag ttgagacca gcctggccaa catgccgaaa cctgtctct 34500
actaaaaata caaaaattag ccaggcatgg tgatgcatac ctgtggcccc agctacttgg 34560
10 gaggtgagg caggagaatt gctgaacac aggaggcgga ggttcagtg agccgagatt 34620
gtgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactcc atcgtgcggg gtggggggta 34680
15 aaagtcaaac ttgagctttt gcctgtgga tatccagttt tccatcact atttgtgaa 34740
aagactatcc ttctcaact gtgaatggc ttgtaccct agctgaagt attttatta 34800
ttatgttact taggaatgca cataaggcct ggcacgggtg ctcatgctg taattgcagc 34860
20 actttgagag gtcaagggtg gaggattcct tgagccgagg agttgagac cagcctgggc 34920
aatatagcag caagacccca tctctatatt ttaaaaaaag aagaaaaaaa aacctctgat 34980
25 gcataaaata tttaacttg tatgcattct ttctttctt tatttttaa aaattgagac 35040
agcagcttac tctgtgtcc aggtgtgtct tgaactcctg ggctcaagca gttcctctca 35100
ccttggcctg cagtgtcag atgacagggt tgaaccacta cacctggcct gcttacagat 35160
30 tataaaaaga aaataagttt acaagttaa gacagataaa atgacaaaat cagtaaaatt 35220
aaaattactt ttatggagcc gatgatgttt attccagttg ctctctcat tgtgaatatg 35280
35 gtattgttc tgtggcagat ttgaggccg tggcagattt ggaggcttg gcaatggctt 35340
ctgttacctt gccatgaggt aactcagtc cctcatcact ttctctgag aactataaaa 35400
ccttggaggg gtgccttctg cccttcgctt ggcatgtata ttatgcagg atcaggtctt 35460
40 actccgttct tgattgttag taaaattag taaaattgt attgtttggc ctagcctga 35520
tggtaaacac aacagcacac gtgggctgtg aaatctctgg gcagctctgt gttctaggg 35580
45 aagcatctcg atgatccaga acaggcttat actaatgttt tagtgaatt ttgaaatgaa 35640
aacacagcat taaaaattc ttatagagaa tgtatagacc ttgagaagt ttagcagacc 35700
cagtttacga catgtctcaa tattatgaaa cattgcttta ttccctatcc tgctgtaca 35760
50 ttaattttt tcatccagtt taaacaact tgggtactgt ggcctgtgcc tgtattcca 35820
gctactaggg aggtgaggc aggaggattg ctgagcaca ggactttgag ggctgtagt 35880
55 agctgtgatt gtgcctgtga atagccattg tgctccagcc tgggcaacat agcaagacct 35940
tgataccttg ggtttttaa aaacaaaaca agatacatgc tgacatttct ggtttggcag 36000
60 gcagagcttg ttctgtccc caccctccct ttcccatag taaccattta taggacatct 36060

cactgtgtgc tactctgtgt gcctctgct tcctgcgtg gtagatctag gaatcttagg 36120
 atttcttagt tttagctggg gatccgtatc ttttcttaa ttccattgta acttcagctt 36180
 5 ttctattgc tttaggaag gctgtttcca ttgaatacaa acaaaataaa agcttttatt 36240
 cttaatctta gagataggat gttgtattt aaaaataatt gtgctgtcaa aattctgtca 36300
 agttggcttt taccacatta gttttttta atgtggttta tatgaccctg gactaccttg 36360
 10 tcttctcact gttaaattct caactgagtt gtccctattt aaagtgtgag actgtgccag 36420
 ttgtattta aaatattgca agtgcgttat ggcaagataa aactgcaaag aaagaacctt 36480
 15 catgtccctt tgattataaa tgcctttggc actgtttctt acttttctt aatgtttttt 36540
 gaggaagaa cctccaactc tccagacagg tctgggggca aatgactaaa acatgaactg 36600
 aggccctggg ctgtctctgt gaggatatcc cctctattct ctctgaaatg tcccagcatg 36660
 20 tgggtcattt ctgttagtg tggactctc tctatataac acatcttatt tatcttctgt 36720
 gcataacatg aagtagtgcc ctaatgcaat tccaggatgt aattcagcat ttctataaaa 36780
 25 atacagtgtt ttctacatt tgcatcaaaa aataaccaga taattatatt tattaagaaa 36840
 atagcatttt tggctgggtg tggtagtca cgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 36900
 aggcagatca ctgagggtca ggagtggagg aggcagatca ctgagatca ggagttcag 36960
 30 accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat ctctactaaa aatgcaaaat tagcctggcg 37020
 tagtgggtca tgctgtaat cctagctact caggagactg aggcaggaga atcactgaa 37080
 35 ctgggaagg ggagattgca gtgagctgag attgtgccac tgcactccag cctaggcaac 37140
 agagtggagc tctgtttcaa aaaaaaaaaa aaaaaacaaa gaaaagaaaa gaaagaaaga 37200
 aatgtatttt tggattttgt ttacacaaac tagagcattt atgtgaaata acattgctag 37260
 40 tattgatatt ataccatagt ataatactta gttcttcagc gatgtatctc tgctgatcag 37320
 ctacatgata tctactgag ctgttggatt tttttaaga acagtgcatt ttgaatgct 37380
 45 ttgaaaaat ttagtaaaa tacataaaac aacatttacc ttgtaagcat ttaattggt 37440
 acaattcagt gacattaagt acagtcccag ttagtgcaa ccaactgtac tgtctagttt 37500
 cagaacgttt ttgcccaga tggatactct gtacctgttg aacattcagt cctcatggcc 37560
 50 caataatctt tatgtctgta tagatttgcc tattctgcat atttatata aatggaatca 37620
 tgtctttgt gtctggcttc tttaacctag catagtattt tcaaggttca tccatgttgc 37680
 55 agcatgttc aatacttgt tcctttttat gtccattgta tggatatgcc acatttcgtt 37740
 aatgacaatt ctttgggta gctacatttt aaaacattat agtagaatac atatagcata 37800
 caatttacta tcttaacctt ttaagcctgc agttcagtg cattaaatac attcagtta 37860
 60

ctgtgcaatt atcaccacca tctgtttgca gaaactttc atctcctcca ttgaaactc 37920
 tgatacatt aaacatgaac tctcccttct ccccttctc cagccctggc agccaccgtt 37980
 5 ctacattttt atctttctga cagagatttt actactctag gtacctcaca taagtgaat 38040
 caaccagtat ttatcctttt gtgaccagct tatttcatta gcttaatgtc ctcaagggtc 38100
 atccatgttg tagcatatgt caacatgact ttcttttaa ggttgaataa tattccattg 38160
 10 tatgtatatg tcacaatttg ttctccatt tatccatcac tggacatttg ggttgctttt 38220
 acctatcggc tgtcttgaat catgttgcta tagctgtaca agtatctatt tgagtttctg 38280
 15 ctatcaattc ttaagtata tgcccagaag tggaattgct ggatcatatg gtaattccgt 38340
 gtctgggttt tttttgagg aagtgccatg ctgtttcca cacagctgta ccattgtaca 38400
 tccccccag caatgtacga gggctctgat ttctcacat ccttgctaac acttagtatt 38460
 20 tttttgata gaatagccat cctaattggct acttttaaag tatgtttaac attatttatt 38520
 tatttttaat ttttttgta gagatggcat ctactgtgt tgcccaggct ggtcatgaac 38580
 25 tcctgggctc aagcagtcct cctgcttcag cctcccaaag tgttcggatt ataggcgtga 38640
 gccaccatgc ccagcccaaa tttaaataa taactaaaca catagcagct aacaccaagc 38700
 cttaaaaat atcataata ggccaggcgc agtggctcat gcctgtaac ccagcacttt 38760
 30 gggaggccga ggcgggcaga tcacctgagg tcgcgagttc gagaccagcc tgaccaacat 38820
 ggagaaacc tgtctctact aaaaatacaa aattagccgg gcatggtggc acatgcctgt 38880
 35 aatcccagct actggggagg ctgaggcagg agaatactt gaacctggga ggcggagggt 38940
 gcggtgagtc gagatcgcac cattgccctc cagcctgggc aacaagagca aaactccatc 39000
 tcaaaaaaac aaacaacaa acaaaatata tatatcata ataggccggg catggtgtct 39060
 40 cacgcttgta atccagtcg ttgagagggc cgagggtggc agatcactgg ggtcaggagt 39120
 tcgataccag cctgggcaac atggtgaaac cctgtctctg ctaaaaatac aaaaattagc 39180
 45 cacgcatggt ggtaagcacc tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc tggagaatgc 39240
 ttggacctgg gaggtggagg ctacagttag ctgagatcac actccagcct ggtgacaga 39300
 gcaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aatcataat aatgtgac tttttctc 39360
 50 ctatacaaca agttgtcaag caagtatgac ctcttaatt gacccttga catgaactgg 39420
 gatgagatcg tggaggatgt tgaggagaca gttgttacca tagtgactt ctaaaaactt 39480
 55 taattctata gatttctta aaatttttt taaaattatt atgagtacac aatagggtga 39540
 tctatagatt tcattaccct caaataaatg tacaaggcaa tcagagaaa tgcacagtgt 39600
 aactggttag acttgacct tcaagttact gttgaatata ttatggagcc tgtgtattac 39660
 60

caggggcagc agactttcc tgtaaagata gttgtttca gcttgttga atctgtggtc 39720
 tctgtcttaa ctacaactga gaaagccatt gacaatatat agatgaatgt acatgactat 39780
 5 tctaataaaa ctgtgtacac tgtaattga attgcacata atttcatgt gtctcctgta 39840
 taattcttct ttgacttct ttcaacccat taaaaaatgt aaaaacaggc caggcgtggt 39900
 ggctcatgct tgtaatccca gcacttggg aggcgtgggtg gattgctgga gcccaggagc 39960
 10 ttgagatcag cctgagcaat gtgatgaaac cctgtctcta caaaaaatta gctgggcatg 40020
 gtgttatgtg cctgtgtgcc cagctacttg ggaggctgag gtaggaggat tgcctgaacc 40080
 15 cgaggaagtc aaggctacag tggttgtgc cactgcactc tagcctaggt gacagagtga 40140
 gaccctgtct cagtgaatga atgaatacat tattagcttg tggactatac aaaaatcaga 40200
 ggctggagggt gagctgggta tggccattgg gtgtgggttg ctgactctg gtagagagga 40260
 20 attaggagat gttaaagggt gtggaactgt cagatacttg cattcttta gaaatacttt 40320
 ggagttagct tttgttca ggcaaaggac caaagggtta ggagagtcag gccggtaaag 40380
 25 aggagtgtgtg ggcccatagc agcagttcct ggagttttt tttttttt tttttgtga 40440
 gacggagtgt tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg cacgatctcg gctcactgca 40500
 acctctgcct cctgggctca agcaattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta 40560
 30 cagggtccca ccgccacgcc cgccaattt tttctattt ttagtagaga tgggatttca 40620
 ccgtgttgc taggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccacctgcc tcggcctccc 40680
 35 aaagtgttg gattacaggt gtgagtcacc gcgcctggcc aggtcctgga gtctttaaga 40740
 ggaggttgt ctgatggtg gttggacaaa agcctgggca tgtgtcacc ttccataagt 40800
 gtttgtggga atgtaggtaa tgaggaggag taaaggattc ctgaaggatg aggaggaggg 40860
 40 ctggtggctg ccataggaag tgatcactgt ttggcagac ctgtcttaga gtaatgaccg 40920
 tcatactctc tcattgccct tgtgaactca tgaaatccca tggctgctaa agctgaaggt 40980
 45 caagtgggga ctcccgcc actgggctta gcacccaca gagctgtgga gtgggcatta 41040
 atgtccctt tttatagatg cggagactga gaatgaggac tgttgtaac tttgaaagg 41100
 gcactcagct agaaaagtct gagccaggat tcaagtccc atggcttac ctctgtggtc 41160
 50 ctaatatgtg gtgtgtcaa gtgagatctg ttttttct atttctttt gattattgat 41220
 tttcataaat tttttctt ttgagatag tatcttct ctctttct tttctgttc 41280
 55 tttttctc ttttttct tttttttt ttctctgaga cggagtctg ctctgtgcc 41340
 caggctggag tgcaatggtg caatctcagt tcactgcaac ctctgcctct cgggttcaag 41400
 cgattctccc atctcagcct cctgagttgc tgagattaca ggcacctgcc atctgcctg 41460
 60

gctagtttt gtattttgt agagacgggg ttcatcacg ttggccaggc tggcttgaa 41520
cttctgacct caggcgatcc acccgctct gctcccaaa gcgctgtgat tatatgcatg 41580
5 agccaccatg cctggccatt atttcttct tttttctt tttttttt caggttcatt 41640
gaatttgctt tgagacaggg tctgtctcg ttgccaggc tgaagcgag tggtcagtc 41700
atggctcact ggagcatcaa ttcttgggc tcaagcgata ctgcacttc agcaccctc 41760
10 caccaccacc cgctccttc cccacagta gctggaacta caggcgctag ccaccgtgt 41820
tggctaattt tttttttt tttttttg agacggagtc tcgctctgc acccaggctg 41880
15 gagtgcagtg gcgcatctc ggctcactgc aagctctgcc tccagggtc acatcattct 41940
cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gccaccatgc ccggctaatt 42000
ttttgtatt ttagtagag acgggggttc accgtgttag ccaggatggc ctgactctc 42060
20 tgacctgtg atccgctgc ctggcctcc caaagtgtg ggattacagg catgagccac 42120
tgcaccggc ctggctaatt ttaaatTT tttttaga ctgccaggc ttgttaatt 42180
25 gatttctat gtgacttag ggaaatcgat tattcccat aaacatttt ttaattagaa 42240
gttaaattct gcctagttg attcacagga ttattgtga tgactgaaac agagaatagg 42300
taagagcttc ttgaaaaat atgaggatcc atacagaagt tagatgctt gtctgggtga 42360
30 taccctcc aaagcacagc taaggaaatg tggaaggcac tctatctca tcatatagct 42420
ttgaaagcct agcattgaaa gtacgaactt gattctttg gagaaatcct ttgctctca 42480
35 gtgagttac ttctattaa tgactgtgt aagcggaatg aaaactgaaa gaggaagg 42540
gaggaagtca gaattaagca ggaagagtga gcccatagca gattccagat ttagaccca 42600
agctacttg aatgatactg gacaattat ggtgtgtta atgatgttc tgagtcatga 42660
40 aaacaaaagg aggccttaaa ttatgtctg cttagtgtac agcatattt tgcattatt 42720
caagtttag catgtaaaga ggaaagtgt cagtactat gcatatcatt ttcattaatg 42780
45 aaactaatg aggcctctt aaaattatca gtgtcacag tatcttcaa aagacatgta 42840
aatgtataaa ggtataaaaa atatacatat aaatttaca atttgtgag ctatatagta 42900
gatctctat ttgtccata ggtcttaaag atcttatact gtattcagga ataaagataa 42960
50 ctcagtggg aggcctttac agggctaag agtaagcatt atttgataa agttctgtgt 43020
tgtctacaat agatatagta gaaatactt tggaatgga atcatcccag gccctgctt 43080
55 ggagcggaag aaatagtcaa tgtagaact tacagtatat gtacacaga tgtgctgt 43140
aataactct gtagacagca aagttaaga gaaattagg ggtaaatgca acatatgtat 43200
ctaaataaat ttggtctgag ggattgata agatgaaaca gtacatagtc cagaaaatt 43260
60

ttatactcaa agaattatag aaaatatctg aaatgttttc agttttgtgc atatccagaa 43320
aatgtcatcc tgtgatctgc tggttggcag cccaatggca gtattagatg tattgtttt 43380
5 atttgtttt gtttgcatt tatttggtta agagagttac ctaattagga gtgtgaaaaa 43440
aaagatttat tatagtagtg ggctttgtt tgacttaaaa cattttgtt gttaccacag 43500
10 tatgagtgcc ttgttgtga aattgttta ccggaagcc atatacttag agtagctttt 43560
agtttatcat tatcatcatc atcatcatca tcatcatcat catcatcatc tccttcatca 43620
tgaaaggaag aagctaccaa tgttgcttta ttctgcaaaa aatacaatag atgcttgttg 43680
15 aaagtatgga gtgaaatctt aaatatgtct gttaaaaaga gtacaactgg ccaggggtag 43740
tgcctcatgc ctgtaatccc agcacttgg gaggccaagg cgggcagatc gcttgagcca 43800
ggagttag accagcctgg gcaacatggt gaaatcctgt ctctacaaaa aaaaaaaaaa 43860
20 tagacaaaaa tttagctgggt gtgatggcat gcagctgtag tccagctac agtggggctg 43920
aggcaggggg attgcttag ccaggaagt aaaggctgca gtgagctatg gttgtgccac 43980
25 tgcattccag tgtgggtaac agaacgaaac cctgtctcaa aaaaaaaaaa atagtacaac 44040
ttaagcagg atgtgggcac atgcctgtag tctcagctac ttggagggt aagtcaggag 44100
agtcactga gccaggagc ttgatctgc agtgagatgt gattgtgcca ctgcctcca 44160
30 gcctggggat gatagcaaga cccatctct aaaaaaaaaa caaaaaaca aaaaaaaca 44220
gagtacaaca accttggtta aacttgaat ataaagggtt ttccttaacc tgttaaagag 44280
35 ctgataaaga gtggacttt caaaccagta cacattatgt gaaacactag agacacttc 44340
cattgttaa aagaaaaacc ttagccaaat taaatttaag ttttttgg agacagagtc 44400
ttgctttgc accaggctg gagtgagtg gtgcaagcac agtcactgc aacctccgc 44460
40 ttctgggttc aagtatttt cctgcctcag cctcctgct agctgggact acagggtgct 44520
accaccagc ctgggtgatt ttgtatttt ttgtagacat ggggtttgc catgtgccc 44580
45 agtctggtct tgaactcctg ggctcaagca atcgcctgc ctgggcctct gaaagtgtg 44640
ggattacagg cgtgagccac catgccattt aatggttaa ttgagcaaag aatgattgc 44700
aaattgggca gcctcccgag ccagagtagg ttcagagact ccagcacagc catgtcgtgg 44760
50 aaaaagattt atgaatggaa agaggaaagt gatgtaccga aaacggaagt gaggtacaga 44820
aacagccgga ttggttacag ctctgaattt gcctatttg aacacaagtt gaggtttgta 44880
55 cagttggcca ccttgattg gccaaaactc ggtgattggc acaagagcag gttatagtct 44940
gtttacatct ccattttgt tatagttcat tatggacaga aaaacctgta ggtcaaactt 45000
60 aaaatatgta aggagacagt tttaggctaa acttgattta acacattaaa tccgtaacaa 45060

gacaggatgc ctgccctcac catgttattt gatcttattt tagtaattct agccaatgta 45120

gtagggcaag aaaactgcct gcttggctac aaaataaaca cacaaaagtc agtatctgta 45180

5 atatgtgaca gaaaatataa ttaaaaaaaaa aaaaaaaagc cgggcacagt ggcccatgac 45240

tgtaatccta gcactttggg aggccaacgt ggggtggatct cttagactca ggagtcaag 45300

accatcctag gcaacatggc aaaaccccgct ctctacaaaa aatacaaaaa aattagccac 45360

10 gtgtggtggt gagctcctat agtcccagct actttggagg ctgaggttgg aggatcattt 45420

gaacctgaga agcacagggt atagttagct gagatcacgc cactgcactc cagcctgggt 45480

15 gacaaagtga gactctgtct aaaaaaaaaa aaaaaagaag aaaaggaaag gaaagtaaaa 45540

gaaaaaataa ttacacttac tagagcatca aatccctaag ataatttaga gcaaagccag 45600

aaaaagtgaag aaaatataaa aatctttaca gtgggttgca ttttaaaaaa aaacttgaag 45660

20 atatcagatc aactcactaa tgtattaatt aatataattt aaattaaaat cccactgatt 45720

ttttgtggg gaggggtggga gagtcatttg ttaaaatgat tctaaagagc atctggaaga 45780

25 ataagcaggc aagaatagcc agaacattt tgaaaactaa agatgagttt ggaagacgat 45840

tggttttgta ctgtcaacta cttatagatt ttacatgaat tttaaagggt aatctgagcc 45900

ctcgaataga cagaaatagc catagatctg aaagaacact taagacctga tccagctatc 45960

30 catgagagta tatataatca aagtctttgt gtgtgaatca ggagtccttc aggtgcaagg 46020

taaataaact cataattgct tacgcaaagg tggattttgc tttagtgact ccagagaaaag 46080

35 ctcaagtgcc tatctctccc ctgacttga ttctttttgg ggttggctcc attctctcct 46140

gttgctaattg gcttccttg tgcagccaga ggaaaggagg tgtggtttt tgatacttcc 46200

aggcttctat tttatagct tgagatcaaa gaggggaagtg accttcctta gagtcagtg 46260

40 gttaaagtct aaggaagata ccacgtgggg tgctggggcc atgtgcccac cctgggcca 46320

tgaccatggg gatgctacac taactggggg ccacgcatgg ctgttcctgc cctgaactgc 46380

45 cagctggctt tgcagtgcag cctcaccaga atcacatgga atagtaggga tatgaattgt 46440

ttcccaaaga aagtgtgtgg ggtggttagaa ttactagtgg gggagtaagg ggacaggcca 46500

ttgggcatac tggagcagca ttactcagt cattgagaaa aggatggaac attcaataaa 46560

50 ggggtgctgga cacatttggt ctctaaaaat ttgtgttcc acctattaat ttatccctcc 46620

ccttagcccc tggcaaacac tgatctgttt actgtctcca tagttttgcc ttcccagaa 46680

55 tgtcacacc ttggaatcat acagcatgta accttttcag attggcttct ttacgtagt 46740

aatatgcatt taggattcct tcatgcctt tctggattg atagctcatt tcttttagt 46800

cctgaataat attcattct atggatatac cacaattgat ccattcacct actgaaggtc 46860

60

attttgattg ctccaagtt ttgataattt aaaaaattt ttaagacagg gtgtcattgt 46920
 gttttccata ctggctctct gaacacctgg gctgatgtga acccctctcc tcagcctct 46980
 5 gggtaactgg gattacagct atacaccact gtgccagtg tgacaattat gaataaggct 47040
 gctgtaaact tctgttagg tttttgtg tgtggacatt ggtttcagt tcattatggt 47100
 aaataccaag gagtgcagtt gctggattgt atggtaaaag tatgtttagt ttgctaagga 47160
 10 actgccagct ggggtgtgtg gctcatgcct gtaatcctag cataatggga ggctgagaca 47220
 ggaggatccc ttgaagccag gagttcgaga ctacgctggg caacatagtg agacctcctc 47280
 15 tctacaaaaa atttaaaat tagctgggcg tggctttatg tgcctatagt cctaactgct 47340
 tgggagactg aggtgggagg atcacttgag cccaggagct ggaggaggca gtaaactgtg 47400
 atcataccac tgcactgctg cctgggtgac aaagcaagac cctgacttaa aaaaaaaaag 47460
 20 agaaaagaaa aaaagatgag tcagagggta aggaagcaaa aataagtaaa taaataaata 47520
 gaagagaaaa gaaaaagaa aaaactgtct ttcaaagtgg ctgcgccatt ttgcattcct 47580
 25 accagcaatg aatgagagtc tgtgttgca catcctcacc agcatttggg gttgtcagtg 47640
 ttctggattt tgaatattct attaggata taatgctgc tcactgttt taatcaatga 47700
 tatatgacat tgagcatctt ttaatatgt ttacttctca tctatgtatc ttcttagtg 47760
 30 aggcctttgt ttaggcttc tgcccattt aaaaaatggg ttcatcttct tattgttgaa 47820
 tatcatgagt tcttgtcta tttgaatac ctgcctttg cttattttt gtgttttta 47880
 35 tttttttt ttattgagac aagtctcac tctgtgccc aggctagagt gcagtggcat 47940
 gaacatggct cactgcagcc tcaactctc ccagcctcaa gcaatcctct tgcctcagcc 48000
 ttccgagtag ctgggactat aggcacacac caccatgccc tgctaattta aaagagtttt 48060
 40 tttttaga ggtgggatct cgccatgta cccagggtgt cttgaactcc tggcctcagg 48120
 caatctcca gccctcagcc tccaaagtg ctgattatag gcctgagcca cttagcctag 48180
 45 ctcagaattt atttttatt tgttaattt gaaaaaatat aggacctcat aaaagtcagt 48240
 ctacattgt acacattatg ttttgggtga atatgtaaat ggattcttg tgaatcaatt 48300
 tggtttgtt ttttgctt taaaaatacc agccctgggc tggatgcggt ggctcacgcc 48360
 50 tgtaatccta gcacttggg aggctgaggc aggtggatct cctgaggta ggagtttgag 48420
 accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttactgggc 48480
 55 gtgttgccgc atgtcagtaa tccagctac ttaggaggct gaggcagtag aatcgattga 48540
 acctgggagg cagaggtgc agtgagccga gatcgccca ctgcactcca acctggcga 48600
 tagagcaaga ctctgtctca agaaaaaaaa aaatgccagc agtggctggc tgaggtggct 48660
 60

cacacctata atcccagcac ttgggaagc caaggcaggt agatctcttg tggcaggag 48720
 ttcaagacca gcctggcgaa catggcgaaa ccccatctct accaaaaata caaaaattag 48780
 5 ctggatgtgg tagtgcgcac ctgtaatttc agctgctggg gaggctgaga catgagaatc 48840
 acttggaacc tggaggcaga ggttgagtg agccactgta ttccagcctg ggtgaaagag 48900
 ggatactcta tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcgggctg gatacagtgg tgcacacctg 48960
 10 taaccctagc acttggggag gctgaggtgc tcagattgct tgagctcagg agtttgagac 49020
 cagcctagac aacatagtga gacatcgtcc ctaaagaaaa aaaaaaata ccagcactta 49080
 15 gccaaaagat ttcaacagtg cagaaaaaga aagttgtgat atctttctc caaattagtc 49140
 ttgtttcag ttctatttc caagtaacca ctactaatag ttaaacatt tgaaatacgt 49200
 gtgggagctt gtctattta atataatta ttattgagc aaataatcac cactagtatg 49260
 20 ttttgatac tggaatttc atatgtagga gtcctgaat gtaagggtgc ccttggtag 49320
 ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaat ggttgattt 49380
 25 ttaacagagc agtatctatt cttaacacc agcccttcca ctaaaggtaa acaacaaatg 49440
 aatacataaa tgaagtttg gtattgggat tatgtgggtt aaacacatcc atatttcatt 49500
 attaatattt aagaatataa caaactttt attggcattt ggaccttga gctaaggaaa 49560
 30 gattaaactt tgtttattg tgctttgtt tttttctca ctcatatatt tgaggatttc 49620
 ccatttgagg aatacattha ttaatcaagc ttagtttca agatccttga tcttagggaa 49680
 35 taccatcaac cgttcttct taagcttctt aactttgcc aaatttggtt agaactactc 49740
 aagagtagtt tgggtaattc agaaattta ttggaagggg aaagaatttt tgacccaaat 49800
 tagataaagc aactcttggg taatgatttc tttcttgtt ctctcttat aatcaattga 49860
 40 aagtagtagt aaggctgggt ggcaaaagaa agaggcctgg ggagaatcgc gtggttttca 49920
 ttatctctt tcatagcagc aaagtgggaa gggaccaaga ggaaatcaac tgaaaaacca 49980
 45 tccttctgaa acattggcct aaaaaactgt agtcagaaa ttgagtcaa ctggcagtgg 50040
 catttaaaag gaatgctcta atttctagga aagcaggcac gactacctt taaaagaaga 50100
 aaaaaatgaa aactgtaatt taggacacat agacgagtat ccattccctg tacttttact 50160
 50 ctcatgtcct aaccaaggaa gggttgccat agcaaatatg gcattcctta gccatgattc 50220
 actgtttaa atgctgcag cattcataaa agtaagatat atgggctctt cttttcctt 50280
 55 ttaaactttt atttctgtat ttaaactctg atgtcatcat ctgtatttc tctctgttt 50340
 ttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta ttaggggag ggaatgagtt tctgtccac 50400
 aatatagga gagagagggc ttttgtctt tctgcttgg aactggagag cttcctattt 50460
 60

aggcattggcc ttttcaagt gacctgtat tgtatcagt acttagaag gtaggcacgt 50520
 tgtgtaaact taaaattga aagccattag gcattccact tgtaaacctt ggcttttaa 50580
 5 agaaaattac atgttcattg tgaatattt ctatcgacc tatctctgtg cacatgcaga 50640
 ctctcttgc ctacattctg aaaggtgtaa ttgccttctt taaggacagc ggacatctat 50700
 agttctggg tcaaattgtc ctctctctg tttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 50760
 10 catccattt ctggattct ggttcggagc tcatttaag gaacatcatg tccctttga 50820
 gactctgtg acattggggg gggtagatgt cccctgtga acagaaggc cctccctaag 50880
 15 gaggtgttc tctgtgtga gtctgcac tggtcacaca gagcccgaag caggaagagt 50940
 tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctg actgtctgc cacgggtagg cctggtctgc 51000
 catgtccag gagccccag gaggtctga agtcattctg cctctgggaa tttaacagag 51060
 20 gagctaata ttgagctgag tgagaagggt attctgaaa aagcaaggcg tgccctggc 51120
 cagttctgtg gggctgtctg agaagagggc tcggaagctc ttgggagtga ggctagaaag 51180
 25 gtaggcagt ttaccataag gaggttgaa gtgacacaga taggctaagg aaggggactt 51240
 cagtaatcat gcagcaatg cctggaaaag ggagaggctc atagtagga gaccagtgtg 51300
 gaggtgtcca tagtgttcta ctgagagaga aaaagactg aactcagagc acggtcaggg 51360
 30 aaggtggagg ggcagggtct gatttgaag tgtttgtt tttgtttt ggaacaagga 51420
 tttgaaacc tcttggtcc gtagatgaag aaaggtgaac caaggaagac tgaagttcc 51480
 35 actcaaggaa acagtaactc aggaagaaa acacaggagt aggaatagg ttaagagaat 51540
 gacaagcagt tgtgtttg actgtttag ttcagggtga catctttga gggatgtcta 51600
 gctggtagct gcaagtatag gaggaggctg gatgtgtgca tgagttctt ggtaaagatc 51660
 40 catctgcagt ctctgaaga tgcaccag attgcctgc catcaccca ggccttgag 51720
 tctctgctt ctctggtgt ctaggcaggc ttgaagaaaa taaacagta caaatcatg 51780
 45 caaattcaga cctctattcc acccagagg aaagtctgc tagcagttt tgtgtattt 51840
 tccagaaatt tgcctgcaa cgcgttgag tatataata atccagaaa ggatgggcca 51900
 gacactagca gaaactcacc acacacactg cactgggcat gcagaaact tgcaaatgt 51960
 50 actggtgtgt gctgtcactg cattcctggg ttggaggct tctgtgtcc ccagctgtca 52020
 gtattgcca caggctgacc actgagctcc ttccacagcc ggccatata accctcttc 52080
 55 gaagtgtgtc tgcaaggcta gattattaga gtaatttaag tgttctgtc ttgttttc 52140
 ttaataaat ttttatga tgaagttct gtttaaaaa tacaagtgg taattaacat 52200
 gtatgcatt tcttaaaat gacccccca gtccctctc ggatgtgatc actgttaaca 52260
 60

gtatcgtata tagaccctgt tctgtgtggg gcgggcagag ggctggtag tgggtggaac 52320
 atgcatactc acaaccatat ttccacatg ggaaaatata aaggtgacaa caaatctcct 52380
 5 ggactataat ctcacaaagc agacaataat ctcgtttca aaagtggaac aatacatgct 52440
 gatTTTTaa aaaaaattat aatagtagc aaagatacaa aaataagtta agtcttct 52500
 aactctctg cctgtgccct cactgggca aaagtcctg tcctaaggt aatatctgtt 52560
 10 aacagtctc ctccagaaa actgcaatg caaataggaa cttttgtgt gtctgcctct 52620
 gtgtgtatgt gttacatgt cttttttt tttttttt tttttttt 52680
 15 tttttttt tgagacagag tctgtctg ttatccaggc tggagtgcag tggcatgac 52740
 tcagcttct gtgatctct cctcctgggt tcaagtgtt ctcagcctc agcctcccga 52800
 gtagtggaa ttacaggcgc ctgccaccac acccagctaa ttttgtatt ttagtagag 52860
 20 atgggggttc gccatgttg ccaggctgt ctgaaactcc tgacatcaag tgatctacc 52920
 gcctcagcct ccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc actgctctg cccctgcaca 52980
 25 tgtctaagc acacaaaaga gattctgtg aacacattt ttatgcttt tcttccaat 53040
 ttaacataat tgacatctt atcagcttat atagcttat ttttaaga ggtattggc 53100
 tataaaggga aagtgttta tgggtgctt tgtgttatt taattggat ctgtgatg 53160
 30 acattgatat catttctaaa tttttagta tcttaattaa tctgtgtg agcatctta 53220
 tacagatct ctgttcct catgaaaata ttctggagg atggaaagaa gggaaattt 53280
 35 aaaaattatt tgtgtaaca ttatcgttg ttagtagaat gacctcagga gagatttag 53340
 taattatac tccccacat gcatatgaat gcctttcaa tatattgtt caaaattgga 53400
 tatcatgaac ctaagagat aaatataat gtatgtatt tttttttt 53460
 40 gtgggggcat gtctgttat tgacagttt ttttggtgga gggatgtct gttattgaca 53520
 gttatcgaat agaacttgt cagtcttc atgtaaggga tgaatttgt aataaacag 53580
 45 gtctgactc agttatgga ctgggaaagc tggacctga tgtggagggt ggctcagaca 53640
 tgctgtgtc gggcaggat ctctgggaa gcagtgtcat cctgaacag aaacatggat 53700
 gagccgcagg ggacggtgt gagcagagg gctggcgtg ggcatctgc ctccctggc 53760
 50 ctagaaggca caaggagct ttccacctg ccttggtt tgagaatgca gaagtacta 53820
 agcaactcac agtgtgcca ggggtgtcca gctgaaggat gcgaaatgt tcttcttt 53880
 55 ccagccaaag atctgaacc tcccccca tgacaagcat tataaaatt acataattt 53940
 gataggctg attccttc ttagcagat cttcctcag aacagaagt tttttttt 54000
 ttttaacct aattacctg gagtttatt ttttaatat ggaatctgt tttggacac 54060
 60

ctccttgta tattaaatgt tctgttatta attttgagat ttaaatgtaa attttacccc 54120
agcaaataa tttgtttct ctgtctctct cttttttt tttggcatc ctttccggt 54180
5 gatatgtgt gctcatttta tcatactgct tttatatgac tttcttttg tgaacaggga 54240
tctgttcac ttttccttt ttaaaaattt tttatttt ttgagacgga gtcttgctct 54300
gttggccagg ctggagaaca gaggcacaat ctgagccac tgcaagttt gtctccggg 54360
10 ctcaagcgt tctccacct tagcctctg agtagctggg attacaggcg tgcaccatca 54420
cgctggcta attttttgt attttgtag agatgggggt tcactatgtc atccaggctg 54480
15 gtctgaact cctggactca agcgatccac ccgcctcagc ctcaaaaat gctaggggta 54540
caggcgtgag ccactgtgcc cgagccactt ttcctttta cataaaaaca ttgatatcct 54600
agagagggca ctgtattttt ggtacataca ggttcagatc acggaagagt tgtattctat 54660
20 actttttt atcattctta gttagctatg atgtatttta taattcata tgagaaactg 54720
taacaatggg catgtgtcat ccagcaatac ctactcataa atcatattaa atttgatcc 54780
25 aaacatggga gaaactgaag tttctctgt gtacttggat gcttcagag gcataaaatt 54840
atattacat gtgaaagcaa gcctacaaaa ttctcaggt ggtccactct gccactcaa 54900
tgagagccag acttacagt cacactctac aaacggactt ccagctcgtc agggattttt 54960
30 aagtgcctga atagcaagg cactgtgcca gtaaaattac tcagtctga ggatagagcc 55020
tgttagaatt atttataat ctgtactga agttatttc ctgagtatt caagatattt 55080
35 tatctggtg ttctctgagt attcacacg tagctagtta catatagggt agatggtgat 55140
gctgtgcct ggtgtggatg agaaactgag cctggcagac ccgagattgg atttctctt 55200
ctgacttgc aagtgtggct ttgctttaa aatagccctc ctcttttct gtattctct 55260
40 tttctctc cagtgtggca aatatgcatc aatcaaaata caataacctg tggaaccatt 55320
tttctaaaa taggaagggt gtgcatggg ctattgattg ttgagggtag tctcagagc 55380
45 ctgtcttata aatctataat aattcccccc aaattaatgt gctagttaga accctagaat 55440
tgcagcactg aaagtgaatt ttagaatctt ttccaacttt ttaccaagct cagaaagccc 55500
tttattgga cctttgttg cctcatggc atctgggttc tttatgctgg tagtaacagg 55560
50 aaccttacta acctacaagg tgaccagtc catcctgggc agctgtgatc attggaagc 55620
tctgaatcat tcatctggaa gctgcctgtg gcagaatagt acagaacata tgcattgcac 55680
55 acactacaaa actgctttta ataagtgtc ctttcattg ttagatggaa gtgaccagg 55740
gcaaggatca tgtttatga gccagtttc tctagtgc ttgaacatag gcacttgta 55800
gtgttagag aatgaattgt cttttttt ttgagacaa agtctcact cattgcccag 55860
60

gctggattgc agtggcacgg tgtcagctca ctgcagcctc cacctcccaa gttgaagtga 55920
 ttttgtgcc tcatcctccc gaggagctgg aattacaggc atgcgccacc acaccagct 55980
 5 aattttata ttttagtag agatgggggt ttgcgtgttg gccagatggt ctccaactcc 56040
 tggcctcagg cgatctgcct gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc 56100
 actgcgcctg gccagagaat gaattcttaa taagtttct atgacttcag attgactggc 56160
 10 agttgtgcta aatatTTTT gcctttattt gaattagaaa attcgttaagg gggccttgag 56220
 agtagatgca gtcacattta ggagattttt cccccccatt ggtaaaatg cagttttct 56280
 15 atggatctgc tttagaacta caaataaact ccgatcactc acagcagact acgcaatgag 56340
 ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc ctcatcttg ccagccaacc 56400
 tgtcagaag agcacagcaa agcataagct tctaacagc tattccatt cagctgctgt 56460
 20 ctcaagaag cagaagggtt tagataacct tagagaacat aatcaaacct gggaaactca 56520
 aatcaaaaca aaacttcgaa acggaagtg aaggctctga ggtaccaga ggcatagcaa 56580
 25 ggaaaacgtc cccactggga tatctcttg attcacctac agacctctct ggagtttaa 56640
 gatccacgtt ttatgacata ttgcatagca aacaggccga acgctgtgtt aaatcatcct 56700
 ctacgaaagg cccaggtttt gaaactgaag gcctgaaaag gctcctgctt accagctgtg 56760
 30 tgctgtacct gacacactga agcctgagag tgccagtcac ctgtcagagg gaacacagct 56820
 gccctcaggc agaacctgag tctagaactc aaggttttg actcttaggc taaaataaa 56880
 35 aaatcagaag gaggaactat ggattgctta atcagtcaca ttctacttt ctaaggtttc 56940
 tttagcaaa agttatagtc ttggggatt gggatgtaga cactttttt tccttccta 57000
 aaacaatttt tggcctgcc a gttttcgag ctctctgctc tggacctga agttgccatg 57060
 40 cagttgcaga catgctctc ctcaaggct ctgttaagct gtggctgccc ttcttacca 57120
 ctgctgtgcc ccaggccaaa cccctgccc ctcttccc taaggcatt tgcacctgtt 57180
 45 gctccgagcc ttctgtcta tccagtgg tagagtcct gtgcttacct ctgtggtca 57240
 gtctctgtgg gtggtcagtg ctctagggaa ggtgagctga ccacttact ttccctccc 57300
 agccatagct ctacagcc tcaccaactt agaaaggaat gctgctttc tctctgccc 57360
 50 ccgtcctgac tatgtcaag tcattgtca gccagtga ttgtcttt ctccagacc 57420
 agtagtttc cccagtcct tcaggctca gccctgaag gcatccttag cccccacca 57480
 55 ccatgatagt caggcgtgc gcctatccgc aggggtgtgg tatgtgtgtg tctttgtt 57540
 ctggagccca ttctttct tccaccagcc ttaggcctt catcaatcc tttgcaact 57600
 60 cagtattca tgactttcc ctgcatccag ttagtctct ttgtgtgtcc attgttcca 57660

tagttgccag ttaaatcttc taaaatgct gcattttga agtcagtctc ttttggtccc 57720

tctcagaaac atttaaatag ctatctgttg ccacaggggg aaagctgaa cctcttagcc 57780

5 agtcattcag agcctgccct ctgctggggc ctgcttctct ctacagatgc ttctcccact 57840

ctgcctgccca cagcccttgt agctggctga ttgccctgta cctcgcaggc tctggaagtc 57900

ttcagctcct tcattggagcc ttgcccagcc attctttca agactttgct gttgttact 57960

10 gcctgatttg ttcatltgac acttaattca ctgagcaaac attatgaaag atgtactgtt 58020

tgctactgtg aggaatggat cccaagaga taagagggtc agtccctact gccaggaaac 58080

15 ttgcctgtgt cacctgggtt cagtatcttg tgtctattag atcagaagtg gaaaggcaga 58140

ggccagcccc tatgcttgtt ttatttatt taaatcacca gcacccagc aagtgtttg 58200

cacaggaaat ttctcattat ttaattatt tgggttttt gattaaatc tgtacattcc 58260

20 catttagct tatctgagt tataacatta aaattaaggt agtcatcagc tgaattataa 58320

gacttaatta gataagatta ttaagatag tgatttctca ttagattggc cctgttcata 58380

25 ttaacttttc tgttttttc ttcagctctgc atgaagaaat cagtgatttt tatgaatata 58440

tgtctccaag acctgaggag gagaagatgc ggatggaggt ggtgaacagg atcgagagtg 58500

taattaagga gctctggccc agcgtgacg tgagtcctt cctgggtagc ttatgcttcg 58560

30 gacagtcctt gtccacgggc tagaagccta tctgctgga tctcatgcta gtctcacat 58620

gcaagtagaa gtgctctgta gagttgtgt ctaattaaat tttaaaggca aacaattttc 58680

35 tgcagctttt agaattgagg ctctctaact atttcattg gattggatga ctaacaacta 58740

tttttttt gtatgtctaa tagcaactac taaaggcaag ctatccttag aaattattag 58800

tgtaaagaga agaaagacaa atcaaaccct attgtttag tggctgttta ttggatatga 58860

40 tatacaaaa cctcattact acttagttcc agcctgccag ggtaaacatt atataattgt 58920

ttacagctaa atgaaaatgt caagtaagaa ctttgtcac ttgaagtcca ttctcttgg 58980

45 ctaatgcacg cataagtctt ttctatttc ttcttgaaa ttgccatttt tcactctct 59040

cagaccagct aattgccttt tagacagctc ccagtcagtg aacaaaatga ttactcagga 59100

ttctcttg gcttattgt cgttttgtt actggtacta agtctttgt ttttgttt 59160

50 tgagatgggg tctcactctg ttgctgaggc tggagtgcaa tagtgcgatc acgacttact 59220

gcagcctcga ttctctgggc tcaggatgc cacctcagca tcccgagtag ctgggactgc 59280

55 aggtgcacgc caccacact agctaatttt tttattttt ttagagact gagtctcact 59340

atgtgcccga ggttgtctt gaactcctgg gttcaagcaa tgtgccgcc ttggcctccc 59400

aaagtgctag gattacaggt gtgagccacc acactggcc tgttactggt actaagttaa 59460

60

tacgtcactt tttagggcac ttgagggcc tgttctacaa tttgtgtat gcaaagaagt 59520
acacaaaata atactaataa aatccattac ttgtgtttg tagctttct tcaggcactg 59580
5 tcctgggtgg tgggtggaag ctagggaagg tttttcca attggcaaaa caaagaagtt 59640
tcattgtatg taaaactgc aagtatatga cagtatgtat atgacactgt aggtaaaggg 59700
aaaaggcaag ggtactaatg tttatgagc aatgaccata catcgcatc tttctctat 59760
10 gtgatccaaa tcagtggtc tcagctagt gctatttgt tctccagggg gcattggca 59820
atgtccgaga catatttcat tgtctgact gggtagcac tgctagtacc tagtggttag 59880
15 aggccatgga tgccatcagc cattctatga tgaacagtat aggcccttac aacaaagaat 59940
tatccacccc caaatgccaa tgttgagaag ccgtgatcta acttaaccct tatcttctt 60000
aggtggaggt tgattatcta tctatctct tctctccagc cagccaggca gccatcatc 60060
20 gtctacctac agataggaa catgagcttg tggtaggtt cccaggtcca tctgcctca 60120
gaggtgaac tggttcact gttatcatt ttttcccc gagatggagt ctgctctgt 60180
25 cgcccaggct ggagtgcagt gacatgatct cagctcactg cagccttgc ctcccaggtt 60240
caagaaattt tctgtctca gcctcccaag tagctgggtt tcaggcggcc gtcaccacac 60300
ctggctgatt ttgtaattt tagtagaggt gggatttcat catgttggcc aggctggtct 60360
30 tgaactctg acatcagggtg acccacctgc ctggcctcc caaagtgtg ggattacagg 60420
cgtgagccac tgtgccggc ctatccttt ttattacaa ttacctgcat acatattct 60480
35 gcctgagttc caccgttct catgggttga gatggaatgc atcccagtt tatgccacag 60540
catgatgtta cctgatgtt ttgtggaat tgacctaaag gccctcact gccctacagt 60600
taaagtagtc tgatcccaat ttagtaatct attcgaagac tctgcttag agaacaaaaa 60660
40 tgaaggattt gtgattgtg ctctggataa tgagggaaca ttagtgatct gaactgttc 60720
tgaaagttc ctgtggttg cttctgtat ccacaggtag cacacctca tattaaacca 60780
45 acaatggatt gaaaatattc agaaaaaact ataaaaataa caatgtacca ataaaaacaa 60840
tacaaattat tttaaaaata cagtataaca actatttagg tagcatttac atcatactg 60900
gtattatagg tattataagt aatctaaaga tgatgtaaag tacatgggag gactagcata 60960
50 ggttgcattc aaatactcta ccatttata gcagggactc aagcatctc agatttggc 61020
atggtgggac tggaaccaat ctctgccga taccaaggga caactgtatt ttggtctatg 61080
55 tgttcataat tgaaccagat aagtttaaat tatattcaga atgtctgct gtgaaacaga 61140
atccccgct catgaagctt ggggttagaa aaaaatgctc ttgtcatacc aaaaagtacc 61200
agtagagggt agcaaaaact gacatttct catatcttg tgactcaata tgataacaac 61260
60

ttctgataac tcaatataat aacaacttct tttctgttt caggtccaga tatttgaag 61320

ttttaaact ggactttatt tacctactag gttagtacac tcatgaatct ttcaaaggac 61380

5 tttcttaga gtgtattcat ttggctgtc aaattgttaa ggagtagaaa caaaacaaat 61440

ttataaaaca aaatggggct gggcatggtg gctcatgcct gtaatcctag cacttcggga 61500

ggccaaggag ggtggatcat ttgaggtcag gagttaaga ccagcctggc caacatgga 61560

10 aaaccccatc tctactagaa atacaagaat tagccaggcg tagcagtgcg cacctgtaat 61620

cccagctact caggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccgggaggt gaaggttgca 61680

15 gtgagccgag atcgcgccac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tctgtctcaa 61740

aaaataagta agtaaataaa taaaggatt accagcattt aatttgattt acctgaagt 61800

agaatatcac ttacatcat ctaccaaga catagatggt acagagagat ggaaaaggga 61860

20 tcatgttgca atggaatcaa ttagttacta attttagaaa ttactgcct ggcagagtat 61920

tgctcagtc cataacttaa cccactgaca cagatgttaa ttagtatca tgataaaatg 61980

25 tctgattata taccctctt atgtgaggt cccgctgtct tgctactca ctcttacct 62040

caccctcgct ttcaaattaa gaactcattc tactagtat ggctccagca tctgatcca 62100

gaaattcagg gtacagatct ctctctgag aaagatcttg gcccttcagg actgtgttc 62160

30 agtttcagtc ttctcaaatg agacctctg tgacgcacag cctggaggc tctcttttg 62220

gaaatgataa tgtttctca aagggtgaat acttgctctc taagaattga aattgttga 62280

35 acattccatc atggttatta ttattattac cttaaattt aatctctcca gaataaagtc 62340

agcatcatgt ttccattt gagcttgatt tggatactt taccctaact taaagtgtc 62400

tgaagtggat ggacctggc aatttccgtt ctctcatag atgcccttg cctgcaaaag 62460

40 tcataaaata ctcaactcg agttaatatt tctatttag gttgtcagca tcagtaaaac 62520

atgaaaaatc acctttcta aaaaatttaa taaatttta tgaataggta gtacattcac 62580

45 atagttcaca ttggaaaag gcacaaaaat caatacaggg aaaagtctca gtcccacctc 62640

tgccccctgg ttctccttg aacagccgct ttaccagtt tctacatat ccttcagag 62700

atatctgtgc atataaaagg acatgtgtgt atattaacac aaatggtagc atgctggata 62760

50 cctgttctgc atccagctta aagcacttca taatattct gagttgcaat taatctcatc 62820

cggataggaa aatcattatg tctagtacca caagcggtta taaagaaaa tacatgaagt 62880

55 gcttttgtt tttttctt tgaggttta ctctttcaa aatcacccta ttcttgagg 62940

cctgaattct gtgaaatgac tgagaggagg agttgttaa aatcaacaac tactatttc 63000

ctctccaca aaaccattat caccaacaca ttagtcttc gttggccagg gtgggaaata 63060

60

ggtttaatt gtactaatga agtctataag catgagtgtc agttaaaca agttccaac 63120
 ttctccgac cctctgtat atgtattctg tgttcagtga catcgaccta gtggtgttg 63180
 5 ggaagtggga gaacctaccc ctctggactc tggaagaagc tcttcggaaa cacaaagtcg 63240
 cagatgagga ttccgtgaaa gtttagaca aagcaactgt aagttctgca gcatttcata 63300
 ttaaaatcct tagttattta cctatgaaac tgaattaaa attaaagttt ggtgagcaca 63360
 10 gttgcattgc aagtgagtga ttcttcatt ttgtaatgt caccgtgctt gcacataaaa 63420
 agtttctgg ttgccacac tggagtgtga ccatacaatc tcggctcact acaacctgtg 63480
 15 cctcctcggc tcaagtatc ctctaccc agcctcttg ggagctgtac tacaacaca 63540
 acctgccatg cctggctaatt ttgtgtat tttttaga gacggggttt caccgtgtta 63600
 cccagactga tctcaactc ctgggctcaa gtgatccacc cacctctgcc tccaaaatg 63660
 20 ctgggattac aggcgtgagc cactgcacct ggtctgcatt tctttcaca gcagcaaaat 63720
 atgcaatttt attatacaca gtactcactg tagagatttt tgttgtttt attcattttt 63780
 25 tttagagaga tacagtctca ctatgttgcc caggctggc tctaactct ggactcaagt 63840
 gatcctccca cctcagcctt atgtgtatct gggactaagg cgcaccctac cagccctgc 63900
 ttatttaaaa aattttttt ttagagata gggctccct gtgtgcca agttaggcca 63960
 30 tttttgaaa agaactgctg atagctcatg taaataatcc tgcagcttt ttagaataat 64020
 ttttatatt tatctgtca ggtgttttt tgggctattt gcaaaactga ccagtaatgc 64080
 35 aagtgggttg tagtgtacac ctaagaatc cagcaatttt ctattagaa acagtttgat 64140
 gatacaaaac attaatacc tggcattcct agttctcat ctatactca gaaagtgttc 64200
 tccaaattat tgaggaaggt tttgttcat ttaaaatta tcattataac tatagtcaa 64260
 40 ctaataaatg agatgatggg catattaatt tatttaactg tagtaatcac ttcagtatgt 64320
 atatcaagat aagtatatca aaacatgtac accttaata taaacaataa aaataaataa 64380
 45 taaaaaattg gacaccaaac aaaattctcg gttgatagaa attatactgt aatatactgt 64440
 atgggacca gtgctaaata tgcagcatat agtatttga gcagaccagg ttactgggg 64500
 tgtccatat ttagaatact cagtgttct atgctctcat gagatgatgg agacctcatg 64560
 50 tctagtaggc ttcatcccc tgattttatc attaatctg gttaaagcat ttacatttta 64620
 ccttctctc ctattaggt acctattatt aaattaacag attcttttac tgaagtgaat 64680
 55 gttgatatca gcttaatgt acagaatggc gtgagagcag ctgacctcat caaagatttt 64740
 accaaggta gagaatttag cgtttataca acaaaactat tagaaacgta atttaagat 64800
 tctgtgtgg tgggttcta atattttat atgcatgtg ctgtctctc ctctctctt 64860
 60

taaatagagc tagggtctca ctctgtcacc taggctggag tgcagtggct ggatcatggc 64920
 ccgctgcagc ctcaaactcc tgggttcaag tggatcatc acctcagcct cccaagtagc 64980
 5 tgggactaca gacgtgagcc actacacctg gctattttt gtatttttt ttttttta 65040
 gtgttgggg ctctgtgtgt tggccaggct ggtctcttaa ctctggcct tagcctcca 65100
 aagcactggg attacaggca tgagccacca tgcctcagcct gcaccttact tttgtatgca 65160
 10 acggttttgc tttcttgaa tctgcttga atgatcagtg attaacttat aatgtgacct 65220
 caagtaagaa ttaaaagttg agaaagcttt tgaagaaatt gtctgtctta gatccttct 65280
 15 tgtagagaca gaagagatgg aatttacta cacagttgat tccatctgtt ttaaccttc 65340
 aggagttcag attaagaacc tttctttaa cccatttccc atatgcccc agaatactgt 65400
 gcgggcagtg agctgcactt tttttttc tttttcgag gcagagtctc tctctgtcac 65460
 20 ccgggctgga gtgcagtggc acgatcttgg ttcactgcca cctccgctc ccgggttcaa 65520
 gcaattcttc tgcctcagtc tcatgagtac ctgggactcg tgcttgggac gaggaccagg 65580
 25 cacctgccac catgcttggc taattttgt attttatta gagatggggg ttaccatat 65640
 tggccaggct ggtctgaac tctgacctt gtgatccgcc tacctggcc tccaaagtg 65700
 cccggattac aggcgtgagc caccgtgcc agctgtactt ttttttcc taaacaggaa 65760
 30 ataggttaag agtttaaga gccttttcta gatttcaatc cctaaattac cttaagggtg 65820
 tttctacag gcttcttac tctgtttg aaattattta agttatttc tattctgtt 65880
 35 tctccaaga tagagaataa ttgtcacca tcatctgtg aacattttac atacttaggt 65940
 agttgtcagc tttctacct ctaacctaa ccattaactc ctttggcttc tgttagaata 66000
 ttcaaat ttttttctg tagcagctct aaagtttcta tttctctt tttgtttt 66060
 40 aagaaaaaaa tgttaactac ttgatgttac aagcattatc atctgcata aatgtatgga 66120
 agacagaaaa gcagaaaaat aaaagaaaga ttaccataa tcgcactata ttgggggtgt 66180
 45 gtgtgtgtgt gtctgtctaa tattttctt tctggaaaa aacttttaa aattgaaatt 66240
 catatgcag ataacattca tcagtataaa gagacagtgt aaagtgagtc acccttacac 66300
 catagatact tagatcattt ttacagaatt tctcattgcc aattattgtt tttgcgttg 66360
 50 ctttttatg tttttaaaa ttataagcaa aaggagtagc acattataca cacattgtct 66420
 tataactca taaaaactta atgttttga ggtttctcc atattagcac atacaggctt 66480
 55 gctttattct tttgttgtt tacacaggca gtagtcttt ataaggctgt gactgctga 66540
 tttagcagtt ctctagtatt gttccagtt tcttttcta ttgaaaaag ggattgatga 66600
 atatactcc atacatgcat ctgtcttac acatgcaaaa tgtttgtaga aagattcca 66660
 60

aaagcaaaat ttgaggctg aagggtatat ccagataaaa ttctgttga tatttccta 66720
 attattatt ctccatatt ctattttct ctctccct cccctttc ttccctcc 66780
 5 cctcttct ctatccctcc ctcccttt ttctcttt ttttccct cttttctt 66840
 tctttttt ctcttctt ttcttctt cccctttcc tttcttcc ttctgtcc 66900
 ttttttct ttcttcatt tttagacacc gagtctact ctgtaccca ggctagagcg 66960
 10 cagtgatcat ggctactgc agcctggct tctgggctc aagtatcct cccacctgg 67020
 cctgagtac tgggatcaca ggctgcca ccacacctg ctaactttt ttttaattt 67080
 15 tttttttg agatggagtc tactctgt gccaggctg gagtgcagt gcgcgactt 67140
 ggctactgc aacctccgc tccagggtc aagcgattt cctgcctag cctctgagt 67200
 agctgggatt agaggcgac accaccgc tcagctaatt ttgtattg tagtagagat 67260
 20 gtggtgcac catgtggcc aggtgtgt caaacctga cctcaggtga tccgccctc 67320
 tcagcctcc gcagtgtgg gattacaggc gtgagccact gagccggcc actttttat 67380
 25 ttattttt aagtagagat gaggtctgc tatgtggcca cttttttt tttttttt 67440
 taagtagaga taaggcttg ctatgttgc caagctgtc taaactct gggtcaagc 67500
 agtctcctt cctgacct ccaaagtgt gggattacag gcatgaacca ccacacctga 67560
 30 cccctaatt ttcttgaag gggaactga tctagactga ctaaccacc atgtttgtt 67620
 ttgttttg agacagagtc ttgtctgt actcaggctg gagtgaatg gtgcgatcat 67680
 35 ggctcattgt accctccgc tctgagtc aaacgattt tgtgcctag cctccagaat 67740
 agctgggact acatagtgt gccaccacgc tgggctaatt ttgtattt tagtagagat 67800
 ggggtttct catgtggcc aggtgtgt tgaactctg acctcaagag atccaccgc 67860
 40 ctacgctcc cagagtgtg ggattacaga tatgagccac cgtgccagc ccacaatgt 67920
 taaaaatact ttttctca tttttgtt ctctctat ctgttagt ttgataaat 67980
 45 ttgcaaaagt ataagcttt tttttttt tatagaagc atcgtgtc atttaggac 68040
 atctagaaaa cagagataag agtaaagaaa aaaaaatga aatcaccgc caggtgtat 68100
 gttcacacc tgaatcca acacttggg aggccagac aggcagatca ttgagctta 68160
 50 ggagtcaag accagcccgc gcaatgtgt gaaacctgt ctctacaaa atacaaaaat 68220
 tagctggga tgggtggctg aggtcggagg atcacttag cccaggagct ggagattga 68280
 55 atgagccaag attgtgtac tgtactccag cctgggtgac agaagaggg ggaaaaaat 68340
 ggaaatcact agtaattta ccacctaa taataatagc tgttaagact ttttgaaga 68400
 60 tgtgtgctt gctttttt cctcgtggc cccagcctat ggcattgtt acagaggagt 68460

gaatgaatat gtgcacagca aaaggtggac tcattctgta catacttgcc cactcaggtg 68520
 ttctctcggg tagccctgcc tcattccctg tgaagcgtgg aaggaggaggg tggctctgtg 68580
 5 gtagtcatca gcccatgtgc aagtcagcag gcaggactct tgttgcccc agggctgtgg 68640
 cagaataatc taaaggtcgc tagctacag tggtagatca ccaagaaaag tgattcttaa 68700
 aaatctcact gatttagtgc ttaagatgt tggttacttt gtcttgtac tctttctatt 68760
 10 ctctgtttac aaatgaatat tagagggtca tggtcacaaa tgagcatcat cagttacatg 68820
 ctgtagtgt ttctatccta tagcaagtac tttttttt tttgagatg gagtcttgct 68880
 15 ctgtcaccca ggctgggggt caatggcacg atctgcctc actacatct ctgcctcccg 68940
 ggttcaagt attctcctgc ctacgcctcc caagtagctg ggattacagg ctcccaccac 69000
 cactcctggc tatTTTTgt ttttttagta gagataggcg ttccaccatg ttggccaggc 69060
 20 tggctcgaac ctctgacct caggtagatc gcccgcttg gtctccaaa gtgctaggat 69120
 tacaggcatg agccaccatg ccagccctg tagcaagtac ttagatacta ttattcattt 69180
 25 gtacatgtct tacaatttaa gtataagggg agaaccattc attacctata gtttactttt 69240
 ttttaatagc ttactcttaa aatagaaaat taagtatgtt gtatatctct accaaatttt 69300
 ataatgtaag gaccaattta tgccctctt aatgcttaga tctgttgctg atacaggaat 69360
 30 tcattgaaaa tacaatttct ttttcagaa atactctgta ttgccatact tggtttagt 69420
 attgaaacaa ttctattgc agagggacct taatgaagta ttacaggtg gaattgggtc 69480
 35 ttatagtctc ttttaatgg cagtcagttt ccttcaggta agtcatatgg gtatagcatg 69540
 ctagtgcaca ctaaaagcaa aagtgatcaa tcagctggga aacattttgg aaaaaatcga 69600
 aatcaacctg taattgcatt gctttcctg attacttaac ggcttttccc tttaaactgg 69660
 40 gtacatttta tcatttagca aatatgtatt tttaaattcc tatgaaagaa tatTTTTgtt 69720
 tttaaatccc atacattcta gtattttga gacttttcac tgcaaatttt aacatgcaaa 69780
 45 atgtacggcc tggtttccat aagcataaat agtataaatg ccaacaataa gaatgtcttc 69840
 taagcagcta aatcttgtaa gtttagttgg aattgagacc agctatttgg gtaagcgaat 69900
 tagagtctta gtattgtaag tgggtatgtt tatgtggcac agggttgcca actgcctgag 69960
 50 tctattcgtg agtcagaacg actttgctga tgtgtgggc caagccagcc ctggttgcca 70020
 gcctggtgca gccgtaaaat tcagccttac aaacagtctc ccgccattcc cgcaccatgg 70080
 55 gacttagtg ttgtgtgtaa caacagtata acctgctgtt agcccattat caactgactg 70140
 ctatgctaaa ccaaaattat aataatattg ctgtagaag ttagaatata atttattccc 70200
 cctctccttg ataatttagc aaaaatccaa tataatttct tctttctgc ttttagttac 70260
 60

atcccagga agatgctgc atcccaata caaatatgg tgtctcta atagaattt 70320
 ttgaattata tggacgacac ttcaattatt taaagactgg catccgata aaggatggtg 70380
 5 gttcataatgt ggccaaagat gaagtacaga aaaatatgct agatggctac aggccatcaa 70440
 tgctttatat cgaagatcct ttacaaccag gtattgaaat taggtaaatt tgtgggcatt 70500
 caaagagagg gcactgtcag tcaccttatt atactttaa tttcttttag atgaaaaatg 70560
 10 aaggaacaac tttaattgt tattctttt tcatcgaaat attcatgag caaacatact 70620
 aaaataaaca gacacagaca atagaaaac acctggaga ctccagata agtagggagt 70680
 15 agaactgtt taaccctaaa agcatagtag aaaaggcatt cacttattg gatgggtca 70740
 tgttgggtg ctgttctcc ttctgggtc ctattgcct tgattacaac caattgtcag 70800
 caattaatga ggcttaatg agatgattt gaagtcctga gaggcagcaa gcatagtaat 70860
 20 atatcttga attcatgagc agaagggtgc aaggagacaa tgtatttct tttgaattt 70920
 ctctttcct gttgatttt gcatgtctt ttgtctttt tccagctca tgtgggctt 70980
 25 aaagtaagca gaaagtaa tcttccatg ctttctgaa gttctgttg ctgcttgtg 71040
 tctgatttt tgtgagcaat attttctt gatataattg taaaatagat tctgcgttat 71100
 tggacttcag tggaagtgt ttagtcatt tgcttaatg tgtaacttt gaaatgagt 71160
 30 aaggaaaggg ggtgaagaga tagagtagt gcctaggaac cttttctgg ctattgagc 71220
 tgcctataa acattaatag ttctatgtt ttattcatt aggaaacatt acattgatt 71280
 35 ggagcctgt ctgtcaaaa gtattggcc aaaggacacg aagactttc agcaagacga 71340
 tcttgctt taggggctc ataattaga gtgagaaata gatatatagc taatataaac 71400
 ccaaaaaata tagaagtatt tctgatgaa ctgggggtt cactcttagg agtgaacagg 71460
 40 gcactattc tttgtttgc ataactgtt atgtatgaa tgggataatt ctgatgggc 71520
 cagaatacat tccggcaact gataccat aatgaagac caactgcatg attcacatat 71580
 45 tcagagactg gggagcttg gggacagctc acagtcagc ttccaggcac aactctgtg 71640
 ggataactat ggccctgtc ctctggaag agagtcacac acatttagt catattaagc 71700
 acagtcaggc ttactatgt acgtatatt ctttaaagg taacgatgtt ggaaggagt 71760
 50 catatggggc catgcaagt aagcaggcct ttgattatgc ctacgtgtt ttgagtcag 71820
 ctgtatcacc aatagcaaag tactatcca acaatgaaac agaaaggtaa aagttcatc 71880
 55 ataaccagcc cattgtgtca aaattagt tggcttcta tctcaaatt aatgttatt 71940
 cctccctc ctttcttt taaacacatg cagcacta ggtagaataa ttagagtaac 72000
 60 agatgaagt gccacatata gagattgat atcaaagcag tggggcttga agaatagacc 72060

tgagccttca tgcaatgga agatatttc ctggtcgat tgactgagta ttagaggctt 72120
 ttctgtgtg tggcggtta atgggaagaa acgtttcca atctttgcc actcttcag 72180
 5 gaaatgggtg taccttgata gtagatactc agcagttaga taaatgtaat aataatctat 72240
 ctgaagaaaa tgaagccctt ggaaaatga gaagtaaaac ctggaatct ctagtaaac 72300
 actcttcaaa ctctcatca ggtccagtgt cgtcctctc tgccacacag tccagctcta 72360
 10 gtgatgtagt aagtatgaaa gcctcggtc ttctgaactc agatgcatgc acgttctctt 72420
 gctgggggta acactgtctc gaaggctaag gctacttct ttgcttacct gttactggga 72480
 15 tatttaata actttcatgc ttgtacatt tctcaacatt ttgtatgaa aaagtcaag 72540
 catatagtaa aagtgaacaa attttagtga gcattcatgt actcaccagt agattctgct 72600
 attaaccttt tacttgctta tgcataacct gtctatccat cactctatcc attaatcat 72660
 20 cttattcttt gatccatttc aaagtagatt acagacatca gtccccctag agtactgtag 72720
 cttgtgcatc ctgtagcca gactccagta ttggttatt gtttttctt tttttttt 72780
 25 ttgagacgg gatctccctc tgcaccag gctggagtgc agtggtatga tctcggtca 72840
 ctgcaacctc cgctcccat gtcaaacga ttctcctgcc tcaacctct gagtagctgg 72900
 gattacaggt gcgtaccacc ataccagct aatttttgt atttttagta gagacggggg 72960
 30 ttcacatgt tggcaggct ggtcctgaac tctgatctt gtgatccacc cgctcaacc 73020
 tctaaattg ctgggattac aggcattgagc caccacacct ggctttaac gttttctt 73080
 35 tctttctt tctttttt gagacggagt ctgctctgt caccaggct ggaatgtaat 73140
 ggcatgatct tcactacct caacctcgc ctctgggt caagcgattc tctgcctca 73200
 gcctcctgag tatctaggat tacaggcatg tgccaccaca ccagctaatt tttgtatt 73260
 40 tttagtagag atgggggttc accatgttg ccaggctgg ctgaattcc tgacctcaag 73320
 agatccacc gcctcgcct ccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc cagctgtat 73380
 45 gacttttaa caccatagtt agtttgcct gttcagaat tcatacaaa tggaaccaca 73440
 tagaatatag tctgtgtaa ggctcttc actcaattt tttcagctt tctggtgaa 73500
 ttttgttg ttgtgttt gttgtttt ttgagacgga gtctcgtct gtcgccagg 73560
 50 ctggagtga gtggcgcat ctggctcac tgcaagctcc gcctccggg tcatgcat 73620
 tctgcctcag cctccaagt agctgggact acagggtccc gccaccacac ccgctaatt 73680
 55 tttgtatt ttagtagagc caggggttca ccgtgtctt gatcgctga cctcatgatc 73740
 cgactgcctc ggctcccaa agtgctgga ttacaggct gagccaccac gcctggcaa 73800
 attttttt agttgagata tagttaacat aaaattcagc attaaaaatg tacaattcag 73860
 60

tggtttttag aacatatcca caatgtgtg cagccatctc cagtaattct agaacatttc 73920
 catcacccca agaagaaacc ctgcatttag cagtagtttc ttctaattct tcctccctc 73980
 5 ccttaaccctc tggtaaccctc taatctactt tctctttcta tcctgataga atttttttg 74040
 ttcccccatc ctgatagaat ttatgtgtca attataatgt aagttacctt ttaaaatcaa 74100
 agtgaatttg tagtgtactg atttgagatc taaagcaggc ttacctgtt gagtttaact 74160
 10 ttattaagt taggacatga aaagtaatct aaatattgta tgttgtgat gatgaccatg 74220
 tgtcaatatg gaatcataaa tcctcctgtg cagaatctcc ctgtgtgctt ttttggttc 74280
 15 tagagcagta tgcttggag gacagaagcc aagctagatg tcacagacac agggagatgg 74340
 agtgttgggg actgagagaa tigtactctg acatgctggg tagagtgccca gggccagggt 74400
 ggagacctgc agagagacgt agcattgtca tggcccatgc agcccagaaa taggtggagc 74460
 20 tcagcccact gtcgcgggaa gtccaccccc acccacacca gtagtttgg ttagaatgat 74520
 cactgatttg tcatcacaga ctctcagaga tgaaccctt taaaccatc atctgtgtc 74580
 25 tggctgaagc cagggactag gacctaggt cctcactctt taccatactc ttcatcttc 74640
 tataaataaa aaaacaaata aacttagacc tctgtgagct cctcaaggt cagatgtggg 74700
 cagtggattt aacaatgaac agaagctctc tgataaaatc agtcatttta aatgtttgga 74760
 30 ggaaaattta acaaacagc taatttttg tgtgctctt ttaactccca aatgtttaa 74820
 ttagtccag agagtactt aaccaaatt gttttctt ctgaatattg agtatctaaa 74880
 35 ttactaatat gtcacattat aactcacgtg acttgtgtta ggattccgat gcaacacat 74940
 gcaaaacccc gaaacagctg cttgccctc cgtccactgg gaaccgagta gggtcgcaag 75000
 atgtatcctt ggagtcctc caggcagttg ggaaaatgca aagcacccaa accactaaca 75060
 40 catccaacag caccaacaaa tctcaggtgt gtggaacgtg ggttttaat ttttagtatt 75120
 tgatacaaaa tatttagaat tccccatg taaataatat gcagcatggg ttgaagaaa 75180
 45 acgctagatt gaagaacaaa ctattttat tctaagaggt tccaacacat gacagtgtt 75240
 ctaggaaacag gatgtcctaa ggatcctgt gagacacat tgaacataa atctctcag 75300
 gaatctattg actggctctt ataagatgt ccagccaaac taccatataa aaagtgtctc 75360
 50 agttgtacat gaaataagct ggcatgaagg tttgtgagg cctcatggca gtgtgcatat 75420
 ctgggaataa tgtatcctt tctaataatt taatgttcaa taccttgtt ctggtgttga 75480
 55 aatgatcagc tggctgtcag gcgtggtcag ttgattaaca ttagcttga ctaaaaggc 75540
 cacagagata ctctagtta agttttttg ttgcctagaa ttgtcattaa ctgagtaatg 75600
 actcagagtg aggggaggaa gccattgata tggggctctg gcctaaggct gggtcactcc 75660
 60

tcactatagc tgggaacctg ggaataggcc tcttgctgt aaccttgtgt ctgatttgac 75720

tcactgagtt cactttacct acgcggcctt agccatgtat gccagacaca gacttatcac 75780

5 aaaataccag ttcaagtac aggggtgaca gaagggactg aggtcacgag aaagccacag 75840

gccatgagta gcaggaagg agtagccacc tgtgtgacc caaacctacc agtgtgcctg 75900

10 tcatgcccc gagcctcttc ccgctctgtc acttatgatg tgggttttg gttggttaagt 75960

ttcttaagaa aacctttgca tcccacacac tgtaagaag gcgggagagt ggtctatgct 76020

tttcattatt tccattaaaa taaagtaagg gtttagagc taaaaagaac ccctgtaaca 76080

15 gcttttctg cccactagat aagtcagtga tcagtaagg aacaatctag ccagcatatt 76140

cctagtttg aaagctccc caaatccagg ttttgagaa cactctgctt ttctgcaata 76200

ctgatgtctt tgggtgctt ttctgttct gcagcatgga tcagcaaggc tcttctgtc 76260

20 ttccagcaaa ggctccaag gtacaactca aacaagccat gggtcctga tgacaaacaa 76320

acaacatcaa ggcaaatcca ataatcagta ttaccatggc aaaaagagga aacacaagag 76380

25 ggacgcgccc ctctcagacc tctgtagata gtcagcgtg cgcggtggac tgtctctct 76440

gtgcaatgat ctcagtctca ggacagtgc gcagggactc ctgggagata ttcaggagcc 76500

tcacactgtt cagacgttga cttagcaact gcgtttttc ccagctcgcc acagaatgga 76560

30 tcatgaagac tgacaactgc aaaaaaaca aaacaaaaca aaaaaaaaag caagcaaaaa 76620

agagggaaaa aaaaggctgc ttattgata agtcatatgc tacaacaggg tcattttaag 76680

35 atttaaagct tgaatgtaa ataaatata ttctattgg cttatgcag agttatagg 76740

aatagtattc agtgttgga ggggtataga aacaaaaaac agtatcagag gatgaggtg 76800

ggaaggaaaa caaaggatc tgataggaag tcagattcc aaaggggaaa gtgatctgtg 76860

40 catgttttt tttaaata tttgcatat atttaccatt ttattgtgt tatatataga 76920

agaccatata ggagattgat atttgaata gtggattgt taataatact tttaacata 76980

45 cttactgtt taaattgaa acagatttt tctcaggatt agttgaaaa ataactaaa 77040

ttgtatctt aacatccata tatagggaag tgattagtc tattactcaa ttgttttc 77100

tcagcattga aatgactaa tagaacctt gtgtcctgt gcaaaaatt ttctctcta 77160

50 aagaaaagg ttatgggtgc aaatgatgt tttttatt tgtaaaaaa aaaaaatga 77220

ctatgtactt ttgtgtaaac actgaaaaat ctctggcat ctcgagaat taactgcaa 77280

55 ctgtttcta tagtctgtc gtctgggca atgggcaatt acatgactt gtgttgctt 77340

ccttgacgt cttttttt tccccatt tctcctaag aggaaaaaa aaaaaaaaa 77400

ggtcacccat gtctgtctc attctgttg cagtgaact tcgagttcca cagactttg 77460

60

atgctggcct ctctaaccct gtgtgctgcg tgtgcctgtt tctcatctct tattctttt 77520
 aaaattcatg ctaactact gtgggagaat aactgtaaac agctttaatt aaatcatact 77580
 5 tataaaaaac tattttctta tattccactc tatgctttg gtattgttga tctttacaaa 77640
 ttaaattggc tttgataatg gatctattt gtattgcctt attaagacca aatacttctt 77700
 gtcaccccat tctttatcct cttcttcat ggaattgtta tcgttaatta aaacttttt 77760
 10 aaacattggc ttgttcaat catactgtaa attttggtg tagtcagctt tgagtgcaat 77820
 gagatgtata attctgttat cattacctgt tgagtttgaa actcagttgg gaatatttaa 77880
 15 tataatagaa tgtaagtgac attctgaaa atgctttctt tcagggtgaa agctcttatg 77940
 ttagcatca atgtgtatgg ctctgttaa tgcagccatt tctgagacga gattcttta 78000
 tatatatata catataaagt actattggct ttaggagtt tctttatat acatttatga 78060
 20 aatactgaag accaatcaga ccattaatgg acacttagtg taactttta taaagaaaat 78120
 aatgctaaag taagaccaa actgatgtca tcaactgaa taacaattt caatatgttc 78180
 25 atattttaat tcacaatgga aaaatgtgtt caaaactgg aaactcatag tactcgtgta 78240
 aactgtggaa gattcaaat gtgatgttat ttgacaatg tttaaatt tagagtcaca 78300
 tttattctg atcagaattt ttattgagat gttgagctt tgttttgaa actagttgt 78360
 30 cataacattg tgcataatca cagtattat ttctaggac aattgtgaat gtgtagactt 78420
 atgtttactg ctaagggaac aattattat aaaataatat taaatccagt attagctgcc 78480
 35 tatttcagac acttaatact tgcagagatc tatgttacct ttaccacact gaagttttt 78540
 ttgtgtttt ttgttttt taaagaatc accctcattg ttgaaagtaa atgtactctt 78600
 aggggtgcgaa tattagtgtt ccaataagca tgtgattata ttaagggtgt ggtagcggga 78660
 40 agataattct gattccattg ggaatcttag gtttcgtaa atttattggg aaaatagttt 78720
 ttctgtact gctgaagttt ctttttgta aacagtatct ttctaaaaga aaaaagcatg 78780
 45 aaggagaaat tgagggtgtg atacatttc tcaatgacc agcattgtat tcgtgaatac 78840
 tgtgtatctt gcagtgaaca gtgtggaagc tgttcattt tcaatctgaa gtaaaatact 78900
 ttcaagaact ttagtttgc ctgctcattt gttttatata ttcatctat ttgactccta 78960
 50 tcttattct ttttgagtt ttaatacttc ctatatttg tgaatatac agaaatgtgt 79020
 catttatata ttagagtcca ttcatatcca tgaatcataa ccttccttg ctaatactg 79080
 55 ttgaatggga tttacaaat tctccctcac tctggtgaca ttctcaggc agtcatgtat 79140
 gtgtacctgg ccattagaaa tattaatatt taaagactgt ttttagagg agctgatggg 79200
 ttggtgaggt gtcagacaaa aatcttactg gttatgttt gatgataaaa gtatatccat 79260
 60

