



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0038204

(51)<sup>2022.01</sup> C07H 21/04; A61K 47/02; A61K 47/46; (13) B  
A61K 9/00; C12N 15/113; A61P 25/14;  
A61P 25/28; A61K 31/7125; A61P 25/08

---

(21) 1-2019-01669 (22) 29/09/2017  
(86) PCT/US2017/054540 29/09/2017 (87) WO2018/064593 05/04/2018  
(30) 62/401,723 29/09/2016 US; 62/450,469 25/01/2017 US  
(45) 25/01/2024 430 (43) 25/11/2019 380A  
(73) BIOGEN MA INC. (US)  
225 Binney Str., Cambridge, MA 02142, United States of America  
(72) KORDASIEWICZ, Holly (US).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

---

(54) OLIGONUCLEOTIT CẢI BIẾN, HỢP CHẤT CHỨA OLIGONUCLEOTIT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA OLIGONUCLEOTIT HOẶC HỢP CHẤT NÀY ĐỂ LÀM GIẢM SỰ BIỂU HIỆN TAU

(57) Sáng chế đề xuất oligonucleotit cải biến và dược phẩm chứa oligonucleotit cải biến để làm giảm hàm lượng hoặc hoạt tính của mARN Tau trong tế bào hoặc động vật, và trong các trường hợp nhất định làm giảm hàm lượng của protein Tau trong tế bào hoặc động vật. Oligonucleotit cải biến và dược phẩm này hữu dụng để làm thuyên giảm ít nhất là một triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh. Các triệu chứng này bao gồm sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, và sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Các bệnh thoái hóa thần kinh này bao gồm bệnh lý protein tau, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ trán-thái dương (Fronto-temporal Dementia - FTD), FTDP-17, chứng liệt trên nhân tiền triền (Progressive Supranuclear Palsy - PSP), chứng chấn thương não mãn tính (Chronic Traumatic Encephalopathy - CTE), thoái hóa hạch nền vỏ não (Corticobasal Ganglionic Degeneration - CBD), động kinh, và hội chứng Dravet.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề xuất hợp chất, phương pháp, và dược phẩm để làm giảm hàm lượng hoặc hoạt tính của mARN Tau trong tế bào hoặc động vật, và trong các trường hợp nhất định làm giảm hàm lượng của protein Tau trong tế bào hoặc động vật. Hợp chất, phương pháp, và dược phẩm này hữu dụng để làm thuyên giảm ít nhất là một triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh. Các triệu chứng này bao gồm sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, và sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Các bệnh thoái hóa thần kinh này bao gồm bệnh lý protein tau, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ trán-thái dương (Fronto-temporal Dementia - FTD), FTDP-17, chứng liệt trên nhân tiến triển (Progressive Supranuclear Palsy - PSP), chứng chấn thương não mãn tính (Chronic Traumatic Encephalopathy - CTE), thoái hóa hạch nền vỏ não (Corticobasal Ganglionic Degeneration - CBD), động kinh, và hội chứng Dravet.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Chức năng chủ yếu của Tau là để liên kết và làm ổn định các vi ống, là thành phần cấu trúc quan trọng của bộ khung xương tế bào tham gia vào quá trình nguyên phân, phân chia tế bào chất, và vận chuyển bằng các túi. Tau được tìm thấy ở nhiều mô, nhưng đặc biệt nhiều ở axon của neuron. Ở người, có sáu dạng đồng phân của Tau được tạo ra bằng cách ghép nối khác nhau của các exon 2, 3, và 10. Việc ghép nối các exon 2 và 3 ở đầu tận cùng N của protein dẫn đến thể vùi có không, một, hoặc hai miền có tính axit của axit amin 29 và lần lượt được gọi là Tau 0N, 1N, hoặc 2N. Sự ảnh hưởng của các miền này lên chức năng của Tau không hoàn toàn rõ ràng, mặc dù có thể có vai trò trong sự tương tác với màng sinh chất. Thể vùi của exon 10 ở đầu tận cùng C dẫn đến thể vùi của miền liên kết vi ống được mã hóa bởi exon 10. Vì có 3 miền liên kết vi ống ở nơi nào đó trong Tau, dạng đồng phân Tau này (với exon 10 được bao gồm) được gọi là Tau 4R, trong đó 'R' dùng để chỉ số lần lặp lại của miền liên kết vi ống. Tau không có exon 10 được gọi là Tau 3R. Vì nhiều miền liên kết vi ống hơn (4R so với 3R) làm tăng sự liên kết với vi ống, Tau 4R có lẽ làm tăng đáng kể sự liên kết và lắp ráp vi ống. Tỷ lệ của Tau 3R/4R được điều hòa theo sự phát triển, với các mô bào thai chỉ biểu hiện Tau 3R và các mô người trưởng thành biểu hiện hàm lượng gần bằng nhau của Tau 3R/4R. Độ lệch với tỷ lệ bình thường của Tau

3R/4R là đặc điểm của các bệnh lý protein tau FTD thoái hóa thần kinh. Chưa biết được là việc thay đổi tỷ lệ Tau 3R/4R ở giai đoạn muộn ở động vật trưởng thành sẽ ảnh hưởng như thế nào đến sự phát sinh bệnh do protein Tau.

Sự phosphoryl hóa được định hướng serin-threonin điều hòa khả năng liên kết vi ống của Tau. Sự phosphoryl hóa quá mức thúc đẩy sự tách Tau ra khỏi vi ống. Các cải biến sau dịch mã khác của Tau đã được mô tả; tuy nhiên mức ý nghĩa của điều này không rõ ràng. Sự phosphoryl hóa Tau cũng được điều hòa phát triển với sự phosphoryl hóa cao hơn ở mô bào thai và sự phosphoryl hóa thấp hơn nhiều khi trưởng thành. Một đặc điểm của rối loạn thoái hóa thần kinh là sự phosphoryl hóa Tau tăng bất thường. Mạng lưới vi ống tham gia vào nhiều quy trình quan trọng trong tế bào bao gồm tính toàn vẹn cấu trúc cần để duy trì hình thái của tế bào và vận hành bộ máy vận chuyển. Vì sự liên kết Tau với vi ống làm ổn định vi ống, Tau dường như là chất trung gian then chốt của một số quy trình trong số các quy trình này và sự đứt gãy của Tau bình thường ở các bệnh thoái hóa thần kinh có thể phá vỡ một số quy trình trong số các quy trình tế bào then chốt này. Một trong số các dấu hiệu chỉ thị sớm cho thấy Tau có thể là quan trọng trong các hội chứng thoái hóa thần kinh là việc nhận ra rằng Tau là thành phần then chốt của các thể vùi tơ thần kinh ở bệnh Alzheimer. Trên thực tế, thể vùi tơ thần kinh là khối kết tụ của protein Tau được phosphoryl hóa quá mức. Cùng với các mảng chứa amyloid beta, thể vùi tơ thần kinh là dấu hiệu nhận biết bệnh Alzheimer và tương quan đáng kể với bệnh suy giảm nhận thức. 95% sự tích tụ Tau ở AD được phát hiện thấy trong các quy trình ở neuron và được gọi là loạn dưỡng dây thần kinh. (Các) quy trình mà nhờ đó protein liên kết vi ống này trở nên bị gỡ ra khỏi vi ống và tạo thành sự tích tụ của protein và điều này có liên quan đến tính độc neuron như thế nào chưa được hiểu rõ.

Các thể vùi Tau neuron là đặc điểm bệnh lý không chỉ của bệnh Alzheimer, mà còn của nhóm phụ của Sa Sút Trí Tuệ Trán-Thái Dương (FTD), PSP, và CBD. Mối liên hệ giữa Tau và sự thoái hóa thần kinh được củng cố bởi việc phát hiện ra rằng các đột biến ở gen Tau gây ra nhóm phụ của FTD. Các dữ liệu di truyền này cũng làm nổi bật tầm quan trọng của tỷ lệ 3R:4R của Tau. Nhiều đột biến trong số các đột biến Tau mà gây ra FTD dẫn đến sự thay đổi trong việc ghép nối Tau mà dẫn đến thể vùi ưu tiên của exon 10, và do đó dẫn đến Tau 4R tăng lên. Hàm lượng Tau tổng số là bình thường. Liệu sự thay đổi dạng đồng phân Tau hay sự thay đổi axit amin hay cả hai có gây ra sự thoái hóa thần kinh hay không vẫn còn chưa biết. Dữ liệu gần đây gợi ý rằng PSP cũng có thể có liên quan đến tỷ lệ 4R:3R

tăng.

Để giúp hiểu rõ sự ảnh hưởng của các tỷ lệ Tau lên sự thoái hóa thần kinh, mô hình chuột dựa trên một trong số các đột biến Tau ghép nối (N279K) đã được tạo ra bằng cách sử dụng đoạn gen nhỏ bao gồm vùng khởi động Tau và các trình tự intron bên sườn của exon 10. Như ở người, các con chuột này chứng tỏ hàm lượng Tau 4R tăng lên so với các thể chuyển gen biểu hiện Tau WT và phát triển các bất thường về hành vi và vận động cũng như là sự tích tụ của Tau kết tụ ở não và tủy sống.

Protein Tau có liên quan đến nhiều bệnh của não bao gồm bệnh Alzheimer, FTD, PSP, CBD, chấn thương não sa sút trí tuệ, bệnh parkinson liên kết nhiễm sắc thể, bệnh Lytico-Bodig, sa sút trí tuệ chủ yếu do đám rối, u hạch thần kinh đệm, u tế bào hạch, u mạch màng não, viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, bệnh não do chì, bệnh xơ cứng củ, bệnh Hallervorden-Spatz, bệnh Pick, bệnh hạt ura bạc, thoái hóa hạch nền vỏ não hoặc thoái hóa thùy trán-thái dương và các bệnh khác. Các rối loạn liên quan đến Tau chẳng hạn như AD là nguyên nhân phổ biến nhất của sa sút trí tuệ ở người lớn tuổi. AD ảnh hưởng đến ước tính là 15 triệu người trên thế giới và 40% dân số trên 85 tuổi. AD đặc trưng bởi hai dấu hiệu nhận biết bệnh lý: Thể vùi tơ thần kinh Tau (Tau neurofibrillary inclusion - NFT) và các mảng amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ).

Hiện nay thiếu các lựa chọn có thể chấp nhận được để điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh này. Do đó mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp để điều trị các bệnh này.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất và phương pháp để làm giảm hàm lượng hoặc hoạt tính của mARN Tau, và theo các phương án nhất định làm giảm hàm lượng protein Tau trong tế bào hoặc động vật. Theo các phương án nhất định, động vật này bị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án nhất định, động vật này mắc bệnh lý protein tau, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ trán-thái dương (FTD), FTDP-17, chứng liệt trên nhân tiến triển (PSP), chứng chấn thương não mãn tính (CTE), thoái hóa hạch nền vỏ não (CBD), động kinh, hoặc hội chứng Dravet. Theo các phương án nhất định, hợp chất hữu dụng để làm giảm sự biểu hiện mARN Tau là các hợp chất oligome. Theo các phương án nhất định, Hợp Chất Số 814907 hữu dụng để làm giảm sự biểu hiện của mARN Tau và/hoặc protein Tau.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp hữu dụng để ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm ít nhất là một triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án nhất định, các triệu chứng này là sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, và sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Theo các phương án nhất định, sự ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm này dẫn đến việc duy trì hoặc cải thiện trí nhớ, duy trì hoặc cải thiện chức năng vận động, và/hoặc sự duy trì hoặc sự giảm của số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Theo các phương án nhất định, sự ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này là sự giảm về tốc độ tiến triển hoặc trì hoãn ít nhất là một trong số các triệu chứng này.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Cần hiểu rằng cả bản chất kỹ thuật trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ để làm ví dụ và giải thích và không làm giới hạn sáng chế. Trong bản mô tả này, việc sử dụng danh từ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác. Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc sử dụng “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ “sự bao gồm”, cũng như các dạng khác, chẳng hạn như “bao gồm” và “được bao gồm”, không làm giới hạn sáng chế. Ngoài ra, các thuật ngữ chẳng hạn như “phần tử” hoặc “thành phần” bao hàm cả các phần tử và các thành phần chứa một đơn vị và các phần tử và các thành phần chứa nhiều tiểu đơn vị trừ khi được quy định cụ thể khác.

Các đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng được mô tả. Tất cả các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được viện dẫn trong đơn này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bằng sáng chế, đơn sáng chế, bài báo, sách, và luận án, được kết hợp ở đây chỉ để tham khảo đến các phần của tài liệu được thảo luận trong bản mô tả này, cũng như là toàn bộ nội dung của chúng.

### *Định nghĩa*

Trừ khi có nêu các định nghĩa cụ thể, danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và các kỹ thuật của, hóa học phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp và hóa học dược phẩm và y học được mô tả ở đây là các danh pháp đã biết và thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Khi được phép, tất cả các bằng sáng chế, đơn sáng chế, đơn đã công bố và các tài liệu công bố khác và các dữ liệu khác được đề cập trong toàn bộ bản mô tả này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuật ngữ sau đây có nghĩa sau đây:

#### Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “2’-đeoxy nucleosit” có nghĩa là nucleosit chứa gốc đường 2’-H(H) furanosyl, như được tìm thấy ở axit deoxyribonucleic (ADN) có trong tự nhiên. Theo các phương án nhất định, 2’-đeoxy nucleosit có thể chứa nucleobazo cải biến hoặc có thể chứa nucleobazo ARN (uraxin).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “nucleosit được thế 2’” có nghĩa là nucleosit chứa gốc đường được thế 2’. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “được thế 2’” khi đề cập đến gốc đường có nghĩa là gốc đường chứa ít nhất là một nhóm thế 2’ không phải là H hoặc OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dùng” có nghĩa là việc cung cấp được chất cho động vật.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “động vật” có nghĩa là con người hoặc động vật không phải người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “hoạt tính đối nghĩa” có nghĩa là sự thay đổi có thể phát hiện được và/hoặc có thể đo được bất kỳ được cho là do sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích của nó. Theo các phương án nhất định, hoạt tính đối nghĩa là sự giảm về hàm lượng hoặc biểu hiện của axit nucleic đích hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này so với hàm lượng axit nucleic đích hoặc hàm lượng protein đích khi không có hợp chất đối nghĩa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “hợp chất đối nghĩa” có nghĩa là hợp chất oligome hoặc bộ đôi oligome có khả năng đạt được ít nhất là một hoạt tính đối nghĩa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “làm thuyên giảm” khi đề cập đến việc điều trị có nghĩa là sự cải thiện ít nhất là một triệu chứng tương quan với cùng triệu chứng đó khi không điều trị. Theo các phương án nhất định, làm thuyên giảm là làm giảm độ nghiêm trọng hoặc tần suất của triệu chứng hoặc trì hoãn khởi phát hoặc làm chậm sự tiến triển về độ nghiêm trọng hoặc tần suất của triệu chứng. Theo các phương án nhất định, triệu chứng là sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, hoặc sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Theo các phương án nhất định, việc làm thuyên giảm các triệu chứng

này dẫn đến sự duy trì hoặc cải thiện trí nhớ, duy trì hoặc cải thiện chức năng vận động, và/hoặc sự duy trì hoặc sự giảm về số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “ít nhất là một triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh” bao gồm sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, hoặc sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “nucleosit hai vòng” hoặc “BNA” có nghĩa là nucleosit chứa gốc đường hai vòng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đường hai vòng” hoặc “gốc đường hai vòng” có nghĩa là gốc đường cải biến chứa hai vòng, trong đó vòng thứ hai được tạo thành thông qua cầu mà nối hai trong số các nguyên tử ở vòng thứ nhất bằng cách đó tạo thành cấu trúc hai vòng. Theo các phương án nhất định, vòng thứ nhất của gốc đường hai vòng là gốc furanosyl. Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng không chứa gốc furanosyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tập hợp được làm giàu bất đối xứng” có nghĩa là một số phân tử có công thức phân tử giống nhau, trong đó số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm của các phân tử trong tập hợp chứa cấu hình hóa học lập thể cụ thể tại tâm bất đối xứng cụ thể lớn hơn số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm của các phân tử được kỳ vọng là chứa cùng cấu hình hóa học lập thể cụ thể tại cùng tâm bất đối xứng cụ thể trong tập hợp nếu tâm bất đối xứng cụ thể này là dạng ngẫu nhiên về lập thể. Các tập hợp được làm giàu bất đối xứng của các phân tử có nhiều tâm bất đối xứng trong mỗi phân tử có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng dạng ngẫu nhiên về lập thể. Theo các phương án nhất định, các phân tử là các oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các phân tử là các hợp chất chứa các oligonucleotit cải biến.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc phân cắt được” có nghĩa là liên kết hoặc nhóm của các nguyên tử mà bị phân cắt trong các điều kiện sinh lý, ví dụ, bên trong tế bào, động vật, hoặc người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “bổ sung” khi đề cập đến oligonucleotit có nghĩa là ít nhất là 70% nucleobazơ của oligonucleotit hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng và nucleobazơ của axit nucleic khác hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng có khả năng liên kết hydro với nhau khi trình tự nucleobazơ của oligonucleotit và axit nucleic khác được sắp xếp thẳng hàng theo chiều ngược nhau. Nucleobazơ bổ sung có nghĩa là nucleobazơ có khả năng tạo liên kết hydro với một nucleobazơ khác. Các cặp nucleobazơ bổ sung bao

gồm adenin (A) và thymin (T), adenin (A) và uraxin (U), xytosin (C) và guanin (G), 5-metylxytosin (mC) và guanin (G). Các oligonucleotit và/hoặc các axit nucleic bổ sung không cần có tính bổ sung nucleobazơ tại mỗi nucleosit. Thay vào đó, một số vị trí bất cặp nhằm được chấp nhận. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “bổ sung hoàn toàn” hoặc “bổ sung 100%” khi đề cập đến các oligonucleotit có nghĩa là các oligonucleotit bổ sung với oligonucleotit hoặc axit nucleic khác tại mỗi nucleosit của oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “nhóm liên hợp” có nghĩa là nhóm của các nguyên tử mà được gắn trực tiếp hoặc gián tiếp với oligonucleotit. Nhóm liên hợp bao gồm gốc liên hợp và cầu nối liên hợp mà gắn gốc liên hợp với oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “cầu nối liên hợp” có nghĩa là nhóm của các nguyên tử chứa ít nhất là một liên kết nối gốc liên hợp với oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc liên hợp” có nghĩa là nhóm của các nguyên tử mà được gắn với oligonucleotit thông qua cầu nối liên hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “liền kề” trong ngữ cảnh của oligonucleotit dùng để chỉ các nucleosit, các nucleobazơ, các gốc đường, hoặc các liên kết giữa các nucleosit mà ngay sát nhau. Ví dụ, “các nucleobazơ liền kề” có nghĩa là các nucleobazơ ngay sát nhau trong trình tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gapmer” có nghĩa là oligonucleotit cải biến chứa vùng bên trong có một số lượng các nucleosit hỗ trợ cho sự phân cắt ARNaza H nằm ở giữa các vùng bên ngoài có một hoặc nhiều nucleosit, trong đó các nucleosit chứa vùng bên trong khác biệt về mặt hóa học với nucleosit hoặc các nucleosit chứa các vùng bên ngoài. Vùng bên trong có thể được đề cập là “gap” và các vùng bên ngoài có thể được đề cập là “cánh.” Trừ khi có chỉ dẫn khác, “gapmer” dùng để chỉ motif đường. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các gốc đường của các nucleosit của gap của gapmer là 2'-đeoxyfuranosyl không cải biến. Do đó, thuật ngữ “gapmer MOE” dùng để chỉ gapmer có motif đường của các nucleosit 2'-MOE ở cả cánh và gap của 2'-đeoxy nucleosit. Trừ khi có chỉ dẫn khác, gapmer MOE có thể chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit cải biến và/hoặc nucleobazơ cải biến và các dạng cải biến này không cần phải theo kiểu mẫu gapmer của các dạng cải biến đường.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “sự lai hóa” có nghĩa là sự bất cặp hoặc ủ của các oligonucleotit và/hoặc các axit nucleic bổ sung. Mặc dù không giới hạn ở cơ chế

cụ thể, cơ chế thông thường nhất của sự lai hóa bao gồm liên kết hydro, mà có thể là liên kết hydro Watson-Crick, Hoogsteen hoặc Hoogsteen nghịch đảo, giữa các nucleobazơ bổ sung.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “liên kết giữa các nucleosit” là liên kết cộng hóa trị giữa các nucleosit liền kề trong oligonucleotit. Như được sử dụng trong bản mô tả này “liên kết giữa các nucleosit cải biến” có nghĩa là liên kết giữa các nucleosit bất kỳ không phải là liên kết phosphodiester giữa các nucleosit. “Liên kết phosphorothioat” là liên kết giữa các nucleosit cải biến mà trong đó một trong các nguyên tử oxy không bắc cầu của liên kết phosphodiester giữa các nucleosit được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “nucleosit cầu nối” có nghĩa là nucleosit mà kết nối, trực tiếp hoặc gián tiếp, oligonucleotit với gốc liên hợp. Các nucleosit cầu nối nằm ở trong cầu nối liên hợp của hợp chất oligome. Các nucleosit cầu nối không được coi là một phần của phần oligonucleotit của hợp chất oligome ngay cả khi chúng liền kề với oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc đường cải biến không phải dạng hai vòng” có nghĩa là gốc đường cải biến mà chứa sự cải biến, chẳng hạn như phân tử thế, mà không tạo thành cầu giữa hai nguyên tử của đường để tạo thành vòng thứ hai.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “bắt cặp nhầm” hoặc “không bổ sung” có nghĩa là nucleobazơ của oligonucleotit thứ nhất mà không bổ sung với nucleobazơ tương ứng của oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic đích khi các hợp chất oligome thứ nhất và thứ hai được sắp xếp thẳng hàng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “MOE” có nghĩa là metoxyetyl. “2’-MOE” có nghĩa là nhóm  $-OCH_2CH_2OCH_3$  ở vị trí 2’ của vòng furanosyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “motif” có nghĩa là kiểu của gốc đường, nucleobazơ, và/hoặc liên kết giữa các nucleosit không được cải biến và/hoặc được cải biến, trong oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “mARN” có nghĩa là bản phiên mã ARN mà mã hóa cho protein và bao gồm tiền mARN và mARN trưởng thành trừ khi có chỉ dẫn khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nucleobazo" có nghĩa là nucleobazo không cải biến hoặc nucleobazo cải biến. Như được sử dụng trong bản mô tả này "nucleobazo không cải biến" là adenin (A), tymin (T), xytosin (C), uraxin (U), và guanin (G). Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nucleobazo cải biến" là nhóm của các nguyên tử không phải là A, T, C, U, hoặc G không được cải biến có khả năng bắt cặp với ít nhất là một nucleobazo không cải biến. "5-Metylxytosin" là nucleobazo cải biến. Bazo vạn năng là nucleobazo cải biến mà có thể bắt cặp với bất kỳ nucleobazo không cải biến nào trong số năm nucleobazo không cải biến. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "trình tự nucleobazo" có nghĩa là thứ tự của các nucleobazo liên kề trong axit nucleic hoặc oligonucleotit độc lập của đường bất kỳ hoặc sự cải biến liên kết giữa các nucleosit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nucleosit" có nghĩa là hợp chất chứa nucleobazo và gốc đường. Mỗi nucleobazo và gốc đường độc lập là không được cải biến hoặc được cải biến. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nucleosit cải biến" có nghĩa là nucleosit chứa nucleobazo cải biến và/hoặc gốc đường cải biến. Các nucleosit cải biến bao gồm các nucleosit không bazo, mà thiếu nucleobazo. "Các nucleosit được liên kết" là các nucleosit mà được kết nối trong trình tự liên tục (tức là, không có nucleosit bổ sung nào có mặt giữa các nucleosit mà được liên kết).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hợp chất oligome" có nghĩa là oligonucleotit và tùy ý một hoặc nhiều dấu hiệu bổ sung, chẳng hạn như nhóm liên hợp hoặc nhóm đầu tận cùng. Hợp chất oligome có thể được bắt cặp với hợp chất oligome thứ hai mà bổ sung với hợp chất oligome thứ nhất hoặc có thể không được bắt cặp. "Hợp chất oligome sợi đơn" là hợp chất oligome không được bắt cặp. Thuật ngữ "bộ đôi oligome" có nghĩa là bộ đôi được tạo thành bởi hai hợp chất oligome có các trình tự nucleobazo bổ sung. Mỗi hợp chất oligome của cặp đôi oligome có thể được đề cập đến dưới dạng "hợp chất oligome được cặp đôi."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "oligonucleotit" có nghĩa là sợi của các nucleosit được liên kết được nối thông qua các liên kết giữa các nucleosit, trong đó mỗi nucleosit và liên kết giữa các nucleosit có thể được cải biến hoặc không được cải biến. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các oligonucleotit gồm có 8-50 nucleosit được liên kết. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "oligonucleotit cải biến" có nghĩa là oligonucleotit, trong đó ít nhất là một nucleosit hoặc liên kết giữa các nucleosit được cải biến. Như được sử dụng

trong bản mô tả này, “oligonucleotit không cải biến” có nghĩa là oligonucleotit mà không chứa bất kỳ sự cải biến nucleosit hoặc sự cải biến giữa các nucleosit nào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất mang hoặc chất pha loãng được dụng” có nghĩa là chất bất kỳ thích hợp để sử dụng trong việc dùng cho động vật. Các chất mang nhất định này giúp cho được phẩm được tạo chế phẩm dưới dạng, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, dịch lỏng, gel, si rô, bột nhão, huyền phù và viên thuốc hình thoi để nuốt bằng miệng bởi đối tượng. Theo các phương án nhất định, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng là nước tiệt trùng; nước muối tiệt trùng; hoặc dung dịch đệm tiệt trùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “muối được dụng” có nghĩa là muối chấp nhận được về mặt sinh lý và được dụng của hợp chất, chẳng hạn như hợp chất oligome, tức là, muối mà giữ lại hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất ban đầu và không mang lại tác dụng gây độc không mong muốn thêm vào đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “được phẩm” có nghĩa là hỗn hợp của các chất thích hợp cho việc dùng cho đối tượng. Ví dụ, được phẩm có thể chứa hợp chất đối nghĩa và dung dịch trong nước tiệt trùng. Theo các phương án nhất định, được phẩm thể hiện hoạt tính trong thử nghiệm hấp thụ tự do ở các dòng tế bào nhất định.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc photpho” có nghĩa là nhóm của các nguyên tử chứa nguyên tử photpho. Theo các phương án nhất định, gốc photpho chứa mono-, di-, hoặc tri-phosphat, hoặc phosphorothioat.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “tiền được chất” có nghĩa là tác nhân trị liệu ở dạng bên ngoài cơ thể mà được biến đổi thành dạng khác ở bên trong động vật hoặc tế bào của chúng. Thông thường việc biến đổi của tiền được chất bên trong động vật được làm cho thuận lợi bằng tác động của enzym (ví dụ, enzym nội sinh hoặc enzym virus) hoặc hóa chất có mặt trong tế bào hoặc mô và/hoặc bởi điều kiện sinh lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "làm giảm hoặc ức chế hàm lượng hoặc hoạt tính" dùng để chỉ sự khử hoặc phong bế sự biểu hiện hoặc hoạt tính phiên mã tương quan với sự biểu hiện hoặc hoạt tính phiên mã ở mẫu không được xử lý hoặc đối chứng và không cần phải chỉ ra tổng loại trừ của sự biểu hiện hoặc hoạt tính phiên mã.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “hợp chất ARNi” có nghĩa là hợp chất đối nghĩa mà tác động, ít nhất là một phần, thông qua RISC hoặc Ago2 để điều biến axit nucleic đích và/hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này. Hợp chất ARNi bao gồm, nhưng không giới hạn ở siARN sợi kép, ARN sợi đơn (ssARN), và microARN, bao gồm chất giả microARN. Theo các phương án nhất định, hợp chất ARNi điều biến lượng, hoạt tính, và/hoặc sự ghép nối của axit nucleic đích. Thuật ngữ hợp chất ARNi loại trừ hợp chất đối nghĩa mà tác động thông qua ARNaza H.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tự bổ sung” khi đề cập đến oligonucleotit có nghĩa là oligonucleotit mà lai hóa ít nhất là một phần với bản thân nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “thử nghiệm tế bào tiêu chuẩn” có nghĩa là thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 1 và các biến đổi hợp lý của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tâm bất đối xứng ngẫu nhiên về lập thể” trong ngữ cảnh của tập hợp phân tử có công thức phân tử giống nhau có nghĩa là tâm bất đối xứng có cấu hình hóa học lập thể ngẫu nhiên. Ví dụ, trong tập hợp phân tử chứa tâm bất đối xứng ngẫu nhiên về lập thể, số lượng phân tử có cấu hình (*S*) của tâm bất đối xứng ngẫu nhiên về lập thể có thể nhưng không nhất thiết là giống như số lượng phân tử có cấu hình (*R*) của tâm bất đối xứng ngẫu nhiên về lập thể. Cấu hình hóa học lập thể của tâm bất đối xứng được coi là ngẫu nhiên khi nó là kết quả của phương pháp tổng hợp mà không được thiết kế để kiểm soát cấu hình hóa học lập thể. Theo các phương án nhất định, tâm bất đối xứng ngẫu nhiên về lập thể là liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit ngẫu nhiên về lập thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc đường” có nghĩa là gốc đường không được cải biến hoặc gốc đường cải biến. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc đường không được cải biến” có nghĩa là gốc 2'-OH(H) furanosyl, như phát hiện thấy trong ARN (“gốc đường ARN không được cải biến”), hoặc gốc 2'-H(H), như phát hiện thấy trong ADN (“gốc đường ADN không được cải biến”). Các gốc đường không được cải biến có một hydro ở mỗi vị trí trong số các vị trí 1', 3', và 4', oxy ở vị trí 3', và hai hydro ở vị trí 5'. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “gốc đường cải biến” hoặc “đường cải biến” có nghĩa là gốc đường furanosyl cải biến hoặc chất thay thế đường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, gốc đường furanosyl cải biến có nghĩa là đường furanosyl chứa phân tử thế không phải là hydro thay cho ít nhất là một hydro của gốc đường không được cải

biến. Theo các phương án nhất định, gốc đường furanosyl cải biến là gốc đường được thế 2'. Các gốc furanosyl cải biến này đường bao gồm đường hai vòng và đường không phải là hai vòng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất thay thế đường" có nghĩa là gốc đường cải biến có gốc không phải là gốc furanosyl mà có thể liên kết nucleobazơ với nhóm khác, chẳng hạn như liên kết giữa các nucleosit, nhóm liên hợp, hoặc nhóm đầu tận cùng ở oligonucleotit. Các nucleosit cải biến chứa các chất thay thế đường có thể được kết hợp vào một hoặc nhiều vị trí trong oligonucleotit và các oligonucleotit này có khả năng lai hóa với các hợp chất oligome hoặc các axit nucleic bổ sung.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "axit nucleic đích" và "ARN đích" có nghĩa là axit nucleic mà hợp chất đối nghĩa được thiết kế để tác động đến.

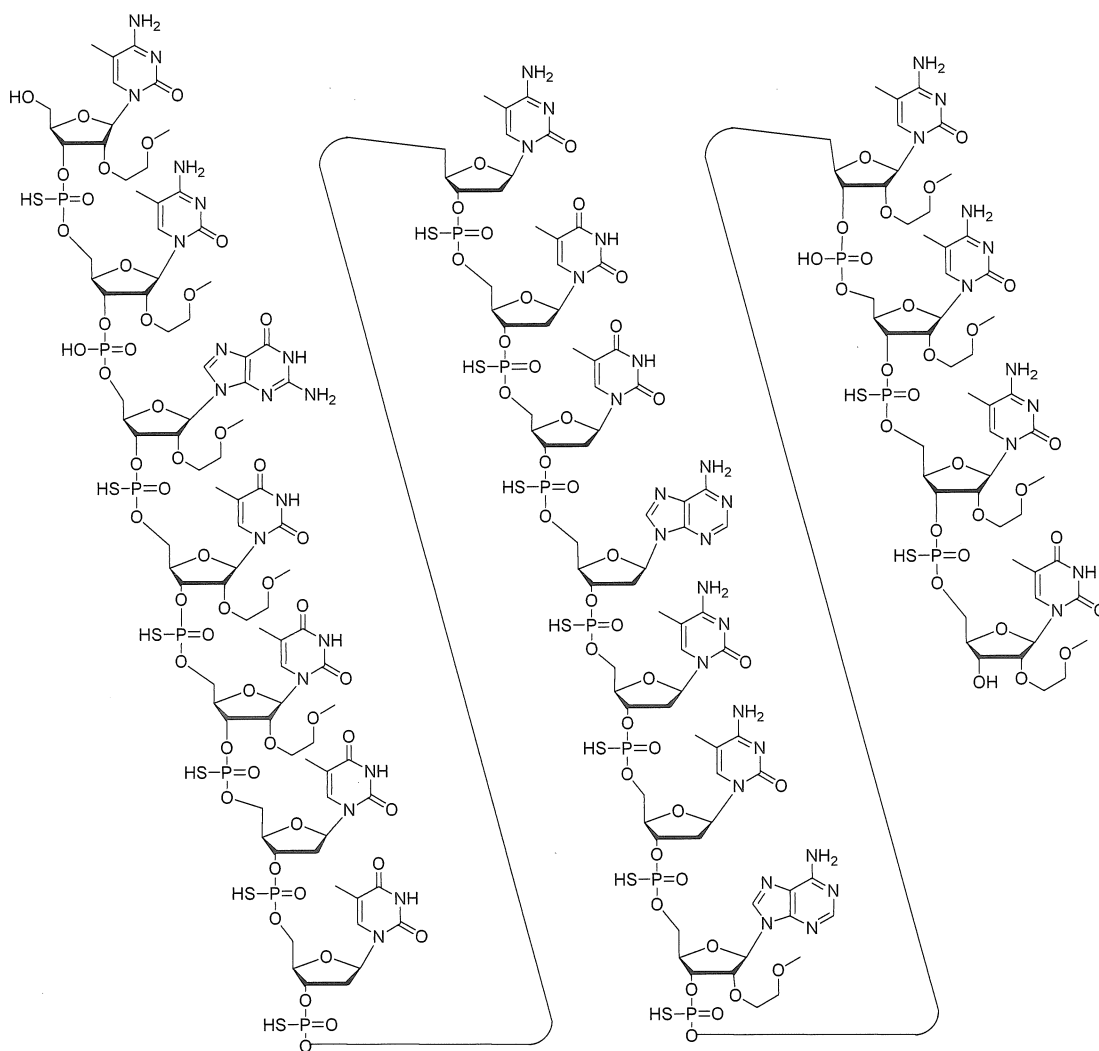
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vùng đích" có nghĩa là phần của axit nucleic đích mà hợp chất oligome được thiết kế lai hóa với nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nhóm đầu tận cùng" có nghĩa là nhóm hóa học hoặc nhóm của các nguyên tử mà liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng của oligonucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là hàm lượng dược chất mà mang lại lợi ích trị liệu cho động vật. Ví dụ, lượng hữu hiệu để điều trị cải thiện triệu chứng bệnh.

Sáng chế đề xuất các phương án được đánh số mà không làm giới hạn sáng chế sau đây:

Phương án 1: Oligonucleotit cải biến có công thức sau đây:



(SEQ ID NO: 8).

Thống nhất với các định nghĩa và mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo Phương án 1 có thể được tạo ra bằng cách kiểm soát có chủ đích hóa học lập thể của các liên kết bất kỳ, tất cả các liên kết hoặc không có liên kết.

Phương án 2: Hợp chất oligome chứa oligonucleotit cải biến có công thức sau đây:  
mCes mCeo Ges Tes Tes Tds Tds mCds Tds Tds Ads mCds mCds Aes mCeo mCes mCes Te; trong đó,

A = adenin,

mC = 5-metylxytosin,

G = guanin,

T = tymin,

e = nucleosit 2'-MOE,

d = 2'-đeoxy nucleosit,

s = liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit, và

o = liên kết phosphodiester giữa các nucleosit.

Phương án 3: Hợp chất oligome theo phương án 2 chứa nhóm liên hợp.

Phương án 4: Cặp đôi oligome chứa hợp chất oligome theo phương án 2 hoặc phương án 3.

Phương án 5: Hợp chất đối nghĩa chứa hoặc gồm có oligonucleotit cải biến theo phương án 1, hợp chất oligome theo phương án 2 hoặc phương án 3, hoặc cặp đôi oligome theo phương án 4.

Phương án 6: Dược phẩm chứa oligonucleotit cải biến theo phương án 1, hợp chất oligome theo phương án 2 hoặc phương án 3, hoặc cặp đôi oligome theo phương án 4 hoặc muối của chúng và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Phương án 7: Hợp phần theo phương án 6, trong đó muối là muối natri.

Phương án 8: Phương pháp bao gồm bước dùng cho động vật dược phẩm theo phương án 6 hoặc phương án 7.

Phương án 9: Phương pháp điều trị bệnh liên quan đến Tau bao gồm bước dùng cho cá thể bị bệnh hoặc có nguy cơ phát triển bệnh liên quan đến Tau lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm theo phương án 6 hoặc phương án 7; và bằng cách đó điều trị bệnh liên quan đến Tau.

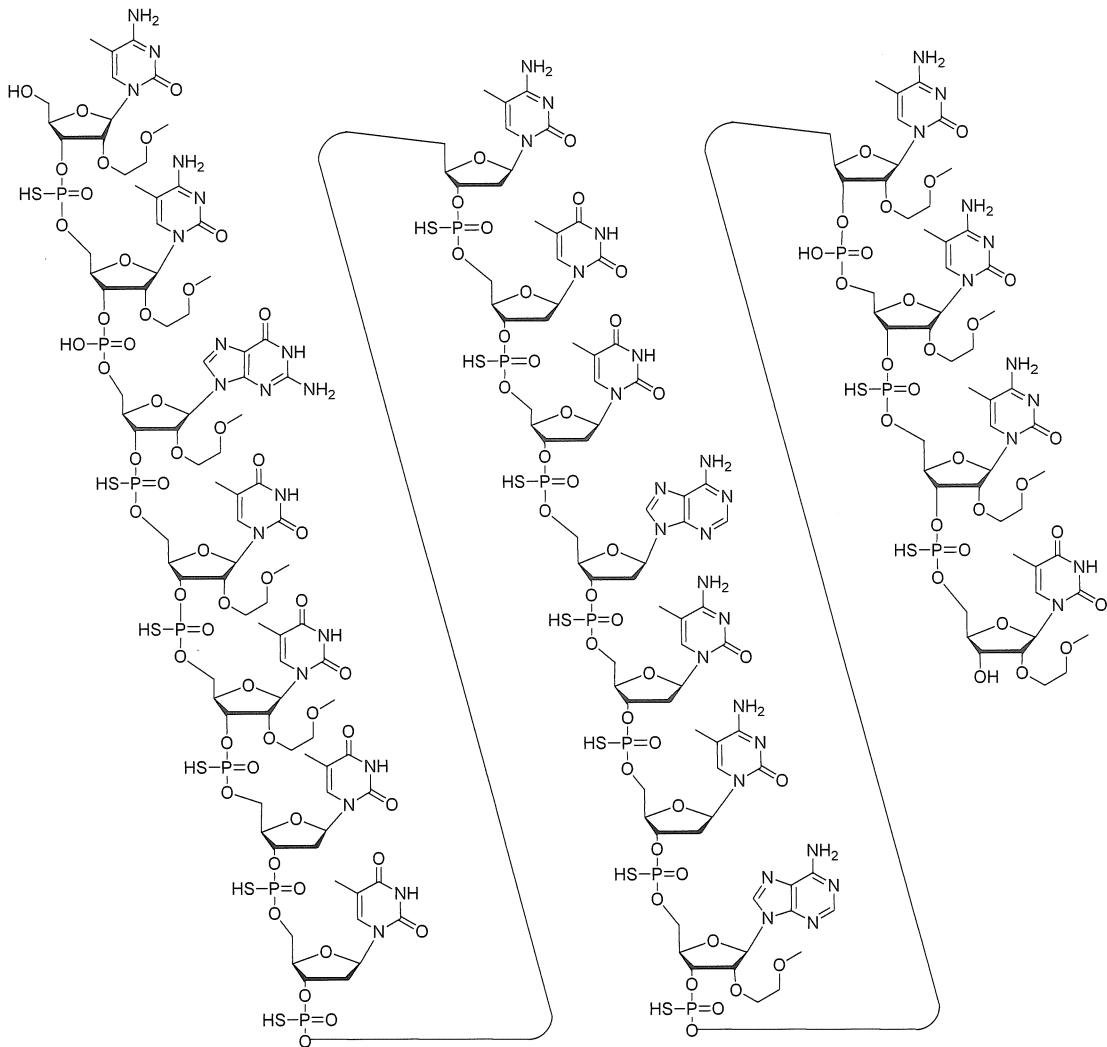
Phương án 10: Phương pháp theo phương án 9, trong đó bệnh liên quan đến Tau là bệnh thoái hóa thần kinh.

Phương án 11: Phương pháp theo phương án 10, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh bất kì trong số bệnh lý protein tau, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ trán-thái dương (FTD), FTDP-17, chứng liệt trên nhân tiến triển (PSP), chứng chấn thương não mãn tính (CTE), thoái hóa hạch nền vỏ não (CBD), động kinh, hoặc hội chứng Dravet.

Phương án 12: Phương pháp theo phương án 10 hoặc phương án 11, trong đó ít nhất là một triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh được làm thuyên giảm.

Phương án 13: Phương pháp theo phương án 12, trong đó triệu chứng là triệu chứng bất kỳ trong số triệu chứng mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, và tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh.

Phương án 14: Oligonucleotit cải biến có công thức sau đây:



(SEQ ID NO: 8)

hoặc muối của chúng.

Phương án 15. Oligonucleotit cải biến theo phương án 14, mà là muối natri của công thức này.

Phương án 16. Hợp chất chứa oligonucleotit cải biến, trong đó oligonucleotit cải biến là gapmer gồm có mảnh cánh 5', mảnh gap trung tâm, và mảnh cánh 3', trong đó:

mảnh cánh 5' gồm có năm nucleosit 2'-MOE,

mảnh gap trung tâm gồm có tám 2'-deoxynucleosit, và

mảnh cánh 3' gồm có năm nucleosit 2'-MOE;

trong đó oligonucleotit cải biến có trình tự nucleobazơ 5'-CCGTTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO: 8), trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin; và trong đó các liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là, từ 5' đến 3', sosssssssssssoss, trong đó mỗi s là liên kết phosphorothioat và mỗi o là liên kết phosphodiester.

Phương án 17. Oligonucleotit cải biến, trong đó oligonucleotit cải biến là gapmer gồm có mảnh cánh 5', mảnh gap trung tâm, và mảnh cánh 3', trong đó:

mảnh cánh 5' gồm có năm nucleosit 2'-MOE,

mảnh gap trung tâm gồm có tám 2'-đeoxy nucleosit, và

mảnh cánh 3' gồm có năm nucleosit 2'-MOE;

trong đó oligonucleotit cải biến có trình tự nucleobazơ 5'-CCGTTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO: 8), trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin; và trong đó các liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là, từ 5' đến 3', sosssssssssssoss, trong đó mỗi s là liên kết phosphorothioat và mỗi o là liên kết phosphodiester.

Phương án 18. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14, 15 hoặc 17 trong đó tập hợp được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất là một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình hóa học lập thể cụ thể.

Phương án 19. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 18, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất là một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình (Sp).

Phương án 20. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 18, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất là một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình (Rp).

Phương án 21. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 18, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình hóa học lập thể cụ thể, được chọn độc lập ở mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.

Phương án 22. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 21, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Sp) ở mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.

Phương án 23. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 21, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Rp) ở mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.

Phương án 24. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 21, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Rp) ở một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể và cấu hình (Sp) ở mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit còn lại.

Phương án 25. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo phương án 18 hoặc phương án 21 trong đó tập hợp được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất là 3 liên kết phosphorothioat liên kế giữa các nucleosit ở các cấu hình Rp, Sp, và Sp, theo chiều từ 5' đến 3'.

Phương án 26. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, trong đó tất cả các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là dạng ngẫu nhiên về lập thể.

Phương án 27. Dược phẩm chứa oligonucleotit cải biến theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14, 15, hoặc 17 và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Phương án 28. Dược phẩm chứa tập hợp của các oligonucleotit cải biến theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 26 và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Phương án 29. Dược phẩm theo phương án 27 hoặc phương án 28, trong đó chất pha loãng dược dụng là nước muối đệm phosphat (phosphate-buffered saline - PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).

Phương án 30. Dược phẩm theo phương án 27 hoặc phương án 28, trong đó dược phẩm này về cơ bản gồm có oligonucleotit cải biến và nước muối đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).

#### I. Các oligonucleotit nhất định

Theo các phương án nhất định, được đề xuất trong bản mô tả này là các oligonucleotit, mà gồm có các nucleosit được liên kết. Các oligonucleotit có thể là các oligonucleotit (ARN hoặc ADN) không cải biến hoặc có thể là các oligonucleotit cải biến. Các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất là một sự cải biến tương quan với ARN hoặc ADN không cải biến. Tức là, các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất là một nucleosit cải biến (chứa gốc đường cải biến và/hoặc nucleobazơ cải biến) và/hoặc ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit cải biến.

#### A. Các nucleosit cải biến nhất định

Các nucleosit cải biến chứa gốc đường cải biến hoặc nucleobazơ cải biến hoặc cả gốc đường cải biến và nucleobazơ cải biến.

##### 1. Các gốc đường nhất định

Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các gốc đường cải biến không phải hai vòng. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các gốc đường hai vòng hoặc ba vòng. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các chất thay thế đường. Các chất thay thế đường này có thể chứa một hoặc nhiều lần thế tương ứng với các chất thay thế của các loại gốc đường cải biến khác.

Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các gốc đường cải biến không phải hai vòng chứa vòng furanosyl có một hoặc nhiều nhóm thế mà không có nhóm nào trong số chúng bắc cầu hai nguyên tử của vòng furanosyl để tạo thành cấu trúc hai vòng. Các phần tử thế không bắc cầu này có thể ở vị trí bất kỳ của furanosyl, bao gồm nhưng không giới hạn ở các phần tử thế ở các vị trí 2', 4', và/hoặc 5'. Theo các phương án nhất định một hoặc nhiều phần tử thế không bắc cầu của các gốc đường cải biến không phải hai vòng được phân nhánh. Các ví dụ về nhóm thế 2' thích hợp đối với các gốc đường cải biến không phải hai vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở: 2'-F, 2'-OCH<sub>3</sub> ("OMe" hoặc "O-metyl"), và 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ("MOE"). Theo các phương án nhất định, nhóm thế 2' được chọn trong số: halo, allyl, amino, azido, SH, CN, OCN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy được thế, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl được thế, S-alkyl, N(R<sub>m</sub>)-alkyl, O-alkenyl, S-alkenyl, N(R<sub>m</sub>)-alkenyl, O-alkynyl, S-alkynyl, N(R<sub>m</sub>)-alkynyl, O-alkylenyl-O-alkyl, alkynyl, alkaryl, aralkyl, O-alkaryl, O-aralkyl, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>) hoặc OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), trong đó mỗi R<sub>m</sub> và R<sub>n</sub> độc lập là H, nhóm bảo vệ amino, hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm thế 2' được

mô tả trong Cook và đồng tác giả, U.S. 6,531,584; Cook và đồng tác giả, U.S. 5,859,221; và Cook và đồng tác giả, U.S. 6,005,087. Các phương án nhất định của các nhóm thế 2' này có thể được thể thêm bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn trong số: hydroxyl, amino, alkoxy, carboxy, benzyl, phenyl, nitro (NO<sub>2</sub>), thiol, thioalkoxy, thioalkyl, halogen, alkyl, aryl, alkenyl và alkynyl. Các ví dụ về nhóm thế 4' thích hợp cho các gốc đường cải biến không phải hai vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở alkoxy (ví dụ, metoxy), alkyl, và các nhóm được mô tả trong Manoharan và đồng tác giả, WO 2015/106128. Các ví dụ về nhóm thế 5' thích hợp đối với các gốc đường cải biến không phải hai vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở: 5'-metyl (R hoặc S), 5'-vinyl, và 5'-metoxy. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến không phải hai vòng chứa nhiều hơn một phần tử thế đường không bắt cầu, ví dụ, các gốc đường 2'-F-5'-metyl và các gốc đường cải biến và các nucleosit được cải biến được mô tả trong Migawa và đồng tác giả, WO 2008/101157 và Rajeev và đồng tác giả, US2013/0203836.).