ttttccctc cagctttaag gtgactgtga aggtgcctgg tttgaatgt cttgtttgg 79320
 ttggagatg tcgcactcag tttcaaac tagcttggat ctgtaggacc tatgttttt 79380
 5 acaagtaatt gccctccagt ctcaacagt tgattctgtt ttattttat cctgttttga 79440
 gtgtacttta cctttacttg cattttgagc ctcattaata ttaggttat ttgattggc 79500
 tccagatatt cctagatctg cacagggcaa aacatgggct atagggtgag cattttaat 79560
 10 tgtcttttc tgctggaacc ttatatctct ccatgtgtt tctgtcctt cctccccca 79620
 tgaaatgga agtgtgactt gtgtttgcct gaacctgtgg actagtgtt ggggtttctg 79680
 15 gaaacactag agggtcagaa aagagtaatg accaccgtga cgtgcaggat tccttgctg 79740
 tgacatgttc attgcaaagc cctctccagt gactaggagg ttagttatt aaggtgatc 79800
 tgttagaaat caccattatt aggtattagt ggtagatgtt gctgatactt ttattgttca 79860
 20 tgactacatc tcagttttac ttaatatgt atctatagtt tgatcagttc ctgaattct 79920
 aatatgttga ttctcagtg ttctgtcac taaccaagaa tgtttctagg cagttggtg 79980
 25 cttcacagtc aaaactaaat ggtaaactat caaaaataca ttccaattt tgcttgata 80040
 aatattgaaa tgttaaaatt aatgaacaga agaatttatt ctacccatc tattottgtt 80100
 ctctagttc attaaacttt cagttattgg aaaggcacat tctcaaagta ttatgagc 80160
 30 aaaatattct ataaatgcgt ctaacaaacc taattgaata taaaagttat atttagtagt 80220
 tactgttgat agtaatttc atcagggta tagttcatct agtaaaatat ttagagaatg 80280
 35 atgttaacat tccagcatta aagtgggaac aaagatttat atatgaaatt ccttaaaaga 80340
 gttcatcttg ccttggttgc tgacctcaa gactctagct acctgccatc ttgtcaaac 80400
 atttgtgggt agaataagtg ttaaagaatc aattttaata tgcttctga tatttaacat 80460
 40 agctaagaag ccagatttta ctgtagaagt tatttcatg attgaaaac ttgacctaac 80520
 tggaagcctt ttctcagtc atctgttct aagccatct gactcacac ccttagcgac 80580
 45 tttctttt ttttggta aagataatga gctaaatata tatagacgtt gaatgtgac 80640
 aaaattatta accagaaaaa ttgcttataa aggtctgtga tctatttgat acctagaatt 80700
 aaatatttga ggacagttt tagttaataa actgctaag ttattttac tgtctctcag 80760
 50 gttttggtt ttttaaaaa aaatgtgtt ggctttaca ttctactt aagtgtgtac 80820
 ttattgagt ttaacctgt ctgtagccta gtagcctgaa agaaaaggag acagaaccag 80880
 55 agagatggat gtagtgcatt cctttggtt attacacatt tgggttagct cctggattta 80940
 ctgagagata ttttagctat gtcaataaga acagctaag atgtggaaat caggtgttct 81000
 60 cttgtgtatt tcagtgaaca ttttattag tagttgcata tcactctag ttccacatt 81060

taacttaacg tctttgtggc ttcaccactg agctaccttt cactacacca gcttctgtgt 81120
ggcctggtaa catggaaggt ctctcctaag gacagtctgg acgtattttg ggggaatgtt 81180
5 atttatctta aagatgccta gaaacaaaac gcatatagta ccagtggagaa actatgaagt 81240
aaacaagttg ctgaggccgg gcatgggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 81300
ccgaagcggg aggatggctt gaggctggga gtttgagacc ttcatctctt aaaaaaacia 81360
10 acaaaaacct gaatggtag gtgtgggtga attgggtagg ggagggaag gaggacttg 81420
aaaagcattc tcaaagcca gcaacttggg gaagttcagt acttgctct tagaggtag 81480
15 gccatgcctt tcaaagagag tgaatgatg ggttatcagc cacattcttg gagtaatat 81540
ttttctcat cttcagttt gggttctgtg ctattcatag ttctcccta agaccatttc 81600
attattacct ttatattta gttgcaattt attataatat gttgtttgt cctgaactt 81660
20 aatctcctaa tttaagatc ctctctgatt ttgcatatt gaaacttaca gaagtcactt 81720
taaaaaagtc tttagaagt cctacaatcc taaaataaat cacaagcttg ttgtagac 81780
25 gtgtcaagag tcctcagctt ttactactaa aaagcagcac tgccttaaca cacattgta 81840
tgggtgaaaa gtgagggacg accagtgtag ttctggata taaagtgtga aggactgtg 81900
agttaaacat tttagtgga atatacatag ataacgtgta tttagaaact ttggtgaagc 81960
30 cagtatttgt tttagtaac cttttatgt attcctctt ttgattagca ttgtctcag 82020
tgtaagaaa tgtggactcc tgtgagggtc tggaggtttg aatcatcttg aaaactttcc 82080
35 aatctgtct agttaccact gcagagacac taaggaattt accagaaaaa gatattgat 82140
acaagtgatt taagaaatct caacatttcc tgaggccgta tcaactgggca accagtgatg 82200
aaaactatga atgaattgca cacctggaag atttttaag ctaatgacag ttcttcaa 82260
40 gatgtcaatt attgccttg gaaattttat aaattgcatt tctatgcaca tcggcctcta 82320
gtgcttacca ctggtttat tattcataat ctgcaattca ataaaggctt tgtgtttca 82380
45 ttatcttca aaa 82393
<210> 2
<211> 44042
<212> ДНК
50 <213> Homo sapiens
<400> 2
ccacgctgcc ctgcgcacgc gcagcgcggc tcaggcggca gcccggtgac accggcccta 60
55 gcgcgcagtg ctgcacgccg ggggtctgcgc gccgcggcgg gccgagggcg gcgtgcgggc 120
ctccagccg ctgcctattc caccacacgc cggcctagtc agtaatggct caacgccacc 180
gcctctccct ccagcccctc ccagtcgcgt agcttctgac gccgtcctca cccgcccgc 240
60

ggccgacggg gcccacgc gcaggcgcg taaccacggc ggcagtgtct agtgaggatt 300

tgaaatcggg cgcgctgcg caccggcgac acggcccggc gaccgaggcc gcgcttctc 360

5 ctgccgccc cgccccgc cctccccg cccctcattg gagcggacgc ggcggcggcc 420

ccctcctcc cccgcgtgt cgccgagc agtgtcttt caccgcccgc gccgcccgc 480

ccgcaggagc gccgagccag cggcgcgagc gtgactgagg gctagccgca cggcgggcg 540

10 cgctcccg cggtcctca gccgctggc gctggggc gcccctcg ccccgccgc 600

cgccctctc cgatggctc tccccggc ccgagtggaa cgccgcccgc gccgcccgc 660

15 ccgcggcgc cccgcccgc gtgaagcgg agcccgaga ccgcagccgc ccgtgggac 720

gcgccaagc cgggagccgc ccgcccggc ctgccgggc ccatcaccgc cgccgcccgc 780

ccacgccga gccgacggg agcgcgcta gagcaggagg cgggggctc gcccgcccgc 840

20 cgccgcccgc gccgcccgc ccacggccc agggccgtc gtccgtcgt gcgcgcgcg 900

ccgggctcg gggcgcgcg gggcggggc cgctcgggg cggcgggcg cgcgggccc 960

25 gggggggcg cgctggatg gatccgcgc tggcctgat ccagcccag cagaagggg 1020

cgccaatgc cctgtgatg cagatctgg agacctgca gggcggggc cgcgcggt 1080

cggtctgc gtctattc tgctcaact cgccggcgt ggacacggc gccgcccgc 1140

30 gggcgcccgc gggggcagt gggggcctg gcccgcgt gcccgcccgc tgcggccgc 1200

cgccggccc caccgccc gccgctgc ccccgcgt gctgacggc ctggggccc 1260

35 cggcgaggc cgcggggc ttgcacaagt cgccgtcgt gtcgtctc tctgtct 1320

cctgtcaa cgcgagtc ggaccgaga gcccggctg ctgctgctg tctccagc 1380

gcgctcgt gggccggcg ggcggggc gcggcggc cttctcaac ttcgagc 1440

40 gcgccccag cggcctgc acagccaac ggcacccgg gccgcccgc cccgcccgc 1500

ccgtcccc gtgcagcac cagtccacc cgggtcgcc gaaacgcgag aacaaggcca 1560

45 gcacctagg cctcaactc ctgtgtcc gcagccgc ggcgctc agcgagggg 1620

ggggcccgc gggcaggc ccgcccgc gcacccgtg gaagagccg gcgtacagc 1680

cgggcatca ggggtgagt cgcggggag ccgccccgc gggggcggg ccatggtc 1740

50 tggccggc cgcggtga gaccccgc ccaggcccc gggctttg aggatgatg 1800

ttgaaggta aggccaagg ccgactctc actgaaagt ttttttaa acatcagact 1860

55 cattatcgt ggagtgaat gccagatc tacaagta agtccaaga aaggggctc 1920

tggtaggac ctgaggtat ttgtcttt tactctgag attggaacg gaaatcagc 1980

ctctaccct ccacccgc tccgggcaag tgaggaccc ctgtcaaag tggggcgtg 2040

60

ataagtgtgg agtttcacgt aagttaagtt gcagaataat ttagcattgc caggaactcg 2100
 aatcacgtcg aaggtaaata ttaacctttt taatttcatt ttttaaaaaa atttaactgt 2160
 5 caacttagag gtgattcatt tttggggggg tgttgtgtcc ttaattttg tgctgcaatt 2220
 accataagca tcgcctatgg ttataaaca ttggcttaat tcaaagaaaa aaccagattt 2280
 gtcatatatg tctattcttt ggaaggtgcc attttattt taaatatttc tacatccgcc 2340
 10 tagagggaat tagaggctct acttaaattt agtgcactta cagacggcaa ggaatgaaac 2400
 gaaaggtggt gtgtgtttcg gggttggaat tgtcccaggt gaggctgttc aggtgtgatg 2460
 15 ctgttgacgc agcccccttg ccattttggg cttttctgag cgtctggaag caatttatgt 2520
 gtaggttgta tgcagtatt ttaagactta aatgataatt ttccttgca caattttcc 2580
 cccaattta aaaaacaatt aaggatttgc tggggtatga gggttgttc atgcagtaga 2640
 20 gtctacaaa taaccacaat tgctaggtgt tgggagttct tatagtaaac tttgcttgt 2700
 aactctttt ctcattgaa gtatgttggg aaacacgagt tgatacttct ttaaagcgtg 2760
 25 tgatacactg taatagctgc atgttctgta acttatttca cctggcttgg gctacaagcg 2820
 ataccttcta aattcccga agtgtaaaca tgcagtgcag acgccggcag gagcgcagac 2880
 tcctcttctc tccctccagt tcttacctgt agaactttct gagagcaggt ggttgggagc 2940
 30 agtttctct tgatgaatag caatatatac ctaagggctc gcttggggag gaccttagg 3000
 tttccagcct gttatgtaac tggaatggac tccgtttctc ttagcactag aaaaaacagg 3060
 35 aagacacgtg gtctctgcca gtcttgggtt gtacctctgc tcttagaaag tggtagcgca 3120
 tcaggtocca tgcacctcac ttgggtccc cgagctgttt cctccaggta actctagtca 3180
 ggctcagtag gtggtgttc tttgttagt gaatgagccc actaggatca ggtgctgtgc 3240
 40 taggatctgg ggaatctgggg cagggacggc atgggagaca cagtctcatg atcttgaccc 3300
 accctgaaac ctgcctgcaa gtgccccctg cctagagcac aagagtaccc tgctcagttg 3360
 45 tgcaggtoccc ctctcacgt cttcgtcacc cacgtccagt ctctcatcac atgctgttcg 3420
 ttggccctt ttaatctctc cacacctcat cctccctcat gcaggctctt gttactctg 3480
 tggagattgc tcaagcagcc ggagggtcct ttgatgcact ctggtcctgc ttgagtctt 3540
 50 tcccatcaca ggtaatgggg caatcttctc tgccagcagg tctggtcaga ttccccttca 3600
 cctgtgatg tcacctcccc catctccaat cccccacatt aaagactaaa gcctaaaact 3660
 55 cagcaacacc tccagggctc tgctgtcag atgcccctag gtcttggtc ctggccccac 3720
 cccttgccaa cccgttagaa cctagctgta aggcagtatg gttagggca tgagagggt 3780
 ctgaagccca ccaggaggtc tggttgata ctgcagtcac gctcttgga ctttctttt 3840
 60

cccccttgct ggagacctct ccttgccctg ctctgggtgg tgtgtacat gcctccagta 3900

tggccttggg tgcatccgct tctgccgctc tctgccccaa ggggcctgtg aggaccacct 3960

5 gctctgtgcc cagaagggca cggtgacctc tgcttgggct gctattccag ctactcttc 4020

agaagcaaac ctaagctgtg gtagagtgg gcctgtggct agaggaggta aggtcccccc 4080

10 tgtgatcatt tccacatggc ctgttggtcc tatataaact aaccttttg tatcaataaa 4140

tagttctgtc tagaactgc ttctggccat cagcttacc agagtgtga gaaaggccac 4200

caaaaagtct ttcggttgtg gcttagctaa ggaaataact gagttttaa ggctcacctg 4260

15 ggctggccaa tagtaaagga cctgttgct gagaagctgc ttggggtgt gatatagtc 4320

caggacatgc acttctgaaa atgcagtgtg tattctcat gggaggatga gcctgctgtg 4380

gagcattggc tgaaccagtg tgggtcttg cctggtagcc catgtggcaa ccctactgt 4440

20 ttgtccttt ctggggagga gtttctgcc ctggacact ttgcctggg gcttggcctt 4500

gtgagactgc cagtctgct tctgctcaa gtaggatgaa gaaaaagcag gtgaaagagg 4560

25 acagggattg gtgcaagaac ctcagagga gaggaggta aatgctctt ttgctctgg 4620

ttctgaatc attgttgat tgaaatctca agccttgtt ttgggagtg tgtgcttagc 4680

gtgagctgtg ctatctacct gggcttctga cctagagatg ttgggcaggt gtttggacag 4740

30 gccctgggcc cttgcatcc cagcctctgg ctgctgtcac ttgcaagtgc tctcatcccc 4800

tgaccagca gggcttggg ctgtgttac ttgtcatgg tcttctagc agcttggaa 4860

35 acctctcag gtaagagtc ttgcataagt gagagtggga gcatggccct cagatattg 4920

gccacatcct tactggtgtg ttacagagac ccaggaagaa ttagttgaa cgaggacaca 4980

tgcagggtgc ccgggccctg aacagcttct attcagagtt tggccttctg aaggctgtgc 5040

40 catctcaggt gtgcctgcag tgtgcagcag gtgtatgcag ctctcttt gcaggtttct 5100

tggatattaa tctcatcct taatatctc tattaactca aaggaaattc tgttctagt 5160

45 ttgaagtctg agagagaccg acgactgtc gcataggaca tggtcagca tgcctcgaa 5220

ggcgtctggg gagagtcgt tccaactgg tgcatttt tctcaattct ttctgcga 5280

ggagtacag ctggaggcg caaccaggat cccccctc cctctagcct gacctactg 5340

50 acataaagta gagcaggtgt gacctgtcc gaacatcct gtgatgtca gcagggcctg 5400

ctgcagagca cgggaggcat cactctagg gccttccct ccatactt cctgtgagtg 5460

55 tccaggatgc atgagagagg ttgtgtgag acctgccta aagggtggcg gtggcacgtg 5520

tggacctgc ttctgagtt tactctccg agtccagag gtataagct gtgaagagaa 5580

gcgtgtatgt atgatcacac taagcagata ctgctcctg cactgttga ggaggaagag 5640

60

gagttaatt catcaattaa ctctccaac actcctcca ttagtaata gcactctg 5700
 ttctgtctt ttgtccatg gccaagctcc acaagggtgaa attgaaaac gagtgaaga 5760
 5 cactggctgt gctggagtg aggaaagttt tctggagac ctgctgcac catatgtctg 5820
 gtcactgata gatgaggact ggccaggta ggacagctga cactggaga aggggctgcc 5880
 caggagggca tgacagactc tggaaaagga gggctggagt attaaactgg ctgggaatga 5940
 10 gaggcctcca atctttcgc aggaaaaaa aaaaaggct taatgctctg gctgtggaag 6000
 tcagaatgga gcaaagtggg ttctgtctg ctgctgctg tgagcgtgtg atggaacaac 6060
 15 agtgcattt gcttttctc agaaatatt aatgcatgtt tggacataa ttttcaaag 6120
 taattttaag taaatattt aaagtaaaaa gttctaagat ttgtgtctca aggtaaagtc 6180
 tcaaacgttc ttggctact attaatatg agattttgc ctcatthaa atggattcat 6240
 20 gtaagcgtcc tgtggaagaa gagttaatag ttatcctgg aaaataagaa cttttatgc 6300
 ctgagtagg tcatatggt taggatctga tttgtagt gtggagtaa ggtaagaaa 6360
 25 aaaaaacagc aaacctgat attcaattc agaaactga ttttgagga tgcaaccaga 6420
 atttgacta aaggtaaga ggggtggcag agtcagacca ccagactg cagaagattg 6480
 aagaagccgc agtctgcca tgaagaggcc cttctagga ggtgtggctg gctgtcagt 6540
 30 gcttgtctt ctctcagtg aattgatgg caagcctgc cctctcga agctgccact 6600
 ctgaacctgc ctgagaagc acctcagga gggcaggcag gtggtctcag tcagcgtga 6660
 35 cagggtcca agttacctga cctgttggga acatgtcct gagtgagggt gccaggatgc 6720
 ctttctccc aacctgggg atgcacactc gtcagatcc tttttgag atttctatg 6780
 tgtgtagtt ctctgtgt gtgtagcaaa ttaacataa ctgagaggct tagaagaaca 6840
 40 ctacttatg gtcttaagga tttgtgtg cagatcagg atggcggggc tgggtctct 6900
 gcttaggctt tgcaaggct gaagtcaagg tttggccag ctgtgtctc agctggcact 6960
 45 cagggtcctc ttaccagcac attcctgta ttgcagaat tcagttcct gcaggatga 7020
 agtcctgat tcttgctag ctgccagcag gggaattgg tagggcgtg tcagttctt 7080
 aaggccacct gcatccatc tgcaaagcaa ggtacttga atttctga tgtttccgc 7140
 50 cagctggagg aagccccctg ttctatggg ctgtgttat tgagtcaggc tctgcagat 7200
 aacctgccta cctgaaggct atgtagtagt acaacatgat catggtgtga taacctatc 7260
 55 agagccacag gttcaagga gtaggtgtg ggacctgag gggaggaggt tctctgtg 7320
 gtagactcc cctggcatag aatccgtga tgagcagggt gtggtcttc ttgtcaaca 7380
 ctttcccct gactggactc cagcccatc caatgactct tgcagattgc cagttccgc 7440
 60

ctctggcttg gtggttacta ctgaactcag gcagccacta taaccaggag aacctttctg 7500

tgctgcactc agatgaacat tctttaaata atgtcattta agaaaagttt gcaggactac 7560

5 tcgggaggca gaggcaggag aatccttga actggagagt tggaggttgc agtgagccga 7620

gatcgacca cagcactcta gcctgggtgac agagcgagac tctgtctcaa aataaataaa 7680

taaataaata aataaataaa taaataaata aataaaagtt tgcaggaaag ccgtgtgaat 7740

10 atatgaaaat acagtgttg aaaagtctg ttcacgaggt gtctgcatt ggctagtta 7800

ggaaaggggt ttttctatg caggtggggg ttgatgactt acccaagagt cacctctgga 7860

15 acccagtctt ctaagtga tagcagtcta tcttgcctt gcagaagatg tggggaacac 7920

ttgtctgca agcccaggtt cgtagcaatg ttggctccc cagaaccttg gcttcagagc 7980

actgtgcctc cttaggagg cacaagaaaa ctcccacag gtcttcctc ctgtccctc 8040

20 ctgagcccc tgagtgttg gtcttgttg agttgtgct attactaagt tgatccact 8100

gccctctga gtctctcag ggaaggagg gtctgtattg agccgcatt ctagtgcca 8160

25 agcacacggt agccactaag taagtatct ccaagaaaga agagcaggag gaggatctgc 8220

caactcagga gagcagggtg gggatggcaa gtcttcggag tattcataaa ccaaatgcta 8280

agggaaactt ttgtgttg tcttagaatt taaaaaata aagtctgtg cagttatct 8340

30 gcttcctc ctggagagt gctaaactag tgtctgtt tacaatgtag aatgcaaaag 8400

cagaaaacat tcaagaaaat tctatactgt attgaaaaa catcaccatt tagtttaac 8460

35 tgctcttgt ttctattat aaaaattaat acctaactat gaaaagtag aaagcctgga 8520

gaagtatgga ggtgagtgt ccaccattgg gccactagag agtgcctat gagcctgtcc 8580

ctggtgtcct ggactctgt ggtgtgcact gcatttctg gcagtgagcc aggggggtggg 8640

40 ccacatctg gcccgggcgg ggtggatctc tgcagaagt tatccatctc ttggctgaca 8700

gggtgggcga gatgggagca gctctgaggg tccctgttg cagagaatgt ctttgattat 8760

45 caacaacatg ccttttgt gtgggctgt gatccttct ttcctaaat cagctgccgt 8820

gcataaccag ttaggctctc ctgtggctc agattggagt tagtttcca agtgctagga 8880

tgtaggtgt aggtgattc tgtcttccg ttgaaagag attcagatc attgtaacat 8940

50 ttctggaatc ctgtcatct gaaggaatgg ctaggatga gtagttaag ggaaatgaaa 9000

agtcgaatgt atttgatgt ttctcatca gacctgctg gtggagtcca ttttcagct 9060

55 tcgggagcca cgtgcttggc tcttgagagc ctagtccat cagcccatgt cacacactca 9120

caggtctggc ttagctgtt ttcgcatgg ttctaactt gagcctcagt tccccccct 9180

gtgaagcaga gcctgtggca cccacctcag agagtacatg aaagacttg aagcactctg 9240

60

tgagtgtca tgcgagagat taaaaaggcc accgctgccc tttctcctc tcttaagga 9300
 aattgaaacc aaaaattaag tcttcttgc cagctggaca ggaaaagcct tttcttgg 9360
 5 tttgaaaat acaacttcca cttcagacc aaagtgaaaa ctgctaaaga ctgaatattc 9420
 tgagtcttgg gagtgggggg ctagaggggt gttgtgaatt gaaagatacc tttctattt 9480
 taaaacattt taacaatgcc ttaatgatga ataatgtctg ttctagttt gcatttgta 9540
 10 gttttttt tttttttt ttaactgttc tgaaggtaca tcagcactgt tctacagctt 9600
 taaataagaa tctcatctcc ccagaggcaa gggctactct gatgtatttg ctcagggtg 9660
 15 tatgtctgc tccgtgaac tcatttaaag ttggttaagg tttttatt tctgcacat 9720
 agtagaagga gtggatgaag tgtttctga actcttgc gcttcaaca tagtgttctg 9780
 tgtatagtga aggaaaacaa aattaagggc cagggaacat taagtaggca actagaacag 9840
 20 cactgtccag tagaacttcc tgtggagatg gaataattct attttgcac taatacagta 9900
 gccactggcc atatgtgact ttgagcact tgaatgtga caaatgcaac tgaggagctg 9960
 25 aattttaatt ttatttactt ttaattaa ttaaattggc catgtattta gacagctctg 10020
 aactgcagta actttaggct ctattgaaa cagtgttga ttcagtaact gttgctgaaa 10080
 taaattgaaa ctcatacaac agtaaaagct gtgttactca gcaagttatc actgtgaaag 10140
 30 ctctagaaat tgtttgagtt tccaatgcaa atcctttca aaaagccgct gttttaatag 10200
 cacatgaagc ataaaatagg tcatagcag agcgcagcac agagcaacat ggagcaactg 10260
 35 ttatgacctg gagtgtctcc agtcagcat gcaggtgata ggtctcagca ttttgcacg 10320
 caggtaatg atggtgcaga cggctacttc ctctctcaa cagtcttctt ggtcacgagc 10380
 accattgtgg ctctgtgtg gggctcttt ggcttagctc tctgcacgag ttgctcctt 10440
 40 tagttccag agctgacct tgaatgagt gatattact ctgttttga gacagaaaac 10500
 tgaagccttg acagtctgac gtgacctggc aagaggtgct gcagttggaa atgtgaattc 10560
 45 acggctgaca tctgggcact ttactcctaa cagtgttcag tgaacaagac gtcgctaaca 10620
 tgcgggggat ggaacctagc aactcattct acaaacatgg tcaaatatg ttggtgcagg 10680
 gcctttgct ttgtttct aaagagatta gattcagatg tgggtgggtg cttgacagc 10740
 50 caccgcagga caaagttgat agctgtgggg ttgcggagtg ttgaggattt catagggaag 10800
 ccagtcctgc gcagtagtac gctcaggttc gtgcttctt gaggtgttcc agaactggcc 10860
 55 tggagggagg ctgcagtgtg gaagcgggat ttctgtcacc tggagtattc ttagaagttg 10920
 cattctatga agagtggagc atctgatgag ctgtttactc gctgttcat ctgacggcag 10980
 ttgaaagaca aggcaggact ggcagcgag ctgcctcagt cagcactgct gcactggggg 11040
 60

cttgacctgc agtctcgcaa tcttgacta taactcattt tgaagagaga aaaattaagc 11100
attaagtgat tcaagcgtct tgcccaaggc gctactagaa aataaaggca ctggtgcca 11160
5 gatgcaggtc tgcatggtat gcaagcctgg gcttctccc acctcccca cagagagggc 11220
actggtatgt tggagtgaag agccacgcaa gacctctgtg aatgggcaga gatgggccag 11280
tgacgcaaca cagtaaagtg tatttggtt ataggcatcg tctctaaact tatgtaaaac 11340
10 attattaaaa aatggaagga caacgatgaa atgatggcca aaaatataga aaaggatacc 11400
ttgcatgtcc tgtgaaatgc aaaggaattc taaagtgtca ttatgagtta cctcatggaa 11460
15 gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt gtggttctga ctcaagag actgatgttc 11520
atgctgaagg acgagtgtga caggtggaag gatagagcac cgagaccaca ctctaaaggg 11580
taggaatcta tgggaactat tcaggagat gaaagcatgg aatgaactga agcttgaga 11640
20 ctcttgagt aaaaagcgcg ttttaggatt ggttttagaa taaaataaca aggcctgtgg 11700
ttgggaaga tgacttctg ttcacagagc ctccctaat aggtggggac ctgagctttt 11760
25 cctctgtgc catcaggatg gtggtgtaca gtcctagcca cagtagtaat caccactggc 11820
ctgactgagc cctcaccctt tatacagtgt ctctgccac cctctggga gaggctgttc 11880
tcggcacagc tggcctgggg tcacacagct gtaggtgtga aagcaggcat tggagtccag 11940
30 gtagtctcac tccgtagcct gtctcttag ccactggaaa ttagagcaa agcgagaatt 12000
gtccaaagag ataagctaataaagaggaaa acaggctggg tgcaatggct cagcctgta 12060
35 atcccagcac ttgggaggc caaggagggc ggatcacaag ttcaggagat cgagaccatc 12120
ctggctaaca cagtaaaacc ccatctctac taaaataca aaaaattatc cgggcgtgat 12180
ggcacgcacc ttagtccca gctactggg aggtgaggc aggagaatct ctgaaatcca 12240
40 ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca cactactgca ctccagcctg cgtgacagag 12300
cgagactccg tctcaaaaaa agaaaaaaa aagaaaacaa ttatgctgag ttccagagaa 12360
45 gtgatgtctg tcttctcagg agagatgccg atgctgtctg agggcctgcc cagtctccac 12420
atgattcaga gactccagag atggacagct agtgccctga tttccaag aggattctga 12480
gggtgacttc tgtcaaccaa acaggaggac ctggtgctgt catcaccagt ttagagagg 12540
50 ctgaggacca cctgctgtgt gtgcatctt acactgccat ttgctgattg ctcaaagct 12600
agagggtgtt tctaagagt ctctgtgta actaactaaa acataatgac attgttttg 12660
55 taaaactgat cgtggtttg tttttaag cagaaagctc taaagtcact cagtcccacc 12720
accagaagc acaagcagg gtgtgccact gtaggacctc tctcttagg ctggtgaga 12780
tgacacatg gattggtcag tagaaatact ttattaaaa gtcttatctt tacataaatt 12840
60

tgccaaatta ttaattttgc ttgaaagga aaggtgtcca acttcagttg gaaatactag 12900
 ttctaagag atactgtga gactaagagc ataaaacatg atgaaaacct taagtggcta 12960
 5 agtgcagcaa cgtcagagta aaagcttga tgaagtottg gtttgcttg gctgtgtagg 13020
 ttggaggctc agcctttgt tctccctcct ctggtgccc a gtggtggtgt ttgtgtccgt 13080
 gaattttcaa cctctgtagt ttgttttag ttatgaccac tgtgcaccg aaccttacc 13140
 10 gagggccagg cctgtgcta agcacttgcc agtgtggatt tattaagtct tcatgacagc 13200
 accatgtagg gggagctgcg tccctgtgt gtacttgga cgcgatctga cctcaggcac 13260
 15 ttcaggctcc tgaagggtct gcagtctgt cctgcctgg gaaaccacga ttgcagcat 13320
 attccacaga cctcatgctc atcatcagga ggcttcccgg gactgctgcc tgagatttct 13380
 aagttctaa tgtggttcat gcttctggt agtttcttg aggcgacgcc cctgcgttg 13440
 20 cctctggtca gctcagtct gtggtctgc agggcatcct acagtgtcct ctgtctgtga 13500
 ctgtgtccgt gccacctga cctggcatcc actgtcctct accgcgttg cagataggag 13560
 25 ccactgttg tgccttttg tcgtgtgtgt tgaatgtga ggggccaaa tagctgattg 13620
 ggagcactct ccttgaatct gccatgtgcc tgggtctcag gtgactgggc cctccttgc 13680
 ttcagaacct acgtgcgttg cctgtcctct ctggcttga gggttgtgt gaacagagg 13740
 30 tgagaccag tcccaggga tgggcagttg ctttgattg cccagctgt ctcagcgccc 13800
 tccctctgc gcccaactgc tgtctcagtt gcttcttga ggatccggat atagactgag 13860
 35 gtcggccta gcgtggcggg gggtttctc ttgagtctg gatacttgt taccggtccc 13920
 atcttctgt ggggtggagt gtctgtctg ctggcccag cctcccagag acctagctc 13980
 tcttagtaca tgggtctgc ctacctgat cccagctca ccacctagt gcagttgctt 14040
 40 cttcgtctt gtccactcc ttgtgccat ccacctgtg ctttctgat gtgtcctac 14100
 tgggtgttc tgtggagcag ggcacctgg gcttcttgc tgatccctgg ctctgtgat 14160
 45 ctccgtgct gggctccctc ttccctccc ttctcactg tgtgccctc acacagctgg 14220
 catgccatgg atgtcgtca cccaagcct tctaattgt gtcacaaaa accctccca 14280
 cctgcccct gggacctct cccctccag gctgcatga ggccgaggc ctggcgtctc 14340
 50 agcaggaggc agtggggcct ttgtggcac ctgggctct catctgacc ttctgagggc 14400
 ttgtcttct aggtccatct tgaatctct ccaggcttc gactctctgc tctgtagctg 14460
 55 gccatggag acgggtacac tcaggcctgg tcttagactc cgtgcttgg gctgtgctgg 14520
 tgcctttgt gccctctag tccatccac ctgggggccc tgtctgctg tccattgtgc 14580
 cagagtgtg tcccctgtc ttccgtaac tggctgctg ttaccttcc catctcagcc 14640
 60

tcagtaccag ccacttggtg tcagggaggc tctccctgac caacctaaag ttcacagccg 14700
 tgggtgccag tttaaatttc tgcatagcaa ctttttggtt tattttggct acttatcttc 14760
 5 cccatcatgc cccctgtccc tcccatataa actcagtgag agtagggggc acatctcatc 14820
 atcctgcccc cagctctgct gtctgtatca gccaggggat gctgtgcaga ggctcacggt 14880
 aaatagctgc agaccacgaa tcccatctgc ttgctgtgct ttaatatggg cttacatctt 14940
 10 tggatccagt gagtctttt ctctgtctcc ctctctctca ctgctcata cttactttgt 15000
 gtaattggtg attccagcc tttgtatag tcctttctcg aatagttgtt ttctgtcatc 15060
 15 ttggcggggg cctcaagggg ttgactgtac ggagggcagg ggctgcagag ctgcagctgc 15120
 tgcctggggg ctcacggcgc ccgtgagggt taggcagggt cttgcctct gagctgtctg 15180
 tagaatgggg tgacggcggg ttcacagac tcagtgaagc atgtcataca gtgagtgtct 15240
 20 ggtcacagca ggaagatggt gaatgtcagc taatgagtat tcacaccaa tgaatagtaa 15300
 cagtttttt tactaaggct atgtaatgta gcctcagaat tccactcagc acagccccct 15360
 25 ggcagcgggt cctctgagag ctggcatgat ggagagagcc tggttggcct tactggtgtg 15420
 gttggggcac ttgggagaac gccttctca caaagctcat ctggagggtt ttcggacttg 15480
 taggatagct tttcagggg ccttgccctt gccagggcag ggacgtgtac tgctgcagtc 15540
 30 tagggtatgg gataactttc taaaccagac ccagaacttc atggccgcag gggcctttta 15600
 gccatgcggg gctaggagct gacacagcgt cagcagcatg agggcctgtg gtgctgggcg 15660
 35 gcagagccca gagggagccc ctgctggtgt gactttagt taaaggctgg gggataccag 15720
 attcttacag aagacttaag acgggcacag tgatgtctgc tcttgacct ttgcagtatg 15780
 aattagtaaa actgaaatta ttacatttc ttattagga ttataaaagc aatgatgact 15840
 40 tattgaagaa aatttgaaa atacagaaac tacctataat tttccattg ttaacatttg 15900
 agcatatttc ttgtacttt taatggtgct taaatatgt agcaaatgta tcatttcgta 15960
 45 ttttaaaaa atgctaggta agcatttct cctgtccta aaaagctct taaacaact 16020
 ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa tttctgaat aattggagtt atatttacat 16080
 ctttcactc ttaggaaag gactggcctg tttctgtgt gggttcctc ctgagtgtgg 16140
 50 cttcagctc agtggctcag acttcaagat gaagacttca gtctggttg tgtatggtct 16200
 tgggccagtt accatatgtc taatgaatac ttagttttgt catctacaaa atgaaaatag 16260
 55 taatatttgc ctcaaagact attatttggg aggatctagt gcaaatgtta gtaatgtgga 16320
 tattgtgtag tgtcccagga tattaatgt ttagccctct tggcttttat tctgtattgt 16380
 tgccccaaaa gatgatgtc acttatcttt catccagtgt aaggatatct ggaaagacaa 16440
 60

cagaaagtat agctgttttc atttcaaaag tgatcagctg ctgagctag caagcaaggc 16500
 ttgcactagc ttccaggcgc agtcacgcag ttacacagca ggcgcgggtc cctcggagca 16560
 5 cccagagctg cctgcggta gtcagcagtt gtgctgtggc tgcactgcc ggcctgggtg 16620
 cagggtggatc ggagccagca gatgtggctc aggaagtgcc ttctggcct ctcttaatc 16680
 tcttcagag tctgtgggcc ctgattgca ctgtgggtg ttacagactc cagtattagg 16740
 10 agactgaacc cctggtggt tttttgtgt gtgtgtgctg agctgggtg aggacatgtt 16800
 aagcaggtgg ggtgcctccc ctgggttgc tccgggtgtt acctgtgtg tggggtggtt 16860
 15 ctgagtagtt ctggccccac tgctggagta tctgccact cagtttga gatggcaggg 16920
 ctcatcctg gtcgtgtgcc tcatcttctt cttagcagt gggcttagaa ccaatgcaga 16980
 ttccaagtt aagtatttt tctgtagctt aattattaca ggcttctgtt acctagccc 17040
 20 ttcttactt tctgttga ggggaagaga agataatgtt gttctccgc cccccccgg 17100
 agtggcccca ggacctgca tggcattgc agcattgca gcgtgcttg gtttctta 17160
 25 ctagggtgaa agtgtgcac cccccagcac ccacaaaggc acctctgctc acactccgtt 17220
 gaggttctga ctggccctgg gacatcacct gctccaggat cctatgtggc tcatccagg 17280
 agagatgtgg gaggaaggg gaaaaaaggc ttacattgc tgagtgaat tcatgtagat 17340
 30 ctgagttccg cattgatcc taagctgcag agccctatg cctggctgt tttgtaatg 17400
 ttagtcggtc ttaaccttt tcaccaggtt agcattggct gtctcaggag gctcacagct 17460
 35 cctgtcctc ctccagggga gtgcgccctc ctctctgtc ggtagctgtc aggtgccct 17520
 ttctctgca gcagactgtc ctgggtcctt gcctggcctt ccccttacac gtgagcctgc 17580
 agcttcattc acagcccctg ttagaaaga taggcacatc gataggctcc tccctgcca 17640
 40 gagtgggcgg aactgaggca ggcactaaaa gcagctgact ggcagcccta gaaacatgaa 17700
 gggtttcatt tatagttca gtcttttc ttcttcgag ccttaattta aaaaaaaaaa 17760
 45 aaaaaaaagc ctgaagtcc tgcttctgag ttttctaatt tgtgcaggta ttagtgctt 17820
 tgtaacataa tcaaaaataa ataaaaatga ttataatta gcttattaac tgtatcagta 17880
 aatggatact ttaaagagga tcatgatcc ctcaaatag aagcaatgca gtcattccct 17940
 50 cattatgctt tacttgtgat ttgttaca cccactctc ctagttaaag ttaaataa 18000
 atccagacc ttcagtgcg atgtagtagt gtctgaatca gttgtgtt tgggtgaatc 18060
 55 gtatcaaagc atgtataaa atctacaaa ttgcagggtt aactccaaat atttcacta 18120
 aggtattgtt ttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgaa gtgagggaac 18180
 ttcgattct gagaaaccac tagtttaag ggtttgaag gaagagttg aggaggagag 18240
 60

gaagagaata aattcacagt taatgagttt ccagtatttt ctgtcgcatt ttacgttgta 18300

atggaaaaga ctgggaactg aactcacatg cagtttgta aatcactttt tcctagaat 18360

5 tcaggattga tgagattaac ggggtgttaa aggtaaactg aggcacataa ttaacatgga 18420

cagaactgta gacctgagtg ttgagagtg ggaaatttca gtgagttggg aagactggaa 18480

10 gcacctgttc ttacagatgc aggtcctcat attcagtggg tttaagggtc tgaaactttt 18540

tttttttt tgagatgggg tcttgactg ttgccagac tagagtgcag tgggtgaatc 18600

accactcact gtagcttga atcctgggct gtcagcctat cctcccacat cagcctcctg 18660

15 actagctgga ctgcaggcct gggccaaaac tcttggttg aaacttctg taaccagatt 18720

ggaggaggag ggcatgttca tttctgtac gtttcttcc ccttaaacat ccagtgaat 18780

ctgaccttg accatcact tgcctaaaag aagctactgg atttaaagtc taggagaatg 18840

20 tcctagacaa gcccatagta tgttctgtg tgttccccac ccagagacct gcgttatgaa 18900

gtgttggtg tgcttctcc agccccactg ttcttctaa agtgttttat ttacatacg 18960

25 ctgtcctggc ttctgggcta tgaccttgc ctttttgcc ctttagttcc ttgcccctt 19020

acctactgca gtgcagctgc ctgtccttg gttgactaca aagaagtcac cttgaacaa 19080

cttagaaatt gtgactttg ggggaaggcag ggcagagcct tggggctgag atgggggagg 19140

30 agccagctct gccctgggag agatacaaag cgctgctg ggtgaggcag tgcacgggtg 19200

ggcttgcttc accttttg ccccgcttc aaaaccagcc agtcctccct ggctttggct 19260

35 ttaattcaca ttacaagct tgaaaaccag ttaatccat tagctcagct tctaaagctg 19320

aaaatcgcc cctaaatggg tcacctgtg tcatcaatag ctttattagc tatggaataa 19380

tatagtttg ttcttaact gtaggatcct tctttgctc ttaaatagc tcagtaagtt 19440

40 ggggtcata aatacatata gcaagcatat accagatact aaaatacaaa aacattgctg 19500

atcttgctt ttagtactaa aagcagaaaa tcgggaattt actaaattga gaagtcagtc 19560

45 attaccttc gatgggttg gactcttga aggcagtgat tgtaaacgag agtgatctt 19620

tgtgtttt caatgaact tatttctaa ttttagtaa agcacactag gaaataatgc 19680

ttcagaattc tgtttcgag tagtttctg actaaaataa aaattcacta aaaaaaacct 19740

50 ctgtgtcac catttctt ttcttaaga taactaggaa atgaatcatt aagagtttgc 19800

tccgtggcaa tggatcggga agctgacct gctctctgt gggctggagc ctgtctaag 19860

55 tcccaggatt tcaattcaca gagacaagca tcagaggctt gcttcattta tagatcctac 19920

ttctttcta caccacagcc aactcaaat ggtgacagaa tctaagacga ggctagaagt 19980

caccacggag cagttggaag ctctgcttc ggttctggg gcagtgtcc tggcgttggtg 20040

60

tcctttggcc ccacctcagt ttgtccgttt agctcctcag ctgagaatga gatgtgtatc 20100
 atataggagt ttcttgggcc actcacagcc ccaagctgga gaggccagc ctaatgtgtc 20160
 5 aggagtaggg ggtgaggcca gagggctgtg tgccaactcc tccctaagaa gcctcctggg 20220
 aaagccctcc caggcacttc ccagggtcct ctggccgcct gaggctgcag gggaggatgg 20280
 tcaggccgcc tcttggttgg cactgcttcc cggcgtgccg ccagccttcc tcatggggag 20340
 10 gggaatgatg gcatgcctgg ggggcagcag ggccccaggg ctgcctaggg ctctcactgt 20400
 gtcctcctgg ttctgagatg ccacctttgt gatccactgt agagggattt attctattat 20460
 15 gatcaatgca tagaaatttc ttcgatttgg agactgaaca ctagtgcagc gaactgaaat 20520
 tgagctttaa aagatatgga tgacgggtct gtgatagga gactttagt tggtttttat 20580
 gcagacgtcc tgccagctgt aaattccctg gaggttttgg atgtgagaac ataagactaa 20640
 20 acttatttct atttgttga ggagaaatga ttaaaacttt tcattgatgt acttctgtgg 20700
 cagacttttt ggagaattga accagcgggc atattcagta ttgaagtca tagatgagta 20760
 25 aaggaggtat gttgtagttt gcgctggcgg cgtggcctgt ggtcggcagg gcttatctgt 20820
 gaaggatgt gcacagcttc ctaaggcagt gaaaagtcct ggcagtgtta gtattgaatg 20880
 agataatcca aaaaatgtaa aaatgtttac atttttaaag ggatagtgg cgatttaaatt 20940
 30 ggtttctgct aacaaatcaa attattcatt gcagaggtaa aatattttca gaatgttaat 21000
 tttagatgtc gtagagagtg tacatcagca atgacaaggt cagcaaaaata tcttagcaaa 21060
 35 acttgattga ttgattccat gcacaggcaa gcgctgttct gggcaccgga gacggagcag 21120
 tgcgctgttg cgtccatcca cagatggcct ccagagtcac gcggttgcag ggaggccgaa 21180
 gggccaggga ggccgctggg tgggcacggc tgggcggtgc cctcacgtgg gttttgttgg 21240
 40 gctactctta ctgtgcactt ttctcagtt tggtcagtgt tccgccttgc tgcttgcccc 21300
 ccaaccctcg cctctgagg gcctcacaaa gagccaagca gaaggcaggc tgggggcttt 21360
 45 tcaggccagc ccagaggatg taatgatgat ggttggcact gtcccacggc cgccaccagt 21420
 ctacactgc ctgtgggca gtctggagt cgtgcggcac ctgtctgtc cctgctctcc 21480
 ttgaagaagg gccagtggg cacttcgcca gagccttctt gtctgactcc gtcaccaag 21540
 50 aggcattgat ggccggggccc ccggcagttt ccattctatt ctgagaaggc aaaacaaaat 21600
 tattctgtc tcttattatc taatatttgt tacagcagtt gctcacttt aggtgcattt 21660
 55 tattacagat ttacagacagg tgtggttatt agtcagctt actgtttgga cacaatgcca 21720
 aggtcaggag gacagtgttc cctgagcac cacttctgt aggcagatgg gcaggccatg 21780
 cctcgccatt aatctctct gatttagggg aggaatacca ggccaccccc tcttctccct 21840
 60

gtgcaagga acagacattt gacaaaaacg gatgcatgt tacgctgatt ttgtgtgtct 21900
 aaggcagact gcagcagggtg ttatctccgt gctcttctt tcttgagtg ttgagcatct 21960
 5 cttgatagta ggggatgccc ctgagggtgg tgaatgtggc tgcacaggtc ctgaaagcta 22020
 ttgatgttg ccgttacttc aggtagaact taaagttgac agtacattct actctgcagg 22080
 tggaaatgtg gagtgccatt ttgacaaatt ggaatgccct gtttacaata tgctttaatg 22140
 10 agttaaatct gggggatgtg gatagaattt tagtatccta gctttggcat tcttccatga 22200
 cttgggcca attatttaat aattccaagc ctgcactttt gttagaatct ctaaatttct 22260
 15 ctactcctgt tattatcctc agaacaggac tgtgagggtgc agtaggccac atggtgtagt 22320
 ggtttaggtg gacagacttg ccagtgtgt tctcatggat agcctaggac tgccttagc 22380
 tctctgcagt gacagtata gtgactggg aaggtgaagg gatccacca gacgttcttc 22440
 20 ctgatggaga gaggctggcc tgtggctctt ccttgggggtg gatgttaacc tgctaacgtg 22500
 acatatctag tctgtctac attactaagt ggtaggaaat tttaggtaac acctcagact 22560
 25 ttaaagtggc ctactgagct ggtagaaaag tgtgtagttg gtgctcagta attgttgaat 22620
 agatagaagc ttacttcaa agctcttgta gttgatcag ttggaaaaa atattttaat 22680
 gttgggtctt gttacagct ggactgggtg ctgtctgaat tgggaccatg cttgggggtga 22740
 30 ggtttttct tactttttt tttttttt gtgagacaga gtctgtctt gtcgccagg 22800
 ctggagtaca gtgtgcaat ctggccccc tgcagcctct gctcctggg ttcaagcgat 22860
 35 tctctgcct cagttttctg agtagctggg actacaagca tgtgccacca cgcttgcta 22920
 attttttct atttttagca gagatgggtt ttaccattt tagtcaggat ggtcttgatc 22980
 tctgaactt gtgatccatc cacctcagcc tcccaaagt ctgggattac aggcgtgagc 23040
 40 caccgcatct ggccacatat tttttaaat taaatgtgat acataaaatt aggctgcagg 23100
 catggcctga ttgcagggt cttcatgagc aagcgtgcac agcatttatt tgctgtcct 23160
 45 ggagtctctc gtgtgtgctt gtagcctagc cttagccct ctgtggacgg cttggaatgc 23220
 gtactccaaa tgactctttt ggcgggggtg gaagtggcaa tactttaggt gactgacagt 23280
 tgaaattaac ctacacaag agccaaactg taggctgatg cagggccact cactttgta 23340
 50 ctacccctg gcaggctctg taagagggtc tacttgcttc cactttgcca gctgttcgtt 23400
 ggccctgitt tgtctctgc tttttgcctt atttatgaaa cagaatggaa acaggcgagt 23460
 55 ttgatttgtt ataattccta ggagtcataa aatggaagca ggtgagttt atttgtata 23520
 attcctagga ttggataatt tgcctcccc tcttccatc ttaattaat cccttaaagg 23580
 60 aaaagaggac gacagcactt ttctgcagt catctgtgta ggcctcagcc ttaactcatg 23640

acataggctg gtgccactgg ccacagggct gacctcagct cttggagccc atgggggtgac 23700
 aggagatcag cacctttgag gtggcggcgt gaggcgtctt ccaggccttg ctcatggtgc 23760
 5 ttgaaaacac tgctttagag cttgttaag agagagaggc cctacttact cctgtccac 23820
 aggcatttgg gtgttgacct cctgttggc ctcttaagga gagaatactt gattattgaa 23880
 ttcgatcagc tttctgcct ccagggaccc tgttctctc tctgagact gtggcggatg 23940
 10 aaaccaggat ttagtgatg gtcaccagg agcttggga gacctgggc gcggggcccc 24000
 tgaggactca tacgtcttt tctgttcac atgttcctt cccacacctt ggcccattct 24060
 15 cagtcctcc catgctcct agcgtgaggc actcagggag gtgccatgg ggccttggg 24120
 cctgtgctgg agctggtcc cagcctcaga agtgcctta actgtccac attcattgga 24180
 aagctgctt cacacttctt ggatggaatt ctctcattt tcaatataa agtcactgag 24240
 20 atgattttt tggagaagtc ttaaaggcc agttatacat ttattgatac ttgtattga 24300
 caaagttcag ttgttagtg ttgctaagtc atactgtga agttgtga gcacagagtt 24360
 25 ttcatattat acttcagag gagaaatga actgaattc gtggccagaa atatgttga 24420
 gcgtcatcct gatgaagaa cagaacagaa aatgtgtga cattcattg taactctagt 24480
 atgtttctt tttgtccat tagactacat gaggaataa ttgacttta taactcatg 24540
 30 tccccctgc ctgaagaagc agctatgaga agagaggtag tgaacggat cgaaactgtg 24600
 gtgaaagacc ttggccgac ggctgatgt agtatgttct ttgagttct gtgtgcacg 24660
 35 tcacgtcga gtaaattaa ataccctgt atgatgatgt gtcggctaga tccacacaga 24720
 cctttctcg ttgccccgag gcagcagtc tccaagtgt cttgagaag gcctccgtg 24780
 cctggaatgc atggccccc ggcacctgc acctgctgc ttagacacct gcggtggccg 24840
 40 cacatctcg tgatgctggc gcgcactcaa gtgcgaagac catcggtga gggatttgtt 24900
 gggttttt tttttttt tgaaggggg agaattgtgt gattgttct ctaagtta 24960
 45 cctaaaatt tagaaattc acctgtcac ccaccctgc tccccacca ccacacatag 25020
 tagcatataa tgtgctcatt ttgtaaaac ttggaagtgt tccctcatca cacaccactc 25080
 ttgcagtga ggaacaagt ttttgaca tgtggagtg ggccttctg aatgcttgg 25140
 50 gcaggtgccg tgaagcctgc ccctggccg ctctattcag cagcctccc tactgtgac 25200
 tgggtcagt ggaccagcag ggctggccgt gcccagctg tgaggggcat gtgtgctctt 25260
 55 ggtgggcaag ggcaaccag tttctgcgc ctctttaa atgatacaga ttttggctt 25320
 taaactcag agtcctagga caaagccctg cccagtgcc ttagctgtg gttaagaag 25380
 aggtgaagg gttgaagct agctctgaaa agtctcagc ttgaagggt tatagggtga 25440
 60

ggacaaaact tgttcacct ctttaatttg agtttttaa cattccttt tgggcatgt 25500
 ctttaactta aagggaattt tctggtgat tgtatacgg tccctccat cagtttcaa 25560
 5 ggtagtitta tttttaccc aagggtatag tgagggttt ctttagtaa gaaataatgg 25620
 tagtgtgact gcttggttg tggatacat ttaaggcaa ccactcttc ttcaggtag 25680
 agataattgg cagcttagt acaggcttt atctccaac taggtgagta ccagactgca 25740
 10 tggcatgggc tagtggggg ctgggatggt gtctatgcaa tattaagggc taaaataga 25800
 ttctttaa ttgagttaa ggcgagaaat gccagctaaa ggaaaagact gtggttacag 25860
 15 agggaaattg gcagaaagat ttaatttagt gttatgatga attcattgct ttgcatttt 25920
 cctctcacac ttaatttgt ggggtgcaa aatgctcat gctggaaata tgaagaagac 25980
 aggtgggagg actgtggga gtaaagcaa tagaagacat tctgtgata tttaggaca 26040
 20 tgtgttgaa aaattgatct tatgtttga tgaagattca agcaaaattc tcttaaata 26100
 gtatttcta agtatttta cctgatagga aaatgtcaa caagttgca ttctaaata 26160
 25 caaactagta tttctcatt aaggattct gatagccaaa taaattcct gtgcactgtc 26220
 tcattaaaag ctacctctc attaacccac tgctagttag cattggagg ccgaagaggc 26280
 tataatccta ggattgggg gttgacatta gcagggccag tgggtaattg aacaggttg 26340
 30 ggtatccagg aatctctgg tccgcaggag tgatccagcg taggcagtgc cggagtaggt 26400
 gctgggagag cggggcctca gcctggttg ggggcaggca tttcatttg aatccctca 26460
 35 catacctagt gctgtggga gaatgattta acctcttgc ttccatct atgtacaaa 26520
 tatggaagtc ttccttaag tcagcgagg actgtctgta gttcatgaac tgcattcac 26580
 ctcttaggg gccataggct agtgggattg tctctggcc ttgtgggag acacaggcac 26640
 40 atgtgccttg gtgctatcc tcccacacg agtgttagg ctgtggcgag gggagcagt 26700
 gctgacgtgc gtttctctc gtcagcgaca tagacctgt ggtctcggg aaatgggagc 26760
 45 gtctccttt acagctgctg gagcaagccc tgcggaagca caacgtggct gagccgtgt 26820
 ccatcaaagt cctgacaag gctacggta gtgcctggct ttggccctc tgaccgggca 26880
 ggagcctgt cacatccag gtggcacag gatacgctg cgtcacgagc ttgtgtatt 26940
 50 ttacacagtt attggctaca gtttgaaga ttaatctgct tctggtatag acatgtgtt 27000
 tatgttttg ttcatagtc gtatcacca actgagaaca tgttagtga cagtctgaac 27060
 55 tttgggact tgtagccca taaactgtt ctggaatga aaatatatga ttgtgtctac 27120
 ttgtgttagg atgaatagga aaggagagtc atctgaaacc ggacactgac attcaggtgc 27180
 60 tgccattat ggagagtgtg gctcaatgat taaacctgg ttttatgat taccattgc 27240

tatgttatgt taaagaggaa caacttagct gttcctttcg tggttccaaa aaatatacat 27300
 atatgaaaag ccttttatct ttgggggaag ttgaagatg agactgttc tgggtgttac 27360
 5 ttgctaaggt ttatgtcagt tcaagattat aagcccccca gggactatga ggtacttgcc 27420
 tgtgtatga cagttcttag ctcacctgtg cgaccggcta gcatttcatt tttaaatttg 27480
 tgtgtcaact tgtgtgtgat tcacatcctt atagtgttta gcagaatgta agttaaggca 27540
 10 ggagcttctt cctgcctgtg tggatagagg ggagggggca ttcacatgtt tctcattgtc 27600
 aggtgctttt gattgaggct gggggcaagt tttaaaacat gatatatgca ctgaaaagtg 27660
 15 cacatgtacc aggtgcacct ctgggtgaga gttaacgaag tgcacatgct catgtcactg 27720
 tcatgtggac cagagcgagc aggcagcacc agaggttccc tccaggccca ggttccagaa 27780
 ggggctgttg gctcttctca ttgacagag acaagccctg gccggccact ttctcaaag 27840
 20 cttacgggcc ttattgcact tagctctccc agccactctc atcagcagat gctgttgctg 27900
 ttcacattt acaggtgagg aaactgagat gcggagaggt gaggtcatta gccaaggtg 27960
 25 ggtcagcggc atagtccagg ccgctgttgt ctgctgctcc tctgtgtgtg ccaaggggca 28020
 gcggggaggt gggtggaat cctgaccagg cgaccacctt tggagtagag gaactaaggc 28080
 gcggctgtcc tgaggccaca cagtaggttg agcagttaca gtaactgctt agtcccagtg 28140
 30 acctggttac tgtgcataat tggctactaa gtatctttc ctctgttacc tgagggccag 28200
 tgtagactgt agggagagcc tggagcctgc cactgctcat ttctggggag cactgtgcag 28260
 35 ccggccagtc atgggcacaa gagaccagg gcgagggctg agtttaaggt gaaatcttgt 28320
 ctatttgaa caacaacca aaactgtgtt acagtgttaa ctctcacct ccaggatttg 28380
 gggttctgc cgtgagttag tgtgtgcaag agtagggcag gagagtcca ggagtgattg 28440
 40 tgggaaggag tctatgagat ggaaaggaag ctgcttcta aactgtgggt gtcagggagg 28500
 catagccatt gagtgttggc ttctccaaa gcagtttctg atgagttctt tgggaaagta 28560
 45 ttctttctc tgccttcta agaacatact ggctcaggg cttaccctgc ctggtggtcg 28620
 cagtgtgtc caggtgactc tggccccact ggcatgtcct cacacgtga gtccttggtt 28680
 ggtgcccic aagtgtagac attaaagccc agaatagggt gtactgaat gcactgtccc 28740
 50 tacgtgcct atcactggca ttgaacttt tcgtagaca ctgattgttt tggtaaagg 28800
 aattcctttt ttaatcctt caaggctgaa ggaaacaaaa cattgccttt tctctggaa 28860
 55 gaattcagtt ttactggtg ggtggagggg ggggcatgag tgtggtctg acagttgctc 28920
 aggcagattt tgaatccat tcggtgacag ttctgttggt tgagaatatt tctaaaatag 28980
 cctttattt gctgaatttt ttgggggaaa aatttttta gtaaagttgt cttaaagagt 29040
 60

gaaaacccaa agtagagaaa caatatcagt ataacataca atttaaaaaa tggcttcgaa 29100
gttacattaa atgatttcaa aaattctgcc aaataaaagt ctggggccaa gcacctctct 29160
5 ccatcccagc acataggggtg ggcgtggcag agactaactc ctgttcctg ttggctccct 29220
ccccacagt ctctttgatg ctgtgtcacc tctgtgtctg atccagggt acaggggctg 29280
ggcagaatgt gggctctgct gtgaggggt ggggcctggg agtcgtcctg gggtcaggga 29340
10 ctactgatgc tgacagtgtt ctctgacccc ctttcattac taagaaaaaa caccaaact 29400
ctgtacagct ttggcagcat ttgatgcct ggctgtggag agtcctgcat gttaaagcag 29460
15 ttttaaaat gaaatcttta caggtagcaa taataaagct cacagatcag gagactgaag 29520
tgaaagtga catcagcttt aacatggaga cgggcgtccg ggcagcggag tcatcaaga 29580
attacatgaa ggtactgtgc ttggtgacct agcgcggcga gactgcagga ctggagtgt 29640
20 tgtgttggg ggcacacct gatgtttaca gctgtcagct gcacacacaa gtctttcgta 29700
acacagacta cacttacatt atttctcta caatattatt tctagagata cttgaaatt 29760
25 acatagctgt ttttaaaatt tgcttttct gagtaacct ttataaagt tgacaattat 29820
tttagagagc ttgttaaaa tgtcttct agttattaca gacttgcct ctagctcagt 29880
gtgcctcatt cgcaggttt acccagggtg aagttgataa atcatgaggt gccttaaata 29940
30 tactcactt gggagggtc agtcctgag gatgggcaga gagacttgg ttgagctgaca 30000
tgtttgggac tctgacctg tgcctgtct taaacgggtg gtcatgacct cctgttacag 30060
35 tagaggccgt gcagtcctta gcaggggcag acgcacctcc ggttggtcgt gacctcctgt 30120
tgcagtagag gctgttgcaa tcttagcag gggcaaatcc acccctgcaa tctggtccca 30180
tctgttcca tttcaaggg cctgtctct cagggtcccc ctccccctt gtcactggt 30240
40 ctgagggagc atgtccacc caagcgcaac acgaacagca gcagccagc tttccctccc 30300
tctgccatc tctgccgt ctgccttct tgccagcctc actctgtct cctgtccgg 30360
45 agggcccccac tgcctcatg gctgtgtg caagcacata aacactccag tgaacgcgt 30420
ggctcttcc tgagtctt ttgtcctgt gactcgtcat ggtaggggtg caccctgt 30480
gagtcgtaac ccaggagag ctccacagtc tcgatttca caagcccctc aggaaattaa 30540
50 ttcttagcgt ccccaacca aagttgaga cttaatgact gagagcctc agatgggcaa 30600
gaggatcgag gaaacttcc ttctgtct gtgtgattg ctatgtgaaa tctcttgaa 30660
55 agtatgtaa ttactcagta aatcttttc ttttgaatt tacagaaata ttcatgtctg 30720
cctactga tttagtatt gaaacagtc ctctgcaga gggacctgaa tgaagtttt 30780
acaggtgga ttagctata cagcctaatt ttaatggcca ttagcttct acaggtatgt 30840
60

atgctttctt gagactgttt ctgttgagac atgtgtaaga gtagactctt ccaaccagtt 30900
gacctagtggg ttccagcagc ctttgcctc cttttactgt attgtttcaa ttggttagag 30960
5 gctgatttct gattcttaca atcaaaccct ctgtattaat gcacctttct ggatgctcat 31020
ttgtactgg gtgtaactgt tgggtcaggg gtgcccgtct ggttctgtga gtccagtga 31080
catcagtcca agctcagga attctctgta ttcagaaatg tccatttcat ggtaaacaat 31140
10 aaacatttct tgggtctgt ctgtgattta tattgaaaaa aattgtctc agaataaagt 31200
tgagtaccac atatgagaaa aggatttaca agagagcttt ctgagactga tgaacatca 31260
15 ttatttgc ttaaattata tgggtcctt attttctga gtaacatga aaatctatca 31320
atagaaaacc tacgtgtttt aaaaagtatt gtaaatgct gtgatgtatt gataaactgt 31380
aattatactt ttaaacata taaatcatc tctaattgga acagtaatta ttccgtttat 31440
20 attttctga gtgaagaatt ctgtccttta caaaatcttg cctatataat ttagccgcac 31500
ggctgtattt ctccagtgtt taccattaat ttggtcttg tgattgtgt gagattaccg 31560
25 aatctgtcca tgatttgga atgttctcac tgtcatgaat gctatgatag tagaatcact 31620
gggtaactac ctgtgatgat cgcagcttcc ttggtctgtc tctgccaaga tgcttataaa 31680
gtagtgaaaa tggaattcca tgtctgtttt cttacagttc tagtcacact gtctgtctt 31740
30 cactttcccc tctgagatgt ggcccttata tatagccttt ctccatagt ttttgacat 31800
tatttgaat taaacatggg cctctgttct ttactgatat actcctgact tgcactattt 31860
35 tcatggcctt gtagtaaaa cagctactta atactttgat catgcatgtg ccatgtgcca 31920
ggcctgggtc cagggcctcc tccacccct caggggggtc ttccagtgt cctgtgacct 31980
cacaggaggc caccacagca tgagtgggat tctgtgttc actgccacat cctgtgcct 32040
40 tgtccagtgc ccagagcttg tctgcctca gcggtgtgac tgtggcagca tctgagttc 32100
ttgactaagt gaggggagga ggccaccct ggcaccggcc aggctcttg atatgtgatt 32160
45 ttgctaaaa gacaaggaat aaggaaggga ataaaggta gccagaatc ggaatcctc 32220
tctgtgtgg tggaatatg cagagaactc cggaattctt ctgaacccta aaaacattg 32280
tatgcttct agctgcagct cctctggca ctctgtgta taaatagtt caagcacct 32340
50 gcttctga gggcttctc tcatgtgcc togtccatcc cttcgagtt ggcactgtc 32400
gatagaattc tgtatggtg atggccact ctgcatggc cggcaagggg cagggcgcca 32460
55 catgtggcta ctgagtattg cagtgtggc ggtgagagca acaagctga ttttaatta 32520
attgtttta attatttaa atagacatgt gggcaatga ggtctggaca gctgagaatt 32580
atgacctca ggaggtgtg tgacagtgg ttactccg aacaagcca gtcctgctt 32640
60

ttgaagacga tatggcactg aactgagagt ggtgctcatc tgttgacaa gcaggatgga 32700
 agcttgctat aaatattgtg atataatgct aatgacctt acacagctaa aatcaatcct 32760
 5 ttcactttc cggttttatg tgatactgcc atactagtca gttaacact gacctctgtt 32820
 ggttgctgct cagcataacg aaattaggat gacgagaatc tgaaattaca tctaccatcc 32880
 aggtgactaa gttatgcaga atatagtcca acttatttgc ccatatttgg ttaatcagat 32940
 10 atctgtgttt gcaggaagtt tgcgtatgg attaccaatt tcaaaaatca aactacacta 33000
 aaattcagat gagtccgttg tgttccttt gaacactcct cgttgaagag gctgctgttc 33060
 15 aggttcctc gtggtgctgg tgagtgagcg agtgccactc actggtattg ccttgaagag 33120
 gctgctggac agcagacttc gtcgctgct atttcttta gaacatgcc tgaatccata 33180
 caaattgtgg gtgcattgct ttacagtgg catccaagaa ttgatgccg gagagctgat 33240
 20 gaaaaccttg gaatgcttct tgtagaattt ttgaactct atgggagaaa tttaattac 33300
 ttgaaaaccg gtattagaat caaagaagga ggtgcctata tcgcaaaga ggagatcatg 33360
 25 aaagccatga ccagcgggta cagaccgtcg atgctgtgca ttgaggacct cctgctgcca 33420
 ggtaagggcg cctgatctc cactgctgag agctgggcca gcctcgggga cgtgctggtg 33480
 acagggcctg tgttggggct ctgagagccc cgggcagttc atttgctctt gatgcaggtt 33540
 30 tctcttatac taaccagtta ataatacacac ttgagaaat ccttatttaa tgcttctaat 33600
 taactttgt ctttctaact gttacattc tataataaag aagaattaag gaaaatcttt 33660
 35 tcttttctg attattgaag tataacatat ccaccctaaa ccattgttt ctctgaagta 33720
 tgtaatatag aaaaaccatg gatgccataa tccctttta ttggacatg tatttctcca 33780
 cttttccct atattgatat taatgtttat tattgttacc ttgtgaaca catcccacaa 33840
 40 cgcaaacacg ttgtcactt ggcttttgac ttaacgctta cccttgacct ttctctatgt 33900
 gtgtagggtg tgtttgtcg tgaggattgc cgcattgaag agtctaaggc tgggctagag 33960
 45 gtttcccggt ttattccca ttggcgatt caggggtatt tatgtctca ttcctttgt 34020
 gacagtctt taaaatctt gccaatctga taaaacctg tgtaacgct tttaaattta 34080
 tattcttta atgattagt gggtaaaca cattgctatt tatgaattcc acaaatttg 34140
 50 attgagcgtc ttttaggtga gataccattc ttactgttgg tgataaaatc gttggcggac 34200
 gggtagacaga acagggtgtg gagagcccag ctccaggcgc gtgtccctgg gcctctcct 34260
 55 ctgtgtggct ctgtgtgctg tccgcccggt tgcgtgctgc cctcctctgc tgtgtgcaag 34320
 gcctgtgtgt gtcggggaag ccttctgtt cacacatgtc atacttttc caattgttt 34380
 ttgcatttg tatttttta ttacgtcct atacatttaa aaaaacacct cagatttaat 34440
 60

gggtgtttt gttttatggc ttctgggatg tgagctttat ttatttccta aagatcgtct 34500
 caaggaaaac acattggctg atgtgtttg ttgtgttta tagatggcat gatttgtgca 34560
 5 ggctcttgag tggtttctt ggtagcacgg tatggcagtg tatcatccat tttgtccgt 34620
 tggatgagtc acattggaga cattggcatt gtctcaagt gtctgctgaa atgtactcaa 34680
 aaaacaaaga cccacataat cgttgagtta taatataaat ctagaaaaga taaaactcca 34740
 10 gtacttagaa catatatcct ttaaagaaa tccacactta acctgattgt gaagaatgag 34800
 ttgtttag attaaaatta gaaacagtgc tttcttatg aaaattaagc ttctcctgac 34860
 15 tggcttcctt ggtgactgct gtgacagatt ccttgattt gctgtcccag tttccacac 34920
 gtgagaattc acattccatt ctaaaggatt tacttctgt aggttcatt agcgttgact 34980
 gagtgtgat gcactgggg tgagctgcc ttctacctgc cctgtgggg cactgtgagg 35040
 20 cctcctgatt gtcagatcag cgatcacagt gggtcgggctg tgctggctg cacaatggta 35100
 gtcttggtt tctcatgtt tctgccacct ggagaggtgg cttttgtgg gctgtcactc 35160
 25 cgtctgtgaa tggcagccgc ctccgtgagg tgggccatga gcacaggggc actgatgatg 35220
 cagaccagtc ctctcggcac tcacagactg tgccctgtgc atggtgattg acagggcctt 35280
 tgccagtgcc aagtccacc cgtgccatt gtgttcgctt gtctgggctt tgctgtagg 35340
 30 gtctggaaga gttcagtggt tgagggcctg ctcagagtc actgtatga gaagatcaa 35400
 aacatgtgga cgatggtgtg catgtgggga gggctgaca tagcctttt gctgcaggga 35460
 35 atgacgttg ccggagctcc tatggcgcca tgcaggtgaa gcaggtctc gattatgcct 35520
 acatagtct cagccatgct gtgtaccgc tggccaggtc ctatcaaac agagacgccg 35580
 aaaggtaatg ggtgtgtgt ctgcgtctg gtcagcgtg cctgtgggat ggtacttacc 35640
 40 ccttctgt gtcattacc tccatgaaat ttatgaagg atgttctgcc gtatttcagt 35700
 agaatctaga tatgttggtg aaggaaggcc tttaggaat atgggatggc tgtgtgggat 35760
 45 tcaccatgg ttgagagtg aaaattctt tctggagat ttgacattt ctcagggtc 35820
 tttgtttg gggaggtgat ttctggctt taaaattcag tccctacat cttctctat 35880
 gtacactct cctgttct acatttggg gcattttac agtccaaaa ttagtcaga 35940
 50 agtatttact tctacccag atcattctgt gtagtggaagggttggtat ttgaagggtt 36000
 gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggc gtcaagagt gaattcgaaa 36060
 55 cagttgata gatctgtct gtggtggatg atggaataaa caggttctga ggctggctc 36120
 agcagccgct gcaggtgctg gtggtgctg agctctgtgt gttctgagc cgctgtctgc 36180
 tcggtgttt caggcggagc tctgggccc atgtagggca ctgtctcg taccgtctcc 36240
 60

attctcgtcc gtgcagtggg aagtgaatg tcagcactgt atgatcatcg tgggtgggaa 36300

ggccccgctc cctacttgg agctgcattt cacagtggc ttctgtaggt agatgtactg 36360

5 cgatcccagg gtatgctga gctgaatcat taaaagtcag agatattgt caacgtattt 36420

tagctccttt cctactgtcc ttcacctagc gagatgatct gttaggggta taaggtagct 36480

gttcgagagg ggttctcagc tccctgacac ctgtgtact ctgttgatct ccaacaatgt 36540

10 cctttgcag tactttagga agaatacatca aagtaactca ggaggtgatt gactaccgga 36600

ggtggatcaa agagaagtgg ggcagcaaag cccaccgct gccaggcatg ggtgagagat 36660

15 taattcattt gtgttcatcc taacctagg ctggcatgtt catgcagaag tgtctctatt 36720

cctttgttgt aaatttgtca aattaagaaa atagctagtt ttctgatga gcattaatta 36780

agaagacaat aagatctaga gcagcactgt ccagtagaag caatataatg catgccacac 36840

20 atagaatttc aaagtttcta ggctgtgtca aatgtgaaaa gaaacagggtg aaataatttt 36900

gatagatttt attccactca agtcaaaaata ttaacatttc aacatgtaac caacataaaa 36960

25 ataattaaga tatttatag ctgtttcttg tactgtctga aatccggtgt gtatttattc 37020

gtacttatag tacatcctaa ttaggatgct aaattttcgt aaaaaatact tgatctatat 37080

ttagatttta gaaagttcac agttgaagat gatttgata cccaagttat taaaacatg 37140

30 ttaatgttt tccaacaact aattgaatgt aattttaaa attaaattag gcaaaaccta 37200

atgttgggtt tgttagtcac attagcagcg tcccggctc agcagagccc gtgactgatg 37260

35 ctgccggggc ggctccacgc cgcagttctc aggagtatt aaccaaggct tttccctcc 37320

acagacagca ggaatcaagat caaagagcga atagccacat gcaatgggga gcagacgcag 37380

aaccgagagc ccgagtctcc ctatggccag cgcttgactt tgcgctgtc cagccccag 37440

40 ctctgtctt caggctctc ggctcttct gtgtcttcac ttctgggag tgacgttgta 37500

agtgccctcc cctctccgt gtgtctgtg gacagttgt gtctctgga aatgtccata 37560

45 gccgcgagct taaaatctcc ccttgggtt tgcacaggtt ttgttcctt gtatgtgtgt 37620

ggaggtgggt ggggggcagc cccgtgatgt gggcaccagg ctctcttcc cctgccgtga 37680

accttcagaa cctgtctgtg cgactcatgc ggctgtcgag ggcagtaac ctctaaatgg 37740

50 ttgaactaca gtggacttc ttgagtagtt ttaaaaaatt tattgaaga ttaaaaaaaa 37800

aattaaatcc aagtatctct tctgtatttc cttaacatt cttttcagt tgtgatgaaa 37860

55 ttactgaag gaagcctggg taggtttggg ctgcctgttc agaagtaga cttaattga 37920

ataaccttc atagccagcc tggatgcagg cgtttcttt catagcttta aggaagtagt 37980

agtgcacctt tgtgttacag ctgtccttt tgtttttgt accgggttca aggattcaga 38040

60

cacaccgccc tgcacaacgc ccagtgttta ccagttcagt ctgcaagcgc cagctcctct 38100
 catggccggc ttaccaccgc ccttgccaat gcccagtggc aaacctcagc ccaccacttc 38160
 5 cagaacactg atcatgacaa ccaacaatca ggtacgtggc cctctggcac ccttcccgt 38220
 ggtggccctt gggaacagca tccgagctgt gatatgcact agaggagatt gatggtcctt 38280
 tgaattagaa gagtaacttt ttgagtattt ggccattggt gtgtgttctt aggaaatcct 38340
 10 ctctttttg tgggtgtgag gtcccccatt tatagtattc gcagcgagga cactgtggtt 38400
 cttgagtgtc gccgtggcct ttacggggg ccaggttgac tgccttctg caagtttctt 38460
 15 cactgcccc gcattgagact gctgtcgagg gtcatttga gagagcgact cagtcacgac 38520
 ccacttagct gggcgccaag ccgtgccaga cactgttccc tacttctct cagaattcct 38580
 atgaaagttt taatgtgaac ttattagact ttttcatgt ttgaaattag gcataatttc 38640
 20 taaggctttt tctgttgaa tatactgttt taaaattta gataaaatta gaaatctaaa 38700
 ggataatttt ataaatacta aattttgtat ctactgcga ttatacatca ctgaatatg 38760
 25 tgtgggtata aaaccaaca tgtaattga cttaaaacca tttctgaaa tgtggggtat 38820
 aatttgagca taaagctatg taggtacatg caaaagtgtt ttgactcatt tcttgagtt 38880
 ttgcactctg ctctggggaa gacatttca caggatccac cgtgattctg gcggagcttc 38940
 30 tgggatgctg gctctgtaat gaccacaga gctgatgagc agagccatgg ccagccgga 39000
 caccgtaacg tgtctaattg cagcataagt gtaaaattca ggggcaatta ttacactct 39060
 35 taaaatgaat tataccacag ataaacttg tcgcctttt atggatcatc cagtggccct 39120
 gacgtcctgg ccattgttca caaagggttt tgtttaacc accacaagc ctggggccc 39180
 ttgagagccc agtgcggctg ctgagctaca gagccacact ctgcggctgc ttgtgtggtt 39240
 40 cgagtgtgaa gtccaggagc gctgagggtt tataggtttt tatctaagaa gactcttggc 39300
 cacagtcaat ctccagaggt tgtggggta aatgcacggg atgccaagat gcaaccaggt 39360
 45 cagtattgca agtctgagaa aaggggttct cgttagcgca ctctgctgc tgacagtaac 39420
 ggggtgatgt gacatagaag cagcctggga cctggacagc aggcaaggaa ggaactgcca 39480
 gccgtcccac ggcctctcag gccaccagtt gggccagcct tggcgtgta cccctgagtt 39540
 50 cagcgtgtga gtagggggtt caccacgggg gtgacgggtt ttcttctgat gactctaatt 39600
 tcttgatcgt ttgatctca atgagttca aactttatga ctggattac tgggcatact 39660
 55 ttatatgcca gttgtgttt tagaatacga agtatttcca attcaaagca caatattgtt 39720
 aggtaatagt aaaacagact gctctatgga gccacatgc aactgtgcca ttatcagct 39780
 gccctttggt ggtgctgagc ttagaagccg gatggttttc ctctgattgc ttggtaccc 39840
 60

atggccgtct ctcatttgt tcctagacca ggttactat acctccaccg accctagggg 39900
 ttgctcctgt tcctgcaga caagctgggtg tagaaggaac tgcgtcttg aaagccgtcc 39960
 5 accacatgtc tccccggcc attccctcag cgtccccaa cccgctctcg agccctcatc 40020
 tgtatcataa ggtatagctc tgcctgggtg cattcaccta cctgttcaag ctgccatgtg 40080
 agaggcgggtg ctaaatgtt tctctccag agagaattcc agagagatca ttgaaaacg 40140
 10 gaatttgctt tgtgtcatt cagcctgtt gctgtctt ccaaacaaa cttaaaaag 40200
 ttaaattatt ttaagatgia atatagtt taattgggtg ccacaaacat ctcttaattc 40260
 15 ctctgtgaa ctgattagca taaaactgaa gttgaaata aggctcaaaa tgaagacttt 40320
 tccatttac ataattcatt tatatgtaa ataccttgggt ttcaagaag caaatgataa 40380
 aaccaagagc agatctgcc atgatgtccc gtgtatgtg ctgtcattcc cacgttgctt 40440
 20 gatccccgcc tggggcagga gcaagcgtca gggctggcag agctgtgtgc tgggcctcag 40500
 cagggccctg gcatgcgtgc ccttgggt ccttcaagt ccagctgtgt gcatggagga 40560
 25 aacaggtcac gtaagtctc tatattctg aagtacctga atgattggga gagccatggc 40620
 gaggatctc caggtcagcc cccgtcgtgt gtgatgttc ttgggtctg cggatgctcg 40680
 gtgtttcat cgggtgcac accttttat tccgtcctc cttgtctgt ctaatcctat 40740
 30 ttgccagta agtttttat tctgaggct ttgtggccc tgtgtgtat gatgattgtt 40800
 tttaggagt aagtaataga acatttcctc ttggatttat ccatccccga tagacacatt 40860
 35 cagggtgaaa gaacaactc gcacaccggc ctctctttg catttggct ttgtttccc 40920
 agtctctcc tgcgtttt ctgtctga gacttctg aagccggcgt gtgtccctc 40980
 tcagtctgt tggccgcgac ttgcagtc agggaatgt cttgggtgt agccaagca 41040
 40 caggctgtg catgctggga tcgacaggct gctgaggcg agagcgccag gtctggcac 41100
 gtgtgactg cttggttct tctagaagg cacagctggg ggaagaacat gacagggacc 41160
 45 ttctacttc tgtttttg gagacagaat ctactccat caccaggct ggagtgcagt 41220
 ggtgtgatct cagctcactg caacctccg ctcccgggt caagcaattc ttgtgcctca 41280
 gctcttgag tagctggaat tacagggtg tgcaccaca ccagccaat tttgtattt 41340
 50 ttagtagaga cggggtttca ccatgttgt caggctgtc tcaagctcct gacctcaagt 41400
 gacatgcctg cctgggctc ccaaagtgt ggaattacag gtgaagcca ttggcacctg 41460
 55 gctagggacc ttctatttc tatggataag tggaacaagt tagaagtga gttctgtga 41520
 atttgtgtg ttgatcctg gtacatggt ctgcctta gtcattcacg gaatgggaag 41580
 aatgctttc tctcagatgg aggagtggg aagtcccaga gggcagggt ccatccctgc 41640
 60