Theo các phương án nhất định, nucleosit cải biến không phải hai vòng được thể 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' không bắt cầu được chọn từ: F, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, và axetamit được thể N (OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)), trong đó mỗi R<sub>m</sub> và R<sub>n</sub> độc lập là H, nhóm bảo vệ amino, hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl được thể hoặc không được thể.

Theo các phương án nhất định, nucleosit cải biến không phải hai vòng nucleosit được thể 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' không bắt cầu được chọn từ: F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, và OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(H)CH<sub>3</sub> ("NMA").

Theo các phương án nhất định, nucleosit cải biến không phải hai vòng được thể 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' không bắt cầu được chọn từ: F, OCH<sub>3</sub>, và OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Các gốc đường được cải biến nhất định chứa phần tử thế mà bắt cầu hai nguyên tử của vòng furanosyl để tạo thành vòng thứ hai, dẫn đến gốc đường hai vòng. Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng chứa cầu giữa các nguyên tử vòng furanoza 4' và 2'. Các ví dụ về các phần tử thế đường bắt cầu từ 4' đến 2' này bao gồm nhưng không giới hạn ở: 4'-CH<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2', 4'-CH<sub>2</sub>-O-2' ("LNA"), 4'-CH<sub>2</sub>-S-2', 4'-

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' (được đề cập đến dưới dạng "etyl bị ràng buộc" hoặc "cEt"), 4'-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-2', 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-2', 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2' ("MOE bị ràng buộc" hoặc "cMOE") và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ, Seth và đồng tác giả, U.S. 7,399,845, Bhat và đồng tác giả, U.S. 7,569,686, Swayze và đồng tác giả, U.S. 7,741,457, và Swayze và đồng tác giả, U.S. 8,022,193*), 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ, Seth và đồng tác giả, U.S. 8,278,283*), 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2' và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ, Prakash và đồng tác giả, U.S. 8,278,425*), 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (*xem, ví dụ, Allerson và đồng tác giả, U.S. 7,696,345 và Allerson và đồng tác giả, U.S. 8,124,745*), 4'-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-2' (*xem, ví dụ, Zhou, và đồng tác giả, J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134*), 4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2' và chất tương tự của chúng (*xem ví dụ, Seth và đồng tác giả, U.S. 8,278,426*), 4'-C(R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-N(R)-O-2', 4'-C(R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-O-N(R)-2', 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R)-2', và 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2', trong đó mỗi R, R<sub>a</sub>, và R<sub>b</sub> độc lập là H, nhóm bảo vệ, hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl (*xem, ví dụ Imanishi và đồng tác giả, U.S. 7,427,672*).

Theo các phương án nhất định, cầu từ 4' đến 2' này độc lập chứa từ 1 đến 4 nhóm liên kết độc lập được chọn từ: -[C(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)]<sub>n</sub>-, -[C(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)]<sub>n</sub>-O-, -C(R<sub>a</sub>)=C(R<sub>b</sub>)-, -C(R<sub>a</sub>)=N-, -C(=NR<sub>a</sub>)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>x</sub>-, và -N(R<sub>a</sub>)-;

trong đó:

x bằng 0, 1, hoặc 2;

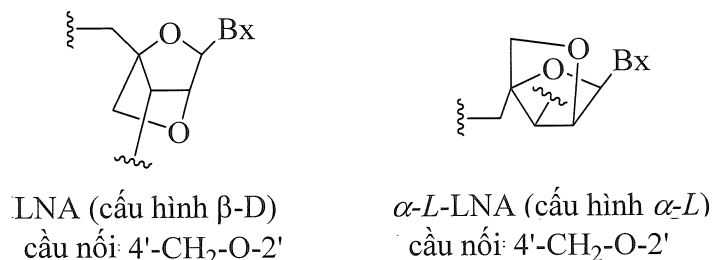
n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi R<sub>a</sub> và R<sub>b</sub> độc lập là H, nhóm bảo vệ, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl được thế, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> aryl được thế, gốc dị vòng, gốc dị vòng được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, gốc vòng béo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, gốc vòng béo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> được thế, halogen, OJ<sub>1</sub>, NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, SJ<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>, COOJ<sub>1</sub>, axyl (C(=O)-H), axyl được thế, CN, sulfonyl (S(=O)<sub>2</sub>-J<sub>1</sub>), hoặc sulfoxyl (S(=O)-J<sub>1</sub>); và

mỗi J<sub>1</sub> và J<sub>2</sub> độc lập là H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl được thế, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> aryl được thế, axyl (C(=O)-H), axyl được thế, gốc dị vòng, gốc dị vòng được thế, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> aminoalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> aminoalkyl được thế, hoặc nhóm bảo vệ.

Các gốc đường hai vòng khác đã được biết đến trong lĩnh vực, xem, ví dụ: Freier và đồng tác giả, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek và đồng tác giả, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh và đồng tác giả, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin và đồng tác giả, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Kumar và đồng tác giả, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh và đồng tác giả, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava và đồng tác giả, *J. Am. Chem. Soc.*, 20017, 129, 8362-8379; Wengel và đồng tác giả, U.S. 7,053,207; Imanishi và đồng tác giả, U.S. 6,268,490; Imanishi và đồng tác giả U.S. 6,770,748; Imanishi và đồng tác giả, U.S. RE44,779; Wengel và đồng tác giả, U.S. 6,794,499; Wengel và đồng tác giả, U.S. 6,670,461; Wengel và đồng tác giả, U.S. 7,034,133; Wengel và đồng tác giả, U.S. 8,080,644; Wengel và đồng tác giả, U.S. 8,034,909; Wengel và đồng tác giả, U.S. 8,153,365; Wengel và đồng tác giả, U.S. 7,572,582; và Ramasamy và đồng tác giả, U.S. 6,525,191;; Torsten và đồng tác giả, WO 2004/106356; Wengel và đồng tác giả, WO 1999/014226; Seth và đồng tác giả, WO 2007/134181; Seth và đồng tác giả, U.S. 7,547,684; Seth và đồng tác giả, U.S. 7,666,854; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,088,746; Seth và đồng tác giả, U.S. 7,750,131; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,030,467; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,268,980; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,546,556; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,530,640; Migawa và đồng tác giả, U.S. 9,012,421; Seth và đồng tác giả, U.S. 8,501,805; và Công Bố Bằng Sáng Chế U.S. Số Allerson và đồng tác giả, US2008/0039618 và Migawa và đồng tác giả, US2015/0191727.

Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng và các nucleosit kết hợp gốc đường hai vòng này được xác định thêm bằng cấu hình đồng phân. Ví dụ, nucleosit LNA (được mô tả trong bản mô tả này) có thể có cấu hình  $\alpha$ -L hoặc có cấu hình  $\beta$ -D.



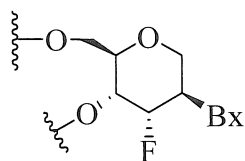
Các nucleosit hai vòng  $\alpha$ -L-metylenoxy (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') hoặc  $\alpha$ -L-LNA được kết hợp vào các oligonucleotit mà thể hiện hoạt tính đối nghĩa (Frieden và đồng tác giả, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). Ở đây, mô tả chung về nucleosit hai vòng bao gồm cả hai cấu hình đồng phân. Khi vị trí của nucleosit hai vòng cụ thể (ví dụ, LNA hoặc cEt)

được xác định trong các phương án ví dụ trong bản mô tả này, chúng có cấu hình  $\beta$ -D, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến chứa một hoặc nhiều phần tử thế đường không bắc cầu và một hoặc nhiều phần tử thế đường bắc cầu (ví dụ, đường được thế 5' và bắc cầu 4'-2').

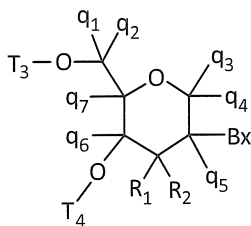
Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các chất thay thế đường. Theo các phương án nhất định, nguyên tử oxy của gốc đường được thay thế, ví dụ, bằng nguyên tử lưu huỳnh, cacbon hoặc nitơ. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến này còn chứa các phần tử thế bắc cầu và/hoặc không bắc cầu như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các chất thay thế đường nhất định chứa nguyên tử lưu huỳnh 4' và sự thế ở vị trí 2' (xem, ví dụ, Bhat và đồng tác giả, U.S. 7,875,733 và Bhat và đồng tác giả, U.S. 7,939,677) và/hoặc vị trí 5'.

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa vòng không phải là có 5 nguyên tử. Ví dụ, theo các phương án nhất định, chất thay thế đường chứa tetrahydropyran có sáu cạnh ("THP"). Tetrahydropyran này có thể được cải biến hoặc được thế thêm. Nucleosit chứa tetrahydropyran được cải biến này bao gồm nhưng không giới hạn ở axit nucleic hexitol ("HNA"), axit nucleic anitol ("ANA"), axit nucleic manitol ("MNA") (xem, ví dụ, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), flo HNA:



F-HNA

("F-HNA", xem ví dụ Swayze và đồng tác giả, U.S. 8,088,904; Swayze và đồng tác giả, U.S. 8,440,803; Swayze và đồng tác giả, U.S. 8,796,437; và Swayze và đồng tác giả, U.S. 9,005,906; F-HNA cũng có thể được đề cập là F-THP hoặc 3'-flo tetrahydropyran), và các nucleosit chứa các hợp chất THP được cải biến khác có công thức:



trong đó, một cách độc lập, đối với mỗi nucleosit THP được cải biến này:

Bx là gốc nucleobazơ;

mỗi T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> độc lập là nhóm liên kết giữa các nucleosit liên kết nucleosit THP được cải biến với phần còn lại của oligonucleotit hoặc một trong số T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> là nhóm liên kết giữa các nucleosit liên kết nucleosit THP được cải biến với phần còn lại của oligonucleotit và nhóm kia trong số T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> là H, nhóm bảo vệ hydroxyl, nhóm liên hợp được liên kết, hoặc nhóm đầu tận cùng 5' hoặc 3';

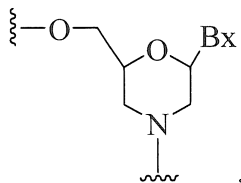
mỗi q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, q<sub>4</sub>, q<sub>5</sub>, q<sub>6</sub> và q<sub>7</sub> độc lập là H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, hoặc C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl được thế; và

mỗi trong số R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> độc lập được chọn trong số: hydro, halogen, alkoxy được thế hoặc không được thế, NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, SJ<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>, OC(=X)J<sub>1</sub>, OC(=X)NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, NJ<sub>3</sub>C(=X)NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, và CN, trong đó X là O, S hoặc NJ<sub>1</sub>, và mỗi J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, và J<sub>3</sub> độc lập là H hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

Theo các phương án nhất định, các nucleosit THP được cải biến được đề xuất trong đó mỗi q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, q<sub>4</sub>, q<sub>5</sub>, q<sub>6</sub> và q<sub>7</sub> là H. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một trong số q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, q<sub>4</sub>, q<sub>5</sub>, q<sub>6</sub> và q<sub>7</sub> không phải là H. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một trong số q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, q<sub>4</sub>, q<sub>5</sub>, q<sub>6</sub> và q<sub>7</sub> là metyl. Theo các phương án nhất định, các nucleosit THP được cải biến được đề xuất trong đó một trong số R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là F. Theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> là F và R<sub>2</sub> là H, theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> là metoxy và R<sub>2</sub> là H, và theo các phương án nhất định, R<sub>1</sub> là metoxyetoxi và R<sub>2</sub> là H.

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa vòng có nhiều hơn 5 nguyên tử và nhiều hơn một nguyên tử khác loại. Ví dụ, các nucleosit chứa các gốc đường morpholino và việc sử dụng chúng trong các oligonucleotit đã được báo cáo (*xem, ví dụ, Braasch và đồng tác giả, Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 và Summerton và đồng tác giả, U.S. 5,698,685; Summerton và đồng tác giả, U.S. 5,166,315; Summerton và đồng tác giả, U.S. 5,185,444; và Summerton và đồng tác giả, U.S. 5,034,506*). Như được sử dụng

trong bản mô tả này, thuật ngữ “morpholino” có nghĩa là chất thay thế đường có cấu trúc sau đây:



Theo các phương án nhất định, morpholino có thể được cải biến, ví dụ bằng cách bổ sung hoặc làm thay đổi các nhóm thế khác nhau từ cấu trúc morpholino nêu trên. Các chất thay thế đường này được đề cập đến trong bản mô tả này là “morpholino được cải biến.”

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa gốc không vòng. Các ví dụ về các nucleosit và các oligonucleotit chứa các chất thay thế đường không vòng này bao gồm nhưng không giới hạn ở: axit nucleic peptit (“PNA”), axit nucleic butyl không vòng (*xem, ví dụ, Kumar và đồng tác giả, Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), và các nucleosit và các oligonucleotit được mô tả trong Manoharan và đồng tác giả, WO2011/133876.

Nhiều hệ vòng chất thay thế đường và đường hai vòng và ba vòng khác đã được biết đến trong lĩnh vực mà có thể được sử dụng trong các nucleosit được cải biến).

## 2. Các nucleobazơ cải biến nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ không cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit mà không chứa nucleobazơ, được đề cập đến dưới dạng nucleosit không bazơ.

Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 5-pyrimidin được thế, 6-azapyrimidin, pyrimidin được thế alkyl hoặc alkynyl, purin được thế alkyl, và purin được thế N-2, N-6 và O-6. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 2-aminopropyladenin, 5-hydroxymethylxytosin, xanthin, hypoxanthin, 2-aminoadenin, 6-N-methylguanin, 6-N-methyladenin, 2-propyladenin, 2-thiouraxin, 2-thiotymin và 2-thioxytosin, 5-propynyl ( $-C\equiv C-CH_3$ ) uraxin, 5-propynylxytosin, 6-azouraxin, 6-azoxytosin, 6-azotymin, 5-ribosyluraxin (pseudouraxin), 4-thiouraxin, 8-

halo, 8-amino, 8-thiol, 8-thioalkyl, 8-hydroxyl, 8-aza và 8- purin được thế khác, 5-halo, cụ thể là 5-bromo, 5-triflometyl, 5-halouraxin, và 5-haloxytosin, 7-metylguanin, 7-metylăđenin, 2-F-ăđenin, 2-aminoăđenin, 7-đeazaguanin, 7-đeazaăđenin, 3-đeazaguanin, 3-đeazaăđenin, 6-N-benzoylăđenin, 2-N-isobutyrylguanin, 4-N-benzoylxytosin, 4-N-benzoyluraxin, 5-metyl 4-N-benzoylxytosin, 5-metyl 4-N-benzoyluraxin, bazơ vụn năng, bazơ kỵ nước, bazơ pha tăp, bazơ mở rộng kích thước, và bazơ được flo hóa. Các nucleobazơ cải biến khác bao gồm pyrimidin ba vờng, chẳng hạn như 1,3-điazaphenoxazin-2-on, 1,3-điazaphenothiazin-2-on và 9-(2-aminoetoxyl)-1,3-điazaphenoxazin-2-on (G-kẻp). Nucleobazơ cải biến cũng có thể bao gồm nucleobazơ trong đố bazơ purin hoặc pyrimidin được thay thế bằng dị vờng khác, ví dụ 7-đeaza-ăđenin, 7-đeazaguanosin, 2-aminopyridin và 2-pyridon. Nucleobazơ khác bao gồm các nucleobazơ được bộc lộ trong Merigan và đờng tác giả, U.S. 3,687,808, các nucleobazơ được bộc lộ trong *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; English và đờng tác giả, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chương 15, *Antisense Research And Applications*, Crooke, S.T. và Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; và các nucleobazơ được bộc lộ trong Chương 6 và 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 và 442-443.

Các tài liệu công bố mà hướng dẫn việc điều chế nucleobazơ cải biến nhất định trong số các nucleobazơ cải biến nêu trên cũng như là nucleobazơ cải biến khác bao gồm nhưng không giới hạn ở, Manohara và đờng tác giả, US2003/0158403; Manoharan và đờng tác giả, US2003/0175906; Dinh và đờng tác giả, U.S. 4,845,205; Spielvogel và đờng tác giả, U.S. 5,130,302; Rogers và đờng tác giả, U.S. 5,134,066; Bischofberger và đờng tác giả, U.S. 5,175,273; Urdea và đờng tác giả, U.S. 5,367,066; Benner và đờng tác giả, U.S. 5,432,272; Matteucci và đờng tác giả, U.S. 5,434,257; Gmeiner và đờng tác giả, U.S. 5,457,187; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,459,255; Froehler và đờng tác giả, U.S. 5,484,908; Matteucci và đờng tác giả, U.S. 5,502,177; Hawkins và đờng tác giả, U.S. 5,525,711; Haralambidis và đờng tác giả, U.S. 5,552,540; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,587,469; Froehler và đờng tác giả, U.S. 5,594,121; Switzer và đờng tác giả, U.S. 5,596,091; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,614,617; Froehler và đờng tác giả, U.S. 5,645,985; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,681,941; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,811,534; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,750,692; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,948,903; Cook và đờng tác giả, U.S. 5,587,470;

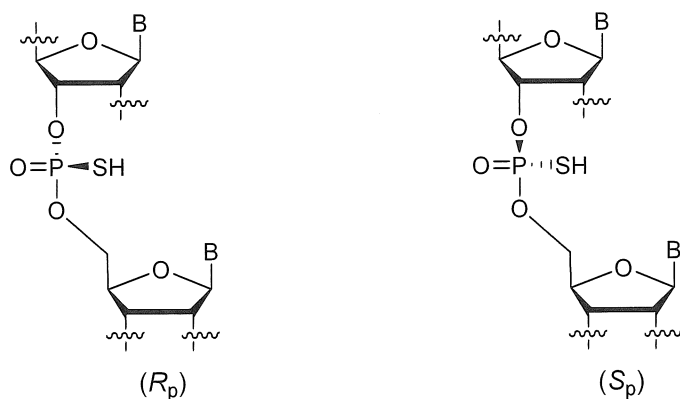
Cook và đồng tác giả, U.S. 5,457,191; Matteucci và đồng tác giả, U.S. 5,763,588; Froehler và đồng tác giả, U.S. 5,830,653; Cook và đồng tác giả, U.S. 5,808,027; Cook và đồng tác giả, 6,166,199; và Matteucci và đồng tác giả, U.S. 6,005,096.

### 3. Các liên kết giữa các nucleosit cải biến nhất định

Theo các phương án nhất định, các nucleosit của các oligonucleotit cải biến có thể được liên kết với nhau bằng cách sử dụng liên kết giữa các nucleosit bất kỳ. Hai nhóm chính của các nhóm liên kết giữa các nucleosit được xác định bởi sự có mặt hoặc không có mặt của nguyên tử photpho. Các liên kết giữa các nucleosit chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không giới hạn ở photphat, mà chứa liên kết phosphodiester ("P=O") (còn được đề cập đến dưới dạng liên kết không được cải biến hoặc có trong tự nhiên), phosphotrieste, methylphosphonat, phosphoramidat, và phosphorothioat ("P=S"), và phosphorodithioat ("HS-P=S"). Các nhóm liên kết giữa các nucleosit không chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không giới hạn ở metylenmetylimino ( $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), thiodiester, thionocarbamat ( $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$ ); siloxan ( $-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$ ); và N,N'-dimethylhydrazin ( $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ). Các liên kết giữa các nucleosit cải biến, so với liên kết photphat có trong tự nhiên, có thể được sử dụng để làm thay đổi, thường là làm tăng, tính kháng nucleaza của oligonucleotit. Phương pháp điều chế các liên kết giữa các nucleosit chứa photphorơ và không chứa photphorơ đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các liên kết giữa các nucleosit đại diện có tâm bất đối xứng bao gồm nhưng không giới hạn ở alkylphosphonat và phosphorothioat. Các oligonucleotit cải biến chứa các liên kết giữa các nucleosit có tâm bất đối xứng có thể được điều chế dưới dạng tập hợp của các oligonucleotit cải biến chứa dạng ngẫu nhiên về lập thể các liên kết giữa các nucleosit, hoặc dưới dạng tập hợp của các oligonucleotit cải biến chứa liên kết phosphorothioat có cấu hình hóa học lập thể cụ thể. Theo các phương án nhất định, tập hợp của các oligonucleotit cải biến chứa các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit trong đó tất cả các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit ở dạng ngẫu nhiên về lập thể. Các oligonucleotit cải biến này có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp mà dẫn đến sự chọn lọc ngẫu nhiên của cấu hình hóa học lập thể của mỗi liên kết phosphorothioat. Tuy nhiên, như đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, mỗi phosphorothioat riêng lẻ của mỗi phân tử oligonucleotit riêng lẻ có cấu hình lập thể xác định. Theo các phương án nhất định, tập hợp của các oligonucleotit cải biến được

làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình hóa học lập thể được chọn độc lập, cụ thể. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất là 65% của các phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất là 70% của các phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất là 80% của các phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất là 90% của các phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất là 99% của các phân tử trong tập hợp. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng này của các oligonucleotit cải biến có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, phương pháp được mô tả trong Oka và đồng tác giả, *JACS* 125, 8307 (2003), Wan và đồng tác giả *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014), và WO 2017/015555. Theo các phương án nhất định, tập hợp của các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất là một phosphorothioat được chỉ ra có cấu hình (*Sp*). Theo các phương án nhất định, tập hợp của các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất là một phosphorothioat có cấu hình (*Rp*). Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa phosphorothioat (*Rp*) và/hoặc (*Sp*) chứa một hoặc nhiều có công thức sau đây, lần lượt, trong đó “B” dùng để chỉ nucleobazơ:



Trừ khi có chỉ dẫn khác, các liên kết giữa các nucleosit bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể ngẫu nhiên về lập thể hoặc có cấu hình hóa học lập thể cụ thể.

Các liên kết giữa các nucleosit trung tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphotrieste, methylphosphonat, MMI (3'-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-O-5'), amit-3 (3'-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(H)-5'), amit-4 (3'-CH<sub>2</sub>-N(H)-C(=O)-5'), formaxetal (3'-O-CH<sub>2</sub>-O-5'), metoxypropyl, và thioformaxetal (3'-S-CH<sub>2</sub>-O-5'). Các liên kết giữa các nucleosit trung tính khác bao gồm các liên kết không ion chứa siloxan (đialkylsiloxan), carboxylat este, carboxamit, sulfua, sulfonat este và amit (Xem ví dụ: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi và P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chương 3 và 4, 40-65). Các liên kết giữa các nucleosit trung tính khác bao gồm các liên kết không ion chứa bộ phận thành phần N, O, S và CH<sub>2</sub> hỗn hợp.

#### B. Các motif nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit được cải biến chứa gốc đường cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit được cải biến chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit cải biến. Theo các phương án này, các gốc đường, các nucleobazơ, và/hoặc các liên kết giữa các nucleosit được cải biến, không được cải biến, và được cải biến khác nhau của oligonucleotit cải biến xác định kiểu hoặc motif. Theo các phương án nhất định, các kiểu của các gốc đường, các nucleobazơ, và các liên kết giữa các nucleosit độc lập với nhau. Do đó, oligonucleotit cải biến có thể được mô tả bởi motif đường, motif nucleobazơ và/hoặc motif liên kết giữa các nucleosit của nó (như được sử dụng trong bản mô tả này, motif nucleobazơ mô tả các cải biến đối với nucleobazơ độc lập của trình tự nucleobazơ).

##### 1. Các motif đường nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa một hoặc nhiều loại gốc đường cải biến và/hoặc đường không được cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng ở kiểu hoặc motif đường xác định. Trong các trường hợp nhất định, motif đường này bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng cải biến bất kỳ trong số các dạng cải biến đường được thảo luận trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc gồm có vùng có motif gapmer, mà được xác định bởi hai vùng bên ngoài hoặc “cánh” và vùng trung tâm hoặc bên trong hoặc “gap”. Ba vùng của motif gapmer (cánh 5', gap, và cánh 3') tạo thành

trình tự liên kề của các nucleosit trong đó ít nhất là một số gốc đường của các nucleosit của mỗi cánh khác biệt với ít nhất là một số gốc đường của các nucleosit của gap. Cụ thể là, ít nhất là các gốc đường của các nucleosit của mỗi cánh mà gần nhất với gap (nucleosit gần 3' nhất của cánh 5' và nucleosit gần 5' nhất của cánh 3') khác biệt với gốc đường của các nucleosit của gap lân cận, do đó xác định ranh giới giữa cánh và gap (tức là, chỗ nối cánh/gap). Theo các phương án nhất định, các gốc đường ở trong gap là giống nhau. Theo các phương án nhất định, gap bao gồm một hoặc nhiều nucleosit có gốc đường mà khác với gốc đường của một hoặc nhiều nucleosit khác của gap. Theo các phương án nhất định, motif đường của hai cánh là giống nhau (gapmer đối xứng). Theo các phương án nhất định, motif đường của cánh 5' khác với motif đường của cánh 3' (gapmer bất đối xứng).

Theo các phương án nhất định, cánh của gapmer chứa 1-5 nucleosit. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của mỗi cánh của gapmer là nucleosit cải biến.

Theo các phương án nhất định, gap của gapmer chứa 7-12 nucleosit. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của gap của gapmer là 2'-đeoxy nucleosit không được cải biến.

Theo các phương án nhất định, gapmer là deoxy gapmer. Theo các phương án, các nucleosit trên phía gap của mỗi chỗ nối cánh/gap là 2'-đeoxy nucleosit không được cải biến và các nucleosit trên phía cánh của mỗi chỗ nối cánh/gap là nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của gap là 2'-đeoxy nucleosit không được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của mỗi cánh của gapmer là nucleosit cải biến.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc gồm có vùng có motif đường được cải biến đầy đủ. Theo các phương án này, mỗi nucleosit của vùng được cải biến đầy đủ của oligonucleotit cải biến chứa gốc đường cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của oligonucleotit cải biến hoàn toàn chứa gốc đường cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc gồm có vùng có motif đường được cải biến đầy đủ, trong đó mỗi nucleosit ở trong vùng được cải biến đầy đủ chứa cùng gốc đường cải biến, được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng motif đường được cải biến giống nhau. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến đầy đủ là oligonucleotit được cải biến giống nhau. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của được cải biến giống nhau chứa cùng sự cải biến 2'.

Ở đây, chiều dài (số ượng của nucleosit) của ba vùng của gapmer có thể được nêu bằng cách sử dụng ký hiệu [# của các nucleosit trong cánh 5'] – [# của các nucleosit trong gap] – [# của các nucleosit trong cánh 3']. Do đó, 5-8-5 gapmer gồm có 5 nucleosit được liên kết trong mỗi cánh và 8 nucleosit được liên kết trong gap. Khi danh pháp này được kèm theo sự cải biến cụ thể, thì sự cải biến này là sự cải biến ở các cánh và các nucleosit gap chứa đường deoxynucleosit không được cải biến. Do đó, gapmer 5-8-5 MOE gồm có 5 nucleosit được cải biến MOE được liên kết trong cánh 5', 8 deoxynucleosit được liên kết trong gap, và 5 nucleosit MOE được liên kết trong cánh 3'. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến là gapmer 5-8-5 MOE.

## 2. Các motif nucleobazơ nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa nucleobazơ cải biến và/hoặc nucleobazơ không cải biến được sắp xếp theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc motif đã định. Theo các phương án nhất định, từng nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, không có nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng purin hoặc từng pyrimidin được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng adenin được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng guanin được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng tymin được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng uraxin được cải biến. Theo các phương án nhất định, từng xytosin được cải biến. Theo các phương án nhất định, một số hoặc tất cả nucleobazơ xytosin trong oligonucleotit cải biến là các 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, tất cả các nucleobazơ xytosin là các 5-metylxytosin và tất cả các nucleobazơ khác của oligonucleotit cải biến là các nucleobazơ không cải biến.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa khối nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, khối này là ở đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định khối này ở trong 3 nucleosit của đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, khối này là ở đầu 5' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định khối này ở trong 3 nucleosit của đầu 5' của oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit có motif gapmer chứa nucleosit chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, một nucleosit chứa nucleobazơ cải biến ở gap trung tâm của oligonucleotit có motif gapmer. Theo các phương án nhất

định, gốc đường của nucleosit này là gốc 2'-đeoxyribosyl. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 2-thiopyrimidin và 5-propynepyrimidin.

### 3. Các motif liên kết giữa các nucleosit nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa các liên kết giữa các nucleosit được cải biến và/hoặc không cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc motif đã định. Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphodiester giữa các nucleosit (P=O). Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit (P=S). Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến độc lập được chọn từ liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit và liên kết phosphodiester giữa các nucleosit. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit độc lập được chọn từ phosphorothioat ngẫu nhiên về lập thể, phosphorothioat (*Sp*), và phosphorothioat (*Rp*). Theo các phương án nhất định, motif đường của oligonucleotit cải biến là gapmer và các liên kết giữa các nucleosit ở trong gap đều được cải biến. Theo các phương án nhất định, một số hoặc tất cả các liên kết giữa các nucleosit trong cánh là liên kết photphat không được cải biến. Theo các phương án nhất định, các liên kết giữa các nucleosit ở đầu tận cùng được cải biến. Theo các phương án nhất định, motif đường của oligonucleotit cải biến là gapmer, và motif liên kết giữa các nucleosit chứa ít nhất là một liên kết phosphodiester giữa các nucleosit trong ít nhất là một cánh, trong đó ít nhất là một liên kết phosphodiester không phải là liên kết giữa các nucleosit ở đầu tận cùng, và các liên kết giữa các nucleosit còn lại là các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit. Theo các phương án nhất định, tất cả các liên kết phosphorothioat là dạng ngẫu nhiên về lập thể. Theo các phương án nhất định, tất cả các liên kết phosphorothioat trong cánh là phosphorothioat (*Sp*), và gap chứa ít nhất là một motif *Sp*, *Sp*, *Rp*. Theo các phương án nhất định, tập hợp của các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa các motif liên kết giữa các nucleosit này.

#### C. Chiều dài nhất định

Có thể tăng hoặc giảm chiều dài của oligonucleotit mà không làm mất hoạt tính. Ví dụ, trong tài liệu Woolf và đồng tác giả (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), một loạt các oligonucleotit có chiều dài 13-25 nucleobazơ được thử nghiệm về khả năng

của chúng để gây ra sự phân cắt của ARN đích trong mô hình tiêm noãn bào. Các oligonucleotit có chiều dài 25 nucleobazơ với 8 hoặc 11 bazơ bắt cặp nhằm ở gần các đầu của các oligonucleotit có thể gây ra sự phân cắt đặc hiệu của mARN đích, mặc dù đến mức độ nhỏ hơn so với các oligonucleotit mà không chứa vị trí bắt cặp nhằm. Tương tự, sự phân cắt đặc hiệu đích đạt được bằng cách sử dụng các oligonucleotit có 13 nucleobazơ, bao gồm các oligonucleotit có 1 hoặc 3 vị trí bắt cặp nhằm.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit (bao gồm các oligonucleotit cải biến) có thể có chiều dài bất kỳ trong số nhiều khoảng chiều dài. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit gồm có từ X đến Y nucleosit được liên kết, trong đó X thể hiện số lượng ít nhất của các nucleosit trong khoảng giá trị và Y thể hiện số lượng lớn nhất của các nucleosit trong khoảng giá trị. Theo các phương án nhất định, mỗi X và Y được chọn độc lập từ 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, và 50; với điều kiện là  $X \leq Y$ . Ví dụ, theo các phương án nhất định, các oligonucleotit gồm có trong khoảng từ 12 đến 13, từ 12 đến 14, từ 12 đến 15, từ 12 đến 16, từ 12 đến 17, từ 12 đến 18, từ 12 đến 19, từ 12 đến 20, từ 12 đến 21, từ 12 đến 22, từ 12 đến 23, từ 12 đến 24, từ 12 đến 25, từ 12 đến 26, từ 12 đến 27, từ 12 đến 28, từ 12 đến 29, từ 12 đến 30, từ 13 đến 14, từ 13 đến 15, từ 13 đến 16, từ 13 đến 17, từ 13 đến 18, từ 13 đến 19, từ 13 đến 20, từ 13 đến 21, từ 13 đến 22, từ 13 đến 23, từ 13 đến 24, từ 13 đến 25, từ 13 đến 26, từ 13 đến 27, từ 13 đến 28, từ 13 đến 29, từ 13 đến 30, từ 14 đến 15, từ 14 đến 16, từ 14 đến 17, từ 14 đến 18, từ 14 đến 19, từ 14 đến 20, từ 14 đến 21, từ 14 đến 22, từ 14 đến 23, từ 14 đến 24, từ 14 đến 25, từ 14 đến 26, từ 14 đến 27, từ 14 đến 28, từ 14 đến 29, từ 14 đến 30, từ 15 đến 16, từ 15 đến 17, từ 15 đến 18, từ 15 đến 19, từ 15 đến 20, từ 15 đến 21, từ 15 đến 22, từ 15 đến 23, từ 15 đến 24, từ 15 đến 25, từ 15 đến 26, từ 15 đến 27, từ 15 đến 28, từ 15 đến 29, từ 15 đến 30, từ 16 đến 17, từ 16 đến 18, từ 16 đến 19, từ 16 đến 20, từ 16 đến 21, từ 16 đến 22, từ 16 đến 23, từ 16 đến 24, từ 16 đến 25, từ 16 đến 26, từ 16 đến 27, từ 16 đến 28, từ 16 đến 29, từ 16 đến 30, từ 17 đến 18, từ 17 đến 19, từ 17 đến 20, từ 17 đến 21, từ 17 đến 22, từ 17 đến 23, từ 17 đến 24, từ 17 đến 25, từ 17 đến 26, từ 17 đến 27, từ 17 đến 28, từ 17 đến 29, từ 17 đến 30, từ 18 đến 19, từ 18 đến 20, từ 18 đến 21, từ 18 đến 22, từ 18 đến 23, từ 18 đến 24, từ 18 đến 25, từ 18 đến 26, từ 18 đến 27, từ 18 đến 28, từ 18 đến 29, từ 18 đến 30, từ 19 đến 20, từ 19 đến 21, từ 19 đến 22, từ 19 đến 23, từ 19 đến 24, từ 19 đến 25, từ 19 đến 26, từ 19 đến 27, từ 19 đến 28, từ 19 đến 29, từ 19 đến 30, từ 20 đến 21, từ

20 đến 22, từ 20 đến 23, từ 20 đến 24, từ 20 đến 25, từ 20 đến 26, từ 20 đến 27, từ 20 đến 28, từ 20 đến 29, từ 20 đến 30, từ 21 đến 22, từ 21 đến 23, từ 21 đến 24, từ 21 đến 25, từ 21 đến 26, từ 21 đến 27, từ 21 đến 28, từ 21 đến 29, từ 21 đến 30, từ 22 đến 23, từ 22 đến 24, từ 22 đến 25, từ 22 đến 26, từ 22 đến 27, từ 22 đến 28, từ 22 đến 29, từ 22 đến 30, từ 23 đến 24, từ 23 đến 25, từ 23 đến 26, từ 23 đến 27, từ 23 đến 28, từ 23 đến 29, từ 23 đến 30, từ 24 đến 25, từ 24 đến 26, từ 24 đến 27, từ 24 đến 28, từ 24 đến 29, từ 24 đến 30, từ 25 đến 26, từ 25 đến 27, từ 25 đến 28, từ 25 đến 29, từ 25 đến 30, từ 26 đến 27, từ 26 đến 28, từ 26 đến 29, từ 26 đến 30, từ 27 đến 28, từ 27 đến 29, từ 27 đến 30, từ 28 đến 29, từ 28 đến 30, hoặc từ 29 đến 30 nucleosit được liên kết.

#### D. Các oligonucleotit cải biến nhất định

Theo các phương án nhất định, các dạng cải biến ở trên (đường, nucleobazơ, liên kết giữa các nucleosit) được kết hợp vào oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến đặc trưng bởi các motif cải biến và tổng chiều dài của chúng. Theo các phương án nhất định, mỗi tham số này độc lập với nhau. Do đó, trừ khi có chỉ dẫn khác, mỗi liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit có motif đường gapmer có thể được cải biến hoặc không được cải biến và có thể theo hoặc không theo kiểu cải biến gapmer của các dạng cải biến đường. Ví dụ, các liên kết giữa các nucleosit ở trong vùng cánh của gapmer đường có thể giống hoặc khác nhau và có thể giống hoặc khác với các liên kết giữa các nucleosit của vùng gap của motif đường. Cũng như vậy, các oligonucleotit của gapmer đường như vậy có thể chứa một hoặc nhiều nucleobazơ cải biến độc lập của kiểu mẫu gapmer của các dạng cải biến đường. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các cải biến là độc lập của trình tự nucleobazơ.

#### E. Tập hợp nhất định của các oligonucleotit cải biến

Tập hợp của các oligonucleotit cải biến trong đó tất cả các oligonucleotit cải biến của tập hợp có cùng công thức phân tử có thể là tập hợp ngẫu nhiên về lập thể hoặc tập hợp được làm giàu bất đối xứng. Tất cả các tâm bất đối xứng của tất cả các oligonucleotit cải biến là dạng ngẫu nhiên về lập thể trong tập hợp ngẫu nhiên về lập thể. Trong tập hợp được làm giàu bất đối xứng, ít nhất là một tâm bất đối xứng cụ thể không phải dạng ngẫu nhiên về lập thể trong các oligonucleotit cải biến của tập hợp. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến của tập hợp được làm giàu bất đối xứng được làm giàu đối với các gốc đường  $\beta$ -D ribosyl, và tất cả các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit là dạng

ngẫu nhiên về lập thể. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit được cải biến của tập hợp được làm giàu bất đối xứng được làm giàu đối với cả hai gốc đường  $\beta$ -D ribosyl và ít nhất là một, liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể trong cấu hình hóa học lập thể cụ thể.

#### F. Trình tự nucleobazơ

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit (các oligonucleotit không được cải biến hoặc được cải biến) được mô tả thêm bởi trình tự nucleobazơ của chúng. Theo các phương án nhất định các oligonucleotit có trình tự nucleobazơ bổ sung với oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic tham chiếu đã định, chẳng hạn như axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, vùng của oligonucleotit có trình tự nucleobazơ bổ sung với oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic tham chiếu đã định, chẳng hạn như axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, trình tự nucleobazơ của vùng hoặc toàn bộ chiều dài của oligonucleotit bổ sung ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc 100% với oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic, chẳng hạn như axit nucleic đích.

#### II. Các hợp chất oligome nhất định

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất oligome, mà gồm có oligonucleotit (được cải biến hoặc không được cải biến) và tùy ý một hoặc nhiều nhóm liên hợp và/hoặc nhóm đầu tận cùng. Các nhóm liên hợp gồm có một hoặc nhiều gốc liên hợp và cầu nối liên hợp mà liên kết gốc liên hợp với oligonucleotit. Các nhóm liên hợp có thể được gắn vào một trong hai hoặc cả hai đầu của oligonucleotit và/hoặc ở vị trí bên trong bất kỳ. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp được gắn vào vị trí 2' của nucleosit của oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp mà được gắn vào một trong hai hoặc cả hai đầu của oligonucleotit là nhóm đầu tận cùng. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp hoặc nhóm đầu tận cùng được gắn ở đầu 3' và/hoặc 5' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp (hoặc nhóm đầu tận cùng) được gắn tại đầu 3' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp (hoặc nhóm đầu tận cùng) được gắn ở đầu 5' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp được gắn ở gần đầu 5' của các oligonucleotit.

Các ví dụ về nhóm đầu tận cùng bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm liên hợp, nhóm gắn mũ, gốc photphat, nhóm bảo vệ, các nucleosit được cải biến hoặc không được cải biến, và hai hoặc hơn hai nucleosit mà độc lập được cải biến hoặc không được cải biến.

#### A. Các nhóm liên hợp nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit được gắn cộng hóa trị với một hoặc nhiều nhóm liên hợp. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp cải biến một hoặc nhiều tính chất của oligonucleotit được gắn, bao gồm nhưng không giới hạn ở được lực học, được động học, độ ổn định, sự liên kết, độ hấp thụ, sự phân bố mô, sự phân bố tế bào, sự hấp thụ tế bào, điện tích và sự thanh thải. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp mang lại tính chất mới cho oligonucleotit được gắn, *ví dụ*, chất phát huỳnh quang hoặc nhóm báo cáo mà giúp cho có thể phát hiện được oligonucleotit. Các nhóm liên hợp và gốc liên hợp nhất định đã được mô tả trước đây, *ví dụ*: gốc cholesterol (Letsinger và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), axit cholic (Manoharan và đồng tác giả, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), thioete, *ví dụ*, hexyl-S-tritylthiol (Manoharan và đồng tác giả, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan và đồng tác giả, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), thiocholesterol (Oberhauser và đồng tác giả, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), chuỗi béo, *ví dụ*, các gốc đo-đecan-di-ol hoặc undexyl (Saison-Behmoaras và đồng tác giả, *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov và đồng tác giả, *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk và đồng tác giả, *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), phospholipit, *ví dụ*, di-hexadexyl-rac-glyxerol hoặc trietyl-amoni 1,2-di-O-hexadexyl-rac-glyxero-3-H-phosphonat (Manoharan và đồng tác giả, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea và đồng tác giả, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), polyamin hoặc chuỗi polyetylen glycol (Manoharan và đồng tác giả, *Nucleosit & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), hoặc adamantan axit axetic gốc palmityl (Mishra và đồng tác giả, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), gốc octadexylamin hoặc hexylamino-carbonyl-oxycholesterol (Crooke và đồng tác giả, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), nhóm tocopherol (Nishina và đồng tác giả, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; và Nishina và đồng tác giả, *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), hoặc cụm GalNAc (*ví dụ*, WO2014/179620).

#### 1. Các gốc liên hợp

Gốc liên hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất xen giữa, phân tử thông báo, polyamin, polyamit, peptit, hydrat cacbon, gốc vitamin, polyetylen glycol, thioete, polyete, cholesterol, thiocholesterol, gốc axit cholic, folat, lipid, phospholipit, biotin, phenazin, phenanthridin, anthraquinon, adamantan, acridin, fluorescein, rhodamin, coumarin, chất phát huỳnh quang, và thuốc nhuộm.

Theo các phương án nhất định, gốc liên hợp chứa chất thuốc hoạt tính, ví dụ, aspirin, warfarin, phenylbutazon, ibuprofen, suprofen, fen-bufen, ketoprofen, (S)-(+)-pranoprofen, carprofen, dansylsarcosin, axit 2,3,5-triiodobenzoic, fingolimod, axit flufenamic, axit folinic, benzothiadiazit, clothiazit, diazepam, indo-methixin, barbiturat, xephalosporin, thuốc sulfa, chất chống tiểu đường, chất kháng khuẩn hoặc chất kháng sinh.

## 2. Các cầu nối liên hợp

Gốc liên hợp được gắn vào các oligonucleotit thông qua cầu nối liên hợp. Trong các hợp chất oligome nhất định, cầu nối liên hợp là liên kết hóa học đơn lẻ (tức là, gốc liên hợp được gắn trực tiếp vào oligonucleotit thông qua liên kết đơn). Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa cấu trúc chuỗi, chẳng hạn như chuỗi hydrocarbyl, hoặc oligome của các đơn vị lặp lại chẳng hạn như các đơn vị etylen glycol, nucleosit, hoặc axit amin.

Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, amino, oxo, amit, disulfua, polyetylen glycol, ete, thioete, và hydroxylamino. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino, oxo, amit và ete. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl và amit. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl và ete. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa ít nhất là một gốc photpho. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa ít nhất là một nhóm photphat. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp bao gồm ít nhất là một nhóm liên kết trung tính.

Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp, bao gồm cầu nối liên hợp được mô tả ở trên, là gốc liên kết hai chức, *ví dụ*, các gốc đã biết trong lĩnh vực là hữu dụng để gắn các nhóm liên hợp vào hợp chất ban đầu, chẳng hạn như các oligonucleotit được đề xuất trong bản mô tả này. Nhìn chung, gốc liên kết hai chức chứa ít nhất là hai nhóm chức. Một trong các nhóm chức được chọn để liên kết với vị trí cụ thể trên hợp chất ban đầu và nhóm kia được chọn để liên kết với nhóm liên hợp. Các ví dụ về nhóm chức dùng trong gốc liên

kết hai chức bao gồm nhưng không giới hạn ở chất ưa điện tử để phản ứng với nhóm ưa nhân và chất ưa nhân để phản ứng với nhóm ưa điện tử. Theo các phương án nhất định, gốc liên kết hai chức chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ amino, hydroxyl, axit carboxylic, thiol, alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Các ví dụ về cầu nối liên hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở pyrrolidin, axit 8-amino-3,6-đioxaoctanoic (ADO), succinimidyl 4-(N-maleimidometyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC) và axit 6-aminohexanoic (AHEx hoặc AHA). Cầu nối liên hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl được thế hoặc không được thế, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl được thế hoặc không được thế hoặc C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó danh mục không làm giới hạn sáng chế về các nhóm thế được ưu tiên bao gồm hydroxyl, amino, alkoxy, carboxy, benzyl, phenyl, nitro, thiol, thioalkoxy, halogen, alkyl, aryl, alkenyl và alkynyl.

Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa 1-10 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa 2-5 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa chính xác là 3 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa motif TCA. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối này là các nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định các nucleosit cầu nối này chứa gốc đường cải biến. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối không được cải biến. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối chứa bazơ dị vòng được bảo vệ tùy ý được chọn từ purin, purin được thế, pyrimidin hoặc pyrimidin được thế. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là nucleosit được chọn từ uraxin, tymin, xytosin, 4-N-benzoylxytosin, 5-metylxytosin, 4-N-benzoyl-5-metylxytosin, adenin, 6-N-benzoyladenin, guanin và 2-N-isobutyrylguanin. Thường mong muốn là các nucleosit cầu nối được phân cắt khỏi hợp chất oligome sau khi nó đến mô đích. Theo đó, các nucleosit cầu nối thường được liên kết với nhau và với phần còn lại của hợp chất oligome thông qua các liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, các liên kết có thể phân cắt được này là liên kết phosphodiester.

Ở đây, các nucleosit cầu nối không được coi là một phần của oligonucleotit. Theo đó, theo các phương án trong đó hợp chất oligome chứa oligonucleotit gồm có số lượng hoặc khoảng giá trị xác định của các nucleosit được liên kết và/hoặc tỷ lệ phần trăm bổ sung xác định đối với axit nucleic tham chiếu và hợp chất oligome còn chứa nhóm liên hợp chứa cầu nối liên hợp chứa các nucleosit cầu nối, các nucleosit cầu nối này không được

tính vào chiều dài của oligonucleotit và không được dùng để xác định tỷ lệ phần trăm bổ sung của oligonucleotit đối với axit nucleic tham chiếu. Ví dụ, hợp chất oligome có thể chứa (1) oligonucleotit cải biến gồm có 8-30 nucleosit và (2) nhóm liên hợp chứa 1-10 nucleosit cầu nối mà liên kết với các nucleosit của oligonucleotit cải biến. Tổng số nucleosit liên kết được liên kết trong hợp chất oligome này lớn hơn 30. Theo cách khác, hợp chất oligome có thể chứa oligonucleotit cải biến gồm có 8-30 nucleosit và không có nhóm liên hợp. Tổng số nucleosit liên kết được liên kết trong hợp chất oligome này không lớn hơn 30. Trừ khi có chỉ dẫn khác cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 10 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 5 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 3 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 2 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 1 nucleosit cầu nối.

Theo các phương án nhất định, điều mong muốn là nhóm liên hợp được phân cắt ra khỏi oligonucleotit. Ví dụ, trong các trường hợp nhất định hợp chất oligome chứa gốc liên hợp cụ thể được hấp thụ tốt hơn bởi loại tế bào cụ thể, nhưng ngay khi hợp chất oligome được hấp thụ, mong muốn là nhóm liên hợp được phân cắt để giải phóng ra oligonucleotit không được liên hợp hoặc ban đầu. Do đó, cầu nối liên hợp nhất định có thể chứa một hoặc nhiều gốc phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là nhóm của các nguyên tử chứa ít nhất là một liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa nhóm của các nguyên tử có một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều hơn bốn liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được được phân cắt chọn lọc bên trong tế bào hoặc khoang dưới tế bào, chẳng hạn như lysosom. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được được phân cắt chọn lọc bằng enzym nội bào, chẳng hạn như nucleaza.

Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được được chọn trong số: amit, este, ete, một hoặc cả hai este của phosphodiester, photphat este, carbamat, hoặc disulfua. Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được là một hoặc cả hai este của phosphodiester. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa photphat hoặc phosphodiester. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là liên kết photphat giữa oligonucleotit và gốc liên hợp hoặc nhóm liên hợp.

Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa hoặc gồm có một hoặc nhiều nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều nucleosit cầu nối được liên kết với nhau và/hoặc với phần còn lại của hợp chất oligome thông qua các liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, các liên kết có thể phân cắt được này là liên kết phosphodiester không được cải biến. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là 2'-đeoxy nucleosit mà được gắn với một trong hai nucleosit ở đầu tận cùng 3' hoặc 5' của oligonucleotit bằng liên kết photphat giữa các nucleosit và gắn cộng hóa trị với phần còn lại của cầu nối liên hợp hoặc gốc liên hợp bằng liên kết photphat hoặc phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là 2'-đeoxyadenosin.

#### B. Các nhóm đầu tận cùng nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa một hoặc nhiều nhóm đầu tận cùng. Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa 5'-photphat được làm ổn định. 5'-photphat được làm ổn định bao gồm, nhưng không giới hạn ở 5'-phosphanat, bao gồm, nhưng không giới hạn ở 5'-vinylphosphonat. Theo các phương án nhất định, nhóm đầu tận cùng chứa một hoặc nhiều nucleosit không bazơ và/hoặc nucleosit đảo ngược. Theo các phương án nhất định, nhóm đầu tận cùng chứa một hoặc nhiều nucleosit được liên kết 2'. Theo các phương án nhất định, nucleosit được liên kết 2' là nucleosit không bazơ.

### III. Bộ đôi oligome

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit, có trình tự nucleobazơ bổ sung với trình tự của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome được ghép cặp với hợp chất oligome thứ hai để tạo thành bộ đôi oligome. Bộ đôi oligome này chứa hợp chất oligome thứ nhất có vùng bổ sung với axit nucleic đích và hợp chất oligome thứ hai có vùng bổ sung với hợp chất oligome thứ nhất. Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome thứ nhất của cặp đôi oligome chứa hoặc gồm có (1) oligonucleotit được cải biến hoặc không cải biến và tùy ý nhóm liên hợp và (2) oligonucleotit được cải biến hoặc không cải biến thứ hai và tùy ý nhóm liên hợp. Một trong hai hoặc cả hai hợp chất oligome của cặp đôi oligome có thể chứa nhóm liên hợp. Các oligonucleotit của mỗi hợp chất oligome của cặp đôi oligome có thể bao gồm các nucleosit nhô ra không bổ sung.

#### IV. Hoạt tính đối nghĩa

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome và bộ đôi oligome có khả năng lai hóa với axit nucleic đích, dẫn đến ít nhất là một hoạt tính đối nghĩa; hợp chất oligome và bộ đôi oligome này là các hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất đối nghĩa có hoạt tính đối nghĩa khi chúng làm giảm hoặc ức chế hàm lượng hoặc hoạt tính của axit nucleic đích bằng 25% hoặc hơn trong thử nghiệm tế bào tiêu chuẩn. Theo các phương án nhất định, hợp chất đối nghĩa ảnh hưởng một cách chọn lọc đến một hoặc nhiều axit nucleic đích. Hợp chất đối nghĩa này chứa trình tự nucleobazơ mà lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic đích, dẫn đến một hoặc nhiều hoạt tính đối nghĩa mong muốn và không lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic không phải đích hoặc không lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic không phải đích theo cách mà dẫn đến hoạt tính đối nghĩa không mong muốn đáng kể.

Trong các hoạt tính đối nghĩa nhất định, sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích dẫn đến sự tuyển mộ của protein mà phân cắt axit nucleic đích. Ví dụ, hợp chất đối nghĩa nhất định dẫn đến sự phân cắt qua trung gian ARNaza H của axit nucleic đích. ARNaza H là endonucleaza tế bào mà phân cắt sợi ARN của bộ đôi ARN:ADN. ADN trong bộ đôi ARN:ADN này cần phải là ADN không được cải biến. Theo các phương án nhất định, được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất đối nghĩa mà đủ “giống ADN” để mang lại hoạt tính ARNaza H. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều nucleosit không giống ADN trong gap của gapmer được chấp nhận.

Trong các hoạt tính đối nghĩa nhất định, hợp chất đối nghĩa hoặc một phần của hợp chất đối nghĩa được tải vào phức hợp làm câm gây ra bởi ARN (RISC), cuối cùng dẫn đến sự phân cắt của axit nucleic đích. Ví dụ, hợp chất đối nghĩa nhất định dẫn đến sự phân cắt của axit nucleic đích bằng Argonaute. Hợp chất đối nghĩa mà được tải vào RISC là hợp chất ARNi. Hợp chất ARNi có thể là sợi kép (siARN) hoặc sợi đơn (ssARN).

Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích không dẫn đến sự tuyển mộ của protein mà phân cắt axit nucleic đích đó. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích dẫn đến sự thay đổi của sự ghép nối của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích dẫn đến sự ức chế của tương tác liên kết giữa axit nucleic đích và protein hoặc axit nucleic khác. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích dẫn đến sự thay đổi của sự dịch mã của axit nucleic đích.

Hoạt tính đối nghĩa có thể được quan sát trực tiếp hoặc gián tiếp. Theo các phương án nhất định, sự quan sát hoặc sự phát hiện của hoạt tính đối nghĩa bao gồm sự quan sát hoặc sự phát hiện của sự thay đổi ở lượng axit nucleic đích hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này, sự thay đổi ở tỷ lệ của các biến thể ghép nối của axit nucleic hoặc protein, và/hoặc sự thay đổi kiểu hình ở tế bào hoặc động vật.

#### V. Các axit nucleic đích nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa hoặc gồm có oligonucleotit chứa vùng mà bổ sung với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích là phân tử ARN tổng hợp nội sinh. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích mã hóa cho protein. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích được chọn từ: mRNA trưởng thành và tiền mRNA, bao gồm các vùng intron, exon và không dịch mã. Theo các phương án nhất định, ARN đích là mRNA trưởng thành. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích là tiền mRNA. Theo các phương án nhất định, vùng đích hoàn toàn ở trong intron. Theo các phương án nhất định, vùng đích kéo dài qua chỗ nối intron/exon. Theo các phương án nhất định, vùng đích có ít nhất là 50% ở trong intron.

#### A. Sự bổ sung/sự bắt cặp nhằm với axit nucleic đích

Có thể đưa bazơ bắt cặp nhằm vào mà không làm mất hoạt tính. Ví dụ, Gautschi và đồng tác giả (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, tháng Ba năm 2001) đã chứng minh khả năng của oligonucleotit có sự bổ sung 100% với mRNA bcl-2 và có 3 vị trí bắt cặp nhằm so với mRNA bcl-xL để làm giảm sự biểu hiện của cả bcl-2 và bcl-xL in vitro và in vivo. Ngoài ra, oligonucleotit này chứng tỏ hoạt tính kháng khối u hiệu nghiệm in vivo. Maher và Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) đã thử nghiệm hàng loạt oligonucleotit có 14 nucleobazơ nối tiếp, và các oligonucleotit có 28 và 42 nucleobazơ lần lượt chứa trình tự của hai hoặc ba oligonucleotit nối tiếp, về khả năng của chúng để kìm hãm sự dịch mã của DHFR người trong thử nghiệm tế bào lưới thỏ. Mỗi một trong ba oligonucleotit có 14 nucleobazơ có thể ức chế sự dịch mã, mặc dù ở mức độ vừa phải hơn so với các oligonucleotit có 28 hoặc 42 nucleobazơ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa oligonucleotit mà bổ sung với axit nucleic đích trên toàn bộ chiều dài của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit bổ sung 99%, 95%, 90%, 85%, hoặc 80% với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit bổ sung ít nhất là 80% với axit nucleic

đích trên toàn bộ chiều dài của oligonucleotit và chứa vùng mà bổ sung 100% hoặc hoàn toàn với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, vùng có mức độ bổ sung đầy đủ có chiều dài từ 6 đến 20, từ 10 đến 18, hoặc từ 18 đến 20 nucleobazơ.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa một hoặc nhiều nucleobazơ bị bắt cặp nhằm tương quan với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, hoạt tính đối nghĩa so với đích được làm giảm bởi sự bắt cặp nhằm này, nhưng hoạt tính đối với chất không phải đích được làm giảm với lượng lớn hơn. Do đó, theo các phương án nhất định khả năng chọn lọc của hợp chất oligome chứa oligonucleotit được cải thiện. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhằm được định vị đặc hiệu ở trong oligonucleotit có motif gapmer. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhằm là ở vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 từ đầu 5' của vùng gap. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhằm là ở vị trí 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 từ đầu 3' của vùng gap. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhằm là ở vị trí 1, 2, 3, hoặc 4 từ đầu 5' của vùng cánh. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhằm là ở vị trí 4, 3, 2, hoặc 1 từ đầu 3' của vùng cánh.

#### B. Tau

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa hoặc gồm có oligonucleotit chứa vùng mà bổ sung với axit nucleic đích, trong đó axit nucleic đích là Tau. Theo các phương án nhất định, axit nucleic Tau có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1 (Mã Số Truy Cập GENBANK NT\_010783.14 được cắt cụt từ các nucleotit từ 2624000 đến 2761000).

Theo các phương án nhất định, việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất oligome bổ sung với SEQ ID NO: 1 làm giảm hàm lượng của mARN Tau, và theo các phương án nhất định làm giảm hàm lượng protein Tau. Theo các phương án nhất định, việc cho tế bào ở động vật tiếp xúc với hợp chất oligome bổ sung với SEQ ID NO: 1 làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án nhất định, triệu chứng là sự mất trí nhớ, sự mất chức năng vận động, hoặc sự tăng số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh. Theo các phương án nhất định, việc cho tế bào ở động vật tiếp xúc với oligonucleotit bổ sung với SEQ ID NO: 1 dẫn đến việc duy trì hoặc cải thiện trí nhớ, duy trì hoặc cải thiện chức năng vận động, và/hoặc sự duy trì hoặc sự giảm về số lượng và/hoặc thể tích của thể vùi tơ thần kinh.

#### C. Các axit nucleic đích nhất định ở các mô nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome chứa hoặc gồm có oligonucleotit chứa vùng mà bổ sung với axit nucleic đích, trong đó axit nucleic đích được biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương (CNS).

#### VI. Các dược phẩm nhất định

Theo các phương án nhất định, dược mô tả trong bản mô tả này là dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất oligome hoặc muối của chúng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa dung dịch nước muối tiết trùng và một hoặc nhiều hợp chất oligome. Theo các phương án nhất định, dược phẩm gồm có dung dịch nước muối tiết trùng và một hoặc nhiều hợp chất oligome. Theo các phương án nhất định, nước muối tiết trùng là nước muối thuộc loại dùng cho dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất oligome và nước tiết trùng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm gồm có một hợp chất oligome và nước tiết trùng. Theo các phương án nhất định, nước tiết trùng là nước thuộc loại dùng cho dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất oligome và nước muối đệm phosphat (PBS). Theo các phương án nhất định, dược phẩm gồm có một hoặc nhiều hợp chất oligome và PBS tiết trùng. Theo các phương án nhất định, PBS tiết trùng là PBS thuộc loại dùng cho dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất oligome và một hoặc nhiều tá dược. Theo các phương án nhất định, tá dược được chọn từ nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amylaza, magie stearat, đá talc, axit silixic, parafin nhớt, hydroxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Theo các phương án nhất định, hợp chất oligome có thể được phối trộn với các chất có hoạt tính và/hoặc trợ dược dụng để bào chế dược phẩm hoặc chế phẩm. Dược phẩm và phương pháp bào chế chế phẩm dược phẩm phụ thuộc vào nhiều tiêu chuẩn, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường dùng, mức độ bệnh, hoặc liều lượng cần được dùng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa hợp chất oligome bao hàm muối dược dụng bất kỳ của hợp chất oligome, este của hợp chất oligome, hoặc muối của este này. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa hợp chất oligome chứa một hoặc nhiều oligonucleotit, khi dùng cho động vật, bao gồm người, có khả năng tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học hoặc gốc của chúng. Theo đó, ví dụ, sáng chế cũng đề xuất muối dược dụng của hợp chất oligome, tiền dược chất, muối dược

dụng của tiền dược chất này, và các chất tương đương sinh học khác. Muối dược dụng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri và kali. Theo các phương án nhất định, tiền dược chất chứa một hoặc nhiều nhóm liên hợp gắn với oligonucleotit, trong đó nhóm liên hợp được phân cắt bằng nucleaza nội sinh ở trong cơ thể.

Gốc lipid được dùng trong liệu pháp axit nucleic trong nhiều phương pháp khác nhau. Trong các phương pháp như vậy nhất định, axit nucleic, chẳng hạn như hợp chất oligome, được đưa vào liposom hoặc lipoplex đã được tạo thành từ trước tạo ra từ hỗn hợp của lipid cation và lipid trung tính. Trong các phương pháp nhất định, phức hợp ADN với mono- hoặc poly-lipid cation được tạo thành mà không có mặt lipid trung tính. Theo các phương án nhất định, gốc lipid được chọn để làm tăng sự phân bố của dược chất vào tế bào hoặc mô cụ thể. Theo các phương án nhất định, gốc lipid được chọn để làm tăng sự phân bố của dược chất vào mô mỡ. Theo các phương án nhất định, gốc lipid được chọn để làm tăng sự phân bố của dược chất vào mô cơ.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa hệ thống phân phối. Các ví dụ về hệ thống phân phối bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liposom và nhũ tương. Các hệ thống phân phối nhất định hữu dụng để điều chế dược phẩm nhất định bao gồm hệ thống phân phối chứa hợp chất kỵ nước. Theo các phương án nhất định, các dung môi hữu cơ nhất định chẳng hạn như dimethylsulfoxit được sử dụng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều phân tử phân phối đặc hiệu mô được thiết kế để phân phối một hoặc nhiều dược chất theo sáng chế đến các loại mô hoặc tế bào đặc hiệu. Ví dụ, theo các phương án nhất định, dược phẩm bao gồm liposom được phủ bằng kháng thể đặc hiệu mô.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa hệ đồng dung môi. Các hệ đồng dung môi nhất định gồm có, ví dụ, rượu benzyl, chất hoạt động bề mặt không phân cực, polyme hữu cơ trộn lẫn trong nước, và pha nước. Theo các phương án nhất định, các hệ đồng dung môi này được sử dụng cho hợp chất kỵ nước. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hệ đồng dung môi này là hệ đồng dung môi VPD, mà là dung dịch của etanol nguyên chất chứa 3% khối lượng/thể tích rượu benzyl, 8% khối lượng/thể tích của chất hoạt động bề mặt không phân cực Polysorbate 80™ và 65% khối lượng/thể tích polyetylen glycol 300. Tỷ lệ của các hệ đồng dung môi này có thể được thay đổi đáng kể mà không làm thay đổi đáng kể đặc điểm độ hòa tan và độ độc của chúng. Hơn nữa, tính đồng nhất của các

thành phần đồng dung môi có thể được thay đổi: ví dụ như, các chất hoạt động bề mặt khác có thể được sử dụng thay cho Polysorbate 80™; kích thước phân đoạn của polyetylen glycol có thể được thay đổi; các polyme tương thích sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ, polyvinyl pyrrolidon; và đường khác hoặc polysacarit có thể thay thế cho dextroza.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được điều chế để dùng qua đường miệng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được điều chế để dùng qua má. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được điều chế để dùng bằng cách tiêm (ví dụ, trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, nội tủy mạc, trong não thất, v.v.). Theo các phương án nhất định trong số các phương án này, dược phẩm chứa chất mang và được tạo chế phẩm trong dung dịch trong nước, chẳng hạn như nước hoặc chất đệm tương thích về mặt sinh lý chẳng hạn như dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc chất đệm nước muối sinh lý. Theo các phương án nhất định, các thành phần khác được bao gồm (ví dụ, các thành phần mà hỗ trợ khả năng hòa tan hoặc làm chất bảo quản). Theo các phương án nhất định, huyền phù tiêm được điều chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng thích hợp, chất tạo huyền phù và chất tương tự. Dược phẩm nhất định để tiêm được thể hiện ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ampun hoặc trong vật chứa đa liều. Dược phẩm nhất định để tiêm là huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa các tác nhân điều chế chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán. Các dung môi nhất định thích hợp để sử dụng trong dược phẩm để tiêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung môi ưa lipid và dầu béo, chẳng hạn như dầu vừng, este axit béo tổng hợp, chẳng hạn như etyl oleat hoặc triglycerit, và liposom. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa.

## VII. Các hợp chất nhất định

Theo các phương án nhất định, Hợp Chất Số 814907 được xác định đặc điểm dưới dạng gapmer 5-8-5 MOE, có trình tự là (từ 5' đến 3') CCGTTTTCTTACCACCCT (được kết hợp trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 8), trong đó mỗi nucleosit từ 1 đến 5 và từ 14 đến 18 là các nucleosit 2'-MOE và mỗi nucleosit từ 6 đến 13 là các 2'-đeoxy-nucleosit, trong đó các liên kết giữa các nucleosit ở giữa nucleosit 2 và nucleosit 3 và từ nucleosit 15 đến nucleosit 16 là các liên kết phosphodiester giữa các nucleosit và phần còn lại của các liên kết giữa các nucleosit là các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit, và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

Theo các phương án nhất định, Hợp Chất Số 814907 đặc trưng bởi ký hiệu hóa học sau đây: mCes mCeo Ges Tes Tes Tds Tds mCds Tds Tds Ads mCds mCds Aes mCeo mCes mCes Te; trong đó,

A = adenin,

mC = 5-methylxytosin,

G = guanin,

T = tymin,

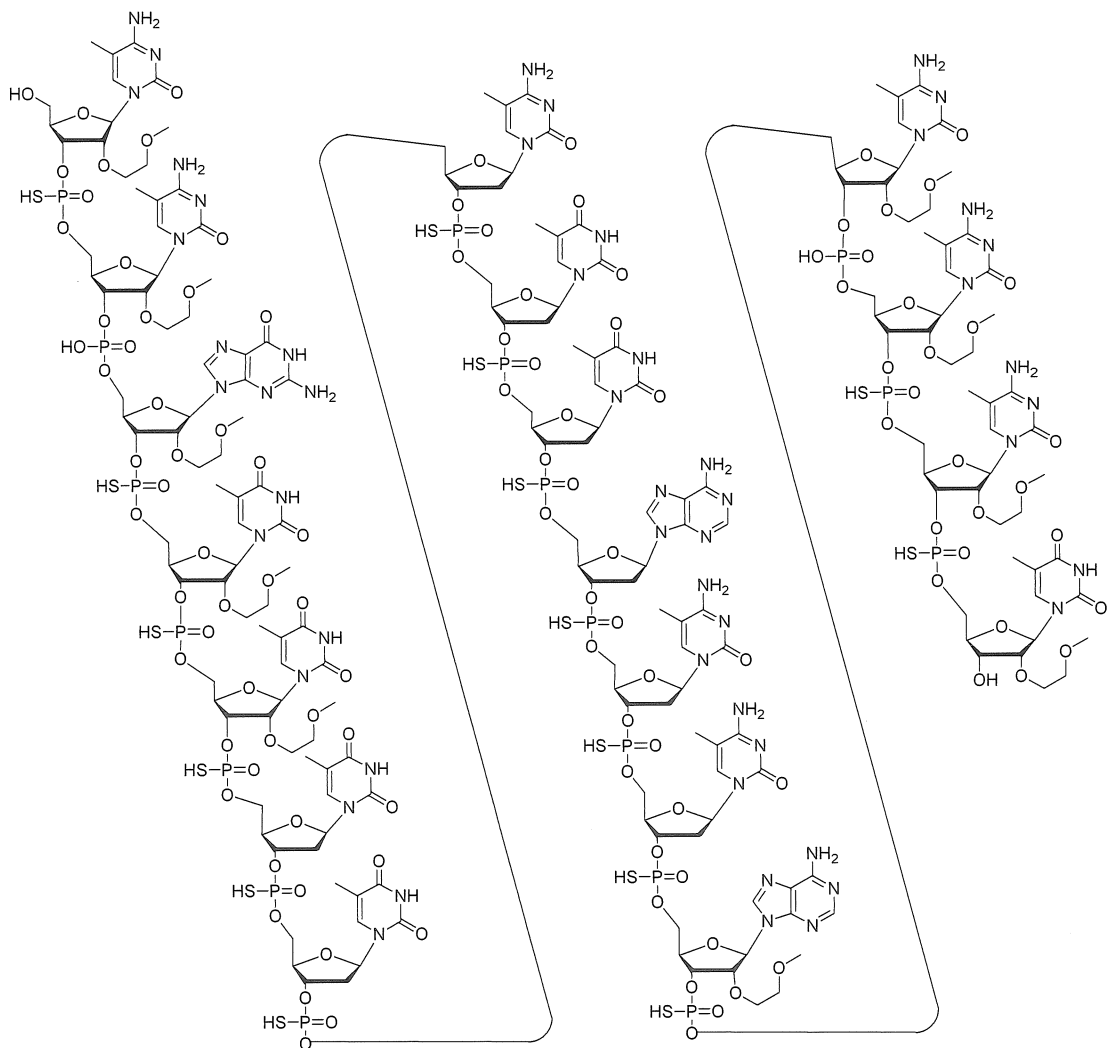
e = nucleosit 2'-MOE,

d = 2'-đeoxy nucleosit,

s = liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit, và

o = liên kết phosphodiester giữa các nucleosit.

Theo các phương án nhất định, Hợp Chất Số 814907 đặc trưng bởi cấu trúc hóa học sau đây:



(SEQ ID NO: 8).

### Cấu trúc 1. Hợp chất số 814907

#### VIII. Các dấu hiệu nhận biết nhất định

Theo các phương án nhất định, Hợp Chất Số 623782 (được xác định đặc điểm dưới đây trong Ví dụ 1), được mô tả đầu tiên trong WO 2015/010135, là dấu hiệu nhận biết. Hợp Chất Số 623782 là chất thực hiện hàng đầu trong số các hợp chất được mô tả trong WO 2015/010135 về hiệu lực, hiệu quả, và khả năng dung chịu. Hợp Chất Số 623782 được nêu dưới dạng dấu hiệu nhận biết để chứng minh hiệu quả và khả năng dung chịu tốt hơn của Hợp Chất Số 814907 (được xác định đặc điểm dưới đây trong Ví dụ 1) so với Hợp Chất Số 623782 trong các nghiên cứu so sánh được mô tả dưới đây trong Ví dụ 1 và Ví dụ 2.

Như chứng minh trong Ví dụ 1, Hợp Chất Số 814907 đạt được ED<sub>50</sub> bằng 25 µg ở chuột chuyển gen Tau được điều trị bằng 30 µg, 100 µg, 500 µg, trong khi đó Hợp Chất

Số 623782 đạt được ED<sub>50</sub> bằng 94 µg ở chuột chuyển gen Tau được điều trị bằng 10 µg, 30 µg, 100 µg, 300 µg, 700 µg. Do đó, Hợp Chất Số 814907 hữu hiệu hơn so với Hợp Chất Số 623782.

Như chứng minh trong Ví dụ 2, việc dùng Hợp Chất Số 814907 cho chuột kiểu đại dẫn đến không mất tế bào Purkinje, trong khi đó việc dùng Hợp Chất Số 623782 dẫn đến sự mất tế bào Purkinje ở phần tiểu não được nhuộm màu calbindin ở 3 trong 11 con vật. Do đó, Hợp Chất Số 814907 có thể dung chịu tốt hơn so với Hợp Chất Số 623782.

Sự bộc lộ không làm giới hạn sáng chế và kết hợp để tham khảo

Mỗi tài liệu hoặc và tài liệu công bố sáng chế liệt kê ở đây được kết hợp chỉ để tham khảo.

Mặc dù các hợp chất, được phẩm và phương pháp nhất định được mô tả trong bản mô tả này đã được mô tả với nét đặc trưng của các phương án nhất định, các ví dụ sau đây chỉ để minh họa cho các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và không được dự định để làm giới hạn chúng. Mỗi tài liệu tham khảo, mã số truy cập, và dạng tương tự chỉ ra trong sáng chế được kết hợp trong bản mô tả này chỉ để tham khảo.

Mặc dù danh mục trình tự kèm theo đơn này chỉ ra mỗi trình tự là “ARN” hoặc “ADN” như yêu cầu, trên thực tế, các trình tự này có thể được cải biến với sự kết hợp bất kỳ của các cải biến hóa học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dễ dàng nhận ra rằng các ký hiệu như “ARN” hoặc “ADN” để mô tả các oligonucleotit cải biến, trong các trường hợp nhất định, là tùy ý. Ví dụ, oligonucleotit chứa nucleosit chứa gốc đường 2'-OH và bazơ tymin có thể được mô tả là ADN có đường cải biến (2'-OH thay cho một 2'-H của ADN) hoặc là ARN có bazơ được cải biến (tymin (uraxin được metyl hóa) thay cho uraxin của ARN). Theo đó, trình tự axit nucleic được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các trình tự axit nucleic trong danh mục trình tự, được dự định là bao hàm các axit nucleic chứa dạng kết hợp bất kỳ của ARN và/hoặc ADN tự nhiên hoặc được cải biến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các axit nucleic có nucleobazơ cải biến này. Để làm ví dụ thêm nhưng không làm giới hạn sáng chế, hợp chất oligome có trình tự nucleobazơ “ATCGATCG” bao hàm hợp chất oligome bất kỳ có trình tự nucleobazơ này, dù được cải biến hay không được cải biến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất chứa các bazơ ARN, chẳng hạn như hợp chất có trình tự “AUCGAUCG” và hợp chất có một số bazơ ADN và một số bazơ ARN chẳng hạn như “AUCGATCG” và hợp chất

oligome có các nucleobazơ cải biến khác, chẳng hạn như “AT<sup>m</sup>CGAUCG,” trong đó <sup>m</sup>C dùng để chỉ bazơ xytosin chứa nhóm metyl ở vị trí 5.

Các hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, các oligonucleotit cải biến) có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó mang lại sự tăng lên của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các cấu hình đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là (*R*) hoặc (*S*), là  $\alpha$  hoặc  $\beta$  chẳng hạn như đối với anome đường, hoặc là (*D*) hoặc (*L*), chẳng hạn như đối với axit amin, v.v. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này mà được đưa ra hoặc được mô tả là có cấu hình đồng phân lập thể nhất định chỉ bao gồm các hợp chất được chỉ ra. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này mà được đưa ra hoặc được mô tả với hóa học lập thể chưa xác định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có này, bao gồm dạng ngẫu nhiên về lập thể của chúng và tùy ý các dạng tinh khiết, trừ khi có chỉ dẫn khác. Cũng như vậy, các dạng triệt quang của hợp chất trong bản mô tả này cũng được bao gồm trừ khi có chỉ dẫn khác. Trừ khi có chỉ dẫn khác, hợp chất oligome và oligonucleotit cải biến được mô tả trong bản mô tả này được dự định là bao gồm các dạng muối tương ứng.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các biến đổi trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng đồng vị không có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ của nguyên tố được chỉ ra. Ví dụ, hợp chất trong bản mô tả này mà chứa nguyên tử hydro bao hàm tất cả các dạng thể đơteri có thể có đối với mỗi nguyên tử hydro <sup>1</sup>H. Các dạng thể đồng vị bao hàm bởi hợp chất trong bản mô tả này bao gồm nhưng không giới hạn ở: <sup>2</sup>H hoặc <sup>3</sup>H thay cho <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C hoặc <sup>14</sup>C thay cho <sup>12</sup>C, <sup>15</sup>N thay cho <sup>14</sup>N, <sup>17</sup>O hoặc <sup>18</sup>O thay cho <sup>16</sup>O, và <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, hoặc <sup>36</sup>S thay cho <sup>32</sup>S. Theo các phương án nhất định, các dạng thể đồng vị không có hoạt tính phóng xạ có thể mang lại tính chất mới cho hợp chất oligome mà có lợi để sử dụng làm công cụ trị liệu hoặc nghiên cứu. Theo các phương án nhất định, các dạng thể đồng vị phóng xạ có thể tạo ra hợp chất thích hợp cho mục đích nghiên cứu hoặc chẩn đoán chẳng hạn như chụp ảnh.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ sau đây minh họa các phương án nhất định của sáng chế và không làm giới hạn sáng chế. Hơn nữa, khi các phương án cụ thể được nêu, các tác giả sáng chế dự kiến ứng dụng chung của các phương án cụ thể này. Ví dụ, việc bộc lộ các oligonucleotit có motif cụ thể chứng minh hợp lý cho các oligonucleotit khác có motif giống hoặc tương

tự. Và, ví dụ, trong đó sự cải biến ái lực cao cụ thể xuất hiện ở vị trí cụ thể, sự cải biến ái lực cao khác ở cùng vị trí được coi là thích hợp, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Ví dụ 1: Tác dụng của các oligonucleotit cải biến lên mARN Tau người ở chuột chuyển gen

Các oligonucleotit cải biến được thể hiện trong bảng dưới đây bổ sung 100% với tiền mARN Tau người (Mã Số Truy Cập GENBANK NT\_010783.14, được cắt cụt từ các nucleotit từ 2624000 đến 2761000, được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 1). Hiệu quả của các oligonucleotit cải biến được thử nghiệm ở chuột chuyển gen Tau người (Duff và đồng tác giả, *Neurobiology of Disease* 7:87-98, 2000). Mỗi con chuột tiếp nhận liều lượng của oligonucleotit cải biến được liệt kê trong bảng dưới đây, hoặc chỉ tá được lỏng PBS, bằng cách tiêm bolus ICV. Mỗi nhóm điều trị gồm có từ 2 đến 4 con chuột. Vài ngày sau khi dùng oligonucleotit, giết chết các con chuột và thu lấy mô. Chiết ARN từ vỏ não và phân tích bằng RT-qPCR để xác định hàm lượng mARN Tau người. Sử dụng bộ đoạn dò đoạn mồi RTS3104, có trình tự sau đây: đoạn mồi xuôi 5'-AAGATTGGGTCCCTGGACAAT-3', được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 5; đoạn mồi ngược 5'-AGCTTGTGGGTTTCAATCTTTTATT-3', được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 6; đoạn dò 5'-CACCCACGTCCCTGGCGGA-3', được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 7. Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây dưới dạng phần trăm ức chế trung bình của sự biểu hiện mARN Tau người đối với mỗi nhóm điều trị so với nhóm được điều trị bằng tá được lỏng. Liều lượng hữu hiệu nửa tối đa (ED<sub>50</sub>) đối với mỗi oligonucleotit cải biến được tính bằng cách sử dụng phân tích hồi quy không tuyến tính.

Bảng 1

Phần trăm ức chế của hàm lượng mARN Tau người ở chuột hTau

| Hợp chất số | Trình tự                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Liều lượng (µg) | mARN Tau người (% ức chế) | ED <sub>50</sub> (µg) | SEQ ID NO. |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------|------------|
| 623782      | <sup>m</sup> C <sub>es</sub> <sup>m</sup> C <sub>eo</sub> G <sub>eo</sub> T <sub>eo</sub> T <sub>es</sub> T <sub>ds</sub> T <sub>ds</sub> <sup>m</sup> C <sub>ds</sub> T <sub>ds</sub><br>T <sub>ds</sub> A <sub>ds</sub> <sup>m</sup> C <sub>ds</sub> <sup>m</sup> C <sub>ds</sub> A <sub>eo</sub> <sup>m</sup> C <sub>eo</sub> <sup>m</sup> C <sub>es</sub> <sup>m</sup> C <sub>es</sub><br>T <sub>e</sub> | 10              | 10                        | 94                    | 8          |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 30              | 17                        |                       |            |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 100             | 54                        |                       |            |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 300             | 79                        |                       |            |

|        |                                                                                                                                                                                                    |     |    |    |   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----|---|
|        |                                                                                                                                                                                                    | 700 | 90 |    |   |
| 814907 | ${}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}\text{G}_{\text{es}}\text{T}_{\text{es}}\text{T}_{\text{es}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ | 30  | 48 | 25 | 8 |
|        | $\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$                                                                                                                                                         | 100 | 79 |    |   |
|        | ${}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}{}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{T}_{\text{e}}$                                  | 500 | 88 |    |   |

Chỉ số dưới: “e” thể hiện nucleosit 2’-MOE; “d” thể hiện 2’-deoxynucleosit; “o” thể hiện liên kết phosphodiester giữa các nucleosit; và “s” thể hiện liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit. Chỉ số trên “m” đứng trước “C” dùng để chỉ xytosin là 5-metylxytosin.

Ví dụ 2: Khả năng dung chịu của các oligonucleotit cải biến nhắm đích Tau người

Khả năng dung chịu của các oligonucleotit cải biến được mô tả trong Ví dụ 1 được thử nghiệm ở chuột kiểu đại. Mỗi con chuột tiếp nhận liều tiêm 700µg của Hợp Chất Số 623782 hoặc Hợp Chất Số 814907 ở liều 700µg, hoặc một mình tá dược lỏng PBS. Tám tuần sau khi dùng oligonucleotit cải biến, giết chết các con chuột, và thu lấy mô. Thực hiện mô bệnh học trên các phần tiểu não bằng cách sử dụng các thuốc nhuộm H&E, IBA1, GFAP, và calbindin, và không quan sát thấy sự bất thường nào tương quan với chuột được điều trị bằng tá dược lỏng đối với chuột được điều trị bằng Hợp Chất Số 814907. Trong thí nghiệm so sánh, quan sát thấy sự mất tế bào Purkinje ở phần tiểu não được nhuộm màu calbindin ở 3 trong 11 con vật được điều trị bằng Hợp Chất Số 623782.

Ví dụ 3: Tác dụng của Hợp Chất Số 814907 ở khỉ cynomolgous sau khi tiêm nội tủy mạc liều lặp lại trong 13 tuần

Điều trị khỉ cynomolgus bằng Hợp Chất Số 814907 để xác định khả năng dung chịu cục bộ và toàn thân và được động học ở ba mức liều lượng, sau khi tiêm bolus nội tủy mạc thất lưng lặp lại trong 13 tuần. Hợp Chất Số 814907 có độ tương đồng trình tự hoàn toàn với mARN Tau khỉ và đã chứng tỏ hoạt tính được ở các loài này.

#### *Điều Trị*

Điều trị cho khỉ cynomolgus ở độ tuổi từ 2-4 tuổi bằng đối chứng tá dược lỏng (n=12) hoặc Hợp Chất Số 814907 theo đường nội tủy mạc (giữa L3-L4). Cho các con vật dùng liều lượng vào các Ngày 1, 14, 28, 56, và 84. Nhóm điều trị tiếp nhận 4 mg (n=6), 12 mg (n=6), hoặc 35 mg (n=14) của Hợp Chất Số 814907. Giết chết các con vật vào ngày 98 hoặc ngày 155 (4 con từ nhóm đối chứng tá dược lỏng và 4 con từ nhóm điều trị 35 mg).

#### *Khả năng dung chịu*

Đánh giá khả năng dung chịu dựa trên sự quan sát lâm sàng, khối lượng cơ thể, sự tiêu thụ thức ăn, khám sức khỏe và thần kinh học, sự quan sát hành vi thần kinh (thử nghiệm Irwin được cải biến (Irwin, 1968)), điện tâm đồ (ECG) và đo huyết áp, nhãn khoa, sự đông tụ, huyết học, hóa học lâm sàng (máu và dịch não tủy [CSF]), đếm tế bào (chỉ CSF), đánh giá khí huyết, phân tích nước tiểu, và đánh giá bệnh học giải phẫu. Thực hiện mổ xác hoàn chỉnh có ghi lại bất thường bất kỳ nhìn thấy được bằng mắt thường. Đo khối lượng cơ quan và thực hiện đánh giá dưới kính hiển vi. Lấy máu để phân tích bổ thể. Ngoài ra, lấy máu, CSF, và mô (khi mổ xác) để đánh giá động học độc tố.

Việc dùng nội tủy mạc 4 mg, 12 mg, hoặc 35 mg Hợp Chất Số 814907 trong 13 tuần (hai tuần một lần trong tháng đầu tiên, sau đó là mỗi tháng một lần) cho thấy khả năng dung chịu cục bộ và toàn thân tốt ở khỉ cynomolgus đực và cái ở tất cả các mức liều lượng được thử nghiệm.

#### *Hoạt tính*

Phân tích mô não và tủy sống về sự ức chế của mARN Tau khỉ cynomolgus. Thu lấy lát cắt não và mẫu tủy sống và làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và lưu trữ đông lạnh (từ -60°C đến -90°C). Vào lúc lấy mẫu, sử dụng sinh thiết bấm 2 mm để lấy mẫu để phân tích ARN từ lát cắt não đông lạnh. Thực hiện bấm lỗ từ nhiều vùng tủy sống và não.

Tinh chế ARN tổng số từ mẫu não và tủy sống từ khỉ cynomolgus đã được điều trị bằng đối chứng hoặc Hợp Chất Số 814907 bằng cách sử dụng bộ kit tinh chế mini-ARN Life Technologies và đưa đi phân tích PCR thời gian thực. Bộ đoạn dò đoạn môi khi rhMATPT LTS01278 (trình tự xuôi AGGACAGAGTGCAGTCGAAGATC, được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 9; trình tự ngược AGGTCAGCTTGTGGGTTTCAA, được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 10; trình tự đoạn dò CACCCATGTCCCTGGCGGAGG, được nêu ở đây dưới dạng SEQ ID NO: 11) được sử dụng để đo hàm lượng ARN. Sau đó chuẩn hóa ARN Tau đối với gen giữ nhà Cyclophilin A. Chạy tất cả các phản ứng qPCR trong ba bản sao. Báo cáo dữ liệu tương quan với hàm lượng mARN ở các con vật được điều trị bằng CSF nhân tạo.

Như được thể hiện trong bảng dưới đây, có sự giảm đáp ứng liều lượng đáng kể ở hàm lượng ARN Tau ở tủy sống và nhiều vùng CNS sau khi điều trị bằng Hợp Chất Số 814907, so với các con khỉ được điều trị bằng đối chứng.

Bảng 2

Phân trăm ức chế của hàm lượng mARN Tau cynomolgous ở khỉ cynomolgus

| Điều Trị        | Các vùng não  |                    |             |             |                   |            |         |
|-----------------|---------------|--------------------|-------------|-------------|-------------------|------------|---------|
|                 | Tủy sống ngực | Tủy sống thắt lưng | Tủy sống cổ | Vỏ não trán | Vỏ não thái dương | Hồi hải mã | Cầu não |
| aCSF            | 0             | 0                  | 0           | 0           | 0                 | 0          | 0       |
| 4 mg<br>814907  | 51            | 63                 | 31          | 41          | 29                | 18         | 29      |
| 12 mg<br>814907 | 60            | 60                 | 47          | 60          | 56                | 52         | 43      |
| 35 mg<br>814907 | 58            | 71                 | 60          | 77          | 70                | 74         | 66      |

Ví dụ 4: Thử nghiệm lâm sàng ở người pha I-IIa bằng Hợp Chất Số 814907

Đánh giá nhiều liều lượng tăng dần của Hợp Chất Số 814907 ở nghiên cứu đối chứng giả dược, mù đôi, được ngẫu nhiên hóa để đánh giá độ an toàn, khả năng dung chịu, được động học và dược lực học ở bệnh nhân mắc Bệnh Alzheimer (AD) nhẹ ở độ tuổi 50-74 tuổi. Các bệnh nhân thích hợp sẽ có bằng chứng chỉ thị sinh học CSF AD của bệnh lý amyloid và tau ngoài việc đáp ứng các tiêu chuẩn lâm sàng đối với AD. Bốn nhóm mức liều lượng tăng dần của bệnh nhân AD nhẹ sẽ được tham gia tuần tự và được ngẫu nhiên hóa 3:1 để tiếp nhận Hợp Chất Số 814907 hoặc giả dược. Mỗi bệnh nhân sẽ nhận 4 liều lượng của Hợp Chất Số 814907 hoặc giả dược với khoảng cách 28 ngày giữa các liều lượng. Các bệnh nhân sẽ nhận 4 liều lượng bolus nội tủy mạc (IT) của Hợp Chất Số 814907 ở các khoảng cách 4 tuần trong khoảng thời gian điều trị 3 tháng (vào các Ngày 1, 29, 57, 85). Mỗi liều lượng của Hợp Chất Số 814907 hoặc giả dược sẽ được dùng dưới dạng liều tiêm bolus IT 20 ml đơn lẻ. Việc dùng là thông qua chọc thắt lưng bằng cách sử dụng kim khổ nhỏ gài vào khoảng cách L3/L4.

*Đánh giá độ an toàn và độ dung chịu*

Độ an toàn cho bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong quá trình nghiên cứu. Đánh giá độ an toàn và khả năng dung chịu bao gồm: khám sức khỏe và đánh giá thần kinh tiêu chuẩn (bao gồm đầy), dấu hiệu sinh tồn (HR, BP, sự thay đổi ở tư thế đứng thẳng, khối lượng), ECG, AE và việc dùng thuốc đi kèm, Thang đánh giá mức độ nghiêm trọng Columbia Tự Sát (Columbia Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS), phòng thí nghiệm an toàn CSF (số đếm tế bào, protein, glucoza), thử nghiệm phòng thí nghiệm huyết tương

(hóa học lâm sàng, huyết học), xét nghiệm nước tiểu, và đánh giá chụp ảnh thần kinh sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng máy quét 3T MRI. Các phép đo chụp ảnh thần kinh lâm sàng và đo thể tích sẽ được sử dụng để theo dõi sự hư hỏng không mong đợi.

#### *Đánh giá được động học*

Lấy mẫu CSF trước khi dùng liều lượng vào mỗi ngày dùng (các Ngày 1, 29, 57, 85) và trong khoảng thời gian sau khi điều trị để phân tích PK.

#### *Đánh giá khảo sát*

Hóa sinh, ảnh thần kinh, chức năng/khả năng để thực hiện hoạt tính của các tham số đời sống hàng ngày, nhận thức, và thần kinh tâm thần được đánh giá.

Các tham số hóa sinh bao gồm các chất chỉ thị sinh học CSF và máu/huyết tương tiềm năng, bao gồm các chất chỉ thị tổn thương ăn khớp, thần kinh và synap, các chất chỉ thị hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh, các thành phần bổ thể, và các chất chỉ thị sinh học liên quan đến lipid.

Các tham số chụp ảnh thần kinh bao gồm MRI cấu trúc (thể tích hồi hải mã, toàn bộ não, và tâm thất), ghi nhãn quay động mạch (Arterial Spin Labelling - ASL), chụp ảnh khuếch tán theo sức căng (diffusion tensor imaging DTI), và FDG-PET (chỉ các nhóm C và D).

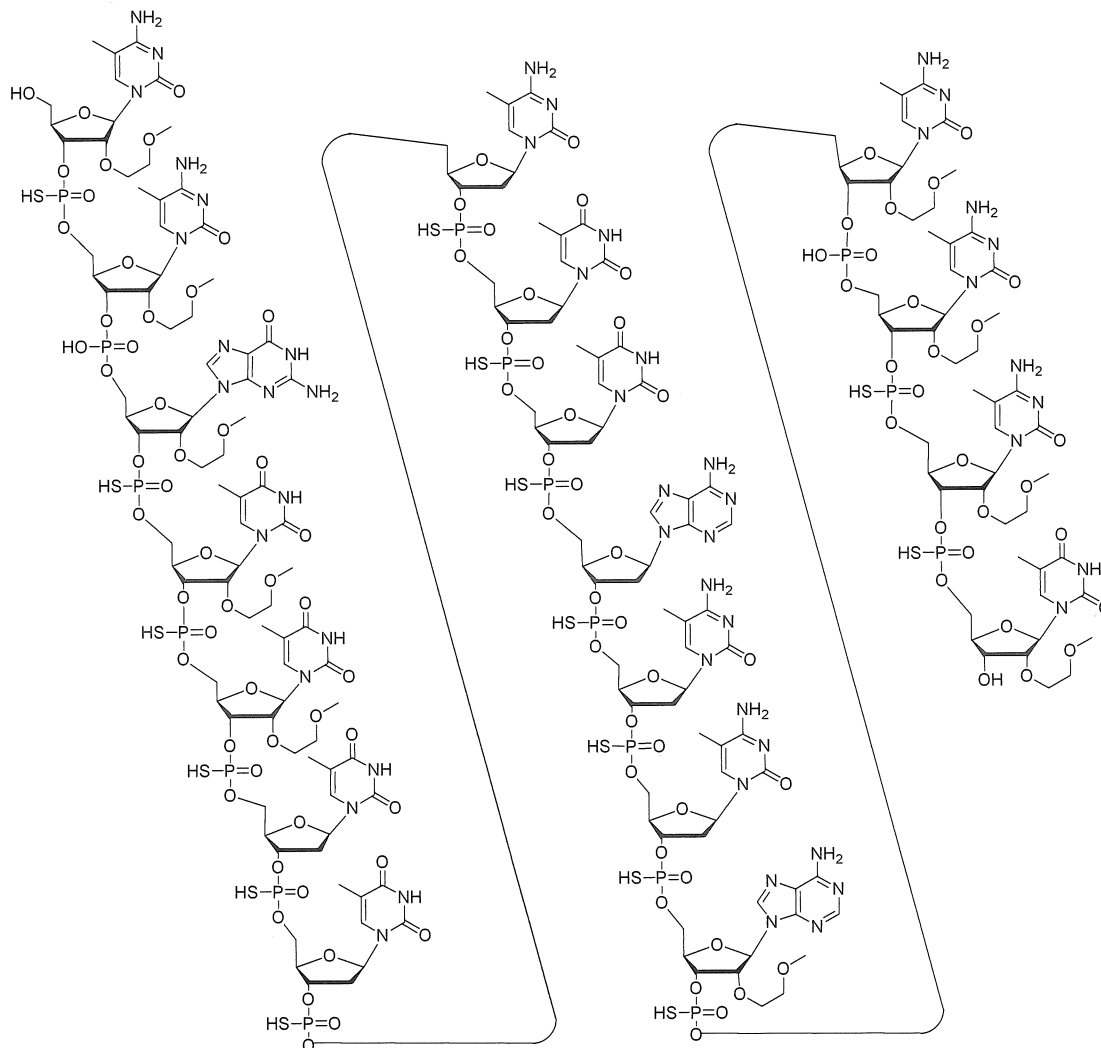
Chức năng/khả năng để thực hiện hoạt tính của các tham số đời sống hàng ngày bao gồm đánh giá bằng bảng câu hỏi hoạt động chức năng (Functional Activities Questionnaire - FAQ).