tctctatgta acatcacgtc ggtgcttagt gtggctactg cccgaggacg tgggcattgt 41700
 gcctgtctgc tggctccaac actgtctgtc ctctctttct ccagcagcac aacggcatga 41760
 5 aactgtccat gaagggctct cacggccaca cccaaggcgg cggctacagc tctgtgggta 41820
 gcggagggtg gcggccccct gtgggcaaca ggggacacca ccagtataac cgcaccggct 41880
 ggaggaggaa aaaacacaca cacacacggg acagtctgcc cgtgagcctc agcagataat 41940
 10 ggctcctggc tgcgtcagcc tccccaccc ctctgcagac tgccccgcgg cctcggccac 42000
 cggcagggga accgagacca gcaccccgca cgtcagccgg gctcgcggca cgcccgccgc 42060
 15 tgatcactct gcatgtttct tcgtgtggg gtgcgctcca tctcaagaa cagctcgttg 42120
 tgctcatctg tgaagcctta ttaaacgtgg acgttgttt ctgccttccc aggattctc 42180
 cttcagtct gaggcaggtc gggctcagga actgcaggga cgtgaacatg cgcttgcggt 42240
 20 ttgaggtagc cgtgtctgt ccttcgcgg ttgctatct catttctgt tcgtcaaagc 42300
 agcagaggag atcaaacccc gttcgtgtgt ctttctcca cggataagct tgggaggta 42360
 25 ttgtttact gccctcacat ttgtttgaa attcagaac tgttttcta tgtaaatatt 42420
 gaaaacttat gatttgtca ataactcaga ttttttat ttaattcct atttcacat 42480
 aagttatatt taagggagga ggggaatttt ttaaacaag cttaggtcct tccccagct 42540
 30 gcattttcta agttgggtca tcgtgtcggc tggttgtctg acgagcatcg ttacaaacac 42600
 catgatgagg ggtttgggt tttatttga tgtctttct ttggtcgga agtgagtga 42660
 35 ggagccaggc cgccctgaag gtttccaaa gggcttggt ccagagccac ctggcagact 42720
 gcccgtaggc ctgtgtcgg gcccaggcc gttgtcctgc tctgaccaca gagtttaat 42780
 gtttggtt tcaattctt taaactggac aacaaatcca gcattcaag tgccagaagt 42840
 40 ataactttc aaggagagaa gggttgtcac attataaat cttaggaaa atgtgaactg 42900
 gaaaacgctt cggtcagtt tagtgacata gcctgtgatg atgggtctgg tgactattat 42960
 45 tgcggaccgt ggtaccagt ttaggaatg tggagaaagg aattctgtg attccgtga 43020
 ggaatctga gcgtatcat tcgtctgtt aagagcaaat ctaggagaag tgcttcagct 43080
 gccagtgcg ccgtggggag tgtttaacg gatcgtgtc caggagagca cagcccagcg 43140
 50 ttggggccgg gaccgtggc gccgcagtc ggaagcatac aggtatacta tgcaagtga 43200
 ttctgccaca acaaccactg tcttgttac ctttttga acaagaatat atccatcctg 43260
 55 cctaaccctg agttttgga gcaccacagt tgcctggga gttggtgca tctttaggc 43320
 catctgact cctgtttta aaacgggggt ctggtctgc taaacactac aggtagggtg 43380
 gtcttgaag tccactagt gagaatgca agacaagata cttattacca tgacatctga 43440
 60

tgcatgtgca gcagtgggga gttctagatt gatctctgaa tgtgatcgac gccagcaag 43500
 gacaagcttt aaaatgtctg cggctctgcc tttgaagca ggactggctc actctgtcat 43560
 5 tgggagctgt cagctgcgac tgcaggttct ctaggaggca ttccagaata gagtagcaca 43620
 ctgtgtctgc agttctcgat gaccgaaagt tatcaaaaat attaaaata tttaaattgt 43680
 gaacctattg ataaagaata ttataaaaa ctgatctgta ggctgtact aatctctacg 43740
 10 cattagcaat attgactgta aaccacatt aaggaaacca ctacgggtct gccagtgctg 43800
 gtcccgtagg gtgtgcattt taaaactcga tcatagaca caggtacat gtccatttc 43860
 15 cgtcatgggt aagcaaatga attggcctgg ctaccactgt ggtcgcgtgc tacaggtttg 43920
 acaaaaagat atcatgttgc gattttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt 43980
 gacatatttt tatgtaaagt tttctattc ttgatattt aataaacttt ggaaaccagt 44040
 20 tt 44042
 <210> 3
 <211> 86750
 25 <212> ДНК
 <213> macaca fascicularis
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (23430)..(24809)
 <223> п являє собою а, с, г або т
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (70678)..(70758)
 <223> п являє собою а, с, г або т
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (71318)..(71417)
 <223> п являє собою а, с, г або т
 <400> 3
 45 gccggcgcg cctcgcccc ggccccggcc ccggccccgg ccggcatgta ccgctccggg 60
 gagcgctctg tgggcagcca cgcgtctccc gcggagcagc gggacttct gccctagag 120
 acgaccaaca acaacaaca ccaccaccag cccggggcct gggcccgccg gccgggctcc 180
 50 tcggcgctct cgtccccctc ggctctctc tcccgccacc ctccggccgc cgtgcccgcc 240
 gccgatcccc ccgactcggc ctacggcagc agcaacaaga ggaagcgcg caacaaggcc 300
 agcacgtatg gactcaacta cagcctgtc cagcccagcg gagggcgggc cgcggggggc 360
 55 gcccgagcag acggcgggcg ggtcgtgtac agcgttacc cgtggaaac gaggaactac 420
 aaccaggag tcgtgggggt agtctgtgcc ctgcggccc atggcctggc cggtcgaaa 480
 60 gcgcagccga gcacagccc acagtggggg gttgtgagg tctgggagcg gccacccca 540

cggcctgcct ttgcttctgg tgcacggggg tgctgctggc catccccacc cccctagtcg 600
 tccacacctt tccccagcct ccttaaccgt cccaccctc cgctctctg tcttccctta 660
 5 gtcgtccaca ccttctctcc ctccctctta accgtccaca ccttccccag gtccccctt 720
 tatccattca ctctctctcc atccccctta gtcaaacaca tctaccctg accaccacc 780
 10 cgctccagc cctccacacc ttttccccg tcatcacaac tcaagatgag accgcttaac 840
 acgggcatat cattcattcc ctgagaacat tgggtgtgta gtgtttttg atggtgcagg 900
 acccgagggt gcttctctg ccaagaatag aaacatccag aatgctctc cccctcccc 960
 15 agtcccagac agcaatcatg tcagccctgt aaggcattgc ctgctcttga cctttggcc 1020
 aatctttta tttttaaaa attcgcatat cacagatgcc ctgtctgtgg agagggtggc 1080
 20 gtgggatggg tgaccgctaa gtttaggctg gcgaagggtg tgagctctc tgaggccctg 1140
 atagaacttt ccaggagttc atggtccgag gctccagctt ctactgtaa agttgtcatc 1200
 ctggcagagg cagccaatgc tttcattct agggggtaga gatttatgct aatgagtga 1260
 25 tattgcacca ctagtactg ttaaagttc agctgttaga aaatggaatc ttacgtgacc 1320
 cctagtgaat tatgtacata agcaggggaat gttccagct agatcacctc tcagaagagt 1380
 30 cctgtgttg gaatagggtta ctgagtctta ttgttttg aaacaaagc tttgtgtc 1440
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt tgagtatgga 1500
 gaacgggctt tcaaattgct tttcatttt caggttctgt ttactactga gggctttggc 1560
 35 atgcaaatga aattaccaat tagtaatctc atgtgaacct tttctggat ttattcattc 1620
 agatctgtcc tgctttggct gagagagaga gttctgtgta ccttttgaa ggtctggata 1680
 40 aaatgagtgt gtgggttcca tctgcttcca gtgggctggt gtctgtctta tgctactatt 1740
 acaactccta ccttttggtg aaaatgcagt caagcgtttt aggactggtg ctgtggtaca 1800
 tgtcaaacct gccctcacat tcagaaagg gaaccctttt aggggtgagt cctctgttgc 1860
 45 taagttcaa gggcgctctc catggtcatc acgttttatt aaaggcttgt ggttccatcc 1920
 tgttagcatt tccaagtcta agcgtaaacc tgtggttag tgacaagcaa attgatgtg 1980
 50 agggtttctg gtagtttcat ttacaggag taagctccag ttaagtaatc actgtcaacg 2040
 aaaacctga agttccttaa ttgcatttta tgaagcctc ctgcatgtg tctagcaaaa 2100
 gatataagtc caagatgctt atttttttt gataaattag aaattgtcct ttctctgct 2160
 55 tgctatttaa tgcagaagat actctaaaag gtcatattt gtacctagta gaagcaagat 2220
 gttctgttc ctaattcaaa tatattgcc tcaaagggt taggagagga atttcattt 2280
 60 cccagaggga ttactgtttt aaaactgatt gtaaacctct taaaaactg ctatcactt 2340

caccagtttt tccattcttt tgctctctcc cttagaggat gtcagcagtt aatttttaa 2400

5 aaaaaaaatt gaaaaaagaa ttcaattct gagtctctct agttcaaaa aatacgtaa 2460

acaattccca ggagtgtaa gagtgcggg gtgcttagaa attcttgctt tgattcatgt 2520

atcctgattt cttttttt tttttttt tgagatgaag ttcaactctt gtgcccagg 2580

10 gtggagtgca gtagcacaat ctgagctcgc cacaacctct gcctcccagg ttcaagcgat 2640

tctgtacct cagcctctg agtagctggg attacagggtg cttgccacca tgcttgcta 2700

ctttttatt ttagtagag acgggggttc tccatgttg tcaggctggt ctgaactcc 2760

15 cgatctcagg tgaictgccc gccttggcct cccagagtac tgggattata ggcatgagcc 2820

accgtgcccg gcctcattat cctgattct tttttttt tttttttt tttttttt 2880

20 ttttgagac tgggtctcac tctgtgcct aggtctggagt ggagtgatgt gatcatagct 2940

catggtatcc tctaactctt aggtcaagt gatcctctg cctcagcttc ctggagtacg 3000

tgggactaca ggcacatgc accacacctg cctaatttt ttattttac ttttgtaga 3060

25 gatggggcct ccattgttg cccgggctgg tcttcaactg gcctcaagca ctctctctgc 3120

cttggcctca cagagtactg ggattatagg catgagccac cattcttgcc agtgtcctta 3180

30 tttctaagg aagttttct gttttgata caggtatttc aaaatactg aattcagagt 3240

gcacctgat gtttctgt tctgagattt aatatactaa aactattacc attgtgtct 3300

gaattctaa gatgtgactg atagttagct aataggtaa cacgttgtgt tggttcttg 3360

35 cctctgaact gatagtcag ataggagag gacaccagaa agcatgtgaa aaatggacta 3420

gaactatgga acagctatat agtctctcac agctgtctt tgtgtctct gctcaacca 3480

40 aactggtga ctatttaga attctgacct ctgcattgc ctaagtcctt gatgttttg 3540

gttctctc tgaactctca aaggtaacta ctcatgctc ttggtatagc ccacttatgt 3600

ttaacttcc tttattatg tcttccctct tacacatgac atggacattt ctttaatat 3660

45 gtagagtaag atattggatt tcacttaaag tcttcaaat aaaactctg ggctcccat 3720

ctcagacttc ttcatgtatt tacagaccag ggatttgc tgcttttaa aaaaattta 3780

50 tatttttat tatttttaa ttttaattt atttatgga gacagggctc cgctctctg 3840

cccaggctgg agtgcagtg tgatcttg actcactgca accttgctt gggctcaacc 3900

catccacatg ccttggcctc ccagagtgtt gggattacag gtgtgagcca ctgtgcctgg 3960

55 cctaaattta tttttaat tttttgag acagggctt gctctgtcac tcaggctgga 4020

gtgcagtggc atgatcatgg gtctcagcag ccttggcctc ccaagctgaa gtgatctcc 4080

60 cacctcagcc tctgagtag ttgggattac aggtgagtac caccacgcct ggctcattt 4140

ggtattttt gtaaagatgg ggtcttgcca tgttgcccat gcaggtctcc aactcctggc 4200
 ccaagtgatc ctccacctc accctcgcaa aatgttgga ttacaggtgt gagccactgt 4260
 5 gcctggcctt atgtattat ttaattatga atgaatgaat gagagggagt cttgctctct 4320
 cgcccaggct ggagtgcgtt ggcacaaatc tggctcactg caacctctgc ctcccaggtt 4380
 10 caagcagttc tctgcctca gcctcccgag taactgggat tataggcgcc tgccaccatg 4440
 ccagctaata tttgtattt ttagtgagga tggggtctca ctatgttggc cacactggtt 4500
 ttgaacttct gacctgcca cctcggcttc ttaaagtgc aggattacag gcatgagcca 4560
 15 ccgcgcctgg cctggccttt tatgttttaa gttgcttcca ctgattctct ttctgggct 4620
 ttgctgccct ccagaactgg ctatggtgta ggatgctgc cacctgctgc tgctgtcca 4680
 20 tgaanaacgag ccataaacc tttatttgg aaagacttag ttgtgatcg ctatggagaa 4740
 agaggggatg gcaagaagta gcaactacag agaattgca gaactggtc ttgagccctg 4800
 ggtccagaaa cttctgttg aaggtgctg gtgttgtcc aagctcatga ggataggtt 4860
 25 ctgttgctg tactgccaga tcttagatg ctttttaag gcttgatga cttgtcaaa 4920
 acaacgtttt ggagtacaaa ttggcttg ggacatcaag acctgttg gaaactggg 4980
 30 ttaagatat aattcttaa actaggatgg tgggaatgg gatgtgaagg gagaatgaat 5040
 gtgagaggca ttacaggga aggatggaga ggattcagat tccttaagt gatttaataa 5100
 tcacactgta gcttgaact tcagtactg gggaaatgt tgtggtgtt ttgaaataa 5160
 35 gggccagaag gactattgt ttgggaaga agatagtagg gggatatata ggtagaccg 5220
 ctagtgggt gctgagatt ggagggcaga gatgtagtc tctcactgc ttagggcag 5280
 40 tatcgtctg tatgtccat cctctagtc ctttttca ccatattga gtaagccga 5340
 gatgttcat ctttttca gtactgcat aaggcttct tctgtgtt tcttgttc 5400
 tgtgtttt tttttttt aagatggagt ttgctttg tgcccagggt tggagtcaa 5460
 45 tggcgcgat ttggctacc gcaacctct cctcccggt tcaagcatt ccctgcctc 5520
 agcctccac gtagctgga ttacgggcat gcgccaccat gccgactaa tttgtatct 5580
 50 ttgtagaga tgggtttct cctgttgtt caggctggtc taaaactct gacatcaggt 5640
 gatctaccg cctcggccgc ccaaagtgt gggattacag gcatgagcca ccacgccgg 5700
 cctatctct cttattctg cacagtatta tcagtagat tgggttact gctgggtcc 5760
 55 aaagcaatca gacatagaa agtagattga atatgaaata attagaggc cttgttcaa 5820
 gtgattgtg cttgtttaa ttctgtgca ttgtaaata tagccacag taattctag 5880
 60 tgaactggaa ccttcagggt attgcattt actgattgg gtactgaaat gtgctttaa 5940

gaagacatta ggtttctat agttagatt gtacactaac aatataattc atatttaaga 6000

atgtctcaaa atttagtatg ctgtgttcag ctacttaac ttatttggt ttttgttt 6060

5 gtttgttt tttcttgag atggagtctt gctgtgccac ccaggctgga gtgcagtggc 6120

atgatcttg ctactgcaa cttaacact cctgggttca agtgatttc ctgcctcagc 6180

10 ctctgagta gctgggatta caggcaccgc ccaccacacc agctaattt tgtatttta 6240

gtagagatgg agtttgcca cgttgccag gctggtctcg gactcctgag tcaaatgatc 6300

tgccgcctt ggctccac agggctagga ttacagacat gagccactgc gcccgccac 6360

15 taacttaact ttattccac aattccatc ttatccaa aatctgtgat cagtgaacac 6420

tgtaccatt aaccattgac attcagtgt ttgactttt ttttcttt tcccccttg 6480

20 tcttttgga ctctttta acactcataa agtttaact attgaaaagc acaaagaaac 6540

agttagtgac ttttgaat ttgttacc agtgttaca taaaaggct actacattac 6600

aggaaagata gtagagaaa gggatactag aaaattctaa gtcagggacg ggggtgtgta 6660

25 ttgaaaaat tctgatcctg gcatgccaga tggccttaca tctcaactc ttctgtgaaa 6720

ttctgcca ccaatcatag tgttgaagt acagaagggt ccatgggaac agaatttaag 6780

30 ggctccctg gtgatactga actgatcaga tggttctac ttgttctag ataacctgca 6840

tactgaatat cacaggaagg gtatagacat catggctatg gttagatatt ctgcacctg 6900

ctgaagctga gaaaattaaa gtcattttt ttctgtgga aagtagaaaa tcaagcttt 6960

35 atatgattc acacagctt ctattctc ttctgtgac tctgttaaga gtaacattta 7020

gtgttgaaa ctattcagg atcacacca caactaga gactgtatta atcactcaca 7080

40 cacacatagg tatagagtaa tctgaagg gctgtaggcc agagataatg ctttttgaa 7140

gaattagaga ctagtacca gcacctgga ttgtgttt cctacagacc tgactggaca 7200

gcttagatc tctgaggaa ttacaggat ggccagtaga atgttcttc taccagag 7260

45 tattggtag ggactcagct gctatggaat gccaaaagg cttaagttt cttcactat 7320

tctaagatt acatgtaatt gtttttgt aagagattat atatattcaa atgaggatg 7380

50 gcttgagct agactttcc ttaattgga accacacagc agatgataca ttattcca 7440

tctgataagt tacttgatga tgaaaagac atttgagta aagattttg ggaaaaaagc 7500

tgaatgtga gccatttat ttgttactg gtccctatt cacttagaca atttaagtc 7560

55 tgaaaacaat ctatcatat gcacaagaga ttcatgtag tatttgtaa ttaagttgag 7620

gaattctagc tcaagtcatg cttttgtg aaataggtgt atatattag tgcaaaaacc 7680

60 tgtgtttca aaaaaatta atgtaataaa agttcaaca aaatggaagc cttataacc 7740

atgtttcaaa tgctatacta aacctttcc attgttatt atattaacct cctcatacat 7800
 agccctacta tttttttt ttttacttt ctatttgaa ataattgtag atttatggga 7860
 5 agttgtgaaa aatagtagag agcccatgtt cccttcacca agtttcacct ggtgggtgata 7920
 gctcacataa ctatagtta atgtcaagaa ccaggaaatt gtcattgtta caatccataa 7980
 10 ggcttttta gatttcacca gtttcacatg tattgtgtg tatgtgtgta tataatagta 8040
 tgcaatttta tcatgtgtag atctgggtag ccactctaac agtctatagt tctatataca 8100
 gaactactcc atcacctcag ggctcccat gctaccgctt thtagccgca tgcacccttc 8160
 15 caacaaccac taatctgttc tgcatctctg taattttgcc atttgagaa tgttatataa 8220
 atggaatcat acagaatgta actttggctt tttctttta ccataattcc tttgagagcc 8280
 20 atccaaattg ctgcatgcat cagtagtica tttctttta ctattgagta gtagtcata 8340
 gtagggctga accacacaat ttgttaacc atttactgt tgaaggacat accagaaggg 8400
 tggttccag tttttgact attacagata aagctgctat aaacattcat gtatataaat 8460
 25 attttatat gaattaaagt ttcatattg gggaataaaa tgcccaatg ttggatcat 8520
 ctggtaaag catgtttgtt ttttagagaa actgctgaac tattatttt ctagaatgac 8580
 30 tatatctct tgtattccta tcaacaacgt atgagatata cagtttctct gcatccttgc 8640
 tagcatttag tgtaccatt ttttatttg agcggttcta atatgtgtag taatagcctg 8700
 tttgcgta tattaatcaa taaaaatagc ctcatctaatt ttaactttt taattttaaa 8760
 35 atatcttggg ggtattgaac ttctcagtg agaaatatct aaaattgtga ctgaaaggc 8820
 ttaatttc aagttttct ttggtttac tcttagcagt aacattttaa ttttttgt 8880
 40 cttgaagta atttcagtg ttcttttac atgttgctt ttctagaaa ctagtatta 8940
 gcatgaagta gatcttagt ctggtttct aaaaacataa aaaagtaaaa ctgcgggatt 9000
 tattcaaaa ttgagagtct tgcctttca tatgaggata tttatagtc tgttggttg 9060
 45 gctatattt agggagtaaa cctgtggcta gtggtttgtt ggtgatggtg gtggtaaagt 9120
 ttcttacag aattttatt ttttttta tttttatt tttattatt tttttttt 9180
 50 gagacggagt ctgcctctgt caccaggct ggagtgcagt ggccggatct cagctactg 9240
 caagctccgc ctccgggtt catgccattc tctgcctca gcctccgag tagctgggac 9300
 tacaggcgcc tgccacctcg cccggctaag ttttgtatt ttagtagag acggggtttc 9360
 55 actgtgttac ccaggatggt ctgactcctc tgacctcgtg atccgcccgt ctacgcctcc 9420
 caaagtgtg ggattacagg cttagccac cgcgcccgcc caagaatttt tatacctgaa 9480
 60 tgaaccttt agactctata gaatagatac ttgattcaa atctatccta gaataaattg 9540

tttcatctaa acagctttgt gacctgagaa ttgggactta gtgccttagt tttcccttac 9600

5 tggccctttg tagtcactgt ttgatttag tcaaagtaac ctaactctta gcactgtcag 9660

gtattgtaca ttctgccaa agcaagaata ataatacata ggattgtgtt ttaattctat 9720

aattagggtga cttagctaatt ttccaggaac ttggacttaa tacagtacta gtgataaggc 9780

10 ttgaaatfff agtgcctttg ttcttgaag ttattcacc tttagtttcg tgtttgtttg 9840

gggtgtttat accactgtcc ctaaataatag ctgaaataac ggaggaaaac ccctgtaatg 9900

15 tcactagcag gatataatff ctgttaatag ttgatgtaa atatttttg actttttaat 9960

tttttataf atatatataf ttctttcat caatatggac tcttactgtg agcataatff 10020

taatgtctff aaagagttgg gttttgttta ttgtttatf ttattttata gaaatgggat 10080

20 ctactgggt gcggtggctc acgctgttaa tccagttact ttgggaggcc aaggcaggcg 10140

catcacctca ggtcagtgag gttggtcacc agcctgacca acatggagaa acccgtctc 10200

tacaaaaaac acaaaattag ctggacgtgg tgacatgcgc ctgtaattcc agctacttg 10260

25 gagcctgagg caggagaatc actgaaccc aggaggtgga ggtgcggtg agtcaagatt 10320

gcaccattgc attccagcct gggcaacaag agtgaaactf tgtctcaaaa aaaaaaaaaa 10380

30 aaaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaat ggggtctcac cattttgatg ggtttgaac 10440

tttggtctc aagcagctff cccacttcag catcccaaag tattgggatt acaggtgtga 10500

35 gccatcctg gtttttgtf gttgctgtg ttgcttgtf tttgtttgc caccgtacc 10560

ggctaattff tgtatttta gtagagacag gtttcacca tattggccag gctggtcttg 10620

agctctcac ctctgtatct tccacctcg gcctcccaa gtgctgggat tacaggcgtg 10680

40 agccactgtg cccagcctat tgtgtttta ataaaagaat gttgtttaaa taaaataaat 10740

ttattctctf atagtctgga ggccagaact tagaactggt tttagtcta attttttf 10800

45 tcttcttgg gagaagggca tcagaatatt gtgaatatac tttttgact aaaaaaagtt 10860

ttctctgggc atggtggctc acctggaatt gcctgtaac ctggtactff ggaggaggct 10920

gaggcagggtg gatcgcttga gtccaggagt tggagagcag cttgggtgac atggtgaaac 10980

50 ccagtctcta ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaat tagccaggca tgatgggtgc gtgccctgt 11040

agtcccagct acttgggagg cttagctggg aggatcactf gagaccaaga ggcagaggtt 11100

55 gcagtgagct aaattcatac cactgcactc cagcctggat gacagagcaa gacctgtct 11160

gaaaaaaaaa tttttttf tactagcatg acaaacatct ttcatfca aatatattf 11220

ttttttf ttttttgag acggagtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc 11280

60 cggatctcg ctactagtt tttgtattf tttagtagag acggggttc accgtgttag 11340

ccaggatggt ctgcatctcc tgacctcgtg atccgccac ctggcctcc caaagtgtg 11400

5 ggattacagg ctgagccac cgcgccggc ctcatcca atatattct ataccattt 11460

taatatca ttgccttag aatgacctg tattcatagt acatatgtat gtgatattcg 11520

attatttat tttcgttg tctatttt gggtatatt cattgattta atgtaccata 11580

10 attatctta ccaatttct gctgaccatt ttgttccag tctttgtt tttatcaga 11640

catggattaa gctgaggctt tgtccagac aacattatt cttttatc agcaaaatat 11700

15 gcatgtaatg aaattaaaat taaaaggcaa aaaacgttat cctttattt ctcttattt 11760

ttgtgagat aataattcac ataccataaa ttaaccctt ttaaagtga caattcagt 11820

gtttgtata ttagaagggt gtaccatcac aactaattcc agaacagtt caagaaactc 11880

20 tgaaccatt atcactcccc actccctcac acgccctaat cctggcagcc acatagagac 11940

tgtctgtctc tgtgtattg tctattctgg accttcata taagtgaat cataacaatt 12000

25 tgtggccttt tgtgctggc ttctcaaact tagcacaatg ttgcaaagg ttatctgtg 12060

cgtagcatgt gtcatacttc attcctttt gtgactgaat atttattgc atatatatgt 12120

cacatttgt ttatccattc acctgtagaa ggatttttag gttgttoca tttttagct 12180

30 gttatgaata ttactgtgt agacgttcat gtacaagttt ttatgtgaat gtgtttcat 12240

tttctggg tatatactta ggtaagaaat tctgggtctt atgttaactc tctgttaac 12300

35 atttgagga actgtcaact tgtttttaa agtggctgtg acatttata ttctaccagc 12360

agtgaattaa attccaatt tctccacata ctgacagca tttttgtt tgtttttt 12420

ttgtttgt ttttttag acgaagctc gcttatcgc ccaggctgga gtgcagtcgc 12480

40 acgatcttg ctactgcaa cctccgctc ctgggtcaa gtgattctg tgctctcag 12540

cctccaagt agctgagatt acaggcacgt gtcaccacac ctggctaatt ttgtattt 12600

45 tttttttt tgagacggag tctactctg tcgccaggc tagagtgcag tggcatgac 12660

tcaggctact gcaagctccg cctccggga tcacaccatt ctctgcctc agcctccga 12720

gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac cccgggttaa ttttttat atattttag 12780

50 tagagacggg atttaccgt gtagccagg atggtctga tctctgacc togtatctg 12840

cctgccttg cctccaaag tctgggatt acaggcgtga gccactgtac ccggccta 12900

55 tttgtatt tttttagag acaggattt gccatgttg tcaggctgtt ctgaactac 12960

tgactcaag tgatccact gccttagcct ccaaagtgc tgggattata ggcgtgagcc 13020

actgtgccg gcctacactt ttaaattat ctgtcttct tattatagcc aacctagtga 13080

60 gtatgaagta agtgtctcat ttgtattt gattgtagt ggtgactaac aatattgaat 13140

atctttacat gagcttgttg gccatgtaca catctttgga gaaatatcta ttcaaactt 13200

5 ttgaccattt taaaattggg ttattatct tttattgtt gagctatagg agttctattt 13260

tattttattt tattttattt tattttattt tactgagaca gggctctgct ttgtcaccca 13320

ggctggagtg tagtgatgcc atcttgactc actgcagcct ctgccccac cccaggctca 13380

10 agcaatcctc ccacctcagc atcccacagc tgggaccaca ggcgcatgcc actgtgctg 13440

gctaattttt ttttttgtt attttagat agacggagcc tcaccatatt gccaggctg 13500

gtctcaaact actaagctga agcagctctc ccatctcagc ttcccaaagt gctggaatta 13560

15 gaggcagtag ccaactgtcc tggctattt tattttaag atgagacttt actttgtcac 13620

ccagggttga gtgcagtagc atgatcatag ttactgccca tttgccctc ctgggctcaa 13680

20 atgactctcc cggttatct tactgagtag gtaggactgc aggcagtcg ctaccagcc 13740

cagctaaaag agttctttat attctagatc ggggtatcca atctttgac ttccatgggc 13800

cacattggaa gaaaaattgt ctggggccac acataaaata cactaacagt aatgacagct 13860

25 gatgagctaa aaaagaatta ccaaaaaatc tcataatgtt ataagaaagt ttacaagttt 13920

gtgttgggcc acattcaaag ccatcgtagg cctcatggct gtgggttga tgagctgtt 13980

30 ctaaatgcta gaccttacc agatggatgg ttgtagcta ttatctcat gctgtggatt 14040

tttttactt tctttttt cttttaggtt tttttctt aaataattca actgattata 14100

agcttaatc gtttgttt ctgatagtg tcttttaaag cacaagttt tattcgatg 14160

35 gtgtctaatt tgtctgctt ttcttggtt gctgtcata tgtaagaaac tgttgctaaa 14220

tccagaatgc tgaagattta ctgtgaact ttgttcctt ctatgtgtt tatagttta 14280

40 gctcttacct ttaggcttt gatcatttg ggggttttt tttttttt tttttttt 14340

gacagagtc tttctgtat cccaggctgg agtgcagtg tgatcttg gctcactgca 14400

ccctctgct cctcggttca agcaattctc atgcttcagc acccgagtag ctgggattac 14460

45 aggcagtag caccaagcct ggctaagttt tgcatttta gtaaagagag agtttcacca 14520

tgttgtcag gctggctcg aactcctggg ctcaagcagt cctctaacct tgacctctg 14580

50 aagtgtcagg attacaggt gtgagctacc gcgcccagtc catttgaggt tcattttta 14640

aatacgggtg gaggtagagg tccatttca ttctttgcc tgtgggtatc cagttgtccc 14700

agaaccattt gtgaaaaga ctgtgttc tccattgagc aatgtgtga ggcctatct 14760

55 ccataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaatg cagaaggaag cagttttgc caattttga 14820

gtattactg acaatttga tatatctga cattcttag ctattattt ttctttgag 14880

60 ttatgcctt tgttcatctt tctttggag gtgtttgtct tttcttatt aatttgaag 14940

agattttgca aatgtataca atttctttt tttttttt tttttttt ttgagacgg 15000
 5 agtctcgctc tgtacccag gctggagtgc agtggcgcaa tctcggtca ctgcaagctc 15060
 cgctcctgg gttcacgcca ttctccggcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc 15120
 gccgccccct gcgccccggt aatttttct atttttagta gagacggggg ttaccatgg 15180
 10 tctcgatctc ctgacctgt gatccgcca cctcggcctc ccaaagtgt gggattacag 15240
 gcgtgagcca ccacgcccgg ctaatttct ttctgttg tttgagata gagtttct 15300
 ctgttgctt aggtggagt gcaatggcat gacctgggt cactgcagcc tctgcctct 15360
 15 ggttcaaga gattctctg cctcgacct cagagtagt gggattacag gtgcccacca 15420
 ccacaccag ctaattttt tttttttt tttgtatt tttagtagag attcgttca 15480
 20 tcatgtggc caggctggc tcaaactct cactcaggc gatccacca cttggcctc 15540
 ccaaagtgt ggaattacag gtgtgagcca ccgtgcctgg acctccacc ttatttgaa 15600
 acaaattct ttcttttt ttctcttt ttgtttga gaccaagtct cgctctgtca 15660
 25 cccaggctgg agtgcagtgg catgatctg gcttgctga cttctgcct ccagggtca 15720
 agtgattctc ctgcctcagt ctctgagta gctgggattg caggcatgta ccaccacacc 15780
 30 tggctaatt ttatattt agtagagacg gggtttcaac atgttgcca ggctggctt 15840
 gaactcctg cctcaggta tccaccgct ttggcctccc aaagtgtgg gattacagac 15900
 ttgagccatt gcgcctggc agtatcacat aattcatat aaatattct ttgtgtatct 15960
 35 ttgataagg acttaaaaga aggcataatc ataacacat tattaatacc taaaagaaat 16020
 gaataataaa taattcatt gtgtatcaa ataccaatg ttcatattc ctcaattgc 16080
 40 ccataataat tttaaaagt ttgctaaat caaatcgaa acaagattct ttattgcta 16140
 ttgttgaga tacattgaa atcttaatt atagattct ctgccattc tttcccca 16200
 tatttattg ttgaagaaat caagtgtgt ttctatgga cttcttact atctggatt 16260
 45 tgctggtat attctctg cgtcagttta ctatgatcc tttcccctg tatttctat 16320
 aaattgtaa ttaggctag agattgta agatttggt gtgttttt tttttttt 16380
 50 ccaaaaatgc atcataaatg gtggtgtgta gatcgcag aagacacgta tctaatgtc 16440
 tttgtggt attagtagt attaatgatt actacctata ttattaatt cattattgg 16500
 actataagt tataatatc tcattctct gatccttt ctgttgtag ctgtaatgt 16560
 55 tctaaaagga gaaaccttc ctctcaagc tacttggtg tcttaagggt tcactctaa 16620
 tagggaaaac gggctaagg tgaaaaagga aatagtttt aactgaatct gtaatgagc 16680
 60 tgtacccca ggcaaagaga agcaaggcag gccctaggaa actgaagtgg gttgggatg 16740

attggtgccc catgctgca tgcataagg gaagttaatc ctccctgtag tgaactctac 16800
 ttggcttttt gtcagtggcc aggactgtca aggaagacct ttgtccaaag tcataacctgg 16860
 5 ccttgcttt tagctcttg tagctgaagg aaacccaaac agacctatga cctgcaaact 16920
 tctgcttagt agacaaagt ctacacgcct caattcagta agcaggagta agatgcttgc 16980
 10 ttcccttga agtgaaatgt gaattacatg ttcttcaac ttgtgctaatt attctctttt 17040
 ttaatattta ttatttatt tatttattga gatggagtct cacactgtcg ccgaggctgg 17100
 agtgcagtgg tgcaatctcc gctcactgca acctcagtct cccgagtagc tgggattaca 17160
 15 ggtgcctgcc atcatgccc gctaattttt tgtatttta gtagagatgg ggtttcacta 17220
 tgttgccag gctggaattg aactcctgac ttctgtatct gcctgcctca gtctcccaa 17280
 20 gtgctgggat tacaggcgtg agccaccaca ccggggcaac ttgtgctaatt attcttaaca 17340
 ggggtggaat cattcctgcc ctacaggctaa cataacccat acagccttcc ttataggaag 17400
 atttctact gggagtgaat ttgtccagtg attccccaa aatgtcccc aatcaaatat 17460
 25 tttaaaactc agcatttaca tgtaaaaact aacaagcatg gtagcagcag tataaagaaa 17520
 cagcagtatg gcccttgtaa gggaaggctc cggaagatga gctgactca gcctctaggt 17580
 30 cacagctacc ttaggagttt gcagtagttc ctggggaagt cagtagacag gccatctctc 17640
 aggctgggc aagatagga cttttttt ttcttttt gagatagagt ctaccctgt 17700
 cgtccaggct gaagtgcagt ggcatgatct cggttacca caacctccac ctctgggtt 17760
 35 caagtgattc tctgcctca gcctcctgag tagctgggac tacaggcgcg gacaacctg 17820
 cctggcccat tttttagag atggggttc atcatgttg ccaagctgt ctcaaactcc 17880
 40 tgacctcagg tgatccccc cctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactatg 17940
 cccagtgtt tttttttt ttgtgaattg tagtgatagg atctacttt gttgatggg 18000
 ctattccaa actccaggcc tcaagccgtc ctccgcctt ggctcccag aatgtgggg 18060
 45 ttacaggtt gacctctgt gcctgtccc agaattcatg ttttaaaag tcaactgtg 18120
 ccaggctcat gcctgtaac ctaatactt gggaggctga agcaggagga ttgctgagc 18180
 50 ccgggagtt gagaccagcc tggacaacat agcaaaacc taactctaca aaaatacaaa 18240
 aactagccag gtgtggtggc atgtgcctgt agtcccggtt gcttggagg ctgaagtga 18300
 aagatcgctt gacttagga agttgaggt tcaagtgcgt gtgattgtc ctgggcaaca 18360
 55 gactgagaaa agtcactctg attgtgttg ggaaagtga ttaatggaga atggaagctg 18420
 ggaaacatgg tggttctgc taagtcatg tcaagggtc acagatgagg gggctgttc 18480
 60 ttctagtaa gggccttggc caaatagta tggatcttc tcttgaag aagctctca 18540

attttcttc cccaaggcat atatggttga tgcttgaaca acacaggctg ggtctgtatg 18600
 gggtcactta tatgtggatt tttttcaac caaacttga ttaaaaatat agttgtaggc 18660
 5 cagggtcagt gactcatgcc tgtaagccta gcactttggg agcccaaggc aggtggatca 18720
 cctgaggctg ggagtttgag acgagcctgg ccaacatagt gaaacatgt gcctactaaa 18780
 10 aatacaaaaa atagctgggc ttggtggcgt gcgctttaa tcccagctac tcaggaggct 18840
 gcagctggag aattgcttga acctgggagg tggaggttgc agtgagccaa cgggggtggag 18900
 gttgcagtga gctgagattg caccaccaca ctctagcctg tgtacagag caagactctg 18960
 15 tctcaaaaat aaataaataa aaatacagt taggccaggt acagtggctc atgcctataa 19020
 tcccagaact ttgagaggcc aaggcaggca gatcagttga agccaggagt ttaagaccaa 19080
 20 tctggctaac atggtagaac ccacttcta ctaaacagaa gtacagaaat taaccaggca 19140
 tgggtgtaca cgctgtaat ccagctact tgctaaactg aggcaggaga attgtaatcc 19200
 cagctgcttg ggaagcttga ggcaggggaa ttgggaggcg gaggttacag tgagctgtga 19260
 25 tgggtccact ggactccaga ctgggtgaca gagcgagact ctctctcaa gagaaaaaaa 19320
 aaaaattgta ttacaggac atgaaacctg cctgtatgat gtgctgactg ggagactaga 19380
 30 gtatgcacag attttgtaa acaaggggat tctgaaacc aatcccctga gtatatggag 19440
 gattgactat atattttaat agaatttatt tattattatt ttagcagtt ttaggtttgt 19500
 ggaaaaattg agcaggagta catagtttct ctctctccct cacatttccc cgttactaac 19560
 35 gtcttgaaat agtgtgttac atttgtaaa actgaagagc caagtattga tacatcactg 19620
 ttaaccaagg tccatagttt agagttcatt ctgggtgttg ccgtttctat gagtgttggc 19680
 40 aaatatataa tgacatgtat ctaccattat agtatcatat tgagtagttt cactgcccta 19740
 aaaatcccc tcgttctacc ttttatccc tcctctatc tacctgaacc cctggcatcc 19800
 attgatcctt ttactgtctc catagtttta ccttttacag aatgtcaaat agttggaatc 19860
 45 atatagattg gcttcttcc atgttccttc tggcttgata gctctttct tttcttttt 19920
 ttgagacag agtctcgctc tcgccaggc tggagtgag tggtgcaatc tcagtcact 19980
 50 gcaaactctc tgctcctgg gttaagcaa ttctcctgtc tcagcctccc aagtagcttg 20040
 gactacagggt gcctacctcc ctgcctggct aatgtttgta ttttggtag agacgggggt 20100
 ttaccatatt ggtcaggctg gtctcaaaact cctgtcttca ggtgatccac ccacctcagc 20160
 55 ctcccaaagt gctgcgatta caggtgtgag ccacctgcc ctgccagctc ttttctctgt 20220
 actgctgact aatactctat tgtatagggt tatgagttta ttcaccttct gaaggacatt 20280
 60 ttggttgctc ctaagtttg gcaattatgc atgaagttac tataaacgtc tgtgtgtagg 20340

ttttgtgtg gtcattgtt tagctcatt ggataaacac caaggagcac gattgctgga 20400
 ttgtatgga agagtatgt tagttctga agaaactgcc aaactgtctt tcagggtgac 20460
 5 tgtaccattt tacattccca ccagcaatga atgaagtcc tgcgctcca catcctcgtt 20520
 agcatttggg gtgtcagtg tttggctt tcaccattct aatagatgtg tagtgatac 20580
 10 ttgttttagt ttgcaattct ctagtatgt atgatgtga gcatctttc atctgcttat 20640
 ttgtgtgtg tgtgtgtt gtttttatt gagatggagt ctcgctctat tgcccaggct 20700
 ggagtgcagt ggtacaatct tggctcactg caacctctgc ctcccgggtt caagtgattc 20760
 15 tctgcctca gctcccaag gagctgggtt tacaggcgcc cgccgcatg ccagctaatt 20820
 tttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttgcc caggctggtc ttgaactct 20880
 20 gacctcgtga tctgcctgag ctcaagcaat ccgctgcct cagcctcaca aagtgtctggg 20940
 ttacaggcg tgagccaccg cgccctgtct tcactgctt attgatatg tgtatatgtt 21000
 attgggtgga gtgtctgtc tgacttttg ccattttta aatcagattg tttattgtt 21060
 25 tctgcgggtc ttttagttg tttttgag acaaactctc gctctgtcac ccagtctgga 21120
 gtgcagtggc gtgactcag ctattgcga cctctgctc ctgggttcaa gcgattctcg 21180
 30 tgcgttagcc tcccaaatag ctgggattac aagcatgtgc cactgcacct ggctaatttt 21240
 tgtattata gtagggacag gttttgcca tgcggccag gctggtctg gactcctggc 21300
 cttcagtgat ccaccactt ttgcctcca aagtaatgag attacagggtg tgagccacta 21360
 35 tgcccggctt attgttaagt ttaagagtt cttgtatgt gtgtatttt tgtgattctt 21420
 ttaaagtaa tgctaataa aataattga catatttatg ggatgcatgt gatatttga 21480
 40 tacatgcata caatgtggat caaatcaagg taattagagt atcacctcaa acattttca 21540
 ttctttatg ttggaaacat ttcaaatct ctactattt tgaaatata agtaaattat 21600
 taactataag tcacctcatt gtctatcaa acattagaac ttattcttc tacctgactt 21660
 45 tattttttt accattaac caaccattct tcactagctc cccatctccc ctactctttt 21720
 tttttttg agatggagtc gctctgtcac ccaggcgga gtgcagtggc gcgatctggg 21780
 50 ctactgcaa ctccgctc ccgggtttaa gcagtctct gctcagcct cctgagtagc 21840
 tgggattaca ggcaatgcc accatacctg gctaatttt gtatttttag tagagatggg 21900
 gttcaccat ctgtccagg ctggtctga actcctgacc tctgatcac ctgctcggc 21960
 55 ctcccgaagt gctgggatta caggggtgag ccaccacgcc tggccctct tactctttgc 22020
 ttagcctccg atatctatca ttctattct tacttctatg agatcaactt ttttttagc 22080
 60 tccacatat gagtaagaca tgtaatatc ctcttccgt gtctgattc ttgtatatt 22140

ttggataata gtcttttatt agatacgtgt ttgcaaata tttttccca gtcctgact 22200
 tatcttttca ttctttaag tagtgtcttt tgcagagcac acattttaca ttttagcaca 22260
 5 gtccagttta ccaattcctt ctctcatgga tttgtcttt ggtatttgtt ctaaaaagtc 22320
 ttgccaacac cacagtcagc tagagtccc ctaccttac aggatttta agttttgtt 22380
 10 ttacatttat gtctgtgatt cattttaagt taactttat gtgaaagatg taagatctat 22440
 gtctggaatt tctcttttt ttgagatgc agtctcgctc tgcgccagg ctgagtgca 22500
 gtggcgtgtg atctcggctc actgcaacct ctgactccct ggttcaaatg attctcctgc 22560
 15 ctgagcctcc tgagtagcac acgccacat gccagctaa gtttgttt ttagtagaga 22620
 cgggatttca ccatgttgac ctggatggc ttgatctct gacctctga tccgcccgc 22680
 20 tcagcctccc aaagtgtggt gattacaggc atgagccacc acgccctgcc gggcttaacc 22740
 attttaagt gtacagtca gtatgttaa gcacattcac attgcaaaca atctctaca 22800
 gttttcaaa aaaactgaaa aactgcaaa actgaaactt tatacccact aagtggtaac 22860
 25 tccccattct agtgggtacc ctgccccgt gtaaccacca ttctcttc tgttctatg 22920
 aatttgacta ctctgggaac cttagataag ggaaatcata cagtcttgt tttttgtg 22980
 30 ctagcttctt tcacagcatg atgtctaagg ttcatccca tagtaccatg tgatccta 23040
 gtttttaaac ctccacagca acatttcaa gtagatttc acattttaca ggtgagaaaa 23100
 tggagactca aaaagaaaaa gcaattgtcc ataggtagtg tcatgggtg acactagctt 23160
 35 tgaaggttg tccccacctc caaagacatg cccaagtccc aagtccagt accgtgaatg 23220
 tgggttatg tggaaatagg tctttgcaga tgaattaag ttatggatct cgatatgaaa 23280
 40 tcttctgag ttgggggtg actctaaatt ttacactga tgcctcata agagaaggga 23340
 gggggagggtc aggcgcagt gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg 23400
 45 ggcagatcac ctgaggctcg gagttgagn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23460
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23520
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23580
 50 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23640
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23700
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23760
 55 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23820
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23880
 60 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23940

24000
 24060
 5 24120
 24180
 10 24240
 24300
 24360
 15 24420
 24480
 20 24540
 24600
 24660
 25 24720
 24780
 30 24840
 24900
 24960
 35 25020
 25080
 40 25140
 25200
 25260
 45 25320
 25380
 50 25440
 25500
 25560
 55 25620
 25680
 60 25740

tcaagaaatt gttccatttc atctaggta tcaaatttgt ggattagagt ccttcataat 25800
 atttcttgt tttgcttttg atgtccacag gtttagaagt gatggccctt ttcattttt 25860
 5 tctattagca atttgtgtct ttgccttttt ttttctttc ttaatctggc tagaagctta 25920
 tcaatttgt tgatcttttc aaagaaccag ttttggttt cactgatttt tctctgtaa 25980
 10 tttgttttc agttaattg atttctgttg taattggttt tctctgctc actttggatt 26040
 ttttttagt tttcctagaa aactaagttt ttaagtgaag actgagatta ttgattttta 26100
 gatcttttt gtaatgttta tagttaatgc tatacaattt cctgtaagca ctgctttctc 26160
 15 tgtatcttac aaattttgat aagtcatatt ttcattttca ttagttaga catactcttt 26220
 gagacttctt tgatccatct gttatttaga agtgtggtgt ttaatctcca agtatgtatt 26280
 20 ttgggatttt ctggctatct ttctgctatt gatttctagt ttaattacat gtggtcttag 26340
 agcatacctt gtttgctttc tattcttttc aatttgtaa ggtgttcttt gtggctcaga 26400
 agttggtcta ctttttttt ttttttttt ttttaagaa aaaactggct agatgcagtg 26460
 25 gcttatgcct gtactcccag cactttggga ggcctaaatg ggaggatcac ttgaggtcag 26520
 gagttgaga ccagcctggg caaaattttt aaaagattag ttgggtatgg tggcatatac 26580
 30 ctgtgtatgg ctgaagtggg aggattgctt gagccctgga ggttgagact acattgaact 26640
 atgatcacat cactgtactt cagcctgggc aacagagtga aactttgttc tctctgaaa 26700
 agaaaaaat agttgatgac ataaagtta tcatctttt ttgtatgtga cttcaaaaata 26760
 35 actactgatg gtaaaaaaa aatcagaat gatgcagccc aagtgtccat caatggatga 26820
 atagataaac aatatgttgt gtgtgaatac aatggactac tattattcag ccttaaaaaa 26880
 40 taagaaaatt ctgacactgc tgtaacatgg atgaaccttc agctcgttat gctaaatgaa 26940
 aaaaaccaga cgcaaaagga caaatattgc atgattgcac ttatatgagg tgtctggagt 27000
 ataaaagtca tagaaacagt aattcaataa ttagaataat gattgccagg ggctctgggg 27060
 45 aggaggggaat gaggaattca tgtttaatgc atacagagtt tcatttgga aagattaaaa 27120
 agttacggag gtggatggtg gtgaggggtg cacaacagtg tgaatgtact taataccact 27180
 50 gaattgtaca cttaaaaatg attaaaaatgg tacattttat gttacatata tttacaaca 27240
 acttttacag atggaaaaaa ttattaaaa aacatcagga ttgtgttgac agtgaaaagg 27300
 ttaaagagtt actttaaaaa ttactttat tccggccagg tgccgtgact cacacctgta 27360
 55 atcccagcat ttggggaggc cgaggtggac agatcacctg aggtcgggag ttcgagacca 27420
 gcctgaccaa catggagaaa ccccatctct actaaaaata caaaattagc cgggcgtggt 27480
 60 ggtgcatgcc tgcagtccca gctactcggg aggctgaggc aggagaattg cttgaactcg 27540

agtggcggag gttgcagtga gccaaagatct cgccattaca ctccagcctg ggcaacaaga 27600
 gcgcaactcc atcicaaaaa aaaaaatit ttttaattit attccaaata tttatattta 27660
 5 ctttggggct tatgtgacca gtttaattit catttgtaat tgacttgata gaatacacta 27720
 tgttcagtta agattcctta tgggtgatg aggaatagga atttatgta agtaagccca 27780
 10 aaattgtatc agattaatct gatattgca gaagatattc atgcattaat gtaaggacca 27840
 ctctgcttat tcatttgact gatttgtagc aacatggta gaaatcatca aggtgttga 27900
 gatcaaagga tcatcagagg tcatttact taatccttc ttaaaaaat taataacttg 27960
 15 agcctcagag aagttaaatg atattaccaa gttctgctgt tagtatagt acattatct 28020
 tacctgaagc cagggcttct tagccctagt ctgtaatgtg tcctagtatg cctgtggaat 28080
 20 ctggtctat cagcccaagt ctgttaaact aaataaaacc agggcttggg gcttcacct 28140
 gtcttctacc ataccactgg gtttctgtg gaccatgcag ataacgatga tgggctcagt 28200
 tggcttgata gtgataact ctaaagcagc tgcttctaag tgggttctc aatctgagga 28260
 25 agttaaaaaa aatttagtg actagaacc acttctcagc tactcttact aaataaatct 28320
 gtaggggagt gatagtctt aattttttt tttttttt ttttttgag atggagtctc 28380
 30 actctgttgc ccaggctgga gtgcaatggg gcgatctcag ctccctgcaa cctctgcctc 28440
 ccagcctcaa gcgattcttc tgcccaacc tcctgagtag ctgggattac aggtgcgtgc 28500
 caccatgcct ggctaatttt tttattttta gtagagatgg ggttcaccg tgttggtcag 28560
 35 gctggtctcg agctcctaac ctgtgatct gcctgcctca gcctcccaa gtgctgggat 28620
 tacaggcatg agccactgcg cccggccttc acatatttt tgaataata ggccagttgc 28680
 40 ggtggttctg gcctgtaac tcagcacttt gggaggccga ggtgggtggg tcacttgagg 28740
 ccaagaattc aaggccactc tggccaacgt ggtgaaacc tgttcttact gaaaatacaa 28800
 aaaattagcc gggatgatg gcatgtgctt tgggtcccag ctactctgga agctgaagcg 28860
 45 tgagaatcgc ttaacttag gaggcagagg ttgcagtgc gcgagattgc gccctgcgc 28920
 tccagcctgg gtgacagagc aagactccat ctattttta aaaaaaaaaa aaaaatcata 28980
 50 ggcagtaaag gttgagaact gctgcccaa ggacctatta aactatagat tcccaaacct 29040
 ggccaattat caaaatccct caagaagggg caatggggtc taagggacct cactggaaga 29100
 gattagtagt ccaagagtga gatgaactgt tggaagtcct cagactcca aactattaga 29160
 55 atagtttgc ttctcaaaa tagagtagt ttgcttctc actaatttt ctgtattgat 29220
 tagaaccgta acaagtgaat taaacaacta caaaatagtt atgtgggcaa cagacattat 29280
 60 tgtaatgaag tgaagtttg ctcaggcctt ggaacacaat tgcgttttg attaaaagta 29340

aaaatattta taaatcatg tgagattatg tgtaagttt aaaaaattgg tcttatacaa 29400
 aagtgttggg ggtttttt tttttttg gctgaattg ttttaagca agacagaata 29460
 5 tttatattgt tggagagtca cagaggaggt gtgtttgtgg atttaaatgt ggagacagtg 29520
 tgccttgagt gccctttatc agtctgattc gagccactga taatcatgga tttgaactac 29580
 10 cgccccccac ccctgcgcc tagatagggc ctcctctgt tgcctaggct gcggtgcagt 29640
 ggtgggatct cggctcgctg caacctctgg ctagcctct tggagtagct gggactacag 29700
 gcacacaaca ccataccag ctattgttt tttgtttgt tttcttgtt tttttttt 29760
 15 tttttttt atagagacag ggttcacca tgttgctcag gctggtttg aactcctgag 29820
 ctcaagcaac ccacctgtct cggccttcca gagtgtctgg attacaaggc ctgagctacc 29880
 20 atgccagct ttcacttcat taaaaacca tagttttta aatccacagt cctactgacg 29940
 aacacagagg ttgtttccag tgtttcatt tgcagtattg cagtgtattg tttgcacat 30000
 gcctccttat gcacatgtgc tgtggcttct gggacagaga atggacatat taagtgttt 30060
 25 attgatctg ctaaattgtc cttcagccaa actgtctcag aggtgataga gatgaggtgg 30120
 gtactcagga gaattgtgcc cagtgtctgt gtgtgtgtg ctgacctgga aacattttat 30180
 30 taaaaatgct cgattaggtt agtgatgtaa agatgattac caggtgatag taaccagaat 30240
 aattgtgtca aaacatcaag aattatcaag agatgccagg catggtggct cagcctgta 30300
 atcgcagcac ttaggaggc caaggtgggc agattgctg agctcaggag ttcaagacca 30360
 35 gcctgggcaa catggtgaaa ccctgtctct accaaaaata caaaaattg ctggatgcag 30420
 tggatgtgc atgtgtctc agctattcag taggtgaga cgggatgac acttgagcct 30480
 40 ggaaggcaga ggttcagtg agccgagaca atactgcagc cggggcaaca gagtgaacc 30540
 ctgcctaaa aaaaaagag aaaaagaatc atcaagagaa aacttaatt gatgtgtct 30600
 gtgtttctt tgggtctcc tgtcagtgt agaaactgta ggttatatat ttaataatt 30660
 45 ttctcctgta ttgttcaac ttactataa aatattaact ccaaatgcct agaattcaa 30720
 aacacctct cattataaag tatcagctat ttctgagtc ccttaagctc atagtattg 30780
 50 gtcatgtaa aagatctgt gtgaaaaata attttgtca acatgaaagg tctaatgtg 30840
 tctccagtt tacattttac atggtcttt ccgtgtatt ttatagtga catatatagc 30900
 ttttttga aatatactt cctatatga catgccaagg ttacttaag cattctctta 30960
 55 ttctggaca tctaaattgc ttctatttt ctattgtaaa taaagtcta gaagcttcct 31020
 tctgaaaag ttattactg ttcagctagt attccatct gtgttctca aaataagatt 31080
 60 actgagattc atgtatgtg ccagaaagat tgtgaggtt aacagtgaat gaggaaaact 31140

ttaacactt aaggctctc aagtagca agtttatca ttactttt ttttgagat 31200
 aaggctctgc taagtgccct aggcagctc caaactgctg ggctcaagca atcctctgc 31260
 5 ttcagactcc ggagtagctg ggattatagg tgtgcagcac cacacccggc ttcttgat 31320
 tattattatt attattatt ttttattt tgaggtggag ttactctt gtcaccagg 31380
 10 ctgtagtca atgacccgat gtcggctcac tgcagcctcc atcctccagg ttcaaatgat 31440
 tctctgcct cagcctcca agtagctggg attataggca tgcgccacca caccaccta 31500
 attttctat ttttagtaga gacaggggtc ctccatgtg gtcaggctgg tctgaactc 31560
 15 ccgacctcaa gtgatatacc cgctgagcc tcccaaagt ctgggattac aggtgtgtgc 31620
 caccgcgct gtccgttc ttgtattt ttactctg ttagtggt gtaggattt 31680
 20 tgcctggtgt gtcatgga gtgtgtgt gtgtgtgt gtgtgtgt gtgtgtgt 31740
 gtgtttgag atgtatgact gtgtggtg tttgtcatg cttgaaggt tcattcatgt 31800
 gctcatctat tttctcatt atacttagc acttaaaaac ctctttatt tggatttcta 31860
 25 attttacag ttctgtttt attaatcacc ttctatctg aaagtgaagt attgaattag 31920
 aaatttgtgt gtccctgatc agaagatcac gtacacagga acaagataag ttgagggtt 31980
 30 tagcagtcc agaatgggc atttgtct tccagtggag aagcatctgc aaaagaattg 32040
 tgcagattg gccgggcacg gtagctcatg cctgtaatcc cagcacttg ggaggccgag 32100
 gcgggcagat cacctgacgt caggagtgtg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 32160
 35 gtctccacta aaaatacaaa attagccagg cgtgtgtg gcgcctgta atccagctg 32220
 cttgggagga ttaggcagga aaatcactg aacctatgat gcggtggtg cagttagcca 32280
 40 agatgcacc attgcacacc attgactcc agcctgggca acagagttag actccatctc 32340
 aaaagaaaaa aaaaaaaaaat catgcagatc ttttaact tccataaagt gagacagaac 32400
 tccgtaagt agggtaaatt taaggacatg taatgtgtc attatgtat taggaaatta 32460
 45 atgtgaaaa ggtgtttt gcctgtgt gttcttgaa gatgacctg gaaaacagca 32520
 aggcctggaa gggaactgaa ttggcagat gcagattgt ggacttagt gaactatgga 32580
 50 gaaacaatta ggactccagg atgagatct ctaggttg tgcagaagta attacagttt 32640
 tggactgtga atttaaatc attataacta ggcttaaca catctttatt aatcaaaata 32700
 ggaaccatta cagtcaacac atttcacca acaagaaata agttgttc ttctgcagc 32760
 55 acaaaaatcc gtgctcagg attcaacaaa ctgttgaaa gcatttctg catctgctg 32820
 gttgtgaaa tgtttccct gcaaaaagt gttgagatgc ttcaagaagt ggtagttgt 32880
 60 tggcaagagg tcagatgagt atgtgaatg aagcaaaatt tttagccca attcattcaa 32940

ctttgaaac gttgtgtgac gtgaggccaa acgtgtcat ggagaagaat tgggcccttt 33000
 ctgttgacca atgccggctg caggtgtagc agttccgga gcattcatt gatttgctaa 33060
 5 gcatactct cagaggtaat ggtttgcca ggattcagaa agccgtactg gatcagacca 33120
 gcagcagacc agcagcagac caccaaacag tgaccatgac cttttttt ttggtgcaa 33180
 10 atttgcttt gggaagtgt tttagctgc ttctgggtcc agccactgaa ctggcatcg 33240
 ccagtgttg tataaaatct acttttgc gcacatcaca atccaattga gaaatggtc 33300
 gttgtgtgt agaataagag aagacaacac ttcaaagtga tgattttt tttaaattt 33360
 15 ttgctcagct cctgaggcac ctactttca agctttaa aagtagtgac cctgggattc 33420
 ctagatccct tgtgggtcct gatgaaatgt ggtctgcaga tgtttcagt attcataaag 33480
 20 gtgaacaatt tgctgttaa ctaaaatag aagttgtgt ttgggttgt gtgggtcatc 33540
 cattatcata acgtctgagt cttctttta ttgacttaga gtctccagt cctctattt 33600
 tgcttggtgg tagcatgtac aagatagaag tttaggcaca ataactatt cagtggctgt 33660
 25 aatagcagct tgcctgcct gggttttt gttttgtt ttgttaata gcattgagga 33720
 gatataatc acccatttaa agcaggtgaa ttatatatt tatgtttaa tgtattccta 33780
 30 gagttgtgca accatcacca gagtaagta tagaacatt tcatcaacc aaaagaaac 33840
 ttgtttca ttaatgttc ctctcatt ctcccataa ctcccagcac taggcaacca 33900
 tcagaatact ttgtctcc acagattga ctgtttgga cattcataa taatggaatg 33960
 35 tacgatacag tagtataata catlaattt ggaaggccaa agttaatggc ctctgatgc 34020
 tccctttt cacttagagt aatgtctcc aggtccatct gtgtgtagc ctgtatcatt 34080
 40 acttatcct ttatgtggct gagtaaat ccattgtatg gttgtacat gttttgta 34140
 ttcatcagct gatggacatt taggtgtt tccattgact attaagaata atgtgccat 34200
 catgctgag tttttttt ttattttag ggggtgggtg tgggcagagg gcacagtctc 34260
 45 gctctgttac gcaggtggc gtgcagtgt gcatctcg ctcaccgag cctctctac 34320
 cccctgggt ctagtattc ttgtcctca ggctctgag tattatgctg cagttttat 34380
 50 gcgagcatc atttcagtt ctttgggtc aatatctagg agtatccca ctttggatc 34440
 tgagtgttaa ttgagcctgt tgtgttca cattccctgt actacatgg aaatagtgt 34500
 ttgcctaaaa agaaaaacaa aagacctaat tgcgcaggcg agtgagagag aaagagagag 34560
 55 agagagaaag agagagagag agagagagag agagagagag agagacacgc tagggtatt 34620
 tccacctga tactcttgt gtagcttggt tatgactagc aaagaagcaa gctccaagt 34680
 60 gtaattgct tcaagttc tggctctgt gggaattct gcatttagt aatgacaatt 34740

ttcagttact tgcagtaagt aaattatcag ccagttctac tctgtattac tagtctagga 34800
 ggagtttact tgtatattga gagaaatgct gcagctttta ccttacttct aatggggatt 34860
 5 aatgcttact taacttaccg tticggaggc aaataaaaaag tgtaggacca attatggctt 34920
 tgaagtgaga gagaagtcig gctagtgaat ggtgattggc aactccagtt gactgttcat 34980
 10 ggcactcttag atctgtgagg agagaggagg gaaggaaagt tcaagctggt ctttatggta 35040
 agttctggaa catttccctg tgcagtgagg tcactgttc attcactgtg taaaatggct 35100
 gaggaaagtt ttcatittca tacttcttca ttgtgtaaac ctttgatttt tagtgatttc 35160
 15 agagtttgtt ttataatta tttaaacatg tgaagaggat acagagtaac atatcgaacc 35220
 tctggttacc ttccactggg atttgacata ttgagttcc ttttcttct tcttccttc 35280
 20 ctccctccct ctctctttt ttaaggaatg caactactca gattcacctg cataccgttg 35340
 gcatacctct cacttctca gaggtgacca gtccctcagag caaatgtgtg ccccttccat 35400
 ccgcgctttt atgctctcat ctatgtttac atctattagt acactattgt ctatatttt 35460
 25 aaacattaca taaatgggtg aatttttact tttaattctg tagtgggtatt tctcaaatta 35520
 agttctgcat aaaacatttt tatagatata cagtgttagc ttaacgtttt tcttattgtg 35580
 30 gtaaaatata cataagataa aatttaccat ttgtccatt tttaagtata caagtcagca 35640
 gcattaagta cattcacagt gtagtataac catcaccatt gtccattgct ggaacttttc 35700
 ctcatcctaa acagaaactc tatactcatt aaacaatagt ttatcactcc ttccctgcaa 35760
 35 ctatagtgctg gcagtcacca ttctactttc tgtctctata aatttgccctg ttccatctaa 35820
 gtggaatcct acatatttgt cgctttgttt ctggcttttt ttttctctt gtgatgcttt 35880
 40 gttttaatta tgtttctggc ttcttctac tagcaggctg attccaaggt tcttccatgt 35940
 ggtagcttgt atcactttta ttcttttga gataaatta attatgttgt ctgtatatgc 36000
 cacatttgtt ttcttctc aaccttgatg gacatttga ttgttcccc cctttaacta 36060
 45 ttgtgaataa tactgctatg aacattgatg gccaaatatt tgttgaatc tctgatttca 36120
 gttcttttgg ttctatacct aggagtggaa ttgctggatc atatgataat tctatgttta 36180
 50 actctttgag ggatggccag acttttccac catagctaaa tcattttacc ttcccacaag 36240
 caaagtcaaa gggctctagt ctctcccat catgtccttt gcacttttt tttttttt 36300
 ttgaggcaga gtctactct gtgtcccagg ctggagagta gtggcacgat ctttctgac 36360
 55 ctcaagtggc cctgctttg gcctcccaa gtgctaggat tatagggtgt ggccactgca 36420
 ctctgccaat tttaaattt taattttcat ttattttcg tttttcatt tttagtttt 36480
 60 ttattttt gaagggataa ggtctcatt ttgtgccag gctggcttg aactcctgac 36540

ttcaagcaat cctcctacct cggcctctca gagtgtgag attgtagggtg taagcccctg 36600
 cacctggcct ttactctctt gatagtgtcc ttgatgcac aaaagcttc aattttgatg 36660
 5 aagtctattt ttctcttgt tacctgtaca ttgggtgtca tatactaa agaccattgc 36720
 caaatgcaat gtcgtgaagc ttccctcag tgtttcttt ccatagtttt atgattttag 36780
 10 ctctaaagt taggtctttg atccattttg agttaatttt tgtatacagt ttaagagtca 36840
 gacttgagac tctgggcgca gtggctcact tctgtaatcc cagtactttg ggaggccgag 36900
 gtgggtggat cacctgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg ccaaaccctt 36960
 15 gtctctagta aaaatacaat aattagccag gcatgggtgat gcataacctgt ggtcccagct 37020
 actcgggagg ctgggcagga gaatcgcttg aaccggggag gtgggtgggtg cagtgtgctg 37080
 20 agattgtgcc actgcactct agcctgggag acaaaagcga gtctccatct ggggaaaaaa 37140
 caaaaaaaaa gtcaacttg agtctttgc ctatggatat ccagttttcc catcactatt 37200
 tgtgaaaag actatccttt ctcaactgtg aatggcttg gtatccctagc tgaagttatt 37260
 25 ttattacta tgttacttag gaatgcacat aaggccgggc acagtggctc atgctttaa 37320
 ttgcagcact ttaggaggtc aagggtgggag gattccctga gccgaggagt ttgagaccag 37380
 30 cctgggcaat atagcagcaa gaccccatct ctatatttta aaaaaagaag aagaaaaaaa 37440
 aaaccctcct tgacacataa ttattaaac ttgtatgcat tctttcttt cttattttt 37500
 aaaaaattga gatagcagct tactctgttg cccaggctgg tctgaactc ctgggtcaa 37560
 35 gcagttctc ttacctggc ctgaagtgt gagatgacag gtgtgagcca ctacatctgg 37620
 cctgcttaca gattataaaa agaaaataag ttacaaatt aaagacagat aaaatgacag 37680
 40 aatcagtaaa attaaaaatt cttttatgga gctgatgatg ttatcccaa ttggtctct 37740
 cattgtgaat atggatttgt tctgtggca gatttgagg cttggcaat ggcttctatt 37800
 acctgcat gaggttaact agttccctca ttactttct ctgagaactg taaaacctg 37860
 45 gaggggtgcc ctctgccctt cgctggcat gtgtattatg cggggatcag gtcttactct 37920
 gttcttgatt gttagtaca acgagttaa atcctgtgt ttggccttag cctgatggt 37980
 50 aacacaacag cacacatggg ctgtgaaatc cctgggcagc tctgtgttc tagggaagca 38040
 tctgatgat ccagaacagg cttatactga tgttttagt taatttgaa atgaaaacac 38100
 tgcatttaaa aaattctcat agagaatgta tagacctgga gaagtgttag cagaccctg 38160
 55 ttaagacatg tctcaatatt acggaacatt gctttattcc ctgtcctgct tgtacattta 38220
 atttttcac ccactttta acaacttggg tactgtggcc tgtgcctgta ttccagcta 38280
 60 ctagggaggc tgaggcagga agattgcttg agcacaggac ttgagggtc atagttagct 38340

gtgtttgtgc ctgtgaatag ccattgtgct ccagcctggg caacatagca agaccctgat 38400
 accctggggt tttaaaaaac aaaacaagat acatgctgac atttctagtt tggcaggcag 38460
 5 agcttgttct gctccccacc ctcccctttc ctatagtaac catttatagg acatctcact 38520
 gttgtctact ctgtgttgcc tctgcttccc tacgtggtag atctaggaat cttaggattt 38580
 10 cttagtttta gctggtgac catatatttt tcttaattcc attgtaactt cagcttttct 38640
 tattgcttgt aagaaggctg ttccattga atacaaacaa aataaaagct ttatttgta 38700
 atcttagaga taggatgttt gtatttaaaa ataattgtgc tgtcaaaatt ctgtcaagtt 38760
 15 ggcttctacc atattagttt tttttttt ttatgtgatt tataatgacc tggagtacct 38820
 tgttcttca ctgttaaatt ctcaactgag ttgtccctat ttaaagtgtg agactgtgcc 38880
 20 agtttgattt taaaatattg caagtgcgtt atggcaagat aaagctgcaa agaaagaacc 38940
 ttcattgtcc ttgattata aatgctttg gcactgttt ctactggaag ataactttt 39000
 cctgatgtgt tttgaggaa agaacctcca acgctctaga caggctctggg ggcaaatgac 39060
 25 taaaacatca actgaggccc tgggctgtct ccatgaggat atcccctcta ttgtctctga 39120
 aatgtccag catgtgggac atttctgtt agtgtggact cctctgtata taacacccat 39180
 30 tatttatgtt ctgtgcataa catgaaatag tgccctaag caattccagg atgtaattca 39240
 acatttctat aaaaatacaa tgttttgta cattgcatc aaacaataac cagataatta 39300
 tattgttaa gaaaatagta ttttggctg ggtttgatag ctacgtaat cccagcactt 39360
 35 tgggaggctg aggcgggtg atcacttgag gtcaggagt caagaccagc ctggccaaca 39420
 tggtgaaacc ccatctctac taaaatgca aaattagcca ggcatagtgg tgcctgcctg 39480
 40 taatcctggc tgctcaggag actgaggcag gagaattgct tgaactcagg aaggggagat 39540
 tgcagtgagc tgagattgtg ccactgtct gtagcctagg caacagagt agactctgtt 39600
 tcaaaaaaaaa gaaaaaagaa agaaagaaag aaaatagtat ttttgtatt tgtttcaca 39660
 45 aactagagca ttatgtgaa ataactgac tagtattgat attataccat agtataatac 39720
 ttagttcttc aaatgatga tctctgtga tcagctacat gatactacg tgagttgttg 39780
 50 cgtgttttt ctctttttt aaagagcagt gcattttga atgctttga aaaattgcag 39840
 taaaatacat aaacgtaaca ttacctgtt aaccatttta attggtacaa ttcagtga 39900
 ttaagtacag tccagtgtt gtgcaaccac tgttactgtc tagtttcaga atgttttagc 39960
 55 tccaaatggg taccctgtac ctgttgaaac ttcagtccta gtggccaat aatcttctt 40020
 atgtctgtat agatttgctt gttctgcatg tttatataa atggaatcat gcttttttg 40080
 60 tctggcttct ttacttagc atagtatttt caaggttcat ctacgttgca gcatgttca 40140

atacttcggt ccttttatg tccattatga atataccaca ttctgtaat gacagttctt 40200
 5 tggggtagct acattttaa acattatagt aaaatacaca tggcatacga ttactatct 40260
 taaccacgta agcctgcagt tcagtggcat taaatacatt cacattattg tacaattatc 40320
 accaccatct gtttcagaa attttcac tcctccaatt gaaactctgt atacattaaa 40380
 10 catgaactct ccattctccc ctctctccag cccttagcag ccaccattct acatttctat 40440
 cttctgaca gatttacta ctctaggtac ctgacataag ttaatcaac cagtatttat 40500
 cctttgtga ccagcttatt tcattagctt aatgtctca agattcatcc atgtttagc 40560
 15 atatatcaga attacttcc tttaagggt gaataatatt ccattgtatg tataatgcac 40620
 aattcgttc tccattatc catcactgga catttgggt gctccacgt atcgctatc 40680
 20 ttgagtcag ttgctatagc tctacgagta tctattgag tccccgctat caattcttg 40740
 agtatatgcc cagaagtgga atgtctggat catatggtaa ttccgtgtct ggtgttttg 40800
 aggaactgcc atgctgttt ccacacagct gtatcattat atgttccctc cggcaatgta 40860
 25 tgagggtct aagtcttca catcttgct aacacttagt attttttt ttatggaata 40920
 gccatcctaa tggctacttt aaaaatata ttaactttat ttattttt ttaaatttt 40980
 30 ttatagagat gccatctac tatgttccc aggctggta tgaactcctg ggctcaagca 41040
 atctctctgc ctacgctcc caaagtgtc agattacagg aatgagccac catgcccagc 41100
 ccaaatttaa atatgtaact aaacacatag cagctaacac caagcctta aaaatatcat 41160
 35 taataggctg ggtgcagtgg ctcatgcctg taatcccagc acttgggag gccgaggtgg 41220
 gcagatcacc tgaggttgg agtcaagac cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct 41280
 40 ctactactaa aagtacaaaa ttactgggc atgttggcac atgctgttaa tccagctac 41340
 tagggaggct gaggcaggag aattgctga acctgggagg cagaggtgt ggtgagccga 41400
 gattgcgcca ttgactcta gcctgggcaa caagagcaaa actccatct gcaaaataaa 41460
 45 tatctgtatc tatactata tatgaactt ctaccccag tgatccacc acctcgcct 41520
 ccaaagcac tggaattaca ggcatgagcc accacaccg gcctattaat tatatatga 41580
 50 cctataatcc caactactcg ggaagctgag gctggagagt ggctgaacc tgggaggtgg 41640
 aggctacagt gagctgagct cacactccag cctgggtgac agagcaagac tctgtctcag 41700
 aaaaaaagt cattaataaa tgtgatctt tttttcctg tacaagttgt caaggaagta 41760
 55 tgaccttct aattgacct ttgacatgaa ctgggatgag atcgtggagg atgtgagga 41820
 gacagttgt accatagtgc gcttctaaaa actaattcta tagatttct taaaaaatt 41880
 60 tgtttaaatt attatgagta cacaataggt gcatctatag attcattac cctcaaataa 41940

atgtacaagg caatgcagag aaatacatag tgtaacttgg tagacttgac ctatcaagtt 42000

actcttgaat atgtatgaa gcctgtgtat tactgggggc agcaaacttc tctgttatg 42060

5 atagtgttt tcagctttgt tgaatctgtg gtctctgtct taactacaac tgagaaagca 42120

gccatcgaca atatgtagat gaatgtacat gactctattg taataaaact gtgtacactg 42180

10 taatttgaat tgcacataat ttcatgtgt cccctgtata attcttcttt tgacttcttt 42240

tcaaccatta aaaaatgtaa aaacaggcat ggtggctcat gcttgaatc ccagcacitt 42300

gggaggctgg gtggattgct tgagcccagg agcttgagat cagctttagc aatgtgacga 42360

15 aaccctgtct ctacaaaaaa ttgctgggc atggtggcat gtgcctgtgg tcgcacctac 42420

tcgggaggct gaggtgggag gattgcctga gcccagaaaa gtcaaggcta cagtgatttg 42480

20 tgccactgca ctctagccta ggtgacagag tgagaccctg tctcagtga tgaatgaata 42540

cattattagc ttgtggacta tacaaaaatt agaggctgga ggtgagctgg gtatggccat 42600

tgggcatggt ttactgacct ctggtagaga ggaattagta tatgttaaag gtggtggaac 42660

25 tgtctgatac ttgcgttctt ttgaaatac ttggagta gcttttgggt tcaggcaaag 42720

gaccaaagag ttaggagagt caggctggt aagaggagt gtgggcccac agcaacaggt 42780

30 cctggagtct ttaagaggag gtgtgtctca tgtgacattg gttggttga caaaagcctg 42840

gcatgtgtc acctccata ataagtgtt gtgggaatgt aggtaatgag aaggaggagt 42900

aaagggttcc tgaaggatga ggaggagggc tgggtgctgc cataggaagt gatcaccatt 42960

35 ttggcggacc tgtcttagag taatgacct catactctct cactccttgt gaactcatga 43020

agtcccatgg ctgctaaagc taaaggtaa gtggggactt ctctgggcac tgggcttggc 43080

40 accccacaga gctgtggagt gggcattaat gtccctgtta tatagatgca gagactgaga 43140

atgaggactg ttggtaaact ttgagagggc actcagctag aaaagtctga gccaggatgt 43200

caagtcccat ggctttacct ctgtgtcct aatggttgg gtgttcaagt gagatccgtt 43260

45 tttcatatt tggtttgat tattgattt catgcattt tttctttt tgagttagta 43320

tattctctct ttttcttt tttctttt ttctttct ctttcttt ttcttttt 43380

50 ttcttttt ctttcttt ttcttttt ctttcttt ttcttttt ctttcttt 43440

tttctttt ttctttct tctttttt tttttttt gtgagacaga atctcgctct 43500

gtcaccaga ctggagtgt cagtgttaca atctcagtic actgcaacct ccacctctg 43560

55 ggttcaagt attctccat ctacgctcc gaagttgctg agattacagg cacctgcat 43620

catgcctggc tagttttat atttttag agacaggggt tcaccgctt ggccaggctg 43680

60 gtcttgaact cctgacctca ggtgaaccac ctgcctctgc ctccaaagt gctgtgatt 43740

ataggcatga gccactgtgc ctaggcagta ttttttctt tctttcttt tcttttttc 43800
 aggttcattg aatttgcttt gagacaggat ctgtctctgt tgcgcaggct gaagcacagt 43860
 5 ggtgcaatca tggctactg gagcctcaat ttctgggct caagcaatcc ttgcacctca 43920
 gcacccctcc acccccacct actcctttcc cccaccagta gctggaacta caggcgccag 43980
 10 ctaccgtgct tggctaattt tttaaatgtt ttatagact gggtttcct atgtgcca 44040
 ggcttattaa ttgatttct gtgtgatctt agggaaatcg attattccc ataaacattt 44100
 tttaaattag aagttaaatt ctgcctagtt tgcctcacat gattattgtg gatgactgaa 44160
 15 tcagagaaga ggtaagagct ctttgaataa tatgaagtac catacagaag ttagatgctt 44220
 tgtcctggtg agacccctcc aaagcacagc taaggaagtg tggaaggcac tctatcaca 44280
 20 tcatatagct ttgaaagcct agcattgaaa gtatgaactt gattctttg gagaaatcct 44340
 ttggctctca gtgagtttac ttctattaa tgactatatt aagcggaatg gaaactgaaa 44400
 gaggaagag gaggaagtca gaattaaata ggaagagtaa gcccatagca gattccagat 44460
 25 ttagacccca agctacttg aatgatactg gacaattatg ggtgtgttta atgattgccc 44520
 tgagtcatga aaacaaaagg aggccttaaa ttatgtctgg cttagtaata tagcataatt 44580
 30 tatcattatt caagttttag catgtaaaga ggaaaagtgt gcagtactta cacataccat 44640
 ttctattag cgaaactaaa tgaggccgct taaaattat cagtgttcac agtatcttc 44700
 aaaagacatg taaatgtata aatgtataaa aaatatacat ataaatttta cagtttggtg 44760
 35 agctatatag tagatctctt attttgtcca taggtcgtaa agatcttata ctgtatttag 44820
 gaacaaatat aacttaagtg ggagtccttt acagggctaa taagtaagca ttatttgat 44880
 40 aaagtgtgtg gttgtctaca ctaggatag tagaaatact ctggaatag taatcatccc 44940
 aggcctact ttggagtga agaatagtc aatgtagaac ttatagtac attgtacgta 45000
 gatgtgctg ctaataactt ctgtagacag caaagttta gagaaattag gtggtaaata 45060
 45 caacatatgt atctaaataa atttggctg agagattga taagatgaaa cagtacatag 45120
 tccagaaaat ttatatactc aaagaattgt agaaaatata taaatgttt tcagtttgt 45180
 50 gtatatccag agaatatcat cctgtaatct gctggttggc aaccaatgg cagtattaga 45240
 tgtatgtttt tattttgtt cgtttgctat ttgttggtt aagagagtta cctaattagg 45300
 agtgtggaag aaaaaaaaaag atttattata gtatgggct ttgtttgac ttcagacatt 45360
 55 ttgtgttta caacaatatt agtgtctgt ttgtgaaatt tgtttaccgg gaagccaaat 45420
 actagaata acttttagt tatcattatc atcatcatca tcatcatcat ctccatcatg 45480
 60 aaaggaagaa gctaccaatg ttgcttatt ctgcaaacaa tataatagat gctgttgaa 45540