Các tham số nhận thức bao gồm đánh giá bằng nguồn có thể lặp lại để đánh giá tình trạng tâm lý học thần kinh (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status - RBANS) và đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu (Mini-mental state examination - MMSE).

Các tham số thần kinh-tâm thần bao gồm đánh giá bởi bảng câu hỏi - đánh giá thần kinh- tâm thần (Neuropsychiatric Inventory – Questionnaire - NPI-Q).

## Yêu cầu bảo hộ

1. Oligonucleotit cải biến có công thức sau đây:



(SEQ ID NO: 8)

hoặc muối của nó.

2. Oligonucleotit cải biến theo điểm 1, mà là muối natri của công thức này.

3. Hợp chất chứa oligonucleotit cải biến, trong đó oligonucleotit cải biến này là gapmer gồm có mảnh cánh 5', mảnh gap trung tâm, và mảnh cánh 3', trong đó:

mảnh cánh 5' gồm có năm nucleosit 2'-MOE,

mảnh gap trung tâm gồm có tám 2'-deoxynucleosit, và

mảnh cánh 3' gồm có năm nucleosit 2'-MOE;

trong đó oligonucleotit cải biến này có trình tự nucleobazơ 5'-CCGTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO: 8), trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin;

và trong đó liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là, từ 5' đến 3', sssssssssssssoss, trong đó mỗi s là liên kết phosphorothioat và mỗi o là liên kết phosphodiester.

4. Oligonucleotit cải biến, trong đó oligonucleotit cải biến là gapmer gồm có mảnh cánh 5', mảnh gap trung tâm, và mảnh cánh 3', trong đó:

mảnh cánh 5' gồm có năm nucleosit 2'-MOE,

mảnh gap trung tâm gồm có tám 2'-deoxynucleosit, và

mảnh cánh 3' gồm có năm nucleosit 2'-MOE;

trong đó oligonucleotit cải biến này có trình tự nucleobazơ 5'-CCGTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO: 8), trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin; và trong đó liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến này là, từ 5' đến 3', sssssssssssssoss, trong đó mỗi s là liên kết phosphorothioat và mỗi o là liên kết phosphodiester.

5. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến theo điểm 1, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình hóa học lập thể cụ thể.

6. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 5, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình (Sp).

7. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 5, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến chứa ít nhất một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể có cấu hình (Rp).

8. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 5, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình hóa học lập thể cụ thể, được chọn độc lập ở mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.

9. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 8, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Sp) tại mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.

10. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 8, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Rp) tại mỗi liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit.
11. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 8, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có cấu hình (Rp) tại một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit cụ thể và cấu hình (Sp) tại mỗi một trong số các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit còn lại.
12. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 5, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất ba liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit liên tiếp trong cấu hình Sp, Sp, và Rp, theo chiều từ 5' đến 3'.
13. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến theo điểm 1, trong đó tất cả các liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit của oligonucleotit cải biến là dạng ngẫu nhiên về lập thể.
14. Dược phẩm chứa oligonucleotit cải biến theo điểm 1 và chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.
15. Dược phẩm chứa tập hợp của các oligonucleotit cải biến theo điểm 5 và chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.
16. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó chất pha loãng được dụng là nước muối được đệm phosphat (phosphate-buffered saline - PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
17. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này về cơ bản chứa oligonucleotit cải biến và nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
18. Tập hợp được làm giàu bất đối xứng theo điểm 8, trong đó tập hợp này được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất 3 liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit liên tiếp trong các cấu hình Sp, Sp, và Rp, theo chiều từ 5' đến 3'.
19. Hợp chất theo điểm 3, trong đó oligonucleotit cải biến được liên kết với nhóm liên hợp.
20. Cặp đôi oligome chứa oligonucleotit cải biến theo điểm 1.
21. Cặp đôi oligome chứa hợp chất theo điểm 3.
22. Cặp đôi oligome chứa oligonucleotit cải biến theo điểm 4.
23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 3 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó chất pha loãng được dụng là nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
25. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó dược phẩm này chủ yếu chứa oligonucleotit cải biến và nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
26. Dược phẩm chứa oligonucleotit cải biến theo điểm 4 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó chất pha loãng được dụng là nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
28. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dược phẩm này chủ yếu chứa oligonucleotit cải biến và nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
29. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 19 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
30. Dược phẩm theo điểm 29, trong đó chất pha loãng được dụng là nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).
31. Dược phẩm theo điểm 29, trong đó dược phẩm này chủ yếu chứa oligonucleotit cải biến và nước muối được đệm phosphat (PBS) hoặc CSF nhân tạo (aCSF).

## DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> Oligonucleotit cải biến, hợp chất chứa oligonucleotit này và được phẩm chứa oligonucleotit hoặc hợp chất này để làm giảm sự biểu hiện Tau

<130> BIOL0285WO

<150> 62/450,469

<151> 25-01-2017

<150> 62/401,723

<151> 29-09-2016

<160> 11

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 137001

<212> ADN

<213> Người hiện đại

<400> 1

caaaaattag ccgggagtgg tggcatatgc ctgtaatccc agtagctggg aggctgagac  
60

aggaaaatcg cttgaacccg ggaaacaggt tgcagtgagc cgagatcgtg ccactgcact  
120

ccagcctggg caacagagcg agactccatc tcaaaaaaac aaaacaaaca cacacaaaaa  
180

accaaaaaata aataaataaa atgatacatt ctgaatactg atctaactag ggggtgcagg  
240

gtgggctgat atagggagaa actggagagc aaggagatca ctaaggtccc tacatgtcca  
300

gaaccaagat agaggtcttg aactaggatg gtggcagtta gaacaacaac aacaaaaagt  
360

caattccagg ctgagtgcag tggctcatgc ttgtaatccc aacgctttgg gaggctgagg  
420

tgggagttag aaagcagcct gggcaacact gcaagacctc ctctctaaaa aaaaaaaaaa  
480

aaaaaagtta gccaggtgtg gtggtgccca cctgtagtcc cagcaactca gaaggctgag  
540

gtgggaagat tgcttgagcc ccaggagttc aagcttgccg tgagctacga ttgtgccact  
600

gcactccagc ctgagcaaga ccttgtctcc aaaaaaaggt caattccact gacttttcta  
660

aggtgtacac catcaagggg cagctccatc tccaggccat tggctcatga gacattctgt  
720

agtcagaagg ctagggcaga ttgctttgag caagcccca tggtggttct cactcctact  
780

tctttgggta tatgcccctc tgtttaaaaa taaagttaat atgcatttaa aaaaaaaaaag  
840

gagaaaaagg tcagttccag aaactgtgtg aataaagcat tttacttgct ttttctatta  
900

atctataaca tatgttgatt ttttaaaaag aatataagag ctatgcaaat tggagcttca  
960

agacaacttc ccatctccct aggaggagat ggctgcccta aaccccccta catagaaatc  
1020

atcccactgc ttgggcttaa acttgatgtt ggggaaatga aaaatccaag ctaaggccga  
1080

agcctggggc ctgggcgacc agcagaatga ggaccactgg tcagtttcag gctgagggtc  
1140

gtcttccagg ggacaatctc tagctggccc ttaaacattc agacttcaag ctctatttac  
1200

agcataaagg tgtttcaaaa gacgtgatac aaataactgc aaatgctctg cgatgtgtta  
1260

agcactgttt gaaattcgtc taatttaaga tttttttttc tgacgtaacg gttagattca  
1320

cgtttctttt tttttaagta cagttctact gtattgtaac tgagttagct tgctttaagc  
1380

cgatttgta aggaaaggat tcaccttggg cagtaacaaa aaaggtggga aaaaagcaag  
1440

gagaaaggaa gcagcctggg ggaaagagac ctagccagg ggggcggttt cgggactacg  
1500

aagggtcggg gcggacggac tcgagggccg gccacgtgga aggccgctca ggacttctgt  
1560

aggagaggac accgccccag gctgactgaa agtaaagggc agcggaccca gcggcggagc  
1620

cactggcctt gccccgaccc cgcattggccc gaaggaggac acccaccccc acaacgacac  
1680

aaagactcca actacaggag gtggagaaaag cgcgtgcgcc acggaacgcg cgtgcgcgct  
1740

gcggtcagcg ccgcggcctg aggcgtagcg ggagggggac cgcgaaaggg cagcgccgag  
1800

aggaacgagc cgggagacgc cggacggccg agcggcaggg cgctcgcgcg cccccactag  
1860

tggccggagg agaaggctcc cgcggaggcc gcgctgcccg cccctcccc tggggaggct  
1920

cgcgttcccc ctgctcgcgc ctgcgcgcc cgcggcctc aggaacgcgc cctcttcgcc  
1980

ggcgcgcgcc ctgcagtc a cgcaccacca ccagctccgg caccaacagc agcgccgctg  
2040

ccaccgcca ccttctgcc cgcaccac agccacctt tcctcctccg ctgtcctctc  
2100

ccgtcctcgc ctctgtcgac tatcaggtaa gcgccgcggc tccgaaatct gcctcgccgt  
2160

ccgcctctgt gcaccctgc gccgcgcccc ctgcacctc ctctccgag actggggctt  
2220

cgtgcgccgg gcatcggtcg gggccaccgc agggcccctc cctgcctccc ctgctcgggg  
2280

gctggggcca gggcggcctg gaaagggacc tgagcaagg atgcacgcac gcgtgagtg  
2340

gcgcgtgtgt gtgtgctgga gggctctcac caccagattc gcgcagacc caggtggagg  
2400

ctgtgccggc aggggtgggg cgggcggcgg tgacttgggg gagggggctg cccttcactc  
2460

tcgactgcag ctttttgccg caatgggcgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt  
2520

gtgtgtgtgt gtggaggggt ccgataacga ccccgaaac cgaatctgaa atccgctgtc  
2580

cctgccgctg ttcccatca gctctaagaa agacgtggat cgggttctag aaaagatgac  
2640

tccctgcacg cccctccctg cacctcccga gcagtgattc cgacagggcc ttcactgccc  
2700

ctgatttttag gcggggggccg gccccctccc cttttcctcc ttcagaaacc cgtaggggac  
2760

atttgggggc tgggagaaat cgaggagatg gggaggggtc cacgcgctgt cacttttagtt  
2820

gcccttcccc ctgcgcacgc ctggcacaga gacgcgagca gcgccgtgcc tgagaacagt  
2880

gcgcgggatcc cactgtgcac gctcgcaaag gcagggttca cctggcctgg cgatgtggac  
2940

ggactcggcg gccgctggtc cccgttcgcg ggcacgcaca gccgcagcca cgcacggatg  
3000

ggcgcggggc tgcaggtgca tctcggggcg gatttctttc tcagcgctcg gagcgcaggg  
3060

cgccccggcg gtgcgctccc tgccggaggc gcggggctgg cgcgcagggc tcgccccctca  
3120

ctgcggcagt ggggtgtggac cctgggtggc gaggaagggg gaggataggc tgtgcctcct  
3180

cccactcccg cccccagccc cccttttttt ccccctcgga acgcgagggt ccatcttttt  
3240

tcggcgtgtc acgtctttac ggtgccatgc caaaccgggt ggccgggctt cataggacag  
3300

ggcggggcct ggcattaaag ggagggggac aatcagcgct gaaatcttgg cgttttgctg  
3360

ctgcgggcgt gagcactggg ggcgttcgcc cagcaccttc ttcgggggct ctttgctttg  
3420

tctgtagagg ttacgtgate tgcgctccca gccctggttt ctggctttta ttctgagggt  
3480

gttcagtcaa cctccccctt acgcccattg gcctctcttt cttttttcgc tcttcatttc  
3540

cgagccatt gttggatctc gaggcttgct gggttcgatg aactcgagtc aacccccga  
3600

ccccggcac gcatggaacg ggcgtgaccg cgcgcagcct cgtctcgag tctgccggcg  
3660

ccggaagct tctgaaggga tgggattcga gtctccgtgc gcgctgcggg cggcggcaga  
3720

gggatctcgc ccctccctac accccaagtg tcctgagggc cacgccacac caggttgccc  
3780

agcgagggac gctggctacc catccgggga tgggtgggga gccctggcgg ggcctctccg  
3840

gctttacgcc ctgttgcttc gcctggccgg agaatgtgag gaaggggcat aaggttactg  
3900

gtgcttcggc cacacccatc tttctgagcc cactggactg ggcgcagagg ggggattgcc  
3960

atggaaacca caggtgtccg gagaggggat cttggggctg gcctcacccc ttccctgcgg  
4020

agattgggga ccctggggta gggggagccg cgcccagtcg gcctcctgga ggacacggga  
4080

ggaagccccg aacccccg cgctgaggctg tttctgattg gcccctggag gccgcagaca  
4140

cgcagatagg cggccctggg tgtatTTTTA ttaatatatt gtccgtactg attaatatta  
4200

tttatcttaa ataaatttca cccgtgtcca agttcacccg gcccccaaaa ccgagtctgg  
4260

ggcggcaggg ggaactcctg gccaacgaat ccatgcctcg ccctcctgtg atgaacctgg  
4320

tacgcacggt tttctggta attctatcgc tgaaaactgg tgcggggggc gcacttctga  
4380

gacggaagag catctaggag ctgaatcctc cacgcgggtc gccaggttg atctgaattt  
4440

ctggggaatg gcttggctgc ccgcccggga ccaggccgac cctccttgac ggtggcgtag  
4500

agggctggag cctgggtact gcgaggctcc tcgcatggct gggcccgcgg cgaggggttg  
4560

cagagcggct cagggatcga ttcaagcatc gtctctcctc cctcgcccc agacagagct  
4620

gggcgcgggg ttccccttcc agatggagcg agggctctcg ggtggcccc gaaaagggga  
4680

gcccgcggcc acggctacgt attgccatct cgcgagcaga gatgtcacct cctgcctttg  
4740

gaggaaaggg agcccgggtgg ggatgagcgc atttagccca atgctgggaa caaagcgcac  
4800

tccgcgcctc tgcgatttcg ctccattttg aaatgtgttg gcgctttggt ggggccgctg  
4860

cggtgggcaa ggccgggggc gctgttaatg gaggaacctc agggggacgg tccttcgtag  
4920

gaaactctat cctggctctg cgcgcgcttt aaggaaatgg ctccctcca ggacctcgag  
4980

ggatgcagct tttgcgcgga tgacgggtgg gtgctgaacc agccgggtgcg cctctggaaa  
5040

tgtctgggca cggatcctgg ggccatcgac gactcctccc cattcccagc aggcgggagc  
5100

tcttacattc cgagcgagtg acccctctca ccctctggcg ctcacacacc tgtaactcca  
5160

aacctccgtc tcagaatggt ccaggctgga agggatgatg ggggctccga cagcgactgc  
5220

ctagctcacc cctctgcgtg ctcaggctcc aggtcagca ggaccaattt gagttctatc  
5280

tgatccccct cggcccccta actgacccat cctacaggag acagggaaat gtctttccta  
5340

ccgcggttga ttctggggtg tcattttgtg ttttgtgatg gctgcttata tttactgtat  
5400

aagcattgta tttactgtat aagcattgta ttataattac tgtataagct gcttatattt  
5460

actgtataag catctccaaa tcctccctct acgtaaacaattaatggat aaacagataa  
5520

gtgtatcccc tgccccacc cctgctacgc aggtccggag tgactcttga agctcataca  
5580

ttccttggcc aagtttgctt ctctaacaga tgtttatata gcaataacct ggcttggctc  
5640

ttgggttcac ctttgacga tttggggaag gggcttggtg gctttgctgg gttttggatg  
5700

agtgacagtc catgactggt cctgctggaa gggcgtgact tttaagtgg ttctaataatc  
5760

aggcattgct cctccgacag gaacaaaaga aatggatact gcccataaat tgtagaaaa  
5820

cttagaatcg ctttgattga ggaaagggtta gatttattcc ggttggaana agtggccttt  
5880

ctattaaacg tgccctttga ccctcatgcc ctggagggtc ggtgccagcc tggagatggg  
5940

ataagattgt ggttttcctt ctgccttttt aacatctgtt gttacagtcc atttggtgaa  
6000

aatttaaaga aactgtttta ttccactttc cctcagcatt tatgtgtgtg gtttcagtag  
6060

ctctgtggct atatgtacga acacgtgtta tttttccaat tggacatgtg ataattttcc  
6120

aactggacct tgccttctat tgatgtattt atttagcatc ttccttactc cctccttgaa  
6180

aaagaatcac tcaaaaacaa ataaaaacag ccgtaggggc ctaatacagt gctagacata  
6240

caagaggtat tcggtccata ccaaattgat tttatccatg aaggataaat ggggaaatac  
6300

agtgggaagc aggtgggaaa ctgcgtttga ctctgctctt tcctccacca ccactttcct  
6360

catcacctgt ttcagagacc ccaaagccc cctcacactc ccagaaacac cccctggcc  
6420

actcctaact tgccatgcc aggagttagg tgcttccact agtgacatgg agctggcggt  
6480

tggggggcac ctgagcaggt gacgggaaga gaagacccca gcctcaccag ctgggctgca  
6540

gcaggagag gagtccctcat gttccagcag ggactctcag ctgttttcct gtaaaacct  
6600

ggttctcaac tggggggcac tgagatgtct agagagatgt tttgttttc acaactcggg  
6660

gagggtgcta ctgacatctt gtgggtagag gccaggaatg ctgttaaaca tcctacaagg  
6720

aaggcacagg acagtctcct acatcaaat atgaccagc ccaatgtca ccactgctgg  
6780

ggttgacact ggcactgcta tcttaattac attcattgag tgtcttttag gaggcctat  
6840

tctaagtgct tgctaagatt atctcattta atcctcacaa cacttccgct atgtagcagg  
6900

tgctgttatt atctccgtga tggggaaact gaagcacaga gagggtagt aacttgctaa  
6960

aggtcacaga gccagtgggt ggtggagctg gttgcctgac actagttccc tcccctctca  
7020

gccacatgtg ggtttacttg gccattgtgg actagtctgg gaaccagat atgatctata  
7080

acattgaccc agtagaatat tgattccaaa accactgtct cacaaatgaa tttttacaag  
7140

agtctgtaat cggagcatga cccagaataa ggtagggag atgtggagtt aaagctctca  
7200

atttcttattc tggccccgac acagagagca aggcatttca ctctacattg gtgctctgtt  
7260

tataaaacaa agagcaaata tctcttccta aggtccttaa acctcttccc ccaatccagg  
7320

gtttctggac tgctctgcc a tatgacgggg cagctgggtt gattgaccca gggaaggctg  
7380

gaaatcaaga ctgggggatc aagacgtaga ttcagtgtgg ccaagggtcaa gtctctgagg  
7440

tttagggaca tcagatcccc agcttaggtt ctgtacctcg gcaagggtgaa agcggtggcg  
7500

cccactgatg aggctgctc tgagattgtg ggtgtgggtt gatttgggtg ggcattaggca  
7560

agtcctcttg taagaatctt ttggcaaaga tgggcctggg aggcctttct cacttctctg  
7620

ggccaggct ttgcaataag tattccatta tactgtggta ccttggggct acctgagaat  
7680

cctctgtctc gccctgttg ccttgccaaa gagtttgctg tccaagaatt cctttcctgt  
7740

ctccagggtg catgctctg ccacctctg caggttcctt gcctgcccag atggctccca  
7800

actgagtgtg aggaggaatt tgagacaggt tttgagcttt ctgggttctc cagttaggaa  
7860

acttttctgta agcatgcaga tagaatgggc ttcagcaaaa taaaaactcg aaaaacttcc  
7920

atgtatagtc ccttaatttt ctttgctttt ttcataatttc atcagggtcc atgctgagcc  
7980

caatcagggg cccgatagaa atccaaacac catgtcagcg agtccccaag aaatgcattt  
8040

tgtgccaaagg ctattcaagg aaggtttggg agcagctcaa gggcagacac tgttaccctc  
8100

ccccagggtcc ccagtgcagg gcagtgttct gcatgtggag gcagtttggc ctaatggtta  
8160

aggaggtagg ctctgatcgg gcctcctggg caaaaatccc agctccctgc tcaactgtgag  
8220

acctaagcca tattgttttag ctgcttggag agttttttgt catccacaac ttggagtatg  
8280

atggtacctg tctcacgggt tgccatgggg ttcacacaag ctaaccgggt actcactagg  
8340

gccaagcaca tagtaactgc tcagtaaatg gcatcatcgg cgggtgcctg tggatgagtg  
8400

cttgtgattg gctgaatgac cagaggggtc taaagatcct ggtgatggaa tcagttgtac  
8460

agataaattg ttacactgag tagggatcaa gataggaaaa gtcggcaact acccagctcc  
8520

cctgcaccaa actgggcaga agtggatcct ctgaaaattg cacacacca tgtttaaatg  
8580

tacacacaga actcttgcca caggcaagcg gagatttgtc atctgctgtc cctgcctcat  
8640

cttcttcttg aaatccactc catgccagga ataaactgca tgctctccac cagcccaaac  
8700

tgacctgcct tcccgccagc catcccgggc aggggtgacct ggcttagtac atcgggttca  
8760

gagatctttc cagtttactc gttgaataaa aagtgagggc tgatcgagaa agtaatggca  
8820

gtcaggggag gcgaaggagg taaagaagag attttataaa tgaagtaatt caacagagtg  
8880

ctgacattgg taaactggca aacagatttc agggtggttg gttgagagta gagtagaaaa  
8940

ggattaaata aagcaaactt gtggtgtact gaatcttagg aattccatgt atccaataag  
9000

tatagtcatt tatgaattaa taaattcggc ctaagaagcc ttcttatcgc ttaaatcaag  
9060

actaagtaac aatatatcag ttttaaaaag tcattatatc agaaaatcat ttaaatgata  
9120

cacatagatt tccaagattht tacttttaacc gaaactatat aaatgtgaat ttgttcaccc  
9180

atcttttgac acagggctca ggtcttctct tgggtgtctgg atcagccagt tgaattttct  
9240

tgtctgtttt gcctatgccca cattaataat gcactgtctg ggtcctccga tttcagtttg  
9300

gattttgggt ttacattgtg gagtcactctg aatgcagaat ccttcaggga ttttactttt  
9360

tttttttttt ttcatggtct ttaccatccc atttgatagt aaatattact cacctttatg  
9420

aagtctttcc aaaacattca actaaatttt cttaaaatca ttgaatgatt tgaagagctt  
9480

attcctcagc acttttactc catcagcttg caccttattht tttaatcttht ttttgagacg  
9540

gagtctcgct ctatcgccca ggcttaagtg caatggcgcg atcttggctc actgcgacct  
9600

ccacctcctg ggttcaagca attccgcctc agcctccgcc gtagccggga ctacaggtac  
9660

acaccataat gctcggctga tttttgtatt tttgtaggga tggggtatcg ccatgtttggc  
9720

caggctggtc ccgaacttct gaccaagtg atccaccac ctcggcctcc caaagtgtg  
9780

ggattacagg tgtgagccac cgcgcccggc cagcttgac cttatttagg atatgtgatt  
9840

attatagcaa gtctgggtga catacaagat tttgaatggg cacagatgac ctttagtaag  
9900

tgcttggctg tgataagagg cagtcctgac tgcagatcag gctgtgtgga cccagacctt  
9960

gcatgtttac agaccttcat gtcttattct tacagggtat cagaagaaca cctactgggg  
10020

aaacttataa attagtaaaa ggtgggcatt ctccccgcc atcttctgtc tgtctgccag  
10080

gactagcaca gcactttgaa gtcattcaca tagaatccca acttaagagg gtaaaatcct  
10140

cctcaacaga ctgaaaataa gtttaaattc cctttgctat attaactccc ctgaggaaaag  
10200

agtcttagat caatgtccaa cactaaaaac agttttaaat cagcaagtga gaattaaatc  
10260

tgaagcaatt gataataatg tttcattcat tcctctcctt tggccccgtc caccctactg  
10320

ctaaatccag gcatcaaaga gaagaggac ataattatct ctagtcccag ctgctggttt  
10380

tccttccagc ctatggccca gttttctgtt ttactgagaa ggctgggtgat gttatcttgg  
10440

gatctaagtc tgcagtttca ccacaaaaag tccagggatg cactttcatg cttgtgtcct  
10500

cctccctggg atagcaagga tattagaaga cccctggctc tgtaattgct tgtcatgtgc  
10560

tctacagacg ccacagaatg ccaagaacga agtgctggga aggacaaatt catggaaccg  
10620

tgggacggtg ctctcccc agcgtaaagg acagctcctc ctctgaatt ggagccagcg  
10680

ttctaaatca tgtgtcaaca gagttgtcct ggatcggatc cagttctgcc attgatttgc  
10740

aggtcatttc agtgggtacct gtttccagtt gttcttaatt gaacagtggc accaaactat  
10800

tgtcttgcct catccccctc ccatggcctg tcccccaaaa agagacttct tgggtaatta  
10860

atcagggcaa catcaggcag tctgggcgcg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg  
10920

ggaggccgag gcgggcagat catgaggtta ggagattgag accatcctgg ctttgtgaaa  
10980

ccccgtctct actaaaaata caaaaaatta gccgggcgtg gtggcgggcg cctgtagtcc  
11040

cagctactcg agaggctgag gcaggggaat ggcgtgaacc cgggaggtgg aggttgcaat  
11100

gagccgagat cgcaccactg cactctagcc tgggcgacag agctagactt cttctcaaaa  
11160

aaaaaaaaaa aaaggaatct ctttggtttt atatattttt ttttatatat ataatatata  
11220

ttaaaatata atatatatat ttatataata taatatataa atatattata tattatatat  
11280

ttttatatat tatatattat atatattata tattatatat ttatatattt atatattata  
11340

tatatattata tattatatat ttatatatat tatatattta tatataatat atattatata  
11400

ttatatatta tatattatat attatatatt tatatatatt atatattata tatattatat  
11460

attatatatt tatatattat atatttatat atattatata ttatatatta tatatttata  
11520

tattatatat ttatatatta tatatattta tatatatatt atattatata ttatatatgt  
11580

atatattata tatgttatat attatatata tttatatata taatatattg tatatattat  
11640

atatctaata tattatatat attatatata ttatatatta taatatatat tatatattat  
11700

atatattttt atatataata tatgtataat atataatata tataaaaaca tatataatat  
11760

atattatata ttatatatat attatatata ttatatatat taaatatatt ttatatatat  
11820

tatatatatt atatatatta aatatatttt atatatatta tatatatata cacatatata  
11880

tatataaatg aggccaggct cgggtggctca cacttgtaat cccagcactg tgggaggatc  
11940

acttgaagcc aggagtctga gactagcctg ggcaacaaaa caagatcctg tctctacaaa  
12000

aggaaactgt aaaaattagc tgggcatgat ggcattgtgc tgtagcccta gctacttggg  
12060

aggccgaagc aggaggatcg cttgagccca ggagttcaag gctacagtga gctatgattg  
12120

tcccatagca ctccagcctg ggtaacacag caaggccctg tctctaaact tttttttttt  
12180

aattctattt atatttacat gtatttaa atgtgaatattc actacctatt tgttgcatgc  
12240

ctgcattttt tatactgggc ttgccaaaaa cccgaacagc tttctacttt gacaatgtat  
12300

cagaatttaa atcagcaata tgtaataaag ccaagcaaag gttatatatg caaataaaac  
12360

tgttgtctat aacctcctgt tacactgggg cacagcaaaa gtcattggtg agtcgcatgt  
12420

gaacctgtcc ctttcatagc tgctcattgc caggaaacat caggaatagc catttggaag  
12480

agtcattcagc cctcccacca tccgttttct gtcttgtctt ttccctatga gcaggggaaa  
12540

ttccacgctg gcccgaatcc ccagtgcagc ggctcagcct ctgcctctgc tgctgggtccc  
12600

catgaggcca gcttagaaac ggaggatttt gcagaacatc cctaaatccg cttgaataat  
12660

gaagtgatca ttcataaact cacctgaacc ttattaaaaac ctatttaata tttttcctgg  
12720

ataatcctat aggataact tgcctcctgg gcttctctcc accgggttca gttcttcctt  
12780

tagtggtgaa gttcctccct tcttagcatc tcaactgtgc ctgagaaaag gccagtggcg  
12840

gctgcactct gttccctgtg gagtggtta ataaagactgaa taaattgaaa taaatccctt  
12900

tcaatgtcat taagtgtat aaataatcat gaaccaatgt tcgatggctg atgagaaatg  
12960

caagaaaaaa tttttaatca gtaggattca taagttgaca atctgggcca agttaaaaaa  
13020

aataaaaaata aaaagacttt taaaaagatc ttatcgtttg ttaccagtaa gactgaattc  
13080

cagaagcaag ctactccctc atttgtgggc ccctgttatc actggctgct taggggtgcc  
13140

aagccctgaa ttcatttgtc aactaagaga tttttggcca agattaagat ttcccatgcc  
13200

tccatatttc catctgagaa atggagatta tactgtcttc cccctcagaa tggatgataa  
13260

tgtggtctct cttctgttcg catagtcata gaactgaaat aaaacaactt aagagaattc  
13320

ctttgagctt ctcagaagtg ctgcagggct gggggatgcc tcccaggagc cgcagtcagg  
13380

tgctgatctg aagtctttgg tgggctgact ttagcctgac ctgaaatagt atagctgctg  
13440

ccacctggct cccttagcgt cagtcagacg gtgcagctgg ttcctagggg tgagggctga  
13500

gccagcaggg tccgtgcccc ggagggatgc atgggtggcc acagcccagc ctgcactgat  
13560

cttgtctgtc cccttctttg gaaggaagga gccccaaacc aggggtgcaag acagtgggtg  
13620

ggggtgcctt gagcatgacc tcaagtgatt tccagccctt gccagtgtg acttctctgg  
13680

ggaagggctg ggacttcctt ctgggctcaa gtcacgaccc ttggatggaa tttcttggga  
13740

gcttttctgt ttttctgga gttttcagtt ttttcctaac cagacaggga cttggtacag  
13800

aatctcatat tctaattatg cctaggagca gcctctcccc accactcaca gtgttttagca  
13860

tgtgacagga atcgattaag gcatgagtga ttaaattaaa gccaggcatt gacttggatg  
13920

gtgtaatatt ctgacatctg tttggtgtca aaggcacggg gcaggcgct taattgaact  
13980

gcttgcacct ggcatttgaa ttgagccaga gcggggctaa agtcagtttg ccttcaccct  
14040

gtaaatggag ggtttctccg gagcgtggat ggtgggaggt atttcagggt gtatgcataa  
14100

ccccaccct gacaatggcc catctcttct ccagcgtggc caggtttgag tgccagtcct  
14160

gggtgtccag tggccccata gccttgcggt ttagtaaaat gctgccccca ttaccacctg  
14220

gtctgtgcac ttcggtcact ggaatttgcc atcttccagt cccgaatgtg gcaagccatg  
14280

gagccttaag ctcttctccc tccacatcct ggaacagacc cgccagtttc ttccaggcat  
14340

tgcttcagtt tgcccctctg tttccagtca cactctcacc agcgataaaa tgattttaga  
14400

ccttatcatc tcaccctcgg atccttatgg aaacaataat gagttgttcc ctgtttcaat  
14460

tccaaaattc atatccaatc cgttttgcat gccattgcca aattcctccc agagcaaccc  
14520

cgtcacctgc cctggccctc tccaagtgtg gtcttgccat gggcatcgcc tgctaagcca  
14580

agctggcctc gagctgcctg cccgggtccc cacaccttgg ctcacctccc tgcccagttc  
14640

cgctcctgc cagcctgccc tgtggctcct tcatagatgc cgtgctcttt ctgccccttg  
14700

ctcacccatg gcagccttgc ccctctctcc ctgccccacc ccctatttaa attgacctga  
14760

ccttcctcag tgtccatctt ccccgaagct ttccccagcc ttggcactca aggtccagag  
14820

gctacgcgtt tcctctcacc tgtggcagcg ccgtgctccc cagtgcctca cagtttcctt  
14880

cttgcccccg cttcctgtgt aggactcatc tgcccacagg ttgcacgtcc tgtgagggca  
14940

aggactgtgt cttatgtgac tttccttctc cagtcacaga gctgggcaca tagatagctc  
15000

aaaaccctct ttattaacac agttggatgt tgagaaatca aacaggccaa tgtcaaata  
15060

gctctcctta tttaaatcaa gtcagttctc cacctcctag cactcagttc cagtactcta  
15120

tatacatgga aataataaaa aacacatttc ctttgaaaca ttctataatc gttcctttgc  
15180

cctacttcag accaacttaa cgcactcccc attggtccaa atgagttttg ctatacgaag  
15240

atgctgataa taatagcagc agtggattat tctgctaaaa ccattgcctc gttaatcctc  
15300

agtcccgagg tggggattat taccctcatt ttgcagagaa gcaaactgag actcagagat  
15360

ttcacagctg gggagggagc cagctcatcc ctctgtccag gcccaagctc tctcccgtt  
15420

gccttcctgc ctctgcaacc tcagagcatc ccccatctgg ttctactgcc tgtgctagtc  
15480

gtgcaggagc caaaagacac gtcttttagtg ctaaggactg gagaagccat gccctccagc  
15540

ctctgtgaat gggtcatatg taacatgagc ctggagaaat tatttgaaac caaaggcaag  
15600

cctctaaacc aggctgctgc ttcattggcg cggtgacggc agaaccaaat ttagtgctgt  
15660

gggcagggtc acacttatca aatagagaag ctcatTTTTT ttccggctca catcaagcat  
15720

gaaaaatgtt cacacatacc cccacacac acatgctttc cggaggggtc catgtggcta  
15780

gaggctggaa gatgtggatg agaggagcct ggcaggtaag cccagggaag atgacattca  
15840

gcttcccaga cagcatctac agggagaaat ttaattaaaa gtggggcggt ttccctgagc  
15900

aaggcagaca aagtcagccc tctactgtta agaaaaaggg tcacagttag aggggaggtg  
15960

aggagactga gtctgtatTT tctagtctgt tgggctacac tacctgatcc cccttcctca  
16020

aaaatccact ttactttccc catgtctaca ccaatgtggt tcacactctg ggaccaggaa  
16080

aagggggagt gatggggaac agagaaggga ggagctcaca cagctgaggc tggggttatg  
16140

catatcgaat tacttagaat ttgcaacctc acagggtact ttcattggcg tgaaatacac  
16200

ttcccacagc caccctccct ctaactaaaa gcaagagtca tttctcagtt ctggctctgc  
16260

ctcccacggtt ctctccaca tttaagaaaa tccaccagct acaaagtga gataccatat  
16320

gtgatatccc accctagttt ctgttttatc agggtttgga gcagggtggag caggcagagg  
16380

gatcatttca gcctataaat tgtattaagg gtgagtactg agtcattctt caagaaaagt  
16440

tttagaagca tccaaaactg aagggtggag ccacctggag acagtatcat cagtcctggc  
16500

cccagcatg gcctgcatag gccccatgg atcccagcgg gagctgcaga gtgcggggcac  
16560

cttggcacac agccctgagt gcaaaattag gagctgggca gagggcatct ctctgtcgcc  
16620

attgggcagc ccagggcaca ctggtcatag ccttagacca cgaacaccct gtgcccgggg  
16680

gacagatgca accagtgtgc cctgggctgc ccaatggcaa cagagagatc gacacctgga  
16740

ccccatgtca cggggactcc actactaagg ctcttaagac tgccaccttc cagtgggata  
16800

agccctgcct cctactgggc ccacaatgtg cagagaacac ttgggactac ctggctttct  
16860

ggatacacia atattgatcc aatctggact aattagaagg tcagtcccaa taacaaatcg  
16920

aagtcagctg ggcgtgatgg ctcaactcta taatcccagc actttgggag gctgagggtg  
16980

gcagatcatt tgaagccaga agttcaagac cagcctgggc aacatagcaa aaccctgtct  
17040

ctactaaaaa taaaataat taggctgggt gtgggtggctc atgcctgtaa tcccaacagt  
17100

ttgggaggct gaggcagggt gtcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca  
17160

gggtgaaacc ccgtgtctac taaaaacata aaaattagcc aagcatgatg gcatgtgcct  
17220

ataatcctgg ctactaggga ggctgagaca ggagagaatc gcttgaatcc aggaggtgg  
17280

tgcatgagc tgagatgggt ccaactgcact ccagcctgggt tgacagagca agactctgtc  
17340

tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagcc atgcctggtg gagcactacg tgtaatctca  
17400

gctatattggg aggctgaggc acgagaatca cttgaacctg ggaggcagtg gttgcagtga  
17460

gctgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggcgacagag tgagtgagac tccatttcaa  
17520

aaaaataata aatctgagtc actttaatat tgttatttgg atgtcaacct ctaggtgttt  
17580

gagacaggag agtgatatgg gggcactgga aacacacagg cacggggtgt cctcacactt  
17640

gggtagccca cacgatgtga tttcagggtg ctgggaggtc cccccactcc ccaaattact  
17700

aacaagtgga tagtacttta cagtttatat gatctcattt gattcttaac atgagcctgt  
17760

gagtgaaaaa ttccttcccc tcttctacag attaggacgt tgagattcag ggaggttcag  
17820

agggattcag ggaagtcaag tggcacctgg agtcccgtgg ctaatttgag gccggtaggg  
17880

gattcgaacc caggatttgt gcttcttatg cctgggcttc tgctccctgg ggcatggctt  
17940

tccccctagc tttcccatc actgctttag cctaggggtc ctacccttta ttaaactgcc  
18000

agtgcctcac tgcttttctc ccccaaagac aaaaaaaaaa tgtttttgct tttgttttgt  
18060

ttttcatggg cagagacctg gaatttcagc ttgagaattt gtgccatatg ataaataaat  
18120

caacagatgg ctttttcctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ctaagatgta tttgcagtga  
18180

ggcataatth gtaccaaaaa gtgctcacca cactgtagtc atggggggcag gaggcagccg  
18240

cgggtgaagg gagaaatctt ggagtccagg cagccccctt ctgggctgaa ctggggagct  
18300

gggggtgctg ccagccctgc caggttctcc taggaggcgg cagctcatat ggctgtggga  
18360

ggaggcagag ggagcctcat atgcacccac atttccaggg atctagaaga cagaaggagg  
18420

aaaaccacca tcatgttaaa gcagacagtt aggtaacaca tcctgtaata caagttattt  
18480

tttccacatc taaaggctaa aaatagttgt tagaatttaa agataattgg taaatgagtt  
18540

tctatccttc tagtttcaca tcaaattggaa tcatgctgcc ttcacatcac tagtgcccgt  
18600

tatttggtgt taatttccac aatgttgtct aattccactc tttgggcttc cccaggggatc  
18660

cagcctccct cactcgccca tcgcagggag atgctttatt catctttgtg tcttctgtgc  
18720

cgggcatagc gcatggcaca gaataagcac tcagtaattg attcacgagt gaataaatgg  
18780

atgagtgggt gagttcaata ttgactacaa aaaccctaag gccacactgg tgagtggctg  
18840

cgctgtagt cccagctgct ggggaatctg aggcaggagg atctcttgag cccaggagtt  
18900

tgaaactagc ctgggcgata tagcgagaac ctgtctcaaa tgacaaaaac agggccaggt  
18960

gcagtggctc acgcctggaa tcccagcact ttaggaggcc aagatgggag gatcacttga  
19020

ggccaggagt ccgagaccag cctgggcaac ataggagagac cctgtctcta caaaaaattt  
19080

tttaaaaatt agctgggcat ggcggtgtgc gcttgtagtc ccagctactc aggaggctga  
19140

ggcaggagga tcacttgagc ccaggaaatt gaggctgcag cgagccatga tggcaccact  
19200

gcactgcagc ctgggcgtca gaacgagacc tgctctcaaa aaaacaaaca aacaacaaaa  
19260

aaaaaggctt tcttaaagag acttgagaac agaaagggga acagatacat aacttatata  
19320

tttatttggt catctttcca ccttcctgga gggtaggagg gaacaggtct gtatttgagg  
19380

ttttgaatgc taaaagtggg aatacatgta ctgtttgcca tgatctgttc aaaagttaag  
19440

ccaaatgcct tagattctcc tgaaaactgg aatgccactg taaactataa gccccacttc  
19500

aaagataaaa gatcttgatg aacagggctg ggtctgtgga ctgggcctct ccccaccaca  
19560

caaggaaggg tgggtgccagt tgaaggaaaa tcacttaaatt ccttgctgtc tcctaataag  
19620

gtgtgggtccc aggtagggct gtcagaatta gcaaattaaa acacagggca tctgtgaaaa  
19680

ttagaatttc agataacaac aaataattgg cataggctgc ataatgtccc tcaaagatat  
19740

caggtcctaa tctccagaac ctgtaaatgt gatcttattt ggaaaagggg tctttgtaga  
19800

tgtgggttaaa ttaaggattt tgagatgggg ggattatcct gtattatcta ggtaggctcct  
19860

aatgcagtc acactcatcc ttgtaagagg aaggaagaga gagatggaaa acacagaaga  
19920

gaagacaatg tggatgatga ggcagagatt ggagtgaggt ggccacaagc caaggactgc  
19980

tggcagctac cagcagccag aaaagtccag gaaccaattc tctcttgagg ctccagaggg  
20040

agtgtggccc tgctgacacc ttagcttcaa cctagtgatc ctgattttgg actttggcct  
20100

tcagaagtgt gagggaatga atatctgttg ttttaagcca ccaagtttat ggtcattttc  
20160

tacagcagcc acaggaatca aaaacagtaa gtatgtccca tgcaatgttt gtgacacaca  
20220

ccaaaaatat tacttgttgt tcacctgaaa ttcaaattta actgggtctc ctgtatttta  
20280

tttggccaac ctagttccca ggcccaaaga aagaggcttt tgaaatttgc aagaaagctg  
20340

gttgagctg tcagaaagtg gactttgtaa acacagtacc accgaaccaa tttgaactgt  
20400

actacctta gacaaaagag agggcagtc gacagttgtt cgtgatttct tctttcaaca  
20460

gtcatttgag cacttactac aaaacagaag ctatgtgtaa ggggtggaggc gttagctgtt  
20520

aatcaggacc tccaggctaa gtttctgtat tagtccgttt tcacgctgct gataaagaca  
20580

tacccgagac tggggaattt acaaaagaaa gaggtttaat tggacttaca gttccaagtg  
20640

gctggggaag cctcacaatc atggcagaag gcaaggagga gcaagccaca tcttacatgg  
20700

atggcagcag acagacaggg agagagagct tgtgcagggg aactcctctt tttaaaacca  
20760

tcagatctcg ttagacttat tcactatcaa gagaacagca cagaaaagac ctgcccccat  
20820

gattcagtta cttcccacca gatccctccc acaacatgtg ggaattcaag atgagatttg  
20880

ttaccatatc agttaccaac ccttcagat aaatcacgtg aaatatcgcc attaacagag  
20940

tgagctcagg tggttcttca gtgcatttct gatacctgaa ccttccctgg gaatttcaca  
21000

gaccatcagg ctctccaccc tttgatagca ggatagcagg gccaggttc tgcaggagga  
21060

gatgttacca caggcctgaa agggagggag gggcagatgc tacaggaaga tgctggctct  
21120

ggattcgctg gaggagcttt caagggaagt agatacacac tgtctccatc atttcatgtc  
21180

catcacactc taaaatgctt tggacaagaa gcaaatgtta aagacaaatg tggcccattt  
21240

tcctgtacaa agagggctgc tcccatgcca ggctattggc actggtgggc atgaggcttc  
21300

tctgctgcc tggccggggg gttctctcac tcaccattgg ctctctgaca cctggagaga  
21360

ccaccaccct tgggctttca tgatgctcac agaatccaca ctgttgagc ttttaaggagc  
21420

ctggatcaac tggaacaggc agggagtact aggacagccc agcattgccc caaaatatcc  
21480

aggcctgata aaagagaaaa acaggtagct cacaggaaaa ggataaaaaa aggaggaggg  
21540

atttaacatg aaaaggtgct tgatctccct cataataaaa agactgctga ttccatccag  
21600

gcaagtgaca gaaaaaaaa atttaattta aaaagactgc tgataaaacc acagcgagac  
21660

actgctgctc agggatctga ggggtgtggc agccaggctg ccacgcatca tgggtcggag  
21720

aggaagacca caccctgga gcagagggcg gctgatctgt cagatgccct ttgacagcac  
21780

ctcagcttcc aagaattaac cttttctatg tgagcagagg catccatggg gggacacact  
21840

ggtgaatcat ctgttatgta gaagtctgga aaacatcagg atggaactgg tgaaataagt  
21900

gtggcctctg acggaatgga gcggtccgctc tgcactgctg cgggtgcccc tcagatcctg  
21960

tgggtcagtg agaaaagcag tgaggaacaa ggcaggctact gtgtactgtc ctctgctgctc  
22020

aaggaaggcc agcgcatgca acagagtcca cacagacata gcctaactct ggaaggaaga  
22080

atgagaatgc agtttcagtg gtggcctctg gtggggagaa actgggtgaa gggagatgtc  
22140

atttccattt ctctactatt aattttgtat taccatgctt aaatgttact ttttaccttt  
22200

tttttttttt ttgagacagg gtctctctct gttgcccagg caggagtgca gtggtacaat  
22260

catggttcac tgcagcctga acctcccagg ctcaagcaat cctcccacct cagcctcctg  
22320

agtagctggg actataggca cgcataccac cgtgcccagc tattttttttt aatcaagatg  
22380

gagtttttct atgttgccca ggctgggtctc aagctcctgg actcaagcaa tcctcctgcc  
22440

tcagcctccc aaagggctga gattaaaacg tgagtcaccc tgcccagcca attgcttttt  
22500

aaaaaagatt aaatgcatgt atacgctcag gcatcagcac acttggaag gatgaaaata  
22560

tccggaagaa gggttctttt aaaaggctcc tcaagtgatg ctggcaggca tgacgaatgt  
22620

ccctggtcac aaaagctctg atctggccta accctgtcat gttagagact ggagtgcgtg  
22680

tgtgtgcgcg caaagtgtgg ggggatgggg gtgagtgtgt gtggtgtgta agcatgagtg  
22740

tgtatgtgtg tgggtgtggg gtgtgtgctg tgtgagcgtg tgtgagtctg tgtgtgtagt  
22800

gtgtgtgtga agtatgtggt gtgtatgtgt gacgtgaggt gtgtgtggtg tgtgagttgt  
22860

gtatgggtgtg tgcattgagca tgtgtgtggg catgtgatgt gtgtgtggtg tgtaagcatg  
22920

tgtgagtgtg tatgtttgag catgtgtggt gtgttgtgat atgtgtgtgg tgtgtgagca  
22980

tgtgtgtgtg atgtgtctgt gtgtggtgtg tgtgagcatg tgtgttgtgt gtgtggtgca  
23040

tgtgtgtggc gtgtgagcgt gtgtgtgcat tgtgtctgtg agcatgtgtg agtgtgtgtg  
23100

tggtcagcat atataaggca tgtaactgaa cacagcactt tagagggctc tcctggagtc  
23160

agaggggggtg ggtaggagga gaaggagggt gggctagtgt gctgaagtat ctactccttg  
23220

tcatagtctg tgacaacca gactagccca tgagccacc tgttccctgc atttccaatg  
23280

agacctcggg ggacatgttc cctgagggtga ggctgactga tgtcatttga cgatcttgat  
23340

gccaaatcct tttatatcaa aaacaaccag aacactctct tttctcttag tgctttcacc  
23400

cagatgacca catttcatcc tcccagccac tctgggccag gtggcactgc tggtttgaaa  
23460

gggaggtctc ccctggagta acttccgtgg gcggattcac accctgcccc cagtcctgtc  
23520

ccagtcagcc caccatgggtg gtctccggtt cctccagaat tcccgtttt cagctcatcc  
23580

ccacattccc ggagggactg agagcgcagc cccagggccc tgctcttttg gggccgtctc  
23640

tacaccaga gaagcagcaa ggcattccta ggtttctctt tcagatgcag aacttcagt  
 23700

ttccagagatg ttcccactgg tcctgagagg gctcagttca gctttaatga ctgcgctgtt  
 23760

gcgtgtgctc tgcagagggc ggggtggcca gcgtggctga ctgcagtttt cctgacgtgg  
 23820

agcccagacc tgccccgctg tttattaatt aaggatcact ctgcttgacag aaccctgaac  
 23880

tccccagaac tgtgaggtgg gagaaccccg agaggccacc tggccccact tcccacctgc  
 23940

tgcccaaacc ccctctctgc cttcctgaca gtcaccccaa ctcccagtga tccccatcaa  
 24000

ccctctgaca aggggactga gaggggaagag aaaggagggg cccaaagagg aaggtaaaac  
 24060

tgtcgggaaac agccccaaa tgtgtgacag ccttcagtgg agttgccac tttccctttt  
 24120

ctccctccctg caggacctcc cttctcccca gtccctccca acttctgagg ttacattgag  
 24180

aaaagtctgc agagaggtgc cagcatcaca aggtgttaag gaccacgagt ttggcatttt  
 24240

aacagatgcc agagccactt gagaaatgtg gtaactaagc ccagagaggt acagttaacc  
 24300

tccccagagt cacacagcag gttcatggca aagctggact agcacaggtg tccttcccct  
 24360

gcagatcccc ttctgtgccc cacatcacct ccctccagtg tctggggcac ctggagatgg  
 24420

gccctcagac tcaccgggcc agaggtgcca tctcatggga gaggtctggc caggaagcat  
 24480

cgatatttga gatccaaga aatgaagact tggcctgtca gatgacagac ttcgggtcatg  
 24540

ggaacacgtg atctgtttta cacatgcgtc ccctcagcag cagctttcca gaacattccc  
 24600

actttcttct gtagtgagaa gaactctttc cctgcagcct cctgcccac tcctccttca  
 24660

gtgtctttgc ttcagtgtct ttgataaacc attctgcttt gcagagtgcg agctctgcct  
24720

tgcaggggttc gcatctgcct gtgctgagta accaacgcta aggtcgagtg gtcggtcacc  
24780

tctcataaga gctaggggttg tctcatgctg atgactagga cttgccctca aggagaaaaa  
24840

taaatcaaaa caaaagcaaa aacagcaaac atgcatctct taaagaaggc tctgagtcca  
24900

ggtaaatttc cttccactga agcagccagg ctgaattcga attatctttg cccctgctta  
24960

aaaactaatg caaattttcc tagagaatat ccactaattc ctggaggggg catgggcatt  
25020

cctgatgcc atgagaggac catttgctct tccctcagta tgctaaataa cagaagcgac  
25080

atttgttgct ggaaagtatc agtgaagtta ataaggtttt tcttgcccag ggtgaggga  
25140

cagttcccaa tgacaaatgc tgtatgggaa ggggctgtag aactgccagc ccctttggtc  
25200

catccgtaaa gtgaactctg tggatcctgg aggattccag cgtctttttt ttttttctt  
25260

tttttttaag acagagcctt gctgtcacc aggctggagt gcagtggcac gatctcagtt  
25320

cactgcaacc tccgcctccc gggttcaagc gattctcatg tctcggcctc ccgagcagca  
25380

agactacagg tgcgcaccac catgcccagc taatttttgt attattagta gagacggggg  
25440

tttactctg ttggccaggc tgggtctcaa ctctgacct caggtgatcc acccgctca  
25500

gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccatg cccagccagc atctttcatt  
25560