agtatggagt gaaatcttaa atatatctgt taaaaagagt acaactggcc aggtgtggtg 45600
 cctcatgcct gtaatccaag cactttggga ggccaaggcg ggcgaattgc ttgagccagg 45660
 5 agtttgagac cagcctgggc aacatagtga aaccctgtct ctacaaaaaa aatagacaaa 45720
 aattagctgg gtgtgatggc atacacctgt agtcccagct acagtggggc tgaggcaggg 45780
 10 ggtattgcat gagcccagga agtaaaggct gcagttagct atggtcgtgc cactgcactc 45840
 cagtgtgggt aacagaatga gaccctgtct caaaaaaaaa aaaaaaatag tacaacttta 45900
 agcaggatgt gggtagatga ctgtagtctc agtacttgaggaggctaagg caagaggggt 45960
 15 acttgagccc agaagcttga tgcgtcagtg agatgtgatt gtgccactgc cctccagcct 46020
 ggggaccata gaaagatccc atctcttaaa gaaaaaaaaa acagagtaca acaactttgg 46080
 20 taaacttgga atataaagat atttccttaa cctattaaag agctgataaa gagggtgact 46140
 ttcaaaccag tacacattat gtgaaacact agaggcactt cccatttgtt aaaagaaaaa 46200
 ccttagccaa attaaattta agttttgtt tttttttt tgtttttt ttttttgtt 46260
 25 tcttgagaca gagtcttctt ttgtcaccca ggctggagtg cagtggtgca agcacagctc 46320
 actgcaacct ccgccttctg ggttcaagtg atttcttgc ctcagcctcc tgagtgttg 46380
 30 ggactacagg tgtgcaccac cagcctggc taattttgt atttttgta gacacgtgg 46440
 ttgcatgt tgcccaggct ggtctgaac tctgggctc aaggaatctg cctgcctggg 46500
 cctctgaaag tgctgggatt acagatgtga gccactatgc catttaacgg tttaattgag 46560
 35 caaagaatga ttgcaaatt gggcagcctc ccgagccaga gtaggttcag agagactcca 46620
 gcacagccat gtggtggaag aagatttatg gatggaaaaa ggaaagtgat gtatagaaaa 46680
 40 gagaagttag gtacagaaac agccggattg gttacagctc agaatttgcc ttttagaac 46740
 acaagtagag gttgaacag ttggccacct ttgattggcc aaaacccggg gattggcaca 46800
 agagcagggt ccagctctt tacatctcca ttagggtat agttcactat ggatggaaaa 46860
 45 acctgtagat caaacttaa atacgtaagg agacagttt aggctaaact tgatttaaca 46920
 cattaaatcc ataacaagac aggatgcctg ccctcacat gttatttgat cttatttag 46980
 50 taattctagc caatgtagta gggcaagaaa actgcctgct tggttacaaa ataaacatgc 47040
 aaaagtcaat atttgaata tgtgacagaa aatataattt aaaaaagaag aagccgggca 47100
 cggtggcccg tggctgtaat cctagcactt tgggaggcca acacaggtgg atctcttgaa 47160
 55 ctgaggagt caagaccatc ctaggcaaca tggaaaacc cgtctccaca aaaaaattag 47220
 ccaggtgcgg tgggtgcgac ctgtagtcc agctgcttgagggtgagg ttgaggatt 47280
 60 gtttagcct aggaagcaca ggtttagtg agctgagatc atgccactgc actccagcct 47340

gggtgacaaa gtaagactct atctaaaaaa aaaaaaaga aagaaagaaa aggaaagaaa 47400

aagaaaaaag aatttcaactt actagagcat caaatoccta agataattta gaacaaagcc 47460

5 agaaaagtga agaaaatata aaaatcttta cagtgagttg cataaaaaaa aacaactga 47520

agatgtcaga tcaactcatt aatgtgtga ttaatgtaat taaaatccca ctgtttttt 47580

10 tgtggggagg gtgggagagt cactgttaa aatgattcta aagagcatct ggaagaataa 47640

acaggcaaga atagccaaga acatttgaa aactaaagat gagtttgaa gacgattgtt 47700

ttgtactat caactactta tagattttac atgaatttta aagggtaatc ttagtcctcg 47760

15 aatagacaga aatagccata gatctgaaag aacacttaag acctgatcta gctatccgtg 47820

agagtatga taatcaaagt ctttgtgtgt gaatcaggag tcttcaggt gcaaggtaaa 47880

20 taagtcata attgcttaag caaagggtgtt attgcttta gtgactccag agaaagctca 47940

agtgcctgtc tccccctgac ttgattctt ttgggggtg gctccattct ctctgttgc 48000

taatggcttc ctttgtcag ccagaggaaa ggagggtgtg tttttgata ctccagtct 48060

25 tctatttta tagcttgaga tcaaagaggg aagtgcctt ccttagagtc agtgtgtaa 48120

gtcctaagga agataccacg tgggtgtctg gggccatgtg cccatccctg gcccatgacg 48180

30 atggggatgc tacactaact gggggccacc catggctgtt cctgccttga actgccaact 48240

ggctttcag tgcagcttca ccagaatcac atggaatagt agggatagga attgtttccc 48300

aaagagagtg tgtgggtgtg taaaattact agtgggggag taaggggaca ggccattggg 48360

35 cagactggag cagcatttac ttactcagtc attgagaaaa ggatggaaca ttcaataaag 48420

ggtgctggac acagtttgtg ctctaaaaat ttgtgttc acctattaat ttatccctcc 48480

40 ccttagcccc tggcaaacac tggctgttt actgtctcca tagttttgcc ttcccagaa 48540

cgcatgccc ttggaatcat acagcaggta acctttcca gttggcttct ttatctagt 48600

aatgtgcatt taagattcct tcatgtctt tctgtgattg ataaccatt tcttttagt 48660

45 cctgaataat attccattgt atggtgtac cacagttgat ccattcacct actgaagtc 48720

attttggctg ctccaagtt tgataattt gaaaaaaaaa ttttagaca ggggtgtgatt 48780

50 gtgttaaga tactggtctc ctgaacaact gagctcacgt gaacccctct cctcagcctc 48840

ctgggtaact gggattacag ctataacca ccgtgccag tgtgacaatt atgaataaag 48900

ctgtataaa ctctatgta ggttttttg tgtttgaca ttggtttca gttcattatg 48960

55 gtgaatacca aggagtcaa ttgctggatt atatggtaaa agtatgttta gtttgctaag 49020

aaactgccag ctgggtgtg tggctcacgc ctgtaatcct agcataatgg gaggctgaga 49080

60 caggaggatc cctgaagcc aggagttga gactagcctg ggcaacatag tgagacctca 49140

1 tctctacaga aaatttaaaa attagctggg cgtgggtctta tgtgtctata gtcttaactg 49200
 2 cttgggaaac tgagggtggga ggatcacttg agcccaggag ctggagggtg cagtaaactg 49260
 5 tgatcatacc actgcactgc agcctgggtg acaaagcaag accctgactt taataaaaaa 49320
 6 aaaaaaaaaa aatgagtcag agggtaagga agcaaaaata agtaaataaa taaatagaag 49380
 10 ataaaagaaa aatctatctt tcaaagtggc cgtgccattt tgcattccta ccagcaatga 49440
 11 atgagagtct ctgtgttg acatcctcac cagcatttgg tgggtgcagt gttctggatt 49500
 12 ttgaatattc tattaagtat ataagtctgt ctacttgtt ttaattcca attcttagt 49560
 15 gatgatgctc attaacgctc ttttaatat gtttacttat catatatgta tottcttag 49620
 16 tgaggccttt gtttaggtct tctgccatt ttaaaaaatg gggttatatt ctattgttg 49680
 20 aatagatga gtctttgtc tatttgaat acttgtctt tgcattatt ttgtgtttt 49740
 21 tttttattt tatcttttg agacaagtc tcactctgt gccaggctg gagtgcagt 49800
 22 gcatgaacat ggctcactgc agcctcaact tctccaggc tcaagcaatc ctctgcctc 49860
 25 agcctccga gtagctggga ccataggcgc acaccaccac accctgctaa ttgaaaaa 49920
 26 tttttgcag aggcgggggc tcacatatt acccaggctg gtcttgaact cctggcctca 49980
 30 gtcaatctc cagccctcag cctcccaaag tctgtattat aggcctgagc cacttagcct 50040
 31 agcccagaat ttattttt atttcttagt ttgaaaaa tataggacct cataaaagtc 50100
 32 agtctagatt tgtacacatt atgttttg tgtatatga aatggattct ttgtaatca 50160
 35 atttggttt gtttttgc tttaaaaa accagcactg ggctgggtgc tgtgtcat 50220
 36 acctgtaac ccagcactt gggaggctga ggcagggtga tcacctgagg tcaggagttt 50280
 40 gagatcagcc tggccgacat ggtgaaacgc tgtctact aaaaatacaa aaattagctg 50340
 41 ggcgtgttg cacatgacg taatccagc tactcaggag gctgaggcag gagaattgat 50400
 42 tgaactggg aggcggaggt tgcagtgc caagattgc cactgcact ccagccttg 50460
 45 cgatagagca agactttgc taaaaaaaa aaaaaagaa aaaaaccgca gcagtggctg 50520
 46 gccagggtg ctacacctg taatccagc acttgggag gccaggcag gtagatctt 50580
 50 tgcggtcagg aattcaagac cagcctagc aacatggcga aacccatct ctacaaaaa 50640
 51 tactaaaatt agccagatgt gtagtgac accgtgaatt ccagctgcct gggagactga 50700
 52 ggcattgaga tcaattgaac cctggaggca gaggttgag tgagccactg tattccagcc 50760
 55 tgggtgacag agggagactc tattaaaaa aaaaagaaaa aaaaggctgg atacagtgg 50820
 56 gcacgcctgt aacccagca cttgggagg ctgaggtgct cagattgctt gagctcagga 50880
 60 gttgagacc agcctggaca acatagtga acatcatct taaaaaaaa aaaaaaatac 50940

ctgcacttgg tcaaaagatt tcaacagtgc agaaaaagaa agttgctata tctttctcc 51000

aaattagtct tgtttctagt ttattatcc aaataatcac tactaatagt taaaacattt 51060

5 taaatacaca ttgggagttt gtcctattta atataaatta ttattgagc aaataatcac 51120

tgctagtata ttttgatac tggaatttc atatgtaggg gtcctgaat gtaagggtgcc 51180

10 cctttggtag ttctgtgctt cttttacctg tactgtaaca tagggaaaga tgttacaaat 51240

ggttagtatc tattcttaaa caccagccct tccactaaag gtaacaaca aataaatata 51300

taaatgaagt ttgtgtattg ggattacacg ggtaaacac atccatattt cattattaat 51360

15 atttaagaat ataacaaact tcttattggc atttgacct ttagctagg gaaagattaa 51420

gctttgttta ttgtgcttt gtttttttc ttactcaga tatttgaggg ttcccattt 51480

20 gaggaataca ttattaatc aagcttagt tgcaagatat ttagcttag agaataccat 51540

caaccattct tcttaagct tctaacttt acccaaatgt ggttgatct actcaagagt 51600

agtttggtta gttcagaaat ttattggaa ggggaaataa ttttgacc aaattgata 51660

25 aagcaactct tgagtaatga ttcttttct tgttctctt ttataatcag ttgaaagtag 51720

tagtaaggct ggggtggcaa agaaagaggc ctggggagaa tcgggtggtt ttattatct 51780

30 ctttcatag cagctaagt ggaaggacc aagaggaaat caactgaaa accatcctc 51840

tgaaacattg gcctaaaaa gtgtagtcca gaaattgagt gcaactggca gtggcattta 51900

aaaggaatgc tctaattct aggaagcag gcacgagtag ctctaaaag aagaaaaaaa 51960

35 tgaaaactgt aatttaggac acacagacga gtatccattc cctgtactt ttactctcg 52020

tgtctaacc aaggaagggt taccatagca aatatggcat tccttagcca tgattcactg 52080

40 ttgtaaatgc ctgcagcatt cataaaagta agatatatgg gctcttctt ttctctttg 52140

aatccgtatt tctgtattta aatctgtatg tcaacatctg tttttctgt ctctcttgt 52200

ttttaaatc ttgggagatg gtacaaatta tttaggggag tgaataagtt tctgtctac 52260

45 aaatagagga gagagaaggc ttttgtctt tctgctttg aactggagag ctccctattt 52320

aggcacggcc ttttcaagt gacctgtat tgtatcagt actgtagaag gtaggcacat 52380

50 tgtacagact taaaatgta aagcttttag gcattccact tgtaaacctt ggcttttaa 52440

agaaaattac atgttcattg tgaatattt ctatcgccc tatctctgtg cacatgcaga 52500

cttcttttg ctacattctg aaagggtgaa ttgtctctt taaggacagt ggacatctat 52560

55 agttcttagg tcaaattgtc ctcttctg tttgtcagt tctcagccac actgtgtgag 52620

catccattt ctggatcct ggtttggagc tcatttaag gaacatcacg tccctttga 52680

60 gactatgtg acatcagggt gggtagatgt tccctgtga acagaagggt cctccctaag 52740

gaggtgcttc tctgtgtga gtcttgcac tgggcacaca gagcccaaag caggaagagt 52800
 5 tgagtctgaa tagggaggcc tgtaagcctc actgctctgc cacggctagg cctggttggc 52860
 catgctctag gagccctcag gaggctctga agtgattctg cctctgggaa ttacacagag 52920
 gagctaatat ttgagatctc caaagctgag tgagaggggtg attcttgaag aggcaaggca 52980
 10 tgccctgggc cagttctgtg gggctgtcat agaagagggc tcggaagctc ttgtaagtga 53040
 ggctggaaaag gtaggcagtg ttaccataag gaggatggaa atgacacaga taggctaagg 53100
 aaggggacct ctgtaatcat gcagcgatgg cctagaaaag ggacaggctc atggcaggga 53160
 15 gaccagtttg gaggtgcca cagtgttcta ctgagagaga aaaagaatta aactcaaagc 53220
 acggtcaggg aaggtggagg ggcaggatct gatttgaag tgtttgtt tttggttcg 53280
 20 ggtacaagga ttggaaacc tctgactcc gtagatgaaa gaatatgaac caaggaagac 53340
 tgaagttcc actcaggga gaaacacag gtagtagaat cgatttaaga gaatggcagg 53400
 cagttgtgtt tgaactgt ttagtgtgag gtgacatctt ttagggatg tctagctggt 53460
 25 agctgcaagt acaggaggct agatgtgtgc atgagttct tggtaaagat ccatctgcag 53520
 tctctgaag atgtcactca gattgcactg ccatcacccc agggcccaag agaagacact 53580
 30 cgcttctctt ggtgtctagg cgggttgaa aaaaatcaaa cagtacaaa tcatgcaaat 53640
 tcagacctct actccacccc agaggaaagt cctgctagca gttttgtgt attctccag 53700
 aaatctgcct tgcaacatgt ttgagtatat aaataatccc agaaaggatg ggccagacac 53760
 35 tagcagaaac tcaccacaca cactgcgctg ggcatgcaga aacttcgca aatatactgg 53820
 tgtgtgctgt cactgcattc ctggatttg ggtctcttg tgtcccagg tatcagtatt 53880
 40 gccacaggc tgaccactga gctcctcca cagccgactc acgtcacct ctttgaagt 53940
 gtgtctgcaa agctagatta ttagattgt tctgcttgt gtttctta atgaatttt 54000
 taatgatgaa gtcttgtt taaaaatata cagtggtaat taacatgtat gcattttct 54060
 45 taaaatgacc ccccgctc ctcttcagat gtaactctg ttaacagtat cgtatataga 54120
 ccctgtctg tgtgggttg gcagagggcc ggttagcggg tggaacatgc atactcaca 54180
 50 ccatatttt cacatgggaa aatataaagg tgacaacaaa tctctgggc tgtaatctca 54240
 tcaagcagac aataatcact attgaaaag cggacaaata catgctgatt ttaaaaaaa 54300
 attatagtag tacagaaaga taaaaaaaa aaacaaagt aaagtctcc taactctct 54360
 55 gcctgtacc tccactggc aaaagtcct gtccctaagg taatatctgt tgacagttct 54420
 cctgcaata cagataggag catgtgtgt atctgcctct gtgtgtatgt gttacatgt 54480
 60 cttttttt tttttttt tgagacggag tctgtctg tcatccaggc tggagtgcag 54540

tggcgtgatt tcagcatgct gtgacctcg cctcccgggt tcaagtgatt ctcatgcctc 54600
 agcctcccga gtagctggga ttacaggcaa ccaccaccac acccagctaa ttttgtatt 54660
 5 tttgttagag atgggggttc accatgttgg ccaggctggg ctgaagctcc tgacgtcaag 54720
 taatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc acaactcctg 54780
 10 ccctgcaca tgtctaacgc acacaaaggg gattctgctg aacacatttt tttgtcttt 54840
 ttcttccaa cttaacatat ttgacatctt tatcagctta tatagcttta cttcattctt 54900
 ttaaagaggt tattggctat aaagagaaag tcagagaaag tcagtcaatg ggtgcttcta 54960
 15 tgattattta attagatcct gttgatggac attgatacaa ttctaaatt ttttagtata 55020
 ctaaataatc ctgtggtaaa catccttata cagatgtcct tgttcgctca tgaaaatatt 55080
 20 tctggaggat ggtgagaagg gaaattttaa aaattattta tataaacatt atcatttgtt 55140
 agtagaatga cctcgggaga ggtgttagta atttatgctt ccccatgc atataaacgc 55200
 ctttcaata tattgtttca aaattggata tcatgaacct aaagatatat atatatgtat 55260
 25 gtatttttt tttttttt ggggtggggg gatgtcctgt tatttcagt tatcgaatag 55320
 aactttgta gttcctcat gtaaggatga agttggtaat tattatttt tttgtgtgtg 55380
 30 tgtgttactt tctttttt ttttttgaa gttggtaatt aaagggatct gacttcagtt 55440
 atggaactgg gaaaacagga ccttgatgtg gaggtgggct tagacatgct atgtctgggc 55500
 aggtatctct tgggaagcag tgcaccct gaacagaagc atggatgagc cgcaggggac 55560
 35 ggtgctgagc agaggggctg gccgtgggtc atctcgggt gttgacctgg aaggcacaag 55620
 ggagtttcc accttctt tggtttgag agtcagaag ctactaagca actcacaacg 55680
 40 tgcccagggt ggtggtccaa ctgaaggatg tgaaacggtt ctctcttcc cagccaaaga 55740
 acttgaacct cccacctgt gacaagcatt ataaaattca cataatttg ataggctgga 55800
 ttcccttct gtagcagatc ttctcaga acagaagtgg tttttgtt tttggtttt 55860
 45 ttttaacct aattacctgt gagtttatt ttttaatat ggaatatgtt tttggacac 55920
 ctcttgta tattaatgt ttttataaa ttgagattt taatataaat ttacccag 55980
 50 caaattaatt ttgttctct tactctctt ttttggcat ctttccgt tatatagtgg 56040
 tgctcatgct atcatattgc tottatgtga ctttcttt gtgaacaggg atctgttca 56100
 ctttcttt ttaacttt ttttgttt ttcgagacgg agtctgtct tgtgcccag 56160
 55 gctggagaac agaggcacag tctagccca ctgcaacctt tgtctcccg gctcaagcga 56220
 ttctccacc ttgacctt gagtagctgg gattacaggc atgcaccatc acgcctggct 56280
 60 aatttttgt attttgtag agatgggggt tcacatgct atcgaggctg gtctgaact 56340

cctggactca agcgatccac ctgcctcagc ctcccaaat gctaggggta caggcatgag 56400
 ccactatgcc tgagtcactt ttcttttaa cataaaaaca ctggatcct agagagggca 56460
 5 ctatatttg ggtacatatg agttcagatc acagaagagt tgtattctat acttctttt 56520
 tcatcattct tacttcagta tgatgtattt tataatttta tatgagaaac tataaactg 56580
 10 ggcatgtgc atcaagcagt acctactcat aaatcatatt aaatttgat ccaaacatgg 56640
 gacaaactga agttttctct gtgtacttga atgctttcag aggcataaaa ttatattacc 56700
 atgtgaaagc aagcctacaa aattcctcag gcgtccactc tgccactcaa atgagagcca 56760
 15 gacttacagt gcacactcta caaacaactt tccagcccgt caggggtatt taagtgcctg 56820
 aatatgcaag gcaactgtgc agtaaaatta ctacgtccca aggatagagc ctgttagaat 56880
 20 tattttaaaa tctgtacttg aagtttattt cctcagtgtt ccaagatatt ttatctgggt 56940
 gttctctgag tatttcacat gtacgtagtt acatataggt gagatagtga tgctgtgcc 57000
 tgggtggat gagaaactga gcctggcaga cctgagattg gatttccttt tctgactttg 57060
 25 caagtgtggc ttggctttaa tagccctcct cttttccgt attcctcttt ccccttcca 57120
 tttgcaa atgcatcaat caaaatacaa attgattgca aatatgtgc aatcaaattg 57180
 30 tattgtattt tgattgtgca catatgcact gatagttaca catatgcac aatcaaaata 57240
 caataacctg tggaaccatt ttttctgaa ataggaagg ggtgccatgg gctattgatt 57300
 gttgaaggta gtcttcagag ctgtcttac aaatctataa taattttccc ccaaattaat 57360
 35 gtgctagtta gaacactaga ttgcatcact gaaagtgaat tttagaatct ttccaactt 57420
 ttaccaagt tcagaaaacc gttttattgg accttattt gccatcaggt catctggtt 57480
 40 cttatgctg ataatgacag ggacctact aacctacaag gcaaccag ccatcctggg 57540
 cagctatgat cattggaaag ctctgaatca ttcatctgga agctgcctat ggcagaatag 57600
 tgcagaacat atgcattgca ctatgttcta caaaactaca ttaaataagt gttccttttc 57660
 45 attgttagat ggaagtgacc cagggaagg atcatgttg atgagccagt ttctcctag 57720
 tgcctgaac ataggcactt ggtaatgtt aaagaatgaa ttcttttt ttggagacaa 57780
 50 aatctcact caccaccag gctggagtgc agtggcacgg tgcagctca ctgcaacctc 57840
 tacctcccaa gttaagtga ttttgtgcc tcagcctcct aaggaactgg aattacaggc 57900
 atacgccacc acgccagct aattttata ttttagtag agaaggggtt tcgcatgtt 57960
 55 ggccagatgg tctccaactc ctggcctcag gcagtctgcc tgcctcagcc tccaaagtg 58020
 ctgggattac aggcagagc catttgctg gccagagaat gaattcttaa tcagtttctt 58080
 60 atgacttcat attgactgac agttgtgcta aatactttt gcctttattt gaattagaaa 58140

atttgaagg gggccttcag aatagatgca gtcacattta ggagttttct tccccccatt 58200
 agttaaagt cagttttct atggatctgt tttagaacta cgaataaact ctgatcagtc 58260
 5 actgcagact acgcagtaag ataagaagca gtccatttgt tctgtcgttt attcatggcc 58320
 ctcatcttg ccagctgact tgtgcagaag agcacagcaa actgtaagct tctaacagc 58380
 10 tattccatt cagctgctgt ctcaagaag cagaagagga tagatagacc ttagagaaca 58440
 taatcaaacc tgggaaactc aaatcaaac aaaacacaac ttcaaacag aagtgaagg 58500
 tcctgaagg acccagagggc atagcaagga aaatggcccc actgggatat cttttggatt 58560
 15 cacctacaga cctctctgga gtttaagat ccacttttg tgacatattg catagcaaac 58620
 aggccgaacg ctgttgtaaa tcactctctg cgaaaggccc aggttttgaa actgaaggcc 58680
 20 tgaaaaggct cctgcttacc agctgtgtgc tgtacctgac acactgaagc ctgagagtgc 58740
 cagtcacctg tcagagggaa cacagctgcc ctacggcaga acctgagtct agaactcaag 58800
 gttttgact cttaggctaa aaataaaaaa tcagaaggag gaactatgga ttgcttaac 58860
 25 agtcacatt tcacttcca gagtttctg tagcacaagt tatagccttt ggggattagg 58920
 atgtaaacac ttttttcc ttccctaaag cgatttttg tctgtcagtt ttccagctt 58980
 30 cctgctctgg gccctgaagg tgccacacag ttgcaggcat gctcctactt caaggctctg 59040
 ttaagctgtg gctgcccttc ctcccaactg ctgtgcccc ggccaacccc tctgccctt 59100
 cctccccctg aggcgcttg cacctgtgc tccgagcctc ctggtctatc ccagttagta 59160
 35 gagtccctgt gcttacctcc gtggctcagt cctcatgggt ggctcagtct ctagggaagg 59220
 tgagctgacc tcttacttt ccttccag ccatttatag ctctcatag cctcaccaac 59280
 40 ttgaaaagg atgtgcttt tctctctgc ccccatcctg actacattca agtcattgct 59340
 cagcccagtg agttgtctt ttctccaga ccagtagtt tccccaggc cctcaggctt 59400
 cagccctga aggcctcctt agccccccc ccacactatg atagccaggc gctgtgctg 59460
 45 gccatgggt gtgggtatgt gtgtgtgtt tgttctgga gccattcct ttcttccac 59520
 catctttag gcctcatcc aatcctcctg caacttgatt catgacttt cctgcatct 59580
 50 agtctagtct cttgctgggt ctgtgttg catagtgcc agtttaact tottaaatg 59640
 ctgcatttt gaagtcagtc tctcttagt ccctgcaga aacatttaa tagctctgtt 59700
 gccacaggg gaaagctga acctcttagc cagtcagtca ttcagagcct gcccttact 59760
 55 ggggctgct ttctctcca gatgcttct ccactctgcc tgccacagcc ctgtagctg 59820
 gctgattgcc ctgtacctg caggctctgg aagtctcag ctcttcatg gagccttgt 59880
 60 ctaccagcca ttctttcaa gacttctg ttgttactg cctgattgt tcattgaca 59940

ctaattcac tgagcaaaca ttatgaaaga tgtactgttt gctactgtga ggaatggatc 60000
 cccaagaggt aagaggggtca gtccctactg ccaggaaatt tgccctggatt cagtatcttc 60060
 5 ttgtgtctat tagatcagaa gtggaaaggc agaggccagg ctgtatgctt tttaaatttt 60120
 attttattt atttaaatca ccagcacctc agcaagtgtt ttgcacagga aatttcttaa 60180
 10 tgttatttaa ttatttgggt tttttgatt aaattctgta cattcccat ttagcttatac 60240
 ttgagttata acattaaaat taaggtagtc atcaactgaa ttataagacc taattaaata 60300
 agattattta agatagtgat ttctcattag attggcccta ttcattataa cttttctgct 60360
 15 ttttcttca gtctgcatga agaaatcagt gatttttatg aatacatgic tccaagacct 60420
 gaggaagaga agatgcggat ggaggtgggtg aacaggatcg agagtgtaat taaggagctc 60480
 20 tggcccagcg ctgacgtgag tcccttctg ggtagcctat gcttgggaca gtcctgtcc 60540
 acgggccaga ggcctatctg ctagtatctc atgctagctc tcacatgcaa gtagaagtgc 60600
 actgtagagt tgtggcttaa ttaaatttta aaggcaaaga atttctgca gcttttagaa 60660
 25 tttgaggctt actaattatt ttattggat tggatgacta acaacctttt tttttttt 60720
 ttgtagtgc taatagcaac tactaaaggc aagctattgt tagaaattat tagtgtaaag 60780
 30 agaagaaaga caaatcaaac ctcatgttg tagtggtctg ttattggata tgatatatca 60840
 aaacctcatt actactagt tccagcctgc cagagtaaac attatataat tgtttacagc 60900
 tgaatgaaaa tgcaagtac gaaatttgt cacttggtgc taatgcaggc ataagtctt 60960
 35 tcttattct ttctgaaat tgccatttc atctcttca gaccagctaa ttgccttta 61020
 gacagctccc agtcagtga caaatgatt gcttgggatt tcttctggc ttattgttg 61080
 40 ttttgttac tggtagcaag tctttgtt tttttttt ttttttga gataggggtc 61140
 tcactctgtt gctgaggctg gagtgacga gtgcgatcac gactcattgc agccttgatt 61200
 tctgggctc aagtatcca tctcagcatc ccgagtagct gggaccgcag gtgcacgtca 61260
 45 ccacacctag ctgatttctg tttttttg tagagactga gtctcactgt gttgccagg 61320
 ctggtctga actcctgggc tcaagcagtc tgcccgcctt ggctcccaa agtgctagga 61380
 50 ttataggcgt gagccaccac acttggcctg ttactggtac taagttaata cttcacttt 61440
 tagggcactt tgagggcctg tttatgatt ttgtgtatgc aaagaagtaa caaaataata 61500
 gaatccatta ctttgtgtc tgtaactttt ctttaggcac tgcctgggt ggtgttttg 61560
 55 tccaattggc aaaacaagga agttcactg tatgtaaaac ttgatgtat atgacagtat 61620
 atatatgacg ctgtaggtaa agggaaaagg ggaggatact aatatttat gaacagtgc 61680
 60 catatgtcac attcttctc ctatgtgac caaatcagt gttcttagct ggtggttatt 61740

ttgctctcca ggggggcggt tggcaatgtc cgagacattt ttgattgtcc tggctgggta 61800
 5 tgcactgcta gtacctagtg ggtagaggcc atggatgccg ccagccattc tgtgatgagc 61860
 agtataggcc ctacaacaa agaattatcc actcccaaact gccaatgttg agaagccctg 61920
 gtctaattta acccttatct ttcttaggtg gaggttgact ctctctctct ctctctctcc 61980
 10 agccagccag ccagccatca tctgtctacc tacagatgag gaacatgagc ttgtggtag 62040
 gttcccaggt ccatctcgcc tcagagggtg aactgtttc actgtttatc cttttcccc 62100
 gccctgagat ggagtcttgc tctgtgtccc aggtctggagt gcagtgcac agtgacatga 62160
 15 tctcagctca ctgcagcctc tgccctccag gttaagcaa ttctctgtc tcagcctcct 62220
 gagtagctgg gattacaggt acccgtcacc acacctggct gattttgtg ttttagtag 62280
 20 agatgggggt tcatcatgtt ggccaggctg gtcgtgaact cctgacctca ggtgatccac 62340
 ctgctcggc ctcccaaagt gctgggatta aaggcgtgag ccactgtgcc cggcctatcc 62400
 tttttatta caattacctg catacgtatt tctgcctgag ttcccctgtt ctccatgggt 62460
 25 tgagggtgaa tgatcccag tttatgcca cagcacgatg ttataaaatg atgtgcctg 62520
 gtgttctctg tggaattgac ctgaaggccc acactgtccc tacagttagt ctgatcccaa 62580
 30 tttagtaatc tattcgaaga ctctgtctca gagaacaaaa attaaggatt tgtgattgtg 62640
 tctctggata atgagggaac attattgac tgaactactt ctggaagttt cctgtggttg 62700
 gctttctgta tccttaagta ccatacctcc atattaaacc aacagtggat tgaaaatatt 62760
 35 cagaaaaaaaa ctattaaaat aacaatgcac taataaaaac aatacaaatt attttaaaa 62820
 tatagtataa tgactattta gatagcattt acattgtact aggtattata agtaatctaa 62880
 40 agatgatgta aagtatatgg gaggactcgc atagtatat gcaaatactc caccatttta 62940
 tagcagtgcac tcgaacatct tcagatttg gcatagtggg actggaacca gtctctgcc 63000
 gataccaagg gacaactgta ttttggtctc tgtgtttcat attgaacca ggtaagttga 63060
 45 aattatattc agaatgtctg ctgtgaaac agaatgccc ctcatgaag aatgggggta 63120
 gaaaaaaaa tactctgtc atactgaaaa gtaccagtag agggtagcaa aaactgacat 63180
 50 ttctccatat ctgggtgact ttatctgata cctcaatata ataactctt tttctgttc 63240
 aggtccagat atttgggaagt tttaaaactg gactataatt acctactagg ttagtacact 63300
 catgaatctt ttaaaggact gtacctttc ctagagtgtg ttctgtttg ctgtcaaatt 63360
 55 tgtaaggagt agaaacaaaa caaatttata aaacaaaaat gggactgggc atggtggctc 63420
 acgcctgtaa tcctagcaat tcaggaggcc gaggaggcg gatcactga agtcaggagt 63480
 60 tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac tccatctcta ctaaaaatac aagaattagc 63540

tgggtgtagc ggcacgcgcc tataatccca gctactccgg aggttgaggc aggagaattg 63600
 cttaaactcg ggaggtggag gttgcagtga gctgagattg tactccaggc tgggcaacag 63660
 5 agcgagactc tgtctcaaaa aaataaataa ataaaaataa aaaataaaaa agtaaaggat 63720
 ttaccagcat ttaattgat ttacctgaa gtagaatatc acttcacatc tccaagacgt 63780
 10 agatggtaca gagagatgga aaagggatca tgttcagtg gaatcagtta gttactaatt 63840
 ttagaaattg actacctggc agagtattgc tcagtcccat aacttaacc actgacacag 63900
 atgtaatgt agtctcatga taaaatgtct gattgtatat cctctagaat gtgagtccc 63960
 15 actgtctcac tcactcactc actctctctc tcactctcac ttcaaatta agaactcatt 64020
 ctactagtta tggctccagc atcctgatcc agaaattcag gtacagatct ctctctgag 64080
 20 aaagatcttg gccttcagg actctgttc agtttcagtc ttctcaaag agacctctct 64140
 tgatgcacag ccttgaggc ttcttttgg aatgatgtt tctctgaagg gtgaatactt 64200
 gctctctaag aattgaaatt gttgaacat tccgtcatgg ttactactat tattacttaa 64260
 25 tctctccaga ataaagtcag cgtcatgtt ttccattga gcttgattg gtacacttta 64320
 gcccaactta aagtgtgctg aagtgggtgg accctggcaa ttccattct toccatagat 64380
 30 gtccttgccc tgcaaaagtc ataaaatact caacttcgag ttcatattc ttacttaggt 64440
 tctcagcctc agtaaaacat gaaaaatcac tcttcttaa aaaattta taaattttat 64500
 gaataggtag tacattcaca tagttcacat ttgaaaagg cacaaaaatc aatacagga 64560
 35 aaagtctcag tccacctct gccccctgg tctccgtgga acagccactt gttttttgt 64620
 ttgtttgt ttgttttg agatggagtc tggctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 64680
 40 gcgcgatctc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc acggcgttct cctgcctcag 64740
 cctcctgagt agctgggact acaggcgct gccattgtgc ccggctaatt ttttgtatt 64800
 ttttagtaga gataggggtt caccgtgtta gccaggatgg tctcaattc ctgacctgt 64860
 45 gatcgccca cctcggcctc ccaaagcgt gggattacag gtgtgagcca ccacgccag 64920
 ccagaacagc cactttacc agttctcac atatccttc agagatact gtcatataa 64980
 50 aaggacatgt gtgtgtatta acacaaatg tagcatgctg gatacttgt ctgcatccag 65040
 tttaaagtac ttcataatat ttctgattg caattaatc catccagata ggaaaatcat 65100
 tatgtctagt accggaagcc ttattaagg aaaggacgtt aagtgcctt tttttttc 65160
 55 tttttttt tttagaggt ttactcttt caaaattacc ctatttctg agacctgaat 65220
 tctgtgaaat gactgggagg aggagttgt taaaatcaac aactactatt tcccctctcc 65280
 60 aaaaacat tatcactaac acatttagt ttgttgcc agggtgaaa ataggttta 65340

attgtactaa tgaagctgt aagcatgagt gtcagttaaa acaagttcc agcttctca 65400

gacctcttg tatatgtatt ctgtgtcag tgacatcgac ctagtgggtg ttggaagtg 65460

5 ggagaacctt cccctctgga ctctggaaga agcttctcg aaacacaaag tcgcagatga 65520

ggattcgggt aaagtttag acaaagcaac tgaagtict gcagcattc atattaaacc 65580

10 ttggttattt acctatgaaa ctgaattaa aattaaagt ttgtgagcac agttacattg 65640

caagtgagt atcttctcat ttgttaatg tcaccgtgtg tcacataaa aagtttctg 65700

gttgccacg ctggatttg accacacaat ctgggtcac tgcaacctgt acctctcgg 65760

15 ctcaagtgt ccttctact cagcatctg aggagctgga ctacagacac agcctgccat 65820

gcctggctaa ttttttga aatttttag agacggggt tcaccgtgt gccagactg 65880

20 atctccaact cctgggttca agtgatccac ccacctctg ctcccaaagt gctgggatta 65940

cagggtgag cctctgacc tggcctgcat ttctttaac aacagcagaa tacccaattt 66000

tatcacacac agtactcact gtagagatgt ttgtttatt cattgcatt attattttt 66060

25 tttgagaca gagtcttct ctgtcaccca ggctggagt catggcgca tctcggtca 66120

ctgcaagctc cgctcccgg gttcacacca ttctctgcc tcagctcct gagtagctg 66180

30 gactacaggc gcctgccacc actccggct catgtttgt attttaata gagacgggt 66240

ttactgtgt taggcaggat ggttcaatc tctgacctc gtaagccgcc ccgctcagc 66300

ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag cactgcgcc cagcaatatt ttattcattt 66360

35 ttttagagag agatacagtc tactatgtt gccaggctg ttccctaact cctggactca 66420

agtatcccc ccacctcagc ctatgtgta gctgggacta caggctcacc ctaccagcc 66480

40 ttgtttattt aaaaaaaaaa ttttttga gagatagggt ctccctgtgt tgcccaagt 66540

ggagcatttt ttgaaagaa ctctgatag ctcatgtaa taatcatgtc agttttgag 66600

aataatttt atatcttate ttgcaggtc gcttttggg ctatttcaa aactgaccag 66660

45 taatgcaagg ggggtgtag gtataccta agaaccagc aatttctt tttttttt 66720

tttttttt tttttttt tttttttt ttgagacgg agtctcgtc 66780

50 tgtcgccgg gctggagtgc agtgccgga tctcggtca ctgcaagctc cgctcccgg 66840

gttcacgcca ttctctgcc tcagctccc gagtagctg gactacaggc gcccgccacc 66900

tcgcccggct agtttttgt attttttag tagagacggg gttcaccgt gtagccagg 66960

55 atggtctga tctctgacc tctgatccg cccgtctcg cctcccaaag tgctgggatt 67020

acaggcgtga gccactgcgc ccagcaatat ttattcatt ttcttagaga gagatacagt 67080

60 ctactatgt tgccaggct gttccctaac tctggactc aagtatccc ccacctcag 67140

ccttatgtgt agctgggact acaggctcac cctaccacgc ctgtttatt taaaaaaaaa 67200
 ttttttgt agagataggg tctccctgtg ttgccaagt tggagcattt ttgaaaaga 67260
 5 actcctgata gctcatgtaa ataactatgt cagttttga gaataattt tatacttat 67320
 ctgtcaggt tgcctttgg gctattgca aaactgacca gtaatgcgag ggggtttag 67380
 10 tgtatacctt aagaatccag caatttctt attagaaaca gttgatgat acaaacatt 67440
 taatacctag tattcattgt tctcatctt atactcagaa agtgttctcc aaagtattga 67500
 ggaaggtttt ttttagataa tttaaaaatt attataacta tatgtcaact aataaacgag 67560
 15 atgatgggca tattaattta cttactgtg gtaatcactt cagtatgtat atcaagataa 67620
 gtatatcaaa acatgtatgc cttaaatata aacaataaaa ataaataatc aaaaattgga 67680
 20 caccaaacia aatttcaat ttatagaaat taaaaaatat attgatggg gcccaatgct 67740
 aaatagcaa catgataatt gtagcagtc aggggtactg ggggtgcca tattagaat 67800
 actcagtgtt cttatgctcg catgagatga tggagacctc atgtctagta accctccatc 67860
 25 ccctgatttt gtcatttaac ctggttaaag catttacatt ttaccttct tctcttata 67920
 ggtacctatt attaaactaa cagattctt tactgaagtg aaagtgata tcagctttaa 67980
 30 tgtacagaat ggcgtgagag cagctgacct catcaaagat ttaccaagg tcagagaatt 68040
 tagtgtttat acaataaaac tattagaaac gtaatttaa gattctgtg tgggtgtgt 68100
 ctaatatttt tatatgcgtg ttgctgacaa acacctctct ctctctctct ctcttctct 68160
 35 ctttttaaaa tggagctagg gtctactct gtcacctaag ctggagtca gtggctggat 68220
 catgaccac tacagcctca aactcctggg tcaagtgtat catctcacct cagcctccca 68280
 40 agtagctggg actacaggcg tgagccacta cacctggctt tttttttt tttttttt 68340
 tgagacggag tctgtctcg tcaccaggc tggagtgcag tggccggatc tcagctcact 68400
 gcaagctccg cctcccggtt ttacgccgtt ctctgcctc agcctccga gtagctggga 68460
 45 ctacaggcgc ccgccacct gcccggttag ttttttgta ttttttagta gagacgggt 68520
 ttaccgtgt tagccaggat cgtctctga tctctggcc tcgtgatccg cccgtctcg 68580
 50 cctcccaaag tgctgggatt acaggctga gccactgcgc ccagccttt tttttttt 68640
 tttaagtgt tggggatctc gctgtgttg ccaggctggt ctctaactcc tagcctcaag 68700
 caatctctct gcctcagcct ccaaagcac tgggattata ggcatgagcc accatgtca 68760
 55 gcctgcacct tactttgta tgcaatggtt ttgcttctt tgaatctgt tgaatgatc 68820
 agtgattaac ttataatgtg acctcaagta agaattaaaa gttgagaaag ctttgaaga 68880
 60 aattgtctgc tctagatcct tctttaga gacagaagag atggaattct gctacacagt 68940

tgattccatc tgttttaac ctcaggagt tcagattaag aaccttctt ttaaccatt 69000
 5 tctgtttgc cccaagaata ctgcgtgggc agtgagctgc actttcttt tttctttt 69060
 ttgaggcaga gtctcgtct gtcaccagg ctggagtga gtggtgcgat ctggttcac 69120
 tgccacctcc acctcccagg ttaagcaat tctctgcct cgaatcaca agtacctggg 69180
 10 actacaggca cccgccgcca tgctggcta attttgtat ttttagtaga gatggggttt 69240
 caccgtattg gccaggctgg tctgaactc ctgacctgc aatctgctca cctcagcctc 69300
 15 ccaaactgct gggattacag gcgtgagcca ccgtgcccg ctgtacttt tttttctaa 69360
 acgggaaata ggtaagagt ttaagagca tttctagat ttaatccct aaattacctt 69420
 taagggttt cctacaggct tccttactc tatttgaaa tgattaaagt ttattctat 69480
 20 tctattttt tccaagatag agaagaatt gtcaccatta tctgtgaac atttacata 69540
 cttagatagt tgcagcttt ctctctcta acctaaacca ttaactcctt tggctctgt 69600
 tagaatattc acaattttt tttctcaag agctctaaag tttctattc tctttgtt 69660
 25 ttaagaaaa aatgttaact actgatgtt gcaagcatta tcattctgca taaatatatg 69720
 gaagacagaa aagcagaaaa ttaagaaat attatccata atctactat attgggtgtg 69780
 30 tgtatgtgtg tgtgcatgtg cgctgtcta atattttct ggaaaaaagc tttaaaaat 69840
 tgaaattcgt atgcatgata acattcatca gtagaagag atggtgtaa gtgagtcacc 69900
 cttacacat agatacttag atcatttta tagaattct cattgccagt tattatttt 69960
 35 tgtgtgctt tttatgtc tttaaaatta taagcaaagg agtagcacat tgtacacaca 70020
 ttgttcata ctttgtaaa aacttaattt ttggagggt tctccatat tgacgcatag 70080
 40 aggcttgctt tattctttt gttggttaca caggcagtag tctttgtaa gactgtggct 70140
 gcttgattta gcagtcttc agtgtgttc cagttttct ttgctgta gaaaaaggga 70200
 ttgacgaata tacttcatg catgcatct gctttacag tgcaaatgt tttaggaag 70260
 45 agtcccagaa gcaaaattt gaggtcgaag ggtatatcca ggtaaaactg cgtagatat 70320
 ttcctaatt attattctt tcactctc atttctct tctccctcc cttttctc 70380
 50 tccctctcc tatccctct tctctctc tgcctccc tttctttt ctcttttt 70440
 cttccctc ctctcttt cttttttt ctctttct tcttccct tccctttc 70500
 ctctctct cttttctt ctttttca tttttgaca ccgggtctca ctctgtacc 70560
 55 caggctagag tgcagtgat atggctcact gcagcctag cctctgggc tcaagtgat 70620
 ctccacctt agcatgagta tctgggatca caggcgggc taccacact ggctaccnnn 70680
 60 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 70740

nnnnnnnnnn nnnnnnnntt tttttttt tttttaat ggagtctcac tctgttgccc 70800
 5 aggctagata gaggcaggg gcgtgatctc ggctactgc aacctccgcc tctgggttc 70860
 aagcgatttt cctgcctcat cctcctgagt agttgggatt acagggtgctc accaccacgc 70920
 tcagctaatt ttgtatttt tagtagagat gtattttcat catgttgccc aggggtggtct 70980
 10 caaacgccga cctcaggtga tccgccctcc tcagcctctc gaagtgtctg gattataggc 71040
 gtgagccacc aagcccggcc actttttt tttcaaagt agagatgagg tcttgctatg 71100
 tggccccccc cttttttt tctttttt taaatagaga tgaggctctg ctatgttgcc 71160
 15 caggctgttc ttaaactcct gggctcaagc agtcctcctt gcttgacctc ccaaaatgtt 71220
 gggattacag gcatgagcca ccaaactga ccccttattg tctttggaa gggaactgta 71280
 20 tctagactga cttaactaca atgtttttt ttttttnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71340
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 71400
 nnnnnnnnnn nnnnnntga gacagagtct tgctctgtca ctcaggctgg agtcagtg 71460
 25 tgcgatcttg gctcattgta cctccacct cccgagtca aatgattctt gtgcctcagc 71520
 ctctagaata gctggatcta catacgtgtg ccaccacgcc cggctaattt ttgtatttt 71580
 30 agtagagatg gggttttcc atgttgcca ggcgtgtctc gaactcccta cctcaagtga 71640
 tctgccacc tcggcctccc aaagtgtga gattacaggc gtgagccacc atgccagcc 71700
 cacaatgttt aaaaatactt acttctccat attttggtc tttctatgc ttgcttagtt 71760
 35 tgatacaatt tgcaaaagta taagctttt tttttttc tttttatag aagccatgcg 71820
 tgttactgt aggacatcta gaaaacagag ataagagtaa agaaaaaat agaatcact 71880
 40 ggccagggtc tatggtcac acctgtaac ccaacactt gggaggccca ggcaggcaga 71940
 tcaattgagc tcaggagttc aagaccagtg gtaaaaccct gtctctacaa aaatacaaaa 72000
 attagctggg tgcgtgggc tgagggtgga gaactactg agcccaggag ctggagattg 72060
 45 cagttagcca agattgtgct actgtactcc agcctgggtg acagagtga ggggagaaaa 72120
 atggaaataa ctagtaattt taccacccta agtaataata gctgttaaga cttcttgaa 72180
 50 gatgtgtgc ctgcttgtt ttctcagt gctcagcct atggcatggc ttacagagag 72240
 gagtgaatga atatgtcac agcaaaagggt ggactcattc tgtacatact tgcctgtca 72300
 ggtgttctc aggatagccc tgctcattc cctgtaaagc atggaaggga ggggtggtct 72360
 55 gttgtagtc atcagcccat gtgtaagtca gcaggccgga tctgtttg cccaggact 72420
 gtggcagaat aatctaaagg tcctagtct acagtggcgc gccaccaaga aaagtgattc 72480
 60 ttaaaaatct cactgattta gtgcttaag atgttggtga cttgtcctt gtactcttc 72540

tattatctgt ttacaaatga atattagagg gtcattgtca caaatgagca tcatcagtta 72600
 catgctgttt gtgtttctat cctatagcaa gtactctttt tttttttt tttttgaga 72660
 5 tggattcttg ctctgtcgcc caggctggag tgcaatggca cgatctcgcc tcatctacatc 72720
 ctctgcctcc cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca 72780
 10 ggctcctgcc accactcctg gctgtttttt gtatttttag tagacacagg gtttcatcat 72840
 gttggccagg ctggtctctg actcctgacc tcaggtaatc tgccctgcctt ggtctcccaa 72900
 agtgcctggga ttacaggcat gagccacat gccagccct gtagcaaata cttagatgct 72960
 15 attattcttg tgtacatgtc ttacatttta gatataaggg gagaaccatt cattacctat 73020
 agtttacttt ttttaatatag ctactctta gaatggaaaa ttaagtatgt tgtatatcgc 73080
 20 taccaaattt tataatgtaa ggaccaattt atgccccctc taatgcttag atctgttgct 73140
 gatacaggaa ttcatgaaa atacaatttt cttttcaga aatatcctgt atgcccatac 73200
 ttggttttag tattgaaaca attcctattg cagagggacc ttaatgaagt atttacaggt 73260
 25 ggaattgggt ctatagctc cttttaatg gcagtcagtt tcttcaggt aagtcatatg 73320
 ggtataccat gctagtgcac actaaaagca aaagtgaica atcagctggg aaacattttg 73380
 30 gaaaaaatca aaatcaacct gtaattgcat tgctttcctt gattccttac ggttttccc 73440
 tttaaactgg gtacattttt atcatttagc aaatacatat ttttaaattc ctgtgaaaga 73500
 atatttttg ttttaaattc catatattct agtattttg agactttca ctgcaaattt 73560
 35 taacatgcag aatgtacggc ctggtttcca taagcgtaaa tagtataagt gccagcaata 73620
 agaatgtctt ctaagcagct aaatcttgta agtttagttg gaattgagat ttgctatttg 73680
 40 gatgagcaaa ttcgagctct agtattgtaa atgggtgtgt ttatgtggcg cagggttgcc 73740
 aactgcccta gtctattcgt gattcagaac gactttgctg atgtcttggg ccaagccagc 73800
 cctggtcggc agcctggtgc acctgtaaaa ttacgcctta caaacagtct cccaccattc 73860
 45 ccgcaccatg ggactttagt gttgtgtgta acagcggat aggtctgctt tatcccata 73920
 tcaattgact gctatgctaa accaaaatta taataatatt gctttagtaa gttagaatat 73980
 50 aatttattcc cctctcctt gataatttag caaaaatcca atataatttc ttctttctg 74040
 ctttagtta catcccaggg aagatgctg catccccaat acaactatg gtgttctctt 74100
 aatagaattt ttgaattat atggacgaca ctcaattat ttaaagactg gcatccggat 74160
 55 aaaggatggt ggttcatatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc tagatggcta 74220
 caggccatca atgctttata tcgaagatcc ttacaacca ggtattgaaa ttaggtaaat 74280
 60 tttgggcat tcaagagag ggcactgtca gtcaccttat tatactttaa attctcttta 74340

gatgaaaaat gaaggaacaa ctctaattg ttactcttt ttcatcaaaa tatttcatga 74400

gcaaacatac taaaataaac agacacagac aatagaaaaa caccttggag acttccagat 74460

5 aagtagggag tagaatctgt ttaaccctaa aagcatagta gaaaaggcat tacttattg 74520

gatggattca tgttgggtg ctgctctcc ttttcttgg gtccttattg ccttgattat 74580

10 aaccagtgt cagcaattaa tgaggctta atgagatgat tctgaagtcc ttagaggcag 74640

caagcacagt aatatatctt tgaattcatg agcagaagga tgcaaggaga caatgtattt 74700

tcttttgaa ttctcctt cctcttggat ttgcatgct tcttgtgct tttccagct 74760

15 tctgtgggc ttgaaagtaa gcagaaagta aattcctcc atgctttt gaagtctgt 74820

ttgcttctt gtgtctgat tttctgagc aatatttt ctgatataa ttgtaaaata 74880

20 ttagattca gcgtgttg acttcagtgg aagtgttt agtcattgc ttaattgt 74940

aaacttgaa atgagtaag gaaagggagt gaaaagatac agtagtgcc taggaacct 75000

ttctggctta ttgagctgcc ttataacat taatagtct atgtgttat tctagagaa 75060

25 aacattacat tgattggag cctgctgt tcaaaagcat tggccaaag gacacgaaga 75120

ctttcagca agatgatcct tgcctttag gggctcataa ttagagtga taaatagata 75180

30 tatagctaat ataaacccca aaaatataga agtatttcta atgtaactg gggtttact 75240

cttaggagt aacagggcgc tattcttt gttgcataa ctgttatgt atggaatggg 75300

atagttctg atgggccaga atacattcg acaactgata caccataatg aagtaccaac 75360

35 tgcattgat acatattcag agactgggga gcttgggaa cagctcacag ctgagctcc 75420

aggcacaact ctggtggg atgctatggc ctgctctcc tggagaggg tctcaacat 75480

40 ttagtgaca ttaagcacag tcaagcttac tatgtacct atattctt taaaggtaat 75540

gatgttgaa ggagtcata tggggccatg caagtgaagc aggccttga ttatgcctac 75600

gttgtttga gtcattgt atcaccaata gcaaagtact atccaacaa tgaaacagaa 75660

45 aggtaaaagt tcatgtgaa ccagcccatt gtgtcaaat tgggtgtggc ttctatctt 75720

caaattaatg ttatccct cctctcct tctttttaa cacgtgcagc atactagga 75780

50 gaataattag agtaacagat gaagtcgcca catacagaga ttgatata aagcagtggg 75840

gctgaagaa tagacctg ccttcatgca atggaagat atttcctg gtcgattgac 75900

tgagtattag aggccttct gtgtgtgt cggttaatg gaagaaacgt ttccaatct 75960

55 ttgccactc ttccaggaaa tgggttacc ttgatagtag atactcagca gtagataaa 76020

tgaataata atctatctga agaaatgaa gcccttgaa aatgtagaag taaaacctcg 76080

60 gaatcttca gtaaacactc ttcaactct tcatcaggc cagtgtct ctctctgcc 76140

acacagtcca gctctagcga ttagtaagt atgtagcct cagccctct gaactcagac 76200
 5 gcatgcacgt tctctgctg gggtaacgc tgtctgaag gctaaggcta ctctcttgc 76260
 ttacatttta ctgggatatt ttaataactt ccatgctgt acttttctc aacattttat 76320
 tatgaaaaat ttcaagcata cagcaaaagt gaacaaatt tagtgagcat tcatgtactc 76380
 10 accaatagat tctgccatta accttttact tgcttatctc atacctgtct atccatcact 76440
 ctatccatta attcatctta ttcttgatc tatttcaaag tagattacag acatcagttc 76500
 ccctagagta ctgtagcttg tgcaccttg tagccagact ccaatatttg ttattgttt 76560
 15 ttccctttt ttcttttg agacggggtc tccctctgc gccaggctg gagtgcagtg 76620
 gtatgatctc agtcactgc aacctccgcc tccatgttc aaacgattct cctgtctcag 76680
 20 cctcctgggt agctgggatt acaggcgct gctaccacac aggactaatt ttttgatt 76740
 ttagtagag acgggggtta acctgttg ccaggctgt ctcaaactcc tgaactcaag 76800
 tgatccacct gccaccctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cgtgcccg 76860
 25 ctatttttc ctgtgat taaattgaca tataaggaaa tcttaattgt acattacta 76920
 aattttttt ttaatttcc ctaattgtt tactttcagg gtctaggta ctgtctata 76980
 30 tgttactaa attttatcaa atacatacat acacatgtat agcccaaat cctaataagg 77040
 tacaatat accgtcaacc caaagagcaa gctcatgatt ctctatcaa tccctaacc 77100
 caccctcaga ggaaccact gttacgatt tttttttt tttagatg gagtctgcc 77160
 35 ctgtgccaa ggctggagt cagtgggtg atctggctc actgcagcct ctgcctccg 77220
 ggtcaagcg attctctgc ctacgctcc tgatagctg ggattacagg tgcacaccac 77280
 40 cgtgcctggc taattttt tatttttagt agagacgggg ttactatg ttggtcaggc 77340
 tggcttgaa ctctgatct cgtgatccac ccgctcaac ctctaagt gctgggatta 77400
 caagcatgag ccacccacc tggccttaa cattttctt tcttcttt tttttttt 77460
 45 ttgagacgg agtctgtg tgcacccag gctggaatg aatggcatga tctcgtca 77520
 ccacaagctc cactctctg gttaagcaa ttctctgcc tcagcctct gatgatctga 77580
 50 gattacaggc acgtgccacc acaccgagct aatttttct atttttaga gagatgggt 77640
 ttaccatgt tggccaggct ggtcgcgagc tctgacctt gtgatctgcc cacctggcc 77700
 tccaaagt ctgggattac aggtgtgagc ccagctgta tgacttttg acaccatagt 77760
 55 tagtttgcc tgttcagaa ttcatatat atggaaccac atagaatata cttttgtga 77820
 aggtcttt cactcaatt ttccagct cctggtgaa tttgttgt tttttgtt 77880
 60 tttttttt ttgagacgga gtctgctct gttgccagg ctggagtga gtggcgtgat 77940

ctggccac tgcaagctcc accacccggg ttcccgccat tctcctgtct cagcctcccg 78000
 agtagctggg actacaggtg cccgccaccg cacctggcta atttttgta ttttagtag 78060
 5 agacgggggt tcacatgat ctgcatctcc tgacctgtg atccaccgc ctaggcctcc 78120
 caaagtgtg ggattagagg tgtgagccac tgtaccagc caaatTTTT ttaattgagg 78180
 10 tataattaac ataaaattca gcattaaaaa tgtacaattc agtggtttt agaacatatt 78240
 cacaatgtg tgcagccgtc tccagtaatt ctagaacatt tccatacccc aagaagaaac 78300
 cctgcattta gtagtagttt ctctaattc ttcttcct ccctatcct ctggttaatt 78360
 15 ctactact ttctttct accctgatag aatttttt ctcccccat cctgatagaa 78420
 ttatgtgtc aattataacg taagtacct tttaaaatca aggttaattt gtagttact 78480
 20 gattgatat ctaaagcagg ctacctgtt tgatttaac ttattaagt gtaggtcatg 78540
 aaaagtaatc taaatattgt atgtgttga tgaccgtgtg tcaatatgga atcataaatc 78600
 ctctgtgca aaatctccc gtgtgcctt ttggttcta gacagtatg ctctggagga 78660
 25 cagaatgcca agctagatgt cacagacaca gggagatgga gtctgggaa gtgagagact 78720
 gcgactctga gatactgggt aaagtgccag ggccaggtg gagacctgca gagagacgta 78780
 30 gcattgtcat ggccaagca gccagaaac aggtggggct cagccactg tcgctgggaa 78840
 gtctgcccc acccacacca gtatgttgg ttggaatgat cattgattg tcattacaga 78900
 caaatgacat ctgtgtctg gctgaagcca gggactagga cctaggttc tcactctta 78960
 35 ccatactctt tcatttcta taaataaaaa aacaaataaa ctgagacctc tgtgagctcc 79020
 ttcaaggtaa gatgtgggca gtggatttaa caatgaacag aagctctctg ataaatcag 79080
 40 tcactttaa tgtttagagg aaaatttaa caacaatta atttgtaaa ttctcagt 79140
 tgctctttt aactcccaa tgtttaatt tagtctagag agtacttaa ccaaaattgt 79200
 tttctttt gaattgtg tatctaaatt actaatatgt cacattataa ctcatgtgac 79260
 45 ttgtttagg attccgatgc aacaccatgc aaaacccga aacagctgct ttccgtccg 79320
 tccactggga accgagtagg gtcgaagat gtatccctgg agtctctca ggcagtggc 79380
 50 aaaatgcaa atacccaaac cactaacaca tccaacagca ccaacaaatc tcaggtatgt 79440
 ggaacgtggg ttttaattg ttagtgttg atacaaaata ttagagttt cctacatgtg 79500
 aataatatgc agcatgggtt tgaagaaaac gctagattga agaacaaact tactttattc 79560
 55 taagagattc caacacatga cagtgttct aggaacagga tgcctaagg atctttgtga 79620
 gacaccattg taacataaac ctctcagaa atctattgac tggctctat aagatgttc 79680
 60 agccaaacta ccataaaaa aatgttcaa tttacatga aataagctgg catgaagggtg 79740

ttgtgaggcc tcatggcagt gtgcatgtct gggaataatg tatcctttc taatatttta 79800
 atgttcaata gcttgttccc cgtgttgaag tcatcagctg gctgtcaggc atggtcagtt 79860
 5 gattaacatt agcctggact taaaaggcca cagagatact ctagttaaag ttttttgtt 79920
 gcctagaatt gtcattaact gagtaatgac tcagagttag gggaggaagc cattgatatg 79980
 10 gggctctggc ctgaggctgg gtcactccta actataactg ggaacctggg aagaggcctc 80040
 ttggctgta ccttgtgtct gatttgactc actgagtcca tttaacctc gtggcttta 80100
 gccatgtatg ccagacacag actcaaaata ccagttaag tgacagggtt gacagaaggg 80160
 15 actggggta tgagaaagcc acaggccatg aatagcagga agggagcggc cacctgtgct 80220
 gacccaacc taccctgtg cctgtcatgt ccaagagcct ctcccgcta tgtacttat 80280
 20 gatgtggtat ttgggttgg aggtttcta agaaacctt tacatccac acacactgtt 80340
 aagaaggtaa gcgagtggc tatgctttc aatattcca taaaataaa gtaagggtt 80400
 cagagctaaa aagagttaac cctgtaaca gcttttctg cccactagat aagtcagtgg 80460
 25 tcagtaaggt aactcttag ccagcatatt cctagtttg aaagctgcc caatccaga 80520
 tgctttctg caatactgat gtcttttg tcgtttctg ttctgcagc atggatcagc 80580
 30 aaggctctt cgttctcca gcaaaggct ccaaggta cactaaaca gccatggtt 80640
 ctgatgaca acaaaacaac atcaaggcaa atccaataat cagtattacc atggcaaaaa 80700
 gaggaacac aagagggacg cggccctc agacctctg agatagtcgg cgctgcgcg 80760
 35 tggactgtct tctctgtgca atgatctat gtcaggaca gttgcgagg gactcctggg 80820
 agacattcag gagccacaca ctgttcagac gttgattag caactgcgtt ttccccagc 80880
 40 tcgccacaga atggatcatg aagactgaca actgcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 80940
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aggggggaaa aaaggctgct tattgataa gtcatactg 81000
 acaacagggt catttaaga tttaaagctt gaatgtaaaa taaatatatt tctcattggc 81060
 45 ttatgcaga gttatagga atagtattca gtgttgtag ggtgatagaa acaatatcag 81120
 aggatggggg ggggaaggaa acaaaggta tctgatagga agtcagatt ccaaagggga 81180
 50 aagtgatctg tgcattttt gttttttt tttaatat ttgcatat atttaccatt 81240
 ttattgtgtg tatgtataga agaccatata ggaaattgat atttgaata gtggattgt 81300
 taataatact tttaacataa cattactgtt taaattgaa acagatttt tctcaggatt 81360
 55 agtttgaata ataactaaa ttgtcatctt aacatccata tataggaag tgattagttc 81420
 tattactcaa ttgttttc tcagcattga aatgacttaa tagaaccctt gtgtcctgct 81480
 60 gcaaaaattt ctcctccta aagaaaagg ttatggtggc aaatgatgtt tattttatt 81540

tgtaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatactatg tactttgtgt aaacactgaa aaatctctgg 81600

5 tcatctctga gaattaactt gcaactgttt tctatagtgc tgcgtcttg ggcaatgggc 81660

aattacatga ctttgtgttt gctgccttg cagtcctttt tttccccc catttctcc 81720

taataggaaa aaaaaccccc aaaaaacaaa accaaaaaaa aaaacggcca cccatgtctg 81780

10 gtctcattcc tgttcagtg aaacttcgag ttccacagac ttgcatgct ggcttctcta 81840

acctgtgtg ctgcgtgtgc ctgtttctca tctcttattc ttttaaaat tcatgcttaa 81900

ctactgtggg agaataactg taaacagctt taattaaatc atacttataa aaaactattt 81960

15 tcttatattc cactttatgc ttttgtatt gtgatcttt ccaaataaa tggctttga 82020

taatggatct atttgtatt gccttattaa gaccaaatac ttctgtcat cccattcttt 82080

20 atcctcttct tcatggaat tgtatcatt aattaaaact ttttaagca ttggcttgtt 82140

tcaatcatac tgtaaatftt ggtttagtc agctttgagt gcaatgagat gtataattct 82200

gttatcatta cctgttgagt ttgaaactca gttgggaata ttaatatata tagaatgtaa 82260

25 gtgacatttc tgaaaatgct ttcttcagg gtgaaagctc ttatgtttag catcagtggt 82320

tatggctctg taaatacag ccatttctga gacaagattc tttatata atatacatat 82380

30 aaagtactat tggcttttag gagtttctt tatatacat tatgaaatac tgaagaccaa 82440

tcagaccatt aatggacact tagtgaact tttataaag aaaataatgc taaagtaaga 82500

ccaaaactga tgcatact gaaattaaca atttcaata tgtcatatt ttaattcaca 82560

35 atggaaaaat gtgtccgaa actggaaact catagtactc gtgaaactg tggaagattt 82620

taaatgtgat gttatttga caatgttta aattttgag tcacattctg atcagaattt 82680

40 ttatcgagat gttgagctt tgttttgaa actagttgt cataacattg tgcataatca 82740

cagtatttat ttctaggac aattgtgaat gtgtagactt atgtttactg ctaagggaac 82800

aattatttat aaaataatat taaatccagt attagctgcc tatttcagac acttaatact 82860

45 tgcagagatc tatgttcat ttaccacact gaagttttt ttgtgtttt ttgttgtt 82920

gttttaaaag aatcaccttc attgtgaaa gtaaagtac tcttaggggtg cgaatattag 82980

50 tgtccaata agcatgtgat tatattaagg tgggtgtagc gggaagataa tcttgattcc 83040

attgggaatc ttaggtttc gtaaatttat tgggaaaata gtttttctg tactgctgaa 83100

gtttctttt ggtaaacagt atctttctaa aagaaaaaag catgaaggag aaattgaggt 83160

55 gtgtatacat ttctcaaat gaccagcatt gtattcgtga atactgtgta tcttcagtg 83220

aacagtgtgg aagctgttca ttttcaatc tgaagtaaaa tactttcaat aacttttagt 83280

60 ttgctgtctc attgtttta tacatttcat ctctctattt gactcctatc ttacttctt 83340

tttagtttt aatactttct ataaagattt tgtgaatata tcagaaatgt gtcatttata 83400
 tattatagtc cattcatac catgaatcat aaccttctt tgctaatact ttagaatgg 83460
 5 gattttacaa attctgcctc actctggga catttctctg gcagtcattg atgtgtacct 83520
 ggccattaga aatattaata ttaaatact gttttttaga ggtgctgatg ggttggtgag 83580
 10 ggtcagcac aaaatcttat ggggtatgtt ttatgataaa agtatatcca tttttccct 83640
 ccagcttaa ggtgactgtg aagggtcctg gtttgaacg tcttggttg gttggagat 83700
 gttgactca gtttcaaata ctgacttga tctgtaggac ctatgtttt tataagtaata 83760
 15 tgcctccag tctcaacag ttgattctgt tatattttg gctgtttg agtgtactt 83820
 acttgactt tgagccttat taatatttag cttattgat ttggtccag tattctaga 83880
 20 tgaaatctgc acagggcaaa acatgggcaa tagggtgagc attttaatt gtcttttcc 83940
 actggaacct tatatatctc catgtgttt ctgctattc cctccccat gaaatggtaa 84000
 ggtactgtt gttgcctga acctatggac taggttttg gtttctgga aacactagag 84060
 25 ggtcagaaaa gagtaataac cacgtgaagt gcaggattct ctgctgtga cgtgttcgtt 84120
 gcaaagccct ctccagcgac tgggaggtgt agttgtaag gttgatctgt tagaaatcac 84180
 30 cattatgagg tattagtgtt aaatgttct gatattttt ttggtcatga ctacatctca 84240
 gtttacttt aatattgac tatagttga tcagttcctt gaattctaac atgttgattt 84300
 ctcaatgtt ctgtactaa ccaagaatgt ttctagacag ttggtgctt cacagtcaaa 84360
 35 attaatggt aaactatcaa aaagacattc ccaatttgc tggataaat attgaaacat 84420
 taaaattaat gaacagaaga attattctt acctatctt tcttcttc ctattcatt 84480
 40 acacttttc agttactgga aaggcacatt ctctaagtat ttggtgagca aaatattcta 84540
 taaatgcctc taacaaacct aattgaatat aaaagttaca tttagtagt actgttgata 84600
 gtaatttca tcagggtcat agttcatcta gtaaaatatt tagagaatga cgttaacatt 84660
 45 ccagcattaa agtggaaca aagatttga tggaaattc ctgaaagag ttcatctgc 84720
 ctggtttct gacctcaag actagctacc tgccatctg tcagaacatt tggggtaga 84780
 50 ataagtgtta aagatcaaat ttaatgtgc tcttgatat ttaacatagc taagaagcca 84840
 gattttactg cagaagtta ttacatgatt tgaaaactcg acctactgg aagcctttt 84900
 ctcatctc ttgtctgag ccatctgac ttacacccat tagcaactt tctttttt 84960
 55 tggtaaaga taatgagcta aatatatgta gatattgaat gttgacaaaa ttattaacca 85020
 gaaaaattgc ttataaagtc tgctgatcta ttgatatct agaattaaat attgaggac 85080
 60 agttttagt tagtaactg ctaatgtta ttactgtc tctcaggtt ttggtttt 85140

aaaaaaatg ttggccttt acattttcta ttaagtgtg tactttattg agtttaacct 85200
 5 tgtccatagc ctagtagcct gaaagaaaag gaggcggaac cagagagatg gatgtagtgc 85260
 attcactttg gttattataa atttgtgga gctcctggat ttactgagag atattttagt 85320
 tatgtcaata agaacagcta atgatgtgga aatcagggtg tctcttgtgt atttcagtga 85380
 10 acgtttttat tagtatttgc atatcatctc tagttctacg tttaactta acgtccttgt 85440
 ggcttcacca ctgagggtacc ttactacta ccagcttctg tgtggcctgg taacatggaa 85500
 ggtctctcct aaggacagtc tggacatatt ttgggggaat gttatttalc ttaaagatgc 85560
 15 ctagaaacaa cgcataatag accagtgaga aagtatgaag taaacaagtt gctcaggctg 85620
 ggcatggtgg ctacgcctg taatcccagc actttgggag gctgcagtgg gaggattgct 85680
 20 tgaggccagg agttcaagac cttgtctct taaaaacaaa caaaaacctg aatggtgagg 85740
 tggggtagaa ttgggtaggg gagggaaagg gggacttga aaagcattcc ccaaagccag 85800
 tgacttggtg aagttcagta ctgcctctt agaagttagc ccatgccttt caaagagagt 85860
 25 gaaatgatgg gttatcagcc acattcttg agttaatatg ttcttcac ttcaattg 85920
 gattctgtgc tattcatagc tcttcctaa gaccattca ttattacct ttatattag 85980
 30 ttgcaattta tcataatatg ttgtttgtc cctaaactta atctcctaat ttaagatcc 86040
 tctctgattt ttgatattg aaattgcag aagtcacttt taagaagtct ttgaaagtc 86100
 ttgcaatcct aaaataaatc aagcttggtt gttagaagtg tcatgagtct ccagtcttta 86160
 35 ctattaaaaa gcagccctgc cttacgcac attgttatgg gtgacaagt acggacaaca 86220
 agttagttt ctggatataa agagtgaagg actattgggt taaacatttt tagtgaata 86280
 40 tacatagata tgtatattta gaaactttg tgaagccagt attgttttt aataaccttt 86340
 tcatttattt cttctttga ttgacttgt cttctgtgt aagaaatgtg gactcctgtg 86400
 aggtgctgga ggtttgaatc atcttgaaaa cttccagtc ttgtctagt accactgcag 86460
 45 agacactaag gaattacca gaaaaagata ttgataca atgatttaag aaatctcaac 86520
 attcctgag gccatcac tgggcaacca gtgatgaaa ctatgaatga attgcacacc 86580
 50 tggaagattt ttaagctaa cgacagtttc tcaaagatg tcaattatt gccttgaaa 86640
 ttataaat tgcatttcta tgcacatctg ccctagtgc ttaccactg gttattatt 86700
 cataatctgc aattcaataa aggccttggt cttcattta tctcaaaac 86750
 55 <210> 4
 <211> 49960
 <212> ДНК
 <213> Macaca fascicularis
 60