tttctgtctg ctttggccct ttctctctc actgtcttcc ttttcattt ccaaagtcag  
25620

tccatctcac tattagcaca aaaactgcta gagcgcttgt cattggatcat ctctccctgc  
25680

acctggctgg tctgttcttg gccactgaag cgtttcccc agctgttgct ttaatcattt  
25740

tattgttatt atgccttact taagaaatgg atatgagatg catttacctg tctcttcctg  
25800

ccactctgca gagccagtaa gatgtggtgg aaagggccca ggctttggag gagggctggc  
25860

tggggttgga tcttggtgc cccctactag ctgtgtgacc ttgggtaagt agctggacct  
25920

ctctgagcct ggttcggaat catagcacct ctctttcagg gctgctgtaa ggaatagcag  
25980

tgggtgtgat aaagcagagc gcacagccag caactggccc ctagccacac tgctgagcac  
26040

ctactgtgat aagctgccat tgtggtgtgt gaagcaaagg ggaaacatgc ctgctgtagt  
26100

gagcttcctg tagggcaggt tgtagaacca gaggtgggtt ccaaggttac aaagggactc  
26160

ttagtgtatt agtctgttct cacattacta taaagaccta cctgagactg gatcatttat  
26220

aaagaaaaga ggtttaattg gctcacattg gctgggtgcg gtggctcacg cctgtaatcc  
26280

cagcattttg ggaggccaag gccggcggat cacttgaggt caggaatttg agaccagcct  
26340

ggccaacatg gtgaaaccct gtctcttcta aaataaaata caaaaattag ctggccatgg  
26400

tgggtgtgcg ctggaatccc agctactcag gaggctgagg tggaagaatt gcttgagccc  
26460

gggaggtgga ggttgcatg agccaagatc gcccactgc actctagcct gggcagcaga  
26520

ctgagactct gtctcaataa aaaaaaaaaa aaagaaaaga aaaagaattg caagaaataa  
26580

attattgttt atgagctata tgggtctgtgg taccttgttg tgggactggg agtcttggcg  
26640

tctccctgac cctgcctggt gctgcagcac cgctcagccc tgctgctcc ctacctgcct  
26700

cccctcggcc tctcctgcct ccaccgggcc cctggtgcct cctctagaga cagtcctcct  
26760

gggaccgatt gtgtttctcac ttacacgagg catccaggac tacagataac cagaggaagg  
26820

ggcgcccccc ccgcctgccc tcctccctgg catcctcacg ctgcagaggt cagagcctca  
26880

tcccagcccc ttacctgccc ctactctgtg gagaaccgtg gtcagttcgc caggccggat  
26940

ccacgaacgg ccttgtggaa gatggtgagc tcacaccag agctggctcc gatgaccctg  
27000

tctcctttac atgtttctac cttcccctcc ctaccttccc ccactgctgg gcgcagagtg  
27060

gaggcagatg aggtttaaag ctcagaaggg cttaaaccggg ttggggcgca gtggctcatg  
27120

cctgtaatcc cggcactttg ggaggccaag gcagaggatc acttgagccc aggagttcga  
27180

gaccaacctg agcaacatag tgagaccgcg tctctacaaa aaataaaata aataaaatta  
27240

gctttgcagg gtggcatgca cctgcagtcc ctgctactca gaaggctgag gtgggaggat  
27300

cgcttgtgcc caggagtttg aggctgcagt gagctatgct ggcaccacag cactccagcc  
27360

tgagtaacag aatgagatcc tgtctcaaaa caaacaaca aacaaacaaa agaaggctta  
27420

aagggggctc caggtgggct tggcagcaca aagctatgaa gttctatctt agacacaagt  
27480

tctgttactg ggcctttgca ggctggcctg ggtacctggc tgccatagac agggaacctt  
27540

ccagatgagc tgcaggcgtg gagcacagga gccagggtgc tcttcctggg ctctgtccac  
27600

aggcagaacg tacacagtct ttgtacacgt ccggcggctc tgggtgcctat ttttgtttgt  
27660

gtttttcttt tgtttggggg gatggatttg gtttcccccg agccctctgt cctcctgtca  
27720

cctggctggg gctcggcaat gttgaccagc tgctggctg gagttggcag tggctaaggc  
27780

tgtgacagct aacatgttcc tgagtcctct catttcttca ccataatgcc ctgttgagtt  
27840

tgcagataact gtctctgttt ttatctcccg gggaaactga ggctcagagt ggctaggcca  
27900

ccttcccatg gtccctcagc tcatgagggc cacacagggc attgcggtgg ccttctcctc  
27960

agccttgacc ctccggcccc agcattgctg cctcaagggg tctcctctgc tgagccgtgc  
28020

accttctgcc tggcagctcc aactctgtgg ctgtgttcag tggctcagca ctgccccttg  
28080

accctccctg gccttctgcg gatgccagac tggagcactc tgacaaggtc tgggggtggtt  
28140

gtatgggtcc tgtgacctct atacacctcc cagtgcctgg gaatcctgca gataaccct  
28200

ccttagccgt ccctaaccat agaggacatt tctgaggtcc ccgagagagt ggggcacccc  
28260

tgcaggatcc aactgctggg cccaggaagg atagcagcag catgaggggt tccattagcc  
28320

acaaactcac ggcatggaac cttcacccac ctgcgccctc atctgctggt tagcacctgg  
28380

cacgccgtgt atacttactg attattacat tttaatggca aattatagtg gcaaacgtat  
28440

gcacttttgc acaattgttg tacagcatga tgaacaagtc attaatagta aagaataaat  
28500

gtgaaagtga gaaaaatctg actgccaaag tttttactcc ttccttcctt cccagactt  
28560

ttaaataaaa gtttagggat aatcccttag ttgtcctgct agtaggactt gcaattaaaa  
28620

gaattgggcc aagaacactt ctacgcttct ccttttaggt ttgggtgtaa attcggggta  
28680

tttctcactg atgaaagcct ggtgcagggc agaccgtggg aagctttcat ttccggaatg  
28740

gaccatcaac atcccttggga gaagaattct cttctccaga cccagacctg gtgtcctggc  
28800

accattggg caagtgggtc ctagaagaca aacctgggtca gagcctggag gctgcttagc  
28860

attccccacg cacattagca gctcggagag ctcaggaagc cgcagcccct ccttgccctca  
28920

ccagcctgga tcaggacagc atcccctgga agacacacag ggccctggcct ctgattaccc  
28980

agcctggagg gaaagctcaa tcgagcatca tgtcaccggt tgcccccatg caggggtggca  
29040

ctgggtgagac ccccaagcca atgataccac ctcacaggag tgcaggccca ttgtggccag  
29100

atcatcttga cttttcaaga taaatcagaa atcgtatttc catgagatat ccctatttgc  
29160

aagtgatggt gactaaatta gaagtttttg aatattgtaa catgttcgta ggctgtttgt  
29220

ctggtttaaa ctctatctgg aggaattcaa gctagacttc aggaataact tcttgaggca  
29280

aggattttga gaccttaggg aaagaaggac gtcttggggg tattctgact gttgtcctcc  
29340

tggaagggaa gaacagagaa ctagaagact gcccttagcg aagttcaaag cacctaagcc  
29400

cgggaccctc agcaagtgtt cttgagtcac agattctccc tgaggcgcct ctttctggct  
29460

ccatagaatg gctgattctg taactcgggt agtttgcttt tttttttccc tccatcaccc  
29520

aggctggagt gcagtgaagc tggagtgccg tggagcgatc actgcaacct ctgtctccca  
29580

ggttcaagca attctccttc ctcagcctcc caagtagctg ggattacaag catgcagcac  
29640

cacacctggc taatttttgt gtttttaata gagacggccc gaagtgctag gattacaggc  
29700

atgagccacc gcggccagcc ataactctgt gactcttggt acaaaggcct tatattttgc  
29760

tctttgaggg tggtttttgt ttgatgcctg ttggttgcca tcttttaact agggatgttt  
29820

tatcaaaatg ccagccaaa gtgtccaaac aaattatacc ttaaagtttg aaaatgtctg  
29880

gcacttctaa ttcaatgcct gttgtgccag gcactgggct gctgaggaac tgagtcccgt  
29940

ccctgcaggc tagctagaga acacacacac acacacacac acacacacac acagagtggc  
30000

cttacaagtc agttttatat tctacctata tgcaataaag gtattattat gttgaggtgc  
30060

cttgaataaa aaatTTTTtct taaaggagag gatgcctaaa acaggcatta cctgaaacct  
30120

cctctctcca gcattggttg tcttctgtca tgactcaggg ttttactga gaatgggatg  
30180

gaaatgtggc ctaaagatag ggccaatgtt gggactggat cccctctggg aagtcagacc  
30240

aggctagggc aggtccttga agccatcagg aaaagcctct ggagccagaa aaaaaacaaa  
30300

aaaaaaatgg tgtaactaa actcagtctc aaatcctgaa taggactcaa gtcaagcaaa  
30360

ataattaaag gagttagcaa agggcaagtc agagagaccg agcaacacca atgtcttccg  
30420

ggagccctgt ggcgagtgac agagcctgga ctctggagta gaactcatct tgtgtcttct  
30480

tctgccactc gttagctggg tgaccttgag ccaagcccct taacctcttg gaccctatgt  
30540

tcttatctct aagtaggggc tggtaatatc ttcccctttg aggaatgcc tctaaggggt  
30600

gttgatgaaga ttcggtgaag tggcaggggt aggactcctg gccagaaaca ggcacataat  
30660

aaatgctaag tctctccttc tctccacctg ctggatgctg tagatactaa ggatttcgat  
30720

gtgaatgaga caaaaccct gccttccagg agcctttgag aatcagagaa ctagaccat  
30780

ttccagaaca aggggatgca gggctctggat aaagttttgg ggatcaatag agcagagggc  
30840

tcccagagga tcccataggg ttgactccta actcaagggc atgagacaac ccccaggaag  
30900

ggcaccctgg aaggggtccg gctgtccctg atttacttgt gggcactggg ggaatgcccg  
30960

gagccatcca gccctcaggg ctctgtgtga ttctgggttc ctcccataaa agataatcag  
31020

attctttcac gttaatgtct ttctccacct cattgcacat catgcagcta ttcattgact  
31080

cagcaagtat cagctttgca tgcgacctg gcctaccac tttagctttt agtaatagct  
31140

cccttcttga ataatacaac cagtggggaa acagaaccta actcttacct ctgggaggct  
31200

tatttgcttt gagaacatat gtcctgcagt ttgtttcata tggcagtga gtttcgtgca  
31260

cacactctag agccaggcag cctgggttca aagcgcagct ctgccaggtc ctaactgcat  
31320

gaatttgggc aagtcgctca acctctccat gcctgagttt cctcatctgt aagattggag  
31380

caatggtaat acctgctttt tagggttgag aagagaatta aatgaattaa gatgggtaaa  
31440

gtgcttagag tggagctttg caagtagtaa gtgctatgta agtgttcgat ttaaaatgaa  
31500

agacccttaa atacattctt tgttcatttc acaagccctt catttcacaa cttacattt  
31560

cacaaccaag ctctgtctcc cctggaatcc agccataact ctgctcacia gtgtgagaca  
31620

ggccccagca gagctgcacg aagaggagag aaggcagccc ccagactcc caacccctg  
31680

tccaagatgg caaaaccaga acacagcctc tgtaccaccc cagcaggtat tcagaatctg  
31740

caatctcaa agcccacttc aattgtaaat gtagagccac gtgcgcttta agtcacctgt  
31800

cactctggag gctcttttgc tcagttcctc accattagca gggatgacag ggagtgcagg  
31860

agtgcggtcg actcccagat attggagagc gctgggctag ctgccattc tcccggcctc  
31920

cactcctctt tgctgtccag ccatcacttg ctctttgaag gcaaacaaaa cagaaaacag  
31980

tgccaaaagt atgggaagaa agccagcttc tcccctgggg tgctgtgat gccatgccca  
32040

ccctccctga ccacgcagcc cctgtggacc ctcagggccc caagcccca tttccatcac  
32100

atgcgtacac ccatgtgtgt ccatagccgc ccatctcagt caataaggct gctcctgccc  
32160

acttggaata gtggtgacaa ccaggagtgg cttatgggaa ctatcccaat ggcctgacag  
32220

catgtccgct gcaaaccgct gaggtaggac actgccctca tgtctagctg atcagcaaga  
32280

ggcgcagttg ctttcttagg taacattgct gctgtgtcct ggccattgct ggggggtggc  
32340

acttaatcta caccagattt ttccctcctg tatcttccaa gctgcttgga tcttggtgct  
32400

gaattagggtt ggactttgtc ttgtggggaa gggaggacta tagaccctca acgtaagcaa  
32460

tggtcagact attctaagaa aactcgccga attaaagcat gaggtaaatt tagttctgac  
32520

ttctgtccac cccactgcca ctgtcccctt ttatcccatg atcccttgct tttcttttcc  
32580

tcctctctcc ctatctcttg tgtttgacgc atgataggaa ttcagaaata tatgtttgtg  
32640

gatttgttta ttcacgtagc aaaccatttc ttgagtgcct accatgggcc aggtagaatg  
32700

ggcggccccc ggctgcagtg gtttcttcag cccctctcca gggtttacac tgtgcaagac  
32760

ggtttgtgat ggtcctccc atcgaggacc aactcttct ttctctgtgc cccttggtcc  
32820

tcagtctctg accccacttc aaaggcagca ttcactcagg gaagctcca tacaatgcta  
32880

gtcagagtaa aagtttggac aaattgccag gaagcagctt gtcagtatgc ataaacagcc  
32940

tttaaaatat tactactctt tgaccagaa tttcacttct aggaatctgt cctaaggaag  
33000

tagtcacatg caaaagattt atgtaccaag atgttcatca aagtgttggt ttataacagg  
33060

aagtctcaga agctggataa atatccaacc tctggaaatg gttagataga atagtatgta  
33120

gccattagaa aattatgtct atgggggttta aaatgtcatg ggaaaacact tctgacataa  
33180

aagagcatga gaactgtata tttagcataa tcttaactat gttttagaat gcacaggaaa  
33240

aaaatgtaca aacatattca tagtgatgtc tctggtggta ggattatgat cagtaagtac  
33300

ttctgtctct tcatattttc ctgtatttga taatacatgc atatgttggt tttaaaataa  
33360

gaaaaatttt aagtttaaaa ttggagctga aaagtgtttt taggtcaggc gaggtggctc  
33420

acacctgtaa tagcaccact ttgggaggct gaggcagtca gatcactga gcccaggagt  
33480

tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctcta ctaaaaataa aaaaattagc  
33540

catgtgtggt ggcacacatc tgtaatccca gctacttggg aggctgaggc atgagaattg  
33600

cttgaacca ggaggtggag gttgcagtga gccaagatcg tgccactgca ctctagtctg  
33660

ggcaacagag taagactcta tgtcaaagaa aaaaaaaaaa gaaaagcctt tttaaacagt  
33720

agcagacata actatataat ccttactaag ctgtcggta aatttttatt tatatatatta  
33780

ttttattcat ttattatfff tagacagggt ctactctgt tgcccaggct ggagtacagt  
33840

ggcgtgatca tggctctctt caaacttgac ctcccgggct caagtgatcc tcccatctta  
33900

gcctcccaag tagatgggac cacagggtga taccaccaca cctggctaatt tttttttatt  
33960

ttttatffff agagatgggtg ttactatgt tgcccaggct agtctcaaac tcttgggctc  
34020

aagctatcct cccacctcgg cctcccgaag tgctgggggt accagcatga gccactgtac  
34080

ccagccctca aattttttaa aatctataag agacattatt ggacaattag agaaattcac  
34140

atatggactt ataatagtat cagagtgtgt ggtgtgatgg ttctggaggg aatggacttt  
34200

ttctttggag acaggctttt ctatgcccac ctttttatct tgctaactta tcatcatcca  
34260

ggttccagca gaaacattac ttccccagg aaatttctta aggggtgcagt atcatgatgt  
34320

ctgcagcaaa ttctcaaata gctcaggaaa aaagtacgtg tgtgggatga gtgtgtgtat  
34380

gtatgtgtgt atatatatac acatatatac acatatatat acatatatgt gtatatatat  
34440

acatatatgt gtatatatat acacacacat acacatatat atacacacac acatacatat  
34500

atgtattttt atataattat atatgcagag agtgcaaagt ttgccaagtt aaagattggg  
34560

gagtctaggt gaagggaata tggatattat tgtattatgt gtgcaacttt tcttaagttt  
34620

gaaaattttc aaaacaaaaa attggaggaa gaaggcatgc cagtctaccc caagccctcc  
34680

attggaatgc tgaaaatcta aacaatgtga tttggcaatt tcatttcttt tctgttgtgg  
34740

gccagtagtc cttagatggt ggggaagggg gtagtcgctg aggtgtgggt gacttaggat  
34800

ggaagaagca gaagtcaaga ctcccagggt caaagtgggt tgctctgctg acccaagtgt  
34860

gggaggccca gagtcagcgt ttcagggtgtg ctaattcagc atggttctat tcacggccaa  
34920

agtccaccct gggcacctct ctggcagcaa tcttgggtga ctctactaag gccaggcctc  
34980

catgacccta tgtctggatc ccatatctcc acctctccca ctgtctcagg aacgggtgctt  
35040

agctttttct tttccctctc ctgtcttctt tgccagcatg tagaaagttt aaataattcc  
35100

cctctttaca acaaaacaaa acataccccc ttcagtcaac caccctagct ctcttctcct  
35160

tttcccagcc agattttttt aaaagcatcc taggccaggc gcggtgactc acgcctgtaa  
35220

ttccagcact ttgggaggcc aaggtgggtg gatcacaagg tcaggagatc gagaccatcc  
35280

tggttaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaaagtagcc gggagtgggtg  
35340

gcaggtgcct gtagtcccag ctactcgga ggctgaggca ggagaatggc gtgaacctgg  
35400

taggcggagg ttgcagtga ccgagatggc gccactgcac tccagcctgg gtgacagagt  
35460

gagactccgt ctcaggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcatcctca gcactttggc  
35520

aactccatct cctcccaaca tgtccctgtt actggaatcc agccaggact cagccccgat  
35580

ctttctactc taaccagttg tctcagttaa caaggacagg tttatgctgc agtgacaaac  
35640

aagatcccaa attcttggg cttcacacat ctggcaccac ctcattctcc agccttagga  
35700

gtcatctttt agttccttga aaactcttta cagttttctg ttggggcctt gtcatatact  
35760

attcccctgg aatgttcttt cctatcccct ccctttcacc ttgctaactt gtgcccatcc  
35820

ttcaggtctc agcagaaaca tcacttcctt ggggaagttt tctccaacac ccacactaca  
35880

caggtgtccc atctacactc ctatgacttt gtgggtacttg tctcacttca ttttccactg  
35940

ccttccccac aaggcacctg cacaagggca aggaccgtac cactgtacct atgtcactca  
36000

ttgctgtggc cacctgcact ctggctgcct accttaacta cacattagaa tcacctgagg  
36060

agctttttaa gccacaatgc aagactccac cctaggccaa ttggatccaa atccctgggg  
36120

tagggccaga catcagtga gttatatata catatatata ttttgtttgt ttgtttgttt  
36180

gttttttgag acagagtttt gctctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc gcgatcttgg  
36240

ctcactgcaa gctccgctc tcgggttcac accattctcc tgcctcagcc tcttgagtgg  
36300

ctggaactac aagtgtcgc caccacgccc agctaatttt tttgtgtttt tagtagagat  
36360

ggggtttcac cgtgttagcc aggatggctc cgatctcctg acctcatgat ctgcctgcct  
36420

catcagcctc ccagagtgtc gggattacag gcatgagcca ctgcacccgg ccatcagtgg  
36480

atatatTTTT aaagcactgc agagaattct gttgcatcag cttgagaacc actgatctgc  
36540

cttgtgttc acatttaaaa ctttttttta atgaataaat aaaccccaa aaattaatct  
36600

ccctaagcct ccctagaaga taggatggta aggatatttt cctaggtaaa aatatgttaa  
36660

tttcatatTT catgaaattt catgtttcat ttcaatcaag ctctgtcata caccttacat  
36720

ggggcaagcc cagtgcctgg gcagggtgta attatactca ttacacaggc aaggaaaagt  
36780

cacattaggt gatggagcac aaataggcag ttaatggttt cagggctagt taggatatgt  
36840

ttgtctttca attgcaagta atagaagccc aaagaaattg gttatttata taatataatt  
36900

gattggttcc caaatttgaa aaattcagga atagaccag cttaggtaga gctggatcca  
36960

gtcactcaaa caatgtcaca aagaaccctt tgacaggaat gtatcctgtg ttgactctac  
37020

tttgctctga gtagtctttc ccaggtgat gataaaaatg gtcacatcg ccaggcttgt  
37080

gtcctgttta gtaggaatat acaagaagag ctgagtaa atgctggcccca ccactaagca  
37140

aaaacaaaac tttgttggtt gttattgttg ttttaaataa cagcttagac ctttcttctt  
37200

tccttggtat tctctttcat ctgtaatcca gtttctact tctgaagtat agaattgtct  
37260

gatgatttat tcttcattac ccacaacttg cacatgttta tttaaaaatg ccaggattgc  
37320

ctggccggttg tgtgctgtta acctttgttt gctgttagtg gatccctgaa gttcaggctc  
37380

ccaggggagc agataatggg tatccagttc ctgcaatatc caccctctgg caagccaagt  
37440

tccttcctgg gtaaggtttt gcctacctgc attcctaggg aagtttctgg gcctgaccac  
37500

caagccagct ctgagaaggg gtgcataagc cccaccatgc tttggctctg tcctataga  
37560

atattttatg ttgttactga aaactaaagg aagatgggtg cggtggtctca tgcctgtaat  
37620

cccagcactt tgggaggcca agacagattg atcactcgat gccaggagt caagaccagc  
37680

ctggccaaca tggtgaaacc ttgtctctac aaaaacaaaa caaaacaaaa attagccggg  
37740

tatggtggca tgcacctgtg gtaccagcta ctcaagaggc tgaggcacia gaatctcttg  
37800

aacctgggag gtagagggtg cagtgaaggc agatcgact actgcattcc agcctgggtg  
37860

acagagcaag attctgtctc caaaaaaaaa aaaaaaaaga aaaggaaagc taaaggagag  
37920

agactaaaat gatatcaggt tcctggagaa caaacagaca tgattttgct tcatggcagg  
37980

acagccggaa gaagtgggat tatatcctca cattacaaat aagaaaactg agactcagaa  
38040

tggttaagtc acttgtccca ggccacacag ccagtaaatt acagaaacag aatttgaacc  
38100

caaatcttcc agctccaaag cttgtgttct tttcactacc tcctgcttaa ttttttaatt  
38160

tctaagatta gacccttcat ctatccatga cacctgcctg tcatcccctg aaaaaagggtg  
38220

aacgccgttc agaaattttt ctagcctgag ctactccca gttcacttat ttttgctttg  
38280

tcatggctgc ccagtcccca cttgtagacc aggaataggt catggctgcg gggactacac  
38340

gctgtcgctg ctgcaagggc cggcctctgt ttccggggct gagtgggggc cagacctgcc  
38400

aggagcacca tcttctgtgg gtctgcctg gatgtcacat cccggcccca agaagtcact  
38460

gcaaaccttc gtattattga gcttcacatc ctagaatttg ctgtcactgt ggctgctgca  
38520

tgaagttgtc ctgagagaaa cgggcattgt cattaacagg gaaattgatg gtctggggga  
38580

aaagtcaccc tcattctctt gcagatctat gggtgattga gactggctga tgttgaaggg  
38640

gtttctcagc catcgtgtgc catgttatgg aacagtgggtg tagccagcca ttgacaccc  
38700

agcgctgacc tttgtttaac aacctcacct atatatgaca aaatgattgt cagaaataat  
38760

cgtgtaatga aatgactgta ataatggcca gaaaagaaac gcagatagta aaatgtttct  
38820

cttgttgaac tctgtacata taattgcacc aggatttttt tcaaataaaa agtaaataat  
38880

atactacaaa aaagggaaaa agcacaagca ttatttaa at agctttctat atctttctga  
38940

gttttgatcc ttgattgca gactgatgta atatattatg taaatcattg cttggttact  
39000

aagtgaactt taagaaaagt gagacgtctg cagaagttgc ccataattta gcagctactg  
39060

tattgtacca ttgatgtacg gctttatttt cttgattaat tatttaaaca atataattca  
39120

caattttaaa ataataaatt tccacttaaa atggatttta aactcagcaa aatatatcat  
39180

ctatgagtaa aatttgtatt taccaagcaa aaatattaca gtttgtgggt cacatgctgt  
39240

ctcactgttt taaattttta atacaaaaac tccaagtagg ctgggtgtgg tggctcacac  
39300

ctgtaatccc agtactttgg gaggctgagg caggcatatc gcttgagttc aggagttcaa  
39360

gatttgccctg ggcaacatag tgagatcctg tctctactga aaacaattag ctgggtgtgg  
39420

tggcacatgc ctgcggtccc agctactcag gaggctgaga taggaggatc acttgaaccc  
39480

tgggggacag aggttgcagt gaggcaagat tgcaccactg cactccagcc tgggtgacag  
39540

attgagaccc tgtctcaaaa aaagaaaaaa aaaaaagaaa cacaaaaact ccaggtggtc  
39600

gcacagaatg acaggactga agtaacttag ctccaatttc tgtcttcata atcactgtcc  
39660

taccattgtc tgtgcttaga atctacttgc ttaatgcagg aacatgtgtt ctcacagaga  
39720

tggaaaatgc aaatggcgcc agaagcaagc tggaaattct gaaccattaa gaatttactc  
39780

tctgccaggc acggtggctc acgcctgtaa tcccaggact ttgggaggct gaggcaggca  
39840

gatcatctga ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac ttcattctta  
39900

caaaaataca aaaattagcc aggcattgat gtgggtgcct gtaatcccag ctactcggga  
39960

ggctgaggca ggagaatcgc ttgcacctga gagggtggagg ttgcagttag ccgagatcta  
40020

tctgcaccat tgcacttcag cctgggagac agagtaagac tccattctaa aaaaaaaaaa  
40080

aaaaaaaaag aacttactct caaaataaat acgtgtggct gactccacat atggtagggc  
40140

caactgtata actagaagtt ctccaaataa cttctgtgga gaaaaaaaaag tttattaaag  
40200

gttaactttt ttaaagtgt aactagaacc ttactaacac tgagatcgca ccaattgttt  
40260

ataacttaga cagggccggg tgcagtggct catgcctata atcccaacac tttgggaggc  
40320

cgaggcaggt ggatcacttg atgtcaggag ttcgagacca gcctaacc aa catgatgaaa  
40380

ccccatctct actaaaaata caaaaattag ccaggcacgg tggtagacgc ctgtaatccc  
40440

agctactggg gaggggtgagg caggagaatc tcttgaaccc aggaggcgga gattgcagtg  
40500

ggccaagatc gcaccattgc actctagccc cagcaacaag agtgaaactc tgtttcaaac  
40560

aaacaaacaa aaaaaaaaaac ctcttgacc aggaaaatat tttttaaggg aggagtattt  
40620

tatcactggc attgtttagg attgcaggca catgatgcta atgaaaagca gactaactat  
40680

tagttggttt tattactgtt ttggaactct ctctctccct tttttttttt ttgagacag  
40740

agtctctctc tctgtcacc caggctggaat gcagtgactg cagtctcagc tcactacatc  
40800

ctctgcctcc tcagttcaag tgattctcgt gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca  
40860

gggcaccaca ccaggctaag tttttgtatt tttagtagag gcagggtttc accatgttgc  
40920

ccaggctggc ctcaaactcc tggcctcaag cgatctgccc atcttgacct cccaaagtgt  
40980

tgggattaca ggcgtgagcc accgtgccta gccctgtttt tgaactctct agagacagtc  
41040

cagcccctta ttacttgtcc tgaggcagct gctcccttca cctggccccc cgcatttgtt  
41100

tccggaccct tgtcctgggt gtgctaaaga atatctctgt cgatcctttg gggactgggg  
41160

aaactgaggc ccagtgccac gcgatgccat ttgttcaggg aagattaggt catctgctag  
41220

gtcccagtc acttgacctt cttcccagac aggaagaagc tgctctgggt ctctcagtc  
41280

tccacgtgtc ttgacacatt gaaatgtttt ctgatttttt tttttttttt ttgctgtta  
41340

catttacttt taaaaataa caagcaataa aatgttacat ttgagaaggt tgaaatgaga  
41400

attgatttga gttaaattct agcagatttt tcttagaaga atgatcat catctccagc  
41460

tacctgcaat tgatctactc tgaattaaga aagagacttc catttgttgt ttatatatttg  
41520

cactcttgat gtgtttcttt aaattatggg catgggccag gtgtaggagc tcacacctgt  
41580

aatcccagca ccttgggact ctgaggaggg aggatcactg gaggccagga gttcaagacc  
41640

tcgtctgtac agtaaatttt aaaaattagc caggcatggg agcattcacc tgtagtctta  
41700

gctacttggg aggctgagat gggaggattg cttgagccag aactttgagg ctacagtga  
41760

ttattttcac gccactgccc tctagcctgg ctgacagagc aagacctgcc tcaaaaaaat  
41820

aagtaaaaaa taaattaaat ttcaatcatt agcagtcatt aggatattta aatacagtat  
41880

gttgaatcaa agttacgcat gtgtgtattt tttttccag agagttgttt atcatgtggg  
41940

ttttaattta actttaaaaa aatgttggct ggacagttgc ccaaatggta tcatcagcca  
42000

tttggttgag aacgtatgtc ctgcgggctc ctctgtcact ggagttttgc tagctgacag  
42060

ccactggcta gttagagact gcagtcagca cagatgcagg cgtggacttg cgcacgtaac  
42120

catgtcaatg caaagccatc acttcttaaa aattctgaac cctgctgtct gagatgggtg  
42180

tgcagcggat agaactctgc tctaagaggc agtagctaata tccatgtctt ctttgccctt  
42240

gactagctga gtgactttgc acatggggct tgcctctctg ttgccttgct tgcaaagtgg  
42300

aatcatcttt tccttgctag acagaagggtg gaccctggac ctatggcctt tttgagtttc  
42360

ccccccgctt cttagaagga cctctgatcc tactgagttt aatacccacg ggtaataaat  
42420

tgggaaaagc aaaggaagcg cttctgttta ggtaattata tgcagttttt tgtctttttc  
42480

tggctggaaa gatatccaag ccactgggaa ggtccgtggc taccagggt agccctctct  
42540

ggggagggct gctatatcca agagcccctc atgagaattt gaaaatcgac catggtaggg  
42600

cctgctgact tttgacagct aatgggtgtgc tgagaattgt ccctccaaag atgcctttcc  
42660

attccctcgg gagagtctgg gcagccccta ctgggggctg ggatgctggc tcttcctca  
42720

gcctccaccc caactgctct cttccctcct cccctcccca gccccctaatt ttctctcaca  
42780

aggctttgtt ctgcagcaac ctttcctaatt gcagtcctgg cctcttcgca gcttcattac  
42840

ataaccttcc gtggactcct ggtccaagga tcaccccaga aagccagtca gaggtaggca  
42900

cgcagctggg gtccatttac ttaccttccc cccccctcg gaactcagag gtggtgcagg  
42960

aatttgact ccaagaatta acagctccac caccatcacc agagccaaaa ctcaggatgc  
43020

atgtgcttca tctgctgctt atttccagct gagagccagt ggtgccatgg ttccttaggg  
43080

agccgggtccc ctgatgccgg ctcttgggcc caaatctctc tgatccgggc tcttccagaa  
43140

tgtcttgtct ccaccatcgc ctttgaccaa tgggtgtccct ttgcctggta atgtcccctt  
43200

tgctgatga tggccctgtc actcctctct ttagcacaga ggaggctgtt tcatcccttc  
43260

aagcctgccc tcccttcaag tcttagctca agttcacctt ctccgcagag ccttctccaa  
43320

tcttcttgac tacgtctcct ctcagetcca gcaacctctg tctctggcac tgattcctta  
43380

cttagctaag agaatcacag acacttgggg ctcaggacaa tctgctttct ctcttcttac  
43440

ccatggcctt ggactgtgtg tacctctttg tctccactcc caaacccaac ccccagaggg  
43500

cagagagcat gttgtctgtc cctttgctca gcatgaagcc atgcgtgtgg tagatcggca  
43560

gagttccata acttggtgtg accgaggggt cactttgctc tgaaattacc cctgtgtcct  
43620

tcagtatttg cacagatagc ttcctggcca gaccgaatat atccaagggc atggcccacc  
43680

tctgctcctg tttccaggtc cctgggtggg gttagttcat gccttcctca taatctgccc  
43740

actggcctgg tcctcaaggt cttcccaact gctcagccag agttgagaaa atgggtcgct  
43800

ccatcctggt tgtgtcggtc tctccttctt ggcccactct cctgcccaca ggtatccagg  
43860

ggctgcctgt agcattagag gacatacatg cacatgcgtg ggcatgggac actcacgtag  
43920

cctccaagca cagcatcaat aatgcattct gtgctttata gcatggaaag ctgctctaaa  
43980

ctttattaca cagtggacat gtctgaagca gctcccaaata ccaccctga gtgtgttgga  
44040

attggcaagc ctatcacttg ggagtctagt ttttttggtc gttaataata gatgcttctt  
44100

gtggccccag cttggcaatt ttgatttaaa gtgatcttaa ctgaagagac taatggacgg  
44160

gtctgaattt gtgcctttta agcacaaagt attgctctta attaaactgga ttctatcctt  
44220

tgagcaggca gaggccttcc cccaagggcg tcattaacga tccacatctg gacatcttcc  
44280

aaagccttct tctgtttcag gccaaaccgca ggtgtgttcc tgaacacca ggaggctatg  
44340

agagccacat atgcctccca aatacacaca gtgtgcatgc ccagggacat agagcagtg  
44400

gcaaagtccc attccatctc tctccacctg ggagaggatg gctcttctgt ctgattcatg  
44460

gctcaaagtg gtaaaggagc tccccactcc ccgtcccacg cctactcaga gtctgcaa  
44520

atgtatgcga tatgagagct cgtcagttag ctgtcttcag tgtggcgac atttgaggag  
44580

tctgactccc ctccagcaca ggccaatgtg cactgctctc ctatctttgt acccccactg  
44640

ttgcactgtg cagaggttgg agccatagaa gtaccagagc tgtgaaagga gaggccccct  
44700

ctcacctctg ccctggtctc catccccact ttctctagga agctagtagg tgctgacagg  
44760

ggagagaagg gaggggaggg gtccagaaac agtggctcat gcctgcaatc ctagcacttt  
44820

gggaggctga ggcaggagga tcatttgagg tcaggagttt gagaccagcc tgggcaatgt  
44880

agcaagaccc tatctctaca aaaagaaaa atgtaattag ctgggtgtgg tgggtgggcac  
44940

ctgtagtccct agctacttgg gaggatgagg tgggaggatt gcttgagccc aagagtttga  
45000

ggttacagta agctgtgatt gcaccactgc actccagcct gggcaacaga gctgagaccc  
45060

tatctcaaaa aaagaaaaaa aaaaagaaag gagagagaga gaaagaaaag aaaagaaaa  
45120

aaaaaaagaa gggaaggga agcccagaag agtgtgggga gaggaggcgg ccgtcattct  
45180

ggggccctca gtgtgcacaa ccagataaca catgctctgt gggcttttgt accattttgc  
45240

ttgagcataa agaaaggaag gctgccccta aatagaaagc actctggagg caaacaatc  
45300

tgactccaat cctggccctg ccactttccc agctgaggac ttagacaagc accctagcct  
45360

cttggacatt ctgagacca tctgctgcaa gtgggtgctg ccataccac cttactgggc  
45420

aggcttgggg gaccaaggtt ggtaaatggc tcagtctttc atgatgcggc cacacagcag  
45480

gtgcgccatc caggtccatt tctttccttc ctttccccca aatcaagttg tcattaaagt  
45540

actagtccac attaatgaaa tcaactgtat taattttcta tttgctgcta taataaatca  
45600

tcagaaattt agtggcttaa accaacacaa atgtattacc ttacagttct ggaggccaga  
45660

agccctccat aggtgtcact gggctgaaat caaggttttg gcaaggttgc ggtcctttct  
45720

ggaggggtcca ggggagaatc cattttcttc ctttttccag cttctaaagg tttcatgcat  
45780

tccttggtc atgatcttct atagctatag tcagaaaaat tttccatcaa tcattctcaa  
45840

agccagcaat ggcaggatga gtcctcacat caccttgctc tgacaccagt tctctgcctc  
45900

cctcttccac atgtcaggac cctcatgatt actttgggct cactctgata atctgggatg  
45960

atctctctat tttagagtca gctgactggg aaccttaatt ccatctacaa cccaattcc  
46020

tctttgccat gtacagtgc atattcacag gttctgggga ttaggacgag cctgtctctg  
46080

aaaggctact ttacatgaaa attcattttt ttaattaaga ttttttttct ctcttgagac  
46140

aagggtctcac tctatggttc aggctggagt gcagtgggat gatcacagct cactgcagcc  
46200

tcgacgtctc tgggtcagg tgatcctccc acctcagctt ccctagtagc tggaactaca  
46260

ggggtgagcc cccatgccca gctaattttt tttttttttt ttttttgaga cagagtctca  
46320

ctcagtcacc caggctggtg tgcagtgggt caatctcagc tcacagcaac ctccgcctcc  
46380

tgggttcaag tgattcttgt gcctcagcct cccaaggagc tgggactaca ggtgtgcacc  
46440

accacgcccg actaattttt gtatttttag taaagatggg gtttcacat gttggccagg  
46500

ctggtctcaa actcctgac tcaagtgat caccaacctc agcctctcaa agtgctggga  
46560

ttacaggtgt aagccaacat gcccggcccc agctaatttt taaatatttt tttgtagag  
46620

atggggtttt accattttgt ctaggctggt cttgaactcc tgggctcaag caaacctccc  
46680

accttggtct cccaaagtgc tgggattaca gcatgagcca ctgcactcgg ccttaagaga  
46740

agattttaata attaatactt tacaacaaga tctggaagag gtgggatgag taactaaatg  
46800

aggatacaag taaccocgggt catatttgct aatacccttg gtcacattga acttgatata  
46860

ttatcagatt ttcctaataca gtccttttag cagcagtgtt gcagcatctt atctcatttt  
46920

gttttttggt tttttgccta gcacatgcct gtaaatacact ggattgaggt gtttagatgt  
46980

ttgttgtoct ttggatgctt cttataaatc catatttcat ggctccctgg aaagtgtat  
47040

gcaaatgata agctgcaagg atggaaagga aattgcagtg ctctgaatt gtaaattggg  
47100

ttttacgagg aggtttctaa ttactcgctc tttctcttga actgaggagt tgaagtgtag  
47160

gtggcagatc cataacagat aatcatgtgt gtgatgtgac ttcagcctga gcgtcgagga  
47220

ccaagtcaca gagcaggaac agccactctc cagtgtcctt ggggctacgt ctgaggagaa  
47280

cctgggattt catatatgac ctgcactggc tggggggctc tcttgacgta acgtgttccc  
47340

tctgagcatg ttacagattc tgacattctt atgttccttc tgtggagaga catgtactta  
47400

gtgacctaac tcactttagc atatttttgc tcatcgtttg tgtagcttaa aggaatcaga  
47460

taattacccc ctccccacta ctttcggaag cacaaatgca atgccctaga attgtactgg  
47520

ggactcaaaa agaaaagaga gtagtaaaat ctattaaagg ggacaaagac agcctatata  
47580

ctacaagctt tctattttta tggcagagaa tgccattttc taagtaaaca gagaactgca  
47640

tttgacctgc aatatcaaat gcatggattt gatgcttttg aaagcaactg ttttctgcgt  
47700

taatctgggt gtcttccgtg aaatgtcctc ctgccttttg cttaaact agctttgtct  
47760

acagccattc catcctgaac ctgccaatc ttgtctgaat cctggtttca ccactgacaa  
47820

gctgtgtgtc cttgggcaag ttacttcacc tgtctgtgct tcagagtcct catctgtgag  
47880

ttggggaatc tggacagaat ctaccccata gggcgtagtg aggatgtggt gaattatccc  
47940

aagtggctac acagagtaag cactcaaag atgtcatcgt tgtcatgatt gctgttacca  
48000

gagcctagag ttcattctga tactcgagtc tgtggcccat ccagcccagg taaggaatag  
48060

ttggaggagt tgggcatggt cagcttgaag aggagacgac aggggatatg ggatagttga  
48120

atctgtgaag ggccccctgg gatgaagaac tggcatgttc tgtgtggctc cagggcactg  
48180

agcaggaccc atttgccaaa gtctcaggga cacagtttct agctatagac agaaaaattt  
48240

tctgtcactc agaggatgaa aatagaatga gcccccttaa gaggtaatga gctccctgtc  
48300

attggaagga ttccagaaga gctaggtaac cacttttaggt gctatcaagg ggcttttttc  
48360

tttaaagtcc tttccaaaag cttctgagat tgcataaaca ataggaagcc atcttggtgc  
48420

tttaacacaa actctcccca gtgatgaggg ttgagccaaa gccagattgg caagcagaga  
48480

ggagacttgt gtacaaggag ttcctcgagt caattgcttt ttccttggtc tagccagcca  
48540

gagggtcct gttggaaaac aggagaccgg agaggctgag gcctgaccaa accagcttct  
48600

gcaggccagc tgggaggcca caactcctac ctacgggaaa actgaagggc atctctatct  
48660

ttagattagc aaaagaaaat aaatttaagt ttgagtctcc ttgcaactt ttaaaagaca  
48720

tctttattga gatgatcatt cacattctat aaaattcccc cactttgagt tacaattcag  
48780

tggttttagt cttccttgat gattttgatg gtcttttctt aaggctcttg gaagaccag  
48840

aagcctctca gacacaggtg ggtgtggagg gcgtagcaca gaggcagact tctcatttcc  
48900

tgggtctccc ctttaatgac tctcagagac ccttccttcc cctgcccct ggcttctacc  
48960

ccaggggtgt agagttttgc cattttccaa gcagaacttc atttcctctt ctgtgtctac  
49020

actctttgtg cttctttctt gccagctttt tctcctttgc cgcaccttcc ttccttcctt  
49080

ccctccctcc ctccctccct ccttccctct tccctcctt ccccccctcc acccttcccc  
49140

ccttcccccc ttccttcctt ccttccttcc ctccctcctt ccttccttcc tgccttcctt  
49200

ccttcctgcc ttccttcctt cctgccttcc ttccttcctt ccttccttcc ttccttcctt  
49260

cctggtatgt gactaatttc tgtttcagga cataaatgtt gtccaggctg ttctttggtc  
49320

tttctgttgg ataatggaca tttggcattg agagaggctg ctttttctga aatcatgttc  
49380

ttggggccca gaacctaggt gtgtgcttct gactttgttt tcttcctgat ccaaattctg  
49440

atatgtccat ttaaattgat ctagaccac agggcactgt gggacagatc ctcatggaa  
49500

catgactctg taacgagagc attttgtttt gtcaaaatga gaacatatta ttgcctttca  
49560

tctgattgta aacataatac atgtttataa aacagtataa tgagacaaaa atgtagacac  
49620

taataaggga aaatctccct aattgtatth ctcttcacag agaaagcccc tgttgggcat  
49680

atatactcta gtttgtttat ttgtttgact acacatatat gtattctttt cttatgtata  
49740

aaaattctga acatgcacat ttctgcaact actgttttca cttgatgatg catggacctc  
49800

tctagagtgt acgtttcttc ttccttacia agcagttggc ttcgcccagg gtacaccagg  
49860

acacggtttt ggctctgtcc ccaggggtgtc acgggaccag gggatgatct cacaggggtct  
49920

gccatctgcc ctgcctggcc ggaggctgca tcgagagggc caaggggcac cacgtgtcgt  
49980

gggtactgtc aaacaagagc cttcagagcc ttccacagtc tttcttttgc ttcccagcat  
50040

tgcttccccg ctggtggact ctgaatctag aactagctcc aggcgcctct ccaaattcag  
50100

acgggagctg gggcactatt ataatgcaaa tctaggcaaa gccctcccaa taccaggatc  
50160

cagaatgggg tggggccctt tgccctgaaa agctgtttag tttgaaaata caaacaggag  
50220

acagaaaagt ttggctaaat taatggataa agttttaacg atggtaacca tagtaggggt  
50280

catcgacagc cagcgatggc tctgaacact tgacatgtat taactcacct aatccccaca  
50340

ttttacagac aatgcaaagg aggcctctggg aggttgagtg acttgcccca aagtcgcaca  
50400

gctcctaagt gaaggattcg gagtggactc caggcagcct ggtctgactc cctgcactgc  
50460

gctgtgctta tctctggccc caatgccgcc atgcagaagt gtctgggggc actttgtctc  
50520

tgtcagacag aattcggaga tgtgtatgct tgccctggta tggcacttct ctttttttga  
50580

gacagaatct cactctgtca ccctggctgg agtgcagtgg catgatctca gctcactgca  
50640

acctccgcct cccagggttca agcaattctt gtgcctcagc ctccaagta gctgggatta  
50700

tagatgtgca ccatcgtgcc tagctaaatt tttgtacttt tagtaaagat gttgttttgc  
50760

tgtgttgccc aagctgatct cgaacttttg gcctcaagtg atctgcctac ctcagcctcc  
50820

caaagtgtg ggattacagg catgagccac catgcctggc agtgtggcac ttcttacgtg  
50880

tgttcagcgg aactgttta tcttctgtcc ctccaagacg gtgctgagct caggtcgttc  
50940

attactggca gacaactgct gatttccaac agaattgcca tecttcttctc cctgcgact  
51000

ttcagagtgt gacctcagac tcaaaaatta gaagtgaaaa catcttaaaa actatcacct  
51060

tttcttctta atcctcctct cccctccctg tcttccttgt tgtcccatc taatgaacta  
51120

tcatggcaaa aagagcccat ttctggcat tttctgtggc ctttcaaact cccacctacc  
51180

ccactgctcc tgggtgcatt acccgaaagc tgagacttca gtgcagaaag tgccaggccc  
51240

tctgtccccc cagatcgct tcttgtctt cctgtgctt gcctgtcaca ttgtgtgggt  
51300

tccagcgctg gaaggaatga ggaacagatt ctctggttct ccttttgaag ttaccttcg  
51360

ctccaccact tctgagacct tcccgaagt tgccccttgt ttctctctc tccagggctg  
51420

ccccagagct gcctctcacc tcttctgct gtcacccac caccatcagg gcagaagttg  
51480

ggacaaagcc tctctactg gctctgctt ttctccctta ggtccagcct cctcttctcc  
51540

atcttcagga gtctccttct ccaactcacac gtcatgactt cagcacctcg catcagtcca  
51600

gaatatgact gcttgttcaa gtgccacctt tctcatgcat ttttttctag tgacaatcac  
51660

agccaccctg tggggcagga gtgtcatcat ccccatgttt caaatgaaga attgcagttc  
51720

agagagggca agtgactggc ccagcctcaa cagctagcca gtggaccca ccagggttc  
51780

tgactccagt ccgggttccc ttccaccca aatccatgga gggagctgag ccgagaacag  
51840

gtgtccttca ggaagacgtg aagccaaagc ctccacctcc aaactcaggg gccagggag  
51900

tccaggcacc catccactca caaggctgga tatgggtgcat tccaggagag gggttggggg  
51960

cgagtggcct ctctgtgtac ccgtggggat agatgcgcaa gtggcatcgc cacatcgtga  
52020

gtcctggcct catgggtgag ctccaggtcc aacgagaagc caagcagggg gcccttcaag  
52080

ctcagctttg ggcccgggtc ggggtacagg gtagagcggg cctccccagc ccctgccatg  
52140

aggccaaggc agtgcacgt tcgcagcgta cattcagaaa ccaaagccta ggagctgggt  
52200

atcattccgg ttacagctg atggaagagc aggtgcttcc gagaaccac agtgctcttt  
52260

ggccagtgc ccaagggtgc ctctgagagg cctcgcagca cccggagggtg ctgctgaggc  
52320

aacgccctga ctgtaagaag gaccattcat cctcagagag tggccgtgat gctgctgcga  
52380

cagtcccacc atccctcccg actctcactc ccaacagact tcccactgta aagctgaact  
52440

ctccagcaaa tcacctctcg ccagactctc tctcactct ctctgggtcc actagagggt  
52500

cctcagcctc tctttgcctt ggttttccca gctgtaaaat ggagcaaaga gggcctatgt  
52560

accacaaaag gtgtggttgg agcgactcct cctacattag ggcctcgagt ggggcttcat  
52620

gattggttgg tggaggtctc caaaccacc cagtgccacc gaaggctgag actgcagatg  
52680

caatgccaca ggtgtccttc ctcagcctgg gcagctgaac atcatgtgta aaacggggat  
52740

aataagataa taacagcccc ttgcacctat gtggctgtga ggattaaaca agataaatgt  
52800

gtaacagtgc ctggctatag aaatatttac tcttgttatt aagggaagaa tatgtgtggc  
52860

taaaaaggga tcgaagatgt aaaagccaat ccctccccct ctagcatatt taagggtaat  
52920

gttgagttgg tttgtggacc atttgctgcc tgtagagct ggaaggtagg gacccccctc  
52980

caacagcgat gctacaaatt ataccattg gaggtcaacc aaaagacaaa gcttattggc  
53040

tggacatggt ggctcacacc tgtaatccta gcactttggg aggccaaggc aggcggatca  
53100

cttgagatca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat ccctactaaa  
53160

aatacaaaaa ttagctgggc gtggtggtgc acacctgtaa tcccagctac tcaggaggct  
53220

gaggcaggag aatcactaga acccaggagg tgaagggtgc agtgagccga gatcgcacca  
53280

ctgtactcaa accgaggcaa cagagggaga cgcaatctca aaaaaagaa aaaaagacaa  
53340

agcttggttaa taccagcata ttgttaaggg aataaagtag gctgcagaac aactggtgta  
53400

atatggtgcc atgtaggga aattacatgt gtgcatagga gaggggtctg caagggtgtg  
53460

ccctaagatg ttagagtggg tcctttgctt ttctctttta taattttgta tttgactttt  
53520

aaataaggac cataaatcac ttttataaaa tacattctct ccagccccta ctactccttt  
53580

aaagaataag agtggtttgc ccaagaaaga cagttttttt tgctctggtt ttcttgattc  
53640

tgacatcaga ggaaactcct tctcatccac ttggggctct gggttcaggg gattcatttc  
53700

aggcagatta aagtggtgac caggggcatt cgtggacaca gggagggaca ggagcaccat  
53760

cagtttgtct cacacaacca ctgtcatcct cactgaaggc tgttgctga tcaaaaacag  
53820

tattgggcca ggcacggtg ctcacacctg taataccacc actttgggag gctgagggtga  
53880

gtggatcact tgaggtcagg agttcgagat caacctggcc aacatggtga aaccttgtct  
53940

ctactaaaag ttcaaaaatt agccaggcgt ggtgggtgcc tgtagtccca gctacttggg  
54000

aggctgaggc aggagaattg cttgaaccog agaggtagag gttgcagtga gccgagatgg  
54060

caccaccaca ctccagcctg ggcgaccgag ggggactctg tcttaaaaaa aaaaaaaaaa  
54120

aaaaaaaaata tatatatata tatatgtcaa aaatggggta gtttttagat ctatagtagt  
54180

tctaaaaaca aaggccatcc aagcatgaca gatttacaag cactattggc tattccagta  
54240

gttacaatgg aggagagaag cttttagtta aaacaaaca acaacacaac aaaccagaa  
54300

accttaggtc aaaacaaaaa ttgtcctctc agacacaatc tgggaatttt ctcatgacag  
54360

tgggcattag ccaactgaca tcagcagcaa ccatccgtgt gcacacagtg gcaccacctc  
54420

ctcccaaaaa gcagccttca tctatgccct catacaatcg ttgattattc tctttggatt  
54480

gaggcccga attatttaag tttcttcttg ccagcatgag tctttccttt ctgtatgctc  
54540

cttatcttct ctctttaatt tggcagttct gcttgaaatc tgggtctttc attagtagta  
54600

gttcaatttg gttccagaac attctgtggt gtgatgcaat gtgaccagag ctcacacttc  
54660

agagctcttc aagggccagt cttactgagc acctcccagt ggctgcctgt gtgctgggag  
54720

ccacttgtagg tgggcaggag agaggagggg acacaaaagg agacacagct ccttcttaga  
54780

agctcaaagt tggggaccag ctgccacaga agagtatgtt tagcatctga gacaccaaga  
54840

tccagcgtca caagggtgtt tattaagcct cctcatctct ttctttttct tttttttttt  
54900

tttttcctc aggcagtctt actctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc atgatctcgg  
54960

ctcactgcat gcaaccacca cctcccgggt ttaagcaatt ctctgcctc agcctcccca  
55020

gtagctggga ttacaggtgc ccaccaccac acccagctaa tttttgtgtt tttagtagag  
55080

acagggtttc accatgttgg tcaggctggt ctcgaactcc tgacctcaga tgattcaccc  
55140

acctcggcct cccagtgtgc tgggattaca ggtgtgagcc accgcgcctg gccttgctgt  
 55200  
 tgattcatct atagtatgtt tgacttgatg acctccagtt accttagaca gaggttctca  
 55260  
 tctaagctcc aactttccat ttcctttgtc ctcgctcttc cccttaaccc ctccacattt  
 55320  
 ctctcaaaat caccctactt ctaaaaata ctgtttattt ttctttttaa tttcaaatta  
 55380  
 tctatactca ttgaaataaa tcaaaatagc atggaataag cgaaaaaaat ggatcccacc  
 55440  
 cttccccact cccattccct agggctaacc atagttaacc atttaatgac taggtttttt  
 55500  
 tgttggtgtt attttttatt tatttatatt gagacagagt cttactctgt caccaggct  
 55560  
 ggagtgcagt ggtgtgatct cggctcactg caacctctgc ctcccagggt caagcattct  
 55620  
 cctgcctctg cctcctgagt agctgggatt acagggtgcct gccaccacac ctggctaatt  
 55680  
 tttgtacttt tggtagagac agggtttctc aatgttagcc aggctggtct cgaactcctg  
 55740  
 gcctcaagtg atctgcccac cttggccttc caaaatactg ggattaaggt atgagccacc  
 55800  
 gcaccagcc ctctgggt cttttccttt agttgcactc gctccccgct cctggagtag  
 55860  
 agggatttcc gagagactgt gggctccagc cttcacctag gccaggact aggatgcctg  
 55920  
 ccctaacatt tatctttata ccttaaagca aaacagctgg accataagca ttcaagaaca  
 55980  
 aactgtgaat aaggagaaag ttctcccagg aaacaagagc tttagttatg ttgggccagc  
 56040  
 ctttatattc cttagctgtt accagtcact gcttgattta atctcggcta tcaattggcc  
 56100  
 tgacaggtct gctgctggtg ccaggatgtc tgggttttga agcctggctc cattacatac  
 56160

ttcctgtgtg accttgggca acttactcaa cctgtctgtt cctcagtttc cccagctgta  
56220

ttatgtcagc ataatagttt gttgtgtgaa ttaaatgagg taataactgg aaatgcttca  
56280

aacatggttc ctatcatgag aaatcctgct ttccgcctaa atgtgctgga aaattcctgg  
56340

tggtgcagaa caggagacca gagcaaagga aagacagggt gcagaagcca aaaattacct  
56400

tggagaacaa agcgcagtgt aaggttattt ttggattcta ggtttatctc tgcttggtct  
56460

tcagttacct acaagagatc catttagggg atttttgttt gtttttaacg atagctttat  
56520

tgagatataa ttcatatgcc ataaaagtca ctcttttaaa atgtttccgg tatattcaca  
56580

aggctgtgca gccttcctg tccttgattc cagtctgagt ttttaactga agggataagg  
56640

aggaccacgc tttccccaga ccagaaccgc gggccagggg gcgattccgc tgagtcaccg  
56700

cgggcgctg gtgcgcggcg gcggagcccg ggaccttct tggctgcccc ctagcgaggg  
56760

ccgcagcgca gcctgagaca cccgcggggg ccgctccacg gccgtcggat ttagactgga  
56820

agctcgggtc aggtccccag cttgatgcgc ccgcggtgta ggagaccagc ccgactcgag  
56880

cttcccctga gccctggac tcttgactcc agcagggcct gggtaatgaa cgtcagctcc  
56940

cctttcccaa aggggttgct ctggtgggaa ggcacccgtt tgatacagta gcatagagat  
57000

gggttttagc atcaaaatat cagaattcaa gccttgctct ctgcttacta gctgtgtgac  
57060

cctaaaaagg tttctgaacg tctctgagct tcagtttcct catcattcct tctcacgggg  
57120

tggttgtgag cattacagag atcctctctg tgaagcccct gtgagtggct catcctgagg  
57180

gctgaaataa acatgttatt aataatccaa aactggcaag ggatgttgac tgggtccccct  
57240

cccttgccca aggagctttc tagaacctga gttatcatta ccaaactgta ctgccttgag  
57300

taagaaagtt agaaggaatg ggaaggatgg tggcaggtgg aggaaggcgg attggtcatc  
57360

acctccttgc agcaagaaac agccccagat cgtgggaaac ctacagacct gctagacaga  
57420

ctaggagcaa aagctggggc tttaagaatc cccagggagg ttctcctgag agagtagcca  
57480

gttggatttt gtaagcagag atttgtttgg ggaggaggtg acaacgtagg gagcagaggg  
57540

gcaaagctgt cgggaatcct gccttgaggg cagggatgtg tgttgggggg agttgggtca  
57600

ctggggctcg gtggccttgg gcaagtttct acctctcagg tcctttaccc acctagggtc  
57660

gccatcctgc ccacctcaca ggttacagtg agcctggatg cactgtcatg ggcaggtgcc  
57720

caggaaaatg gcagacatgt tccaaacagc acgcagcatt cccagtgat gccagggtc  
57780

accttgaggg tgggcgagat gcctgggggt tctcgtccac cccacaacac ctcaggggac  
57840

agccaaagct gtcccttcag gtaagctgca cagaagatgt gaactctgct gcaaagactc  
57900

tattcttttg gagcaaaagg gaccaggggt ctcacctgca catccctgtc cctgagggcc  
57960

taggggttct tggaggcccc agccttgga aaatgaggaa gaaggtgaag gttgtctggg  
58020

cccctgccag gctccttcct cggccacgca ctccccttcc tgcacacaca cccttctccc  
58080

tccaccccat ctccattggt gtcagaaaag tcacaataaa aaggtccata ttgtctagtt  
58140

cccatacttt taatttttaa aattttattt atttatttat ttatgtattt tttgagacag  
58200

agtcttaacc caggctggag ttcagtggca tgatctaggc tactgcaac ctctccctcc  
58260

tgggttcaag tgatttcat gcctcagcct cccgagtagc tgagattaca gatatgtgcc  
58320

actatgcccc gctaattttt gtatttttag tagagacggg gtttcacccat gttggccagg  
58380

ctgggtctga actcctggcc tcaagtgatc tgctgcctg agcctccgga agtgctggga  
58440

tttcagggtg gagccaccgc actcggctcc acacttttca cttattaaaa gactgtggtg  
58500

tccatcaatg gatgaatgaa taaaccaatg tggactatcc ctcccattac ccaaggaatg  
58560

aagcacggag ccgtgccaaag atctggattc acagtgaag aagccagtca ccaaagcca  
58620

cgtgctgtgt gacttcctt atacgaaata tccagaagag atacatccat ggtgacagaa  
58680

agtagatgag cagctgggga ctggcgaagg ggagaagggg gagcagctgt ctatgaggtc  
58740

cagcctttct tctgggttg gtgagaatgt tttggaacta gatagaggtg atagttgtac  
58800

aacattgtga atgtactaaa tgccactgaa tcattcattt taaatcgttc ttacgttgc  
58860

atgaatttta agtcaatcaa aaacagttgt ttgaaaagag aaaagcctat gggtagcggc  
58920

agcagtgatt ggatttatga ttcgattcca tggtcatcc ctcccctgcc tcacccctc  
58980

gccctccgac gtcttcttct ttactctga actgttatct ttgttctcat ctctctctct  
59040

ctctctcaac cctgcagaca cttttccctt tctttgtctg cccccaccct ccagatttcc  
59100

gtgtctccag tgtctcccta cgaggcatga attgagactg ggaggggtgtg attctgaaga  
59160

aggaccaac agtgactcag ctageccctt cccccacccc gcccccgagg cctcaattta  
59220

gctaaaaaac cacagggacg gactcaggag gcaatacctt tccaagggtc ctaaaaaat  
59280

gtcccathtt agtgtccagg tttcactcaa ctttagtgcc tcccctaaaa tgtgttcctt  
59340

acctcccacc ccactgcacg taagtcactg cctgagaaaa caggattgag gaaaggagaa  
 59400

aggaagagag agagagagga ggagagagag agagagggag gaaggctgat ggatttagaa  
 59460

aagaagaaaa caagtggctc gaggaaaaca gccttggtgt gtttattttc ctgtctgtgt  
 59520

atcgcttctc ggccttttgg ctaagatcaa gtgtattttc ctgtctgtgt gtctcgctta  
 59580

gattacaggg atctgtgggt gatgacacgt ctgggtccagg ctgcgtagtc acctcaaggg  
 59640

catgcttatt gatgtgtttt tcaattcact atctttgcat gggagtccca ggccaagagg  
 59700

cacagctgcg ccatttgtct gttggtttag atatccttta tccagttctt ccagagaaat  
 59760

catcctgccc ttctggagga ggtgggcagc aggggtcaga gatgggaggg aaaggaagga  
 59820

gccaggctct tggctaggat gccagggtcc cctgcctctc acctggcctg ggctggaggg  
 59880

ctctgtctgt cctgtcactg atcactaccc cgccccagcc tcctgagtta gaagacacag  
 59940

gctaaagtag agtatttctt cattgaaaaa cccatacaaa ataaaggttc ataaaaata  
 60000

aaaatttaga ctgggtgctg tggctcacac ctgtgatccc agcactttgg gaggccaagg  
 60060

cagggtgatc gcttgagccc tggggttcat gaccagcctg ggcaacatag tgaaacccca  
 60120

tctctacaaa aaatacaaaa aattagccag gcatgggtgt gcatacctgt ggtcccagct  
 60180

tctcagccta tggaccaca tagaatacaa tgtcagcata agaagggagc cctgggggtca  
 60240

ccaaattggtt tgggcggcaa agaacctgaa ggttgagaga agtggcttgg ttaccagct  
 60300

gttggatgtg agacctggcc actgcttctt ccatacccta gacctgcacc ctgacatctc  
 60360

aagtaaaaag ttgggggatg ttttatggtc caggatgaag gaagggcagt gaggggcagc  
60420

ggagcatcac tttgcatttc tgtctgcctc ttactggctg tgtgacctgg ggcaggtaac  
60480

ttcccagact cctgggaatc ataacaccta tgatgatgat gatgatgatg atgatgatga  
60540

tgatgacacc tacctcaagg attgccctga agggtcacag agatgcctgc aaggcacctg  
60600

catggagcaa gcgccccttc tctggcaggt gctgggtgag cactacctgc tgccaggccc  
60660

tggggctatg gcactgcgtg accctgcaag tcctacctgg cgaagctgtc gttcttgtgc  
60720

tcagtcagtg ttggttgtaa gactgagaag agtcacttca ttttgctctc caggacatc  
60780

tttctgggtc ctatcttctg cctatgtcaa gtagcgctc aaggatgctc ctgaaaatgg  
60840

gcttgtcttt cttaacatgg caggtaggtc ccaaagcatt agcatggggc agctgacctc  
60900

gcccagccaa tgcagtgcag tgactcttgc aaccgagtct aatcagaagg tccatgaacc  
60960

tacgagcatt tcctgtccca ggatcagggt ggaggctgag cctccctgct tagagattct  
61020

tcccatgcat tccacttttt tccccaaaag aaaatattga cccttgagag gcacacagtt  
61080

tatttatattt gcatagtaaa tagtagcctg tattttaagg atgagttgat ttctgcatca  
61140

gcccctgtag gtcacagcc ttctattggt gcatctgact ctctctagcc ctgcagggat  
61200

ggtggagggg gaggggaagg agggatcttt attggaaacc aggacagtga gactcattgc  
61260

cctgtcatct gctctgtggt gctgaatgag gcagcccaac agagaaatac cctgagcgag  
61320

catccccagc ctccaaaaca gtggcgcatc gccctgagtc ctgggaatga cctttgattc  
61380

tcctgtcct gacttgaac ccatggaaac ctctagaagc agctgaggaa aaccaacat  
61440

gaaaagcaga actccacact gagaatatag gaggtgatcg gaacatacaa tgattcttgc  
61500

taagaccgat tcacagtttt tctttttttt cgatcgaaga aatactggag aagcctaaag  
61560

aaggagtcta aaaactctgg cacgtgggcc aaaactgtcc ttgagctaag aatgattttc  
61620

acatttttaa gtggttgaaa aatgaaataa aataagatga tgttttgtga cacatgaaag  
61680

ctatgggaaa ttcaaattct aatatctata aatagtgttt tatcagaaca cagtcatgct  
61740

cattttattta tgctcgatgg ctgctttccc gctacaatta cgttgagcag ttacaacaga  
61800

gaccacgtgg ccacaaaagc cttacaatat ttactatctg gccctttcca gaaaaaatg  
61860

tgccgactct tgaccttaac ctcagcaatt tgggaggccg aggcaggcgg atcgcttgag  
61920

ctctggagtt catgaccagc ctgggcaaca tagtaagact ccatctctac aaaaaatata  
61980

aaacattagc caggcatggt ggtgcacacc tgtggtccta gccactcggg agactgaggt  
62040

gggaggatcg cctgagccca ggaagtcgag gctgcagtga gctgtgatgg caccactgca  
62100

cctcagcctg ggcgacagag caagaccttg tctccaaata aataaataat gcaaagtaaa  
62160

ataaataaaa ccatataaaa aggaatcaat ttaaaattat aatgaaagct ggccgggcat  
62220

ggtggctcac gctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggtgggtgga tcacgaggcc  
62280

aggagatcga gaccatcttg gctaacacgg tgaaaccccc tctctactaa aaatacaaaa  
62340

aaaaaattag ccgggcacag tggcggggcg ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg  
62400

caggagaatg tcttgaaccc gggagggtgga gcttgcatg agccgagatc gtgccacttg  
62460

cagtccagcc tgggcgaaag agcgagactc cgtctcaaaa aaaaaaaca aaacaaaaac  
62520

aaaaaaaaat tataatgaaa gccaaagggc atagtagaac aaattttcta gagctcatta  
62580

agtcaaatga gtcaccagtt agtaaaacgc agtcacgggg aagagagggc aggattcttt  
62640

gaagcagcgg ctctcctaaa aacaaccac cttgtccag ctgccttccc tcctgagggt  
62700

gttccctttg actgtgtgac ccccatcccc tatttccaa cgtccaagc ccacctctag  
62760

cataatacga gcttttaatc cctctccctg accccaaccc gattttgaag ccagctctag  
62820

tattttctca aatacacttc ttggctccat tccttcttt ccatcacctc tgccttttca  
62880

ctgcatgctt ggaccactgc agtcagctcc ctatgaacag ttgctctcta cccatccaat  
62940

cggccccgcc tgctgctgcc aaattcaccg agggcacctc tgtggtgctg cctgtggaca  
63000

aagtccaagc cagccacctc acccacctac aggtgagtgg ggagcagcca gcgtgtccag  
63060

tggtttaccc catcgccaca gacttggtga tgtgtcgatg tgcagagaag ggggtgtggc  
63120

agccacaaca caagcaacc cgccccatgt gagatctaag atgggcgtgc tgggagccac  
63180

ctctgagaat ccaacagaag gcagagggga gaacggctca cacggcaca acactccttc  
63240

cttttttttt tttctttttc ctttttgaaa ggagtctcac tctattgcc aggcaggagt  
63300

gcagtgggtc aatctcagct cactgcaacc tccgcctcct aggttcaagc gattctccag  
63360

cctcagcttc ccaagtagct gggattacag gtacactcca ccatgcccg ctaatttttg  
63420

tgtttttagt agagacgggg tttccctatg ttggccaggc tggctttgag ctctgacct  
63480

caggtgatct gcctgccttg gcctcccaa gtgctgggat tacagggtg agccatgggg  
63540

cctagcctcc ttccatttaa atgtatgcct aatttgccca ttgagaacgg ctgagacgca  
63600

ttttaagtgg ccaggggtcta cttagagtta gtgctcatga ccaggcccag gtcaagcctg  
63660

gctggccaga tgggtgccttt gacctgctct gtctctgtgc aaaggaatga gctgaaggat  
63720

gggggtgcag tgtgtgggca gtgggctggg gctggcagga ctcagtgact aagggaagag  
63780

aactttcctc actaccagcc tgtcttttca gggcaccgcg gggggctttg ggacttggtg  
63840

atgaacacag cacagagagc tgtccagcat gcgggtccct ggcttctcac acttcccagg  
63900

ctccttcaga ggctctctcc aaaggagct gctctctcta gaacccatga atttggata  
63960

taggcaacca ctgcattggg gaccactgac ctcaaacata gagaccagag caaatggggc  
64020

tcatcacgtg aaactcatct ggaactctag cagggtcttt tatatatata tatatatata  
64080

tatatttttt attattatac tttaagttct aggggtacatg tgcacaacat gcaggtttgt  
64140

tacatatgta tacatgtgcc atgttggtgt gctgcacca ttaattcatc atttacatta  
64200

ggtatatctc ctaatgctat ccttccccac tccccccacc ccacaacagg cccagtggtg  
64260

tgatgttccc cttcctgtgt ccaagtgttc tcattgttca attccacct acgagtgaga  
64320

acatgctgtg tttggttttt ttgtccttgc gatagtttgc tgagaatgat ggtttccagc  
64380

ttcatccatg tccctacaaa ggacatgaac tcatcatttt ttatggctgc atagtattcc  
64440

atgggtgtata tgtgccacat tttcttaatc cagtctatca ttgttggaca tttgggttgg  
64500

ttccaagtct ttgctattgt gaatagtgcc gcaataaaca tacgtgtgca tgtgtcttta  
64560

taacagcatg atttatattc ctttggttat ataccagta atgagatggc tgggtcaa  
 64620

ggtatttcta gttctagatc cctgaggaat cgccacactg tcttccacaa tggttgaact  
 64680

agtttacagt cctaccaaca gtgtaaaagt gttcctatct ctcacatcc tctccagcag  
 64740

ctgttggttc ctgacttttt aatgatcgcc attctaactg gtgtgagatg ttatctcatg  
 64800

gtgggtttga tttgcatttc tctgatggcc agtgatgatg agcatttttt cacatgtctg  
 64860

ttggcgaaact ctagcagctt cttttcaciaa gttcatggag agaggtttcc cactgagggg  
 64920

atcacatctg tctgatcaaa agaggcttgg gaaatggctc tcctgttcat tccctgaaaa  
 64980

cctctgatgg aaccactgcc actgtggcag cccagcact ggcaccccag ccatgattgg  
 65040

tgccccagcc acatctctgc tgtgagcccc agagccctgg ttaattaatc atccacgtgt  
 65100

tgatggggag aggccattc acaaaagcga cataaagccc agggagacgt ggccgtggca  
 65160

agaaggggtg gggactacat tccgccccca actgagagat tcagaaacca gaaaaaatg  
 65220

gaaaaacata ctgtgctctt ggggtgggaa actaaatatc atgaaggag caatttttat  
 65280

agttttggcc tataatacaa ttccagccga aatcccagtg gaactttgag aatttgcagg  
 65340

aaaaaaaaa atgtctaaag tacatctgga agacaaactt acaagaaggc caaataattt  
 65400

tgaaaaagaa aatgatattc aagcccacct agagaataag acttgagatc caaagctaaa  
 65460

tcaggaggct ctagcaaaat tgacagataa gcaggacaga gtgcatgggt cattcacctg  
 65520

gggaagaggg cagattgggt tacaatatagg cctgggtcca ctgactttag ctgttatatt  
 65580

tggggagaaa cttttcaacc tcaactccatc ttaaacctaa aaatatcca gatgaattaa  
 65640

taaatataaa aaattagacc actaaaaatg tagaagaaaa tggatgatct ttctatacca  
65700

tagagcaatg gaataaatca caaaggaaaa cagatttgac tatataaaac ttaaaccctg  
65760

cccatcaaaa accatcagaa accaaaaataa aaggcaacca actggagaag atagttgcc  
65820

caaatatgat caagggttaa tgttattcat aaattaagag cccacacaag tcattagaat  
65880

aagcactgag acctgaacag acaagcaaaa agaattgagag tgggtcggcg cggcgggtca  
65940

tgctgtaat cccagcactt tggaaggctg aagcaggcgg atcacttgat cccaggagtt  
66000

ccaacaccag cctgagcaac atggtgaaac cctgcctcta caaaagtcac aaatattagc  
66060

cgggtgtgat ggcacacgcc tgtagtccca gctactcagg aggctgaggt ggggtggatca  
66120

cttgagcccc ggaggtagag tctgcagtga gccaatgca caccgctgca ctccagctgg  
66180

agcaacagag tgagaccctg acttaaaaga aaaaaaaaaa aaaagaggag aaaaatgctg  
66240

atctcactag taattaaaac atcaggccag gcgcagtggc tcacaccttt aatcccagca  
66300

ctctgggagg ctgaggcagg cagatcactt gagatcagga gttctagacc agcttggcca  
66360

acatggtgaa atcccgtctc tacaaaaaat acaaaaattc gccaaagcgtg gtggcacatg  
66420

cctgtgatcc cagctactcg ggaggctgag acaggagaat tgcttgaaca cgggaggcag  
66480

aggttgagcgt aagctgagat cgtaccattc cagtccagcc tgggctacag agcgagactc  
66540

tgtcccagaa aaaattaaaa catcacatat ttaaacaact ctaggatatc atttaaaaaa  
66600

acattaatag actgtttttt agagcacttt taggttcaca gtgaaactga gtggaaggta  
66660

cagagacttc ccgtatgttc cctgccctcc acgtacagcc tcccccactg ccaacgtcct  
66720

gcaccagagt ggtacacttg ttacaaccaa tgaatcctca ttaacatatc attatcaccc  
66780

aagttcatag ttacattag taaaacatca tctttcatct ataagcaca aaatTTTTTg  
66840

gcatttattt aggtgtatga ttaactcagt gttgacaaga ctacacttc ataccactt  
66900

gcactgcatc tgagaagcaa ttggtgtcta cagccgctac accctcaaca agcccgatct  
66960

tgtttgaaaa gcaattggtg atgcttctca aaattctatg gacaaagtca gccgggcatg  
67020

gtggctcatg cctgtaatcc ctaaactttg ggaggccgag gcaggcagat cacctgaggt  
67080

ctgggtgaaac cctgtctcta ctaaaaatgc aaaaattacc caggcatggt ggctggggcc  
67140

tgtaatccca gctactcggg aggctgaggc aggagaatcg cttgaagcaa ggaggcggag  
67200

gtttcagtga gccaagattg caccactgca ctccagcctg ggtgacaaga gtgaaactcc  
67260

atctaaaaaa aaaaaattat ggacaaagtt tttcaaaaag atatttaatg caactttatt  
67320

tgtaatattg gaacatctga ggccatttca gtgctaacta ttaggggatg gttaggaaaa  
67380

tatggtacat atgtggaaag gaacatttgg tagttagtgc ccctgatgtt tacaaggct  
67440

tttagtgacc aacaaatgct catgctataa tcttatgtga aaaaagcaag tagcataatt  
67500

gcaactatat ttttaatgca tagaataaaa ggctagaagg aaatatcaca gatccttgac  
67560

atacattccc aaacctttgt aaatccgcgg attcatgaaa acagacacat ttgcacaagt  
67620

gcctgatctt ttctgttata cattcattag aagtcaagcc ctggtgccac aaagtatctg  
67680

ccttttcaaa tgtgatcaga atgttctctt ttgcttcaag gccatttttc acgaagcagt  
67740

ggcattttttg cctcttcatc agagtcaccg tgtgccctgg aggactgaga acagcagagc  
67800

cgtttttagga tgggacaggg cagccaggag gattgggctc actccctact gagtgcctca  
67860

ctcccgtaca gcccccatag aggaagaggg gttcaaattt attcctcagc cagatggcat  
67920

gtgccgcctg tcctggaatt tcacatcact tatgatggac caaaattcca aaagctgaat  
67980

ccatgattgt caaagtctgg tatggcagga tgtcaacagt aatcgtttct gggcagaggg  
68040

atgattttct ctcccatct tgctttgtat aaatacattt tctataataa ggttgtatta  
68100

cttttctcat caagaaatag caaagtactg ttttactcaa aatatgaata gagccaggca  
68160

tggtggcagc ttatgcctgt aatcccaaca ctttgagagg cggatatggg aggatcactt  
68220

tagcccagga gtttgagacc agcctgggca acatagtgag acccccgtcc cactccccc  
68280

aaagaaaacc caciaagcat ttatcctgga ttattcacag gggccaaaaa aaaaaaaaaa  
68340

ttcaggcctc ctatagccat gagctacgaa tatgaaaata tgcaaatgtg taagaaaagc  
68400

cagcacatcc gatttttact tttactttca cacctctgtc caccatgttc caagagaaga  
68460

aacttgggtca ttgaaaggaa tagatcaaat ccaaagaaca aaaccactgt gctcattaaa  
68520

cttcttagtg ttcacaaagc tttagctgca ggttgaatgg ggcaaccga attggctggc  
68580

tcacctgggc tgcaggagc agagatcgcg acactgcact ccagcctggg caacaaagcg  
68640

agactctatc tcaaaaaaaaa aaaagttcat aaattcaaag ttatgaatta tttttaaaat  
68700

aataataatt tacaataaag atgaggacaa agtgtgagta aatggtggtt tctatccagc  
68760

tctgttgagc tgaagtggca tctccctgct ggggcttttg gggagaagg gtgtgtgttg  
68820

ctcttcagat cccaagcctc atgcccctac tgggccctgt ggggtgcttc tcagcccacc  
68880

aggagagcca ccgttggaac acacacgtgg gggacctggt gggtgccggt gtggtgaatg  
68940

ggggccacag cctgactcca ggaagccagc aaactcggag ctggaggagt caggacaccc  
69000

ccgatgagtc aagagttggt ttgctgcca gttgacatct gattgaacca tctcttcact  
69060

tctccgtgcc tcactttcct taccagacag gctctgctga tgctgtccct ctctgttca  
69120

gtcgtgccct caccgttaaa gagaaagagc aaactgctgg gcagcagcat tgattttttt  
69180

aatgaagtgg aaagagagct gggaataaca agtcggggcc acctcacctg cctcacctgg  
69240

tgggtttatt tgttttgttt tttttttttt gttttgagac agagtttcac cctgtcaccc  
69300

aggctggagt gcagtgggt aatctcagct cactgcaacc tccacctgcc aggttcaatt  
69360

gattctcctg cctcagcctc cccagtagct gggattacag gcacctgcca catgcctggc  
69420

taattattgt attttttagta gagatgggggt tttaccatgt tggccaggct ggtctcgatc  
69480

tcctgacctc aggtgatcca cccacctcgg cctcccaaag tgctgagatc acaggcgtga  
69540

gccaccatgc ctggccgtca cctggtggtg ttgaatatga actgctgcgg tgttggtaaa  
69600

ttaagcaagc agatagatgt aaataacgct tgggcaggaa tatggagcac gggatgagga  
69660

tgggcggcca actgttagag agggtagcag ggaggctgag atctgcctgc catgaactgg  
69720

gaggagaggc tcctctctct cttcaccccc actctgcccc ccaacactcc tcagaactta  
69780

tcctctctc ttctttcccc aggtgaactt tgaaccagga tggctgagcc ccgccaggag  
69840

ttcgaagtga tggaaagatca cgctgggacg tacggggttg gggacaggaa agatcagggg  
69900

ggctacacca tgcaccaaga ccaagagggt gacacggacg ctggcctgaa aggttagtg  
69960

acagccatgc acagcaggcc cagatcactg caagccaagg ggtggcgga acagtttgca  
70020

tccagaattg caaagaaatt ttaaatacat tattgtctta gactgtcagt aaagtaaagc  
70080

ctcattaatt tgagtgggcc aagataactc aagcagtgag ataatggcca gacacgggtg  
70140

ctcacgcctg taatcccagc actttggaag gcccaggcag gaggatccct tgaggccagg  
70200

aatttgagac cggcctgggc aacatagcaa gaccccgctc taaaataat taaaaatta  
70260

gccaggtgtt gtggtgcatg tctatagtcc tagctactca ggatgctgag gcagaaggat  
70320

cacttgagcc caggagtcca aggttgacgt aagctgtgat tataaaactg cactccagcc  
70380

tgagcaacag agcaagaccc tgtcaaaaaa aaaagaaaag aaaaaagaaa gaaagaaatt  
70440

taccttgagt taccacatg agtgaatgta gggacagaga ttttagggcc ttaacaatct  
70500

ctcaaataca ggttactttt tgaggcatta gccacacctg ttagcttata aatcagtgg  
70560

attgattagc atgtaaaata tgtgacttta aacattgctt tttatctctt acttagatca  
70620

ggcctgagtg gcctctcttt agcaagagtt ggtagccct gggattctta ctgtagccac  
70680

attaataaac aacatcgact tctaaacatt ctataatacc atcttttggc caaattgact  
70740

tcgcctcttc ctctctcttt ccaaataaaa tgtgtttcat ttcactgtca gaccacatgg  
70800

ttggggaccc cacagagcac acagccctcc ctctgccttc ccatgctggc ccttcacca  
70860

ctgctggagt gccaggttgg tccaagggtt ggaccaagtt gtctgaggtt gtctcaaggt  
70920

tggtcgaggc tgtctccgcg ctgggttgtg ctacaaggag cccttctttc catgggtgtg  
70980

gctggcagtg agtgctcaca gcaacagccc acagtgcagc ccgagggcag gatggactca  
71040

gtccctgcct ccatacccat ttctaaggag gcaaaatggc aaacactcta cttttctctt  
71100

ttaatgctaa aaataagaaa acaccttgca gcccagggtg tgggtagtgc atggaagccg  
71160

tggagttgtg aggtgggaag tgacctctgc tggatatgtc tattcaggaa gattgctgga  
71220

gtgggtgggg tctctgggag gtcccctgag tgtgggaagc tgggaccacc agctttctcg  
71280

cacagggagt ggccatccca gcttggagag gttccaggac tggttgggag gcacgtttca  
71340

gatttctatc tgttgaatca gcgaagatat tggattatga ggaatttggg aattaggaaa  
71400

gtgggtgcag gtgggttggg ggtaggtgaa ggaagacatg ggcgtattgg gggagcaggg  
71460

gctgctcaga ggtgttccag aagctctggg tgaggaggtg agagggaccg gggaatgcag  
71520

ctcggcccag cctccctgcc tgaggtcagc catcacgtgg tgatggcaag atggaaatgt  
71580

gctttctgac tgctccagcc agtgctgcca gattcagctc ccagggagg gcacctgaga  
71640

ggctccaagc caggagatct gttttctcct ttgttttgtt ttttttgtt ttgttttgtt  
71700

ttattatact ttaagttcta gggtagatgt gcacaacgtg caggtttgtt acatatgtat  
71760

acatgtgcca tggtgggtgtg ctgcacccat caacttgtca ttacattag gtatatctcc  
71820

taatgctatc cctccccct cccccaccc cctgttttct ctttgaatc cttcttagag  
71880

gccgggtgcg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgcg gcaggaggat  
71940

tgcttgagcc caggagttcc agaccagcct gggcaacata gtgagacctc gtctctacag  
72000

ataataatTTT taaaaattat ccgggcatag tggcatgcac ctatagtccc agctactcaa  
72060

gaggcagagg caggaggatc acttgagccc aggaggcgga ggttgccgtg agccaagatc  
72120

ccaccactgc actccagcct gggcgacaga gaccccatg tcaaataata ataataataa  
72180

ataaatcctt ctcagtccct tcctcactgt gtccccctcc actgaatTTT tccacctcct  
72240

ctcccacttc cccactccc gctttccctc tccttctctc cccactccat ctttttcttt  
72300

ctctgctgtt tctcgtccct ccctcctctc catcccacaa cactgcctac cctgtccctg  
72360

ccccaccctg gtgctcagga tgtgtgaagt gaggggtggt agcccccaag acctcaacct  
72420

cgaaggttag cctgttgaaa ccactttctc ccagctgccc ccctggcagt tgggtgctgt  
72480

gggggaaact gggattggg gccagatTTT gcctcttttc ctgacaaaga gagatgaaga  
72540

gttctctcac cagggtgcctg ggactgggggt gtgggtgtcc cagcctatcc cagcgcactt  
72600

gttctgcac atgattaata gtgctgcttt cagccgggcg cggtggctca cacctgtaat  
72660

cccagcactt tgggaggcta aggtgggcag atcacaagggt caggagttcg agaccagcct  
72720

ggccaacatg gtgaaacctc gtctctacta aaaatacaaa aattaaccag gtgtgggtggt  
72780

gggtgcctgt agtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaactcactt gaatctggga  
72840

agcagagggt gcagtgagcc aagatcgtgc cactgcactc cagcctgggt gacagagcga  
72900

gactccgtcc taaaaaaaaa ggagttttgc tctgtcgccc aggctggagt gtagtggcgc  
72960

catctcgggt caccgcaacc tgcgcctccc gggtgcaagc gattctcctg cctcagcctc  
73020

ccaagtagct aggattacag gcgctacca ccacgcccg ccagttcttg tattttttaga  
73080

agagacgggg tttcacctg ttggccaggc tcgtctggga ctctgacct caggtaatcc  
73140

gcccacctca gcctcccaaa gtgctgggat tgcaggcatg agccaccgtg ccagtcaac  
73200

tcctttctcaa aaaaaaaaaa atagtgtgc tttctctttc aagtgtcctg atttgggtga  
73260

tagtaaatgc cactctactt ataagggatc tacctcagaa tgctaattgg gacatttttg  
73320

tagcactcta ctgttggcag caggtgatgc tcacaacagc ccgtgagggt ggatgacgtc  
73380

cgcttcacag atgacaaagg agcctcatgc tcagaccgtg ggctgccaga gcagggtccat  
73440

ggctgcagcc ccacatggac catatttccc cttgtcact ctttccacca agctcccttg  
73500

gaacttcagt tattaagctc tcttgggtgg aatccaagtt agaatacaca catgtgcctc  
73560

atatggattg tgccagtga aaatgacatt ctatttagag gcagggcagc ctggcttaga  
73620

gtcagtttaa aatatgtatt atgtgcaac aaatgtacca tgatcctgta agatgttcac  
73680

aacaagggaa ctggatgtgg ggtatactgt ctgtactaac ttcacaagtt ttctgtaaat  
73740

ctaaaactgt tccaaaataa caagttcggt taaaattaac tccaggagac caggtacggg  
73800

agctaatagcc tataatccca gcacttcgga aggtgaggc aggtggattg cttgagccca  
73860

ggagtttgag acaagcctgg gcaacatggt gaaatcctgt ctctaaaaaa aatcacaaaa  
73920

attagccagg tgtggtggcg cattcctgta gtcccagcta cttgcggggc tgagggtggga  
73980

gaatcatctg agcccaggag tttgaggctg cagtgaactg tgattgtacc actgcactcc  
74040

aacctgggca acagagcaag accctgtctc aaaaaacaaa aatgaaataa agtccaggaa  
74100

agaagtaggt tttaccactc ttatcttctg aagagaaaac taaatttaac gtgtaaagt  
74160

aggacaagtt caccaagtta gtgtttgagt tgcctaaaat atgtttgcta aaactattca  
74220

aagctttcac ataaaacatg atcagaagtt ctatgccaaa acatatgtgt gtgtatatat  
74280

atatgcacta tatatactgt atataaaaat gcaaaatcta aattgccaac cttttagaaa  
74340

ttgctctgaa aggaaagcat ttcaagataa tttgcttacc caaagaatat actttccaag  
74400

aaagcaagta atacttaagg tggttcataat cctcatcaaa ttaattcttg ctactgaaag  
74460

cttacaagga gctgttttga tgtcgggtgt gacaggtttg acttggcaga aggtgtcact  
74520

ttactaaca ctttttaaat aagtgcaga agacaagaaa ctacacgta aatgccagaa  
74580

caaagagtgt ctaagtggat gctaagagtt gaaatatggc tggatacctg cccaagagag  
74640

ctgaaaagta gatgaaagtt gggtacctat aaactagtgc accctaata attaaaaggt  
74700

gttgatgagt taacttgta tgccttcag ataagacatg caaatggggc ttcttcctcc  
74760

ttcactactt ccaagggatt taacaaggag accaatgcaa atgataagga ctgtagggt  
74820

caagctgggg acagattggg gaaaggggga ccatcatgcc catatagatg tccctgtgcc  
74880

ctggcagtca aggctgctga aaaataacaa aaccagaag tctgcgtgat gctgcctctc  
74940

catttgcca aagccttctt gcggcagttt gcaggctttt gcaaaagctc caggaccaag  
75000

gagctatgtt catgctggaa gcttgctcag gattagctgt tctttgtggg atgggtgcag  
75060

ccagggccag gtgtccaggg acagtgtttt aacaaagggc atgaggtgtc tgatctcaca  
75120

gtggaactcc acttgccctt ttttcatctt ctcattctgc ttcattgcaca gaaccagccc  
75180

catcctgaaa ctgactctaa attactcccc cccaggtgg agtgcctttc tcggagttca  
75240

acagagcctt cctgtcgccc aagggacaac tccactgaat gcccaagcca cacccaaaac  
75300

ctaacaagta aaaaccaaatt tctgtgctcc cccatcctgg gccattcctg gtttctctac  
75360

tgctgttggt gataccacca tcagcttgtc catcatgacc ctggccagtt cctcccacaa  
75420

ccctccacag caccagggga cctcacctcc attccatccg acacagatct cctcaccaca  
75480

aaccttggtt ttgcaacagc agccatgaga cctttacacc ctccgccctt catcctgtcc  
75540

cccactgagg ccccagagcc attccttaaa gcagcgcgcc acaaactata acccacaagc  
75600

caattctggt acccagcctg ttttgcacag ccagtgaact gacaatgatc ttttcataca  
75660

gccagaaaaa caaaacaaaa caaaaaacaa caaaaaaaaa cccaccatt ctgagcatgt  
75720

gacttccatg ttcaagatgt ctcatgttca gaaaggcccc tggaaaagga ggaaggggag  
75780

ctgggcacaa agggagaccc tctcagctga gtcctccca tccagacatt ttcctggact  
75840

tcctatccaa tgacttccct tagcttctta tcagccaccc ctgtctgccc aggaggctgg  
75900

aagatgtggc cttttaactg ggcacagctc tgtcctctat catatcaggg ctctgttccc  
75960

aaggagggta gagagaatgg acaccaggtg gaccctcagc agtctgtgcc acagagggag  
76020

tgtttgcaat ttccagacta aaagtcccca tgtgcttgac ggggtatgtg actacaacgt  
76080

gatgcttgac ttttctcat atgaccagag ccactttgtc catctggtac aatgtcagct  
76140

atctgctagg ggccctccag gattcccagt caattccata tctgcatcac caccattggc  
 76200  
 actaaataaa ataaaatact caagttcctg ctggtgagca tgagcagtgc tacactgggc  
 76260  
 ctttcaacca aggtgacatg ataatgactg aaaataatca ctgccactta ttggggacgt  
 76320  
 ctcatctgcc aggcattgga caaagtgctt taaataagca ttcaacaatt tcatgctgac  
 76380  
 agaagccctg tgagccagtg gagctactac tatgcccatt atacagggga gaaaactgag  
 76440  
 gcagagagag gttaggtaat tcgctcagcc tcacacaacc aatagggtggg ggagccagga  
 76500  
 tttgggcccc atctgcctga ctctctagag gctctatctt ccagtcttcc agagttgagt  
 76560  
 ctaagccatg aataggacaa ttagacagca gaggaacccc attcagccac catgtgcatg  
 76620  
 aagagtaagg aatttctgtc atacagaggg gagtgaattc actgagctga gagctgagga  
 76680  
 accattgatc tgatggctga gacaccactg ggaagactgg agaggctttt ctgggcatgc  
 76740  
 agtgccaggc acaggaggag ctgaggggaag atgactaaga ggtactggca aagaattcag  
 76800  
 aaattctgat ggaagcttta catgttacca tcacatccat ccatctatcc acccatccat  
 76860  
 ccacccatat cttcctccct ccacccaatc atgcatacat ccagtcatct atacaccacc  
 76920  
 caccaccca tccatccatc catccatccc ttcatccatc ccatcatcca tccaattata  
 76980  
 catacatcca atcatatatc tgtacataat ccattcttcc ctcggttcat ccatccatcc  
 77040  
 attcatccat ccatccaccc atcccttcc tcatccttcc tatcatccat ccaatcatat  
 77100  
 atctgtacat aatccattct tccctcggtt catccatcca tccattcatc catccatcca  
 77160