<400> 4
aactacctgc tgtccggcag ccgcgcggct gctctcagcg gagggggcgg ccccggggcc 60
caggcgccgc ggcccgccac cccgtggaag agccgcgcgt acagccccgg catccagggg 120
5 ttagtgacag gggcgccgc gggggcgggg gcggggacca tggctctggc cggcgccgc 180
gttcagaca ccggttacag gcgcccgggc ttctttgga ggatgcatgt tgaaggccaa 240
10 ggcccgactc tgctctgaaa gttttttt tttttttt ttcttgctaa tatgaaactc 300
cttataatg gagtgacttg cccagatcct gcaagtaaca atgcaagaaa ggggctgctg 360
aataggacct gtaggtattt gtcttttta ctcttgagac tggaaggga aatcgactct 420
15 cccctgcac ccgcctccg ggcaagttag gaacccttg taaagtggg gcgtagataa 480
gtgtggagt tcatatagt aagttgcaga ataatttagc attaccagga actcagatca 540
20 cgctgaaggt aaatattaac cgttttttt tcatttaaaa caaaaattta actgtcaatt 600
tagaggtgat tcattggggg ggggtgtgtg cttaatttc gtgctgcagt taacataagc 660
atagtatata catattggct taattcaaag aaaaaaacag atatgtcata tatactgtt 720
25 ctttgaaga tgccattatt attttaaata ctccacatc cgctggagg gaattagagg 780
ctctacttat atttagtga cctacagacg gcaaggaatg aaagcaaagg tgggtgtgt 840
30 ggggttgaa ttgcccagg tgaggctgtt cagggtgat gctgtgacg cagctcttg 900
gccatttg gctttctga gcgtctgaa ataatttat tgggtgtgt atgtcagtat 960
tttaagactt aaacgataaa tttcctgc acgattttt tcccccaat taaaaaaga 1020
35 aggattggc ggggtatgag ggtgttaca tgcagtagag tctacgaat aaccacaatt 1080
gctaggcgtt gggagtgtt acagtgcact tttcttga actctgttc tcatgtgaag 1140
40 tatgttggga aacagagttg atactcttt aaagcgtgtg atacactga atagccgat 1200
gttgtgaac tttttacc tggctgggc tacaagtat gccttctaaa ttccctgaag 1260
gtgtaacat gcattgcaga cactggcggg agggcagact cctccttc cagtcttac 1320
45 ctgtagaact ttctgagac aggtggttg aagcggttc ttctgatgt atagtaatgt 1380
atactcagg gctcgttg gaggacctt aggtttccag cctgttatgg aactggcatg 1440
50 ggctcttct agtgtctct agcactagaa aaaacagaca cgtcgtctc gcaagtctg 1500
ggtgtacct ctgctcttag cggtagcga tcaggcccca cgcactcac ttgactccc 1560
caagctgtt cctcctgga actagtaag ctcagtaggt cgtgttctt ttgttagta 1620
55 atgagccac taggtcagg tgctgttg ggatctggg atctggtga gagacgatat 1680
ggagacaat tcatgatct gaccacctt gaaacctgc tacaagtgc cctgcctag 1740
60 agcacaagag taccctgct agttgtcag gtccctctc acgctctcg taccacgc 1800

ccaatcaatc atcagatgct gttcggttgg cccctttaat ctctccacac ctcatcctca 1860

ggcagtcctc tgttacctct gtggagatcg ctcaagcagc cggagggtgcc ttcgatgcac 1920

5 tctcgtcctg cttgagtcct ttcccatcac tgctaattggg gtgatcttct ctgccggcag 1980

gtctggtcag gttccccctc accctctgat gtcacctcct ccacttccaa tccccacat 2040

10 taaagtctaa agcctaaaac tcagcaacac ctccagggtt ctgtactca gatgaccctg 2100

ggtcctggcc cctggcccca cgccccacc cttgccaacc tgtagaacc cagctgtaag 2160

gcagtatggt gtagggcata agagagggtt ctgaagcccg tcaggaggtc tggttgatg 2220

15 ctacagtcac gctcttgaa ccttcctttt caccttctgt ggagacctct ccttgctgt 2280

ctccagggtg cgtgtaccat gcctccagta tggccctggg gcactccact cctgctgtct 2340

20 ctgccccaaag gggcccgta ggactacctg ctatgacct agaagggcac gttgacctct 2400

gctgggctg ctactcaagc tgctcttca gaagtaaacc taagcgggtg tagagttggg 2460

cctatgacta gaggaggtaa ggtccccca gtgatcattt ccacatggcc cgttggtcct 2520

25 acatgaacta acccttctgt gtcaagaaat agttccgtct agaactttct tctggccatc 2580

agcttaccac gagtggtgag aaaggccacc aaaaagtctt tcagttgtgc cttagagaag 2640

30 gaaataactg agttttaag gcacacctga gctgaccaat agtaaaggat cttgttgctg 2700

ggaagctgct tggggttggt atatagtccc aggacgtgca ctctgaaaa tgcagtgctg 2760

gttctcatg ggaggatgag cctgctgcgg agcactggct gaaccagtt gggctcttgc 2820

35 ctggtagccc atgtggcaac ccgcactatt tgccttttc tggggaggag tttctgtcc 2880

ttggacactt tgctgttggt cttggccttg tgagactgcc agtctgcctt ctgctcaagt 2940

40 aggatgaaga aaaagcaggt gaaagaggac agggattggt gcaagaacct tcagaggaga 3000

ggagggtgaaa tgctcctttt gactctggtt ctactccat tgttgattg aaatcccaag 3060

cctttgtttt gggaatggtg tgcttagcgt gaactctgct gttgacctgg gcttctgacc 3120

45 ttgagatgtt gggcagggtg gtggacaggc cctgggcccg ttgcatcca gcctctggct 3180

gctgttactt gcacgtgctc tcatgccctg accagcagg gctttgagct gttgttactt 3240

50 tgccatggtc attctagcag ctttgaaac ctctccaggt taaaagtctt gcgtaagtga 3300

gagtgggagc atggccttca gatattggc cacatcctc ctggtgtgtt acagagacct 3360

aggaagagtg tagttgaacg aagacatgtg cagggtgcc gggccttgaa cagcttctat 3420

55 tcagagtttg gccttgcgaa ggctgtgcca tctcagggtg gctgcagtg tgcagcaggt 3480

gttgcagct tctctctgc aggttcttg atatttaatt tcactttta atatctctg 3540

60 ttaactcaaa ggaaattctt agttgacgt atgagagaga ctgaccactg tcagcatagg 3600

acatggtcag ccgtatctca caagggccct ggtgagagtc gttccaact tggatcatgt 3660
 tttttcgat tcttcttgc aaaggagtc gagcttgag gcgcaaccag gatccctcc 3720
 5 tctccctcta gcttggcctc actgacataa agtagagcag gtgtgacctg tctggaacgt 3780
 ccttgtgatg ctacgcaggg cctgtgcag agcacgggag gcatcactct aggggccttt 3840
 10 cctcccata ccttctgtg agtgtccagg atacatagaa aggtgtcgt gagacctgcc 3900
 gtaaaggatg gcggtggcac gtgtggacct tgccttctga gttcactgt ctgagtccca 3960
 gaggtataag ctgtggaga gaagtgtaca tgatcacact aagcagatac ttgtcctgc 4020
 15 actgttgag gagggaggagg gattaatttc ataattcat aaatcaactc ttccaacact 4080
 cctctgttt agtaatagca tcactgttc ctgtctttg ttccattgcc aagctccca 4140
 20 aggtgaaatt gaaaatagag tgcaagacac aggtgtgtt ggagtgagg aaagtttgc 4200
 tggagaactg ctgaccac gtgtctgtc actgatagat gaggactggc caggtcagga 4260
 cagctgacac tgggagaagg ggctgcccg gggggcatga cagactctgg aaaaggagg 4320
 25 ttggagtatt aaactggctg ggaatgagag gcctctaac ttttccaa aaagaaaaa 4380
 aaaaaaaaa aaaaggctta atgctcatgc ggtggaagtc agagtgaagc aaagtgagtt 4440
 30 ctgtctgtct tgctgtatg agcgtgtgat ggaacaacag tgcatttgc ttttccaa 4500
 atattaatg catgtttg acataattt ttaagtaat ttcaataaa tatttaaag 4560
 taaaagttc taagatttt gtgtctccag gtaaagtc aaactgtct tggactacta 4620
 35 tatgagattt tgtcttatt ttaattgat tcatgtaagt gtcctgtgg agaagagta 4680
 atggtatcc ttgaaaata agaacttt atgcctcagt taggtcatat ggttaggat 4740
 40 ctgatttgt agttgtggag taaaaagggt ttttaagaa aaaaaaaca aaaaacctg 4800
 atattcaat tcagaaactt gattttgag gatgcaacca gaattggac taacgttga 4860
 gagggtggc ggagtcagac caccagact cgcagaagat tgaagaagct gcagtgtcc 4920
 45 tgtggagagg cctttctag gaggtgtgg tggctgtca gtgcttctc ttctctgcag 4980
 tgaattgat ggcaagcct gccctcttg aaagctgcca ctctgacct gccttgagag 5040
 50 catctcagg agggcagaga ggtggcctc gtcagcgtg acaggtgcc aaattacctg 5100
 acctgtgtg aacatgtgc tgagtgggt ggccaggatg cctttctcc caactctgg 5160
 gatgtacact catgcaacat cctattttg agatttctat gttgtgtag ttctctgtg 5220
 55 ctgtgtagca aattagcgt aactcagagg catagaagaa cactcattha tggcttgtg 5280
 gattctgtg tcaaatcag ggatggctg gctgggtct ctgctcaggc tttgcaaag 5340
 60 ctgaagggtg ttggccagct gtgtctcag ctggcactca ggttcctct accagcgc 5400

tcctgttatt gttagaattc agctcctgc aggatcgaag tccttgattg ctgctagct 5460
 gccagcaggg gaattgggta gggctctc agcttctaa ggccacctgc attccatctg 5520
 5 caaagcaagg tactttgaat ttctctgacg ttccccgcca gctgcttaga agcccatgga 5580
 agccccctgc ttctatgggc ttgtgtgatt gagtcaggct cctgcgaata acctccctac 5640
 10 ctgaaggta ttagtaata caacatgac atggtgtgat aacctcatca gagccacagg 5700
 ttccaaggag taggggttag gacctgagg ggaggaggtt ctctgtggg tagacttccc 5760
 ctggcgtgga atcggttgat gaggaggtg tggttctct tgtccaacac tttcccctg 5820
 15 actggactcc agcccatcgc aatgactct gcagattgcc ggttctgtcc tctggcttg 5880
 tggttactgc tgaactcagg cagccaccat aaccaggaga accttctgt gctgcagtca 5940
 20 gatggacatt cttaaaata tgcgtttaa gaaaagttg caggaaagcc gtgtgaatat 6000
 atgaaactac ggtgattgaa aagtcctgt ttgtagggtg cctgcattgg ctggattagg 6060
 aaaggggtca ttctatgca ggtgggggtc gatgacttac ccaagagtca cctctggaac 6120
 25 attctctat gtcatagca gtccatctt gcagaagggt tgggggacac ttgtcctgca 6180
 agcccaggtt cgtaggaatg ttacttccc cagaccctg gccgcagagc accgtgcctc 6240
 30 cttaggagg gacaagaaaa ctcccatatg gttcttcct ctgtccctc ctgagcccct 6300
 ctgagtgtt ggtcttgtg gagttactgc tgcataaca aagctgacc gactgcctc 6360
 ctgagtctc tcagggaagg aggagctgta tttagcctg cattctagt gccaagcaca 6420
 35 cggtagccac taagtatgta tctccaaga aagaagagca gaaagaggat ctgccagctc 6480
 aggagggcag gtgggggatg gcaagtctgc ggagtgttca taaaccaa gctaaggga 6540
 40 acttttgtg gttgtctag aatttaaaa aataaagct gttgcagtt atctgcttc 6600
 ctcttgag agtggctaaa ctaatgtct ctttacaat atagaatgc agagcagaaa 6660
 acattcagga aaattctata ctgtattga aaaacatcac catttagtt taactgctc 6720
 45 ctctattat aaaaattaat acctaatat gaaaagtag aaagcctgga gaagtatga 6780
 gatgagtgt ccaccattg gccacctaga gagtgactg tgagcctgc cctggtgtc 6840
 50 tgtactctg tgatgtcac tgcattgct gccagtgagc caggagtg accacatccg 6900
 ggctgggcc ggttgatct ctgcagaagt ttatctctg gctgacagg tgggctagat 6960
 aggagcagct ctgagggtc ctattggcag ggaatgttt tgattatcaa tgacatgct 7020
 55 tttgtgtg ggctgtgat cttttctt cctaaatcag ctgctgtgca taaccagta 7080
 ggctctccg tggcttaaga ttggaattg ttcccaatg ctaggatgt ggtgttaggt 7140
 60 ggttctatc ttccgttg aaagaggtt cagatcagt taacattct agaactctgt 7200

tgatctgaag gaatggtaga atgtagtagt ttaagggaaa tgaaaagttg aattattttg 7260
 atgtttctgc tttaaaccctg ctgggtggag tccatttctg agcactggga gccacgtgct 7320
 5 tggctcttga gagcctagct cgaacagccc atgtcacaca ctacacaggtc tggctttgcc 7380
 tggtttcgcc acggtttcta acttgagcct cagtttcccc aactgtgaag cggagcctgt 7440
 10 ggcacccacc ttagagcaca tgaaagactt ggaagaggcc gggtagcctg taatcccagc 7500
 actttggagg tcaggagatc gagaccatcc tggctaacac ggtgaaaccc catctctact 7560
 aaaaaaatac aaaaattagc cgggcacggt ggcggggcgcc agtagtccca gctacacggg 7620
 15 aggctgaggc aggagaatgg ctgaaacccg ggaggcggag ctgacagtga gtggagatcg 7680
 cgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactccc tctcaaaaaa aaaaaagact 7740
 20 tggagcact ctgtgagttg tcatgcaaga gattaaaaag gccaccactg ccttttctc 7800
 ctctctttaa ggaaattgaa accaaaaaatt aagtccttct tctgccagc tggacaggaa 7860
 aagccttttt ctgggtttt tgaaaataca gctttcactt tcagatcaaa gtgaaaactg 7920
 25 ctaaagactg aatgttctga gttgtgggag tggggggctg gaggggtgtt atgaattgaa 7980
 agatactttt ctatttttaa aacattttta caatgcctta ataatactg ttctagtttt 8040
 30 gtgtttttt tttttttt ttaactgtt ctgaaggtag atcagcactg ttctacagct 8100
 ttaaataaga atctcatctc cctagaggca agggtagctt cgatgtattt ggtcaggggt 8160
 gaatgtgctg ctctgtgtaa ctctgtttaa gttgggtaag gttttttt tttgtgcac 8220
 35 atagtagaag gagtgaatga agtgtttct gaactctcc agcttttaac atagtattct 8280
 gtgtatagcg aaagaaaaca aaattaaggg ccagggaaca ttaagaaggc aactagaaca 8340
 40 gcactgtcca gtagagcttc ctgtggagat ggaataattc tagttttgca ctaatacagt 8400
 agccactggc catatgtgac ttttagcac ttgaaatgtg acaaatgcaa ctgaggagct 8460
 gaattttaat tttatttact ttaattaaa atttaaatgg ccatatatat agacagctct 8520
 45 gaactgcagt aacttagac tctatttgaa acagcgttg attcagtaac tgtgtctgaa 8580
 ataaattgaa actcatacaa cagtaaaaac tgtgttact agcaagttac cactgtgaaa 8640
 50 gctctagaaa ttgttgaat ttcaatgca aatcctttc aaacagccgc tgttttaata 8700
 gcacatgaag cataaaatag gtgcatagca gcgcaacaca gagcaacacg gagaaactat 8760
 tgtgacctgg agtgtctcca gtccagcatg caggtagatg gtctctcagc gttttgcac 8820
 55 acaggttaat gatgggtcag acggtcactt ccttctctga acagccttcc tggtcaccag 8880
 caccactgtg gctcatgtgt gtgaggctct tttggcttag ctctctacgt gagtttgc 8940
 60 ctgagttcc cagagctgac ccatgaaatg agtgatatta ctctgtttt gtagatagaa 9000

aactgaagcc ttgacaggct gacatgacct ggcaaaaggt gctgcacttg gaaatgtcaa 9060

ttcacggctg acatctggac actttactcc taactgttca gtgaacaaga cggtgctaac 9120

5 atgcggggga tggaaacctag caactcattc tacaagtatg gttcaaatat gttggtacag 9180

ggccttttgc ttgttttcc taaagagait agattgagat gtggcggagt gctttgacag 9240

10 ccaccgcagg acaaagtga cagctctggg gttggggagt gttgaggatt tcggagggaa 9300

gccagtctg ggcagtagtg cgctctgggt tcgtgcttc tcgaggtgtt ccagagctgg 9360

cctggagggga ggtgcggtg cggcagcggg atttctgtca cctggagtat tcttagaagt 9420

15 tgcattctat gaaaagtga gcatctgatg agctgtttac tcgtgttgt atctgacggc 9480

agttgaaaga caaagcagga ctggcagcgc agccgcctca gtcagcactg ctgcgttggg 9540

20 ggcttgacct gcagctcgc aatcctgggc aataactcat ttcaagaaa gaaaaattaa 9600

acattaagt attgaagcgt ctgccaag ccgctactag aaaataaagg tgctggtgct 9660

cagggtcagg tctgcatggt gtgcaaacct gggctcctc ccacaccccc tcagagaggg 9720

25 cactggtatg ttggagtga gagccacga agacctctgt gaatgggcag agatgggccc 9780

gtggcgcaac acagtaaaat gtatttgggt tatgggcatt gtctctaaac ttatgtaaaa 9840

30 cattataaaa aatggaagga caatgatga atgatggcca aaaacataga aaaggatacc 9900

ttgcatgtac tgtgaaatgc aaagaaatc taaagtgtca ttacgagtta cctcatggaa 9960

gaaagcaaaa ggtgaatcta tctagagttt tggttctga ctacaagag actgatgttc 10020

35 atgctgaagg acaagtgtga tgggtggaag gatagagcgc caagaccaca ctctaaagat 10080

gggaacctat gggaactgtc caggagatg aaagcatgga atgaactgaa gcttgtggac 10140

40 ttgttgagta gaaagagcct ttaggattg gttttagaat aaaataataa ggctgtggt 10200

tggggaagat gactgtgtt tcacagagcc tcccttaaca ggtggggacc tcagcttttc 10260

cttctgtgcc atcaagtga tggtgtacag tctagccac agtagtaatc tctactggcc 10320

45 tgactgagcc ctacccctt atgcagtgc tctgccacc ctctgggag aggtgttct 10380

cagcatagct ggctgggggt cacacagctg gtaggtgtaa agctggcgtc ggagtccagg 10440

50 tagtctact ccatagcctg cctctttagc caccgcagat gtagagcaaa gcaagaattg 10500

tccaaagagg taagctaata aagaggaaaa caggctgggt gcagtggctc atgcctgtaa 10560

tcccagcact ttgggatgcc gagaggggtg gatcacgagt tcaggagatc gagaccattc 10620

55 tggccaatc tctgggcgtg atggcacgca ctgtagtcc cagttacttg ggaggctgag 10680

gcaggagaat ccctgaact caggaggcgg aggttcagat gagccgggat cacgcaactg 10740

60 cactccagcc tgggtgacag agtgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagg 10800

aaaacaatta tgctgagttc cagtaatctc tgggtccaga gaagtatat ctgacttctc 10860
 5 aggagagatg ctgatgctgt ctgagggcct gccagtcctc cgaatgattc agacactcca 10920
 gggatggaca gtagtgccc taatttccc aagaggattc tgagggtgac ttcttcaac 10980
 ccaacaggag gacctggtgc tgcattacc agttggagag aggcgtttt gtgaggctgg 11040
 10 ggaccacctg ctgtgtgtgc cgtcttacac tgccattgc tgatcgctt agagctagag 11100
 gttgttcta agagtacttc gtgctaacta aaaaatgacg acattgttt tataaaactg 11160
 attcatggtt tgttttga agcagaaagc tctgaagta ctgagtccta ccaccagaa 11220
 15 ggacaattag gtgactgtca ctataggacc tctctaggct cgtgtagatg gacacatgga 11280
 ttggtcagta gaaatactta cattaaaagt ctatcttta cataaattg ccaaattatt 11340
 20 aatttgcct gaaagggaaa gatgtctaac ttcagttgga aatactggt tctgagagat 11400
 agtgcgagg ctaagaacat aaaacatgaa aaccgtaagt ggctaagtgc agaaacatca 11460
 gagtaaaatc ttgatgaag tcttggttg ctgggctgt gtaggttga ggctcagcct 11520
 25 ttgttctcc ctctgtgtt gccagtggt ggtgttctg tgcctatgaa ttctcagcat 11580
 ctgtagttg tagttatgac cactactgca cctagccctt actgagggcc agggcctgtg 11640
 30 ctaagcactt cccagtggtg attcattaag tctcataac agcaccatgt gggggcagct 11700
 gcgtccctat gtcgtacttg ggacgcgac tgacccagc cactcgggc tctaaaggg 11760
 tctgcagtct cgcctctgcc tgggaaacca cgattgcag catattccac agacctcatg 11820
 35 ctatcacca ggaggttcc tgggactgct gtctgaggtt tctaagttcc taacgtggtt 11880
 catgctctg gtgagttct ttgaggcgac ataccagca ttgcctctgg tcagctcagc 11940
 40 cctgtgttcc cgcgtggcat cctgcagtgt cctctggctg tgactcgtgc cgcgccacct 12000
 tgacctggca tccactgtcc tccactgcgt ttgcaggtgg gagccactgt tgggtcctt 12060
 tgcattgtg gttgaatgg caggttcca aataagagct gattggggtc attctcctg 12120
 45 aatctgcat gtgcctggac cactcttgc ttcagaactc acacatgtt cctgtcctt 12180
 ctggcttga ggggtgtgt gaatcaaagg tgagaccag tcccaggga tggcggttg 12240
 50 ccttgattg cccagctgtc ctgagcgccc tcgttccgc gccagctgc tgccctggtt 12300
 gcttctga ggatccgat gtagactgag gttggccta atgtggcagg gggttctct 12360
 tgagccttg atacttct actggtcca tcttctgt agtgggagcg tccgcctgg 12420
 55 cccagcctcc cagcgggtgac cttagctctc ttagtatatg ggctctgcct gccttggtcc 12480
 ccagctgcc accctagtgc agttgtgtc tcgtcttgt tccgtcctt gtctctgcc 12540
 60 accctgtgtc ttattgatg gtcctactc ggtgttct gtggagcagg gcactctgg 12600

cttctctct gatccctggc tctgtgctc ttccctgctg ggctccctct tctttccgt 12660

tttctgctgt gttgccctca cacagctggc atgccacgga tgcgctcac ccaagccctt 12720

5 cctagtgttg ctaccaaac acctcccacc ttgccccgg gaccttctcc cctccaggc 12780

tgcaggcagg ctgagggcct ggcattctag gagtgcgag gtcagcggg aggcagtggg 12840

10 gcctttgctg gcagctgggc tctgcatcct gactttctga gggcttagtc ctttgggtcc 12900

atcttgaatc tctccaggc ttttgactc tctgctctgt agctggcca tgggaacagg 12960

tacactcagg cctggtctta gactccacta ctgggctgt gccggtgcc ttggtgtcct 13020

15 cttagtccgt cccacctggg ggccccatcc tctgttccct tctgccagag tctgtctctc 13080

ttgtcttcc acaactggct gctattgcc ttcccatct cagactcagt tccagcccct 13140

20 tggatcagg gaggctctcc ttgagcacc aacctaaagt tcacagctgt ggttaccagt 13200

ttaaattct gcttagcacc ttttgggtt atttggcta ctatctccc ccatcatgcc 13260

ccctgtccct cccatataaa ctcagtgagt agggaccgca tcatcatcct gccacagct 13320

25 ctactgtctg tatcaaccgg gtgcgctacg cagaggctca tggtaaataa ctgcagacca 13380

cgaatcccat ctactgtctg tgcttaata ttggcttaca tcttggatc cagtgaattc 13440

30 tttctctct cctctctct cgctcagtc tacttactt gtgtaattgg tgattccag 13500

cctttgtat agtccttct tgaatagtg tttctgtca tcttggcggg gcctcagggg 13560

gttgactgtg tggagggcag gggctgcaga gctgcagctg ctgcctgggc tctcatggcg 13620

35 cctgcgaagt ataggcagggt gcttgcctc tgagccatct gtagaatggg gtgacggtgg 13680

ttcatcaga ctcagtgaag cgtgtcatac agtgagcgcc tggtcacagc aggcagatga 13740

40 tgaatgtcag ctaatgagta tcatcacca atgaatagta acaattttt ctactaaggc 13800

tatgtaatgt agcctcgga tccactcag cacagcccc tggcagcagt gcctttgaga 13860

gctggcatgg tcgagagacc ctggttgcc ttactagtgt ggttgggta ctgagagaa 13920

45 ctcttctc acatagctct tccggtgtt agtcttgca tctggaggtt ttcgcgatt 13980

gtgggatagc ttttcaggg gccttgcct tggcaggga gggacgtgta ctgctgcaat 14040

50 ctggggtatg ggataactt ctaaaccaga cccagaactt gacggccgaa ggggcctctt 14100

agccatgcgg ggctaggagc tgacacaggg tcagcagcac gaggtcctgt ggtgctgggt 14160

ggcagagccc ggaggagacc cctgctggtg tgactttagt gtaaaggctg cgggatccca 14220

55 aattctaca gaagactta gacgggcaca gtgatgtctg ctcttgacc ttgcagtat 14280

gaattagtaa aactgaaatg attacgttc attattagg attatgaaaa caataatga 14340

60 ctattgaag aaaatgtgga aaatacagaa actacctata attttctat tgtaacatt 14400

5 tgagcatatt tctgtcact ttaatgctg ctttaaatat gtagcaaatg tatcattttg 14460
 cattaacaaaa aaatgctgct agcatttcct cctgtcttta aaaagctott taaacaact 14520
 10 ttaaaatatt gtatagatag atgtacacaa tttctcaat aattggagtt atattfacat 14580
 cttgtcactc ttaggaaag gactggccta ctctgtgtt ggggtcctc ctgagtgtgc 14640
 15 tttccagctc agtggctcgg acttcaagat ggagactga gtcttggtc tgtatagtct 14700
 tgggccagtt accatatgtc tgatgaatac ttagttttgt catctgtaa atgaaaatag 14760
 cagtactgc ctcaaagact atttgggagg atctagtgtg aatgttgga atgcggatat 14820
 20 tgtgtagtgt cccagaatat taatgtttt agcctcttg ctctactct gtattgtgc 14880
 cccaaaagat gatgttcgct tctattttt catccagtgt aaggatactt ggaaagacaa 14940
 agtatagctg ctttcattc aaaagtgaac agctgcttga gctagcaagc aagctagctt 15000
 ccaggcgagc ttatgcagtt tcacagcagg cgcggtccc tcggagcacc cagaggtgct 15060
 25 ctgtggctgt cagcagtgt gctgtggctg cactgccaga cggggtggca ggtggaccag 15120
 agcagatgtg gctcaggaag tgccgtctc ttcgctctc cttaatctt ttcagagtct 15180
 gtgggttctt gattgcgctg tgggtgctt cagactccag tattaggaga ttgaaccctt 15240
 30 tgggtttttg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgagc tgggttgagg acatgttaag 15300
 caggtggggt gctccctctg ggttgcctc tgggtgttc ttagtgttg ggtggtctg 15360
 agtagttctg gccccactgc tgggtatct gccgactcag tttgtgagat gtggagctc 15420
 35 atcctggtct ggtgcctcat tttctctt agcagtgggc ttagaaccaa tgcagattcc 15480
 caagttaagt attttcctg tggcttaatt attacaagtt tctggtacct aagcccttc 15540
 40 ttactttctg ttctgagggg aagaggagat tatggtgtt cccccactc cgagtggccc 15600
 caggacctt gcatggcatt tgccgtgtc ttgggttgc tctactggg tgaaagagta 15660
 tcatgcccc cagcactcac aaaggcact ctgctaccc tcgggtgagg ttctgactgg 15720
 45 ccctgggaca tcactgctc caggatctc tgtggctcat cccaggagag atgtgggaga 15780
 gggaagggga aaaaaggctt acattgtcg agtgaattc ctgtaggtct gattccaca 15840
 50 ttgattcta agctgcagaa ccttctgcc ctggctgtt tgtgaatgg agtcagtctt 15900
 aacctttta accaagttta cattggctgt ctcaggaggc tcacagctcc tgctctctt 15960
 ccaggggagt ggcctctct cctctgtcg tagctgtcag ggcctctc ccccgagc 16020
 55 agattctct ggtccttgc ctggcctct ccttacacgt gagcctgcag cttcattcac 16080
 agccgctgt tagaaagaca ggcacatcga taggtccctc cctgccaga gtgggtggaa 16140
 60 ctgaggcaga cactaaaagc agctgactgg cagccctaga aacacgaagg gtttcattt 16200

tagtttcagt ccttttcctt ctttcgagcc ttgatttaa aaagaaagga aaaaaaaaaa 16260

gccttgaat cctgctctg gattttctaa ttgtgcagg tattagtgc ctgtaatgt 16320

5 aattaaaaat aaataaaaat gatttataat tagctcatta actgtatcag taaatggatg 16380

ctttaagag gatcatgat ccccaaaaac agaagcaatg cagtcgtcc ctcattatgc 16440

10 tgtacttgag atttgctcta gcaaccact ctctctaaag ttaaataa atccagaccc 16500

tatcagtga acgtagtagt gtctgaatca gttgtggtt tgggtgaata gcatcaaagc 16560

atgttataaa atctacaaaa ttgtagtgt taactccaaa tatttcactg agacattatt 16620

15 ttttgggca aaaatgcata gtgaacattg tggagctgag gtgaggaact tcgatttctg 16680

agaaaccacc cgtttaagg gtttgaagg aagagttgga ggagaagagg gagagaataa 16740

20 attaacagt agttccagt attttctgc gcattttac ttttagtgga aaaaactggg 16800

aactgaact acatgcagtt tgaataatca cttttccct agcattcagg attgatgaga 16860

tttaacgggg tgtaaaggt aaactgagc acataattaa catggacaga actgtatacc 16920

25 tgagtgtcga gagctgtgag atttcagtga gttgggagac tgaagcgcc cattcttcag 16980

agtgcattc ctcattgtca gtgggttaa ggtgctgaag cttttttt tttttttt 17040

30 gaaatgggg ctgcactgg tgcccagact ggagtgcagt ggtgcaatca ccactcactg 17100

tagctttgaa tctgggctc agcctatcct cccacatcag cctctgact agctgggact 17160

gcagacctgg gccaacactc ctggcttgaa acaacttga tccagattgg aggagggcgt 17220

35 gttgtttt gtgaccttc cttccctta aacattgaat aatatcagac cttgacct 17280

cacttgctt aaaagaagct actggattta aagtctagga gaacgtcctg gacaagcaaa 17340

40 cccatagtat gttctgtat gttccccacc cagagacctg gattataaag tgtttggtgt 17400

gtcttctctg gcccactgt tctttctaaa gtgttcat tcatagagc tatctggct 17460

tcagggtgt cacctctgcc ttgtgccc ttagtacct tgcctttac ctactgcagt 17520

45 gcagctgcct gttctcggt agactacaaa gaagtcactt tgaacaact tagaaattgt 17580

gccttggtgg gaaggcaggg cagagcctt gggctgagat ggaggaggag ccagctctgc 17640

50 cctgggaggg atacgaagct cgtgaggcag gggacgggtg gattgcttc acctcttgg 17700

ccccagctc aaaaccagcc agtccctcct ggctttggct ttaattcaag ttggacaaa 17760

ctggaaaacc agttaatccc attagctcag ctctaaagc cgaaaatcat gccctgaaat 17820

55 gggatcatctg tttcatcaa tagctttatt agctatggaa taatatagt ttgttctta 17880

actgtaggat ccttctttg ctcttaaaat agctcagtaa gttgggtctc ataaatacat 17940

60 gcagcaagca tataccagat aaatacgaat acattgctga tcttgcttt tagtactaaa 18000

agcagaaaat cggaattta ctaaaggag aagtcagtcg ttacctttg atgggttgg 18060
 actcttcaa ggtagtatt gtaaacaaga gtgatcttt gtgttttc aatgaactt 18120
 5 attctctaatt ttttagtaaa gcacactagg aaataatgct tcagaattct gtttctagt 18180
 agtttctga ttaaaatgaa aattcactaa aaaaaaaaaac tctgctgtca ccgtttcctt 18240
 10 tttcttaag ataaccagga aatgaatcat tcaggggttg ctccatggtg atgggtcagg 18300
 aagctgcccc tgctgtgtgt ggggcaggag gcttgctgat gtcccaggat ttacttcgc 18360
 ggagacaagc atcagaggct tgctcattt atagatccta ctcttttct acaccacagc 18420
 15 caactcaaaa tggtgacaaa atctaagacg aggtctgaag tcaccgcaga gcagttggaa 18480
 gctctgcccc cggttctggg ggcagtggtc ctggagtgtg gtccttcggc cccacctcag 18540
 20 tttgtccatt cagctcctcc actgagaatg agatttgtat cataaaggag ttctctgggc 18600
 cactgcagc cccagctgg agagtccag cctaattgtg caggagtagg gggcgaggcc 18660
 agagggctat gtgccagctc ctccctaag aagcctctg ggaaagccct cccaggcact 18720
 25 tcccaggctc cactggccgc ctgaggtgct tcaggccgc tctccgtgg cactgcttc 18780
 cgacgtgccg ccagccttc tcatggggac ggggatgatg gcatgcttg ggggcagcag 18840
 30 ggccctgggg ctgctcggg ctgtcagtgt gtctactgg ttctgagatg ccacctctgt 18900
 gatccactgt agagagatat attctattat ggtcaatgca tagaaattc ttcgatttag 18960
 agactgaaca ctagttagca gaactgaaat tgagctcta aaagatttg atgactggtc 19020
 35 tgtggatagc agacttagt gtggttatta tgcggacatc ctgccagttg taaattccct 19080
 ggaggttgg tatgtgcgaa cataagacta aactatttc tgtttgtg agaagaaatg 19140
 40 attaaaaact ttattgatg tacttctgta acagacttt ggagaattga agcagtgggt 19200
 atattcagta ttgaagtca tagatgaata aaggaggtat gtcgtagtgt gcactgggtg 19260
 catggcctgt ggtcagcaag gctttctgt gaaggatgt gcacagctt ctaaggcagt 19320
 45 gaaaagtcct ggcaatgtta gtattgagat aatccaaaac acttagtgac tgtttacatt 19380
 tttaaaggga tagttggcca tttaaattgt ttctgctaac agatcaaatt attcagtga 19440
 50 gaggtaaaat atttcagaa tgttaattt agatgtcatt ttatagagaa tgtatatgag 19500
 caatgacaag gtcagcaaaa tatcttagca aaacttgatt gattcattcc atgcacaggc 19560
 aagcactgtt ctgggcaccg gagatggagc agtgagccat tgcgtccatc cacagatggc 19620
 55 ctccaggatc gtgcgggttg caggagggcc gctgggtggg cacggctggg cagtgcctc 19680
 atgtgggtt tgttgggtg ctctactgc gactgttc tcagtttgtt cgggtgtcca 19740
 60 cctcgtgcc tggccccac cctcgcctt ctgagggcct cacaagagc caagcggaag 19800

gcaggctggg gactttgcag gtcagcccag aggcttcacg atgatgggtg gtactgtccc 19860
 5 gcggccacca tcagtctcac gctctgcctc gtgcgcagtc ctggcgctgt gcggcacctc 19920
 gctgggtccct gctctcctgg aaggaagggc ccagtggggc gcttcgccag agccttcttg 19980
 tctgactccc ttaccaaga ggcatggatg gcaggggccg cggctgtgtc cttctgttc 20040
 10 tgaaaaggca aaacaaaatt gttctggct cttattatct aatatttgtt acaatagtgt 20100
 ctactttta ggtccatttt attacagatt tcagacaggt gtggttatta gtccccctca 20160
 ttgtttggac acaatgccaa tgtcaggagg ccccggtgtc cctgagccc ctttctgtc 20220
 15 aggagcacgg gcaggccacg cctcgccatt aatctctcct gtttagggg aggaatacca 20280
 ggccaccccc tcttctctct gtgcaaggga acagacattt gacaaaaacg gatgccatgt 20340
 20 taacgctaatt ttgtttgtc tgaggcagat tgcagcaggt gttatctcca tactcttcct 20400
 ttctggagt gttgagcatg tcctgatagt aggggatgcc ccggagggtg gtgaatgtgg 20460
 ctgcacaggg cctgaaagct attgatgtt gctgttactt caggtagaac ttaaagtga 20520
 25 cagtacattc tactctgcag gcagaaacct ggagtggcat ttgacaaat tggaatgccc 20580
 tgtttatagt atgctttaat gagttaaact tgggggatgt ggatagaatt ttagcatcct 20640
 30 agccttggtt ttctccatg actttgggcc aattatttaa taattccaag cctgcactt 20700
 tgttagaatc tctctaagtt tctcctgtt ttatcctcag aacgggactg tgaggtacag 20760
 gaggccacgt ggtgtagtgg tttaggtgga cagactccc agtgctgttc tcatggagag 20820
 35 cccaggcctg tgcttagctc tcagtgaca gtgatagtga ctggtgaagg taaaggggtc 20880
 caccagacg ccttgctga tggagagagg ctggcctgtg gctcttcctt ggggtggata 20940
 40 ttaacctgct aacgtgccgt atctagtcct gcttacatta ctaagtggta ggaaatttta 21000
 ggtaacatct cagactttaa agtggcctac tgagcgggta gaaaagatag ttaaatgcct 21060
 agtatgtagt tgggtctcag taattgtga aaagatagaa gctttacttc aaagctctg 21120
 45 tagttgttc agtttgaaa aaatatttta atgttggat gtattaacag ctggactggt 21180
 ggctgtctga attgggacca tggtagggt gacgtgttt cttactttt tttttttt 21240
 50 tgggtgagac agtcttgctc tgtgcccag gctggagtgc agtggcagaa tctcgccca 21300
 ctgcagcttc tgctcccggt gttaagtga ttctcctgcc tcagtctccc ggtagctgg 21360
 gactacaagc tcgtgccacc atgcctagct aattttttt ctattttac tagagatggg 21420
 55 gttcaccat ttagccagg atggtcttga ttctgaac tcgtgatcca cccacctcag 21480
 ccacccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcat ccagacacat gttttttaa 21540
 60 attaaatgtg atagataaaa ttaggctgca gggatggcct gatttcaggt tgcttcatga 21600

gcaaggggtgc ccagcattta ttgctgcta ctggagtctc atgtgtgctt gcagcctagc 21660
 cttaaaccct ctgtgggctgg ttggaatac ttctccaaa tgactttttt ggcaggggtgg 21720
 5 gaagtggcga tacttcaggt gagagacagt tgaaattaac ttacacaag agccaaactg 21780
 taggctgacg tggggccact caccttggga ctacccctg gcgggtctg taagagggtgc 21840
 10 tatatgcttc cacttgcca gctgttcgtt ggcctgttt tgtctctgc tcttgcttg 21900
 attagtgaag cttagaatgg aaacaggcaa gtttgattg ttataattcc taggagttct 21960
 agcattaagg aagcagatga gtttgattg ttataattcc ggggactgga taattgctt 22020
 15 tctctctct ccatcttaa ttaactctt aaaggaaagg aggacgacag cacttttct 22080
 gcagtcatcg gtgtaggctt cagcctaac tcatgacata ggctgggtgcc actgaccaca 22140
 20 gggctgacct cagctcttgg agcccatggg gtgacaggac atcagcacct ttgagggtggc 22200
 ggcatgaggc gtctccagg cctgtctct agtgcttgaa aacactgctt tagtttttg 22260
 ttaagagaga cagaggccct acttactct atcccacagg catctggctg ttgacctct 22320
 25 tgttggctc ttaaggagag aatacttgag tattgaatta gatcaactt tctgcctcca 22380
 gggaccctgt ttctctctg tgagactggc agatggaacc tggatttagt ggatggtcac 22440
 30 caggtagctt gggcgacctg ggccgtggg cccctgagga ctacacatc tttttctg 22500
 ttcatgtgt cctcccccac acctggccc attctcagc cctcccatcc tcttagctg 22560
 aagcactcag ggaggtgctg atggggcctt gggacatgca ctggagctgg gtcccacct 22620
 35 cagacctgtg cccgactgtg ccacattcat tggaaagctg cttcacact tctggatgg 22680
 aattctctca tttttcag tgcagaatca ctgagatgat ttttttga taaatctta 22740
 40 aaggccagtt gtaaatttat tgatacttg aattgacaaa attcactgt ttagtgttc 22800
 taagtcatc tgtgtaagt tgtgaacac agagttttca ttataact tcagaggaga 22860
 aatgaaactg aatttcattg ccagaaatat gttgagtgt catcctaag taagaacaga 22920
 45 acagaaagcg tggtagctt tcattgtaac tctagtatg ttctcttt gtccattaga 22980
 ctacatgagg aaataattga ctttataac ttcatgtccc ctgtcctga agaagcagct 23040
 50 atgagaagag aggtggtgaa acgcatcga actgttgta aagaccttg gccgacggt 23100
 gatgtgagta tgttcttg ggtctgtgc cgcaagtc atgtcgagtaa atttaaagc 23160
 cctgtggtga tgggtcggct ggaaccacac agacctttc ccatggccc gagaaagcag 23220
 55 ttccaagt gtgcttgag agggccaggt cgctgcaat gctaggaatg cacggcccc 23280
 ggcccacctg cacctgatgc ctgcacacc tgcggtggc acgggtctgt gtgacactgg 23340
 60 cgcacactca agtgcgagga ccattggctg agggatttt tttttttg gagcggggag 23400

aatgatgtga ttgtttctct taagttcacc ttaaatttag aaatttcacc ctgtcaccca 23460

ccctgcttc ccaccacca cacatggttag catataatgt gttcattttt gtaaaacttg 23520

5 gaagtgttcc ctcatcacac accactcttg cgggtgaagga acaagtgttt ttgacatgtg 23580

gagagggggc ttctggaatg ctgggtgcag gcggtgtgaa gcctgcccct ggctggctct 23640

10 gctcagcagc ctccctgct gctggctggg ctgaggggac cggcagggct ggccgtgctc 23700

tagctgtgag gggcatgtgt gctcttggtg ggcggtgggc aaggacgacc cagttttctg 23760

ctcctcttta aaaatgatac atatttttg cttaaactt cagagcccta ggacaaagcc 23820

15 ctgccccagt gccttagctg tgggttaag aagaggttga agggttcaaa gctagctctg 23880

gaaagtcctc agctttgaag ggtttagagg tgaagacaaa actgtttca cttcttaact 23940

20 tagagttttt aaacattcct tttggggca cgtcttaac ttataggga tttctggtt 24000

aattgttaca cagtcacctc catcagttc caaggtagt ttattttta cccaagggtg 24060

tagtgagggc ttcttgag taagaagtaa tggtagtgtg gctgcttggt ctgtggtata 24120

25 cattttaaag caacctccct ttcttcagg tacagatatt tggcagctt agtacaggtc 24180

tctatctcc aactagggtga gtaccagact gcatggcatg ggctagtgtc tgtgttatt 24240

30 tagaggctgg gatggtgtct gggcgatatt aagggttaca aatagattct ttgtaattga 24300

gtctaagggg aaaaaggcca gctgaaggaa aagactgtgg ttacagaagg aaattggcag 24360

aaagatttaa ttagtgta tgaattcatt gctttgcatt ttgcctcaca ctaatttgt 24420

35 tggggtgcaa aaatgctggg tgctggaac gtgaagaaga caggtgggag gactgtggga 24480

agtaaagca atagaaaaca ttctgctgat actttagaac atgtgttga aaaattgatc 24540

40 ttatgtttta atgaagattc aagcaaaatt ctcttaaat agtattttct aagggtttt 24600

acctgataag aaaatgtcaa acaagttgc attctaaaat gtaaaactgtt attttctcat 24660

taaggattct tgatatcaaa ataaattca gtgcactatc tcattaaaag ttaccttct 24720

45 gttaacccac tgctagttag catttgagg ctgaagaggc tctaattca ggatttggg 24780

gltgatgtta gcagggccaa tgggtaattg aacaggttcg ggtatccagg aatccctgag 24840

50 tctgcaggag tgatccagt taggtagtgc tggagtaggt gctgggagag cggggcctca 24900

gcctgcttg ggggcaggcg ttctatctg aatccccca catacctagt gctgttggga 24960

gaatcattta accttgctt tccatctat ggaagtctc ccttcagttc agcgaggatt 25020

55 tgctgtagt tatgaactgc atttcactc cttaggggcc atagcctagt gggatttgt 25080

cttggcctt gggggagacg caggcacatg tgcggtggtg ctatcctgc ccacacgagt 25140

60 gtgtaggctg tggtaagggg agcagtggct gacgtgcatt ttctctgtc agcgacatag 25200

acctggtggt ctccgggaaa tgggagcgtc ctcccttaca gctgctggag caagccctgc 25260
 5 ggaagcacia tgtggctgag ccgtgtcca tcaaagtcct tgacaaggct acggtgagtg 25320
 cctggctttg gcccctctga ctgggcagga gccctgtcac atcccagggt gttacaggat 25380
 acgcctgtgt cacgagctcg tggatattta cacagttatt ggccacgggt tcgatgatta 25440
 10 atctgcttct ggtatagaca agtgttttat gttttgttt tatagtcatg atcaccaact 25500
 gagaacgtgt ttagtgagtc tgaactttg ggatttgta gccattaaa ctgttcttg 25560
 15 aatgaaaata tatgattgtg tctactcatg ttaggatgaa taggaaagga gagtcatac 25620
 tgaaagcggg cactgacgtt cagggtgtgc ccattttgga gtgtttggct caatgattaa 25680
 accatggttt ttatgattac catttgctac gttaaattca agaggaacaa cttagctgtt 25740
 20 cctcgttgt tccaaaatat atacatatat gaaaagcctc ttcttttg gggaagtgtg 25800
 gagatgagac tgtgtctggt gtgtactgt taaagttat gtcagtcaa gattctaagc 25860
 cccagtgac tgggaggtac ttgcctgtcg tatgacagtt cttagctcac ctgtcgcact 25920
 25 ggctagcatt tcatttttaa attgtctgt caacttatgt agtgtgtgat tcacatcctc 25980
 ctagtgtta gcagagcgtc agttaaggcg ggagcttct cctgcctgtg cggtggtagg 26040
 30 ggagggggca ttcacatgct tctcaggtga ttctgtca ggtgctttg attgggactg 26100
 ggggcaaatt taaaacgtg atatatgcac tgaaaagtgc acatgtacca ggtgcacctc 26160
 ttggtgaaag ttaacgaagt acatgtgtc acgtcattgt catgtggacc agagagagca 26220
 35 ggcagacca gaggttctc ccaggcccag gtccaaaag gggctgttg ctcttctcat 26280
 gagcatgaga cgagccctgg ctggccactt tctcaaatgc ttatgggcct tattgcactt 26340
 40 agctctccca gccacttca ccagcagaca ctgtgtctt tctcattta caggtgagga 26400
 aacaggtgca gagagggtg gtagtaagcc caagggtgggt tggcggcagt gcgaggcagc 26460
 acctgcgttt agcccaggcc gctgtgtct gctgtcctc tgtgtgtgcc aaggggcagc 26520
 45 ggggaggtgg atgggaatcc tgaccaggcg accaccttg gagtagagaa ctaaggtgcg 26580
 gttgtcctga ggacacacag taggttgagc agttgttgca gtaactgctt cgtcccagtg 26640
 50 acctcattac tgtcgcatat tggctactaa gtaccttct ctctgttgc tgaaggccag 26700
 tgtagactgc agggagatcc tggagcctgc cactgtctct ttccaggagc cgtcctcacc 26760
 atgcagccgg tctgtcatgg gcacaagagc cccggggcga gggccgagtt taagtgaaa 26820
 55 gctgtctgt ttggaaggac aacccaaaac tgaatgtcc agtgttact ctcacctcag 26880
 gatttgggtg tctgcggtg agtgagtgtg tgcaagagta gggcaggaga gtgccaggag 26940
 60 tgactgtggg gaggagtcca tgagatggaa aggaagctgc ttctgaact ctgggtgtcg 27000

ggaagagcat agccatcgag tgtgacttc ttcaaagca gtttctgatg agttctttgg 27060
 5 gaaagtgttt tgttctctg ccttctaga atgtgctggc cccagagct taccgtgtct 27120
 ggtggttgca gtggcgtcca ggtgactctg gcccactgg cctgtctca cacgtgagt 27180
 cctggtgtt ttccctcaa gtgtagacat taaagcccag aataggtgtg tactgaatgc 27240
 10 cccgtccctg tgttgcctt cactggtgtt taaaccttc atcagaccct gattgtttg 27300
 gttaaaggaa ctccgtttt aatgcttcac ggctgaagga aaccaaacat tgccttttt 27360
 cctggaagaa cacagtcca ctggtggggg gggcgtggg gcgtgagtgt ggctggaca 27420
 15 gttgtcagg caggtttga gtgccattg gtgacagtc tgttgggga gattattct 27480
 aaaatagccc ttatttct gaattctta ggggaaagg tttttgta aaattatct 27540
 20 aaagagtga aacccaaagt agataaaca taccagtatt gtttgagaa acagtatcag 27600
 tataacgtac aattaaaa atggcttga agttacatta aattattca aaaatcgac 27660
 caaatagaag ttgggggcca ggcaccttc cccatcccag cacgtagggt gggcgtggca 27720
 25 gagactaact catcatgtc cctgttagt cctcccttc agtctctt gatgcttgg 27780
 cacctccgt gctgatccag ggctgcagg gcgggacaga acgtggcct tctgtgagg 27840
 30 ggctggggcc tgggagtgt cctggattc gggactact atgtgacaa ttttctga 27900
 ccccttca ttactaagaa aaacaccaa acctctgtac agcttggca gcatttcat 27960
 gcctggctgt ggagagtcca gcatataaa gcagttcta aaatgaaac ttacaggta 28020
 35 ccaataataa agctcacaga tcaggagact gaagtgaag ttgacatcag cttaacatg 28080
 gagacgggtg tccgggcagc ggagttcat aagaattaca tgaaggact gtgcttggg 28140
 40 acctgcgca gcgaaagtgc aggtggtg tcttatgtc cggcggcatt tctctacag 28200
 atgtttacag ctgtcagct cacacagggg tcttctgaa tacagactac acttacatta 28260
 ttttctac aatactatt ctagagatac ttgaaatta catagctgt tttaaaatt 28320
 45 gctttctg agtaaccgt ttatgaagt gacaactat ttagagggt ttgttaaat 28380
 gttgttcca gttattaca agagactgt ttagctcag cgtgcctcat tggcagggt 28440
 50 tgcgcagggg tccagtggaa gttgataat catgaggtgt cttagatata ctactttg 28500
 gtgtctcag tgctgagga tgggcagaga gatttgggt agctgatga ttgggactc 28560
 tgacctgtt cagaccccc ggtgtgtgt gacttcttc ctgtactgt agagactgt 28620
 55 cagtcctag caggggcaaa tctgttaca gttagggcca ttgtatcct tagcaggggc 28680
 aaatccccc ctgcaatctg gtccgtctt gttccattt caagggcctt gccctcagg 28740
 60 tcccccttc cccctgtca tctgtctga aggagcacgt ctgccccag cacaacacg 28800

acagcagcag ccaggcttcc cctccctcct gtcctctcct gccgctctgc ctcccttgcc 28860

accctcactc tgctctcctg ctccggaggc cccactgtc ctcacggcct gcgtagcaag 28920

5 cacataaaca ctccagcgaa cgcactgggc tctccttgag ttcccttggt cctgtggact 28980

cttcatggig ggggtgcacc cctgctgagt cataaccgag ggagagctcc acagtctcga 29040

10 tttcacaag cccctcagga aattaattct tagcgtctcc caaccagttt gagacttact 29100

gagagtcttc agatgggcaa gaggatggag gaaacgtcc ttctgtctt gtgtaattg 29160

ctatgtgaaa tctcttgaa agtatggtaa ttactcaata aatcttttc tttggaatt 29220

15 tacagaaata ttcatgtcg cttacttga ttttagtatt gaaacagttc ctctgcaga 29280

gggacctgaa tgaagtttt acagggtggaa tttagtcata cagcctaatt ttaatggcca 29340

20 tttagcttct acaggtagt atgcttctt gcgaccgtt ctgttgagac atgtgtaaga 29400

gtagactttt ccaaccagtt gtcctgtagg ttccagcagc ctttgcctc ctttactat 29460

attgtttcaa ttgttagag gctgatttct gattcttata ttaaaacct ctgatcaat 29520

25 gcaccttct ggaggctcct tttagtca tttgtactg ggtgtaacgg ttagtgcggg 29580

gtgccccatc ggttctgtg gtccagtga catcagtga agctcaagga gttcttata 29640

30 ttccagaaatg tccatttcat ggtaaacaa aaacattgt tgggtcctgc ctgtgattta 29700

tattgaaaaa aaattgtctc agaataaagt ttgtaccac atatgagaaa aggatttaca 29760

agattgctt ctcaattgat gaaacctcat ttttgtct gaaattatat gtggtcctta 29820

35 tttgttgag taacatggaa aatctatcag tagaaaacag atgtgttta aaaaatattg 29880

ttaaagtctg tgatgtattg ataaactga ctacacttt taaacattt aaaatcatct 29940

40 ctaattgaaa cagtattgtg ttatatatt ctgagtga gaattctgt cttacagaa 30000

tcttctgtg ataatttagc tgcacaactg gattgtcca tgtttaccat taatgttgta 30060

ctgtgattg tgctgagtga gccgttctg ttcatgatt ggtaatgtc tcaactgctg 30120

45 gaatgctatg atagtagaac cactgggtaa ccacctgtga tgatgcagc ttcttggtc 30180

tgctctgca gagatgctt aagagtagt aaaatggaat tcatgtctg tttcttaca 30240

50 gttcaagtca cactgtcctg tttcacttt cccctctgag atgtggccgt tagtgtatag 30300

ccttcttcc atagttttg gacattatt tgaactaaac atgggcctat gttcttact 30360

aatatactcc tgactgcac tatttcatg gcctgtagt aacaacagct acttaatact 30420

55 ttgatcatgc atgtccatg tgtgctggg ccagggcct cctgccacc cctcagggg 30480

tccttcagt gatcctgtga cccacagga ggccaccata gcatgagtcg gattcctggg 30540

60 ttactgcca catccctgtg cctgtccagt gccagagct tgcctgcct cagcgggtg 30600

actgtggcaa catttgagtt tctgactga gtgaggggag gaggcccacc ctgccactgg 30660
ccaggctctt ggatatgtga ttttgctaa aagacaagga ataaggaagg gaataaaggt 30720
5 gaggccagaa ttggaatcct cctcttgtgt ggtggaaata cgcagagaaac tccgggattc 30780
ttctgaacct taaaaacatt tgtatgctt cgagctgcag ctctctctgg cactctgtgt 30840
10 tataaatagt ttcaagcacc gtgcttctct gagggatttc tctcatgtgc cctgtccat 30900
cccttctag ttggcactgt ccgatagaat tctctgtgat ggtgacggcc acttctcat 30960
gggccggcaa ggggcttgggt gccacatgtg gctactgagt attgcagtgt ggctggtag 31020
15 agcaacaagc tggattttta attaatgtt tttagttcat ttaaataagac atgtgggcaa 31080
tgcaggctctg gacagctgag aattatgacc gtcaggaggt gtggtggaca gtggtttagt 31140
20 tcagaacaag cccaatgcct gctttgaag acgatatggc actgaactga gagtgggtgt 31200
catctgtgtg caagcaggat ggaagctgc tatagatatt atgatgcaat actgatggcc 31260
tatactcagc tgaaatcagt catttcactt tctggtttta tgtgataccg ccatactgtt 31320
25 cagtctaaca ctgacccttg ttggtgtac ttcagcataa caaaattagg atggtgagaa 31380
tctgaaatta catctacat ccacacaact aagtatgca gaatatagtc aactatttg 31440
30 ccaatatttg gtaatacaag tatctgtgt tgcaggaagt ttgctgtatg gattaacaat 31500
tccaaaaatt aaacgacaat aaaattgaga ttagtacatt gtattcctt tgaacactcc 31560
tcattgaaga ggctgctgtt caggcttctt cgtggtgctg gtgagtgagc gagtgcctct 31620
35 cactggtatt gcctgaaga ggctgctgga cggcagactt cgttgcaccc tattttctt 31680
agaacatgcc ctgaatccat acaaattgtg gatgcattgc tttacagtt gcatccaaga 31740
40 attgatgccc ggagagctga tgaaaacctt ggaatgcttc tttagaatt tttgaactc 31800
tatgggagaa attttaatta ctgaaaacc ggtattagaa tcaaagaagg aggtgcctat 31860
attgccaag aggagatcat gaaagccatg accagcgggt acagaccgtc gatgctgtgc 31920
45 attgaggacc cctgctgcc aggtagggc tccccgacct ccactgctgg gagctaggcc 31980
agcttcgggg ggtggggggg aggtgtgggg gctatgttg ggctctgaaa gcctcgggca 32040
50 attcattgc tctgatgca ggttctctt tttttttt tttttgaga cagtctcgtt 32100
ctgtcgccca ggttgagtg cagtgcgtg atctcggtc actgcaagct ccgcctccc 32160
ggttcacgcc atttctctgc ctgacctc tgagtagctg ggactacagg caccaccac 32220
55 cactcccagc taatttttg tatttttagt agagatgggg ttcaccatg ttagccagga 32280
tggctcgtat ctctgacct tgtgatctac ctgcctcggc ctccagagt gctgggatta 32340
60 caggcgtgag ccaccatgcc cagccacagg ttctcttat actaaccagt taataatgac 32400

actttgagaa atccttattt aatgcttcta attaaccttt gtctttccaa ctgtttacat 32460

tctataataa agcagaatta aggaaaatct ttttttct gattatagaa gtattccgta 32520

5 ttcacccata atcatttgtt tcccagaagt atgtaataa gaaaaacagt agatgccata 32580

atccctttat ttggacatgt atttctccac tttttcgta tatggatatt aatgtttatt 32640

10 attgttatct tgtgaacac atcccacaac gcaaacctgt tagtcacttg gcttttgact 32700

ttatttcta aagatcatct cagggaaaac acattggctg atgtgtttg ttttgctg 32760

tagatggcgt gatttatgca ggctcttgag tggttttt ggtagcacgg tgtggcagtg 32820

15 tatcatccat cttttgtct gttggatcag tcacattgga gacattgcca ttgtctcaa 32880

gtgtctactg aaatgtactc aaaaaaacia agaccacat aatcattgag atatataata 32940

20 taaacctaga aaagataaaa ttccgggtact tagaatatat gtctttaaa aaaaatctac 33000

acttaacctg attgtgaaga atgagttgta ttagattaa aattcgaac agtgctttc 33060

tgatgaaaag taagctctc ttgactgact tccttggtga cttctgtgac agattcttt 33120

25 gatttgcgt cccagtttc cacacatgag aattcacatt ccattctaaa ggattcactt 33180

cctgcagggt ccgtagtgt tgactgagtt ggggtgcact ttgggctagc tgccctctg 33240

30 actgcctgt gaggcctct gattgtcaga tcggctatca cactgggtcg gtgctccggt 33300

ctgcacaatg gtagctttg gcttctgt gtgtctgcca cctggagagc gggcttttg 33360

tgagctgtg ctccgtctg gaatggcagc tgcctcatg aggtgggccg tgagcacgtg 33420

35 ggcaatgatg atgcagacca ggccctcgg cactcacaga ccgtgccctg tgtatggtga 33480

ttgacagggc ctttctagt gccaactgcc atgcgtgcc attgtgtcg cctgtctggg 33540

40 ctttctggt gagggcctgc ttcagagtca cttgatgac aagatctgaa atgtggacga 33600

tgggtgctg gtggggagag tctgacatag ctttttct gcaggaatg atgtggccg 33660

gagctctat ggcgccatgc aggtgaagca ggtcttcgac tacgcctaca tagtctcag 33720

45 ccatgccgtg tcaccgtgg ccaggtccta tccaaacaga gacgccgaaa ggtaatgggt 33780

tgcgtgtctg tgtctgggct cagcatgcct gtgggatggt agttaccct ttcctgtgtc 33840

50 atttacctcc atgaaattta tgaagggatg ttctgtcgt ttcagtaga atttgatat 33900

gttggtgaag gaaggcctc taggaatgtg ggatggctgt atgggattca tccatggtg 33960

agagttgaaa atttcttct tggagattg acatttct cagggtctt tgtttggag 34020

55 aggtgattc tagcttcaa aacttggaa catgatgctt ttctccagc ctgaaagca 34080

taaacattca ctttctaagt gaatgtatct gatcaccaa tccctacat cttctttat 34140

60 gtacactcgt ccttgttct acatttggg ccattttac agtcccaaaa ttagtcaga 34200

tgtatttact tctgaccag atgatgctgt ggtggtgga gtggtgggat tggagggggt 34260
 5 gggagatgag ataggaatgg gaaggaagag taacgtggc gtcaagagt gaattgaaa 34320
 cagtttgata aatctgttcc atggtggaag atggaataaa cagatttoga ggcctggctc 34380
 agcagctgct gcaggcgtg gtggtgctgg agctctgtgt gtctctgagc cgctgtctgc 34440
 10 tcggtgtttt caggcggagc tctgggcccc gtgtagggca ctcatctcag taccatctcc 34500
 attctgcct gtgcagtggg aggtgaaatg tcagcactgt gtgaccatcg aggggtggaa 34560
 ggccacgctc ccctacttgg agctgccttt cacagtggc ttctgtaggt agatgtactg 34620
 15 cgatccaggg tgtgctggag ctgaatcatt agaagtcata tatatttga aatgtatttt 34680
 agctcccttc ctactgtcct tcacctagt agatgatctg ttaggggtat aaggtaactg 34740
 20 ctcaagaggg gtctaaact cctgatacct gttgtactct gttgatctcc aacaatgtcc 34800
 cttgcagta ctttaggaag aatcatcaaa gtaactcagg aggtaatga ctaccggagg 34860
 tggatcaaag agaagtgggg cagcaaagcc caccgctgc cggggatggg tgagagatta 34920
 25 attcattgt gtctaccta accactggct ggcgtgttca tgcagaagt tctctattcc 34980
 ttgtggtaa attggtcaaa ttaagaagat agctagttt tctgatgagc attaattaa 35040
 30 aacacaataa gatctagagc agcactgtcc agtagaaaca atgccacaca tagaatttca 35100
 aatgcatgcc acacatagaa ttcaaagtt tctagggccg tgcfaatgt gaaaagaaac 35160
 aggtgaaata attttgtag atttattca actgaagtca aaatgttaac attcaacat 35220
 35 gtaatcaaca taaaatgat tgagatattt tatagccatt tttgtacta agtctttgaa 35280
 atccagtgtg tatttattg tacttacagt acatcctat atgggtgcca aatttcata 35340
 40 aaaaataact gatctatatt tagattttag aaagttcaca ttgaagatg attgcatac 35400
 ccaagttgtt acaagcatgt ttaatgttt ccaataacta attgactata attttaaaa 35460
 ttaagcaaaa cctaattgtt ggtttgtcag tcacattagc agcattccc gctcagcaga 35520
 45 acctatgact gatgctgccg gggcggctcc acgccacagt tctcaggagt tattaacaa 35580
 gacttttcc ctccacagac aacaggatca agattaaaga gcgaatagcc acatgcaatg 35640
 50 gggagcagac gcagaaccga gagcccgagt ctccctacgg ccagcgcttg actttgtcgc 35700
 tgtccagccc ccagctcctg tctcaggct cctcagcctc atctgtgtct tcactttctg 35760
 ggagtgaagt tgtgagtgcc ctccctcct ccgtgtgtct gtggacagt ttgtgtctct 35820
 55 ggtaaatgtc catagctgtg agcttaaaat ctccccctta ggtttgtca ggtttgttt 35880
 cctttatgt gtgtggagt ggtgggagg tagccccgt atgtcggcac caggcttcct 35940
 60 ttccccact gtgaaccttc tgaacctgtc tggctcatgc ggctgtcag ggcagtaac 36000

ctcttcacag atttaaaaaa aaattaaatc caagtatctc ttctgtattt cctttaacat 36060
 tctgtttcag ttttgatgaa attacttgaa ggaagcctgg gtagatttgg gctgcccgtt 36120
 5 cagaagttag acttaattca aataaccttt catagccagc ctggaggcag gagtttcttt 36180
 tcatagcttg aaggaagtag tagtgcacct ttgtggtaca gctgtccttg ttgtttttg 36240
 10 taccgggttc aaggattcag acacaccgcc ctgcacaacg cctagtgttt accagttcag 36300
 tctgcaagcg ccagctcctc tcatggccgg ctaccacc gccttgccaa tgcccagtg 36360
 caaacctcag cccaccactt ccagaacact gatcatgaca accaacagcc aggtacgtgg 36420
 15 ccctctgggt cccttcccgg tgggtggccc gggaagggca tctgagctgt gatatgcgt 36480
 agagattcat ggtcctttga attcgaagag taacttttg agtctttggc cattgtctc 36540
 20 ttattctagg aaatcctgtc tttttgtgg tgtgaggcc caccatgtag agtttcagca 36600
 gtgaggagac tggttctcga gtgctgccgt ggcttttcac gggggccagg tcgactgcct 36660
 tcctataagt ttctcactg ccccgatg agactgtctg cgaggatcat ctgagagag 36720
 25 cgactcagtc gcgaccact tagccgggca ccaggcagcg ccagacactt gtccctactt 36780
 cctctcagaa tctcagtgt gagactttt taaaagttt aatgtgaact tattggactt 36840
 30 tttcatgtt tcaaattagg catactttc aaggctttt ctgttagaat gtactgtctg 36900
 ttctaaaaat ttagataaaa ttagaatct aaaggagaat ttataaata ctaaatttg 36960
 tatctacttc cgattataca tcaactggaat atgtgtgggt ataaaacca acatgttaat 37020
 35 tgacttaaaa ccattttctg aaatgtgggg tgtaattga gcataaaact atgtaggtat 37080
 atgcaaaagt atcttgactc attacttga gtttgcagt atgctctggg gaagacatgc 37140
 40 tcacaggatc caccctgatt ctggcagagc ttctggaatg ctggctctgt aatgaccac 37200
 agagttgatg agcagagcca tggcccagcc agacaccata acgtgtctaa ttactgcata 37260
 aatgtaaaat tctgaggcaa ttatttacac tcttaaaatg aattatacca cagataaact 37320
 45 tggttgcctt ttatgttca tcactggc cctgacgtcc tgggcatgt gtcacaaagg 37380
 tgtttgttt aaccaccac aagcctggg gccctgaga gccagtgcg gctgctgagc 37440
 50 tccagagcca cactctcgg ctgcttgtgt gggtcgagcg tgaagtctag ggacgctgag 37500
 ggtttctagg ttctatcta agaagactct tgtccacagt cgatctccag aggtggttg 37560
 ggtaaatgca tgggatgcca agatgcaacg aggtcagtgt tgcaagtctg agaaaagggg 37620
 55 ttctgttag tgtgttctg ctgctgacag taatgggtga tgctgacgta gaagcagccc 37680
 gggacctgga cagcaggcaa ggaatgatct gccggccgtc ccacggcccc ttggccacc 37740
 60 agtcaggcca gtctcggctc ctgacccga gttcagtgtg tgagtcgtgg attcatcacg 37800

ggggtgacag ttgtattct gatgatgcta atgttttgag tcatttgatc ttcaatgagt 37860
 tttaaacttt atgacttga ttactgggca tactttatat tctaattgct gtttcagaat 37920
 5 atgagggtatt tctaattcaa agcacaatat tgtaggtta tagtgaaaca aactgcttta 37980
 tggagccac atgcaactgt gccatttatg agctgccctg tggcgggtgct gagctttaga 38040
 10 agccggatgg tttcctgtg attgattgg tacccatggc cgtctctgtc gttttctcc 38100
 tagaccaggt ttactatacc tccaccgacc ctagggggtg ctctgttcc tgcagacaa 38160
 gctgggttag aaggaactgc gtcttgaag gccgtccacc acatgtctc cccggccatt 38220
 15 cctcagcgt cccccaaccc gctctcgagc cctcatctgt atcataaggt atagctcttt 38280
 cctgggtcgt tcacctgttc aagctgcat gtgagaggtg gtgctgaatg tttctctc 38340
 20 caaagagaat tccagagaga tcatttgaac acggaattg cttctgtc attcagctc 38400
 atgttgctt gtctttcaa acaaaactt aaaaagttaa actatttaa gatgaagat 38460
 acagttaat tggttgccac aaacatctct taattcctct gttgaactga ttagcataaa 38520
 25 actaaaagtt gaaataaggc taaaatgaa gactttctt tcccattta tataattcat 38580
 ttatatgcta aatacctgg ttttaagaa gcaaatgata aaaccaagag cagatctgc 38640
 30 catgatgtcc catgatgtc gtgtcattc ccacgttgc tgatcccccac ctggggtagg 38700
 agcaagcatc aggggtggca gagctgtgtg ctgggctca gcaggatcct ggcatgctg 38760
 cccgtatggc tctcacaag tgcagctgtg tgcacggaaa aaacaggta cattaggttc 38820
 35 ctatgttct gaagtacctg aatgattgg agagccatga cgaggatctt ccaggtcagc 38880
 ctctatcatg cgtgatgtc ccttgggctg tgcggatgct cggtaattc atcgggtgctc 38940
 40 acacctotta ctctactcca ctctcttt gctgtctaa tctactttg ccaggaagtt 39000
 ttattctga ggctgctc tttggccctg tgtgtatga tggttgttt taggagttaa 39060
 gtcatagaac atttctctt ggatttatgc atccccata gacacattca ggtgaaaga 39120
 45 acaacttgc acagcagctc ctctgtgca ttttgctt gcttcccag cctctctc 39180
 ctgttgctc tgctctgaga ctccctaaa gccggcgtgt gtttctctc agtctgctg 39240
 50 gccgggacct tgcagtgcg agaatgtgt tgggtgcag cccaagcaca ggctgctgca 39300
 tgccgggatc gacaggctgc tgaggcgag agtaccaggc cctggcatgt gtgactgct 39360
 tgtttctaga aggtcacagt tgggggaaga acatgaccg gacctotta tttctttt 39420
 55 tttggacag aatctactc catccccag gctggagtgc agtgggtga tctcagctca 39480
 ctgaacctc cgctcccg gttcaagcaa ttctgtgcc tcagcctc gagtagctg 39540
 60 aattataggt gtgtgccgc acaccagcc aattttgta ttttagtag agacggggt 39600

tcaccatggt ggtcaggctg gtctcgagct cctgacctca agtgagctgc ctgcttcagc 39660
 ctcccaaagt gctggaatta caggcgcaag gcactggcac ctggccaggg accttattat 39720
 5 ttctatggat aagtagaaca agttagaagt gaggttctgc tgaatttggt tggtttgatc 39780
 ctggtataat gttgttcct tcagtcagtc acggaatggg aagaatactt ttctgtcaaa 39840
 10 tggaagagtt ggaaagtccc agagggcagg tgtccatccc tctccctac gtaacatcac 39900
 gtcggcgctt agtgtgtca ctgccggagg acgtgggcat tgtgcctgtt gtctggctcc 39960
 aacattgctg tctctctt tctccagcag cacaacggca tgaaactgtc catgaagggc 40020
 15 tctcatggcc acaccaagg cggcggtac agctctgtgg gtagcggagg tgtcggccc 40080
 cctgtgggca acaggggaca ccaccagat aaccgcaccg gatggaggag gaaaaaacac 40140
 20 acacacacgc gggacagtct gccctgagc ctacagagat aatggctcct ggctgcgtcg 40200
 gcctccccc cccctccgca gactgccccg cggcctcggc caccggcagg ggaaccgaga 40260
 ccagcaccac gcacgtcagc cgggctcacg gcacgcccgc cgctgatcac tctgcatgtt 40320
 25 tctttgtg gtggctcgt ccatctcaa gaacagctcg ttgtgctcat ctgtgaagcc 40380
 ttattaaacg tggacgtgtt ttctgcctt cccaggattc ttcttcagt gctgaggcag 40440
 30 gtcaggctca ggaactgcag ggacgtgaac atgcgcttgc ggtttgcgtt agccgtgtct 40500
 gttcctcgc ggtttgctat tticattcc tttttgcaa agcagcagag gagatcaaac 40560
 cccgttcgtg tgtcttctt ccatggatag gcttgggagg tcatgtttt actgccctca 40620
 35 catgtttt gaaatttcag aactgtttt ctatgtaat attgaaaacc tatgattgt 40680
 gcaataactc agatatttt tatttaatt cctatttca cataagttat atttaaggga 40740
 40 ggaggggaatt tttttaaac aagcttaggt ccttcccga gctgcattt ctaagtggg 40800
 tcatcgtgct ggctgggtgt ctgacgagca tcgttataaa caccatgatg aggggtttgg 40860
 ggtttattt tgattcttt ctttggctg gagtgagtga aggagtcagg tcgccctgac 40920
 45 ggtttccag agggctcggc tccagagcca cctgacggac tgcccggtgc cctgctgtcg 40980
 ggccccaggc cgtgtcttg ctctgaccac agagttttaa tgtttggtt ttcatgtctt 41040
 50 ttaaactgga caacaaatcc agcatttcaa gtgccagaag tataacttc taaggagaga 41100
 agggttgtca cgtataaaa tcttaggaa aatgtgaact ggaaaatgtt tcagtcagtt 41160
 ttagtgacat agcctgtgat gatgggtctg gtgactatta ttgcggaccg tggtaaccag 41220
 55 ttttaggaat gtggagaaaag gaattctgtt gattccattg aggaatctgt agcgtatgca 41280
 ttcgttctgt taagagcaaa tctaggagaa gtgcttcagc tgcccagtc gccgtgggga 41340
 60 gtgtttaat ggatcatgtc gcaggagagc acagcccagc gttggggccg ggaccgctgg 41400

cgccccgacgt cggaagcata caggtatact atgcaagtgt attctgccac aacaaccact 41460
 5 gtctttgtta ccttttttg aacaagaata tatccatcct gcctaaccct gagtttttgg 41520
 agcaccacag ttgtcctggg agttggtgc atctttagg ccatctgact tctgttgtt 41580
 aaaacagggg tctggtcttg ctaaacacta caggtaggtt ggctttgaa gtccactagt 41640
 10 ggagaatgtc gagacaagat acttattacc atgacatctg atggatgtgc agcagtgggg 41700
 agttctagat tgatctctga atgtgatgga cgcccagcaa ggacaagctt taaaatgtct 41760
 gcggtctgcc ctttgaagc aggactggct cactctgtca ttgggagctg tcggctgcga 41820
 15 ctgcaggctc tctaggaggc attccagaat agagtagcac actgtgtctg cagttctoga 41880
 tgaccgaaag ttatcaaaaa tatttaaaat atttaaattg tgaacctatt gataaagaat 41940
 20 atttataaaa actgatctgt aggctgtac taatctctac gcattagcaa tattgactgt 42000
 aaaccacat taaggaaacc actacggggc cggcagttag tgtccctgg ggtgtgcatt 42060
 ttaaagctcg attcatagac acaggtacca tgtccattt ccgtcatggt gaagcagatg 42120
 25 aattggcctg gctaccactg tggttgtgtg ctacaggttt gacaaaagat atcatgtttc 42180
 gattttttg tgtgtggaca acaatatgga agctaaaatt gacataattt tatgtaaagt 42240
 30 ttttctattc ttgatattt aataaacttt ggaaaccagt ttgtgtttg tgttcaagt 42300
 tatgcttca agggaagag cggctccac atttcagtt ttgaattct aaattagggc 42360
 aatacgtaa ccagttattc taaataagat tcaaaagaag gcagatgac ccagtcctat 42420
 35 aaagcaagtt gcggcagga gattatgtt tctgtgtcc attaaagtag gaggaggtga 42480
 aaatacaaaa attagccggg catggtgact cactgagtag ctgtaatccc agctactcgg 42540
 40 gagggtagg catgagaaat gctgaaccc gggaggcaga gattgcagtc aatcgagacc 42600
 gtgtactgc actccagcct gggcgacaca gtgagaccct ttctcaaaa caaaaaacaa 42660
 aaagtgggtg gaggttctag gcttgcaca aggcctatat aacagtaaca gaaacgtgct 42720
 45 ctctgtctc acattctgat gctaacaaat tcagtaaaac tgtttaaag gttcttacct 42780
 gcagttctg gcaagctgct atgtgatatt gtgtacttag actgccagg ggcaacattt 42840
 50 tactttctc atttcttta gttaacatt gcatcacttg caaacaagac attacaaacc 42900
 aaacaatcat agttagctt aaaatgcaac ggacatttgg gattatttg agaactgacg 42960
 55 ttgggattt atttagaca gagtctcgga gtctgctct gttgccagg ccggaatata 43020
 gtgtgcaat ctgggtcac tgcaggctct gcctccagg ttcaaatgat gcttctgcct 43080
 cagcctgccg agtagctggg attagaggca cccaccacca tgctggctg attttgtat 43140
 60 ttttagtaga gatgggggtt caccatgtcg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcag 43200

gtgatctgcc cacctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccatgcgc 43260
 tgccgacatt tagaatttat aaggaaaggt ataagaattc ttctaggcca gtaagtgaca 43320
 5 gaactgcatg tccagcctg tgcagctgta gaactatcaa ctgagtgcac gttgtagaac 43380
 tatcaactct agagtcttc cagttgtcaa ggtgggtgtt gtgggtaaaa cacgttcctt 43440
 10 ccacccaaag aacagagtag cctgtcctc ttggcacctg gttcctgagg ggggtcagaa 43500
 gctgctcaca gcactgccta gtggtgctgt ggggaagatg gcaggcagct ggggtggact 43560
 cgaaagcctc tccagggggc cgagccctgt gcagggctg catgagctgc catggtcagg 43620
 15 gtggggctgg caggagctga gctgggcctc cgagggaact ggagggttg tagccagggg 43680
 catctggagg aggagccac gacagtctg aggtacaggg cactggagtg gggagatgtg 43740
 20 gctgagttag cctctgttg aggcgggact ggtgggtgtt gtgggggggc actctcggcc 43800
 tgccccgat ttccccgtg gtggtgatgc tgcctactga gccactgtg cctgtaggag 43860
 agctgtctt aggaggctc caggagcagc cactggagca gccacgttac caggagcct 43920
 25 gagggccac agaggcatct gaggtgtcag atttgggtcc cgctctctc ggaagctgcg 43980
 agtactgga ggtaagggtt ttctggggc agagtgaacc tgcaggcc actgcgtgaa 44040
 30 catcagtaag cccaccacgt catctcggga ccccgtagc tggattcat ggtaacagg 44100
 aacccccca tgaccggctt ttgtacatgc ctttgaatt gtccggggc tcgagtcca 44160
 cctcttacc ccgtgagata cccagagatc tctgtaaag ctgtgccag catgcctcg 44220
 35 cctgggcatg aaccgtacgc aggggaggtg gcgacattg taatcgagat atggttctg 44280
 tgtgactggg tcacctgtga tgcctaagc cttgagaact tgcattgtg gtgtcattat 44340
 40 cctctgtctg tctaactgt gagattctt ccaagccta ggtgacttg actaccttg 44400
 gtccaaggta atgcctaga atggacggtg gctcctgtt aacacacaca catcccagac 44460
 accacgccg gggctatgcc tgtgtttaa gaatggcccc aaaatatgtt gctgcactg 44520
 45 tgtctcagg gcctgtgtg gagggtagc ttggagggc cgggtccgc tagccctgg 44580
 ttgaagggg aaaccgcctg gtgtcatca tggtagagatt tacttcccc atgacttgat 44640
 50 cctagagaag gccagctaag gacttcagag gtcttgaggt gagttccagg caagggaag 44700
 aaaccaaggc ttctatggg ttcttaggta aaggaaaggg gtgtggacca gtcgcactg 44760
 gaggtcaggt cctgtctct aggaagccac atggctgtg ggtgagctg cccagggctc 44820
 55 ctctctcca gtgtggatat ggcgtcctc gccaggcct cttgagatg aacgcttga 44880
 gctcagcaa tgctcaggtc gtcataaggt ctgtggggc actcacact ggtgagagg 44940
 60 tatgtgactc gaggcagatt cctgtcatt ctgctgtat ttatcaagt cctgagcgag 45000

gtttggta atgagtgcag gtggctgtga ccgaatccag gtctctcaa cagataggag 45060
 acctccgcac atctgccat gtcactgttg gaattttcaa gtgggagga atctaagaa 45120
 5 tcagctagag cagctcagcc ccaaaaatga gaaactgaag tcctgtgatg ggaagggtt 45180
 cttaaaggta cgtggcacat ccgccaggcc ccgagagcg tcctgggcct ggctcccacg 45240
 10 ctgctgctct ttgcaaaggc ctgtggcccc ttttgtgt ctgacgacat gtagagaaat 45300
 tgctgtgagt ttacgcagaa cactggtgct tacgtataa ttgagtctca ccaggttctg 45360
 aagatgcgtc ttgtgccc atggctcacatc tggggagcc ttcaggagc agcgcatca 45420
 15 ccagcctggc cctgtgtgt gaaatggta tggtggaact acgtgggctc atgaaacgtg 45480
 ggaggctcc agttggactt tttgtggcca atattgatag gatcctgcca gcggagagcc 45540
 20 cgggcctagg gccaaacggc tggagttagg agctgggggtg cgcagagccc tggaaggatt 45600
 tggcagggca ggggagaagg gagtaacagc ctactgtgc ttcaggcttt tcctgtctgg 45660
 ttcaagtgc cgctgaaagc agctaacata atcagtacag cttctctgtt ttgggaaatc 45720
 25 aaaccccaaa tcttaattt gatttaaaaa gctttccagg atctgcctt tgctccctt 45780
 tccaatcttg ccgctcggca gttattctg ctgaaaaata ggtatttccc tctcagtgc 45840
 30 tccaaatgtg aaagaaaaat catcgtcatc aatagtcggg tataagagag gcagccttct 45900
 ccggaagggg accagtgagc aggcagtca cagagcagaa gggagggttg atctccaggg 45960
 accgtcactg gctcaagtc tcgcttctgt tgcttctgg ctgtgtgtcc ctgggcatgt 46020
 35 cactcaactc ctgtgtcca gtttctcag cctcgcaatg ggccattgta cagactaac 46080
 gagtaaagc acataaagca cctggagccg tgccaggccc gatgtgagca ttggggccgc 46140
 40 atcgactcat gtgattatg ctggtaggcc cggcgcaggg aaccaagcct gtcaatttaa 46200
 aggggagtgg caggaagaac tcatTTTTaa tgacaggcaa aaagggaata tattgtaata 46260
 catggctcc tatttccct ttcctttt ctgcttgg aatttataat gttgcttatt 46320
 45 tggatttaa gattctgt ctggagctc aaacatttg aaagaaaaag tagtgtcatt 46380
 taataaatgc tgcatttga cgctcgggt actatttag ggcagcatgg taggtagata 46440
 50 ctgctagtta ctacccaat atccatttt cttattact tgcaggattg ccaggtttag 46500
 aaaatgaaaa cgcaaaactc caagttaa ttgaatttaa gtagacaatg aatactttt 46560
 tggtagatg tccaatatt catgggcaat ttaactagg gtctgtatt ttatctggct 46620
 55 caactttgt tagacagcag ggtgcacagc tgaaaagata actgtataa catccttga 46680
 gctaggggtg gttgcaacag agtgcttcc ttggaatga aactttctg ggataaagta 46740
 60 cttgcttcc ctcttggat tctggctgga attcaagtgc aatgcctggt gacacagcag 46800

ccatgttgta atcatgaagc ggctagctgt gtagtaaggc tgacagagca ggaagctgga 46860

aaggacccag agtcgtgagg cttggggcct tctttatatg ttcatatata acatttgcatt 46920

5 gaagaagaca cccgcatctg ttatgccac tgatattcag ggctctcagc tgaatacaat 46980

tttaactgat atatacagga aacgcacatt tcaaacaaaa tctcatgtga aactccatat 47040

10 ggggtggtct gggttaaagca gtctggtagg gaggaaaaag gggacatcgc ttcattgctt 47100

gaatttcggc tccactccct tccctctc ccagatttg ggggatgccc tgtgaaccc 47160

ctcacttct atggaacaca tcttaagcc aggaaccac ccattcttc ccgctctat 47220

15 tctcatttt attttctaa ctctttggg caggggtga ggagggtgc ctgtggttg 47280

catagatgcc tgctggactg atcagagccc tggatcccat acctggagtc gggagcttc 47340

20 cccagagccc tgcaactccc acctgggtg ctgtgcacgg cggaaaggc ccgtcaggaa 47400

acaggaaggg agcctgctc actcaggta ttgtcctaa tccagctaag gcacaggctg 47460

gagatctcag gggagtcct tccctgtgcc cttaggaacg ctggccccc ctgggtgctg 47520

25 gttcaccac ttgttacca aagtcttgt cacagacagg tatcgggtga gcttacagct 47580

cagcctgcag acatagcccc agggcagcat ggctggactg gttgtgcaca gatgcctgct 47640

30 gcgggctgtg gctcccctgc gggtggaagt cttggcccct ggacctgga ttcgaggctt 47700

tctgagacat tctgccctg gaatgctgc ctccctattg atctgtcctg agtggttgt 47760

tactatttt taatagtcatt gtatcagtag ttatgtaaaa tgtggcaaaa atgaatgact 47820

35 gaagaaaaat gagatggaat aagaaaaaat ctgaaaatat acaaaataaa agcccacact 47880

gtttgctat tggattcaaa gacctggaac tatccttgca ggagcccctc ggtgccacc 47940

40 cgtaggccac actcaccaac tgcacccggg gctgtgcttc caggacccaa aagctccctc 48000

cttgagcggc acccaggcct gctccacta acctaccag ccgcacccgt ttctccacg 48060

gcccgccag gggaccattg atccttagt cctctcggc cagtgtacc ccaatggccc 48120

45 aggacagccc ctagtacaca atggctgtt ctgtggaca acgcgtggag gcacacatca 48180

gggccctgct ttaagaagg aagtgtgag acctgggtgc cacctctcc aggagccatg 48240

50 gatgccgggg ctacacctca gagactgaat taaacggta ggaggagcc tgcacaccgg 48300

agagctctga gcaccggcg agtctccgt gtggccagg tggagccat cgctgttcac 48360

gtggccaggg ctgcctgcc agaggagctc atctacttt gccactgtg aactgttcatt 48420

55 gttatcaag tcatgacct cctgtctaca gtactcttg tcttctgt tctatttaatt 48480

tttttaaaa tgctggtggc ctactcagc aaatttttt caccaccact catggacagg 48540

60 acctgtcacg tgagacatgc accaaagcac ggaatgggat ggccacgac ctgcctggaa 48600

cgggactca gaactgggca gagcatggct cctccgggtg ggggccccag aactctttt 48660
 caaaggcaat ggcaggacgg gatccacagt gcttgaccct ttgataagga gacatctct 48720
 5 ggccaaaggt gacaccacag ggataaggtc cacgtgctgc ttaacactgt ttgggtgca 48780
 gaacaaaggg cagctgggac atttctgtc tggctcccc ctctacgtgt cctgaattc 48840
 10 tagctgttc aaagtggta aagaccaag gctggctgg cacagaagg gtcgtgccta 48900
 catgtaggga ggcactgagg ctctgtctc ccgtgtatg tcccaggga caggacagcc 48960
 ccctgcctgt tgtccgagt gtcctctgt aatggggacc atctgtctc cgggtaactc 49020
 15 cctctctct cactctgtc caccgctct ggtagccacc cctccacgt gcagtgcggc 49080
 tctgcatccc ggagagcctc gaggactcct ttctctctc ctagtgttg ctcccatatc 49140
 20 tgtcagttaa ttacctatc attatatgaa catgtttctc ttgggtcatt atttaacttt 49200
 tcaaatttat ctctttact caatatattg tgagcgtgga tgtctgtcc ttatgggatc 49260
 accactgcca ggcattgata aattgctga ttagtttca ctggctgtg gagaggcagt 49320
 25 catgtctctc tgtgcttcta tgccaaagaa agtcagtagc aagcaaatag cagagcttta 49380
 gtgaataaga acaatattt acctgaaaa aggcagcagg aaggagagt aagactcaag 49440
 30 ttcttttat taaggaaaat tgaaatctag gtacctacag atgctcttg acttatggtt 49500
 aggtcttagt aaaccattg taagtcaaaa atgcgtttaa tacacctaac ctaccgaatg 49560
 tctatctac atgtgcttag agcacttata ttagcataca gtcgggcaaa atcatctaac 49620
 35 acaagccgat tctattaata taaaattga tgtaatatat gtacatatt tagtacatat 49680
 gatagtttaa tatgtcata taatgtatac aggtcaaac agagtaattg ggagatccat 49740
 40 cgccttaat atttcttat gtaaaaaa ttggaattat tctatctatt ttgaaatata 49800
 caatagactg ttgtgaact cagtgtccct actgatctag aactacatg tgatccagaa 49860
 atctactgt tgggtatata tccaaaagga aaaattattg aagagatatc tgactccat 49920
 45 gtttattgca gcactattga caatagccaa gatgtggaat 49960
 <210> 5
 <211> 60510
 50 <212> ДНК
 <213> Mus musculus
 <400> 5
 actttccgcg gagtcggcag ccgcctcgtg tgccctcggc gcgcttgagc ggcaacagag 60
 55 tcctgcggcg gcgcgcgct ccgaggtgcc cggaggccca ggtacgtgcg accccagcta 120
 agctagcgcg ggacgggtga ccaggcggtt gcggccccgc tgctgcagc ctgccgcggc 180
 60 ctctgtgacg cgcggtgcgg cctcggggaa cccgcggacg gctggcagca gggacggggc 240

ggggagcg cgccggcggg gcaggcgag cggagcgagg ggcggagccg gcggaggccc 300
 cgccccggg ccgagcagca cggacgtac ggagcaggcg cgtcccgctg ccgcccgccg 360
 5 tgcccgccg gcccgccgctg ctgctgccg cgccgccacc accgccggcg ccgctcgccc 420
 ttctgggat ccgcccgccg cattgcacg ggaaccccg tgacaggggc tcggcgagg 480
 10 ggcggaggga ggggggagg cctgcgagcc ccgaggcgg gagcgagcc gccggcgccg 540
 gccaggctcc ctgcgtacc gcgccggcg tgccggaacc cgggtggcag cggcgcgccg 600
 ggcgagggc gggcgctgc ctgaggcagc ggcggcgccg gcggccctgc gggcgcccg 660
 15 gagggcggg gcgagcgcc gccgccgtt gatgatccg aggatcgct ggtccagcc 720
 agagcagct gccacgtcca atagtctg gatgcagatc tggagacga cccaggggct 780
 20 gaggaacct tacttaacc accactgtc cagcagcgc gcgagcagc cgagcgccg 840
 gagcgccagc gggcccgga gcccgccgg cacggcccg gcccggccg gcatgtccg 900
 ctgggggag cgccactgg gcggcctgc cgtcccgcg gagcagcggg acttctgcc 960
 25 cctggagacg accaacaaca acaacaatca ccaccagcc gcggcctggg cacggcgggc 1020
 atcgccggc cctcgccgt cgccgtccc atcggtccc tctcccgcc gaccggcgcc 1080
 30 cgactcccc gctccgagt ctaccgccc ggctcgggc agcagcaaca agaggaaacg 1140
 tgacaacaag gccagcacct acggactcaa ctacagcctg ctgcagcca gcggaggcg 1200
 cgcgccgga ggcggacggg cggacggcg cggggcgctg tacagcgga cccgtgga 1260
 35 gcgacggaac tacaaccagg gagtcgtgg gtgagtctg gcgtcgtgg ctgcgtctg 1320
 gagggtcgg acaccgcac agcggggaac acgccacag gcgggagggg gggatgatg 1380
 40 gtgggggatg gggagcccca gtgggccc cagagcatc gtggccatc attcttcat 1440
 agcttgacca gtctcggtg accttctt ggaattctt tgaaaaagt ggagctatc 1500
 tctcttct gtagtcatc ctacttct cctctctaa ctgtccacac ctcccgatg 1560
 45 cattctgt tctctctc ctgatctt ctatgtcta gaattcagc tgcctctga 1620
 tcccttctg tctccacac ctgtctccc accaccac ccaagatga agcccttag 1680
 50 catcgggcta gtaacttc tgagaacgt tctgccttag cgtctttaga tgtaggacc 1740
 aggaggtgt ctcttgcca agaataaaa catccagaat gctcttccc ctccccagt 1800
 ccacgacga aatctctca gccctgaa acactgcctg ctctgatcc ttggcccat 1860
 55 ctttatatt tacttaagga aaaaaaaaa aaaagccagt gttgccatg tctgtctga 1920
 gcagaaagca ctgagtaca gctagctga agttgtcata gatggtgagc tttctgagc 1980
 60 cctgacagaa cttgcagga gttcatgtc ggcagctct cactgtgagg ttgtactgt 2040

ggcagaggta gcagtggttt tcattaggg gtgctggtgt tagtgtgtga atgttcacc 2100
 accggtgact ttgtgtttaa agttcagctc ttacaaaatg gaatcttacc tgagccctag 2160
 5 tgaattatgt acataagctg ggaatgttcc cagcctgctt ttcccttggg aagagcccct 2220
 gtgttggtg gattagggtta ctgagcttct tcttctcgtt cttttttt cccctttcat 2280
 10 aaacttatgc ttttgattt tgggttagtg tgtgtgtgag aagtgtagag tgtggtttgt 2340
 gtagctccag tatggaaaac cagctctgaa ggttttgag ggcagtttct cgttttcagg 2400
 tactgatctg tagttaggcc tcaggaaatc aatcagtaat cccgtgtgaa cttctttaga 2460
 15 ctaccccagt cagctctgcc ctggttttg caaggagaga tagtgtgtg taccttttg 2520
 aagggttgg aaatagagt ggtgggttcc atctgctgta gtgggctggg gtctgctcag 2580
 20 tacactacta ttacaactcc caccttttat ggaaaaatgc agtcattgtg ttcaggagtg 2640
 atgctgggga atgcctcata gctgccctcg tttccagag gagatccttc ctggctcagg 2700
 cattttgcc agcttcaagg gcgctctcca tggctatcac ctacattaa agatttgtg 2760
 25 ttccatctg ttacgttcc catggcaaac ataaacctgt ggtttagtgg caacaactta 2820
 atgctgaggg ttctggtgtt ctgtcttcc tcgagtgagc tctgcttagg taatcactgt 2880
 30 caaataatac ctggaaggct cctagctgca ttactgat gcctctgggc tgtttctaga 2940
 aaagatatgc tataaatcca aagtgtggc tggcccttaa tctgaaaaa gttccacgc 3000
 agaagcttcg gatactgcct tggcctcaga aggatcagg aggaatgttc acttccctga 3060
 35 gggattactg cttaaaaact gattgtaaac ttgctaagcg gcttatcact ccatcagact 3120
 tgtattctta cctgaagaa gacggcagca gtaggagtg gccctctag tgtgagagat 3180
 40 gcagtgaaat gttcctaagg ttgttaaga gactctgggt ttacagtat tccattcctt 3240
 tccgatcttc gtgttcaggt ttcttagctt ttaagggagt ttagttatta aaattttcat 3300
 ttactattg ttgtgtgtg tatatgcatg tttcacatg catgtgtgca catatgtgcc 3360
 45 aaagtaagcg agtgaagta acaggacagc atattgggag ttggcattct tcttcagggt 3420
 ctgttagatt gaactcagtt caccagtgtc tgatggcaaa cagcttttc tgatgagcca 3480
 50 tcttgccagc ctagtgtgc ttttttgtt ttgttttt gttttgtt ttgttttgt 3540
 tttaagaga cagggtttct ctgtgtagcc ctggctgtcc tggaactcac tgactggcct 3600
 tgaactcaga aatctgcctg cctctgcctc cccaagagct gggattaaag gtgtgcgcca 3660
 55 ccaccgctg acagtttgc tatttagtt acaggtattt aaacagtagg acttctgagt 3720
 gtacctcagt atggtgctat tcattatgtg acagaacttt cctggggag acataacata 3780
 60 catgtctact cacttagat agggaactca aaacagactt aagtgtgaat accataaaag 3840

ccaaaacttg gtgaaatctg actttttggg gggttactta aaggaatatg ggtgaaaggt 3900
 tacttaaagg agccagaaat gactcagaca tctgcatcac caaagcctat ccagctctca 3960
 5 aagctagggga cctggagcac atggcacaga cgcagggcag ctaaataagg agacagtgtc 4020
 cttctaggt gccctagttt gctaaaaact cctccagggt tttctgctt ccaggatatcc 4080
 10 agctgggtccc tgagttgtca ttgcagctga gctctgctt tctgagtggg tctctcagct 4140
 ttgtttgtt gttgtttgt ttgtttactt ttgcatggag tggcacagtg aatctggta 4200
 gtttcagggga tatccaagct gttttaggt gtttacctcc ctgtttaagg agcttcttg 4260
 15 tagaataaag atttcagtct cagaatacag cactgttcag aggtccagca ctgttcggac 4320
 attaaatgta gtgtgactct tagcagtatc tcccacgtcc tgaggtttaa ctggtaccct 4380
 20 gctggtagaa gaacaaattc tcgtgcctgc attcttgagt ggactctcca ggtagggact 4440
 caggacatgg cagtagaact ctgtccttta tgcctttggg ctagtggctg acaaactcct 4500
 gagtttcat taagagttg aagccaactc ttaaagggtt ccaggctctt gacttcttg 4560
 25 gttcccccta acatgcttca tgtcttgca agtgcaagat cctgtttaac cctcttatg 4620
 tacgtatccc ctgtattca ctggatagac actctcagta gccagtgagg gcatcacttg 4680
 30 tatggtacct taggttcat ctctagtaat ccacaaaaag gggaaaaagg tggaagagga 4740
 ggaggaggag gaagatgaag aagaaaggaa ggaaggaaag aaacaaatat ttgatttca 4800
 tcctaaagtc tctctctc tctctctccc tctctctc tttttaaat gaaattactc 4860
 35 tggatttagt tactgtctct caacctttgc cccctgaagc cgtaaaccba agtctagaga 4920
 gggattttgc attgtctgtt attatttca gagattcaat ccagggcctt gtgtatgta 4980
 40 taaaaggacc tctgaccaat gggctatttt ctctgtgct tttcctttt ttactgttt 5040
 gagacagagt ctgagtaagt taccagggt tgaacatact ctgtagccca ggtgggtttt 5100
 gatactatga tcttctgga tcagtctctt gaatggcagg aataacaccg gaccaccag 5160
 45 gccagcttg ctgtctgt tgcctcttc ctctctct tcttcttc ctctcttat 5220
 ttatttatt atacaactgt ttcatgtac ccttttgta gggctggctg tgtgaagga 5280
 50 tgctgtccgc cagcacttc ttgtccgtag aaatgagcca gatgccctt tcttgaggt 5340
 ttagcagtat ttgtggtaga gaaggaagga tacatagagc tacaagcatg ggaacttagt 5400
 gaatcggagc cctcactcct gacctgttt tgagaaactt ctgtggaagg tgcctgatac 5460
 55 ttccaacct cctgaggatg agacactgtg gctgccctga gaggtctctg ttgtcaagg 5520
 ctaaatagact ttaacaatat agatatcaaa gagactggg aaataacctc acttttgat 5580
 60 atttgggttg ctctaggaat tggacctggg ctccacatt tgtgctagag agtgaagctg 5640

taccccagcc cctgaaaac acaagtttaa gtaattggtt tttagactaa ggaggaaga 5700

atgagtggaa ggaagggcag gttaggaaag gatcctggct gagtggggg cttagtact 5760

5 acagcttga aggtcagggg ctaagaggct gtgctctct gcagaggggc cgccattct 5820

cattgtagt gctctctt ggctgtcagt gctggggct ttcttagtg ctgctgtgt 5880

10 gacatgttc tttagcctaa ccacgcatgg gttgctgac cctgctggat acctgctag 5940

cccagcagat gagcacaggt tggtaggaaa gaagtagaa gactttact tgccttgg 6000

gctcactta attctgtgt gttgaacat gcagcttact gtaattctc agtgaaccga 6060

15 actctccgg ctctttgt ttaccgattg ggatactgaa atgtatttc aagaagacat 6120

catattgtg attctatgct acctgtaaat taatagtga gaattgctga attaatcca 6180

20 actgagattc gttctctg agacctcatg tgagagtag ttgactggt gggtagtg 6240

tgttcttt ggagtcattg gcacaggtag gccttaca ttctgttat ggctctagct 6300

gttgagatgc aaaggaagc atcaccaga gcattttaga atctgccctg tgcctacag 6360

25 ggagattagg acaccagaag gaagaaagga agaaaagga agatgtgaga cgggtgagag 6420

agaggtcagg atcctgggtc actgggtggc cctcatcga gctgcttca ggaaatagct 6480

30 acctgcccta gtgtggggc cagaaaggt ctggttagga atgtatggg ttcttggtg 6540

cactggactg ggcagataga tggcagctt cctgatgag ttcttctca gacaatctga 6600

gaattgtaga aatgaggtag acatgagagc agtgaatagt aggcattctt gttgtttt 6660

35 gttttgtt tttttgaga cagggttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaaactac 6720

tctgtagaca aggtggcct cgaactcaga aatccacctg cctctgcctc ccgagtgtg 6780

40 ggattaaagg cgtgtgccac cagcccgcc atagtaggca ttctatacc tgccgaagct 6840

gaggaaaatc atgggcacct tcctgtggg acacagagac gctgctctg tctgactca 6900

cacagctctc tctctgctc tctgatgata gtgttagtg gcggacacta gtccaggatc 6960

45 acaccacaa aactagact aatcacata cacacggagt gccgtgttct caatgggtaa 7020

tggccggga aagctgtgc tttgaagac tcttgttg tccactgatt agcatatg 7080

50 catgttctg cagagctgac tggacggctc ggagcctct caggagctga gaggccagta 7140

gactgctctc tcagttttg ctaaggactc agcacctgtg gaacatcaaa aaggcttcac 7200

attgtcata ctgtatata ttgttacaca taatgactt ttttaaatg attgtatatt 7260

55 gaattgaag atggcttaa gctaggctt ttattaatt acaatcacct taaattctg 7320

agaaattct tgatgatata agtaagactc gaatactaa aacttggc ctaaaaagt 7380

60 gaatgtggg ccgttatga tgtctattgc ccagagatta cacattagta ttaattgaca 7440

aaacatagga attctcgctt aggcccttcc tgaatatgtg gtttgaatt agtgcagaag 7500
 tgcttgcttt cctatcagct tagtaagtag aagtgcgcat gaaaatagaa accgttatta 7560
 5 ccacattcca aaaaaaaaaa aaacctgtcg tacttggtac cataatcaac ctcttcata 7620
 gtagttatgt ttcttcttc tttagagata atcgaaaggt tagtaggaca ttatagaaat 7680
 10 tagtgattga tcattgtagt ctacttcac tgcgtaaca tctcaatgac tagtttaatt 7740
 cagaaccagg caactaatat ttccataatt tgaacattt tgtattttgt caggtttaca 7800
 agcaaatgtg tgttagtagt agctttatga catttgtaa ttcatacaca ccaccacaat 7860
 15 gaacttcag aactaggta agtctatctt ggatactcat tatgtttccc tcatggggaa 7920
 ccacaaaaaa aaaaaaaaga tacaactatt gtattaactt ggagatctct gatgcccgta 7980
 20 gttagacaca tcttcttg cactaaacct taacaagcac tagtctgtcc tctctctgt 8040
 agcttgccc tttagagaat gtgatgtaa tggaatcctg tctctgtaa cttggcgtg 8100
 ttctctgtg ctgaaatgc tcggcgagtc attcagcttg tcttatgtgt cagtagttgt 8160
 25 tctgttacc agtagtgtt cattgtatgg aggcactagt tgaagaatat tccagaagag 8220
 tgctttccag ttttgactg ttacaaataa agctgctata aacatttatg tacatatctt 8280
 30 tatgtgaaca taaggcttca tttaggggga ataatgccc aaaagcacca tatggttaagt 8340
 acatgttaa agaagtcgt aaccagttt tatacttct tctttgtgt gtgtacatgt 8400
 ggtataatca catgcattg caggtcagag gttcacacca cgtcttctt ttgctctct 8460
 35 acctatttt tgaacatga ttctctgaa cctggagtcc actgttttg ttagactgat 8520
 tggccattg gccccagga tccacctgc ttcgtcaatc tccggcatca cattgtgatt 8580
 40 acagacaggc actgccacca tccacctgt ctcaggagt catatctaaa cttaggtctt 8640
 catgcttga tagcaatcac tgtactact aggacatct ctagactcc ttccacttc 8700
 tacactgat tttaggagc tgagaatcaa aactaagcca ttctacag tggctgcac 8760
 45 atgccaagtt cctgtatga ggggtccaga atctatctt ccagtactg ccgtggccaa 8820
 tgtactgtag tacagctct ttcttctaat aggtgatacc aggcagctcc tgtctgtgg 8880
 50 tcataccaga ctgattggag taacctgcc taataagtca tgcccttact ttcatctca 8940
 atcatatct ggattgcagc tcggtgtag aatcttttt ttaatcctat atgcacaaag 9000
 tccctgttt ctgacctgc attgaaaaaa aaatctgaat tccaaggct tatgttttc 9060
 55 tggggaaagg gagtgtgtc ttgaaatact cctcttctc cctcagcgg tgtcttacta 9120
 tattgtctc ccgattggg ctgaactag ggcgtggtg ctctgcacct cagattcctg 9180
 60 actagctgga acttcagtg tatgcccaa tactaccctt agtggtgtg gtgtctgtc 9240

ttgtaataaa taaatgtaat agcaagagaa agaaaaataa attaagtaga tagagtctca 9300
 ctatgtagct cactgtgtct tgaatactgg caatctctct gccicagcat gccgaatgtt 9360
 5 ggaggacttg ccagtgatgg ctaccgtgcc tgctttagt tgttgagtgg aatgaaacat 9420
 ccactgtttg tctcccagtt gtctataat aacctctaa aaacagcttg ttcaaagcat 9480
 10 gatccaaata tggttcttc cctgctattt aaatctttg atctataggt ttctctgcca 9540
 tctgtttccc tctctattaa attgttgaa gaaattaggt tactttttc ttgttttag 9600
 ttgagatttt tggatgtggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 9660
 15 gtgtgtgtat gtgtttagac atgtgtgcct gtgtgtgcac atgcggcagc cagagaggac 9720
 acgtgtgggt gtgccctgct cttttgctt gcatttaac cctttgagat gggcgctctc 9780
 20 tctgtgtgtt ttgggttagt ctggctggcg gacaaactct gggatctgtc tgtctttcc 9840
 cctgtcagca caggggttgc agacatgcat gtagggcac atgtggctt cacatgtgtg 9900
 ctaggggtct gaggtagat tctcatgctt aggcagtaac tgagccatct cctcagctct 9960
 25 ctgtaaactt cctgctctc tctttctcg aatcatggct ctattacgtc actttactt 10020
 gtctcttgg ttgatatta aattcataat tggaactaga gactgttctg atatttttt 10080
 30 tcatgaatat tctaccaat ggattataca tattttaaa aggaaaatag ccagagggat 10140
 ggctcagtgg ttaagagcat tgggtgctt tctagagacc taggtataat tcccagaacc 10200
 cacatggttt ataattggtg gtaactccag tcttagtggg gatccaacac cagctgagtg 10260
 35 tgggtttatg tgcccttagat ccactgtgga tggaggcagg cagtggatct ctctgagttc 10320
 aagaccagtc tggtttatac atgtctgat ttacaggaaag ctagggtat gtgagagac 10380
 40 cctgtctcaa taaactacaa caaccactta aaggtaaat ctgaatagct ttgtgatgt 10440
 aggtagccat taatgatgtt tgtctgatgg tattaatgca ctaggatttt aacctcatat 10500
 ttggcttggg tcttcccct tgttagttgg tacttctaag agaaggctc ctctctggc 10560
 45 tccctctggt catgaggact cagttgtctc tctattggag tagagcttga gtgaggattg 10620
 ggggtgggaag acttacaggc acgagggaga agtaagggcc accgtgggaa ggggaaatgg 10680
 50 gctttgggta gcttgggggt gtacactcg tgtgcatgag tctgtgtgca tctatgtgtg 10740
 tgtgtgtctt tctgtctgtc tgtcgaaaa gagaaggaag ttctcacaat gaattgtact 10800
 aggcctttgg tctctggtta gaaattgcat gagagccctt tgccattgc caccctgtct 10860
 55 tggcttttga tctgtggcag ccaagggaag ccatatgaga tctgtgacct gttagcctct 10920
 gctcaggaga caaagttcac tcagccgtaa ttacagtattc aggaacagta tttttggtt 10980
 60 ttgttttgtt ttctcttca gattagcctt agattattt tctgtgtctg tttttttt 11040

tttttttt tttttttt taaagattta tttattatt atatgtaagt acactgtagc 11100
 5 tgtcttcaga cactocagaa gagggagtc gatcttgta cggatgggtg ttagccacca 11160
 tgtgggtgct gggatttgaa ctctggacct tcggaagagc agtcgggtgc tctaaccac 11220
 tgagccatct caccagccct cctgtctgt ttttaattt ggagccaatc attctgttt 11280
 10 tcaggctgat agagataagg ttgtaagggt actccttccc cctcagacac tttaaaggga 11340
 accactata acagtagagc aagatcattg agggcatggt ggcctggaga gcaagactgt 11400
 15 gaggactctg gaccctagcc ctaggtcagc ttagcttcc tcaggagtgc ttgtggagg 11460
 cagcagtcag ttgtgggtaa gatggctgc acacctctt ttttggtt tctgagacag 11520
 ggtttctctg ttagccctg gctgtcctgg aactcactct gtaggccagg ctggcctga 11580
 20 actctgcccg gtggctgtca cacacagtct aaataaagag ggtcttaaga tgggcagtgg 11640
 tggtcacgc cttaactct agcactggg gagcagagc aggcagatta ctaagttcga 11700
 ggctgcctg gtctacagag tgagttccag aacagccagg gctacacaga gaaaccctgt 11760
 25 ctggaaaaaa agaaaaaaag aaaaaagaa aaaaaagtc tcttctttt tgtgtcctcc 11820
 tcaaagtata tgaacttgt tgagtttga caagcagttt aggttatgg aaaagtgagt 11880
 30 gggcagttag tccagttcc atgtgtctc tgcgccagt tcccatact aagatcttg 11940
 tgtacggtga tgaactgat ggcctgatg ccgttaagt cctggagctc aggaacatg 12000
 tgacaagatg gtctgtga ccaccaatt ctctttatc cacctagtca ccccccccc 12060
 35 cctttttct tctgttct gaacacctg caaacacctg tctttctt gtctctccg 12120
 ttgccatac cctgggctgt attctaagtc gccatcacta agtctttcc tgttacctt 12180
 40 cgctcggcag cctgctttg agatcctta tgaatttcc tggctgggt tagctgatt 12240
 atgtagtct aagtaact gcatgtata gatagtgg tctgtttatc cactcaccta 12300
 ctggagaata gagtgtgt tccaagttg gcattgtgc acaaagctgc tgtaaatac 12360
 45 cacgtgtgag ttctgtgt gccatactc tagcatttg aataaacacc aggaacaca 12420
 actgtgcat tatatggtga gaatactgcc aagagggtct tcaaagtgg ctgtgcatt 12480
 50 tttgcattc ataaaacaga aaatagggt tctgttatt tacttctc cctggggtta 12540
 ttgtttggc ttttgccat tctagtatat gaatagtgt agcaatttaa tttgtgttc 12600
 tgatttctt catgtgtgg aagtatctga atgcatcaat gttgagtgt ggggcggctg 12660
 55 agacaggaag gtgtgtcatt caaagccagt ctgggcttca tggcaagaca ctgccttta 12720
 gggcttttag tggccaaacc taggatctca tacatgttag ggtgtcacac ttgtactga 12780
 60 gatacatcca agccaaggc cctgcctcaa gatgaagtaa attagtaata aatgttaggt 12840

tatgagagct ctgccctcat gactagattg atattattct tgtctttt ctcctttct 12900

ccatttcat atgtattgta tgcatacata tgtatgtgtg cctatgatgt gtgtgtgtgc 12960

5 atgcacatgt atacacatgt atatggaggc ctgaggctga tgtggagact caccctcagt 13020

tgctctcca ttactggtgc aggaatcttc aagcccctag ctgtctgatg tgcctatagt 13080

10 atcactagcc agcttgctg gggggatccc ttgcctctgg cgtctctgta attataggca 13140

ggccactatg ccttttctt ttttttta agtttgttt attattatac ataagtacac 13200

agtagctgtc ttacagacct ccagaagagg gtctcagatc tcattacata tggttgtgag 13260

15 ccaccatgtg gtgtctggga ttgaactca ggacctcgg aagggtgctt taaccgctga 13320

gccatctctc cagccccact tcttctctt ttaaagaatt attatatac tatgtgagta 13380

20 tactgttct gtcttcagac acacaggaag agggcatcag atcctattac aggtagtgt 13440

gagccatcat gtctgtctg cgagtgaac tcaggatctc tggaagagca gtcagtctg 13500

ttaaaccacc aaggcatitt ccagccctc tcttacttc ttacattgct gcctgtgtg 13560

25 tcggtgtga catttctct tcatatgctt cccaccatgt cgtgcctgtc atgaggagc 13620

agaaaggctc acaagtgagg gatagtatt ttcttcttg ttttccctt tgggaatta 13680

30 agatctgtt ttgtgtgta gccaggctg gcctgaact tgagttctgc ttacgttgt 13740

ctagcactgg ggttacagac atggctaaat catctttatc ctccagctg ctagaactat 13800

gggccaaata aagtttgc cattgaagc tacctggtc gataaagtct attgtagt 13860

35 tataaacaca gacaaagagc accagtgtg caaaaagcta cacctccacc cccatacaat 13920

tactaaagta tctgtctga tagttgcgt attattatt tgggatatt ttctgtga 13980

40 aatttaagac ttcttggtat gtttatttg agatatttt ctgttgaat ttaagactt 14040

cttagtatgt ttagaatca gcctatcaga taaggactg cagatactt ctgcagtct 14100

gtggcttaca ttatccatc tccccaccc cgaaaagtt aattcagag tagtcaaata 14160

45 attataatct ttacagatt gtgcttttg taatatgtct accaaaacca agaactta 14220

cccttttct taatattag aagttgctc attattgat tgttagaga caagtctgc 14280

50 tatttagctc aggatagtc aggttagct tgaagccaca gtctatctc aaggtgtg 14340

gtatgagaca ttgattgtt ttcttctt tctttctt tctttctt tctttctt 14400

tctttctt tctttctt ttcttattt attttttg ttttcgaga cagggttct 14460

55 ctgtgtagcc ctggctatcc tggaactcat ttgttagacc aggttgccct tgaactcaga 14520

aatccgctg cctctgctc ccaagtgtg ggattaaagg tgtgcgccac cattgcctg 14580

60 ccaattgtt gctaaagctg agtcttact cattgtccag gttgtctct atactctca 14640

gtgacccggt cccctctctt cctgagcccc cggcaatact gccacttca ctgtctccac 14700
aattttgttt ttccagaaag tcacatatga tgatgtagtg tottggttg gcctcactta 14760
5 gcaggagctt ttaagattc taccatgtct ttttgttt tttgtttt cctctattc 14820
tttttttt tttcttct ttccctgcct ctgccctcta agtgctggga ttaaaggcat 14880
10 gccccaccac ggactggtac ttccatgact tgatagtctt ccttccattt agaatgactg 14940
gcatgtgcca ccagacccat attttttg agttttataa tttgtgtt tacattttag 15000
ttgtggccc attttaagtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtggtat agtatctgtg 15060
15 tctagaattg ttcatattg ttaggtttat ttatttaatt tatatgtgtg agtgtttagt 15120
ctaaatgtct gtagccaac catgtgtgtg agaagtcaag agagggtgca gattccctgg 15180
20 tactggagtc atggatactt gtgagttcc gtgtggctgc tgtgaatcaa acctagggcc 15240
taaggtaat aagggtctta aattgccgag ctatctcttc agcctctaga atctgtgccc 15300
cgccccccac cttgtatag ctctgattgt ttgggaattc tgtctgtaga ccaggctggc 15360
25 ctgaactca cagatatctc tacctgcttc tgcctctcaa ataatgggat taaaagcgtg 15420
caccactggt gtgggaaata ttaagaagt taaccacca tctctctgct ccactggtcc 15480
30 gtgctctgc tccagtaccg gtactggcct gccacaacac tatgtcctgg cgcgtccac 15540
ttggcctgt tctaccgct gagctactct ctcccagcta gcgggttgat cccgcttca 15600
tgcaacaccc tacacacccc atgatcagcc atctcaacac ctagtacc ccagtagaaaac 15660
35 tgacacttaa agcttaataa tccaatcaga tgtatataac aataagatca caagtataa 15720
gatgccaata caataattc agagccaact gataaggata aagctttacc ccaattattc 15780
40 taatottgt gacaatctta gctactgtg gctgttcaaa accatgtggg atcaggatca 15840
tcttctgtt tgtctgcctc catgttggct tctccctcc tctacctct ctctccctgt 15900
ccccaaact cttagctcca actcccttt cctgaagtag caatgaaata atgttatggc 15960
45 tcggggtcac tccagcacga ggaactgtac taaaggtcac accgcattag gagggctggg 16020
aaccactggg atccttgttt ctttattaa agtttcagag tctcttcat atagggcctt 16080
50 tgcatatttt gttagagttc agagtttagt tgtttgttg tacgtgtgct agtataaatg 16140
atattatgct tcaagtttca aattctagac ttatttaata cctgtatct ttaatcccaa 16200
gtgctgggct taaagcatgt gccaccactg cctgctctg gcctgttct taatcggagt 16260
55 ggggtgggaaa acatctccct tctcgtgtt ggcttttga agattgttt gaaaatcagg 16320
ttgaacttc cttttcta attgctgaggt tttgtgaaa gtagttaaaa gttaaccct 16380
60 ttttgccca ttaatatgat tatagaattt ttcttctctg gttgcagtaa tggatattat 16440

tttgaactt tgaactaatc ttgcatact ggagcaagt cattcggta tgttattta 16500
 ttaatcatcc tgcttcagcc tctttaagt ctgatatacc agctgtgcac caccaagccc 16560
 5 agcgtcttat ttaagtcttg gtagttatat ctcatgcat tggatgtct catttaggtt 16620
 aacagatctg agggatattg ttctcatga cactattaa tggctgtaag atcagtagtg 16680
 10 attattgcc ttcatTTTT tgttgttta ttatttatt ttgattttt cgagacaggg 16740
 ttctctgta tatccctggc tggtctgaa ctactttgt agaccaggct ggctcgaac 16800
 tcagaaatct gcctgcctct gcctccaag tgctgggatt aaaggcttc gccaccaccg 16860
 15 cccagtttc ttactattt ataagttgta tgtttttagc cagggtgga cccatgcctt 16920
 taataatccc agctttggg aggcagaggc aggcagatcc ctaaaattcg aggccagatt 16980
 20 ggtccaagga atggctcca gggcagcaa agctacatag gaaaatctg tctcaaatc 17040
 caaacaata aacaaaaaaaa ttgtatgat gagtgtgtac ttctatattg gctttgtgaa 17100
 tatgggtgta gtgtctgcag aagccagaag agagcattct gtccagga gctgcgggta 17160
 25 ctggggactg aatgctcaga atcgctgagc gtctctcca gcctccttc actgctagta 17220
 ctagtaactt aatattgta tegtatttg cctgggagta tgttgtgca ctagataggt 17280
 30 gcttgccag aaggcatcag gtctcctgga actggagta cagggtgttg tgagccacca 17340
 ttaggtact gggagcagaa ccgggtcct ctgcaaaagc aactggttg cccttaacca 17400
 ctataattc tccagccctg atattggcag ttttatatg ttctcacta atctggctac 17460
 35 aagtgacca gttttggtt tttttgtg tttttaag aattattta ttattttat 17520
 atatatgatg agtatgtgt agctgtctc agacacacca gaagaggga tcagatcca 17580
 40 ttacatggt ctgtgagaca ccatgaggtt gctggaaaac agtcagtgt ctaactgt 17640
 gagccatct tcaacacc tgtagttt ttgttttt tgttttta ataaaagtat 17700
 acatatacat ttaaattt atattatt tatgtttca tttttctg ctgtaattct 17760
 45 gtgccccatt cccattcagt gttgcaggt gccaaaggaa ggtgtcagat ctttggaa 17820
 tggagttaag ggtggtggt agctaccaca taggtcagg gaaatgaacc ctggtcctt 17880
 50 tgcaagaaca gccagtacat gtaacctgt aacctctct ctgcctatt aaggtttat 17940
 agctgaaaat atgcccctt cctttaaaa aaaaaaaagt gctggatata tcagtttct 18000
 tttttgtc tgtgtgact caaagtcca aatatgtaa acaaccagag gccagctatg 18060
 55 gtggcacagg ctttaatcc cagcactgg gaggcagagg caggtaaact tctgagttc 18120
 gaggacagcc tggctacag agtgagtcc aggacagta gggctctgt accagagaa 18180
 60 cccggtctg aaaaagcaaa gcaaagcaaa caaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 18240

tcctaaacc aacaaacca agaacaaca caggaaagaa ctaatgagaa tgctatatcc 18300
 atggtccatt gatggtgaag tgataaaca catggtgtag ctctacacag taggctgctg 18360
 5 tttactgtta agaggagaaa ttctgctgtg tgaaaagcag gcacagagga caagtattat 18420
 acagtgttc atattatagg aaccacctag gcagtggaac atacagaggc agaaatcatg 18480
 10 atggttattg ccaaaggctg ggggaaagag gaaatcgggt accatgaacc ctaacagttt 18540
 caactgagaa tgttaaaaac ttgaggagag ccggggagtg gtggcgcatg ccttaatcc 18600
 cagcacttg gagacagagg caggcagatt tctgagttg aggacagcct ggtctaaaaa 18660
 15 atgagttcca ggacagccag ggctatacag agaaacgctg tctcaaaaaa caaacaaca 18720
 aacaaaaaaa ccaaaacaaa acaaaaaaaa aaacttcagg agaacaggta gtggcaatag 18780
 20 ttaaacacta agtgtagtga atgtactaat gacatagatt gtgtaattaa aagtggctga 18840
 aagcacacta ctacttggtg agcataccta gggctctggg ttgagccct atattgggag 18900
 gaaaacaata gttgtaatgt taaattatgt attatatata tttaccata atttgtaaa 18960
 25 atgagaaaaa aatttaaaat tattttattg tctctatgt gtgtcttatt tgtgtggca 19020
 cccatcatgt tacagaaagg tgcgagccag ctggtgtgag tttgggaac agacctggg 19080
 30 ttctctgtcc tgggtgctta taactgcaga gccactctc cagcctggat gatttattta 19140
 tttttaaaa aatctgtgtg gtattgataa tggaaagggt taaaggaag ctattgaaa 19200
 tgtttaatt tcattggtgg aggtgactgg ggaattttg agcctctgct actgagctac 19260
 35 attccagct tcaaaattt taactaatg ctagtattag cattatttaa tttcatttg 19320
 ttactgttt gatagaattg ttatatatag ttaggatgtt ttatgatgag taaatcagca 19380
 40 caaaatcgtt tatttgtgtt gagtcttga agggctaaag aatcgctgaa agaagacccc 19440
 agactcaata gtattcaag acaagagtg ttctgtagaa acagccagca tgagtgggtg 19500
 gaggatgggt gggggactga aggggggtg caaccatcca agcaaatgg caaccatggg 19560
 45 ggaggggtct cacagacca tttaaagcc agttacggat ttccagttg tggttgggtc 19620
 atcttcaatc aggatgggt gagcttatg tatgggatat ttgtactt ctgattggtt 19680
 50 cctacctgga gggagagagg gttacctat agggactatt tctgtatctg ttataagccc 19740
 ctggccagat gtcagagcag ttgctgattg gttgctctt ttctcggtt tttcaagaa 19800
 gcctgggatg tctgggaaa ttgaggctta aggcctaaca tggctgccta ttattctaaa 19860
 55 atggagttag ttaggtcctt tcagtttgat actgtagaac atatggatgc cttactgct 19920
 ctgcttatt gtagccagat tctgagattt gggttttgag attgaaggat cttcaggggt 19980
 60 cagtggagca tagctgtgtt tagagtgtt gctcaccatt caaaggtccc tatgtttgat 20040

ccaacaactc ttcaaatcaa cagaacacca aaataaatta cttagcctc agagattcta 20100

cctggttttt ccttactaag tgcagaagct gatactgccc ttccctggag ctgagcccg 20160

5 ttgccagca tgctgggtcc ctgtgaacac ctgaatctgg tctgtcaac ccaggcccg 20220

gataacataa aacctggggc ctctgtccat gcctgtgcc tctttcaca gctttgcagg 20280

10 taacagagca tgcgtggtgg gcttgacact tctttattta tttatgtat atgagtacac 20340

tgtagctgtg tagatggtg tgagcctca tgtggtgtt gggaattgaa ttaggacct 20400

ctgctgttc tggccaaccc tgctgcac cagaagagggc gtccgattc attatgggtg 20460

15 gttgtgagcc accatgtagt tgctggaatt tgaactcagg accttcagaa gagcagtcag 20520

tgttgagcca tctcgacagc tcttctcat gcctttaag tctgattgg taactgggat 20580

20 tgaggactgg aacctctcc tgggggactg acctaacagg tgggtgtagt tgtggtggt 20640

ttgacacat attataaat gatcatcgg cacaattca gaactacat tcaaggatct 20700

attgacggga tccagagct ggccggtgt cagaacacat ggaccattag atgcctcaga 20760

25 ctcatgtc tgaccagagc tagtgtgaa gtggggggct gagaattcca ctgagatgc 20820

agtatctct cctactact cactctctg aattaaggcc aggccaagt aggtcaacct 20880

30 taaaactta catgggccgg gtgtggtggc acattcctt aatcccagca ctggggaggc 20940

agaggcaggt ggatttctga gtgcaggcc agtctggtc acaaagtaag ttccaggaca 21000

gccagggaaa cagagaaacc ctgtctgaa aaacaaaaa aaaaaaaaa aaaaaacct 21060

35 aacatgagca agtggttgg ttaggcctt aacacatgc ttttaaagt taaaagtga 21120

aatgctatt aaggaatct aggttatatt gcaagggtt tctattaaa cttttggtc 21180

40 ttaggcagg ccagctgtg acaggcagag gtaggcagag tttgaggcc agactggtc 21240

acaaagcag tctaagcca gccagaacta tatagtaaga cttgcctt gaaaaaacag 21300

aaaagacgag aaattggtc tgcagtgaat gtgtgggtc tttgttct ctttggtg 21360

45 ggttactt taagtgagc agtgagtag aggaagagg tgtacctt tacatgtga 21420

cattgtgtc cgggagctc ttactaagt ttgaatttc ctaattgaa tcttagata 21480

50 attacctata cttttgatc tgaatttt ttctaaagt ttatcttgt aacaactta 21540

aacaggaaaa agaggggtta gactgtaca taactacat tctgagttc gacctgtc 21600

tgggaggtgt aattgttct agtgtctga ggagtctgc aaacctcca ggtaaactg 21660

55 acaggaacca aagaagcat tattagtaa ttatatgtg gtattttta actattcac 21720

atgaacctc tctagctc cccctgccc tcttggtga agtcatgtg atgtctgt 21780

60 gactcagtt gtagggctg gcagttgtc ctgctatga gattgaacac ttgctgtc 21840

ctctttttt ttttttga gacaggggtt ctctgtgtag tcctggctgt cctggaactc 21900
 actctgtaga ccagactagc ctcaaactca gaaatccgcc tgtttctgcc tccaagtgc 21960
 5 tgagattaaa ggctgcgcc accacgcccgc gcacactgc tgctcttga gaagacctga 22020
 gtcttgagtt tgggtcccag tacctatgta gggtagctca caaccacatg taactctagc 22080
 10 tccaggggga tccaatatct ctggcctcat caggcacctg catatataac ccctatgcat 22140
 taatgttgtt ttgtttgtt ttgtttgag atagcacatc tgctgtctc ttagttcact 22200
 atagagaatg acactggcta cgtaggatgc caagtaattt aaaagttatg agctgtgtat 22260
 15 tcctggaatt tcctgtgtag tttgaaact gtagttgagc atggataact gaaaccacta 22320
 aaaggaaaac ggaggttaagg ggtaggagtgc ggcggggcct gctttacagt gctctgctga 22380
 20 gccactggcc cagggatgag tgctgaagtgc ctttctgtgt ttctaacct gctgctgctg 22440
 cgagcattct ctgtgcctgc tggagtctct ctgctttag aacagagctg agcagttcac 22500
 tgtccaacag gatctgccta aggatctgga gctggccctg ttgctgagat gataagaggt 22560
 25 aaagcgacac tcaggagatt gctggaaccg ggcagcgggt gcgcacacct ttactcctag 22620
 cactggggag gcggatttct gattttgagt ccagcctggt ctacagagtgc agttccagga 22680
 30 cagccaggcc agggctacac aaagaaacct tgtctagaaa aaaaaaaaag gagattgctg 22740
 gatctcactg acactgctcc acaactcctg ggaaggtgga cagggcaggg ccggtctgct 22800
 gggcgccact atagaaatat ttgttaaaat gctaggatgg tgatatgaag gtggttgga 22860
 35 gatgttggtg gttggactga ttgtgtcaaa acatcaagca tcaagagaag gcttaaaaaa 22920
 tctaatatct aaagtcttg tcttctaata ctgaataca gcatgcttca agcatccctt 22980
 40 acagtggac atctaaattg ttctctttt gtctgttga aatgaagctc tagaaacatg 23040
 cccagcattg gctttgcagc tattgtcttc gtctgcgttg cttagaatac gcttcttaa 23100
 tgttgccagg gatctgtga ggcccagcag tgagggaggg agcctggcac tcagcttga 23160
 45 gcctctctc cacccatgaa gagtagagat ccactctttt gttgttggg atggtgctg 23220
 tcaaatttt gccttcaga ctctgggggt gtgtgttca caatggaaat gagttactg 23280
 50 ctgttgacta tggagttga ctagtgtgtt aggttttag gggaagaact gggggtactt 23340
 cgcatcacca aagtggaaag gtgttgtcc ttggctataa gatcctgcac gtaggactta 23400
 ggtaggggtg atacaggtgc gtgctagagt gcttgcttat tactgtatcc caggaactg 23460
 55 ggcttggtcc tcagtgtgtg tgagcgaaca agcagattaa tgggaactg ttagttcagc 23520
 agcagctctg tctgccagtgc agtgatctgt cataaaatga agcggggctc ctcggtcagg 23580
 60 gtcagtgtaa gtgcgtgccg taggtgcttt ttggtgaaga agttaaggta ggaaggggct 23640

ttgagtttgt gaggattatt gaattattatc ctgtgaaaac agcagaccag gagagagaga 23700
 gagcttagct gggtagacgc cacaggttga aaactgctga tgtagaatga ctgaggagag 23760
 5 tttattttt acatttcatt gatttgtctt tctgttttc ctttcattt tgtttattgt 23820
 gttctacatt ttttctaag gacagtttta attccttttg tgggcttgat agctagtcatt 23880
 10 attttaaga ttgtttttac ttatgtata tggatgcttt gcctgaatgt atataaatgt 23940
 actatgtctg tgcctgatgt ttttagagac cagagacatc ttaactgga ttacaagtg 24000
 tgggccatca ttgggtgct gggacaggat ctgagtctat acagtgcag ccagtgtctt 24060
 15 taaccagtga gacatctcat caatcattt taaattattc ttctttaac tgtgtgtgtt 24120
 ttagtgtctt tgtttatctg atgaatgtat ggagatgaga aaacagggttc tgaactcagt 24180
 20 tctttttact tttttttt tttttgaga caagtgtctc acaatgtagc tctggctacc 24240
 ctggaatttg ctatgtagac caggccttga ttcacaggca tcttctgcc tctgctgccc 24300
 acgtgctggg attacagggtg taaaccacac atcagacctc attacaatt ttacttgtgt 24360
 25 tatttcaagt atgtggaag gaatacagag taacatcgaa tctttgagca tctaccctg 24420
 aatttaagaa actctaattc tattttaaac ttattttctc ctcccttcc ctcttaagg 24480
 30 acaacagctt ttcagatgta ttacacacta cgtgggtgcc ctctgcttt ccagggtgatt 24540
 gttgccacag gcaggacagg accttccctg ttcttccaa gtaatgcgcc atagtctgta 24600
 ctacatcca tgagcaatgt gcactgtatt ctgtacttac aaacattgta ttagtgggtt 24660
 35 atctttctta ctttagaaaa ctatagctgt gagcattcat atatacatat ggcacagctc 24720
 ttagttcag aagataactt ggaatttgtt tatgtgcacc aacacttcag tgtctttgtg 24780
 40 ttttaggaga gcttaatttg agaaacatgg ctgcagaata gaaatttaaa acctatgtat 24840
 tgccaggcct ggtggaatgt gcatggagct cgagggtgctt acaagacat ttgcagggtg 24900
 tgtcaggatg ctaacatttg ccactgttt tcaagccatg taacctttt ctatggaca 24960
 45 ggtgtcatta tgtccacttg atagatgaag aaaatgaggc tgaaggaagt atagggaccg 25020
 gtatataaat gtgtgtcaga agcagggtata gaattataa ggcaaggctc cttttgcagt 25080
 50 gatcaaggga ctatagtcag tgatcttggt gcttcagga agcctgtggt agagtaggac 25140
 caccgaagtc tcagcgagca ctacgtggg tgctggggag tctgaactgg ttctcatgct 25200
 tgcattgata gcatgggctt tacctactga gctttagctt gttaaatag tcatccagt 25260
 55 gcattcagca cgtttacatc attatgcaag cctttgtttt tgtttttta ctttttatt 25320
 tattttatgt gtgtgagtgt tctgcctgtg cgccatgtgt ttgcattgcc tgcagaggga 25380
 60 ctggagtac agatgggtat gaggggaattg aacctgggtt ctctgggaaa gcagtcaagg 25440

gctgttaggc tgttagtgc tatagattga acccttgaat gcaaataatcc taccaaagcc 25500
 ctgctattat ccattccttt ttaagcagtt aaatatttgg gtgtttgct tattttgtct 25560
 5 tttgtggccc tgggtgttct ggaactcact ttgaccaggc tggcctcaaa ttcacagaca 25620
 tccacctgcc tctgtcccc aagtgtggg atttacgaat ctctgcttc agctcctta 25680
 10 tatttatatc tgggagggaa attgttaggc cagatggcaa ctctgtgttt aagtttga 25740
 tgacatttta tatttttat tatttttagg tagggccttt gttgcctagg accttgagtt 25800
 cccaagccta ctggatggat tgctagaaga gacttaaaga cttaaagatt tgtgttagac 25860
 15 ttcagaagcc agagccaggg ctagtctgt aagcctgtga attgatccc tggggcctgt 25920
 gtgaggttgg aaggaggaca accatagagt tgcctctca cctccactta ggtgatgtgg 25980
 20 cacaggttgg acatgggatt gcataagtgt gtgcatgtac acatgtgcat tcatgcacac 26040
 atacactcac acacacagaa taaaaaattg ttttaaaga taagcatcta gaaacatgac 26100
 taagccacag gttggtggtt cgccatatgc ttccactga actgggagtg ttagcagctt 26160
 25 ggttggtcag cattgtgaac ggcagcagc agcagcagca ggagcttctt acaggtctta 26220
 gacagcctca gctcctggga cccctgccct gaagcggcag cccttgagag tgacacatgt 26280
 30 cacagtccct tgacctaggt gccaggatct ccactcttg agagaagcta gtgtgcgtg 26340
 tcttaggcct gtaggagcgc tccctggaga gagaagcttc tgctgcgtct agagcccagg 26400
 cctacattgt ctacagctcc tcacagccct cattgttct gctgcctctt ttgttctgc 26460
 35 cctgacaccc tagctgccct tgtgtattta ttgtactgt ctctacaatg gctgctcca 26520
 cctctcttt ttatggcag cagcctagcc agctctgcta attatatagt tagaagcaaa 26580
 40 gaaaaaggca caagaatcct ttattggtc ccagtgttc agtaccagcc caggagcccc 26640
 tctccagcgt ggtaacaga gagctgagca gcctcagtg tgaccagaaa tggaccagaa 26700
 atggacatct ctatctcaga attcatgaa aaagaacaac tgtctgaacc aaaaaaatgg 26760
 45 cacagtccct tatgcaaat aagaactctc ctactactaa tttaggctt tctgttccc 26820
 ctgtttggg tgaaaatgcc tgcaaggtaa actgtcatct ggacctact gactcttca 26880
 50 tggtaaatg tctagggcaa tgcgttcac acaggccagc cccctgcttt ctggagctgc 26940
 agttactact ctcggttagc aagcagcagt ggcagctgag gaacttcac tgatactca 27000
 gtgcagtatt cacagccaga cctatgtgag gatagtcctg cagctgatgg atggcagcct 27060
 55 ggggtccagg gagagctctg atagctgtca gttaggcagg tggcccttag aaggatgctt 27120
 atagaaaaga caagcctcc tgctgcagcc tcatatcat agtgggttg tttctgttt 27180
 60 tgtttgttt gtttaatgt ttttaaaat ggggaatgtg ggagggggat gtatgctga 27240

tgtatggagg gaggtcagag gacaactgt ggaagttact tctctatfff cactatgtgg 27300
 atcttaggga ttgacacag gcagcaagta cctttaccct ctgagccacc caatagcaac 27360
 5 tctgtttgtt ttaatgtagt tatcctctta gatgtaaatt gatgtctgat tgtggttttc 27420
 attagttaaa ctgtggtggt ttgaataggt atgtctccca tagacttctg tgtttgaatg 27480
 10 cttggcacta ttgagagatg tggccttact ggagtaggtg tgggcttatg ggagggagtt 27540
 tgtcactgtg ggggcaggct ttgagatctc ctatgctcaa tctctagccg gtatggaatt 27600
 cagtctcctt gctagctaag gatttagatg tagaactctc agttatctca tctctgtgct 27660
 15 gccatggact gaacctctga acatgtaagc cagcctcaga taaatgctgt cttttataag 27720
 agttgccttg gtcatggtgt cctgcacag aaataaagcc ctatctaata taatggctaa 27780
 20 cagtgcattt ttatgtgtct attgcaatct gtctttcttc ttggagaaa tgtctgttta 27840
 gacctttctt tttcccttt tgcatgttg aatcatgctt ctacataat ctgtcaggat 27900
 agtatttctt tatcaaatat ataactgca aatatactct cccattctgg ggattttctt 27960
 25 ttactttca gtttttaaa aattggcttt aaaaatttt atgtgtatga gtgttttctt 28020
 gcatgcatgt ctgtgcacca tgctggtgc ccttggtggt cagacgagag cattcggtat 28080
 30 cctgaaactg gagttacaga tgtgtgagc cagcatgtgg gtgctaggaa ttgaaccctg 28140
 agtactctgg aagaccagca ggctctccta aacatgagcc atctctccag cccagtcctt 28200
 tactctctta atactttact cttttgcaca aaggtttaca atttttgatt aaattcaatt 28260
 35 ggttcttctt ttatatgtg tgtttagtgt catgtcttaa gaagtcagtg ccaaattag 28320
 tgtttctac agtgtgcttt ccagagtttg aggttttaag tgtggctttt tggcactctg 28380
 40 agtgaattat tgaatattgt tgaaggtaag tgtctggcct tattcttttg tatgcggata 28440
 tccagttccc tcagaccat ttgttgcatg atctattgaa cagtctttgc tcactagttt 28500
 gagttatttt tattatgta actaagagtg cacagaaata gaaacttctt gtgttcaagg 28560
 45 atgatttaaa aggaacaaaa ttacgagtt agagatgcta ttgaaatcgt ataagatgtt 28620
 aattttcatg gcatctcatg ataccactcg aagtgaacat tgggtggtgt gtgtgatgtg 28680
 50 gaagtgtatt taggtcctgg ccagagtac acccttcggt tatgaaaatt tggcccttgc 28740
 agcagtgtca cctgctctta cttggcatgc atgcatgcat gggtcaccaa gttgtgcttt 28800
 gctcttggtt gtaatacag accaggtaaa tctctgctg ggctgagcc ggacaagcag 28860
 55 gtgcagcagt atgtatgtgc tgggacacag ggcagccctg tgcctccaag gaaggctagc 28920
 ccttagccca aacagaaacc atgtgagact tcctgtggca cgtccactt tctctgtgct 28980
 60 tcctgaaggg ttaattcccc ccaccctga gagttagccg ggaagaggga attatttaca 29040

cctcgtctga caaagggagc ttgtttgct ttcccagag gaattattta caggatcctt 29100
 gcttctgtgc tcttctgtg gttggtagg gtgcttctc atggctagt accccacctt 29160
 5 tgcctcagtt ccactgtaac cacagctttt cattgactgc aactagattc aaagcttgtg 29220
 ctcccagctc tagatgggat taggatgttt gctcttaaca ctgattttac tgccaagatt 29280
 10 ctgtcaagtt gaagattcac tacatcagtt ttgttgcat gaccatagag ttcttcacag 29340
 ctaaattctt aactgggttg tcctccctg tttaaagtgc tagactacc attgatttt 29400
 taactattga aaatgagtga tgctgagata agctccggg tgaggacctc atgcccctgg 29460
 15 ggcagagagg ttcttagct gtttctgct tggatacagt ttggtttaga tattcagttt 29520
 ggtttggtt gtttggtgt ttgtttgag acagggttc tctgtgcat cctggctgtc 29580
 20 ctggaactca ctctgtagac caggctggcc tcaaactcag agagatctcc tgcctgtgcc 29640
 tctgagtgc tgacattaaa ggtgtgtgcc accaccacct ggctagaaga tggagtcttt 29700
 ttatgctgtt ctgagcaaag agtctccact tttaggctg tgaaggcaag tggctgaaac 29760
 25 tggaagtga gctctgccta gctgtggaa ggagtggctc tcccccccc cccccccagg 29820
 cggaagtgtt cctgtcttg tatgcatgtc aggaagtgtg gtaatttgt atgacttcag 29880
 30 gatgggattc atttagtatg atagtataca acattttct aagtttgtat caagtcatag 29940
 ctaagcagat tatatatata tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta 30000
 tattttttt tttaaataac caaaacaaga gtgttatgtg aattaacaca ttatgggcta 30060
 35 ggtatggtgc cacaccacc agtgagagtt tgaccatgct ctagtgaata tatagacaat 30120
 acaaactggg cttttccct ttgatttta ctattattt taatctatct atccatctgt 30180
 40 ctatctgttt atttgatgg gggggaataa caagggcaag gtggcatgg aaagactggg 30240
 aagtgtgtg gatgggtgc ataatgtgag tcccagagga tctactgaaa tactacatgg 30300
 aaaaaaaaa agaatcca catatgaacc agggaaatgg ctaggatgg agagagctga 30360
 45 gtggcagagc actgtctgt gtgcaaggct tcgggtgtga cccagcact gcaaataaat 30420
 aataacaaaa gggaaaggt tctgtatcc agcaatgtag gtagatatca aaatattgac 30480
 50 actgaaagac taaatgagta accctacaag tttttctgc ataattgct ttatatgctt 30540
 ttataaaat tatatataac tatacgagat gcaaaactaa agtagtaaaa aggacatatt 30600
 aattgttct gacgatgggt aaaaataaaa gcaggctgaa ttatagagac ccaagaaagc 30660
 55 ttgggaaggt gtcagtgtg tctactattac gattataaag atagtctgac atccactggc 30720
 caaatcaag tttaatgtg tagcttatta ttacttaa gtgttatgga gctaaaataa 30780
 60 taccggtaaa aacctcagct tctctgggtg gtggtacaca ccttaatcc caactcaa 30840

gaggcagagg cagggaggca gagaggcaga ggcagaatct gtgagttcaa ggccagcctg 30900
 atctgcacag agaattctag tacagccagg gccaaataat acagaataag acaagtcctt 30960
 5 attctcatcg atgtgtatcc tcattagctg ggtaatagca cagcagctga tagttctggg 31020
 gacttggggc caggccctcac atgctaagaa agagcactat cactaagcta catgtctatt 31080
 10 cagtgtttg agataggggc ttgctgcata gtttagacag gcctagaact catgatcttt 31140
 ctgtctcagc ttctgagtg ctagaattac aaacatgcac accactttgg ctgatagagt 31200
 agtttattct aaaatgcttt taaaattgga accatgtaaa acaatcaatt ttagtaatat 31260
 15 aaictctgt tcattttaa agtttaatt atgagggatt tattttctt ttaagattga 31320
 tttatttta cgtgtgtgt ttgcctgtgt cctgtggagc tcagtagtgg ttgactactg 31380
 20 gagctggagt taaggatggg tgtgaagtac atgtgggtcc tgggaacaca acctgggtcc 31440
 tctgaagag cagcaagtc tcttaactgc tggatcactt ttattagttt aaaaaaatg 31500
 tgtatattat tttctgcat acatatctgt gcacctctg catgtctggt gcttcagaa 31560
 25 accagaatag agcatctaatt ctctggagt gaactacagt tggaagccaa tatgttggtt 31620
 cggagacttg aactggggcc cctggaagag cagcaagttt ttcttaacc agtgagtgag 31680
 30 ccattctcc aaccctaag tgattctct cattagtta tctatttact tatttgagga 31740
 aaagcctcac tatgtagctc tagctggcct ggagctggcc ttgaactcac aaagatctgc 31800
 ttctgaacg ttgggattaa agttatgctc cagcatacct tgactctcaa gtacaccata 31860
 35 gttatggca ttaagtatag tcacaatgta ttgtggcaat tgcactatt aagttccaga 31920
 acattcatca ccaaatagga attctgttc ttccagccc ctggcaacca agaggctctg 31980
 40 gattttctta ttctcatgt gtcatgtaat agactcatac tgtatggggc tggttttata 32040
 gcttcagggg ttagtgcat ggttctcatg ctgggacaca tgggtgggatg taggcagaca 32100
 ggggtgctgaa ggtaagtta gaattctaca tctagattag taagctgtag gaagacatgc 32160
 45 acgcacacat gcatgcacac tgagcctgat ttgagcattt gaaaccccaa agcccatctc 32220
 caagtgcac acttctcca acaaagccac acctcctaatt tctgtcaag tagtgccact 32280
 50 ccctaaagac caagcatcca cataaacgaa cctgtagtgg ccactcctct tcaaaccacc 32340
 gtgtgtgtgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gcgtgcgtgc 32400
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaacttaatt atcaaccatt tgaaagcata caatttatgt 32460
 55 tgtgtcatt gcccgctcc agaaatttt atcctccca actgaagctg aaaatactgc 32520
 tatatttct ctccatcct tggccctata gccatgattg tctattatgt caggattatt 32580
 60 cctgggattt gacttctta gagacctcat aaaaatggga tcaaacagta tcctttgag 32640

tccagctgat ttcactctgc gtaacagtat tctcaaggtc cactcacttt ttatccacca 32700

5 ttctcgcgcc atagactcct tcacttggct ctgcctcagg ctagcatgaa taacactgca 32760

gtgaacagggt ctctctgga gacctgtct cagttctttg ggggatgcac ccatgtgata 32820

attctgtgtg tgtttgttag ttttcttta acaaattgcc atgattctct ccccatgctg 32880

10 tccattttat attcccgga gacagagacaa gggtcctcca gctgtgtcac gtgcttgtct 32940

gcacacgaca acgtgtttcc tttgtttgt ttatagaaa tcacccta at agctactata 33000

aaattttcat acactttaca ttttaatgta taaccaagtc ttaatgtact gctggacagc 33060

15 agttaccctt aaacccttgt ggaagtgtgg aggactctga caactgtcag tctctctctc 33120

agccttactt actcccaa atcaaggcgg cccaggaag tacacagtgt accttggctt 33180

20 ggcatgtaac tttgaagac ttatggaac ctacagatgg cagaggtcag caggtgttcc 33240

ctgtagagac aatacgtact ccttattggg tctgtgtgtc ctgtctcagc cgctgcactc 33300

tggtgtgctg gtgacaagca gctggagtca acgtggaaag gagtgagggg tgttgattgt 33360

25 attctagaat agttattcat atgtgctga attgaatta tatatacttt ttaaaaattt 33420

attttgctat ttatgtgta tgagtgttt gccctcatgt atgtgcgtgt gccacactca 33480

30 tgcttgggtc cggaggaggt ggtgagctc tatgtgggtg ctgggaaccg agccctcctt 33540

tgcaacaaca gtactctaa gactgagcc aactcttag cccattatat atgcttatcg 33600

tgtgtcgcag tataattctg acttctttc aaccatttaa aaatgaaact ataaaagcac 33660

35 ttttaacttg tggagtgtat acaaatggcc ttgttttgc tcttgggca tgaactctgt 33720

taagagagag ctgagtagat gtcgggggag gggggacgaa tgtggtttgt tagaactttt 33780

40 ggaaattcca tttctgggt aaggcaaagg gtacagtact tagctgatgg caagaagtgc 33840

tatgtcaga gtagaagacc ctagaattac agatggggta ggtgtgtcta taacaactta 33900

catgaagaga ccaggacctg gcacagtgt cagcatgtt tctactgtta agtgtttat 33960

45 gggacatagg tgggaggagt gtctataaga acaagaagga tggtagtggt ctaccattgc 34020

taaatgatta tttattggt ggacctgtct cagagacaca tggtcattgc tctgtgcctg 34080

50 agagagtcca tgaagagctg agagagctga ggtctgggag tcatatcagg acttgacgc 34140

atatggaggg acaggcagta ggtgaagcct cctagctgt tacacacaca catggactga 34200

aaatgaagga aggtgccatc ttctgtttc tctgtaatg aaacaccaga gacagttttt 34260

55 tttttttt tgaacagagg ttgctttat ttactgaag ctgagaagcc caaagtcaaa 34320

gggcccatgc cagattcaga gctgcttct gcacatgtct tctagcccc tactagaat 34380

60 tgtcttacc ccatgcctcc aaactctgcc agcccctgcc caatacctgc ctccagatgt 34440

ttcagcacct cggatagtta tagcagcaac cccactctga gtgccaaatc ggtagtagaa 34500

ttttgacaga agcagaaaca atagggatgt agacagacag accagtgtatt tattaggaaa 34560

5 atcagcttgt gtggttatgg agggacagaa atccctaagc aggctgtcta gaagtggaa 34620

gtgctgggac gccagtactc tgtaactctt gtttctgtcc agaggctca gagtaggga 34680

10 gccagcaggt ggtgtttctg tcagtttgag accaaaggcc ttacagattc agggatgggc 34740

tgctataaat tctggagttc aaaggccaga gaacctaggc ttctgatggc cagagaggcc 34800

tcatagttgt tgcgctatga ggaaatctct agatgtattt ctcttgatt ctctctgta 34860

15 atgaaatgga ctggtttcca taaaagtctt taaaattaga aattaacttt tttagaatct 34920

atctgatgtt aatagcatta tggatacttg gaccagagat taagtaagag cctatggaca 34980

20 caataaaagt cctcttcaa agctagaggc acggctttgc acagcacagg aaggaatatg 35040

gaagatggcc attctccatg tgactctcca agccagcacc agaattacag gttttattct 35100

tatgtgagaa cttcagatgc tctgtgagtt tgtgtctct agtgactgta ttaagcagaa 35160

25 cagaagctaa agatggatgg agagaagtca gaatgatatc atcaaaaggg accaattgca 35220

gagcccaaat atagaccctt aagctgctct gaatgaatga tgggtgttg cttaagtta 35280

30 ggtcaaccct agtcacaggc tttttttt tttatgata gggtttcatg tcattcaggc 35340

tggctttgaa ctactgttg ttgctgaagg tgacctaaa ctctggtta cccacactgc 35400

aattctgaa tttaggcat gcgttcagg aaatattaaa aaaggaacag gcacattct 35460

35 gtgcttgtgt cggcaactct ctgccctggt ggcattggctg gccatgcact ggtgacctgt 35520

tttatcaag tggaggctct aactcacaac tccaagatct ctccaccaa ctgctaggt 35580

40 tccctctggc aggtcgtac cagccaatc ccatgattca aatccccac accgctgtgg 35640

tgcacctcag gcagaccac actttgctgc catacttctc tctctgaac ctggaggaga 35700

cgggaggga agcatcatat aaacttagtt cacgatagtc gcaagtaagt gttagtttt 35760

45 aaaaaaaca gggctggaga gatgatggct cagagggtta gagcactgac tgctctcca 35820

gaggctctga gttcaaatcc cagcaaccac atggtagctc acaaccatcc gtaacgagat 35880

50 ctgactccct catctggagt ctctgaagac agcaacagtg tacttacata taataataa 35940

ataaatcttt taataaaaaa gttgaagccg ggcgtggttg tgcacgcctt taatccagc 36000

actccggagg cagaggcagg tggatttctg agtttaggc cagcctggct tacagagtga 36060

55 gttccaggac agccagggtt aaacagagaa accctgtctc gaaaaaaaaa aaaagttgaa 36120

aaaatatagc ttaatgtttt tttttttt tttgtttt ttcgagacag ggtttctctg 36180

60 ttagctctg tagatcaggc tggcatgaa ctcaaaaatc cggctgcctc tgcctccaa 36240

gtgctgggat taataaaggc atgagccacc actgcccggc aaatttttt ctgtagaact 36300
 tatatttagc ttacaaagt ttatagcaga attgagtga aggtacaggg attccctgta 36360
 5 tagccccggc actcccttga gtcccttat atgacgttct gccagagca gtatagttgt 36420
 tcagttagt aatcttcatt ggcttgtgt tagcgagtgg tccctgatgt gtattggtgt 36480
 10 ttagtagaat agttaatctc agttgatcat tcagttgatc attcaacttg atcattcagt 36540
 tcccagagaa aagacacaca accttttat ttatttatt atttattat ttatttatt 36600
 atttttaaag atttattat tatgtgaag tacactgtag ctgtcttgag acactccaga 36660
 15 agagggagtc agatctcgtt acggatgggt gtgagccacc atgggtgctg ggattgaac 36720
 tcgggacctt tggaagagca gtgggtgct cttaccact gagccatctc actagcccc 36780
 20 aaccttata ttataataa gccttaatca gctctagagc tgggcagtta tctaccctct 36840
 atggctatta tgtctactac tctatcaata actacgagtt ataactgcc atgttgctc 36900
 tggacagctt ttaactccag ttggccagcc ctcatggcca tgttttatt tctacccat 36960
 25 cgagtctct ctcaccttc tccctctct agaagtcctt gcctccagcc ccagcccaa 37020
 tcaaactccc actctctgt ctctgtcca gctataggct gtaggcattt ttattacct 37080
 30 atggggataa ctgggggtc aaggttcat agcattactt ggtcaaccc aagaatctgc 37140
 tccctgggac aactagggt gtatttagca ttacaacaca tagaacagac taaacatcaa 37200
 catatcagta ttgctggaac ttctactta gtggaatgat ggatccaaga tgcacacat 37260
 35 agaattgggt ttattgccc aaaattctt gctctgtct ccaactctt gcaaccactg 37320
 agcctcttc ccccatctc agttgactt tcccaagat gtctacagt tggaatcaca 37380
 40 cagttacag ccttgaatt tggctcttt cactcagcag ccagcattta aggccctta 37440
 aattgtctt ggcttgtag ctctctctg tctcatctg tgtatcttc cttgtacag 37500
 atgcactaga ccacatttc tctgtgaag gccatgttg gtgcttccat ctgggcagcc 37560
 45 atgaaaggcc tgttctatat gtctgtgt aagctttga gagcatgtt ttagcttct 37620
 ggattgctg attataaact ttgagaatgt ttgttgtct attgattgat tggcagacag 37680
 50 gttctactg ttagtctta gcacggaact caaagagatg tctggcctc tgttgggatt 37740
 agaggcatac accaccact ctggcctcta gcttatgtt tcattctcac taaatttt 37800
 ttcttcccc aaaacctta aaacacacaa acaacaaaa agatagaaag tatgtggaag 37860
 55 ctggggccat ggcttagtg ttaagagcac tcgcagttt attccagca cccacgttt 37920
 ggctcctaac tgtctatgc cctctctgc ctctgagta acagacatgc aggcaaaata 37980
 60 ccgtacacat aaaatgtaat aattaataat gacaagaaca acacagattg tgagtggta 38040

ccccgtgact gggatcagac ctgcacacac attaaattat gcctgtattg aattgtcttg 38100

taaaattaat tatctgataa tgggtcctat ttcccgaggg ttgctttgt gcttggtaaa 38160

5 cagtaaacct ttagagata cagatagaag ctgcctgtat ctgcactcct gctctcccca 38220

ctcagcaagt gggaaggagg ctgtctgtgt aaaatgcttc cccagcaca ggctggctgt 38280

10 gtaaagctca ggtttgttt ttgtttgt ttgttttg ctgtttgt ttgttttg 38340

tactttaagg aagaaagga acctgggaca tgggcccag ggtgcttga cggagtgcc 38400

tctgcgtgtg tgccttggg tggtttgag cagaaagaat ttgtaagct atcagatcag 38460

15 catgagaaga aagggtggacc tgggaagcag agagcagagg aggaagtcct ggtgaccgtt 38520

gggactggga gtaagatgat ctttggttct ggtctgttg catttgaggt gacagcctgg 38580

20 caagaggtct ctggcattga gctggaatgc tgaactggct aactatgttt ctgtttctac 38640

catgaattct ggaaccttct ggagccactt acattgcttt gtggtttgt agggcttgat 38700

tgctcacttc ccttagtgc ttggtatagt tgagaaaaat taagtggat agaaagttgt 38760

25 aagtgcctgg ccttccctgg aggaaaatac caccagctgt tatagctact ttggaagttt 38820

gtctcaaatt tgaatacgtat attctgacac cagcagacac tcctgaaatg tgtatgaaac 38880

30 cgaccatgac ttgttagtgc tctgtaccaa agtgtgaca ctgagtcctg ggcttgggg 38940

cctcctgct cctggtggc cgtgtgccc cacattgac cacagaatcc ctctacagt 39000

tgctcaggct ccctagtac gcaggtagaa ccttgcctc acagggtag attattaaaa 39060

35 taattttct tagttgatat attcctgt tacaagatt tagttttaa aaaaatacat 39120

gccattaaca tacattttat aaaatgggtc agtaaaagta tacatttcaa aacagtaa 39180

40 ccctcttt catgtcactg cttaaaacta atcactgctg atagtaagtt ccagatcttg 39240

ctttgtggga acagggaaat gtacagctat ccaagccaag cgcattcatg tgtacatagc 39300

atgtatcacg tgggacacca actgtggaga agacgactct taggaccggg atgtactaa 39360

45 gcagactgta atctcactg gaagggtaga caacagattc ttgccggtga tggaaatcct 39420

tctgggttct gttgtgact gtaagtttt agcatttct gatcatgagt tctgtgctgt 39480

50 gcatcctgt acctatgcct ttatattaat ccttatggaa tattctgaa ggatagggtt 39540

agggagtttg gaaattacat gaacctctg agatatttg taacttatac ttccacctgt 39600

agcatctatg ctttttcat catcctttc aaaaagtgc cgtcttagc tacactaaga 39660

55 cttaactaag actagtact aatagttctt ggggaatat agtcagtgt tttgttagc 39720

attagatcct tgtgttaaaa agcctggatg gtggtgtaa cagacctgt ttaccttg 39780

60 tgtttgtgt tgcatattcc atgccctat aagagaattg tgattcttg cctacttaa 39840

cttttagaag gaaagtacta ttatccaaat ggaggacact tgggtacaac aatcaaattcc 39900
 agcttctctt gttctctcaa aacacagacc actgttgtgt ccaagtgtgt aggggtttcc 39960
 5 agtctgtacc tgggaagcta ccaattctgt agcagacgcc agctgggtgt ctatcgttct 40020
 agttctgtag tccctggtc tagttcatgc taaccttact taccaggga tagcaacaga 40080
 10 gctttatca ctggtgtccc cagcccaatt gcaagcccca ggtgttggg gtagtatgca 40140
 acacttttac tagattatct tagaaaagct gccttcgagg aataaatggc agagatgcag 40200
 aaacacagga tggctggag gctccccagc ttctgtgcca gtggagtga gatgtgcccc 40260
 15 cgcttggtc ttgtcccc gcagggaagc gccagcatgt tctgtcagta agtaagctct 40320
 gctagaccag gccttttggg cagggtgtggg aagcttttc ctgtaaaca gatcaactcg 40380
 20 gatcttctcc ctgatgtcaa ggtggcaggg aagaacagga agcccagagc ttcttctt 40440
 acctgtgtc tcacagcatc atccgatgc agtccaccat cagccagtta tcagtggaca 40500
 gaaaagcatg gagtgcctaa atggttcaa agattacaag gctgtattc aggaatcaga 40560
 25 agtctcaca tcagggcagt gttgcatagt gtagtcacag agctcagtc tcaagatctg 40620
 caattataa ttcatctga gcttcacggg ggtgggggat ggggggtggg ggggggtgat 40680
 30 gtttcacaga acttctgtt gttactatga tccagaccct ggagaaactg tttctgtgc 40740
 atagttagat ggttctagag gcatacagct gcattggtgt gtgaaagaca gcctacagaa 40800
 ctgtctctg tctaattta ttctatcatg atatcaagct tatactcagc caagagtggg 40860
 35 cacttcagac acagacttta gtctgtgcag tacttagtca ataagcactt agattcactg 40920
 tgattctatg ttagcaaagt catgtaggcc aggctggaga gatggtttac tggtaagag 40980
 40 cgttggctgc tcttcagag gtcctgagtt caattccag caaccacatg gtggctcaca 41040
 accatctgta atgggatctg atgtctctt ctgatgtgc taagtgtact catatacata 41100
 aaataaataa gtaaagtcta aaaaaaagt ttaagaaaa agaaaaaagt ctaacaagcc 41160
 45 aaagagactc aaaagtactg aagtctgct tgaatgtta tgaagaatgt accaagattt 41220
 attactgctt gcattgtgca tgccactagt tgcatagaga aagaaagggt gtgtttggca 41280
 50 tgactaagag gacctaccc ggctgacat ggtctcctt ttctactga tgaaaggcat 41340
 ttgctttat tagcttggcc ttctacctc ttacacaga tggttgtgtt ggcatatgat 41400
 catctaaaac ctagcaccg gggacaggaa gacagcaggc ctgctgagc tgcataacaa 41460
 55 gacctggtt taaaaaata aaataaaata aaataaaatt gtgggggctg gagagatggc 41520
 tcagtggcta agagcactgt ctgctcttg aaaggtcctg agttcaattc tcagcaacca 41580
 60 catggtggct cacaaccatt tataaaggga tctgatgcc tctctggtg tgtctggaaa 41640

cagctacagt gtattcataa ataaaacaaa tcttaggaa aaaaaaatag agaatcctt 41700
 5 aaaaaataat aaataaataa aactgtggcg gggattctct tgacaagcac tcacacggcc 41760
 ccaggttctt ctagcaactt aaggagctaa agaaatacag taacttctgg gagcagaagg 41820
 gagatgatag ttcatagact attaagtact tgcatagtcc ttcttttat agtgctgggt 41880
 10 atccaatccc gggctccaca tcacatgcta ggcaaatact ttacggcta aactgcaacc 41940
 tagcccttag gggaatcctg tcttaaaact tgtagaacc tgaataactt gctgtcaa 42000
 taatgtgctg acagaaagcc caggatcaca gcaactgaaag cagatttag aatcttcct 42060
 15 accttaccat tgtgtcaga aaatcccttc ttaggggtct ttgcttatg atagtctagt 42120
 ttgtttcat gtatagtaac aagaacctgt ggtcccttc tgaagcctgt ctgtggtgaa 42180
 20 gcagtgcaga acagaccact agcaccctt acaaaccctg cttgatgaa tttttctc 42240
 tgtcttga tagagatggc tcagttgac aagttctgt cactatatac acattcccag 42300
 cgtgcacatt cagagaacag actctctga ctggtgtct ctgacataaa cttaactgg 42360
 25 cagggtgact ctacttct gtctgattg aatcagaaac catgtaagga aacctcata 42420
 tggtagaggt agtcaagtt tcagttctc cctcgctagg atgtttatc tggaagctac 42480
 30 agataaactc tcaaatgca cccctgacct ctacacctgc ccagtcagg aagtgcctta 42540
 cctcaggcag ggccctagct agaactcaga gggttttta ggcagcagaa gaggcaagaa 42600
 caaaaggtg ctgtctcca ctggtccat ttttaagac atcagtgcct catgaggtag 42660
 35 aagttgcagc cagtgaaggt gaaaagaaa ggattttcc ctcttcaa actagtttg 42720
 gtctactga gttctgtct tccactcca tggccagtgg attttctaat tgcagacact 42780
 40 cctctaggg taccctgac ttctcacct tccaatccta gggagagtt aatgcgtgt 42840
 tctctcagt ctctttac ttctcttc caggtaact cccagggtc tcagggact 42900
 ggaagcaagg agtgtcttg gtttgcca aggccagtt gtctgttc cagccagctg 42960
 45 tctgtgtga cagtgttc gagctctgt ctaggtct ctgtgatgat gtgttctagg 43020
 cctgtgtct ctgtccatct gatacatct tctaaatgc tcacattga gtcttccaa 43080
 50 cctccctt taattcccc tttctttc ttcccttc ttctcttt tgcttttt 43140
 tcaagacagg gttctctgt atagccctgg ctgtctgga actcactct tagaccaggc 43200
 tggcctcga ctcagaaatc cactgcctc tgctcccg gtgctgggaa taaaggtgtg 43260
 55 tgccaccaag cccggtccc tctcttct tcccttct tttcattga acataccagg 43320
 gcgcatgctc taccaccaag ccacacctc agcctagct gaccttta gcttgcgt 43380
 60 tatctgagc ctgtattccc ttctgacgg gcctgtct atgagatgt ttggttcat 43440