cccatccctt ccttcacct tcctatcatc catccaatca tacatatatc caatcataca  
 77220

tctgcacatc accagctcat ccatctatcc atttatccat ccacccctcc ttccatccat  
 77280

cattcatcca tcatacatc atctaaccat acatctctac atcattcatt cttccatcga  
 77340

ttcatccaat tatccatcat tccttctcc atccatccca ttatccattt gatcatacat  
 77400

atatcatcta tacatcatcc attcatccat ccacccatcc atccacccat atcttcatcc  
 77460

aatcaatcat acatacatcg aatcatctac acatcaccca tccatccatc catccattca  
 77520

tctatccacc catccatcca tccatccatc cattcatcta tccacccatc catccatcca  
 77580

tccatccatc catccatgta accatccagt catatatcca attacacatc catccagtta  
 77640

tacattcata catgcatcta atcattcaat tatacatata cacatccata taattctaca  
 77700

tccaattata cctccatcca attacacatt catacaccca cctaataaat tattaattca  
 77760

tatatccatc catataatta tacatcaatt atacatccat ctaatcattc agtaattcac  
 77820

ccaccatcca gtcacatc caataatata ttcatccaat catccatcca tccatccacc  
 77880

cattcatcca tccatccgtc cgtccaccca tcatgggatg agccatgatt taccacgatg  
 77940

gtcccctgtg gacagcccag gtggggcaga actgaaggga agcccagggc tgcccccata  
 78000

aacatttgcc tcctttacat ggatgagaac tagatccaca tgtataaatc ctcatgattt  
 78060

gaagggtgctt ttaccaacat tcaatcatgg gattctccca ggagctctag gaggaggcag  
 78120

gtagagttga ggtcatctca cgcattttac agatgaggaa acggaggccc tgagaggcag  
 78180

gtccaaggcc acctgaccag aaagaagtgg aactgggact tgaaccagc catcttgccc  
 78240

cttggtccca tgctctctag cctgtaactc ctgcttcctg gtggggcatc tccaggagga  
78300

ccctatcggc tggccatggg cctgccctgg agtcttttgc tctgtgtggc catccttcct  
78360

ccctcaggag agtgtgtgct cccagagcac aggctgtatc ttctgagcat tttgtccctt  
78420

cccagtacct agcactcagc tctgtataca ttgggctctc aagaattctc aaccttcag  
78480

agtgtaaagg cttgacctgc tcagccctgg atactgcatg atgcattgat aagcccataa  
78540

aataaccagg gcagattgac tcccagtggc caaagtgcc aaggaaggg acaattcagc  
78600

ccttctagga ggaggaggag gtagttttct catttctatt aaggcaaca aagctgcctt  
78660

actaaggaca ttcttggtgg agggcgtgac tgtcaaccac tgtgatcatt tgggcctctc  
78720

ttgcccaggc ttcccattct gaaaggacag ttttattgta ggtacacatg gctgccattt  
78780

caaagtgaac tcacagcttg tccatcagtc cttggaggtc tttctatgaa aggagcttgg  
78840

tggcgtccaa acaccacca atgtccactt agaagtaagc accgtgtctg ccctgagctg  
78900

actccttttc caaggaagg gttggatcgc tgagtgtttt tccagggtgc tacttgttgt  
78960

taattaatag caatgacaaa gcagaagggt catgcgtagc tcggctttct ggtatttgct  
79020

gcccgttgac caatggaaga taaacctttg cctcagggtg caccactagc tggttaagag  
79080

gcactttgtc ctttcacca ggagcaaacg cacatcacct gtgtcctcat ctgatggccc  
79140

tgggtgtggg cacagtcgtg ttggcaggga gggagggtgg gttgggtcccc tttgtgggtt  
79200

tgttgcgagg ccgtgttcca gctgtttcca caggagcga ttttcagctc cacaggacac  
79260

tgctccccag ttctctctga gaacaaaagg gggcgctggg gagaggccac cgttctgagg  
79320

gctcactgta tgtgttccag aatctcccct gcagaccccc actgaggacg gatctgagga  
79380

accgggctct gaaacctctg atgctaagag cactccaaca gcggaagggtg ggccccctt  
79440

cagacgcccc ctccatgcct ccagcctgtg cttagccgtg ctttgagcct ccctcctggc  
79500

tgcattctgct gctccccctg gctgagagat gtgctcactc cttcgggtgct ttgcaggaca  
79560

gcgtgggtggg agctgagcct tgcgtcgatg ccttgcttgc tgggtgctgag tgtgggcacc  
79620

ttcatcccggt gtgtgctctg gaggcagcca cccttggaca gtcccgcgca cagctccaca  
79680

aagccccgct ccatacgatt gtctctccac acccccttca aaagccccct cctctctctt  
79740

tcttcagggg ccagtaggtc ccagagcagc catttggtgct agggaagggg caggtcagtg  
79800

gacattctgat cttggtttag tctccttcat tttgggggct ctgggtgtgg cctgggcctc  
79860

tggacttttg ccacggtggt tgttccagcc cttctcctaa cctgtccttt ccagacactc  
79920

ggcatctagg ttattagcac ctgcatact ttctgacatg ctctcagtc ctgattttga  
79980

ccatcttctc ttgcttcca tctgtgtcag tcaagactgc atttggtgtg aagaaacaga  
80040

aaccccaact aactgtggca ttacatgaa gaggtttact tttctcacat aatcagatgt  
80100

ctagacttgg ccagcacctc aagggtcatt gatgctctcc tgtctttatt ttctgtcctc  
80160

tttagtggtt ggattgttgc ctcatggta caaagtggct gctgcacttc caggcatcac  
80220

atctgccttt gaagcaggaa caagttgcaa agtaaagtgg ccaaagggc cctgaaacta  
80280

aatgtgtccc cttaggaaag caggagtttt cttgcaagtg gcaatcttct gcttatgtct  
80340

cattggccag agctgggtct tacggccacc ccttgctgcg agcaaggctg ggacattgag  
 80400

cattttgccg tccaacctct ttagcagaat aaaccaaggg ggaagaacgt taatagtggc  
 80460

ttttgagtca ctagttggca gtatctgccc ctctatcttt ccatcctccc catggagttt  
 80520

caaggttcct ttctcagtac ttcttcaggc tctgcacgtt catttggatc ttgtgtcttg  
 80580

gggtgaaaaa ctggcccaag tgtctcccca agcatccacc tttggattaa tttggaaaat  
 80640

ggctgtcaag tgcccgcctc ttgcttggtg taatgctaca gctttagagg acgcagcagg  
 80700

catgggcctt gccgctgagg ttcttagcct catgagaata tccagatcag attctcttgg  
 80760

ctcccttcta gagccagtga tgcaagacac ttctgtctca tcttgtcggg acggttttac  
 80820

aagttgcctg ccatcctgag aaagtctaca aaacgatgcc agacctcatg ccagcttccc  
 80880

aagccttgac tctcagtgtt ccctcaacag gattctggaa gaatctccca aacaagtgcg  
 80940

aatcccctct ggaccctgtg caggcatgag actcaagagc attggctccc acccctggtg  
 81000

gagggaacac tgctggggct gggatcttgc ctggttgctc cgctgcacc caagacaacc  
 81060

ataattaaaa tgtccttcat tgaacttggg aagccttcaa agctgacaac tccttatgtg  
 81120

tacccgaaa ggctggggag tgtgccaggg cattgctcgg gagggacgct gatttggaag  
 81180

catttacctg atgagagact gacagcagct cctggtagcc gagctttccc tcctgcctct  
 81240

gctgtgaagg tggaccatc caacagtcaa atgcctgact ctggacagga gcggacctat  
 81300

ttattgccat gcaagggact ctgcactttt gaattgtggg tcatgggctt ggatttaggg  
 81360

gttagagctg ggagaagtct tggaagtcac ctagagatga cactgccatt ttgcagatga  
81420

ggaaaccgtc caatcaaaat ggaccaagga cttgcccaaa gcctcacagc aaaaccatag  
81480

gccccgcac taaccccaga gtcctgtgc tgtcttaaga atcaaatagt tgtaagcaat  
81540

catctggttt tcagtatttc ttcttttaaa atgcctgggg ccatgccag cagtctgttt  
81600

cactgcagcg ttacacagg gctgccgggc ttctctggtg gatgagctgg gcggttcag  
81660

agccagaacc actcagcagc atgtcagtgt gcttctggg gagctggtag caggggctcc  
81720

gggccctact tcagggctgc tttctggcat atggctgatc cctcctcac tctcctccc  
81780

tgcattgctc ctgcgcaaga agcaaagggtg aggggctggg tatggctcgt cctggcccct  
81840

ctaagggtga tctcgggtgt ttctagatgt gacagcacc ttagtggtatg agggagctcc  
81900

cggcaagcag gctgccgcgc agccccacac ggagatccca gaaggaacca caggtgagg  
81960

taagccccag agacccccag gcagtcaagg cctgctggg tgccccagct gacctgtgac  
82020

agaagtgagg gagctttgcg tgtttatcct cctgtggggc aggaacatgg gtggattctg  
82080

gctcctggga atcttgggtt gtgagtagct cgatgccttg gtgctcagtt acctccctgg  
82140

ctgcctgcca gcctctcaga gcatttaggg cttctggac ttctagatgc tctcatctt  
82200

gcctcagtca gcgcgtcagt tccagagact tctctgcagg gttttctggg gcaggtggtg  
82260

gcagaccgt gccttcttga cacctgaggt cagtccacc tctgctcag actgccagc  
82320

acaggtcac ctcccaagggt gtggaccca agatcacctg agcgcacaga ggggtgcagat  
82380

gactggacca caccttttgg tgatcttaat gaggtggtcc cagaggagct cagacatgca  
82440

atctagcatc cagttctggg actctgtctc cttttcaaac gtattcatgt agaacaggca  
82500

tgacgagaat gccttgtcaa catgggtgat ggggaatcaa tcagacaggg cgccgggctc  
82560

aaggctgcag tcaccaaga gtggctcagc ccaccaggcc ctaggaaacg cctgcacagc  
82620

ctggagctcc tggagtcatt tccttcatgt cttcttcaact gcacttacgt aaagatgcca  
82680

gccattgggt tggtgatttg gagggtgccc agttgcccac caagaaatgc agaagaggcc  
82740

tagccaggat ttcaccagca gtggagagta gagaagatgt ggccagaaaa gagtttcctt  
82800

tccctcctaa agatgggtact ccctgcagct actggggaag cctgcagcat tctctagggc  
82860

tctgtgtggt gagagcagcc ccaccctggc cccttctgag tgcatttctg ctttgtgact  
82920

tgatccgtga agtcccctga gatgggcaga ggggatgtcc tcgaagctgg ggcagagcct  
82980

catccttgaa cgtgaaggac gtttgaagac tgtggcatga tcacaggatg agatcacagg  
83040

gaacttgagt ttctctctc ctctcccttc acagttatct cactgaggga aatccctccc  
83100

ctgcccagaa tgaaaactct agccaactct tgacttttcc atcactccaa agtagttgaa  
83160

agtacattag tctccacagt ggcaaaacag tgtgcaaaag ctaaataatt agaacagcca  
83220

gtcccatgtg acagtcaaag cttctaactc cattcaaagt tgcagccatt cccctcgagg  
83280

gctggcaggg aggggagggg taagagaaac aggaagggtc ttactgagtt ggtcctggtg  
83340

tgagctgctg cacactccct gcagagggtt caaggagact ctctctctct ctgtctccat  
83400

ggggacctta tttgaattct tctactctta cccagcctg ccatctccag ctatcctccc  
83460

ctgaagagcc cttctgctgc gctggattct ggtggccatg tcatctcctc ggccccgtgg  
83520

gagtctgaag atctggctgc agcctcacct ctgaggtcct gctagttgcc acctcttaaa  
83580

catgatctga ggctcccatg cactctgacc tgtgcccaca tggggccac gggaaacacg  
83640

ctggcaagca aactgtgggt gtgcagacgg ttctcagggc tgcagcacct gtcctttgct  
83700

ctgcccccaa agcaaggcca gcccatcttc catcctctag tgttccttgg tggggccctg  
83760

accacagtcc accaggtccc taaccagagg ggacacacac caggtgtcct caatgtattg  
83820

ccttgaaaca gttgtgctgg gactgtgatg gggggtggcc atgtagccac ccccaccacc  
83880

cccaagccac tctctccaag gaaatcctcc taaagatccc ttacatcct ccatgtgggtg  
83940

gggaggttct agagttgggt gcatgtgtct tcagctactg acaatgcaga ccttagttgg  
84000

cacctcgctc tggcctatcc tgtttgctgt tcttggcgct ccagtgaac tccccatggg  
84060

ccatccagtt ggggtgcagt gtggccaccc ccttgacagt tcctgccttg ctggagagca  
84120

cagggccctc ctggctcttg taaaacactc cccatggtac agagaggcca gcagtgatgt  
84180

gaggcccaac ctccctccat ggtgttccca agcagctccc tttctggggt caaggggtgg  
84240

caaagacagt gcagcgtcca atttctgact caagccgggc ctggctatcg cagctctgca  
84300

ctgtgtgtga cagcaaggca actcaccacg tgccgtggca gtgaccgtgt ccgaggaagc  
84360

ctcctcacac cctctgtctc aaggactctg gcatttagct ggacttgctg tagctctgag  
84420

cctttctgcc attgccatca ccttgtcaga aactcaggcc gaatctgcac tcagagttgt  
84480

gcccaggcag ttgagccaac acttgctcag cgatattgtc acatgacaag gcactgtcac  
84540

cactgggcgt cgtgggtagc gcagtgtcgg ctggatggac cgggaggggtg tctgtgtcat  
84600

gctagtgcta gtgatgggag ccccgtagc ccattgccg ccctcccatg ccctcagcag  
84660

ctgcctgggg acagccaatg gcctgggtgt ttctgaggct accacatggc ttccaggaaa  
84720

ctcgagaacc tttctctccc ttgcctacac tcttcacaca ggctgtgtgt gccagcgggt  
84780

ggggatccgg cattcctatc ttaggtgcag aaagtgactg actcattgca ggctgggag  
84840

ataagactga tggcccagcc agcaagatgt atggatttct cagaggcagt ggctctgtc  
84900

attgtcctca ggaaatgctg gtgattctgg tggcctgagg tcaatgcatg tcaacgtggc  
84960

caacttgctt tataaaacttt ttttctggac aattgcgtgc actgtcctgt aacagtgtcc  
85020

tggtgtttat gatgcagaaa taggtgtttt taaagcctat tgattttggt actattaatg  
85080

tggtcaggaa ctttctcagt ctttcttggt tggggtagc tgtggcttcc taaacaggaa  
85140

ccaagacac ccccaaaagc tgctcaccag cactgccagc ctccctctta ccaagtagca  
85200

cccgttcagg acattctgcg aaaggcattt gcccagaagt tgggaggaag gaaatgtaac  
85260

attttggggc acctaccata tgccaggcac caggctaaac gtgttcacac aaattctctt  
85320

actaaccctc accatccttc tacaagacaa actagtatct tcattcttggg gttcaagatg  
85380

aggaaatgga ggctcagaga ggttgaatga atgccggtgc ctggatatga accccatctg  
85440

cctgactccg caaccaggc aaagtctttc cttgaacttc ccagcagcca ctgcttagac  
85500

acagcctcca caaccatggc tcagcagcaa attgcttctc tgacctcact cagcctgtgt  
85560

gtccttgttg agtgaggcat tcaggaccct ggtcccaaag tggagaaagt ctttcctact  
85620

aggtcatagc tacacctgca tgtgggtgct gtgccttttg tttagtgaac ttttatcacc  
85680

agcatcctca gcaatgacat ttgcagagaa gccagagctg aggcaccttg gtattcttgg  
85740

gatgtgactt tcctgaatgt ttaagggaag atgcccgaag gtacagagag cttggtttct  
85800

agtaaacaat aactgtcttg cttttacccc ccttcatttg ctgacacata caccagctga  
85860

agaagcaggc attggagaca cccccagcct ggaagacgaa gctgctggtc acgtgaccca  
85920

aggtcagtga actggaattg cctgccatga cttggggggtt ggggggaggg acatgggggtg  
85980

ggctctgccc tgaaaagatc atttggacct gagctctaata tcacaagtcc aggagatttt  
86040

agggagttgg ttcttatcaa aggttggcta ctcagatata gaaagagccc tagtggtttt  
86100

tttctaatac catttctggg taattcctaa ggcatttagt gttctgaaag atgctagcct  
86160

tgtccagcct gggagttgag aatgaatgtc taacagaaac tctaggccgg gcgtgggtggc  
86220

tcacgcctct aatcccagca ctatgggaga cccaggtggg cagatcacct gaggtcagga  
86280

gtttgagacc agcctggcca acatgtgaaa tcctgtctca ctacaaataa aaaaattagc  
86340

cgggtgtggt ggtaggtgcc tataatccca gctactcagg aggctgaggc aggacaatcg  
86400

ctcgaacca ggaggtggac gttgcagtga gccgagatcg catcattgca ctccagcctg  
86460

ggcaacaaaa gcaaaactcc gtctcaaaaa aaaaaaagaa actcaaatat gtgtgacagg  
86520

cgattctcac tgcaggctgc cctgtggctg atccaggagc aaggccttaa ccatgtcatc  
86580

cccaagcgat tgcttgtaaa ctttcttctg tgcagccttc aacccttatt atgattttct  
86640

tctcaggaac caaactgctg tattcaagaa aggcagcttt gtgtaatcat ttatcataaa  
86700

tatcttaaga aaaatcctag agattcctaa ttttaggaaa tgggagacct atggtactga  
86760

tataatgtgg gctgggcttg ttttctgtca ttgctagat aaatgaactt gagagcctac  
86820

tgtaaaatgt ggaagcttct agattgcaga agggctggaa agacactgtt cttttctccc  
86880

gagtgatggg atctgtccag tatttagagc tgcctctgag gccatctgat tctaggagac  
86940

tctgcctcgt tgaggatatt ttgaggccta actacacatt cctgccccca gagaggtcac  
87000

agcctatagc aggctgatgt ttctcatgtc acatggcaca gaaaggcaca ttttcgttct  
87060

caggctaaca aagagcttca aaaactatta gaagggacag tggctataag agaagaacct  
87120

cagtcaatgt gtgaaattaa ctaggaacct ggctcctgtt tcttttaggt catgtttttc  
87180

agcttaggta aaactagagg ctttgataaa gcatgacctc tagaaatcat tgcttttcat  
87240

aaatggaagt gggtttgagt tttttctact gattgttagt gcaggtgatg tctacatgcc  
87300

cccagaacat attccatgca acaaaaaaag cccaggtcac cgtctttgct gggaaactga  
87360

cttttgtgct cactgaattt taagctttct gacagcagcc tggaatcatg gagggataaa  
87420

gtacctatta gtaagatgga aaaagggtgtt tcagggttga gctgcagtct gttgagagta  
87480

agctatggga aggcctgtat acgaggggtg gacttttctt ctgtaagtgt ccagagacca  
87540

ggcctcctga agagggcatg ggggcttaac ttacctggac tactgtgttt acaatactca  
87600

tttatcttga actcctccta acccctgaga attgctacat ttagtatttg ctgagtactt  
87660

cctagcatcc tagggaatca atagaacatt ctcccaacca ggctgggtgc ggtgggtcat  
87720

gtctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtaggcaga tcccttgagg ccaggagtgc  
87780

aagactagcc tggtgacat ggtgaaaccc cgtctttact aaaaatacaa aagttagcca  
87840

ggcatggtgg tacacacctg taatcccagc tacatgggag gagtaggagg caggagaatt  
87900

gcttgaacct gggaggtgga ggttgctgtg agccgagatc atgccactgc actccagcct  
87960

gggcgacaga gtgagtgaga ctctgtttaa aaaaaaaaaa aaaaaagaac attctcctaa  
88020

cctggcttct tccctcaggg gtgtaattaa tcatgtcagt ttcctcattg atacacacac  
88080

acacacacta caatcctgta tccattactt ttcaaggtag atttactatt tacgtttggg  
88140

gtccttgtct cttttttaat agtgtttctt aaagtcttgt attatatcag agtacagtaa  
88200

catcccagtc aagagcactc tagtaagctc taggaggaaa gcgacttccg gaaggcagtg  
88260

gagacctgtc ctgttggggc agcatagggg cagcccctgc ctctggtcag ttctggcgct  
88320

caggctcagg gttgcctctg ggctgttctt cccagagact gacaaagggc tcccataagg  
88380

cacctgcaga gcctgtgaga agctgaagtc aatgttttcc tgacaccagt tgatctgtgc  
88440

aggatccatt gatttaacca cctgctgtgt ggcatgcact gtggtcgatg ccaggaacag  
88500

gaattggagg ggcccatgag catggccagt atcacaggct ggaggtgctg ctgcgctctg  
88560

accgggcctc ttggggatga gcccatgtca accaccttgc ctccgatggg gtcggggcca  
88620

caggttacct ttgtgtgtcc atgaccacac cttcctcccc gacctcatcc aaatctcttt  
88680

cttttccaag cccctgaatc cttcagggct gcaggttttg tttaaagcag agctggtgag  
88740

ttgcataggt tgttgcggtg ggactagatg ggggtgttcaa agagttggga gttaaaaaac  
88800

ataaagggtta tttattagga gaaccaagga gtgtaattct cctgttctta atatgcggcc  
88860

aggttaatga atgtcacgtg aatgaaccag aaaaaaatga agtgtgccct tgatcagctg  
88920

ggttggtgtg cagcaagctg tgtgaccagg ggacagcagt ggtcctgagg gccgtcactg  
88980

tctgccgtgc agagcccttc ctcccacggg ggcctacctc acctgtgcca agggcttgtc  
89040

tgtggtcagt gacctggata gatctgaatg gggcttcttt ttcgaggagt cttatggcag  
89100

gtctctcagt aaagactcca ttcttgatga tcacacattt tggattttcc aaatctgtca  
89160

gagaatgggc ttgaggcggg gtttgtgggc actagtttca ctggtttcat ttaccaaaaa  
89220

ggggagcaga agtcaagtat ggtggctcat ccctgtaatc ccagaggcaa gagaattgct  
89280

tgagcccagg agttcgagac cagcctgagc aacataagga gaccccgctc ccacaaaaat  
89340

gaaaaataac attttagtca gacgtgggtg catgcatctg tgggtcccagc tgcttgggag  
89400

ggtgagatgg gagggttggt tgagccctgg agttaagtt gcaatgagct gtgattgcac  
89460

cactgcactc tagcctgggt gacagaacga gaccctgtct caaaaaaaaa aaaaaagaaa  
89520

gaaaaaaaaagg aaaaaaaaaa ctcatgcctg taatcccagc actttgggga ccgggggtggg  
89580

cagatcacga ggtcaggaga tcaagactat cctagccaac atggtgaaac cccgtttcta  
89640

ctaaaaatac aaaaattagc caggtgtggt ggcacgtgcc tgtaatccca gttactcggg  
89700

aggctgaggc aggagaatcg cttgaaccag ggagtcagag gttgcagtga gctgagatcg  
89760

tgccactgta ctccagcctg ggcgacagag tgagactctg tctcaaacca aaaaaaaggg  
89820

gtggggggcg ggggcaggag aacagtgaga ggtagggaga ggaaagggga ttctcgctac  
89880

acccaaacca gataccatct agaggctaga atctttggga ggctcaaatt ccctagaaaag  
89940

caggagaagc ttctgtagcc ctcccgtttt ccagtagat taagcccagg gcggctccag  
90000

atgtgtgaca tgctctgtgc ccaaccagag cccatcatag gcagaggaat aacaccaca  
90060

ccagaagggc cctcggaggt caccacgtcc aagaaccctc tttacagatg aggaaactga  
90120

ggcccagaga ggggagagcc acctagcgag ctggtggcgg ctagaccagg agagctgtca  
90180

ttccaagcaa gcaaaggcaa cgagacgagc ccagagctgt gctcccatct ctttgtagg  
90240

gggcctggga tgccctctca gtgtcatttt gtccaggatg atgctccctc tcttaagcga  
90300

ttaatgcgcc cttgctaacc ttttgctatc gctgcctctt caaaccagag gagttgagag  
90360

ttccggggccg gcagaggaag gcgcctgaaa ggcccctggc caatgagatt agcgcccacg  
90420

tccagcctgg accctgcgga gaggcctctg gggctctctg gccgtgcctc ggggagaaaag  
90480

agccagaagc tcccgtcccg ctgaccgca gccttcctca gcaccgtccc gtttgcccag  
90540

cgcttcctcc aacaggaggc cctcaggagc cctccctgga gtggggacaa aaaggcgggg  
90600

actgggccga gaagggtccg gcctttccga agcccgccac cactgcgtat ctccacacag  
90660

agcctgaaag tggtaagggt gtccaggaag gcttcctccg agagccaggc cccccaggtc  
90720

tgagccacca gctcatgtcc ggcatgcctg gggctcccct cctgcctgag ggccccagag  
90780

aggccacacg ccaaccttcg gggacaggac ctgaggacac agagggcggc cgccacgccc  
90840

ctgagctgct caagcaccag cttctaggag acctgcacca ggaggggccc cgcgtgaagg  
90900

gggcaggggg caaagagagg ccggggagca aggaggaggt ggatgaagac cgcgacgtcg  
90960

atgagtcctc cccccaagac tcccctccct ccaaggcctc cccagcccaa gatgggcggc  
91020

ctccccagac agccgccaga gaagccacca gcatcccagg cttcccagcg gagggtgcca  
91080

tccccctccc tgtggatttc ctctccaaag tttccacaga gatcccagcc tcagagcccg  
91140

acgggcccag tgtagggcgg gccaaagggc aggatgcccc cctggagttc acgtttcacg  
91200

tggaaatcac acccaacgtg cagaaggagc aggcgcactc ggaggagcat ttgggaaggg  
91260

ctgcatttcc agggggcccct ggagaggggc cagaggcccc gggcccctct ttgggagagg  
91320

acacaaaaga ggctgacctt ccagagccct ctgaaaagca gcctgctgct gctccgcggg  
91380

ggaagcccgt cagccgggtc cctcaactca aaggctctgtg tcttgagctt cttcgtcct  
91440

tccctgggga cctcccaggc ctcccaggct gcgggcaactg ccactgagct tccaggcctc  
91500

ccgactcctg ctgcttctga cgttcctagg acgccactaa atcgacacct ggggtgcagct  
91560

gctccactcc ctcggcctcc tcccgtgctc aggctgtggc cgcacgcgcc cctcacgctt  
91620

gcccgcact ctgcatgtca ccagcaccac cgctccgtgc tccccacctt gtttgactct  
91680

ctggccactt gatttgtcca caacggccca tcagcccaca ggaggtttgg tgggtgcctt  
91740

ccaccgacag gatgacgggt gccctcatgg tgtctagaac tctccaacct tcccatgtag  
91800

gcataagcag cccactttg cagatgagga aacggaggct cagagaagta cagtaacttg  
91860

ccgaaggcca atgagtagta agtgacagag ccaggtttgg gatccaggta ggttgtctct  
91920

gaaagacacg cctgtcctgc atcccacaac gcctcccagg aggtgctgga gtgtggacgc  
91980

ctaacacaga gatgtgcagg gcacacacag caggtgacac acacagcatc cagagggtggc  
92040

ccagagctca tgctgtgcct ttggcccagt gccctgcccc caccactct gccttgtggc  
92100

aggaagacaa ggagcagaca caagatctcc ctggtccaca tgccaccacc tccctctgca  
92160

gaggacaagg ggatcctcat gctggcattg gagggggttg agcaggggccc accttgagcc  
92220

ctcaggagca cgaccacagc agccctgcag ggagggattg gtgggaggag agtcccaagt  
92280

atcagggaga ggagagttgg tgtcccacag gagacctcag agccacaagg cgagcttggt  
92340

cataaatttg ggacccttag catttcacag ttatttgcag agcccagaaa tggatgttac  
92400

tgaagctcac agttgcaagc atctgttaaa tttttattag attttacttt tagggaaaac  
92460

tttgaaatgc tataaagaag cctgtgttta aaagttaaga cagaggctgg gggcgatggc  
92520

tcacgcctgt aatctcagca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcattt gaggttagga  
92580

gttcgagacc agcctggcca acatggtgag accctgtctc tactaaaatt acaaaaaatt  
92640

agctgggctg ggtggcgggc acctgtagtc ccagctactg gggaggctga agcaggataa  
92700

gtgcttgaac ccaggaggcg gaggttacag tgagccaaga tcacaccact gtaccctaag  
92760

cctgggcgac agagtgcagc tctgtctcaa aaaataaaat aaaataaagt taagagagaa  
92820

aaaaatatat cctatatcct ttgttaaatt ccaaaacagt aggggacaaa taactgactt  
92880

gacaggttac tacaatatat cctgaaatga tgttttcttg aatactggcc tactagaggt  
92940

tcataggtgt gtttgatta aaaaagagtt ccatggccca gtgactgggg gaaaaaata  
93000

aaagactaaa gtaagttaaa caggcttttc tgctgcagga cttgtcagag cctttaatgt  
93060

actaatggcc attgtgaccc tctgagaagg tcacagagtg ggtttcccaa acttacttga  
93120

ttctacctgc taacatttcc tggaggaagt ttgggaaatg ccgatttagc agattctttt  
93180

gttgtgccgt ggatgggtgt ggttgatgtg ggcaaaacaa agaacacgtg agtcagatcc  
93240

gcctggggct cttactaaag tgcaggttcc cagggtccac tttaggctta cagaccagtc  
93300

tgtggggtaa gcctgggagt ctttttagcag gtgattctgc cacatagtat agttggaaaa  
93360

cctctgggca tactcattgc tggtcctctt agaaatccag gtgacaatag ccaatgagaa  
93420

gctccaagag acccagttgt ccatggggta gagggaaatgt gatattgaaa ccaaagaaga  
93480

aaatctatga tcagttttca gcagtgactg tcaagagaag gagaaggggtg agttagcgct  
93540

gatgctggct gacaggtcag cgggttggtt tcaccaagga gtgtgatgaa ggctgatgtt  
93600

gtctgtggga atgtatgatg gtaactggtt tgtagctaata ttggggaagc agtgagaatt  
93660

cgtgcccttt gaagaccagt aagtggcaag aaaccaccca ggctggctc agggctgggc  
93720

tgggcttggc tcgtctcaga gcagctgggg ctggtggcca aagccaccat tagtgagggg  
93780

caggccctgg ggttacaacc agcaactagg ggacaaagac aaccctgcca gcctctccta  
93840

ttctggaggc gtgtgaccag aaatggagat gggttggtca gcataagatg gccaggaagg  
93900

tggaaatcag gactgctggc aatctagcca catgggcagg ggagccgggt ggttccaggc  
93960

agttttccaag gccaaagagg tgagcaggca cctcacagg aatcagggcc aagcctggct  
94020

gcagtgtgga gacaatgcac ccacccccat ccttgatct tgcaggaggc tgggtcctca  
94080

ctgagctacc aacatccatg gccctgaggc ttttaaaaca cccatccatg gagtggggct  
94140

ggtcccagtg gggtagaggc gaccctggca gaaacagggc aggagcctgt gggtaggga  
94200

gactgcacct tccttagata gcctccatgc catcatgtcc ccgtgacagt ttctgctgcg  
94260

tcccctctgc atggtccac cctcggccag cctgctgcc cctcttgcca ggttgcgcta  
94320

atcagtgacc ccagtgtgct gtgttgatac taacaatgcg aggcctagca gattcaagg  
94380

aaaagagaac caactgggtt tccaccagac ccaactaaac aaacatggac ctatcccaga  
94440

gaaatccagc ttcaccacag ctggctttct gtgaacagtg aaaatggagt gtgacaagca  
94500

ttcttatttt atattttatc agctcgcatg gtcagtaaaa gcaaagacgg gactggaagc  
94560

gatgacaaaa aagccaaggt aagctgacga tgccacggag ctctgcagct ggtcaagttt  
94620

acagagaagc tgtgctttat gtctgattca ttctcatata taatgtgggg agtatttgct  
94680

actaaagtac agctgtcatt taaagtgtt tgtattttgg ggcaggcttt taaaaagtc  
94740

agcatttatt agttttgata cttaccccag ggaagagcag ttggcagggt catgaagtca  
94800

tgctccta at tccagctttc ttagtgtact ttcagtgaga ccctgacagt aaatgaagg  
94860

gtgtttgaaa accaaaccca ggacagtaaa tgaagggtg tttgaaaacc agccctagga  
94920

cagtaaatga agccatcttc tcaactgcata aactgcaccc agatctttgc ccatccttct  
94980

cagtatttca cttacccat tgtttactgt ctcaatgact ggggaaatgt ctggggaaat  
95040

gctcccgtaa ttgcacagtg gcgtttttcc tggaaaatcc caccatggct ctagataaga  
95100

cctatTTTTTc ttaaaggTat ctaaaatttc cagcataaat tctgtctgaa acacctgaat  
95160

tttaatcagt actggagccc ggagggcatc tccagttgcc acatagctct gagcattcag  
95220

tggTgtgttg agggctgctc ccggaagtgc ctgcagagtc agggctcccc agcctcatct  
95280

agtGaggcag tggaaaggcc tgtggggatt tggagagctg gcctgggtct ctgaagtgat  
95340

agtGacagct gcttgtcaat cacggtgcac atttagtgcc gggggcaggg ggcagggaat  
95400

accagcctca tgcAtgcatg cattcatttg ttcttctctt cattcattca ttcagtacac  
95460

atgggtacaa catccctgcc ctggagttgc ccagagtcta gggaggggaa agatctatta  
95520

ccctgggcct cggccagctg gggagtgctg ctgggtggaga ggggccgtgt gcagcgaggg  
95580

aaggaggagt cgtcaatacc cccaccccag ctttgcTttc ttgtcatcag cccagggcc  
95640

ccagcctgtg tccctcctct cccattgcta cttcatctcc tgggtcctcc ttaccaagcc  
95700

tgaccacaca gagggccttg gccgcttcca tggggaattg gaaagcaata agatagcatc  
95760

ccctagaagc ccagtgaagt ctgggacagg acccttctct gagctctgac ttgtctttgg  
95820

aaacacttcg aggcttagcc tccccacttt gtttccaag agtgtgacct gttccctcc  
95880

aaacaccccc ttctcctcca gggccatgcc caccgtcaa aatccccac gggcaggacg  
95940

aactgtgggt gtcagtcacc atctatcctg catcctgggt ccagggcccc cccagcccc  
96000

gcctccatag ggacaggcgt gcagacaccc gtccctggct gcttctctt gtggaatggg  
96060

ttcaaaagta agcagtgttg tttacactga caaactgaaa aaaaaagaaa aagagataac  
96120

attggaggct tggcacagtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggctaagggtg  
96180

ggaggatgtc cccagcccaa gagttctaga ccagcctggg caacatagca agaccccatc  
96240

tcaaaaaaaaa aatttaattg gccaggcaga ggtgggagga tcacttgaac ccaaagggtg  
96300

gaggctgcag tgagccgtga tggcaccact gcactccagc cagggaaca gagggagacc  
96360

ctgtctctaa aacaaacaaa caaacaaaca aacaaaagag ttaacattgg ccagattagg  
96420

attcaccaga tagtgtaaat attagtttga tttgagactt taatcagaaa gcacatgtgt  
96480

ggtgggggtg ggtgtaacct aagtcaggta gaatctttcc aacttggggg gggcacactc  
96540

ctgattgtag ccatatgagt ctgtcagtgt ggtggaagag accatgggtt aatgggcagg  
96600

taaaaaagca ccttgccctgg aattgagtag aaagtaaggc ccttcagacc ccgtgacaca  
96660

cttggggaca ttttcttgag taacatccta agattcatgt accttgatga tctccatcaa  
96720

cttactcatg tgaagcacct ttaaaccagt cgtctccaaa ttcaggggca cagtaacatc  
96780

caacaggctg gagaaagaac gtactagaac ttccattcct ttttcatgtc ctcttctaaa  
96840

agctttgtca gggccaggcg cggtggctca cgctgtaat ccagcactt tgggaggccg  
96900

agacgggtg atcacgaggt caggagatcg agaccatcct ggctaacaca gtgaaacccc  
96960

atctctacta aaaatacaaa aaaacgagcc gggcgtggtg gtgggcgcct gtagtcccag  
97020

ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc gtgaaccag gaggcagagc ttgcagttag  
97080

ccgagattgc accactgcag tccagcctgg gcgacagagc gagactccgt ctcaaaaaag  
97140

aaaaagaaaa agaaaaagaa ctgtgattgg ggaggacggt cactttcctg ttcttactga  
97200

tcagaaggga tattaagggt acctgattca aacagcctgg agatcactgc tttcaaccat  
97260

tacctgcctt atttatTTTT agttactgtc cttttttcag tttgtttccc tcttccatgt  
97320

gctgactttt attttgattt tatttatgtt tatgtttaag acatccacac gttcctctgc  
97380

taaaaccttg aaaaataggc ctgaccttag ccccaaacac cccactcctg gtagctcaga  
97440

ccctctgatc caaccctcca gccctgctgt gtgccagag ccaccttcct ctctaaaca  
97500

cgtctcttct gtcacttccc gaactggcag ttctggagca aaggagatga aactcaagg  
97560

aaggaaacca cctttgaaaa gaaccaggct gctctgctgt ggtttgcaaa tgtgggggtt  
97620

gtttatTTTgt ttttagcct caaagacctt tcttcaaag agttctggca tagaagcacc  
97680

gtgtaaaata gttagaattc tgggcaaagg ggaaaagaga gctgggggcc atccctctca  
97740

gcacccca ca ggctctcata gcagcagctc ctaagacacc tgggtgggacc ttggtttcga  
97800

aatcgctact ctaaggctgg gcacgggtggc tcacacctgt aatcccagct ctttaggagg  
97860

ccgaggaggg tggatcacct gagatcagga gttcgagacc agcctggcta acatggcaaa  
97920

accctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcgtg gtgttatgcg tgggtggtaat  
97980

cgcagctact cgggaggctg aggcacaagg attgcttgaa cccagaggc agaggttgta  
98040

gtagctcca gcttgggcga cagagcaaga ccctgtcgca aaaattgttt aaaaaacaaa  
98100

cccaaaattg ctactctcat tgggttcctt tgccattcc tgattttggc aagagaaatg  
98160

cttccagatt gccctgatct gggtaggaca gcatcacgcc atagcaaac tgccccgtga  
98220

gtcactgcc ccctcaacta gcttgtggc cttgggtaat gtcagtttct tttttgagtt  
98280

tgtgttatgt ctaagggtca tctgctgggt aacggaaccc agggactgcc ctagtccta  
98340

gactgtgcca tgcccgactc tgccagcttt gtcagtgatg ctggtgctcg cctcctcggg  
98400

tgctgcctg gtctgagcac acccaaggag ttcttgaggc cttagggttg tttgcgagag  
98460

aatgaaagaa cacgacctag ctctctttag catccttggt cagggtcaac actgccccca  
98520

ggggcctctg gtggagccaa ccaccatcag ccaaataaat ccataattag agtcagaaaa  
98580

tggtgtctg catatgtgta gtgcactaat gtcccgcca tgattgacat ggagtggaga  
98640

gtgacctgat cattgctgtg agctctgctg gccttggcac aactcatgct gataactaat  
98700

gcacacagtt cctctgggag gaaatgtcct cagggaactt ggagtttggg tggggatgtg  
98760

ggtttgtgtg ccagcaagc ccttgtggtt gtagcagaca ctagtggcat ctaggaggca  
98820

aagggtcacc ccagtcttag ccacgttttg agtcaagggt gcggagtggg gctggtgttg  
98880

actcttggtg gcagtaactt ttcccaatgg tgaaaaaccc ctctatcatg tttcatttac  
98940

agggggctga tggtaaaacg aagatcgcca caccgcggg agcagcccct ccaggccaga  
99000

agggccaggc caacgccacc aggattccag caaaaacccc gcccgctcca aagacaccac  
99060

ccagctctgg taagaagaac gttctcttga atcttagagg aagctgaagc tctcagaggt  
99120

acagccttca ttttaggagg ccttaggcc ctgagaatga ataaccctg gcagctggtc  
99180

agcagcttgc agtttactaa gcactggagt cttcattgcc ttctcagtcc ttttgatttc  
99240

tgaggcaaat gttgaatccc tacctttttt ttttttttc ttttgagaca gagtttcgct  
 99300

tttgttatcc aggccggagt gcagtgggtg gatctcagct cactgcatcc tccacctccc  
 99360

aggttcaagc gattctccta cctcagcctc cctagtagct gggattacag gcacctgcca  
 99420

ctatgcccgg ctaatttttt gtatttttag tagagacagg gtttcaccat gttggccagg  
 99480

ctggtctcga acgcctgacc tcaggtgatc cacctgcctc ggccctcccaa agtgctggga  
 99540

ttacaggcat gagccaccac tcccagcctg aatcctcact ttttatcaat gaagaaattg  
 99600

aggctgattc tgcagcatga taaaaaaaaa tacagaaaaa ggaaaaaaaaa gaaagaaatc  
 99660

gagcctctga gagtttgctt gactgagtct aaccagctca ttttaaaccg gaggaaaatg  
 99720

cagtcacatg actactaagt ggcagctctc ggagcctctc tggccccaag tccagggttc  
 99780

catagaggca gcccagcat ggcattgttt cagtcccaaa atgagactct ggagacaaat  
 99840

gtctctggag acagagcagc agcctggata agtcacaaatg ggtgacgtca ctcagggttc  
 99900

aacccttggg cagcttaact tgctagggac gttaggagtc tgctgcaaaa cctgagggtc  
 99960

ttagctgagc agtcacaggc tgggcccgtt gccctgggct cctgtgagta aaaccagtc  
 100020

aattttgagt acccagtaag gcatccattg agttattttg cagccaggag tgctattaag  
 100080

aacagtcgcg gctgggcgtg gtggctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag  
 100140

gtgggcggat cacctgaggt caggagtctg agaccagctt ggccaacatg gcaaaacccc  
 100200

gtctctaata aaaatacaaa ataattagct gggcgtgggtg gcgggagcct gtaatcccag  
 100260

cttctcagga gggtagaggaa ggagaatcac ttgaaccag gaggcagagg ttgcagtga  
100320

ctgagatcgc accattgcac tccagcctgg atgacaaaag tgagattcct tctcaaaaaa  
100380

aaaaaaaaaa aaacagtcgt cctctttggg gattagggac agcctgcctg cctgcccag  
100440

cacttctctc ttccattgcc ccagtgaagt attccaggcc cctgggttta gactctgcac  
100500

catgtagggg tgtctgacct gcacttgctc cttggtggca cgggcagcct atggcacttg  
100560

ctgcgggctg tgaccaaagc ctggcctgga tcttgatct tggtagactct gcttctccct  
100620

ggcctgaggg agctgccag agcctgccca ccacctgctg cgtgtctttg cggtaggcatt  
100680

tctcgcacac atgccgtgcg gtggcacccc caaggatggc cattcactaa ggcccattgt  
100740

ttttgtcttt tcgcttcgtg ttttctggcc tgggtgtttt ctcataatac tgtgatccag  
100800

ggataattcc cagaattttg acaggatttt aagtagcgtt tggatcctgc tgtttttttt  
100860

tcacttaaca tcgggccagt tgactcacac tctgtttttt gttgttgtt ttttgagacg  
100920

gagtctcact gtgtcaccca ggctgaagtg cagtggcaca atcttggcat actgcaacct  
100980

ctgcttccca aattcaagca gttttcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg  
101040

cacaggccac cagccctgc taatttttgt atttttagta aagacagggc ttcaccattt  
101100

tggccagcct agtctcgaac tcctgacctc aagtgatccg cccacctcg cctcccaaag  
101160

tgctgggatt acaggggact cacactttgt aacaacctga aacaacgtga tgcatttccc  
101220

tttgggtctt acctgctctt cgggtggctgc ctgcaggtgg agagaccctc ccccttgggc  
101280

ccctcgacct tgtttcagaa tggggcccct gctgggccag ctgtgggtgc ctgccacgtg  
101340

aaggactcat taaggccctg tttaagcctg atgataataa ggctttcgtg gatttttctc  
101400

tttaagcgac taagcaagtc cagagaagac caccctctgc agggcccaga tctgagagag  
101460

gtactcggga gcctacttcg ctgggagcag cctccctttg cgtgtgtggc cattcactgg  
101520

cttgtgtttc tagagccggg aggacccttt tctgcaatgc agggttcaca cagggttcgc  
101580

agcctgaaga tggagcagtc cgaattctct tccctgtgca gtttgcgag ctgtgtttgt  
101640

ctgatgggct ttctaactct gtgtgctctc cttgacttca gggacaatgg cattacaggc  
101700

atgagccacc atgcctggct gtctccctat gtttcagatg aagacatagg ctttaaggagg  
101760

tcaggtgact tgcccacgac cactctgtaa ataagaggca tgaaaagtat ttggagccac  
101820

caccaccaag cccactggtc accctgggtc tctgaagtca gggaggcagg aggatgggag  
101880

gtctgaggag gcagagaggc tgagcctgga ggccctggag gccgaggccc catctgttgt  
101940

ttccttatgt ggaaaataag aggcttcatt tgtcctattg ccacagagcg tactacttca  
102000

ggaacatcca agacatggaa atccgcaggg cacggtggct cacgtctata atcccggcac  
102060

tttgggaggt tgaggtggga gaatcgcttg aggcagaaag ttcaagacca gcctgagcaa  
102120

catagtcaga ccccgctctc ataaaaaaca ttatttttaa aaaagacatg gaagtcaa  
102180

tctaaaaact ggtgctggct gggtgcggtg gtcctgcct ataatcccag cactttggga  
102240

ggccgaggcg ggtggatcac ctgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggta  
102300