gccttgccca ctgtagtctc tggaagcctg cagctttctc agagcccttc tctgcctgac 43500
 attctctca gggcactgct gggcactga ctgctgtt cattgacag ttaattcatt 43560
 5 aagcaagtgc catactgttt tgctcctgt ggcgaggtgg gatagtcagg aagctctgct 43620
 gcctgggctc agggcctgcc ttctgggtct atgcctgcag agtatgagac ctggcctgta 43680
 10 tgactttaa aagaaaaagg aaggcaaaaa ctacactaca gcttagtaga ggaacacaca 43740
 agggatttct tactttctt taattaaatt ctgtatatta cctctttaac ttgtatgatt 43800
 ataataataa aatgaaggca aaaattgcaa gtataaatc atcagctgaa ttataagact 43860
 15 ttttttact attttttat tacgtatctt cctcaattac atttcaatg cgatcccaaa 43920
 agtccctcat accctcccc cgaattataa gactttaag attattcatg aaactgactt 43980
 20 catattggat cggcccgct cactttgct ttctgtttt ttctcagtc tgcataaga 44040
 aatcagtgat tttatgagt acatgtctcc cagaccgag gaagagaaga tgcggatgga 44100
 ggtagtgagc aggatcgaga gtgtgattaa agagctctgg ccagtgctg atgtgagtac 44160
 25 ttgtcctgga cctgggctg aggcagagcc tgcccagac tgtctctcat agagactcac 44220
 tcacactgta agtgctttg tagaggtagt ctactttatt ttgcagcagg gtcttacgat 44280
 30 gtcatacca tggctagccc tgaactcaag cctccttaag ctcccagac atgtgccaca 44340
 ccagctttg gtcaaatcac atctaaagg caaacaggga cctgcagcct gtagacttg 44400
 gggttgttg atgactttct tccactcaga tgctttactc taaacctctt cctctcagtt 44460
 35 ctgagtagca cccaataaag tggacagaac ttaggcttat taatgcaagg aaaagagagg 44520
 tccagcctca gtacagtagt tagttgctgg aagggattta tcaaggcttc atctttgtt 44580
 40 ttactctagc ccgtcagtg aaacattgca gttggctgt agctgacggc atttctttg 44640
 ctactgaag ttactgtct tgggcaaag caggcgagt tatgcctctc attgcaaacc 44700
 actctttgt ccccgggcca actcttttg attactcagt cagtgagcag attgttgcc 44760
 45 ttgtctcca cttgtgtgt atctctttt tttttttt ttttttaa gattattat 44820
 ttattattt tatgtatgt agtacacagt agccgtctc agataacca gaagagggca 44880
 50 tcagatctca ttacagatg ttgtgagcca ccatgtggt gctgggaatt gaactcagca 44940
 cctctggaag agcagtcagt gctcttaacc gctgagccat cctccagcc ccgtgtgtat 45000
 ctcttattat tggcattaat acttaattt ttagggattc ttccaggtct gctgtagaat 45060
 55 cctccctgag caaagagtaa ctgactttg tgcatagatt ccttagacct tcctgaagt 45120
 atgtaaggga agccagggcc aggtttgtcc atttgcaaa agaaagaagt tcaaatatag 45180
 60 gtaaagaata gaagggaagg cacagggtcc ctctactgca ctggggcaca gcagagatg 45240

ctccgcctgg catgcctctg taagcactgc tgacatctag tggctagaaa gggaagctgc 45300
 tggcagtgcc atgacctgca cagacctat agcaaggag aacctgcccc aggttaagat 45360
 5 gcctccatct tccgaaacc ttctgaggt aggcaattgt attcatacaa atagaagtgc 45420
 agagatacgg ctagggtccc ggaactttt tttttttt tttttttt ttaccagaat 45480
 10 ggtttagcat ttctctgact tggcttacag acacatgtat aattgcctgg gtgcctctgt 45540
 cctcagtgga ccaagattct cagttgatag cacatcagga tctgtatag actgctcctg 45600
 gtactctctc gcactgacct acacatcagc acatggtcag cagctaaata ttctgaattc 45660
 15 atgagagaac tctgcagag aggacagaat taaggatttg tgacattcct tatctgttaa 45720
 aagaatacta actagccttt gaaacataac ttgtgaaact tctgtataat gtgtacacat 45780
 20 gtatattatt atatgtatat gtaggcattgt gtgtagaagt cagaggacag tttttttt 45840
 ccattttta ttaggtattt agtcattta cattccaat gctataccaa aagtccccc 45900
 tagccacca cccccactcc cctaccacc cactccctt ttttggccc tggcgttccc 45960
 25 ctgtactggg gcatataaag ttgcgtgtc taatgggct ctcttccag tgatggccgc 46020
 ctaggccatc ttgtataca tatgcagcta gagtcaagag ctccggggta ctggttagtt 46080
 30 cataatgttg tccacctat agggtagga cagttttat agtcaggttt tgtctacctc 46140
 tatatgtggt ctgggcatca ggcttgata gcgagcatct tcaactgctg agccatctca 46200
 atggcctcaa cgtctctgat ttagattata agccatgctc tgagtgaatg cccgtgaggc 46260
 35 atggtgtccc tactttagga aagccttgta ttggacctg tccattctaa aacaccagta 46320
 gaggacaaaa gggacgtgca ttctctgta ggcacctaa tgtgatttt ctcccttgt 46380
 40 tctaggcca gatatttga agtttaaaa ctggcctgta ttacctacc aggttagtat 46440
 gttgatgaag ttgtgaagga ttattttt gaagggatta ttgtccactg gggctattga 46500
 atatgtctga gtagaaatgg ggctgtttg ttattgttt ttgagatagg gtctctgtgt 46560
 45 agtctgggct gtctaaagc ttggtgagaa cagttgtcat aggtgagata tggaaaaggc 46620
 acataaataa tgagattgga agtaaatgcg tgtattaca cactgagagc cagcatgatg 46680
 50 ctctggcttt atgcagctta atagtcaggt cacatctcat tgaggcagca cacgtgaagt 46740
 ttaataccag aaggctctag gaaaaaccaa acaaaccaa aaaccattca ctaatagaat 46800
 ttaatatgtt tgaggtttt ttctgtcag cattatctca tgcctgggg cctgagatct 46860
 55 gtgaaatacc tgagggtatg aggttgctaa aattgacact cctgtctct cctctcctct 46920
 cctctcctct cccctcctct cccctccct cccctccct cccctcacct cccctccct 46980
 60 cccctccct ctctctgct tccctccaa aacttaccat cagcacactg atgctctgaa 47040

gcagagaggg aaagggattc ttgtaccct aactaaagt tgtaagcat aattgtcagc 47100
5 tacaatagag acctgattga tgcttctga aacctcacac gtgtccctac agtgacatcg 47160
atcttgtggt gtttggaag tgggagaacc tgcctctctg gacctggaa gaagcccttc 47220
ggaaacacaa agtcgctgac gaggattccg tgaaagtct agacaaagca acggttaagt 47280
10 cttagcattg tgccttttg agccttatta cctgcaggag aaacttgac tctaattctg 47340
aatagcacag ttggaatgtg actcagtga tcatTTTTT aatgtcacag tgactatgca 47400
taaagactgt cattggagaa tcaaagtaac ttgtccaggc tatacattc ttaagaata 47460
15 ataccaatt ttcatgctg aatgaaatat aaaaatagat tactagctgg gcattggtgg 47520
cgcaggcctg taatccagc acttgggagg cagaggcagg tgatcttagt ttgaggccag 47580
20 cctggtctac agtgtgagtt tgttctgtt aaatagcccc tagttataac aaaagatatt 47640
gttctctat ttgcactg agatctgtc aaggccttt tttttttt aattaaag 47700
gatatgttt tatttgtgt gtgtgtttg gggctacagc agagggttt ggatcctta 47760
25 gagctgagct gcaagcagat tgagccacaa tgggggtgt aggaattgaa cttaaactca 47820
ctaagtatg actcttagc attgagccat ctctatagc tctgaagta tgccttctat 47880
30 agagaagtcc tgcgcaaac aatgtttta atagaatata ttgtatttt atgaatttat 47940
tgcttttag aattttaga attattgcc ttctatgaac ttttcattt tacttatgtg 48000
cgtgcacaca cccccccac gctccccct ccccatgcc ctgtgtaggt ctgtgctga 48060
35 gaggacagta tgggtcagtt tctccactct gagctggagg tccagctcag gttatcaagc 48120
ttggcagcag acgcctttgc ccgctgtgtt ggctggtgcc tggctctcag agcacttcat 48180
40 ggtttgtgg tctctgaga agttagagg tcacaggct agctagtaac cttgtgtct 48240
gattctgcca ctactttgg gagactatt taaacttta tgtctctt ttctaggttc 48300
ctattattaa attaacagat tctttactg aagtgaagt tgatatcagc ttaatgtcc 48360
45 agaatggcgt gagagcagca gacctatta aagatttac taaggcaga tacagtctat 48420
attgtgaagc tattaagtt gtctgagcg actgctgtc tgtctgtct tctgccagc 48480
50 ttaigtatgc gtgcggctga cacatgactg catttctgt gcttctgtg gacgggttc 48540
tgaaagggtg tggacactg tgaagaccac tctgttctt aggtgagtg gcatgggagc 48600
tgagattgta caacaagctg actctggcca gttttaatc tccaagtta gattagaatc 48660
55 ttcccaggg agccttttt ttaatccca aattctctgt caggagatac ttgtacttt 48720
atcttaggt aatgttagt tatttcaatt ggttcaaaa taaagaagt gccagcatta 48780
60 tatatactca gaacattta cagccccaga cctgaaagca ttctgtcaa tgcagtcacc 48840

tttctaagc agttctccag ttctagaca ttccagttt tgtattttgg tgttttagt 48900

5 tttcaaaca ggatttctta tgtagccctg gctgtcctgg aactaactct gtagaccagg 48960

atggccttga actcacagag atcctcctgc ctctgcctcc cacatgctgg gattaaaggc 49020

atgtccacc actgccctgc ttttgcttg ttatttgag gcagagcttc actatgtggt 49080

10 tggcctcaag ctttaactct ttctagcaca gtatctggga ttgctgggat catagtgtg 49140

tcctactgcg gcttctgcct gctgtacctt gcttccttt tcctatcagg catgaaagaa 49200

15 tatagaagat agaaagaaaa agaaaaatat ctcttttga ggggctatgt atatgtgtat 49260

agcttttcat aaaaagaaac taaacgtcc aaattgttg ctactaaca aacaatagaa 49320

gatgacatga aaagccatgg ccatcctctg tagcggacct tgtgttctgt gcctggagcg 49380

20 ttaacagttc tggaggggta tatctgtcag ctctaagagc cctgtctatc ttctgtaaag 49440

caggaagtga tctgggtggt gacctgtcca ctgggtgaca gcgggcaaga ctgtgtgtgc 49500

tcgggcagct gcagaatgga ataggggacc ttgtgtaca gcagaaggcc acacacaaat 49560

25 gatttctga ctttctact ggattagtgc cttaaattgt gaggtgcttt ggcctttgtg 49620

ctatttctgt tgtctgttt aagagacctt tctgtgatca taataatatg gttagatagt 49680

30 tagtatgtct gttcagacag catgtggccg ccattattta cgtcaccatg aggagaaaagc 49740

ctttattac ttagaagggt gacttgaaa ttgaatatat tacatatac taccaaattt 49800

tgtattataa ggaccaattt atgcccttg tgatgcttg ggctattaaa atataggaat 49860

35 tcattgaaaa tgtaatttca ttctcttc agaaatatcc tgtattgcca tacttggttt 49920

tagtattgaa acagtctta ttacagaggg acctaatga agtatttaca ggtggaattg 49980

40 gttcttatag tctctttta atggcagtc gtttcttca ggtaagttgt gtgggtgtgc 50040

tatatcagtg tgcactggaa aaaagataaa ctactgcag agacatttgg ggagaaaatt 50100

45 taaatcagga attttacag tacttctct taaactggg tacctttat atagttagc 50160

aaattagtat taaacattc ctaggagaga gattgagact ttactagga tgtaacatg 50220

taatgtttgg cctggtttct gtaaatgtga atgcaataac agccaaaaca cagggtgtc 50280

50 tggagctcac tggcagtc tcaagctctg gggtcagtaa aagaccttat ttcatagga 50340

aagtgattat ggaagacagc tgatgtcagc agcagacctt tggctcctgc atgcctctct 50400

acttacact agacattcat ttgtacatac aagtacacat accacttgaa catacacaca 50460

55 cacacagcag cagtgcgcgc gcacacacac acacacacac acacagcagc agcatttga 50520

catacaagta cacataccac ttgaacatac acacacacac acacagcagc agcagcagca 50580

60 gcacacagag ggactgggaa atggctcagt cagtaaagta ctgccattg caagcatgag 50640

aatctgagtg tagatcgcta aagcccacta acaagctgga cacagcagca ggtgcttata 50700
 gtcccagcac tggagaggga gagacaagag gatccctggg gctagctggc ccaccagtct 50760
 5 agcccactgg gttcagtact tcagtacag acactcttc acttgccctat catgcataaa 50820
 gtctaggttc cattccttag caccgttatc tgaaaaacaa caagtatggt ggccagatgt 50880
 10 ggcaggtaga tctccatgag ttcaaggcca gcttgggtcta cacagtgaat gccaggacag 50940
 ccagaactac atagtggagac cctgtgttga taaacctaaa tatatatatt ataatatatt 51000
 gtgggcagtg acttaggaag acaccttca tcaactgctg tcttgatat acatgtacac 51060
 15 acacacacac cagaaataag agtacattta aagcagttac ccatggaagc tcagctataa 51120
 ctgacacatg ttctttgat aagagcttta gtttgcctg ttggcagtg gttgccagta 51180
 20 accagactgc taagtggat gaattccctg atgtggctca cactcagcct tacctacctg 51240
 gtctataccc atggtgcatt gcatgagctt ttagcatag ctgtcaactg gtccaagatg 51300
 atgatgatga tgatgatgat gatgatagcg agtgctcgta gaagttggga tctcattat 51360
 25 accccctcct tcataacaga gaaaatccaa aataatttct tctttttt ttttttct 51420
 gtttagtta catcccaggg aagatgctg catcccaat acaactatg gtgttctt 51480
 30 aatagagttt ttgaattat atggacggca ctcaattac ttaaagactg gcatccgat 51540
 aaaggatggt ggttctatg tggccaaaga tgaagtacag aaaaatatgc ttgatggcta 51600
 ccggccgtca atgcttata tcgaagatcc ttacaacca ggtactgca ttcggtgtct 51660
 35 gtaggcttca gaggggcgtc acagtccacc catgctttac tctgttca tgaaaatgct 51720
 tatttctaag tagcattgt tcagaatatt ctatcatac taaaagagac acatactca 51780
 40 gaaaaaccac ctgctagact tgcacataag ttgaggtagt gtccattga cttcaaagc 51840
 caagcagaga ggaattcact gtgggtggg ttgcagcca tctctctcc tgtgggctgc 51900
 cattccagc tagtgtcag cagggttta gtgaggttaag atgggggctg gagagatggc 51960
 45 tcagccgtta agagcactga atgctctcc aggggtcctg agttcaatac ccagcaacca 52020
 cgtggtggct cacaaccatc tgtaatggga tctgatgcc tctctggtg tgtctgaaga 52080
 50 cagtggcagt gggcagtgt ctcacataca taaaataagt aaatcttaa aaaaaagaa 52140
 agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa 52200
 aaagaaagaa aaagaaagaa aggaggaaag gtggaagtcc tcagacagca gggagcatgg 52260
 55 gcagaaaagc tccaggagac cgctcttact catgttctga ctgctgctt cttttgtgt 52320
 gccctctctg tatggctcta gcttgggag tggcttgaga gtgaacggag tgcaagttc 52380
 60 tgcctcactt tcacaacgtt aaatgtattt gcttatgatg tgcagatgta tgtcatagc 52440

taattcagac aaagaccagg cagcaccctt ccttccttac tgtttcaat gtagcttggc 52500
 ttattccga ggagaaaata gccagctgtt tgttgatg tgataggaga atccttgctg 52560
 5 ggctaaagtt gtagcaggc agtgggtggg tgtaccatag caaagcactg tgcaggctt 52620
 ccaaggctga cagcccactc atgagcagct gtcacccttg ttctgggca agggctcctc 52680
 10 agcctttatt cataataacc agcagccagg ttacttgc ttctatcca ttcttttaa 52740
 aggtaatgat gttggaagga gttcctatgg ggccatgcag gtgaaacagg ccttgatta 52800
 tgcctatgtg gtattgagtc atgcagtg accgattgca aagtactatc ccaacaatga 52860
 15 aacagagagg taaaagtcta gccaggcca gcctgtgtgt tgagagtggg tggacttct 52920
 tatctcaac ttaatgtaca cctctttgt ttttttaa cctgtgcagc atattagga 52980
 20 gaataattag agtgacggat gaagtgcca cgtatagaga ttggatatca aaacagtggg 53040
 gctgcagaa taggccgag ccatcatgca acggaagac ctcttgatg gtggactggg 53100
 tcttagaggc ttttctatg tttgtgtat ttaatgggaa gaaacgttt ccaatcttt 53160
 25 gccactttt caggaaatgg tgtacctg atagtagata ctacagagt agataagtgt 53220
 aataataatc tgtctgaaga aaaggaagcc ctggaaaat gtagaagtaa cgctcgga 53280
 30 cctcttagta aacactctc aaactctca tcaggccag tgcctctc ctctgccag 53340
 cagtccagct ctagtacgt cgtaagtatg acacatgctg cccagcctg ctcttgag 53400
 ggccctcaca ggcaccagg atatttcaa taccttcat tctgtactt tttccctaac 53460
 35 attttttt aaagaaatt gaaaatctag tgaaggtaga acccgtagt ggctgtagca 53520
 ttccatactc cattagcatt gacctctta ttatctct gacctctgt cccgtaggca 53580
 40 gctccttc ctcttgatc tgcctcaaag atggcagatg tcacactca cccagcctc 53640
 catagcatgc atcctggatt tagatggctt gcttattctt tttctctac taagttttat 53700
 gaccatgctc aggtactca gagctctagt aagagaatgt cctctacta acccagctc 53760
 45 cccagctcg cctccagagg gcatcctgt cctgttaaag gattttctac atcacatatt 53820
 ggtttccat gtcggggtc ctgagctt gatctatgc tatagaatat tattgtaaa 53880
 50 gcagcttca ctcttttt tttttctt tttttttt ttgttgtt gtttttgt 53940
 tgtgttatt gttgtgtt tcgagacagg gttctctt ataaccctgg ctgtctgga 54000
 actcacttg tagaccaggc tggcctcga ctcagaaatc cgctgccc tgctccca 54060
 55 gtgtgggat taaaggcgtg caccaccacc gcctggctgc tttacttc ttaagcttt 54120
 tttttctt actgtttt gagatcccta attgaaattg ttaattgata aaactgcat 54180
 60 ttaataaaag tataattcag ggtcccagc aatgatatca ggcagctctc aactgcctgt 54240

atgtaactct aggagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtttgt 54300
 gtttgtgttt tctggaactc actatgtaga ctaagctggc ctcaaactca gattcaactg 54360
 5 cttctgtctc ccaagttcta ggattaaagg ctgagtttg agtttctaata gtattcagta 54420
 ttacacagct actttcactc ttaatttaag gatgtttcca gctaggcatg gtggcacatg 54480
 10 ccttcagtc tggcactcgg gaggcagagg gagacagtc tccaccaggg ccatatagag 54540
 agatggtgtc tcaatcccc tgcctcccc ccaatatcca tgtatttag taacctctcc 54600
 cagctcccc ttcccataac ctttgttcta ctctgtgtct ctatcatgat gaataacatc 54660
 15 tcacattaaa tttcgttgt aaaaaattg agtctactta attaaagttt aaggttagatt 54720
 tgtctttcct ttgaatttg actttaatat gtgattgcaa aatgtcctat tagggtcatg 54780
 20 gaggtactag catgtgccct gggtttagtc ctctgcactg cataaatcag gcttgtagt 54840
 acatatctat aatcccaata atagggaggg tgaagcagg agactcagga gcaggagtta 54900
 aagacatgct ctgttcaga gtgagtggga gccagcctg cattaaatga gactgtgtct 54960
 25 caaagaaaaa ggaagaaaga aagaaccaat ttccacata gcaatatgat ggcatattgt 55020
 tatggagtca taaatactga tatactggat ccttgtgtct gggttctgga gtggtgcttt 55080
 30 ggaaggtgga atgaatgcta agctagatgt cctgttagag actgccttga aaagaagaat 55140
 ttagctatgc cgctgacgtg tcaggcagtg taccaacata aagcagccaa gagagcagat 55200
 ggagcttaga acaagcatcc ctgtcctaga cactcagttg tgccactga acctgccatc 55260
 35 ttgaataag gtccctccct ctttatggtg atcttcatt gtttatatga ctgtctattt 55320
 taaaagttc acatcaactg gaactcaca tgattgacat tcacaactga tttaaaaatc 55380
 40 agctagatgt ggtcagtgac ttggcaataa ctagaagcat acagtagaat agatcacctc 55440
 acatgtctgc agaaggggct gggaaatgac tcaatggggt agaggtgcaa gctgtgcaag 55500
 caaaaggacc tgagtgtgaa caccctatgt cctctgactt gagtgtgaat acctgtgtc 55560
 45 ccctgacctg agtgtgacct gaatccctt gaaacagtca tgactgtgtt tgctgcagc 55620
 tgtactgttg ggagcagaag ctctcattca gtgagggacc ctgtctcaga aaataaagt 55680
 50 gaggggtaga ggaagacaga agctgtgtc tggctctga ctgcatgctt tggatgcgca 55740
 cacacacctt ccttcacaca gcattgaag taaagcctcc tcagggtcca gatgtgtctg 55800
 tttagactag aaagtactta gccgaaattg ttgccctct gagtctgaa tatgaaaatt 55860
 55 actaatatat tgccttacc atgtgacttg tgttaggatt ctgatgcaac gccatgcaa 55920
 acccccaaac agctgctctg cgtccaccc actgtcacc gggtaggctc acaggatgtc 55980
 60 tccttgagg tctctaggc agttgggaaa atgcagagca ctcaaaccac taacacacc 56040

aacaacgcc acaaatacaca ggtgggtaga atctgtgctt gttactctta gcgttcagtt 56100
 ttagatagtt agaagttctt tttcgttc taattttaa atgtgtatt attaaagcat 56160
 5 ttataacaag tatgaatagc ctatccttat ttactagagt tgataaaaat gtccacggca 56220
 ttgtgtgctt ctttccatgt ttataagctc catcaaacc acacattctc acgcctctac 56280
 10 taaacactaa tatttcacag gggtaaattt ttcagtact ttctaaagta ttgagaaaat 56340
 acattatttt gttgtactta ctgtgttgg acagatcaga taacagttgt gttttatag 56400
 attgaaaatc acataaaatt atccaattag aattaaatt caattcttgt ctacatactat 56460
 15 tattggaaga ataaataatg aaacacagcc tgagaaagca gaagtcataa agtggcagca 56520
 tggatagtggt cccgttgact agcacgggct cagggtgtgt ccttcctgtt ctacagcagtg 56580
 20 ggaagtgtgg ccttgaaaag cccatctggc cctctgttt ttctcatctg ctacacagac 56640
 ttaattatgt acctcccttt tctataaaat gatgacaaga atagtctacc ttcaaattta 56700
 tagtgaatac tatgttaata attatagaaa tgcttagaac aattagaaaa tggtagcat 56760
 25 atattaagca tcatatagtt agaatttctt acatgtgcac agttgctaca cataaagaac 56820
 tctottagtt aaagaatgaa ctgtttgtc aaaccagatg tctgaagct cctttaaga 56880
 30 taggggtgta acatagtaac atagatctta gtgctagcca agccattga gcattggggc 56940
 tgaggatgta gctgagtgtg gagcaggctg atgagtggc tccgtggctg tgcttgaggt 57000
 gcactggcat ggaatgtctg cagcatccct agaaacagct agttcttgt tctatttga 57060
 35 tacttgttgc tgaggacaat taccaggtag ctgggagaca ggttcagttg attaacatca 57120
 gcttgactt acttaagtat tttagttgc caaatagtat tactaattg ccatgaataa 57180
 40 ctaatcaggc aagagaagaa gcttttgata ctgatctgtg gtaaaaatt tcttcccat 57240
 cctcagatgt agcagggtcc ataggaaaag gtctgtcttc ttggaagttg tgatttgatt 57300
 ctcccgttc actgtacctc cacagtctta gcatgggcac caaatgcagg tgcagggagg 57360
 45 ggcaggacta accagagact ggtgccagta ggcaccacaa gagctgtcac tgggaacagg 57420
 aaagaaacac ctaaactgtt taggtctctt gacctctcc ggtagtgcac acaacatgat 57480
 50 aaggaggagg taaggtagac ctctcctta tcatgtgtg tgagcagtag gatccttgag 57540
 gaagcttca tgtgtacac atgtgtcag gaaggggagc tatagagttc acccctgtta 57600
 gtctctgtt tctagcctct agaacagtgt gtgatagctg ggtgtgatg cacaccctt 57660
 55 taatcccagc acttgggagg ggaggtaggc ggaatctctga gtgttgagg ccagcttgaa 57720
 ctgcatagga aggaagggcc agactggcca gagtgacagt gtgggagttg tcagtggggg 57780
 60 accatgttaa gtgcgcgcct gccctttct agtctgggag cgccctgca tgcggttgc 57840

cagggggcag ctctgctccg atttcactg ctttctctt ctgcagcatg gatcagcaag 57900
 gctcttccgt tcttcagca aaggctcca aggtacagct caaaccagcc atggggcctt 57960
 5 gatgacaagc aaacagcatc aaggcaaac caatactcag tattacatg gcaaaaagag 58020
 gagacacaag agggacgcgc cctctcaga gctttgtaga tagtcggcgc tctgcgacag 58080
 10 actgtcttct gtgtgcaatg atctcgtgct caggacagtt gcacaggac tctggggacg 58140
 gcaggagcct cacactgttc agacgttgat ttagcaactg cgtttttcc cagctcgcca 58200
 cggaatggat catgaagact gacaactgca aaaacaaaa gcaagcaaaa aaaaggggga 58260
 15 aaggctgctt atgtgataag tcatgtgcta caacagggtc atttaagat ttaaagcttg 58320
 aatgtaaaat aaatatattt ctattggct ttagcagag ttaggggc tagtgctcag 58380
 20 tgtgggtagc tgacaggaag agagcagtg caaggagatg ggtgggcagg tcagcaggag 58440
 catctcatgg gaagtcagac tccgaggga aggagtgtg gcatggttt ttttaaaaa 58500
 taattttgca tataattgcc attttattgt gtgtatatat agaagaccat ataggaaatt 58560
 25 gatatttga atagtggatt tgtaatact tttacataa cattactatt tgaattgaa 58620
 acagatttt ttctcaggat tagttgaag aataattgag ttgtactct taacacatgc 58680
 30 agggaagtga ttagctctgg tctgtctgt ttcttcagc attgaaatga ctcatagaa 58740
 ccttgtgac ctgctcaaa attcttctc cttaagcaa aaggtttatg gtggcaaatg 58800
 atgtttatt tattttgaa aaaagagaaa aatgtactgt gtactgtgt atacactgaa 58860
 35 caacctctag ctgtctctcc gaatgaacac acctgctctg gatccagtgc tgtgtcttc 58920
 ctgggcactg ggccgtagca ggccttgtgt gtgttctta gcagtcttt cttccctcc 58980
 40 ctctcttct tctcaaagg aaacgaaagg cctccctggg cctgggctgt tctgtcaca 59040
 gtgtggctga ccttagctc cacagccctt gtagctcgc atgctggctc ctctgacct 59100
 gcgltccatg tgctgtggc gtcctctcat tcttctagg ttctgtcta ctgctgtgg 59160
 45 agagagtaac tgtaaacagc ttaatgaaa tcatactat aaaaactatt ttcttact 59220
 ccacttatg ctttggtat tgtcgatct taaaaattaa atggtcttg ataattgatc 59280
 50 gatttttga ttgcctatt aagaccaaact acttctgtc atccattct ttatctctc 59340
 cttaattgga attgctgtct ttaattaaaa cttgtaaac actggctgt ttaatcatc 59400
 ctgtaactta ggctgtggc agctacaagc gcagatgtgt aatcctgta ctattgcca 59460
 55 gctgagctt gagactcggg tgggtactt aacacaatgc atcgtacacg ctctgctgc 59520
 tcgctgtca gcagagtgt cttggagggt aaagccctcg tgtctagcat cagtgtgtg 59580
 60 gtgtgactct gtcagtacg gccgttccg agatgggatt ctttatatg tgtatgtgtg 59640

aagtactgtt ggcatttagg catttcttt ctatacactt aggaataact gaagaccaat 59700
cagaccatta atggacactt agtgcaactt ttataatga gaataatgct ataaagtaag 59760
5 accaaaaccg gtgtcatcac tgaaattaac aattttcaat atgttcata ttaatttac 59820
aatgggaaaa aatgtgttcc acaactggaa actcacagta ctgtgtaaac tgtgtaagat 59880
10 tttaaagtgt atgttatttt gactgttctc aattttagag tcacatttta ttctgatcag 59940
aattttatc aagatgttga agttttgttg ttgtgaaact agtttgcac aacatattgt 60000
gcataatcac agtatttatt tttaggggct tgtggatgtg tagacttatg ttactgcta 60060
15 agggaacaat tatttataaa aaaaatatta aatccagtat tagctgcta ttccagacac 60120
ttaacacctg cagagatctg tgttacatt accacactga agtttttta aagaatcacc 60180
20 ctcatgttg aaagtaaag tactcttagg tgggttatta gtgtccaata agcatgtgat 60240
tatattaagg tgggtgtagc gggaagataa tcttgattcc attgggaatc ttaggtttc 60300
gtaaatttat tgggaaaata gttttcctg tactgtgat gtttctttt ggtaaacagt 60360
25 atctttctaa aagaaaaagc atgaaggaga attgagggtg gtatacattt cccagatga 60420
ccagcattgt attcgtgaat actgtgtatc tggaatgagc agtgtgcaag ctgttcattt 60480
30 ttcaatctga agtaaaatac ttcaagaac 60510

<210> 6
<211> 36659
35 <212> ДНК
<213> mus musculus

<400> 6
40 ccgcccgcgc cgccgcgcct ccccgcccct cattggagct gaggcggcgc ccccatccc 60
tctccgttcc cggccgcgcg cgaggcgctc ttccgcgcg cgccgcgcag gagcgccgtg 120
actgactgac ggcccgcgcg tctgggcccg cccctcggc cggtcaccgc ccttcgatg 180
45 gcctctccct gccgcccga cgctacgcg ccgcccgcg gggcccctcg cctccccgc 240
gccgcctgag ccaccgggac cgcagctgcg ccgcccgcgc caccgagcgc cggccgcgc 300
catccgcgcg caccggagcg cggcccaggc ccgtccgtcc gtccgtccg cggccgcgc 360
50 cggggcgcg cggggcgggg cgcggcgggg gcggggcgcg gcgggagcg cggggccgcg 420
ggggggcgcg cgtggatgga tccgcgcgtg gcctggatcc agccggagca gaaggggccc 480
55 gccaatgccc tgtggatgca gatctgggag acctcgcagg gcgtgggccc tggcggtcc 540
ggcttcgct cctactctg cctcaactc ccggcgctgg acacggcggc cgcgccggg 600
gcggcggggc gcgcagcacc agcagcagga ggcccgggc cggcgccgc gcctcgtcc 660
60

ccgccgccgg cgcccgcccc cgccgcgctg cccccggcgc tgcttaccgc gctagggccc 720

gcggcggaaca ggcgaagacg ctgcacaag tccccgtcgc tgcgtcgtc gtcgtcctcg 780

5 tgcgtgtcca acgccgagtc gggcaccgag agtcccggct gctcgtcgtc gtcctccagc 840

agcacctcgc tcggccgcgc cggcagcggc cgcaccttct tcagcttcgc cgacgggtgt 900

10 gccacgcac acccgggccc acgcggctcc acgcccgcg gctcggccgc gcagcaccag 960

ttccaccggg gtcggcggaac acgcgagaac aaggccagca cgtatggcct caactacctg 1020

ctgtcgggca gccgcgcggc cacgctgagc ggagggggcg gccccggggc ccaggcggcg 1080

15 cggccccgga cgccgtgga gagccgcgcg tacagcccg gcacccagg gtgagtgcgc 1140

ccgagccgcg gggctgccag cggcgcgggc acttaaaaa ctccgttga tcgagatcca 1200

ccaggcaggg gggattgaca gttcgggatg gaggcctagg gctagactag aaagtggttc 1260

20 cttctttcc tctgtccag ggcaggaag caagggtggt ctgtcagagt gggaagcgtt 1320

tacgcgtgtt ctttctgta ggctaaatcc tgtatcttag ttagtgagg ttgaatgtaa 1380

25 aaaattttg ttccctttt ttgagacagt aggttttgg tattggtgca gtttagccat 1440

caagtgaggt ttagaagtgg agtcttgtgt gtgttgaggt tacctcgtac gtttaattt 1500

tgggcagacg ttacagaaa gaccgtcacc tggggtttct gaaaaccacc taatagtact 1560

30 cagggtttt tctgtgaac tcacaggaag gtgtttcat taaaaattt ttccataagg 1620

ctcagaggac cttagcgggt taatgtcccc aatgacagca aggtgggggt gttggtctgg 1680

35 aattgcccc ggtgagactt tttagtatg aagctctca ttcaacctat tggttgaatt 1740

tctgaacatc tagaaacaaa atagtgggtg ttagtctca agactgggtga gcttgattg 1800

cctcagttcc tgccgctctt aaaggcgctc taacctcccc cctccccct cactccaggg 1860

40 agcgacatcc ccagttcaag tccaccggg tgggtgctag gccctgggac tcctttgagg 1920

taacttcta gggggctgtt tgcggttga ggtctgtgg gaacacggat actctttaag 1980

45 ggggtggggg tgttacatag aaacagttgt cccctctgca acttgttca cctgccttg 2040

atcttgggt cgggattctc cagcatgcac taaaaatcca ggaggagcct ggttcttct 2100

gccagttccc ccgagtgct tgctgtaga acttgtgag acaggtgtgg ccgtggacct 2160

50 acgggaggtt tctggattgt tacataactg taatggacat ggtgtctgcc gggagacgga 2220

tcctagcctc tgacagagtt ccaactgggt acttagcat cagcagcatg atctgccct 2280

55 cggtgagagt tgtgtccct gatgtgtct ctctggtgt ctgtaaagct ggtcagcctc 2340

tgtgtgtct tctgtggct tttgttagta tgtgtgctc tgtgggctag gttgtcttt 2400

agagtctagc atgggtgcag ttggcatggg tggcatgtat ttctattgat ccacaagca 2460

60

tggtccttc tttaaatacc ctcccttct ggtacagatg aacattgcc cctgggtatt 2520
 catacttggc tctgtcacc ctactccaa gtctgtagtt ctgattagc cgctgtcccc 2580
 5 caagtctggg tctctctcc taigtcaagc acattgtaac cactctctgg aggaggatgc 2640
 tcaggcagtc caagactggg gtctctgtg cactgtggcc tagcctgtgt cctgggtcag 2700
 cagggtcagt gggatgaggt tctaccagcc cccaacttc acgagagcct ccattacttc 2760
 10 cccacccac ccaagagaga tgaaggcctg actcggtggt gcttgggctc tgccactctt 2820
 ctgcctgag ccctgcctca gagccccact tgctcacttt agggttcaaa acccagctag 2880
 15 agtttagcgt tggatgctgc ctggtgactc ttcttttct gtctagggtg catgtgttga 2940
 atggtgactc ctggaggagg agcttgctaa ctggcttggc atgtgtcgt gagagagtgc 3000
 ctctgagag ggtacctgt ctgttctta ctgtgactga cctctcagg ggtgggaag 3060
 20 gaattagtga acgggcacca gtagagtga gccctatatg ttaacagtaa aggtggctcc 3120
 aactattgct ggttgcttc acgtgagctg atcttgatg gcaaaaaaag gacctgtctg 3180
 25 aagctagtct tgtgtgtgt ggggccagca ccaagcctgg cttagcaaga gacacaagta 3240
 aggttaagt tggcttgag cgtggcccag ttaacagtga gggggcctgt tatgttagtg 3300
 agaggctgt gagcttgct tctgtctg gggacgtgcc ttgggggac tccgagacc 3360
 30 tccagaaagg gtgagtgtt ttctggtgg gtgagagtct ggtctctgc ccagggtggac 3420
 acggggcact tgcaccttc agctctctg gtggagtgt cccttgaaa ctgctagact 3480
 35 gcttcgatc ccgggtagga tgaagaaagc ggacagggt tagtgaatg agctgggga 3540
 ggagagaagg tgagccctgc tatgggagct cccctgagcc cagctctgaa accttcttg 3600
 ggacatggca ggcataatgt cagatgtcc tctcatgag ttcttgctt aggatggagg 3660
 40 caggcatggg caggctctt ggttctccc tccccctt aactaactca ctgtgccttc 3720
 tgagtctta actctgacc acagtgtat tcttagtcc tgggcagtct cagtggctt 3780
 45 agaagctgt ttgggttaa agtaaagagc attcccctg aagtaggat tggagtgtg 3840
 tctgacctc cctggtgtc tgcaggagt cagatggaca ggggaggccc cagccctgc 3900
 atacacctgc agcccatga ctgagtga ctctgaagg tgttctcc cagggtgccc 3960
 50 tacagtggg agcttctg caactctt caccatagt agtcttgaa tgtgtctgt 4020
 gccctggcg acaggagtcc cgtgtccgt ctgaagccg agaagcctc agtgcagca 4080
 55 gttacagct ggctgtact gatggtgctc tcagggtgt ggggtgatt cctccagct 4140
 ccatgactgc tcttttct gtctctctg gagggagtca gagctcgtg gagcagccag 4200
 gttccctct ctgcagcaca gctctggct gttctgacag aagcagatg ccttctca 4260
 60

gaaggctcca ttggaaggc acaggtgagg gccagtggtg ttgtgctgtg gaacacaagt 4320
 gtagtcactg ctatctccct ccctgtcttc cagttagcat caggggatgc acgggaggga 4380
 5 agaggggaatc aggaagctg taaaccccg cgtgcaggt gacagtggca taagagggtt 4440
 cttcacaga gatgctcaag gttgaagagg gagatgagaa cagtatacta cacagagctt 4500
 gttgtcatat ggacagtgtt acctctgtg caacctctc caactaaaca gcaccactct 4560
 10 cttgtcatgg ccagtctcca tacagaactg gaaaggctag tgagtgtgtg tcccgggcag 4620
 ctgaggggag tcccggagaa ctgtgcacc acggcttgct caggatggag agctgatgct 4680
 15 ggggaaggct gccaggagg acaaggccag tcttcttta gactagaata ttaagcaggc 4740
 tggcgagctc ctttgaaaa gaggcctag ggtggggag gccttgggtt tggttctaa 4800
 caccaaggag aaaagcaata gaaacaaaga aacaaacaac cataaaaaata aaaatggagt 4860
 20 ccctgagtaa tttgaagaa aaaccatcta atgtcatgc tgtgtaagt aaggagggcg 4920
 ggcatccggg tgcctggcg tctgggtgc ctggcgtcct gtggctggga tatttggatg 4980
 25 aagaagcagg gctgctccc cctagaagc aacacacctg tggctaaaa gtaatttta 5040
 agtaaaaaaa ttttttga ttttttca tactgttatt tacatattg attcttgtgt 5100
 atgtgcttat gtgagttat gtgcatcaca ttacaaatg tctgcggtcg ccagaagagg 5160
 30 gcattggatt cctctggacg tgtaatgaca ggcagctgtg ggcagccaga tgtgggtgct 5220
 gggaacaatc tggattctct gcacgtgctc ccaactgctg gacagcccat ctgctcttt 5280
 35 aagtagacat taaaaggaa aaaaagaaaa tatgacttta agacttgtgc tcaaagtct 5340
 tggttattt tgatgacaga tgtgagctt tgggcatcac ctgaaagat tcataccaa 5400
 gtatccttg ggagcaggga taccagttag tgcacatgg acagaaagga tgctgtgctt 5460
 40 tggtaagggtg gtatacctaa gaaagtaaac ccggtgctc acattcagag acatggttt 5520
 gatgatgcag acagaactca agctgcaggg gtgcccggcc ttccaggaa ccatctctag 5580
 45 tgctgtctat ggctggtatt gctgtgatga ggctaggcca gaggtctgct ccagcctgtc 5640
 agggttgctt taacctaaa taaagtggga tggatgcta acccataag gctgccagg 5700
 agagtgtggc ttacagcaaa gtgaagtgg tgatgccctc tgatgccctc tgagtggggc 5760
 50 agccatgtcg tcttccatt tggcatgtc acggactcag acagattga actottgata 5820
 cgtctccatt gttactgtt tctgtgtca ggtagcaaag tccagtgcac taggcttgg 5880
 55 ccggttatct catcagtcac atcctccgg tcaactgagg atggcttggg tgagtctct 5940
 attcagcagg gcagagggt gagtgcagc tgctgtgtt cacatctgtc tccagagccg 6000
 gctcataagc acattcctgt agtttcagca cttggggaga ctctcagag ggctcacatg 6060
 60

attgcatagg ccaattcgga tggctgtct tcaggccatg caatgcagtg tggctatag 6120
actattccat cagaaccaca agtttgggca tgggtgtctg tctgccacac actggcattg 6180
5 tttagtagga agacagcatt gatgtgggaa gaggaggcca tgggtgtctt gtccaacact 6240
ctgtctctct gcttggacat cagcttatca caagtgactc ttttatattg ccagtcccg 6300
cttctggctt gattgtcacc cctgaagctg ggctaattga tgacaagaac agtgtgcact 6360
10 tttctctgcc tctcacagat gaaccattct ttagtgtgcc atttaacaaa gtctatacaa 6420
gagccacgtg attgcacaaa aactgtttca gccatgaggg cacctgcatt catcagattg 6480
15 tcaccgtggc ccatttaagt tgccacttga taatgacaaa acagcccatg gttgtctgt 6540
gtaagatgtg gccacaccg gatctgcag ctccgttgat ggggatgggt gttgccccat 6600
ggcctcagct gcagaacatg tgctctccc tggaggagca aaaagacccc ccacaattct 6660
20 tgcttctct ctctctgagc tcccatctga atctttagt tctacggagt tagcttttac 6720
tgtccctgc ctactacac tccagaacc aaagacgtgc atactaagaa agatgcaaaa 6780
25 gacaaatagg tttgtatgc aaaagtaaac ttagttttt tgtcttaggc atttaacat 6840
agattgtgag cttgcagtg atttttgtt gttgtgttg ttgtgttt gtacatgcaa 6900
aacagtatgt tagttctct ctgagtgtg ctacagcccc tagtgcagga tgaaaacatt 6960
30 aacatacaca caggatgaaa aacatgtaga gaagtctcat gccacatctg aaaggattc 7020
ctatttctg gcatccttt cttttaaat actggataac aacaaaaaag tcagagaacc 7080
35 tctgattgga ccacctgcc agagtctctg tcatctgtg tgctgttg cctcccgcat 7140
gagctggctg ggctgtggca agacttctg acaggcttat ctttcccag atgacaggcc 7200
caactagatg ggaatgtccg gacatcttg agtcagtggc ttgtgacact cattgcctt 7260
40 ttgaaaaatt tttatttta ttatttaca ttccaaatg tatcccttc ctgttagctc 7320
cagattctt tgccccatcc cctctccct ttgcctctga gcaggtgctc tccccaaac 7380
45 ctacactct accccccccc ccagcatcc ccttccctg aggcataag tctttacaga 7440
atttaggcac atcctctccc actgaggcca gacagggcag tctctgcta catatgtgct 7500
gggggccaca gagaagccca tgttgcctt ttggttgga gcttagtctc tgggagctat 7560
50 gtggagtctg ggtagttga tactgttgg ctctctatg ggtgtctgt ttgcacaact 7620
ctagctttc ctggtgttg tttctgaga tacagcagtg ggcattgatt ggacacagag 7680
55 tcaaattagt cctttttt cttttttt aaacctcatt ttttttca tattgggaag 7740
catgcactg gttggagtt gacttgtgc aactttatg ttacttgaa atagttaac 7800
ttgtaagt actgaaataa attgaaactc aacttcatta gccagccac atactgggg 7860
60

gtctggttct ggctggtttt acctgtgctc taactccac acctcagttt cccacactga 7920
gaagtagggc ctgtgacata actcagtcag ttctgagct ggtcagcatg tgtgagaaag 7980
5 gctactcctt ctccctttcc tctctcagg aaatggaaac caaaaatgag ctcttggtg 8040
ccaacaggaa agccttcctc ttcttcctt tctaaatga cgaagctaca gactcaaagc 8100
tccacatctt agagagggga gagggactca gactcagctg ggagttctgg aatccccctg 8160
10 ccccctagtc ctgtatttt aaatgcagac gacactttag ccattgtca cagcgtgtgt 8220
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtac accgtgtgcc tgctgtgctg 8280
15 cagctggagt taggttgggt tcagttctta gcctctgctc cgaggggagg ttgagtggc 8340
cgtggatgac gatgaccctt actctgagtt ctttgccact tctacacag agttagtggg 8400
tttagaggga agagagcagt gtgctgggga gccacgacag tgcagggtgg cacagtctg 8460
20 tgcagaggag gagatgcagt gtctgtctg agtagtgcc acacttcag tgctctagct 8520
agcacttga ggggtggccag tgcaggtgaa aagctaagtt gaactttaat gtgttgactt 8580
25 gttttgtggc attgggaatc aagctgagct cttgagcat gccaggcgga ccgtctacca 8640
gtgaggacct tcccgagctc ttacttaatt ttagttaaaa tttaatggc cctgtgttg 8700
aacagtgtg actttgtga actttatgt ttactgaaa tagtttaact tgtaagtta 8760
30 ctgaaataaa ttgaaactca actgcagtaa aaagagtgtt gcttagtaag ttgctatgga 8820
gaaagctcta gagtcatgt ttctgagttt ccaatgcaag tctttatga aaggctgata 8880
35 tctttgtgcc ggaggcagca gggaaacgggg cagtgcagcc cagagcattc tgaggagggg 8940
agcatttctg gtcagcatgc aggagcgagc gagtaggcag gcaggctgct ggtggtgtgg 9000
cgaatgggtt gccttcaggt ctctgcaggt gtcacagctt cccgccacat ctctagcag 9060
40 ctctgtgctc aggattctg gaggctagt agccctgctc cactgtactc ttgacgtcc 9120
tggttcaaag ccacacagag gcaatattc ttgtgttta caggcacaaa ccagctctag 9180
45 attagctaaa atagtctgac caagaggtct gcacttgtc atattgctgt tgctgagga 9240
aatagctacc acagactgag gatttagcac agcactaggc agagccaaag gtaagttcat 9300
gcggagcctt tctaatgag aacaggcaaa tacagagcct gcctgtgctg tgcttctct 9360
50 gtgcagccgc gtctgcaga ggggcgaggg gagcccttg ggtggatct ggcttctg 9420
gctgtttaga ggtgaattt tgggagaggt gaagaagctg tgagttctga catgtcctg 9480
55 aagggccagg ctccctgca gtccaaaac agctcgttg aacgagatga gagcaattt 9540
caggagatgt tctgatttg tccaagagtc acctaggaag tgatagaact aggtcagat 9600
gcaggctct tgctggcaa gtccatgcac ttgaccagt cttccagag agtgagaggg 9660
60

aacacgagtt gagagtcaga agcatgactt ggtgaaatgg cagagacaag ttgaagcata 9720
 agaaagagta ctttggcac aggcattctt tctcaattga agtaacattt tagaaagtga 9780
 5 agagcagcta tgatatgga tccaaaagta aagagagcac ttggcatgat aaagaaacaa 9840
 aggaattcgg aatataacta ctagttatct tgtgaatgag tcatgagaca ctagtgtggg 9900
 catggaagga aggtcactgt gttggcatga cactctgaac tacaggggtgg gctactgaac 9960
 10 agtttgaagc ttgtgggggg ctgctgggg ctggaagaaa gctcactgtg catgagactt 10020
 tccttagcag tgagctctgc ctcttcccc ttttccac ctggctgtag cgggctgtac 10080
 15 tagctagcta gagccttact ggctccactg acccacacct gggccaggcc tctcttttt 10140
 atccctttat acagtgtttc cggctgccct ccaggatgct ccaggaggta tggcactgag 10200
 agaaacagtc caccacaca ccacaacaca gcacaggggt gtcagtggag ctcaggcctc 10260
 20 gtgattccct agctcactca ttacctagga actaggtaga gggacttggc aaagagggtga 10320
 ggttggtagg agcaatgctt gtgaattcca ggctctgact cctctggaga gaggccagat 10380
 25 gctgccagaa ttcttgctt ctgaggacag gtctttgaac atcccagagg aatgtgagtg 10440
 acacttctca ctaatctagc agcagcagga caggagctc tgcctactt gagaggggct 10500
 ctctccctt ctgaagaca gtttataggt gactctcag agcattgatg cctatcggtt 10560
 30 attcactgtt tcttacataa gggtaacccc tgctgatgta aacttaaggc tgttctgtct 10620
 cagcctccca gctccaaga ttacaaacgt gagccatcat ttctggcacc aattctaaaa 10680
 35 tactgatgaa tcggtaaaac tggctcatat tttaaaagt ggaagcttta aagtatctca 10740
 gtcctatcac ccagaaatcg ccaggataat tagatgacca cagctgcaga tggattctc 10800
 caagatcctg gagatagtag ttggagccac caacagaaaa actcactaga atcatcttca 10860
 40 tgaaaactct agtaaattat ttatttggct tcagtaagaa acgtgcagtt tcaaatagaa 10920
 acccgggctc ctgagagcga gtgctgtggc tgagaatgta aactgacaaa gcccgagtgc 10980
 45 agaaggctgt gctaacaagg caccaaccgg ttgctctca gtttatgggc tgagaagtc 11040
 gcccttctgc atcttccctc ctgactgaac atgaggcgtt gctgtgagtt tgctatttg 11100
 ttgtgtggtt tcttacta gtattgttg attgagccct tactgagcca gtgtcgcagg 11160
 50 cgggtgtttc aggaggttca ttgctggccg tgctgtcct ctgtgctgtc ctgtgtctc 11220
 agtagctctg cagggccagc cctgcatccc tgggctctgg gttgctctgc tctgaccctg 11280
 55 tgtgtgtagt tttgcctga gatgtgggtt ggttctcat actgcatagt ggctgtgcc 11340
 agtgtcttt tatgaaggga ctggatagat gcatttttg tagagtggat aagggtctca 11400
 ctccctgaag cctgtgtgg cctgtaggg ttgctggct ttcttccc atggcagaac 11460
 60

agtgccacca ccacctgtcc tccgagacag gacctgtct cctctggtct gaagattgat 11520
 actaattgct gacctgtcta gacatctctg tctaagctgg cctctttgtg aggcagactt 11580
 5 tctggacct cagatgcttg tgcactgcag gctgaagttg gcctgcagtc tagggggagg 11640
 ctctgtcagg tcctgtctcc tgtgttctg gctttgcctt cctgggggtga caagtgtctg 11700
 aatgtctgtc catctttgga tgctgcttc cttggctctg tcttgacac ccagcagctt 11760
 10 ctctctgact cctgactttt ctcaacatta gggacacgct ctgattttt ttctgtggaa 11820
 ctggcagtgga ggtagctttc tcttctgggt tctgtttt tctgatacac tgtgtccctt 11880
 15 atgcatccc tcttactcta cctgtgcaca gcatattcc cccctgctca ttttaatact 11940
 caataagtct taatactgac ttgtgtgga tattttccta tggaagcagc cgccaccccc 12000
 aatccatctg cagatctgaa agtctgcctg ttccatggga tgactattct ctggccttct 12060
 20 ggtaccagat tggggcagc agagattcag gctgagctag ggcattacct tgtggggacc 12120
 tggactctgc ttgagttgt ttcagcttc cagggtcagt gctcttggt taccctggg 12180
 25 ctctctagaa ggccttctgg cctctgttt acagtcagcc cctggggaca ggagtggccc 12240
 tgggtccag tgcctagtc tgctgttag ggtgctgcc ttctctccag ggtttcttg 12300
 cctgggggcc tgctgttca atccagctgc tgctgctgt tctttctca gccttagcac 12360
 30 cagctcctg gaaggcagtc cctgacaact gtctgtgcc acatgaaacc agtttgatt 12420
 tcttactgt ttattcattt cccctagccc cagggaggac ccttctagt tgagcaaggg 12480
 35 cctcagttc tctgtctgg ctactggtc tgcagaacga gccacacagg agtaaactac 12540
 tggagatgc aggtcacttc tgcttctct actggtgtac tgagagaaac cttgcacct 12600
 gttgggttat ttctctccc tctgtctaa ttctgcctt ttcttctat attttggtg 12660
 40 aatttccact gtaggggtct ccttttctc ataaggctct tttgtcctc ttgagtggg 12720
 gcagaaacta ctgccctgt cccagttcc gtatgtggg ctgtgtcag agtggtgac 12780
 45 agtggtacca ggactctact cagtggccag tgcacacag gagaggccca agcacctgtc 12840
 acatgcaggt gcagccgtga tgcttcttc cagtctgaat gcagcagcag agctctctgc 12900
 atagtccctg ggcttgtgc tctaaggagg ctgagtggct ggtctgctga gaggaggga 12960
 50 gtggctgttc agggactaag tcttgagaa tcacacccc tccatgtgga agggtttct 13020
 aagcaaggag gtatttctga gcaagatggg tgtctgtgc tgagttgtt gctcatggca 13080
 55 tgaaggggat ctgggatgtg tccctatat ccagtcaaa gtggctcagt cctgtctct 13140
 gctgcattc agtatgtca gtgcctaagt actggcactg ctctatctg tccagcgtt 13200
 accagacttc cctctataga gaccaagggg ctgtagtagg tagccatgtc agaggcattg 13260
 60

ctagcactgc ggcaggaagt gcgtactcta gttacgctt tgtcatggc ctacctgctg 13320
 ttgagaagtg atgctcttgc ttgcctgaa agtggcttct cggcgccctt ggggcttgct 13380
 5 ctgcctgggg catagtcttg agtctggag catgcacata gagcctctta gaacccctcc 13440
 ctggttaggc tctggaaggc tcttagacat ctatctgttc agagtccaga ttggtaatgt 13500
 tgatcagaaa gttgaggagc cctccctttt tttttttt ttttggttt ttcgagacag 13560
 10 ggtttctctg tatggccctg gctgtcctgg aactcactct gtagaccagg ctggcctcga 13620
 attcagaaat cgcctgcctc tgcctcccaa gtgctgggat taaaggcatg cgccaccacg 13680
 15 ctgggctcga gccctccctc tcttatcttg tgtattaacc tgttgaatt agcttttact 13740
 gtaaactga ccagactggg cagtgggctt gctgtggag acttggttc ttgtaatta 13800
 tgtgagaggg accccactct gtacaagaca aacactgtta tctgggcagg tggctcctggg 13860
 20 ctatagaga agtctaccta agcgtgagcc tcagtgaacc agcaagcacc attcccctgc 13920
 ttcaggctcg ctgagttctt gctgttggat gtccttcaat gatagactgc aacctggaga 13980
 25 ggtgcaggcc acatagtgat gggctgcgac ctagaagtat agccacataa acccctttct 14040
 cccaggtcg cttttgatga gggttttatc acagcaacac cattttaacc ctacgctctc 14100
 ctgactgccc agggagtagc tctgcacag agatcttctt tctctctca gctttctag 14160
 30 gccagcttg tcctatgagg tagagcagtc atgtgcaccc cactccacct tcttcagag 14220
 ccgtgctctc tataccattt agagccctgt gtagaagata ggtaccagaa agattcttgt 14280
 35 agctattcag aacatctagt gggagtcccc taaacacca taggctccgt tccagcctac 14340
 agcctccac ttatttgag actgcagggt ttcttggtt tttgtttt tttgtttt 14400
 tgtttttt taaaaagcac gttgatagt ctgaggcaag gttttctaat ttgtcagat 14460
 40 actagtacc ttgtacata attaaataaa agtgatttat aattagtca ttaacctgc 14520
 catttaatga tgccttaaag aagattaccc gccctcagag ttgtggaagc agtcactta 14580
 45 ttctctata ggtactgtg ctgccttgc tcagcagctc attcctctg atgaataaag 14640
 aggccctac agctcagcac agtgggtcag ttgtacttgt gtcaaagaaa gctgcaagac 14700
 cctctgtcc tggctgctct gtgtatgcta ctgggtccta ctaacctgct gctgttagct 14760
 50 ttaactgtta gcttggcatg tgtgtgtgtg tggggggggg ggagaattgt tttatttct 14820
 ggcaaaaatg gttcctgaag tgaaggggtt tggctcaga aacttactga ttttaaagtt 14880
 55 tttgagact ggggttagtg ggccacacct ttaacgctag cactagggag gcaaaggcag 14940
 gtgcacttat gtgagtcaa gtccagcctg gccagcatag caagtctcag gtcagcacag 15000
 ctatggagta agatcatgtc tgaaagcagc aacagtaacc actgaagaag ttggtagagg 15060
 60

ggaaagaata acttaacagc tgaggaactg aggaggtttc agagtttga tcaacagtct 15120
 ggaaagggaa atcagtgcct gaagtcaatg caggtoctag catcactttc cagtagaagt 15180
 5 gggaactgat gggatgaatg ggcagctctg cgggtaaagg gggtaggggt aacagttaca 15240
 gagccctagg tctgtgggca gcagagaagc cacgtgctag cagctcacag ttggtgaatt 15300
 acatgctgtg gcaacaccca gggagggcca ctggttcttc ctgtgcgtgc gtctcactt 15360
 10 gtgcgcgtcc tccctctccc cctctcccc ctttttagtt tatgtatatg agtgttttgc 15420
 ctgcttgtgt ctgtgcacca gctgagatcc tgggtctctg gggaggttgg aaaaatatgt 15480
 15 tgggtctcct ggaattggag tacaatgggt taggagcctc catgtgggtg ctaggagcag 15540
 aacctgggtc ctctgaactc ctgaacatg tctctagcac cagacctctt tttctttgga 15600
 taaagggtcg tcatgaagcc taatgtcaca ttgggtgttt tctctgctg ttgtgtgtg 15660
 20 gttctgtgc ctccgtcatg ctgtctcag gccaaaggctc tgtttctgct ctgtttctgc 15720
 tctgtttcct tgtgctgatg cagtgcagtt gctggctgag gttgaaaaca gcacctcca 15780
 25 acagtttaca gcttgtgctt gtttcgagt gggatcccaa gcctgaaggt ctgcgatctt 15840
 gggagtagag aaggagccag cttgcccag gtaggaactg gaaggaatag gaaccaggaa 15900
 cctaaggctg gggctgcact agccagcttg gatttgcttg gattacctgg gacagcactt 15960
 30 cggaagtga aaccattctc gcaggatgac catctcttc ctggttagct agatttgga 16020
 tggagagagt tggttggct taatagctgg gatcctttat tcttaagact agcccagaga 16080
 35 tccaagctcc atgtccctga ctggggcatt aaagacagaa actgatggaa tatacaaaaa 16140
 ataggagaaa atctgtcgtt tttcctctg gtgttctgag atggtctctt gtgtccagg 16200
 ctggcaccaa ctccccattc tcatgcctcc acctoccaaag tgctgggtta tagacatgga 16260
 40 ctgccacact cctctgcag ttggagactt ataggcccca gggatgaaa gagtagctct 16320
 gacacagtga gcatgcaggc ctctagcacc ctcttgctt gcttcttca tctgcccta 16380
 45 ttggaggctc caggatctag gaaagtatag gagtagggct cctccaggc ttccaggcca 16440
 cctgaagcaa gaggtttctc agcattgtcc ctacctggc aggtacctta cctgcacagg 16500
 tgtggctttt agtgctaaca gcaggcctag tggacagcag cagagtaatt ttgactccc 16560
 50 acaggctttt gcgtgtgccc agacaggagg tgggtctctg ctacctctc ccatggctgc 16620
 taacagctat tgtcaatcat caagctgcct gtctttgctg actacagttt ggtggtgacc 16680
 55 ctgcttttg gggagggcca ataggaggct tggcttttt tctaaccccc tcatcctaaa 16740
 ggcttaaagg caattcctgt gcagtgtcct gttctgagaa cacaagcac attcttctc 16800
 gattttccc cccagatcag ttgtaatat ttatatccc ttgtaatga cttcagaacg 16860
 60

atgcgtgcct tgctgatagg accacagcac agcactggat ttaggacacc tgtgttgac 16920
 tgcgcaccac ttctactct gggcacttac aggccatggc ctactcctg gaggaatgcc 16980
 5 agccacttc ttctggccc caagtgagt atcagtatga ttgcacactg tgctttactg 17040
 atggcagggg ttgtctgtg gatcagagga cctttccag cttttctc tggagtatca 17100
 gggaaggccc taagggtaaa gtgcacctga gtgaggaagc ccagcatgag acccgaggag 17160
 10 cgggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 17220
 agactgtctc atgctgttg tatttcagat agagcttga agcttgcca tatgtactgc 17280
 15 ttgcaagtg aagacctga gtcattttt ggctattga cctctctgc tacaggatgt 17340
 ttgagtgtgg ctagttag ctatgcatga gatttttga agctagcctc agtgttctgt 17400
 tgtgaccggg ccagttatt aattttctt ttgtcttg aaacctgtg ctctgaggct 17460
 20 ttaaactctg ctgttctcat ctgagctcc tccctctgg acctagtga cagccagcag 17520
 gacctcctgt ggattgtat gtcttctc tctcaggctg tgtgtacct atcatgaggt 17580
 25 atgcagttag ctgcctgtgt gactcaggat gtcttgcta gggctgaac cttggctgg 17640
 gtactgtgct gcactgcagt tcattgaaaa atgtctgtc tgagtgtagc ttccgactg 17700
 gcattgttt gaatgcatct taaagggtta gtataaata cattaatgt tggactgac 17760
 30 aagaattcat ctgtggaact ataccatcct gtgagattt atttcattat atatgtcac 17820
 agaaaagaaa caggagggtt aggggtggct ggaaagacc tcagcaatta agagcactgc 17880
 35 gtgtgcttc agaggactg ggggtggc ccagtactca cgtgggagg acctctctac 17940
 tgtgcataac tggttcaag gcatctgata cctcttatg gcctctgagg gcactctgtg 18000
 tgcaaatggt atgcagacat acgtgcaggc aaaactcca tacactaca gtagatacta 18060
 40 ataaataagc tggactaaa ttctattt atgtgtatga atatttgga tatatcagt 18120
 taatgtgtgt gctatgcct cagaatccag aagaggcat tagatcctt agaactagtc 18180
 45 ttacaaaggc tttagacca cattatggct gctgggaatt gaacctgggt cctctggaag 18240
 accccagagg agcaagtact tctaataaca gagacatcac tccagtcca gaagctgggt 18300
 tctgagtggc tccaatataa ttgaactat agcaaaagg agaattctgt ttaattgaa 18360
 50 ctctcctct tcttctctt ctctctctt ttctctctt tcttctctt ctctctctt 18420
 ttctctctt tctctctc ctctctctt tctctctt cctctctc ctctctctt 18480
 55 tctctctt ctctctctt ctctctctt ttctctctt ttctctctt ttctctctt 18540
 ctttttgg tttttgaga cagggttct ctgtatagcc ctggctgtcc tggaaactac 18600
 tttagagacc aggcaggcct caaactcaga aatccgctg cctctgcctt ccaagtgtg 18660
 60

ggattaaagg catgcgccac cagcccccagc ttctttttc tctttttcc acagacttca 18720
 tgaggagata atcgactttt ataacttcat gtccccttgt cctgaagaag cagccatgag 18780
 5 aagggagggtg gtgaaacgga tcgaaactgt ggtgaaagac ctctggccca cagctgatgt 18840
 gagtatcttg ttcacgtacc agtccatgag gttgtgtcag ctttatccac atgtgccac 18900
 gcttctatt cccacagtag agcagctccc caggcctagt cccgggagca tcgcctggga 18960
 10 gggaacggct tagacgagca ctctcccctc tactgcgtct agccctggtg tagtccagcc 19020
 tctggttagc ctgtgaaacc cataaatagg aatatttata ttctatggt ccttcattcc 19080
 15 cctcctcttt cattcttgtt taaaaattgc gtaagggtta gaaatctccc tctgctcca 19140
 cccacacttg cagtcactgc agttcacagc atggaacatg ttgctgcat tagaaattgc 19200
 aagtggcagc agagcatggt ggcacatgcc ttcatccca gccctcaggc agcaaaggct 19260
 20 ggaagttga ggctcaagtg ggctacgtag ggaaactctg tcttaaaaca taacagaata 19320
 caagtgtcc tgggttagca ctacatgaa tgagtgtgtg tctgtggaaa tgaggtactt 19380
 25 gcctatttgt agtcttgggt gcaggcagcc tgtggtatgt cagctgacca gggagctaac 19440
 cgctggcct ggattttgat gtaaataaat gtacaaagag tttctagtt tgttgacca 19500
 ttcatctgc ttctcccct aatgtccaag ctggttttgt ttgtcctcgt gttttcaag 19560
 30 gcatggtggg ggtctgctgg ctgaactct gggactctc ttccagggtc agatatttgg 19620
 cagcttagt acaggcctct atctccaac aaggtagtg tcaaggctga cggcacactt 19680
 35 ggggtgtggc ttatggagtg gcagtgtctt tgcttctaag gcttgaatag ccagctaagg 19740
 ggaaggattg tggaacacag gggaaatagg cagaaagtg cattattag ttagtatta 19800
 aggcaggaga ttgcttgctt ggcattttc ttctgcatt taatttctt cttttttt 19860
 40 gggggggggg atatttggat aatagtttat tgggtaaaag aatatattc cacaagatt 19920
 ttttgattt gttacagag ctacccatat ttatagaat acctgaagaa gctggaaagc 19980
 45 tgttcagatt tcatgtgcta aaaaaagaat attcttaatt aaattgtaag aaaaacacta 20040
 aaatacacag gacaaataag cctcaagaga aaatatggct gaacaaaaat aatcagcaac 20100
 tacatcactt tataacacag gaattataat gaaatgaagt tctctctgga cgactccagc 20160
 50 tatacatgaa atgaaaagta tttcaacat acatccaatt tcaaagtac aacataatga 20220
 aacatttaaa acttcagtg attttgatta gttcttaaag cccctcccc caaacattt 20280
 55 ggcaccaaac aaactttgc tacaaatggg gattttttc ctttgagatt tctgcatga 20340
 ccagtgtga taaaataagg aaaggggaaa ggctgattga caagaacagc tacataaact 20400
 attagaagac cattccta atcgagaaatga attggtacta accactgtgt gcatacactt 20460
 60

agatcaatgc ctgtcagagc cttacaacaa cgaatggcag tcttaatcaa cacagaggga 20520
 tctttttctg gggttggtcc atccagcgaa ggagaccagt ggctccaat ggccatggct 20580
 5 tcatccttgc ctttcattcc cactagaaac taaitcaaac caaagaatca ttatatata 20640
 tataacacag cccatcaaata tataatagat acttagaaaa ttaggaaggt acaaaccctc 20700
 ccaatactac ttctactacc tctgatatct gtcagtcaag gacgagtca gttcagcatt 20760
 10 taattttcta agcacagaaa tgttggtgt cagacagaaa atggatggga actgccttg 20820
 tctctgctg ccatagaaca ggaccccggt ttggctgaac tgtaaactgt agaagcttcg 20880
 15 ttgctctca gttctgggga ccgagaagtc ttaagattca gaggcttctc tgggtctaac 20940
 tcaccccgta gcagaggtct tgatccattt agaaaacatt gcccagagc ctactcacct 21000
 caggaaggag aaaggcctga cctgttggtt gggggggcca catttcagtg ggagtcttg 21060
 20 ggggtttgat agtgaataga aaatgttagc gaacctcaa gcacactct gtagaacag 21120
 tattttatga agctcttat gtagaagtgt cagattaca tcctaaaatt gtctctggg 21180
 25 ttcatattgt catatatata atgtataggt ggttttgtt gtacatgctg gtagcattt 21240
 ggaactagcc tgctagtata gcattggct gtgatgacg gacttaggaa ctgacatgg 21300
 caaaggctct ggaagccaag tagattaaaa gtctcaggg atctccagac ctgaagcaa 21360
 30 gagccagtga ctagagaata gactgctgaa aacagtttat cctgtcacct gttggtcct 21420
 gggactctga ggccctttc actctggctt tatatactta gatgactcaa gagctgcatt 21480
 35 cagggtcat ggcttaggta ctaggggac ctgttgata agaggcaaca tgctgtggtg 21540
 ctggccttc catgggaggc cacctggtga ggttggtgt gactgacaca gttctcttc 21600
 tgtccagtga catagacctg gttgtcttg gaaagtggga acgccctcca ttacagttgt 21660
 40 tggaacaagc cctccggaag cacaacgtgg ctgagccgtg ctccatcaaa gttcttgaca 21720
 aagctacagt gagtattggg ggacagatac cttcacctga agtccccaca tggggtcagt 21780
 45 gtcctctggt ttcttacag tggttactgg ttatatattg attgtcctct tgggtataa 21840
 ccataccagt gaccatcttc atgattacc agctgagaac ctgttggtg ataagtggat 21900
 ttgtctcat tgtgagatct tagatttca ctctggcct taaaagactt gtgtctgtct 21960
 50 gtgtctgtag agtaaagcaa ggcagaggat cactacggag gaactagcac tccacctgct 22020
 gttgtcctgg ttgcagctt agagatctgt tggcagtggt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 22080
 55 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtaag accgcacact aacttacgt gaaggaggaa 22140
 aacctggagt tcccttgtt gctcagccct gtgtctctt aggaaaggca ctgtctcagg 22200
 ggaaactgaa agataagatt gcttctaaga agtctctggg acgattcatt gaaatgggtt 22260
 60

atgtagaca gcttatgac tcagctctg gccctggtat gcaccagaca ccagctctgc 22320
 tgccatggac tgggtgttca gtttgagtt ggtgtgttac ctgctctga ggggttttgg 22380
 5 ggaaagtgtg agttcaatc cagtggctgc aagcttgtt ggtactttg cctgggggtg 22440
 gtgagtgtt agatggaagc atgcccactg tggattggat cttcacaag tgtctagact 22500
 gtccctccc agtgggtgc cctccaggcc tggtacat actgcctttt atttattca 22560
 10 ccggaactct gcttagcat gaacctggg taagatgcag aaggccatgt tgtactcagt 22620
 cagtctcca actcaccggc aggcacatga ggaaacaccc acaatgaata gcaagggaaa 22680
 15 ggcttgagc tctttaaac acagtgggca gaggtagac cttgctatga ccagggtct 22740
 gctgtgttc aggtctctgt tgtatccag ggaaggctct gctgtgatcc aggaaggct 22800
 ctgctgtgt ctggggctct gctgtggccc catctgtgc atggtgttc ttttgtct 22860
 20 taatttca tccaggaga aatccagctg tctaggcac tctgacct cagtcttga 22920
 cagtagtga agtagggccc ttgacaatg tggaggcaat ggggactgc tgtgtgtgt 22980
 25 ggtattcaga ttaggagag cttatgggtg gctgaggtt cctgagttt tgaactttc 23040
 aagatccaga cagagcattt gaggattgtt ggtataact gcttagtct cccagactcc 23100
 ctgtccagc atgtgaaaa atatatact caattactg aaggcatccc atcctggctg 23160
 30 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 23220
 gtgtgtgtgc gctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct 23280
 35 tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct 23340
 tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct 23400
 tctctctct tctctctct tctctctct tctctctct tctctctc ctctccctcc 23460
 40 tgctgtctct gtgatgataa ccatggatct gcatcttga gtgaagggc ttgtgtctgc 23520
 tgtgtattc tcagtgtctg gtctaacaga gcagctgtgg tctctcacc ctgggtgtg 23580
 45 tagtgtact tttaggggt catgtgcagg tcaggcctct cacctgagtc ctctcagg 23640
 ctccattcc cctctgtctg tccacttca gattggcct gtaggagatg gtagagtgg 23700
 agtctgcta ggagaagaca ggtcatggac gttgtgtga gttcatgac cactgattt 23760
 50 aactctgac agagccctc tctttaaac tgacatcct gaccaccaat tccctttgt 23820
 gaagagagaa cggtagtga ctgtctggag atgtagatgt cacagcagtt tgtcaactac 23880
 55 atctcatag gtgccatca taaagctcac agatcaggag actgaagta aagtcgacat 23940
 cagcttaac atggagactg gcgtgcgggc ggcagagtc atcaagaatt acatgaaggt 24000
 60 actgtgtct cagggtccca gtaggacaga ggtgtgagac ctgttactc attttctca 24060

tgaatgttaa aaaccttagg atgggtcatg ggtagcaata cagacagtgc aattccagg 24120
 ttctgtcatg gggctgttg gggcactcag gaagtgtga gttgcttct gattggctt 24180
 5 gagtgactgc ttctttaga gcactctggg gaaatgtct gtgtagtgc acagcctcgc 24240
 tcctgtccc ggcttgtgc tacttccca acctacttc tcaactgcca gactccgtct 24300
 aggttggtt agtttagagg cctcagtgt tgtgaatgt agagtggctg gtgcctgagc 24360
 10 tgctgcttc tggagcttg agtgtggca ctacggccac acagccaagc ctgtggtctc 24420
 ttctctgt cagttccct tctgtcat tgaatgcag gagcattgc ccactccct 24480
 15 cgctctgt cctgtcttc ctagttctg ttacgggtg agccacctgc ttactagt 24540
 ctgggttct tgtgtccac tgaatgggtc atggcttgg cctgggggtg tgggggcagt 24600
 acctcagct agtgtgaatc ctaagccta aaattggagt caagagttt tggggggagg 24660
 20 gagcaggaga atgggtgagg agttcttt ctcccaggaa gctgtctag agtccctca 24720
 aaagtacatc agctacgggg ctggagagag agctcagagg tttaagagt ttttcaatt 24780
 25 caattccag caaccgcca gtagctata gctatcata atgagatcta gtgccctct 24840
 ctggcctgca ggtgtacatg caggcataat taaaacaata aaaaaaaaa taccagctga 24900
 cctgtatgcc tcttctggg ttccagaagt actcgtact gccatactg atttagtgc 24960
 30 tgaacagtt cctgtgcag agggacctga atgaggtct cacaggcggg atcagctct 25020
 acagcctcat ctaatggcc atcagcttc tgcaggtgag cggcctccgc actgtgtct 25080
 35 cctcacctc actgggtga ggaggcgccc ttctgtct ctctcaca tgcttctg 25140
 gtcagcccc gtctgtagg ttgattgt ggggttaggt ttacacctt ggtgatgcc 25200
 tgctgtgtc tcaggaagct ccaacttta ctactgag aactgtgat tgcagttg 25260
 40 gagcaggaga gcaagaattg gttattct atataatca taaaagcct ttccactgg 25320
 cgcttatctg taaattact ccaataccc tgagagtaa ggttagttac caacatggg 25380
 45 atgagatgga gacattctt ttgtgttt tgagataag tcaactagt cctggatgac 25440
 ctagaactca tgtcagccc agcctggct tggacctat gcagctctt tgaactagt 25500
 tccctggcac tgagactga catgtgagc actctgctg gcaagccctc tgtgattat 25560
 50 ggtcttaaa tcggtgtcat ctctgttg cgagtagagc actaggagct gccctgtcag 25620
 cagctggcct ccaagcaag gcgctctct cctgtctgt tggttggtg gtgatgtga 25680
 55 gccagaacct ctacatact gacctggaat tcaatttga gccaggtg gcctgaact 25740
 agtagcaagt ctctgtct aggtcctga gactgagat tatagatgt agctctaca 25800
 60 cctgctaact catatacaa atagcacctg tgttaaagt ttattgcat tctattggc 25860

tgagaaaaca ttgctgtg tgtgttagtc acctgagtgt atgtcccat gtatatcact 25920
 gagagtgtat gtagtcccc atgtatatca ctgagagtgt atgtatgtcc ccatgtatat 25980
 5 cactgagagt gtagttagt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtcccatgt 26040
 atatcactga gtagttagt ccccatgtat atcactgaga gtgtatgtat gtcccatgt 26100
 atatcactga gtagttagt atgtcccat gtatatcact gagagtgtac gtagtcccc 26160
 10 atggctgccc aagtctctt cccacgtat atcactggtt ctccttgtg agtgcttct 26220
 gaggggttgt tattccaat gacactgcta gcctgcaagt cagactgtag ctggactgt 26280
 15 ggtgagctt gatgcagacg tgtgtccct gaagcattag tcccagggtg tgacagcgga 26340
 gaggcttaca gtgtgagcc atcacagtgg gtgacattac ttttagcgac atggcctctg 26400
 ttatatctt gtagtacct gattgaggt aatgtgttg gatatctgt caggacaggt 26460
 20 gacgtacct tgagtgggt ttccaaggc ttctggtgt gctgttacta ggatcctct 26520
 ggctgtcaga ctcacagag ctatatagat gggatagccc tcttctgtg cctgtgttg 26580
 25 agaccacca cctgaggctg gacctggtgt agcattctgc ttatctact gctgctgct 26640
 gagggaagaa ggccaggccc tgtactggc tgcctgagt attgatttg gctcaaaagc 26700
 aaggacataa aggttgga agaggactgc cctgttatgt agaggaggga agaactctga 26760
 30 cattatgagg gattatctt ggaaggccac attcatgctt cagccctgtg ctaccaggac 26820
 ttggacta gggaggctg accgtacca tctagaattg tgcaaaggac aagtctctg 26880
 35 tgtgacctg gaagcgatga gccacacgt actcttgat gctgagagta actggcatgc 26940
 ccacactcat tctgtagtg gcagctcagg tctataaagt tgctggcacc tgggagtag 27000
 ttatcaggga ccgtgggcaa gcgtcacaga gaggtgttg ctgctagaa caaagtgtgc 27060
 40 aggtgaaata gcctgacagt gatgttgaa agctggaagt gagtcccag gcagagtag 27120
 ctctgtccac tcacatctg gtccaatgat tgtgatact ttcagtctca tctgtctcc 27180
 45 tctggtagc atgtcaggat gatgacattg atgtgaacca tgcagccacc atccagatga 27240
 caatgtggaa aacttaccat tgcagcatga gggtactag atgtgtgtgc ttgatgtcg 27300
 tggctgaat gtagttag atgtgtctt tcttcaagc ctccaccaa cagaggctgt 27360
 50 ccattgtctt gtgtttctc aggtgtatc gtagtgggac cctcagtg gttctggag 27420
 agctgtagg ttagtgtt tggagttag ctgaattca tatgtgtg gctctctgc 27480
 55 ttacagtt acatccaaga atcgatgcc ggagagctga tgaacacct ggaatgctc 27540
 tttagaatt ttgaactt tatggaagaa atttaatta cttaaaaact ggtattagaa 27600
 taaaagaagg aggtgcctat atgcctaaag aagagatcat gaaagccatg accagtgggt 27660
 60

accgaccatc gatgctgtgc attgaggacc ccttactgcc tggtagctt gccctctgg 27720
ctggaagcac agtgcctggc tatctctacc agcagaactc agtggaaca cttcaggtt 27780
5 tctaacgagt ttactgcact taaaatgtt tacattctgg aaatatcata actaggaaag 27840
gctaatacagg gaatcctcac aggaacatt cactcagga aggaagcatg ggccaggaag 27900
tgaagaatgg ggactcctgc aggtgattct cctggcttc ctatgtcact gcaaatgtg 27960
10 ctcttcagc atgtgggtgc tgagctagga ctccaagccc cactccattg gcacgtgtaa 28020
gggtgcttat ctacccacc gtggaacac ttggtctta agtccttgc aatctgataa 28080
15 ctgctgcaca ttctattta gttatagtc ttctgtgtc ttgctctca actctgcata 28140
tgccgttga gccgtcttg ggtgataggc taagtcatg atgggatcag ggcaggctgt 28200
gacaacagga cgacgggagg ctgcaaacgc ctggcttg ttctcttc gtggaactgt 28260
20 gcgtgcgt gcagccatg tctctgagc tggccaggt ggtgtctgt gctaggggag 28320
cctgtccac atgactca gatccagct tgtgcttca ttgtattca gtcgttatt 28380
25 attctgtcc tattcttat ttattacta tctcattt ttaaataat gttttatta 28440
aatatttct ttattacat tcaaatgtt atccccttc ctggttccc ctccgaaaac 28500
cccctatct catcccaact tcccctgt caccaacca cccactcca ctccctgtc 28560
30 ctgtattcc cctatactgg gcctcgagc ctccacaaga ccaagaggcc tctctctca 28620
ttgatgtct acaaggccat cctctgtac atatgtggc ggagccatg gtccctccat 28680
35 gtgtactagc tgggtgtg ttagtcct gggagctct gggggtctg gttggtgat 28740
attattatc ctctatgg gctgcaaacc tctcagctc ctccagcca ttcttagct 28800
tctcattgg ggactctg cagtgttg ctgtagcat tcaattctg attgtcagg 28860
40 ttctggcaga gccttcagg agacagctat atcaggctcc agtcagaaa cactgttg 28920
catccacaat agtgcctgg ttgtgtct gatttggga tagatccca ggtgggacag 28980
45 tctctgatg gccttctt cagttctgc tctacttt gtcccgat ctctccat 29040
ggatatttc tccccctac tgcctcaaa ttaatgatt attttaaac tgtcgtct 29100
agggtagac taattctt aaaaatctt tgaaagaaa atagacaatt ctatgagct 29160
50 gtctcaagt ggctaacgga tccataaat ggggaggtg ggtttcgtg gaaacgtct 29220
gacagtgt catctactg agtgcctat gtctcagg ttatttcag tgcctgca 29280
55 ttactcctg actgtagct tcttaggaa gatgaaatt ccatatctc ctaaaatcc 29340
catactgag atgactgagc agtgaatca ttaggaggt acagttctc ttgatgctag 29400
tggtagctc attgtctg ctctgtagt ttgaataca gcattctcc cttaaagggc 29460
60

ttcttccag ttctgatact ctgttcagt tgagcgaccc cgttacactg tgtgccactc 29520
 agggcttacc atgacattga tcatgccaag tccacactgc tgggtggtgt gttggatatt 29580
 5 ctggatttcc ttgtggtgtg ggcttcctt ttttttctt ttccctttt ctgctacctg 29640
 gggctttagc agactctgtg aactgtcaga cactgtggc tgccccctt ccattgttag 29700
 gaatagactg gtcacagagt ctgaagcact gaacctgtgt gcaattatat accatgcact 29760
 10 tgcagcagct cgctcgggtc tgtgtttaca tgctgttg cttgagctgct gtagttggga 29820
 ggcatttggg ggtgagcccc tattcacagt acctgtatg agagacaggt gcctttgtgt 29880
 15 tgcaggaaat gatgtggac ggagtctta tggggccatg caggtgaagc aggtgtttga 29940
 ctacgcttac attgtgtca gccacgctgt gtcaccgctc gccaggctt accccaacag 30000
 ggattctgaa aggtaattggg tctgtgcct gggttctagg ctctcttct ctgtagagta 30060
 20 gcaggtgtac ttttcatgt gcttctgtg catggatga tacactgtca tacttgagt 30120
 gacctgagg aaagctttt tgggggcaac aagatggctt ttgggtagcc cgtggcctag 30180
 25 gacagcattt cttagtggg ttgtattgta ctgggacat tctgtattag agcagattcc 30240
 tgactttgaa aacctcggtt ggtgcctgtc cagcagctgt caggtgtgct tgcctagggt 30300
 gtgagtgggt tcagatctga acacactgct ctgcctctac agctgtttag ccgtccttca 30360
 30 cttacagtt gaggatagtc tacagtgtct cctttagtgg ttgtcaggca tatttattc 30420
 cagttcagct tagctgtat agtatgtgca catggggagc aggaggagac aagagtggaa 30480
 35 ggggagaaat gggctgaaca gactgtgtc agcagtgtgt gaatgtctgt tccagagctg 30540
 gctgcctcag gaaactgtta ggaatgggcc tggctttcca tgattgtcca cacacagtgt 30600
 tgcaggccag cccctagcct gtaatggcg cctgggtatc tctccacacc tgtgcagtgg 30660
 40 aaacaaagtg tcaggacttc atggctaccg cttaaactgg attgaagcca tcattgttag 30720
 acagatctg gtaaggact tctacatagt gaacctacct ttatctgtac cgtgatctca 30780
 45 tggtagctat aatgtaaaca tgcagacct catgtctct cctgtcttca atgagcctca 30840
 catctgacac ctagtgtta tgtccaacct tgtctctgc agtacttag gaagaatcat 30900
 caaagtcacc caggaagtga tcgactaccg gaggtggatc aaagaaaagt ggggtagcag 30960
 50 aatctctccg tctccagacc ttgtgagag actgacagtg tgaggcgtgg cctctacca 31020
 tagcacagaa gcatctctgc cctctgttag ggttgccaa gctgtgaaag tagttcctt 31080
 55 tctactttt ctgtaggct atcgttctg taagctctg accctataga aatacagtcg 31140
 tagctgcagt aaacgaaggg aaggagcaga tgaagtgtg tgctaattgt gcatttgatt 31200
 aaacgaaggt atactccaac acagtggcaa gaaatcactg agatgcagat aggtttgtt 31260
 60

ccaaatctta gaaatccagt atgtattgt ttcagaattc tacattctac attgacattg 31320
gacatatttg tttatgttt atagtttatg acagctacag gtaagactt acacagcact 31380
5 ggacaaatta tagtgtttc tggtagactag ttgattcac atttaaaatt agattaactc 31440
agatacaagg ttggtttgt taacattcag agttcagcag cttgtgctt cgagcacatt 31500
gtactaatca ctaacctgga cttgcttct ctgccccaga caacaggatt aagataaagg 31560
10 agagaattac cacgtgcaat ggggagcaga tgcagagccg ggagcccagc tcccctaca 31620
cccagcgcct gactctgtcc ctgtccagtc ccagctgct gtcttcaggc tctctgctt 31680
15 ctctgtgtc ctactttct ggaagtgaca ttgtgagtgg gctttgtctc ttgactgtc 31740
cttctcatgg ggtgggggtg ccaactgtct tgttatctgt agcagggagt tcaagaccta 31800
ttctctctcc atctcagtc cttgtgggg tgtgaggatg tgtgtgtgtg tgagagatgt 31860
20 atgtgtgtgt gtgagatgta ttgtgtgga tatctatgga gtatatgtga ggtacgtgtg 31920
gggtggagggt tgggtgtgt gtgtgtggtg tctgtctgt cttgttggg tgttcttga 31980
25 cataggcttt aagaaccctt ggctgtgttg ctccgatgac ccatcaatag cactcagcca 32040
aactttggac ttgagtgggt ttttttgag aaatgggtta gagatttacc ggtaggtcc 32100
atgtgcctca tctgcatttt ctgcagccta gtcttctcg tctgcagtg actgaggaag 32160
30 gataggtttg ctgtaatggc ctttctagc ttctctcta aaggcgctg gctcacactt 32220
cagctgcgct gtgcttatga ctctctgt ctctgtctg cgctctagga ctccgacaca 32280
35 ccgcctgca ccacaccag tgtttatcag ttcagcctgc aagcaccac tacctgatg 32340
gccagcctgc ccacagcctt gccaatgccc agcagcaaac ccagcctgc tgcttcaga 32400
acgttgatca tgacaacaaa caaccaggta caggcttct ccccggggac ggcatccggg 32460
40 ccaagcagga cctagatca gcgttctgt ggacgactgg gtctagtgt gtctccggc 32520
agtcacgtg ctttgggtgc tgcagttgt actcagcctg ttgtgtaacg cagtctctga 32580
45 cctggagtct gatgtgttc tggagcactg gatgcctctg acaggtgctc tctcagtgc 32640
gcttgcatg cagtagtgc cagggcacgc actgctggct gcgtagacac ttgctctctc 32700
tctccagaaa ctcagtgtca gcatgggctt agactctctg ttagtacgtc agtactcggg 32760
50 acttctctt ttaaatttta tataaagtga atcaaaagaa aagtatagaa attcagtatt 32820
gtgttgggtt tgtacaaact cagtgcatta ttaactggga aggagaagca gcatttgacg 32880
55 tgggagtga gtgggaaaca gaacagaagc atgtagatgg ctttctgga gtccttggc 32940
cctgtgaga tccattccca cacagctgct ttgaagctga gctctacgaa agcatgtgac 33000
tctgatgtg gtgagcgtg gacaccctc cccagtgta gccagacta cagacctca 33060
60

cgagtgcacg cgaggaactt tccaaggcag ttgtgaagc tattaaattc taccctactt 33120
caacttgact gtcagcttcc ggaaggaca ctgcccaccc ttccactctg gaggcctctt 33180
5 tgtcactcgc caggacagtg tcttgagag cccgatgcag ggccagcttc agtttctgc 33240
cggagggtgt ttggacctgt ggtgtctaag aaagtatagg tgtggatccc agttgggtgt 33300
cacagttgta tgattatcct gtgtgagtgt gattcaggct gagcttgaac ccaagtttg 33360
10 ctgtaatggc ctggagcaga gtgtggcat ccgattctcc accatgtgct ttctacagag 33420
gtagccaggc tgctgcctct cccagcagct gctatcccc tatggagctc tgctgtcaaa 33480
15 ggtagctcc tactgtagca agtctctctg caagtgtgg gtaaagcagc gatactgca 33540
gtgtcaggct gagagtggca ctaccagct ttctttgct ttgggtggga cagataatgc 33600
ggtagccaga aagagccgcc ctcttgact ctctgtgt ttctctgttc ctctggggtc 33660
20 tgagggtgt tcaatttgg gctcattcta gggactaaag tgacagtgc tgtttggtg 33720
gctctaattg tttgaattt ggttgatct ttggagaatg ttgatttta tgacctagt 33780
25 actgttataa ctgggtattg taattgctat ttgagaagat gagatgattg taattcaag 33840
gccacagtgt ccttaggtca caacagaagc tgtgctccgt gggcatgtgt gtgagtggat 33900
tcgcacagcc agccccacac tgcttact ttgtgtgaag ttacttgt gggaagctca 33960
30 tgtttctct ttctcttag accagggta ctatccctcc accaaccctc ggagtcgccc 34020
ctgttcttg cagacaggct ggtgtcagc gaaccacatc ttgaaggct gttcacagt 34080
35 taactcccc agccattccc tcggcatccc ccaaccact gtctagctct catctgtatc 34140
acaaggtaag tgcgtctgc tgctgggcta ctactgca gccgcttgc cactcggggc 34200
cctgcacccc ttggaactga attccctgc atgctctctg gttgggtgt cagtctctgt 34260
40 gagccccat gggccgggt ttgtgactc tgacctgca gggacctct cacacctatg 34320
aagaggcaga gcagattaa agcctgtagg ctctgagtgg agccatagtc tgtcagagg 34380
45 gaagggttc ctacgttac tgcagccgc agcagggtt atgtggctat ggttctctgt 34440
tgtacattgt gcttttcac ctcatggtct gtgtgctga ctccagcct gcttctctc 34500
tctccagcag cacaatggca tgaaactgc catgaaaggc tccacaacc acactcagg 34560
50 tggcggctac agctctgtg gcagtggagc tgtgaggcct cctgtaggca accgaggaca 34620
tcatcagtac aaccgcaccg gctggaggag aaaaaagcac gcacacaaa gggacagcct 34680
55 gccgtgagt ctacagcat aatggtctg actgactgc caaaggcctc gctcgggcac 34740
cacaggggag ccgagaccag catccagcac ctccaccgt gtctgccaag cgcagcccag 34800
cactggtcac tctgcatgt tgtgtgtgg ccgcatccat ctacagaac agctcctgt 34860
60

gctcatctgt gaagccttac tacatgtgga tgtgcgtctg cctgcctaga agtcttcac 34920
 tgtgccagc agggcggcct aggagtgtca gggactggat gtgcggctgt gcagccgggt 34980
 5 cagctagggtg gccatttggg gttctcatcg tgtctgtcac aggcagagac gccaagccct 35040
 gctccgtgtc ttctgacgga gtgggcaggc tgctgtttta ctgccctcat gtctgtttg 35100
 aaaatttggg actgttttc tatgtaaata ttgaaaactt atgatttgtg caataactca 35160
 10 gatattttt atttaattc atatttcac ataagttata ttaagggag gagggaattt 35220
 ttttaaac acgcttaaat ccttcccaa ttgcatttt ctaagtggg ttctcgtgt 35280
 15 tggctggta tctgatagca tctgacatg aacaccgtga ggaggaggag gctgtgggc 35340
 ttgtttta tgtctttct ttggtcaga tgcagtgaag gagccaagtc aactgatag 35400
 ttctgtgagg ccagtgtgtc cctggcagcc tggctgtcgg ccttgggcct ttgtccttc 35460
 20 tgaccacgag ttctgacatt ttggttggg ttttaaaaa ctagacacca aatccagcat 35520
 ttaaagtcc agaagtaaga acctctaaga ggagaagagg ttgtcacgtc gtataaatcg 35580
 25 taaagaatcg tgactctggg cgtgcttcgg tcattaagt acgtggtcta gagtcacggg 35640
 cctggtgagt atcgttacag acaatggcac ccagatttag gaatgtggag aaagggattt 35700
 tgttgattcc attgaggaat ctgcataggt atgcactcgt tctgttaaga gcaaatact 35760
 30 gaaaaggacc tccgtgtcc aggcacatgg gggattttta atgtatcaca ggagagcaca 35820
 gccccagtgt gggcccagga gcggctggtg cctggcgtca gaagcataca ggtatactat 35880
 35 gcaagtgtat tctgccacaa ccactgtctt tgttacttt ttgaacaag aatccatcca 35940
 ttgcctgacc ctgatttca agcaccacgg ttgtcctgga gtgcttcag ttgtaggccc 36000
 tctgacttct gcttctaaaa cgggggtctg gacctgtgc acaccacagg caggttgctt 36060
 40 cttgtccacc agtacagagt gtcaagccga gtgctgtgcc acctgattga catgcagcag 36120
 tggaaattct gaatggatgt ctgagtgaac ttggacacct cgccaaggac aagctctgtg 36180
 45 tgtctgggtc tgcctcctgc tgcgtggtg aggctgtga ctctgggagg cattccagag 36240
 cagaggagca catgggtctg cagctcatga ggattggagt catccagaat atttaaaatt 36300
 atttaattg tgaagcctgt tgctaaagaa tattatgaa cactggtcca tagcctgtac 36360
 50 taatttacac attagcaata ttgactgtat ctgcattaag gagccaccgt ggggccgttc 36420
 gagtgacccg cagatgtgcg ttttaaagti ctgtcatcca caggcacagg tatgtgtccg 36480
 55 tctccgtcat ggtgaaccag atgaattggc ctggcgacca ctgtggccat atgtacagt 36540
 ttacaaaatg ataccatgtt taaattttct gtgcggacaa caatgtggac actaaaatta 36600
 acataatttt atgtaaagti ttctattct ttgatctta ataaacttta gatgctaga 36659
 60

	<210> 7	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 7	
10	agatctgcat ccacag	16
	<210> 8	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 8	
20	cagatctgca tccacag	17
	<210> 9	
	<211> 18	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
30	<400> 9	
	ccagatctgc atccacag	18
	<210> 10	
35	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 10	
	ccagatctgc atccaca	17
45	<210> 11	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 11	
55	cccagatctg catccac	17
	<210> 12	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
60	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
5	<400> 12 cccagatctg catcca	16	
	<210> 13		
	<211> 17		
10	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
15	<400> 13 tcccagatct gcatcca	17	
	<210> 14		
	<211> 17		
20	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
25	<400> 14 gtctcccaga tctgcat	17	
	<210> 15		
30	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
35	<223> олігонуклеотидний мотив		
	<400> 15 tctcccagat ctgcat	16	
40	<210> 16		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
45	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
	<400> 16 gtctcccaga tctgca	16	
50	<210> 17		
	<211> 17		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
	<400> 17 tcaacttca cttcagt	17	

	<210> 18	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
10	<400> 18	
	tcaactttca cttcag	16
	<210> 19	
	<211> 16	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
20	<400> 19	
	tgtttcaata ctaaaa	16
	<210> 20	
25	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 20	
	catcaacttt cacttcag	18
35	<210> 21	
	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 21	
	catcaacttt cacttcagt	19
45	<210> 22	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> штучна	
50	<220>	
	<223> Олігонуклеотидний мотив	
	<400> 22	
55	саacataagt ctacacatcc	20
	<210> 23	
	<211> 19	
60	<212> ДНК	

	<213> штучна		
	<220>		
	<223> Олігонуклеотидний мотив		
5	<400> 23 cagttttacc gattcatca	19	
	<210> 24		
10	<211> 19		
	<212> ДНК		
	<213> штучна		
	<220>		
15	<223> Праймер		
	<400> 24 ctgtgccttg ggtggcttt	19	
20	<210> 25		
	<211> 24		
	<212> ДНК		
	<213> штучна		
25	<220>		
	<223> Праймер		
	<400> 25 aaggaagaaga gtcagaaggc aaaa	24	
30	<210> 26		
	<211> 34		
	<212> ДНК		
	<213> штучна		
35	<220>		
	<223> Зонд		
	<220>		
40	<221> ZEN		
	<222> (9)..(10)		
	<223> внутрішній гасник		
	<400> 26 agctccaaat tctttataag ggtcgatgac catg	34	
	<210> 27		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
50	<213> штучна		
	<220>		
	<223> олігонуклеотидний мотив		
55	<400> 27 agcgaagtgc acacgg	16	
	<210> 28		
	<211> 13		
60	<212> ДНК		

	<213> штучна	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
5	<400> 28 gcgtaaagag agg	13
	<210> 29	
10	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> штучна	
	<220>	
15	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 29 саагсгаагт гсасасгг	18
20	<210> 30	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> штучна	
25	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 30 сaгсgтаааg аgаgg	15
30	<210> 31	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> штучна	
35	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
	<400> 31 саааggttgt tgтactct	18
40	<210> 32	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
45	<213> штучна	
	<220>	
	<223> олігонуклеотидний мотив	
50	<400> 32 сagttttatg cтаатса	17
	<210> 33	
	<211> 17	
55	<212> ДНК	
	<213> штучна	
	<220>	
60	<223> олігонуклеотидний мотив	

<400> 33
gtattcttat tcttgct

17

5 <210> 34
<211> 19
<212> ДНК
<213> штучна

10 <220>
<223> олігонуклеотидний мотив

<400> 34
cattgctttt ataataccta

19

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Антисмисловий олігонуклеотид для інгібування експресії PAPD5 і PAPD7, де антисмисловий олігонуклеотид вибраний з групи:

- 20 (i) TcAACtttcactTcAG,
(ii) TCaACtttcacttcAG,
(iii) TcAACtttcacttcAG,
(iv) TCAActttcacttCaGT,
(v) TcAActttcacttCAGT,
(vi) TcAactttcacttCAGT,

25 де заголовні букви представляють бета-D-оксинуклеозиди LNA; малі літери представляють нуклеозиди ДНК; всі цитозинові нуклеозиди LNA являють собою 5-метилцитозин; і всі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки.

2. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TcAACtttcactTcAG або його фармацевтично прийнятну сіль.

30 3. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TCaACtttcacttcAG або його фармацевтично прийнятну сіль.

4. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TcAACtttcacttcAG або його фармацевтично прийнятну сіль.

35 5. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TCAActttcacttCaGT або його фармацевтично прийнятну сіль.

6. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TcAActttcacttCAGT або його фармацевтично прийнятну сіль.

7. Антисмисловий олігонуклеотид за п. 1, де даний антисмисловий олігонуклеотид являє собою TcAactttcacttCAGT або його фармацевтично прийнятну сіль.

40 8. Кон'югована сполука для інгібування експресії PAPD5 і PAPD7, що містить антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-7 і кон'югатне угруповання, приєднане до зазначеного антисмислового олігонуклеотиду.

9. Кон'югована сполука за п. 8, де кон'югатне угруповання здатне до зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну.

45 10. Кон'югована сполука за п. 9, де кон'югатне угруповання являє собою тривалентне N-ацетилгалактозамінне (GalNAc) угруповання.

11. Кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-10, в якій кон'югатне угруповання ковалентно приєднується до зазначеного антисмислового олігонуклеотиду.

50 12. Кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-11, в якій між антисмисловим олігонуклеотидом і кон'югатним угрупованням розташовується лінкер.

13. Кон'югована сполука за п. 12, в якій лінкер являє собою фізіологічно лабільний лінкер.

14. Кон'югована сполука за п. 13, в якій фізіологічно лабільний лінкер являє собою лінкер, чутливий до S1-нуклеази.

55 15. Кон'югована сполука за п. 13 або 14, в якій фізіологічно лабільний лінкер являє собою динуклеотид цитидин-аденозин, зв'язаний фосфодієфіром, з трьома послідовними фосфодієфірними зв'язками.

16. Кон'югована сполука за будь-яким з пп. 13-15, в якій між кон'югатним угрупованням і фізіологічно лабільним лінкером розташовується C6-аміноалкільна група.

60 17. Кон'югована сполука за п. 16, в якій кон'югатне угруповання здатне зв'язуватися з рецептором асіалоглікопротеїну, і в якій дане кон'югатне угруповання являє собою тривалентне

N-ацетилгалактозамінне (GalNAc) угруповання; в якому дане кон'югатне угруповання ковалентно приєднується до зазначеного антисмислового олігонуклеотиду; в якому фосфодієфірно зв'язаний динуклеотид цитидин-аденозин з трьома послідовними фосфодієфірними зв'язками розташовується між антисмисловим олігонуклеотидом і кон'югатним угрупованням; і в якому між кон'югатним угрупованням і фосфодієфірно зв'язаним динуклеотидом цитидин-аденозин з трьома послідовними фосфодієфірними зв'язками розташовується C6-аміноалкільна група.

18. Кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-17, яка має формулу, вибрану з групи:

- (i) GN2-C6₀C₀a₀TcAACtttcactTcAG;
- (ii) GN2-C6₀C₀a₀TCaACtttcacttcAG;
- (iii) GN2-C6₀C₀a₀TcAACtttcacttcAG;
- (iv) GN2-C6₀C₀a₀TCAActttcacttCaGT;
- (v) GN2-C6₀C₀a₀TCAActttcacttCAGT; і
- (vi) GN2-C6₀C₀a₀TcAactttcacttCAGT,

де заголовні букви представляють бета-D-оксинуклеозиди LNA; всі цитозинові нуклеозиди LNA являють собою 5-метилцитозин; малі літери представляють нуклеозиди ДНК; підрядковий символ o представляє фосфодієфірний нуклеозидний зв'язок; і всі інші міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки;

де C6 представляє аміноалкільну групу з 6 вуглецьми; і

де GN2 представляє тривалентний кластер GalNAc, показаний на Фіг. 2;

де хвиляста лінія зв'язку на Фіг. 2 показує місце кон'югування тривалентного кластера GalNAc з C6-аміноалкільною групою.

19. Фармацевтично прийнятна сіль антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7 або кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18.

20. Фармацевтично прийнятна натрієва сіль антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7 або кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18.

21. Фармацевтично прийнятна калієва сіль антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7 або кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18.

22. Фармацевтична композиція, що містить антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-7 або кон'юговану сполуку за будь-яким з пп. 8-18, або фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 19-21 і фармацевтично прийнятний розріджувач, розчинник, носій, сіль і/або ад'ювант.

23. Фармацевтична композиція за п. 22, в якій фармацевтично прийнятний розчинник являє собою стерильний фосфатно-сольовий буферний розчин.

24. Спосіб *in vitro* модулювання експресії PAPD5 і PAPD7 в клітині-мішені, яка експресує PAPD5 і PAPD7, що включає введення антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18 або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 в зазначену клітину-мішень в ефективній кількості.

25. Антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-7, кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-18 або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 19-21, або фармацевтична композиція за п. 22 або 23 для застосування для лікування інфекції HBV (вірус гепатиту В) у суб'єкта.

26. Антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-7, кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-18 або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 19-21, або фармацевтична композиція за п. 22 або 23 для застосування для лікування хронічної інфекції HBV у суб'єкта.

27. Антисмисловий олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-7, кон'югована сполука за будь-яким з пп. 8-18 або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 19-21, або фармацевтична композиція за п. 22 або 23 для застосування для зменшення заразності у суб'єкта, інфікованого HBV.

28. Спосіб лікування інфекції HBV у суб'єкта, що страждає на HBV, що включає введення терапевтично ефективної кількості антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 або фармацевтичної композиції за п. 22 або 23 суб'єкту, який страждає на інфекцію HBV.

29. Спосіб лікування хронічної інфекції HBV у суб'єкта, що страждає на хронічну інфекцію HBV, що включає введення терапевтично ефективної кількості антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 або фармацевтичної композиції за п. 22 або 23 суб'єкту, який страждає на хронічну інфекцію HBV.

30. Спосіб зменшення заразності суб'єкта, інфікованого HBV, що включає введення терапевтично ефективної кількості антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7,

кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 або фармацевтичної композиції за п. 22 або 23 суб'єкту, інфікованому HBV.

31. Застосування антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 у виготовленні лікарського засобу для лікування інфекції HBV у суб'єкта.

32. Застосування антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 у виготовленні лікарського засобу для лікування хронічної інфекції HBV у суб'єкта.

33. Застосування антисмислового олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-7, кон'югованої сполуки за будь-яким з пп. 8-18, фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 19-21 у виготовленні лікарського засобу для зменшення заразності суб'єкта, інфікованого HBV.

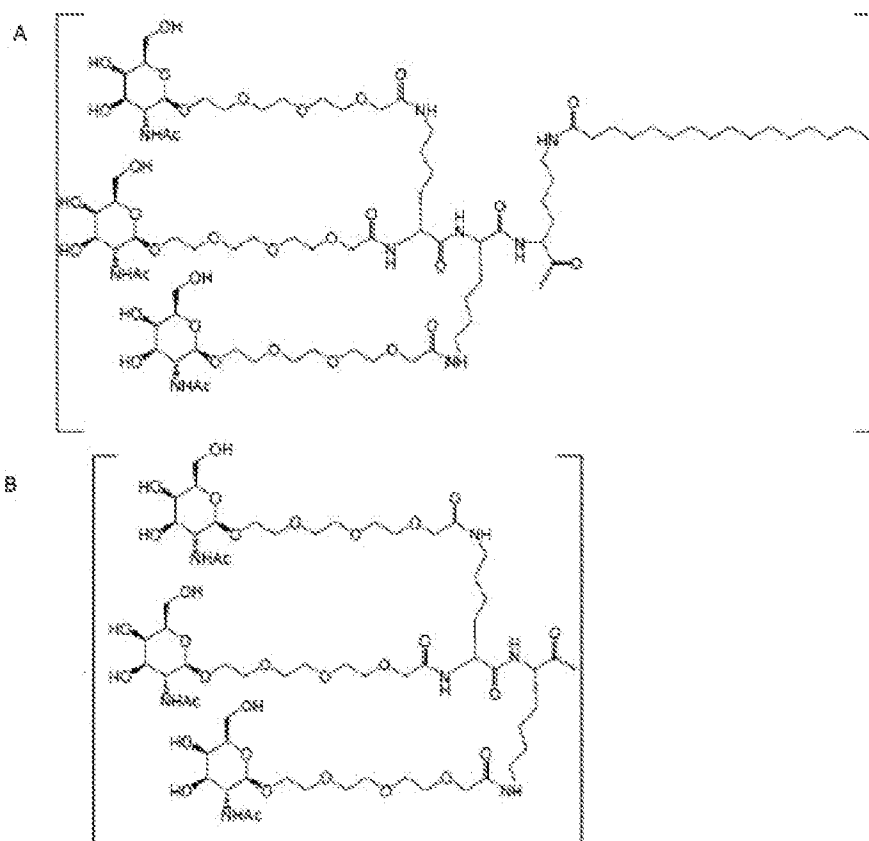
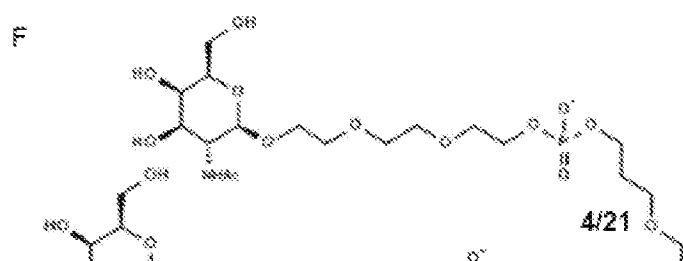
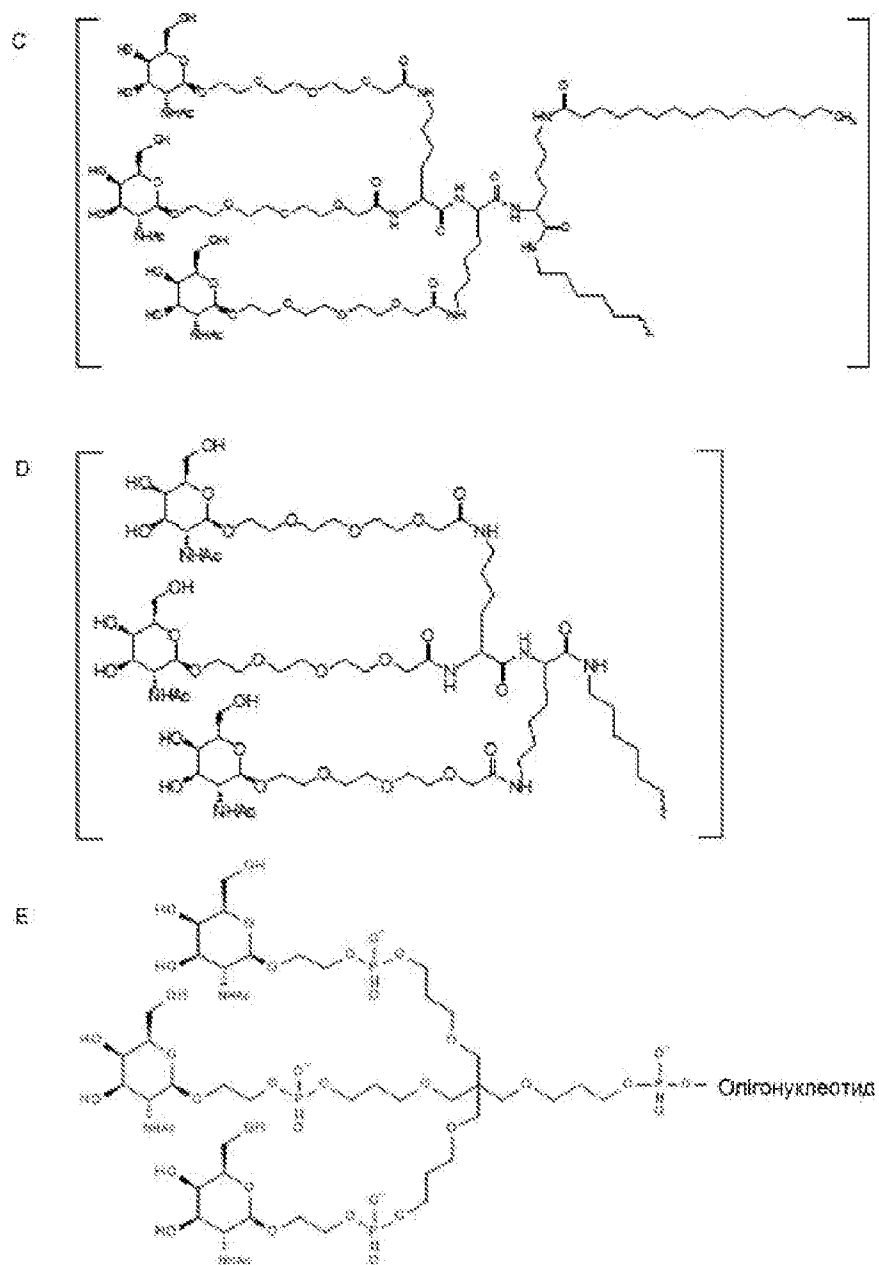
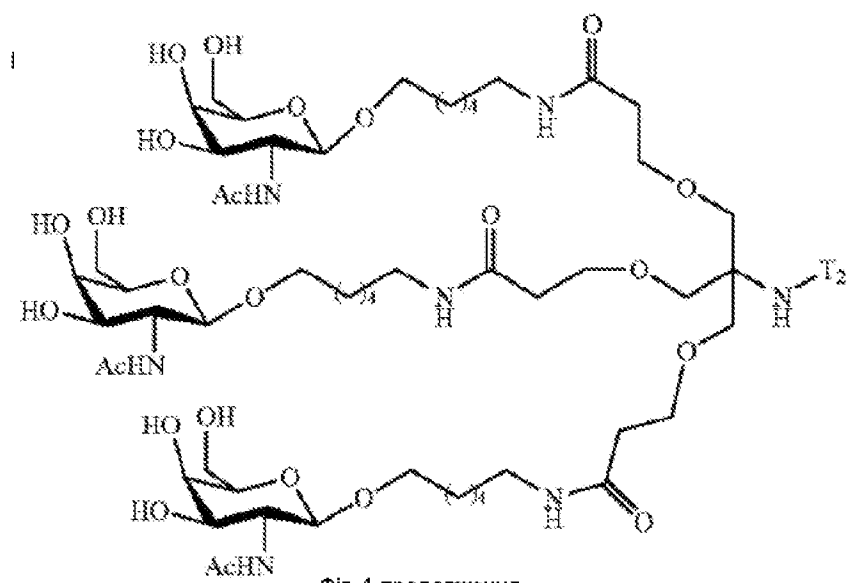
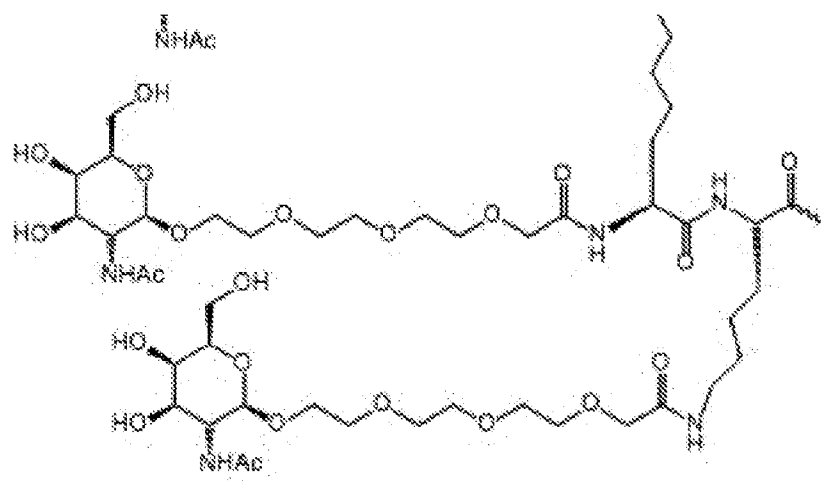


Fig. 1





Фиг. 1 продолжения



Фиг. 2

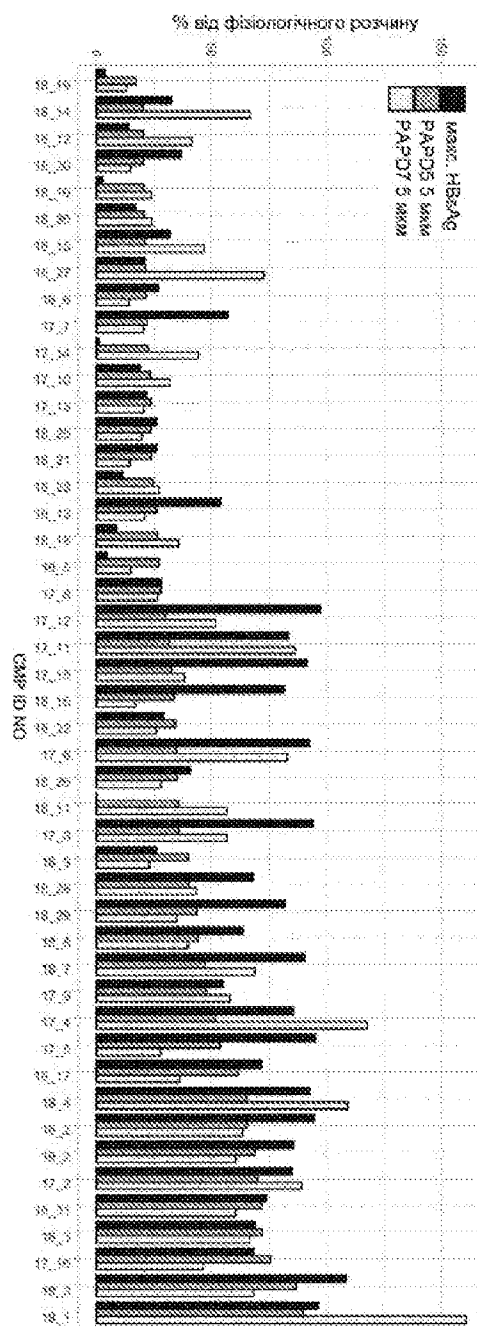


Fig. 3

CMP ID NO 20_12

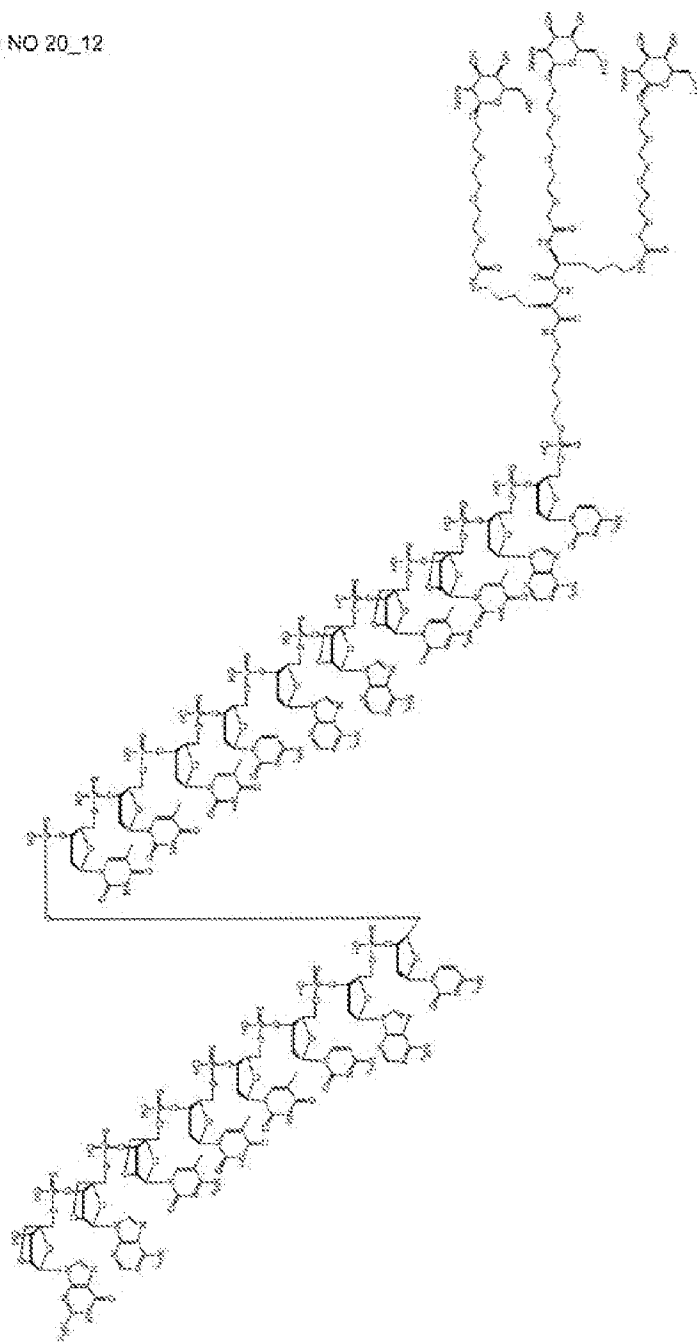


Fig. 4

CMP ID NO: 20_13

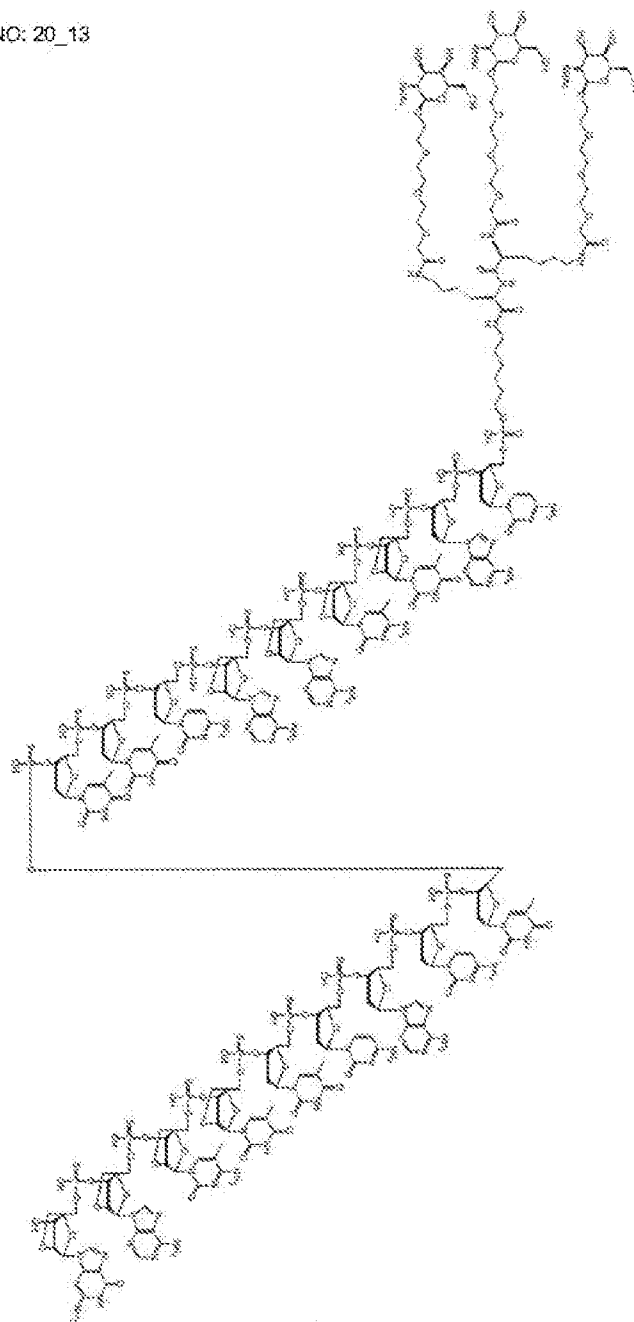


Fig. 5

CMP ID NO: 20_14

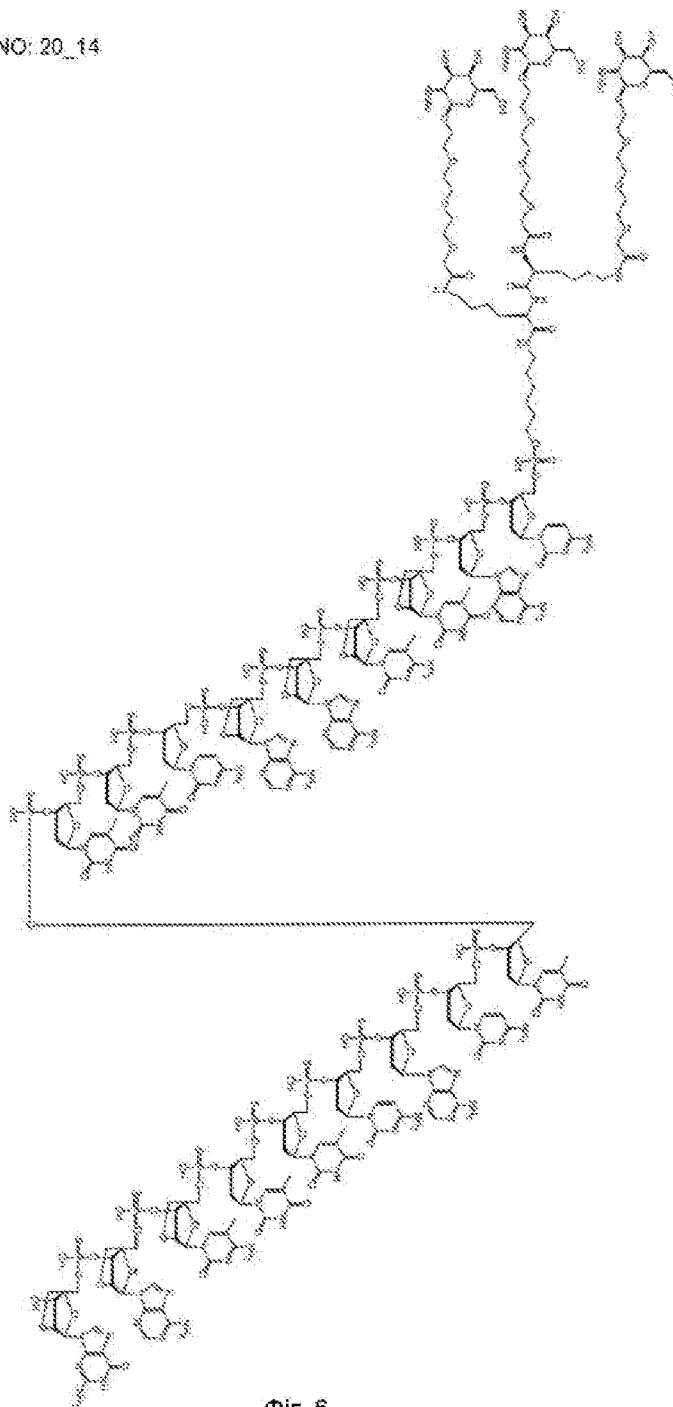


Fig. 6

CMP ID NO: 20_15

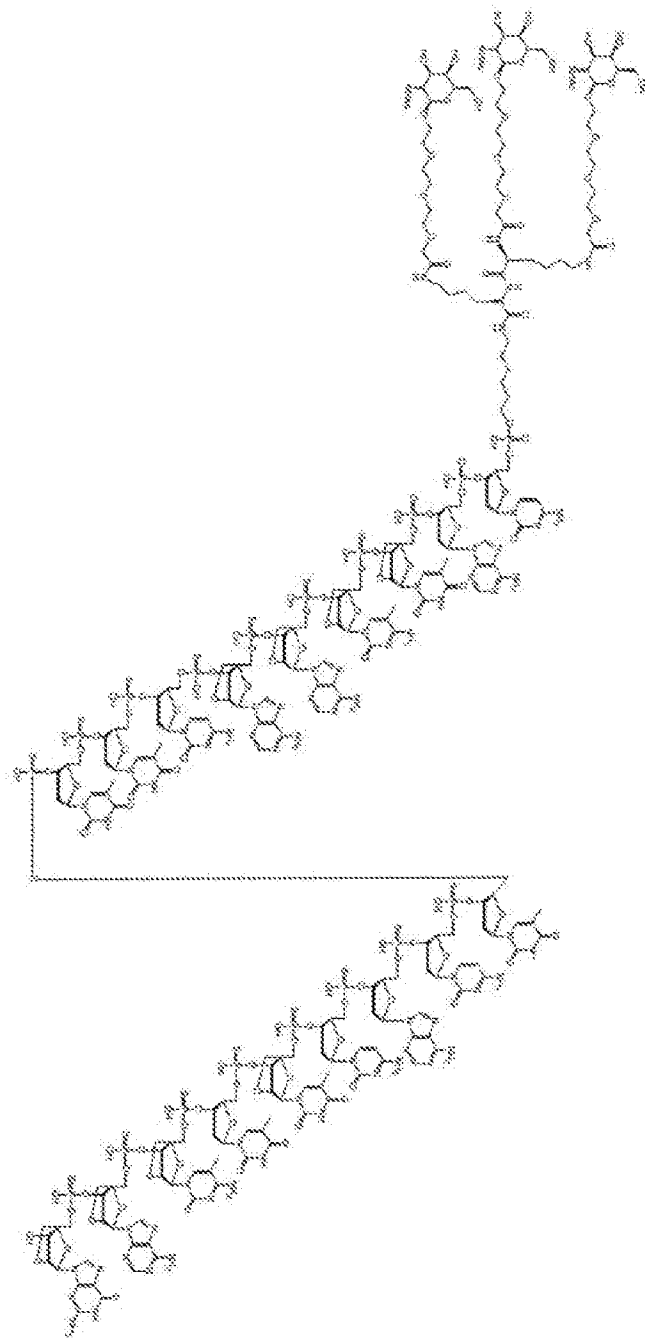


Fig. 7

CMP ID NO: 20_18

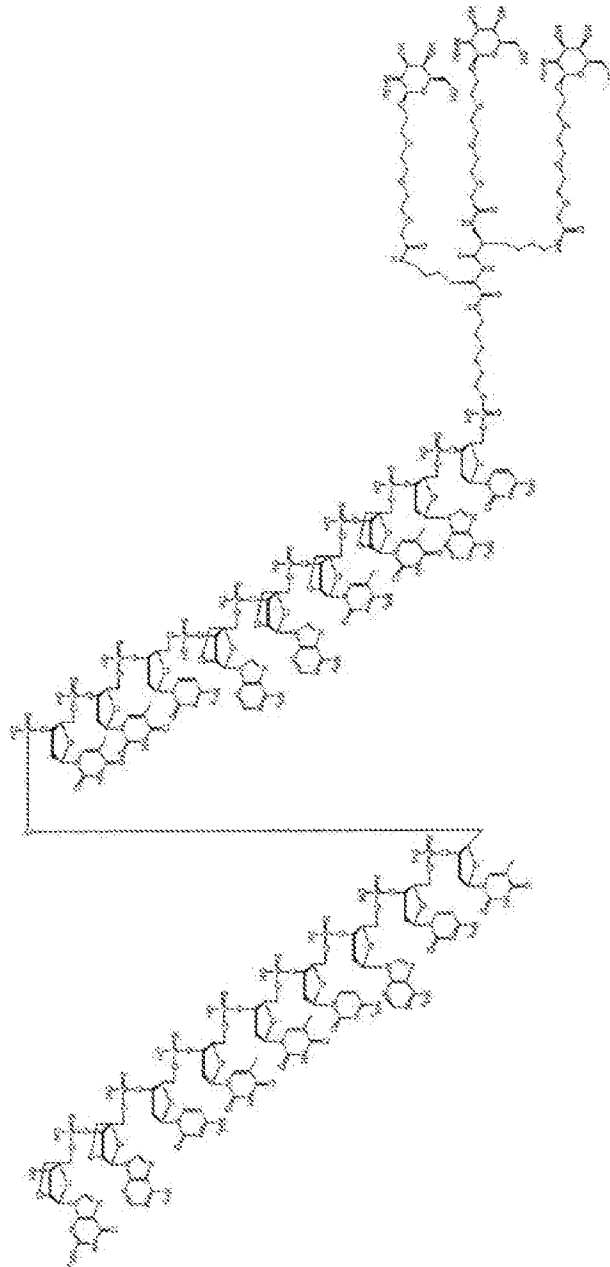


Fig. 8

CMP ID NO: 20_36

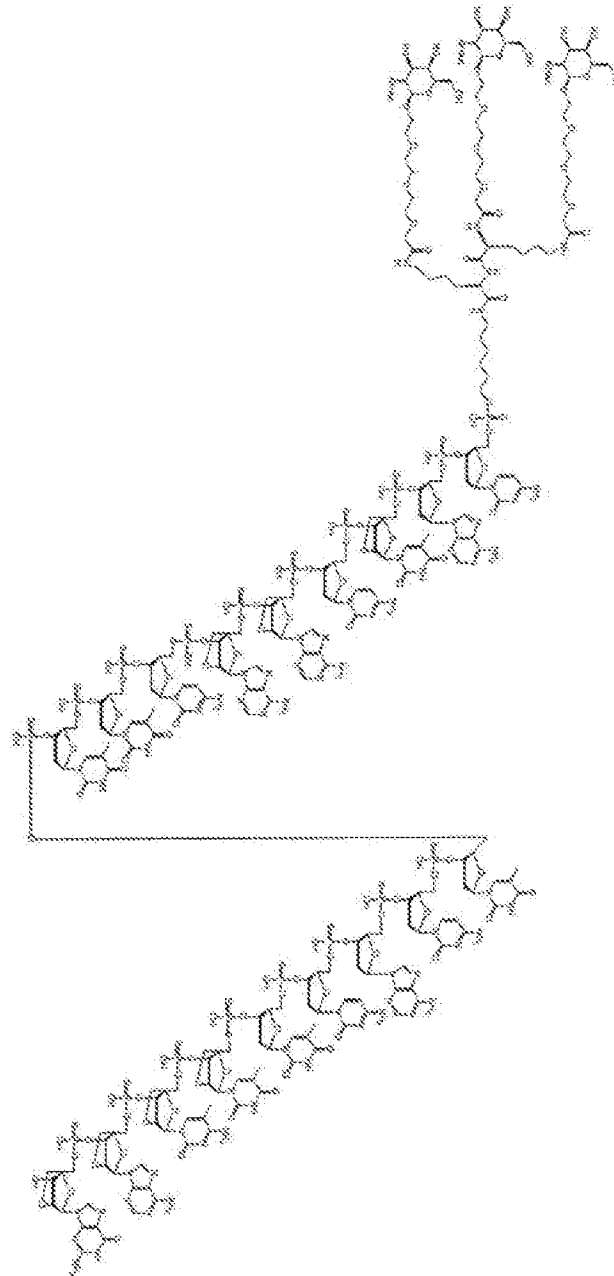


Fig. 9

CMP ID NO: 20_30

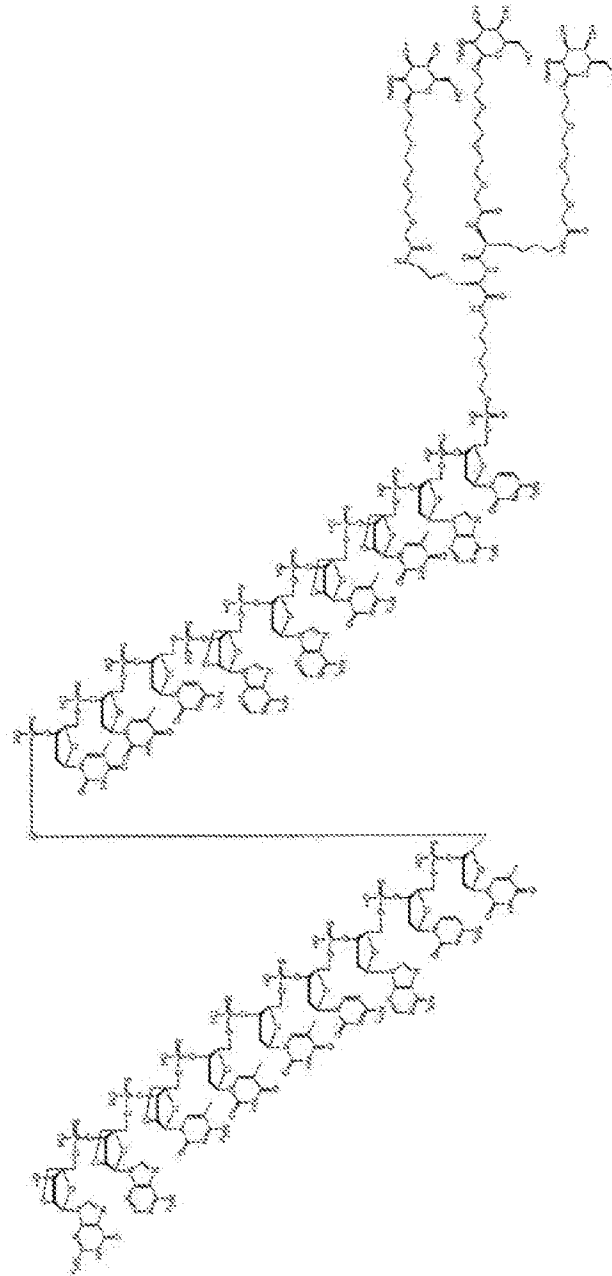
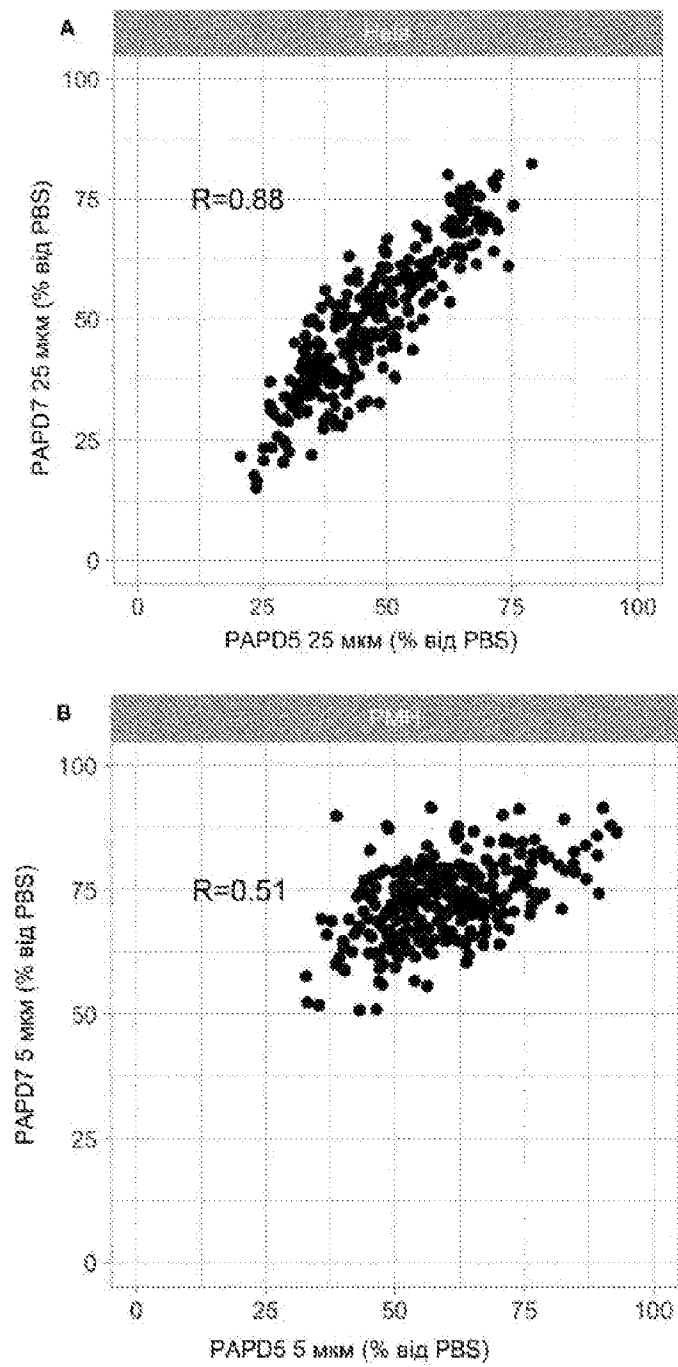


Fig. 10



Фіг. 11

CMP ID NO: 20_

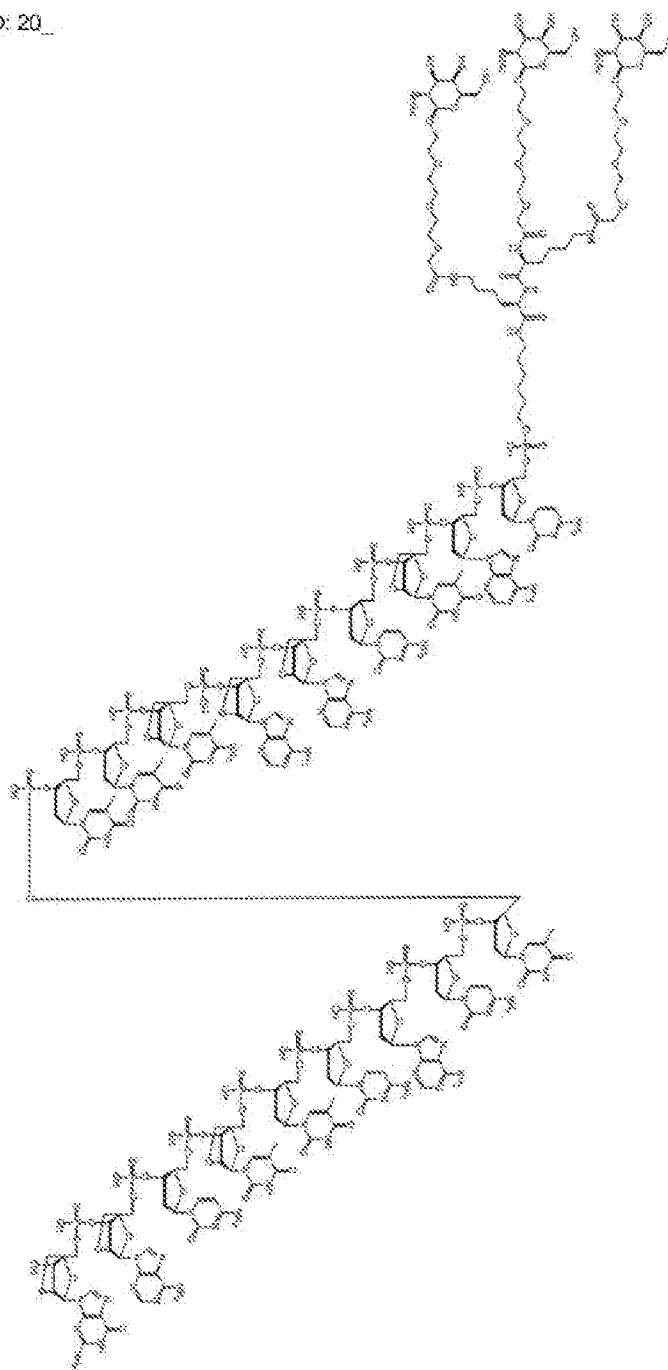


Fig. 12

CMP ID NO: 20_21

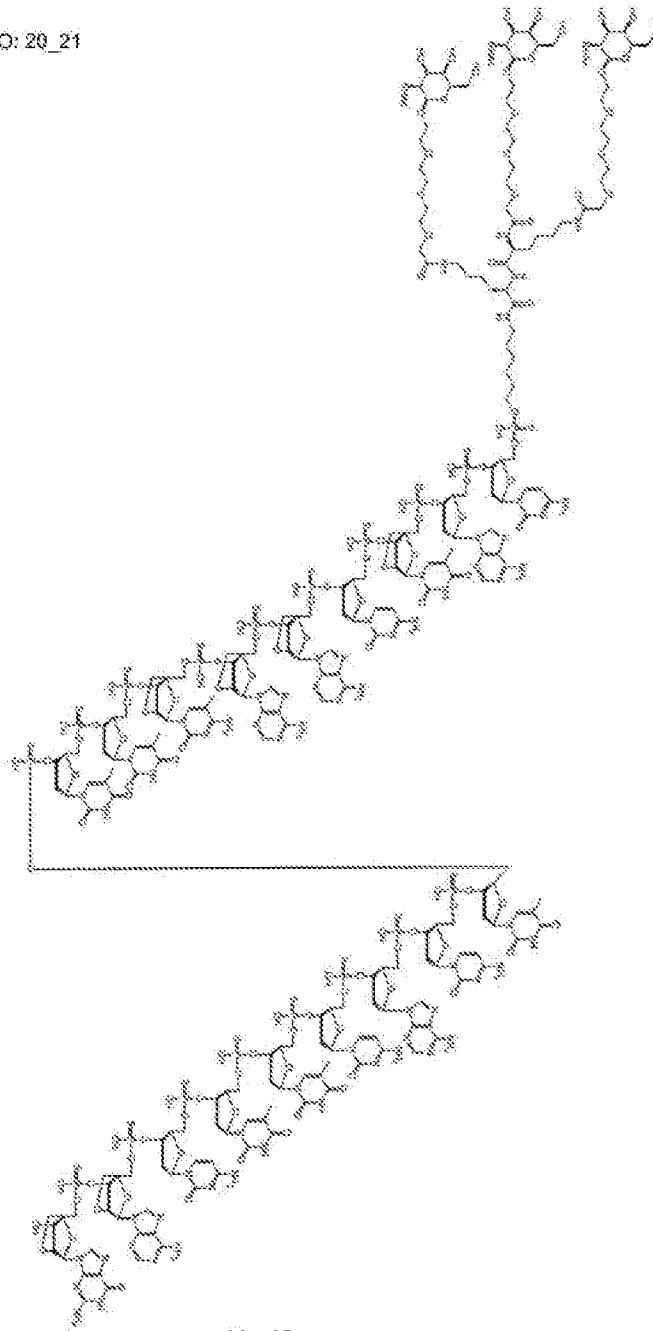


Fig. 13

CMP ID NO: 21_2

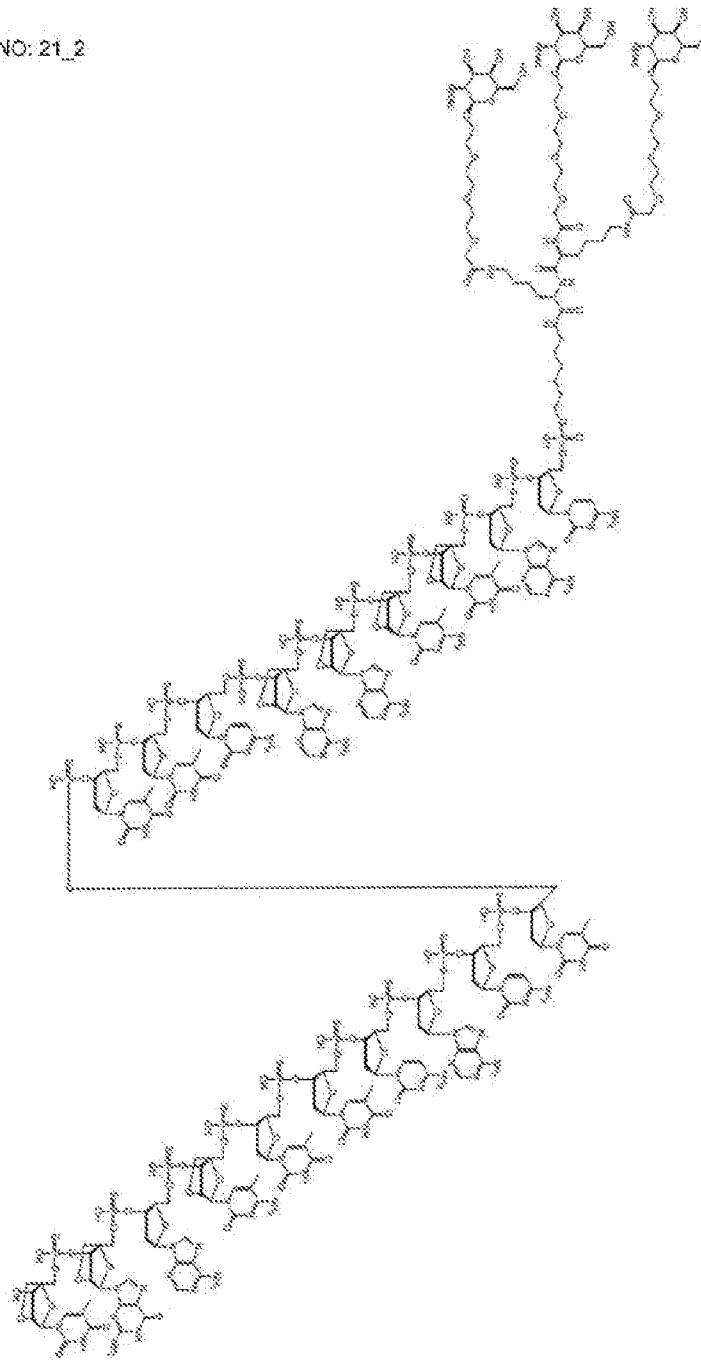


Fig. 14

CMP ID NO: 20_22

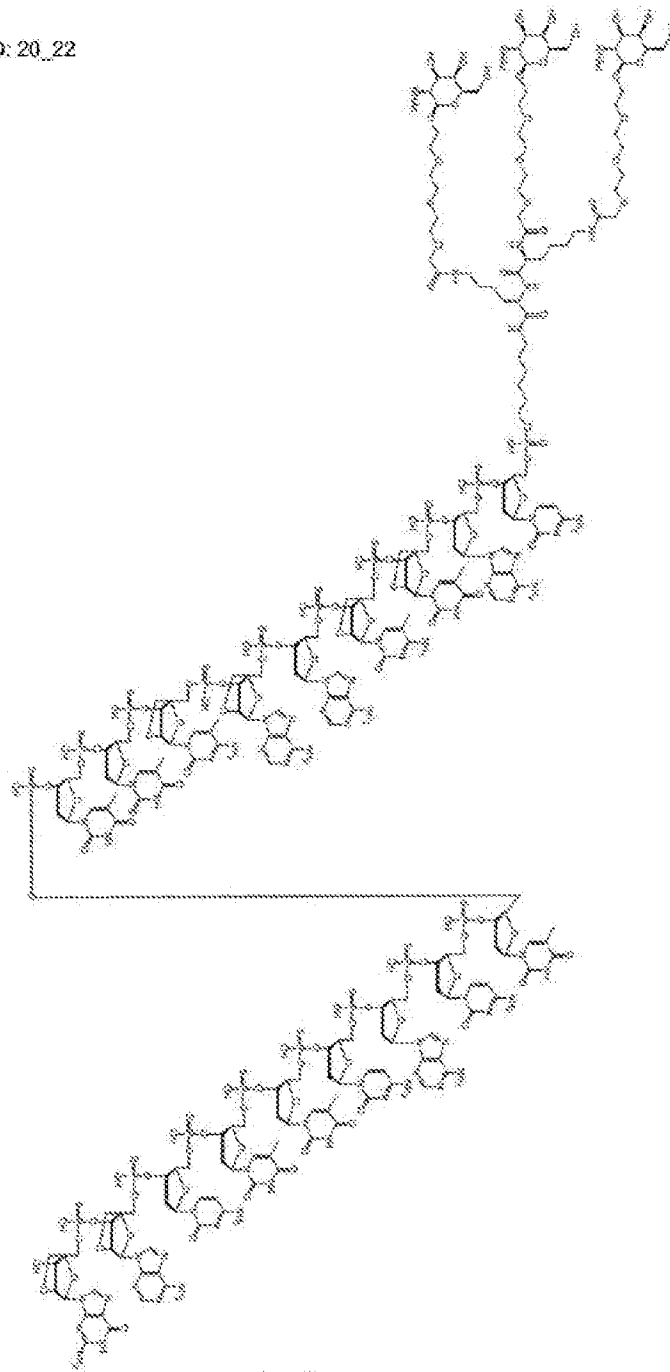


Fig. 15

CMP ID NO: 21_33

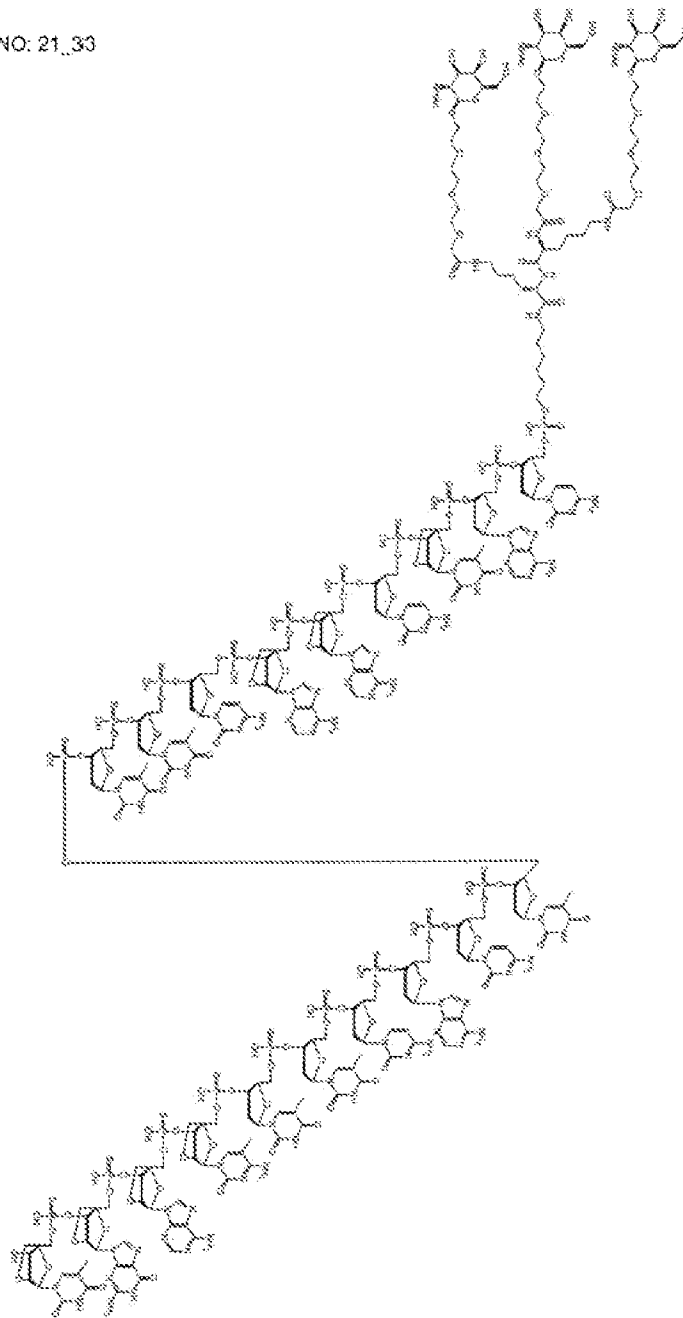


Fig. 16

CMP ID NO: 21_34

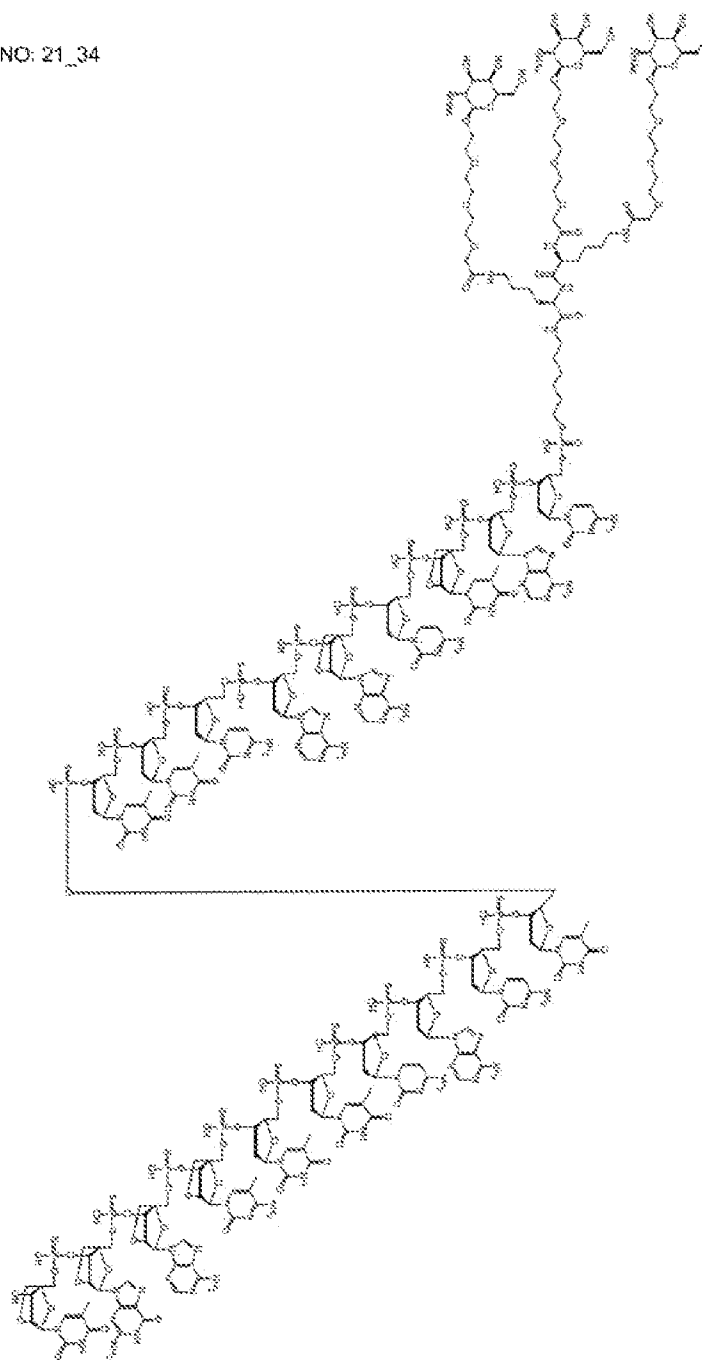
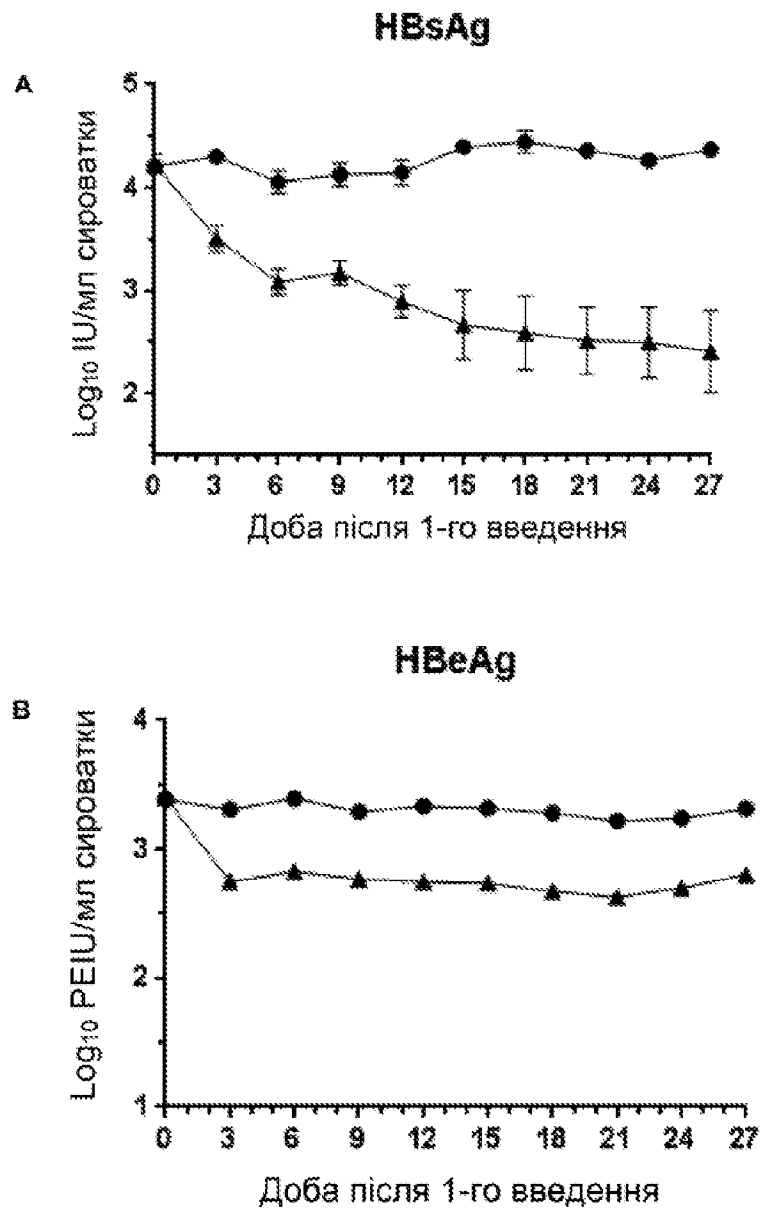


Fig. 17



Фіг. 18