aaacctctac taaagaaatc tttactgaaa atacaaaaat ccagtcctcta ctaaaataag  
102360

tctctactaa aaatacaaaa attagccagg cgtggtgctg cacacctgta atatcagcta  
102420

ctcgggaggc tgaggcagga gactcgcttg atcccatgca gcggagggtg cagtgagccg  
102480

agatcacgcc attgcactcc agcctgggca tcagaataag actccgtctc aaaaaaaaaa  
102540

ccacaaaaaa acaaaacaac aacaaaagaa aactagtgtt tattcgtcac tggccaagct  
102600

gcccattggc tacatgggtg cttcaaagag ctgcccttct ccagggtctg ccagcaggta  
102660

tgtgttacag caaatgcctg gggcagcggc aggggcattg ctgcgggaag cttctggact  
102720

tgcaggaaaag ctaagttctc agactgcagg ggagctaagc acacctcggc acagggtgag  
102780

gcctgcggtt ctgagacttc agtctttgtg gagcttgaga aaaatgaggc tttgcaggtc  
102840

ccaccctag agattctgct ctatccactc ttgaagggga tcgagaaatt tgcattttgc  
102900

aactcccact ttcctccttg aaagctccgg agattctgac gcagggttcc gtgggccaca  
102960

ctttggaaaa tacagacca tgagatagaa taccagactg ttgaagtgtg acgggggcct  
103020

gggaagtgca gtaacagaag caagtttgag ggtaaaggac acccagagga gggagggaca  
103080

gcattctcat ggagaggaga agagaccccc cagcagcttc cagggtgttg gaagggtgcg  
103140

ctagtaactg ctatgcatgg cagggtggga actgtacgtc agggcacagc agcatgaagc  
103200

ggtatggctc gtgtggacag ctagggacag gcaggcgtgg agcaggcatc ctgttctgaa  
103260

ggccaaatcc cacagaggag ccagggtgct ggcaggagcc ctgaactagc cgaacagctg  
103320

aacagctgaa cattcacctt gtggggaaag ggtcagaagc gtccaggctt gagggcacag  
103380

ctgggtctcg tcaactgcat acccttattt aggataaagg cctgaagaa ttgtattaga  
103440

ggttggcaaa gcatactctac cacctcctgg agccacgctg gccgcagggga ttataattat  
103500

ttccattttc aaattaaggc ctctgagctc agagagggga agttacttgt ctgaggccac  
103560

acagcttggt ggagcccatc tcttgacca aagactgtgg agccgagttg gccacctctc  
103620

tgggagcggg tattggatgg tggttgatgg ttttccattg ctttcctggg aaaggggtgt  
103680

ctctgtccct aagcaaaaag gcagggagga agagatgctt ccccagggca gccgtctgct  
103740

gtagctgcgc ttccaacctg gcttccacct gctaaccga gtggtgagcc tgggaatgga  
103800

cccacgggac aggcagcccc cagggccttt tctgacccca cccactcgag tcctggcttc  
103860

actcccttcc ttccttccca ggtgaacctc caaaatcagg ggatcgagc ggctacagca  
103920

gccccggctc cccaggcact cccggcagcc gctcccgac cccgtccctt ccaacccca  
103980

ccaccggga gcccaagaag gtggcagtg tccgtactcc accaagtcg ccgtcttccg  
104040

ccaagagccg cctgcagaca gccccgtgc ccatgccaga cctgaagaat gtcaagtcca  
104100

agatcggtc cactgagaac ctgaagcacc agccgggagg cgggaagggt agagtggctg  
104160

gctgcgctg gaggtgtggg gggctgcgc tggaggggta gggctgtgcc tgggaagggt  
104220

gggctgcgc tggaggtgc cggttgagc tggagtcgtg ggactgtgca tggaggtgtg  
104280

gggctccccg cacctgagca cccccgata acacccagc cccctctgga ccctcttcaa  
104340

ggaagttcag ttctttattg ggctctccac tacactgtga gtgccctcct caggcgagag  
104400

aacgttctgg ctcttctctt gccccttcag cccctgttaa tcggacagag atggcagggc  
104460

tgtgtctcca cggccggagg ctctcatagt cagggcaccc acagcggttc cccacctgcc  
104520

ttctgggcag aatacactgc caccatagg tcagcatctc cactcgtggg ccatctgctt  
104580

aggttgggtt cctctggatt ctggggagat tgggggttct gttttgatca gctgattctt  
104640

ctgggagcaa gtgggtgctc gcgagctctc cagcttccta aaggtggaga agcacagact  
104700

tcgggggcct ggctggatc cttttcccca ttctgtccc tgtgcccctc gtctgggtgc  
104760

gttagggctg acatacaaag caccacagtg aaagaacagc agtatgcctc ctactagcc  
104820

agggtgtgggc ggggtgggttt cttccaaggc ctctctgtgg ccgtgggtag ccacctctgt  
104880

cctgcaccgc tgcagtcttc cctctgtgtg tgctcctggt agctctgcgc atgctcatct  
104940

tcttataaga acaccatggc agctgggcgt agtggctcac gcctataatc ccagcacttt  
105000

gggaggctga ggcaggcaga tcacgaggtc aggagtcca gaccaacctg accaacaggg  
105060

tgaacacctg tctctactaa aaatacaaaa atacctgggc gtggtggtgg tgcgcgccta  
105120

taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaatcgct tgaaccagg aggcagaggt  
105180

tgcagtgagc cgagatagtg cactgcact ccagtttgag caacagagcg agactctgtc  
105240

tcaaaacaaa ataaaacaaa ccaaaaaaac ccaccatggc ttagggccca gcctgatgac  
105300

ctcatttttc acttagtcac ctctctaaag gccctgtctc caaatagagt cacattctaa  
105360

ggtacggggg tggtggggag ggggggttagg gcttcaacat gtgaatttgc ggggaccaca  
105420

attcagccca ggaccccgct cccgccaccc agcactgggg agctggggaa ggggtgaagag  
105480

gaggctgggg gtgagaagga ccacagctca ctctgaggct gcagatgtgc tgggccttct  
105540

gggcactggg cctcggggag ctagggggct ttctggaacc ctgggcctgc gtgtcagctt  
105600

gcctcccca cgcaggcgct ctccacacca ttgaagttct tatcacttgg gtctgagcct  
105660

ggggcatttg gacggagggt ggccaccagt gcacatgggc accttgctc aaaccctgcc  
105720

acctccccc acccaggatc cccctgccc ccgaacaagc ttgtgagtgc agtgtcacat  
105780

cccatcgga tggaaatgga cggtcgggtt aaaagggacg catgtgtaga cctgcctct  
105840

gtgcatcagg cctcttttga gagtcctgc gtgccaggcg gtgcacagag gtggagaaga  
105900

ctcggtgtg ccccagagca cctcctctca tcgaggaaag gacagacagt ggctcccctg  
105960

tggtgtgtgg gacaagggca gagtcctctg gaacacagga gggagggaag gaagagaaca  
106020

tctcagaatc tccctcctga tggcaaacga tccgggttaa attaaggtcc ggccttttcc  
106080

tgctcaggca tgtggagctt gtagtggaag aggctctctg gaccctcatc caccacagt  
106140

gcctggttag agaccttggg gaaataactc acaggtgacc cagggcctct gtctgtacc  
106200

gcagctgagg gaaactgtcc tgcgcttcca ctggggacaa tgcgctcct cgtctccaga  
106260

ctttccagtc ctcatcgggt tctcgaaagt cgcctccaga agcccatct tgggaccacc  
106320

gtgactttca ttctccaggg tgctggcct tgggtgtgcc caagaccca gaggggacct  
106380

cactggcctt tctgccttt tctcccattg cccacccatg caccctcatc ctgctccagc  
106440

accagactg ccatccagga tctcctcaag tcacataaca agcagcacc acaagggtgt  
106500

cccttcccc tagcctgaat ctgctgtcc ccgtctggg tccccgcc atgcacctct  
106560

ggggggccct gggttctgcc ataccctgcc ctgtgtccca tgggtgggaa tgccttctc  
106620

tccttatctc ttcccttccc ttaaatacaa gttcagttgc catctcctcc aggaagtctt  
106680

cctggattcc cctctctctt cttaaagccc ctgtaaactc tgaccacact gagcatgtgt  
106740

ctgctgtctc ctagtctggg ccatgagtga ggggtggaggc caagtctcat gcatttttgc  
106800

agccccaca agactgtgca ggtggccggc cctcattgaa tgcgggggta atttaactca  
106860

gcctctgtgt gagtggatga ttcaggttgc cagagacaga accctcagct tagcatggga  
106920

agtagcttcc ctgttgaccc tgagttcatc tgaggttggc ttggaagggtg tgggcaccat  
106980

ttggcccagt tcttacagct ctgaagagag cagcaggaat ggggctgagc agggaagaca  
107040

actttccatt gaaggcccct ttcagggcca gaactgtccc tcccaccctg cagctgccct  
107100

gcctctgccc atgaggggtg agagtcaggc gacctcatgc caagtgtaga aaggggcaga  
107160

cgggagcccc aggttatgac gtcaccatgc tgggtggagg cagcacgtcc aaatctacta  
107220

aagggttaaa ggagaaaggg tgacttgact tttcttgaga tattttgggg gacgaagtgt  
107280

ggaaaagtgg cagaggacac agtcacagcc tcccttaaat gccaggaaag cctagaaaaa  
107340

ttgtctgaaa ctaaactca gccataaca agaccaacac atgaatctcc aggaaaaaag  
107400

aaaaagaaaa atgtcataca ggggtccatgc acaagagcct taaaatgac ccgctgaagg  
107460

gtgtcaggcc tcctcctcct ggactggcct gaaggctcca cgagcttttg ctgagacctt  
107520

tgggtccctg tggcctcatg tagtaccag tatgcagtaa gtgctcaata aatgtttggc  
107580

tacaaaagag gcaaagctgg cggagtctga agaatccctc aaccgtgccg gaacagatgc  
107640

taacaccaaa gggaaaagag caggagccaa gtcacgtttg ggaacctgca gaggctgaaa  
107700

actgccgcag attgctgcaa atcattgggg gaaaaacgga aaacgtctgt tttccccttt  
107760

gtgcttttct ctgttttctt ctttgtgctt ttctctgttt tcaggatttg ctacagtgaa  
107820

catagattgc tttggggccc caaatggaat tattttgaaa ggaaaatgca gataatcagg  
107880

tggccgcact ggagcaccag ctgggtaggg gtagagattg caggcaagga ggaggagctg  
107940

ggtgggggtgc caggcaggaa gagcccgtag gccccgccga tcttgtggga gtcgtgggtg  
108000

gcagtgttcc ctccagactg taaaagggag cacctggcgg gaagagggaa ttcttttaaa  
108060

catcattcca gtgcccagac ctcttgacc tgttgtcatc ttgaggtggg cctcccctgg  
108120

gtgactctag tgtgcagcct ggctgagact cagtggccct gggttcttac tgctgacacc  
108180

taccctcaac ctcaaccact gcggcctcct gtgcaccctg atccagtggc tcattttcca  
108240

ctttcagtcc cagctctatc cctatttgca gtttccaagt gcctggctct cagtcagctc  
108300

agaccagcc aggccagccc ctggttccca catccccttt gccaaagtca tccccgcct  
108360

gtttggcctg cgggagtggg agtgtgtcca gacacagaga caaaggacca gcttttaaaa  
108420

cattttgttg gggccaggtg tgggtggctca cacctaattc caacacctgg ggaggccaag  
108480

gcagaaggat cacttgagtc caggagtcca agaccagcct gggcaacata gggagaccct  
108540

gtctctacaa tttttttttt aattagctgg gcctgttggc actctcctgt agttccagct  
108600

actctagagg ctgaggtggg aggactgctt gagcctggga ggtcagggct gcaatgagcc  
108660

atgttcacac cactgaacgc cagcctgggc gagaccctgt atcaaaaaag taaagtaaaa  
108720

tgaatcctgt acgttatatt aaggtgcccc aaattgtact tagaaggatt tcatagtttt  
108780

aaatactttt gttattttaa aaattaaatg actgcagcat ataaattagg ttcttaatgg  
108840

aggggaaaaa gagtacaaga aaagaaataa gaatctagaa acaaagataa gagcagaaat  
108900

aaaccagaaa acacaacctt gcactcctaa cttaaaaaaa aaaatgaaga aaacacaacc  
108960

agtaaaacaa catataacag cattaagagc tggctcctgg ctgggcgcgg tggcgcgatgc  
109020

ctgtaatccc aacactttgg gaggccgatg ctggaggatc acttgagacc aggagttcaa  
109080

ggttgcatg agctatgatc ataccactac accctagcct gggcaacaca gtgagactga  
109140

gactctatta aaaaaaaaaat gctgggttcct tccttatttc attcctttat tcattcatc  
109200

agacaacatt tatggggcac ttctgagcac caggctctgt gctaagagct tttgccccca  
109260

gggtccaggc caggggacag gggcaggtga gcagagaaac agggccagtc acagcagcag  
109320

gaggaatgta ggatggagag cttggccagg caaggacatg cagggggagc agcctgcaca  
109380

agtcagcaag ccagagaaga caggcagacc cttgtttggg acctgttcag tggcctttga  
109440

aaggacagcc cccacccgga gtgctgggtg caggagctga aggaggatag tggaaactg  
109500

caacgtggag ctcttcagag caaaagcaaa ataaacaact ggaggcagct ggggcagcag  
109560

aggggtgtgtg ttcagcacta aggggtgtga agcttgagcg ctaggagagt tcacactggc  
109620

agaagagagg ttggggcagc tgcaagcctc tggacatcgc ccgacaggac agaggggtgt  
109680

ggacggtggc cctgaagaga ggctcagttc agctggcagt ggccgtggga gtgctgaagc  
109740

aggcaggctg tcggcatctg ctggggacgg ttaagcaggg gtgagggccc agcctcagca  
109800

gcccttcttg gggggtcgct gggaaacata gaggagaact gaagaagcag ggagtcccag  
109860

ggtccatgca gggcgagaga gaagttgctc atgtggggcc caggctgcag gatcaggaga  
109920

actggggacc ctgtgactgc cagcggggag aaggggggtgt gcaggatcat gcccagggaa  
109980

gggcccaggg gcccaagcat gggggggcct ggttggtctt gagaagatgg agctaaagtc  
110040

actttctcgg aggatgtcca ggccaatagt tgggatgtga agacgtgaag cagcacagag  
110100

cctggaagcc caggatggac agaaacctac ctgagcagtg gggctttgaa agccttgggg  
110160

cggggggtgc aatattcaag atggccacaa gatggcaata gaatgctgta actttcttgg  
110220

ttctgggccg cagcctgggt ggctgcttcc ttccctgtgt gtattgattt gtttctcttt  
110280

tttgagacag agtcttgctg ggttgcccag gctggagtgc agtggcgca tcatagctca  
110340

ctgcagcctt gaagtctga gctcaagaga tccttccacc tcagcctcct gagtagttgg  
110400

gaccacaggc ttgcaccaca gtgcccact aatttcttat attttttgta gagatgggg  
110460

ttcactgtgt cgcccaggat ggtcttgaac tcctgggctc aagtgatcct cctgcctcag  
110520

cctcgcaaatt tgctgggatt acagggtgtga gccaccatgc ccgaccttct ctttttaagg  
110580

gcgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgggcgc actctcgtct tcaccttccc ccagccttgc  
110640

tctgtctcta ccagtcacc tctgcccac tctccgatct gtttctctct ctttttacc  
110700

ctctttctc cctcctcata caccactgac cattatagag aactgagtat tctaaaaata  
110760

cattttatattt atttatttttg agacagagtc tcactctgtc acccaggctg gagtgcagtg  
110820

gtgcaatctc ggctcactgc aacctccgcc tcccaggttg aagcaactct cctgcctcag  
110880

cctccctagt agctgggatt acaagcacac accaccatgc ctagcaaatt tttatatattt  
110940

tagtagagga ggagtgtcac catgtttgcc aagctggtct caaactcctg gcctcagggtg  
111000

atctgcctac cttgggtctcc caaagtgtg ggattacagg tgtgagccac cacgcctgcc  
111060

cttaaaaaata cattatatattt aatagcaaag cccagttgt cactttaaaa agcatctatg  
111120

tagaacattt atgtggaata aatacagtga atttgtacgt ggaatcgttt gcctctcctc  
111180

aatcagggcc agggatgcag gtgagcttgg gctgagatgt cagacccac agtaagtggg  
111240

gggcagagcc aggctgggac cctcctctag gacagctctg taactctgag accctccagg  
111300

catcttttcc tgtacctcag tgcttctgaa aaatctgtgt gaatcaaac attttaaagg  
111360

agcttgggtt catcactgtt taaaggacag tgtaaataat tctgaagggtg actctaccct  
111420

gttatttgat ctcttctttg gccagctgac ttaacaggac atagacaggt tttcctgtgt  
111480

cagttcctaa gctgatcacc ttggacttga agaggaggct tgtgtgggca tccagtgcc  
111540

accccggtt aaactcccag cagagtattg cactgggctt gctgagcctg gtgaggcaaa  
111600

gcacagcaca gcgagcacca ggcagtgtg gagacaggcc aagtctgggc cagcctggga  
111660

gccaactgtg aggcacggac ggggctgtgg ggctgtggg ctgcaggctt ggggccaggg  
111720

agggagggtt gggctctttg gaacagcctt gagagaactg aacccaaaca aaaccagatc  
111780

aaggtctagt gagagcttag ggctgctttg ggtgctccag gaaattgatt aaaccaagt  
111840

gacacacacc cccagcccca cctcaccaca gcctctcctt caggggtcaaa ctctgaccac  
111900

agacatttct cccctgacta ggagttccct ggatcaaaat tgggagcttg caacacatcg  
111960

ttctctccct tgatggtttt tgtcagtgtc tatccagagc tgaagtgtaa tatatatgtt  
112020

actgtagctg agaaattaa tttcaggatt ctgatttcat aatgacaacc attcctcttt  
112080

tctctccctt ctgtaaactt aagattctat aaacgggtgtt gacttaatgt gacaattggc  
112140

agtagttcag gtctgctttg taaataccct tgtgtctatt gtaaaatctc acaaaggctt  
112200

gttgccctttt ttgtgggggtt agaacaagaa aaagccacat ggaaaaaaaa tttctttttt  
112260

gtttttttgt ttgcttgttt ttttgagaca gagtttctact ctgtcgccca ggctggagtg  
112320

cagtgggtgcg atctccgccc actgcaagct ccacctcccg ggttcatgct attctcctgt  
112380

ctcagcctcc caagtagctg ggactgcagg tgcccggccac cacacctggc taattttttt  
112440

gtatttttag tagagacggg gtttcaccgt gttagccagg atgggtctcaa tctcctgacc  
112500

tcgtcatctg cctgcctcgg cctcccaaag tgctgagatt acaggcgtga gccaccgtgc  
112560

ccggccagaa aaaaacattt ctaagtatgt ggcagatact gaattattgc ttaatgtcct  
112620

ttgattcatt tgtttaattt ctttaatgga ttagtacaga aaacaaagtt ctcttccttg  
112680

aaaaactggg aagttttctt tgtcagataa ggagagttaa ataaccatg acatttccct  
112740

ttttgcctcg gcttcagga agctcaaagt taaatgtaat gatcactctt gtaattatca  
112800

gtgttgatgc ccttcccttc ttctaagtgt actctttaca ttttctgct ttattattgt  
112860

gtgtgttttc taattctaag ctgttccac tcctttctga aagcaggcaa atcttctaag  
112920

ccttatccac tgaaaagtta tgaataaaaa atgatcgta agcctacagg tgctgaggct  
112980

actccagagg ctgaggccag aggaccactt gagcccagga atttgagacc tgggctgggc  
113040

agcatagcaa gactctatct ccattaaaac tttttttttt tatttaaaaa ataatccgca  
113100

aagaaggagt ttatgtggga ttccttaaaa tcggaggggtg gcatgaattg attcaaagac  
113160

ttgtgcagag ggcgacagtg actccttgag aagcagtgtg agaaagcctg tcccacctcc  
113220

ttccgcagct ccagcctggg ctgaggcact gtcacagtgt ctccttgctg gcaggagaga  
113280

atttcaacat tcaccaaaaa gtagtattgt ttttattagg tttatgaggc tgtagccttg  
113340

aggacagccc aggacaactt tgttgtcaca tagatagcct gtggctacaa actctgagat  
113400

ctagattctt ctgcggctgc ttctgacctg agaaagttgc ggaacctcag cgagcctcac  
113460

atggcctcct tgtccttaac gtggggacgg tgggcaagaa aggtgatgtg gcactagaga  
113520

tttatccatc tctaaaggag gagtggattg tacattgaaa caccagagaa ggaattacaa  
113580

aggaagaatt tgagtatcta aaaatgtagg tcaggcgctc ctgtgttgat tgcagggcta  
113640

ttcacaatag ccaagatttg gaagcaaccc aagtgtccat caacagacaa atggataaag  
113700

aaaatgtggt gcatatacac aatggaatac tattcagcca tgaaaaagaa tgagaatctg  
113760

tcatttgaaa caacatggat ggaactggag gacattatgt taagtgaaat aagccagaca  
113820

gaaggacaga cttcacatgt tctcacacat ttgtgggagc taaaaattaa actcatggag  
113880

atagagagta gaaggatggt taccagaggc tgaggagggg ggagggggagc agggagaaaag  
113940

tagggatggg taatgggtac aaaaacgtag ttagcatgca tagatctagt attggatagc  
114000

acagcagggg gacgacagcc aacagtaatt tatagtacat ttaaaaacaa ctaaaagagt  
114060

gtaactggac tggctaacat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaattagctg  
114120

ggcacggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggcgg gccgatcacg  
114180

aggtcaggag atcgagacca tcctagctaa catggtgaaa ccccgctctt actacaaata  
114240

caaaaaaag aaaaaattag ccgggcatgg tgggtgggcgc ctgtagtccc agctactcgg  
114300

gaggctgagg caggagaatg gcgtgaaccc gggaggcgga gcttgcatg agccgagatc  
114360

gcgccactgc actccagcct gggcgacaag gcaagattct atctcaaaaa aataaaaaata  
114420

aaataaaata aaataataaa ataaaataaa ataaaataaa ataaaataaa taaaataaaa  
114480

tgtataattg gaatgtttat aacacaagaa atgataaatg cttgagggtga tagatacccc  
114540

attcacctg atgtgattat tgcacaatgt atgtctgtat ctaaatatct catgtacccc  
114600

acaagtatat acacctacta tgtaccata taaatttaaa attaaaaaat tataaaacaa  
114660

aaataaataa gtaaattaaa atgtaggctg gacaccgtgg ttcacgcctg taatcccagt  
114720

gctttgtgag gctgagggtga gagaatcact tgagcccagg agtttgagac cggcctgggt  
114780

gacatagcga gaccccatca tcacaaagaa tttttaaaaa ttagctgggc gtggtagcac  
114840

ataccggtag ttccagctac ttgggagacc gaggcaggag gattgcttga gcccaggagt  
114900

ttaaggctgc agtgagctac gatggcgcca ctgcattcca gcctgggtga cagagtgaga  
114960

gcttgctctct attttaaaaa taataaaaag aataaataaa aataaattaa aatgtaaata  
115020

tgtgcatggt agaaaaaata cacccatcag caaaaagggg gtaaaggagc gatttcagtc  
115080

ataattggag agatgcagaa taagccagca atgcagtttc ttttattttg gtcaaaaaaa  
115140

ataagcaaaa caatgttgta aacaccagtc gctggcagca atgtggtgag gctggctctc  
115200

tcaccagggc tcacaggga aactcatgca acccttttag aaagccatgt ggagagttgt  
115260

accgagaggt tttagaatat ttataacttt gaccagaaa ttctattcta ggactctgtg  
115320

ttatgaaaat aacccatcat atggaaaaag ctcttttcag aaagagggtc atgggaggct  
115380

gtttgtattt tttttttctt tgcataaat ccagctcctg caggactgtt tgtattattg  
115440

aagtacaaag tggaatcaat acaaagtgtg gatagcaggg gaacaatatt cacaaaatgg  
115500

aatgggacat agtattaaac atagtgttc tgatgaccgt agaccataga caatgcttag  
115560

gatatgatat cacttctttt gttgtttttt gtattttgag acgaagtctc attctgtcac  
115620

ccaggctgga gttcagtggc gccatctcag ctactgcaa cctccatctc ccgggttcaa  
115680

gctattctcc ttctcaacc tcccagtag ctgggttgcg caccaccatg cctggctaac  
115740

ttttgtattt ttagtacaga cggggtttca ccacgttggc caggctgctc ttgaactcct  
115800

gacgtcaggt gatccaccag ccttgacctc ccaaagtgt aggattacag gagccactgt  
115860

accagccta ggatatgata tcacttttta gagcaagata caaaattgca tgtgcacaat  
115920

aattctacca agtataggta tacaggggta gttatatata atgagactt caaggaaata  
115980

caacaaaatg caatcgtgat tgtgttaggg tggttaagaaa acggtttttg ctttgatgag  
116040

ctctgttttt taaaatcggt atattttcta ataaaaatac atagtctttt gaaggaacat  
116100

aaaagattat gaagaaatga gttagatatt gattcctatt gaagattcag acaagtaaaa  
116160

ttaaggggaa aaaaaacggg atgaaccaga agtcaggctg gagttccaac cccagatccg  
116220

acagcccagg ctgatggggc ctccaggga gtggtttcca cccagcattc tcaaaagagc  
116280

cactgaggtc tcagtgccat tttcaagatt tcggaagcgg cctgggcacg gctggtcctt  
116340

cactgggatc accacttggc aattatttac acctgagacg aatgaaaacc agagtgctga  
116400

gattacaggc atggtggctt acgcttgtaa tcggctttgg gaagccgagg tgggctgatt  
116460

gcttgagccc aggagtttca aactatcctg gacaacatag catgacctg tctctacaaa  
116520

aaatacaaaa aatttgccag gtgtggtggc atgtgcctgt ggtcccagct acttgggagg  
116580

ctgaagtagg agaatcccct gagccctggg aagtcgaggc tgcactgagc cgtgatggtg  
116640

tcactgcact ccagcctggg tgacaaagtg agaccctatc tcacaaagaa aaaaaacaaa  
116700

acaaaaaacc caaagcacac tgtttccact gtttccagag ttcctgagag gaaaggtcac  
116760

cgggtgagga agacgttctc actgatctgg cagagaaaat gtccagtttt tccaactccc  
116820

taaaccatgg ttttctattt catagttctt aggcaaattg gtaaaaatca tttctcatca  
116880

aaacgctgat attttcacac ctccctggtg tctgcagaaa gaaccttcca gaaatgcagt  
116940

cgtgggagac ccatccaggc caccctgct tatggaagag ctgagaaaaa gccccacggg  
117000

agcatttgct cagcttccgt tacgcaccta gtggcattgt ggggtgggaga gggctggtgg  
117060

gtggatggaa ggagaaggca cagccccccc ttgcagggac agagccctcg tacagaaggg  
117120

acaccccaca tttgtcttcc ccacaaagcg gcctgtgtcc tgccctacggg gtcagggctt  
117180

ctcaaacctg gctgtgtgtc agaatcacca ggggaacttt tcaaaactag agagactgaa  
117240

gccagactcc tagattctaa ttctaggtca gggctagggg ctgagattgt aaaaatccac  
117300

aggtgattct gatgcccggc aggcttgaga acagccgcag ggagttctct gggaatgtgc  
117360

cggtgggtct agccagggtg gagtggagat gccggggaac ttctattac tctctgtca  
117420

gtgtggccga acacattttt cacttgacct caggctgggtg aacgctcccc tctggggttc  
117480

aggcctcacg atgccatcct tttgtgaagt gaggacctgc aatcccagct tcgtaaagcc  
117540

cgctggaaat cactcacact tctgggatgc cttcagagca gccctctatc ccttcagctc  
117600

ccctgggatg tgactcgacc tcccgtcact cccagactg cctctgcaa gtccgaaagt  
117660

ggaggcatcc ttgcgagcaa gtaggcgggt ccagggtggc gcatgtcact catcgaaagt  
117720

ggaggcgtcc ttgcgagcaa gcaggcgggt ccagggtggc gtgtcactca tccttttttc  
117780

tggctaccaa aggtgcagat aattaataag aagctggatc ttagcaacgt ccagtccaag  
117840

tgtggctcaa aggataatat caaacacgtc ccgggaggcg gcagtgtgag taccttcaca  
117900

cgtcccatgc gccgtgctgt ggcttgaatt attaggaagt ggtgtgagt cgtacacttg  
117960

cgagacactg catagaataa atccttcttg ggctctcagg atctggctgc gacctctggg  
118020

tgaatgtagc ccggctcccc acattcccc acacggtcca ctgttcccag aagccccttc  
118080

ctcatattct aggagggggg gtcccagcat ttctgggtcc cccagcctgc gcaggctgtg  
118140

tggacagaat agggcagatg acggaccctc tctccggacc ctgcctggga agctgagaat  
118200

acccatcaaa gtctccttcc actcatgccc agccctgtcc ccaggagccc catagcccat  
118260

tggaagttgg gctgaaggtg gtggcacctg agactgggct gccgcctcct ccccgacac  
118320

ctgggcaggt tgacgttgag tggctccact gtggacaggt gaccggttg ttctgatgag  
118380

cggacaccaa ggtcttactg tcctgctcag ctgctgctcc tacacgttca aggcaggagc  
118440

cgattcctaa gcctccagct tatgcttagc ctgcgccacc ctctggcaga gactccagat  
118500

gcaaagagcc aaaccaaagt gcgacaggtc cctctgccca gcgttgaggt gtggcagaga  
118560

aatgctgctt ttggcccttt tagatttggc tgctcttgc caggagtggg ggctcgtgcc  
118620

tgtaattcca gcactttggg agactaaggc gggagggttcg cttgagccca ggagttcaag  
118680

accagcctgg gcaacaatga gaccctgtg tctacaaaaa gaattaaaat tagccaggtg  
118740

tggtggcacg cacctgtagt cccagctact tgggaggctg aggtgggagg attgcctgag  
118800

tccgggaggc ggaagttgca aggagccatg atcgcgccac tgcacttcaa cctaggcaac  
118860

agagtgagac tttgtctcaa aaaacaatca tataataatt ttaaaataaa tagatttggc  
118920

ttcctctaaa tgtccccggg gactccgtgc atcttctgtg gagtgtctcc gtgagattcg  
118980

ggactcagat cctcaagtgc aactgaccca cccgataagc tgaggcttca tcatcccctg  
119040

gccggtctat gtcgactggg cacccgaggc tcctctccca ccagctctct tggtcagctg  
119100

aaagcaaact gttaacaccc tggggagctg gacgtatgag acccttgggg tgggaggcgt  
119160

tgatttttga gagcaatcac ctggccctgg ctggcagtac cgggacactg ctgtggctcc  
119220

ggggtgggct gtctccagaa aatgcctggc ctgaggcagc caccgcgcatc cagcccagag  
119280

ggttttattct tgcaatgtgc tgctgcttcc tgccctgagc acctggatcc cggcttctgc  
119340

cctgaggccc cttgagtccc acaggtagca agcgcttgcc ctgcggctgc tgcattggggc  
119400

taactaacgc ttcctcacca gtgtctgcta agtgtctcct ctgtctccca cgccctgctc  
119460

tctgtccccc ccagtttgtc tgctgtgagg ggacagaaga ggtgtgtgcc gccccaccc  
119520

ctgcccgggc ccttgcttct gggattgctg ttttcagctg tttgagcttt gatcctgggt  
119580

ctctggcttc ctcaaagtga gctcggccag aggaggaagg ccatgtgctt tctgggtgaa  
119640

gtcaagtctg gtgccctggc ggaggctgtg ctgctgaggc ggagctgggg agagagtgca  
119700

cacgggctgc gtggccaacc cctctgggta gctgatgccc aaagacgctg cagtgccag  
119760

gacatctggg acctccctgg ggcccgcgcg tgtgtcccg cgtgtgttca tctgcgggct  
119820

agcctgtgac ccgcgctgtg ctctgtctgc ggctagcctg tgtcccgcg cctgcttgct  
119880

tgcggtctag cctgtgacct ggcagagagc caccagatgt cccgggctga gcaactgcct  
119940

ctgagcacct tcacaggaag cccttctcct ggtgagaaga gatgccagcc cctggcatct  
120000

gggggcactg gatccctggc ctgagcccta gcctctcccc agcctggggg ccccttccca  
120060

gcaggctggc cctgctcctt ctctacctgg gacccttctg cctcctggct ggacctgga  
120120

agctctgcag ggctgtgtgt cccctccct gccctccagg tatcctgacc accggccctg  
120180

gctcccactg ccatecactc ctctcctttc tggccgttcc ctggctcctg tccagcccc  
120240

cctccccctc tcacgagtta cctcaccag gccagagga agagggaagg aggccctggt  
120300

cataccagca cgtcctccca cctccctcgg ccttgggtcca cccctcagt gctggcctca  
120360

gagcacagct ctctccaagc caggccgcgc gccatccatc ctccctgtcc cccaacgtcc  
120420

ttgccacaga tcatgtccgc cctgacacac atgggtctca gccatctctg cccagttaa  
120480

ctccccatcc ataaagagca catgccagcc gacacaaaa taattcgga tggttccagt  
120540

ttagacctaa gtggaaggag aaaccaccac ctgccctgca ccttggtttt tgggtgacctt  
120600

gataaaccat cttcagccat gaagccagct gtctcccagg aagctccagg gcggtgcttc  
120660

ctcgggagct gactgatagg tgggaggtgg ctgccccctt gcaccctcag gtgacccac  
120720

acaaggccac tgctggaggc cctggggact ccaggaatgt caatcagtga cctgcccccc  
120780

aggccccaca cagccatggc tgcatagagg cctgcctcca agggacctgt ctgtctgcca  
120840

ctgtggagtc cctacagcgt gccccccaca ggggagctgg ttctttgact gagatcagct  
120900

ggcagctcag ggtcatcatt cccagagga gcggtgccct ggaggccaca ggcctcctca  
120960

tgtgtgtctg cgtccgctcg agcttactga gacactaaat ctgttggttt ctgctgtgcc  
121020

acctaccac cctgttggtg ttgctttggt cctattgcta aagacaggaa tgtccaggac  
121080

actgagtgtg caggtgcctg ctggttctca cgtccgagct gctgaactcc gctgggtcct  
121140

gcttactgat ggtctttgct ctagtgttt ccagggtccg tggaagcttt tcttgaata  
121200

aagcccagc atcgaccctc acagcgctc ccctctttga ggcccagcag atacccact  
121260

cctgcctttc cagcaagatt tttcagatgc tgtgcatact catcatattg atcacttttt  
121320

tcttcatgcc tgattgtgat ctgtcaattt catgtcagga aagggagtga catttttaca  
121380

cttaagcggt tgctgagcaa atgtctgggt cttgcacaat gacaatgggt ccctgttttt  
121440

cccagaggct cttttgttct gcagggattg aagacactcc agtcccacag tccccagctc  
121500

ccctggggca gggttggcag aatttcgaca acacattttt ccaccctgac taggatgtgc  
121560

tcctcatggc agctgggaac cactgtccaa taagggcctg ggcttacaca gctgcttctc  
121620

attgagttac acccttaata aaataatccc attttatcct ttttgtctct ctgtcttctt  
121680

ctctctctgc ctttctctt ctctctctc ctctctcatc tccaggtgca aatagtctac  
121740

aaaccagttg acctgagcaa ggtgacctcc aagtgtggct cattaggcaa catccatcat  
121800

aaaccaggta gccctgtgga aggtgagggg tgggacggga ggggtgcaggg ggtggaggag  
121860

tcctggtgag gctggaactg ctccagactt cagaaggggc tggaaaggat attttaggta  
121920

gacctacatc aaggaaagtg ttgagtgtga aacttgctgg agcccaggag gcgtgggtggc  
121980

tccagctcgc tcctgcccag gccatgctgc ccaagacaag gtgaggcggg agtgaagtga  
122040

aataaggcag gcacagaaag aaagcacata ttctcggccg ggcgctgtgg ctacgcctg  
122100

taattccagc actttgggag gccaagggtg gtggatcatg aggtcaggag attgagacca  
122160

tcctggctaa cacagtgaag ccccgctctt actaaaaata caaaaaatta gccgggctg  
122220

gtgggtggcg cctgtagtcc cagctactcc ggaggctgag gcaggaaaat ggcgtgaacc  
122280

cggaaggcgg agcttgcaat gagcggagtg agcagagatc gcgccactgc actccagcct  
122340

gggcgacaga gcgagactcc gtctcaaaaa aaaaaagcac atgttctcgc ttctttgtgg  
122400

gatccaggag atagagaata gaaggatggt taccagaggc tgggaagggt agtgagggga  
122460

tgggtggggg atggtcaatg ggtacaaaaa aaatagaata agacctagta tttgatagt  
122520

caacagggtg actatagtca ataataattt aattgtacat ttaaaaataa ctaaaagata  
122580

gccgggtgca gtggcttacg tctgtaatcc cagtactttg ggaggctgag gtgggcgttt  
122640

gagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaattagcca  
122700

ggcatggtgg cgggcgcctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcact  
122760

tgaacctggg aggcagaggt tgcagtgagc cgagatcttg cactgcact ccagcctggg  
122820

tgacagtga actccgtctc aaaaataaaa ataaaaatac agctgggcac ggtggctcac  
122880

gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggcgagcgga tcacaaggtc aggagatata  
122940

gaccatcctg gctaacacgg tgaaaccogg tctctactaa aaatacaaaa aattagccag  
123000

gcgtggtggc aggtgcctat agtcccagct actcacaagg ctgaggcagg agaattggcat  
123060

gaacctggga ggcggagctt gcagtgagcc gagattgtgc cactgcactc cagcctgggc  
123120

gagagagtga gactccgtct caaaacaaaa acaaaaacaa aaacaaaaac aaacacacaa  
123180

caaaaaccta aaagaatata aatggattgt ttgtaacaca aaggacaaat gtttgagggg  
123240

atggataccc cattttccat gatgtgatta ttatacattg tgtgtctgta tcaaaacatc  
123300

tcatgagccc cataaatata tacacctaac tatgtacca caaaaattaa aaaaatatat  
123360

tttttaaggt gaagagggag gcgagatgct ggccttaacc cctaaccggt tggttctccct  
123420

gcaagctgtc cacagggcct ctcagactcg aggttcagct atatggatgc atgagcttgg  
123480

tccccagcca acatgggaga cacttcacca tcggcagcag ctacagcaca ggaaccctgg  
123540

gtcactgcc a tgtcccctct gtgactttgt ttaaacagaa aatgatgctc tgggccggct  
123600

gtggtggccc acacctataa tcccagcacc ttgggaggcg ggggtgggca gattgcctga  
123660

ggtcaggagt tggagatcag cctggccgac atggcgaaac cccatgtcta ctaaaaatac  
123720

aaaaactagc caggcatggt ggcacatgcc tgtaatccca gctacttggg aggctgaagc  
123780

aggagaatca cttgaaccca ggaggcagag gctgagtgag ccaagatcgt gccaatgcac  
123840

tccagcttgg gtgagggagt gagactccgt ctcaaaaaaa aaaaaaaga aagaaaaaga  
123900

aaagaaagt atcctactgg aaccatgctt actccccctcc ccacctcaca ctgtgtagaa  
123960

attagtgtg tcggccaggc gcggtggctc atgcctgtaa tcgcagcact ttgggaggcc  
124020

aaggcaggcg gatcacgagg tcaggagatc aagaccatcc tggctaacac agtgaaaccc  
124080

tgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcatggtg gcaggcacct gtagtcccaa  
124140

ctacttggga ggctgaggca ggagaatggc atgaacctgg gaggcggagc ttgcagtgag  
124200

ccaagatcgc gccactgcat accagcctag gtgacagagt gagactcagc aaaaaaagaa  
124260

agaaagaaag aaagaaatca gtgctgtcta tacttctttc tgcagtgatg gaaatattct  
124320

gtatctgtgc tgtccagtat agtagccact agctacatgt ggcacttgaa acatggctgg  
124380

tacagttgag gaagagtggc tgccatatcg gacgacacag ctatagattc tgtcacccca  
124440

ccccgagagt ccagagcggg gacttctgcc ttaggcccta ttcagggctg atttttactt  
124500

gaacccttac tgtgggaaga gaaggccatg agaagttcag tctagaatgt gactccttat  
124560

tttctggctc ccttggaacac tttgtgggat ttagtctccc tgtggaaagt attccacaag  
124620

tggtgccact accccagctg tgagagcagc tgggagctgc ttttgtcatc tttccctgga  
124680

aagtcctgtg ggctgtctct tcctcatgcc ttgtcccatg cttgggcatg gtgtcaagcg  
124740

tcaggaggga gaaaggtcc ttatttatTT atttagagag ggacccttct tctgttccca  
124800

ggctggagtg cagtgggtgc atctcggctc actgcaacct cgcctcctg ggttcaagtg  
124860

attctcctgc ctacgcctcc tgagtagctg agattacagg cacatgcaa catgcccggc  
124920

taattttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttgagatgg agttgtactc  
124980

tcattgcca ggctggaatg taatggcaca atctcggctc actgcaacct ccacctcctg  
125040

gattcaagca attctcctgt ctacgcttcc caagtagctg ggattacagg tgcccggcac  
125100

catgctcaac taatttttgt attttttttt tagtagagac gaggtttcac catgttggtc  
125160

agactggctc caaactcctg acctcaggtg atccacctgc ctgggcctcc caaagtgcta  
125220

ggattacagg catgagccac cagcccggc ctgaaagggt tcttatttag tgtgcatttt  
125280

gacattcaat ttaattcaa ggtcttggtg ggtcatggtt tacaggatgt tgatatagaa  
125340

aagacttcac ttaatgggcc gggcgcagtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga  
125400

ggccgaggca ggcagatcag gaggtcagga gattgagacc atcctggcta acacagtga  
125460

accccatctc tactgaaaat acaaaaaatt agctgggcgt ggtggcaggc acctgtagtc  
125520

ccagccactc ggttggctga ggcaggagaa tggcatgaac ccgggaggcg gagcttgca  
125580

tgagcagaga ccatgccact gcactccagc ctgggcgaca gagcaagact ctgtctcaag  
125640

aaaaaaaaa aaaaacagac ttacttact ggaagccaac caatgtatat ttagagtaat  
125700

ttttcctggg ctgagctgtc atttactttt gcagtatctc aagaagaaga gtttacagt  
125760

taaatatttg atgcacactt tgattatata gatgaagcaa actattttca agagctttgc  
125820

aaggacttac ttgtatccaa acaccattct aaaaggagtc ttacctactt ctaaaggctg  
125880

gtctctactt ggaaccactt gcttggccct ggttcaagtc ctgctgcaaa cctggaagtc  
125940

ctgtcattgt cttcttcctt ccagagcagt ggcacccaat ctaatttttg ctgtgcccc  
126000

gcagcccctg gcactttgcc ctgtagactg cagacctcat gtaatgtatg ttaagtccac  
126060

agaaccacag aagatgatgg caagatgctc ttgtgtgtgt tgtgttctag gaggtggcca  
126120

ggtggaagta aaatctgaga agcttgactt caaggacaga gtccagtcga agattgggtc  
126180

cctggacaat atcacccacg tccctggcgg aggaaataaa aaggtaaagg gggtaggggtg  
126240

ggttgatgc tgcccttggg tatatgggca ttaatcaagt tgagtggaca aaggctggtc  
126300

cagttcccag aggaggaaaa cagaggcttc tgtgttgact ggctggatgt gggccctcag  
126360

cagcatccag tgggtctcca ctgcctgtct caatcacctg gagctttagc acgtttcaca  
126420

cctgggcccc aacctggaga ggctgaccaa tgggtctcag gggcagctcg gttgctggag  
126480

tttttgtttt tatttatatt tatgtattta aggcagggtc tctgtattag tccattctca  
126540

cactgctaataaagacatacccaagactgggtaattttataaaggaaagaggtttaatgga  
126600

ctcacagtccacatggctggggaggcctc aaaatcatggcggaaggcaaaggagaagca  
126660

aaggcatttc ttacatggcgacaggcaaga gagcgtgtgc aggggaactc ccatttataa  
126720

aaccatcaga cctcatgaga ttatttact atcatgagaa cagcatggga aagaccgccc  
126780

cccatgattc agttacctcc cactgggtcc ctcccatgac acatggaatt atgggagcta  
126840

caattcaaga tgagatttgggtggggacac agccaaacca tatcagtctc cctctgtcat  
126900

ccaggctgga gtgcactggc atgatctcggctcactgcag cctctacctc cctgggtcag  
126960

gtgatcttcc cacctcagcc tcccaggtag ctggaactac aggtacctgc cactatgcct  
127020

ggctaaatat tttgtatttc ctgtggagac gaggttttgc cacgttgccc aggctggctt  
127080

tgaactcctg aggtcaagca atatgcccac ctcggcctcc caaggtgctg ggattacagg  
127140

tgtgagccac agtgctcggc ctaagtcaact gcagttttta aagctcccag gtgattcttc  
127200

agtgcagtca aaagtgagaa ctggctgggt gcggtggctc atgcctgtaa tcccagcacc  
127260

ttgggaggcg aaggtgggca gatggcttga ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaac  
127320

atggtaaaac cccatctcta ctaaaaatac aaaagttagc tgggtgtgggt ggtgcgtgcc  
127380

tgtaatccca gctacttggg aggctgaggc atgagaattg cttgaaccca ggggacagag  
127440

gttgtagtga gccgagatcg tgccactgca ctccagcctg ggcaacagag tgagattcca  
127500

tctcacaaaa aaaaaaaaaa gcgagaacca ctgtcctagg ccctgatgtt tgcaggcaac  
127560

taaaaaagga agtggacatc cccagtcagc tgtggcgcac caagaacaag tcatgggaac  
127620

ataacctaata tttctaaatg ggttactagg cacttagagc aaaacaatga tgccgaaatc  
127680

ctgatttcag caaagcctct gcctgcctgt cttggaagta tccacatgag gctgctgggg  
127740

ccttggtgtc cccagcagtt tctagtctct aggtcttgct gtgggtgtct gtgcagtga  
127800

ggtgtgtgtg gcgctgggtg agctctgtct aggcctggca caggatgcgg tctggtagct  
127860

gctgcttctc ttctgcagaa gcgcagccaa gcaccctctg gggtttcagg cccacaccca  
127920

gcctgaagtt ctgggagtgg ctcactttcc aaccttcagg gtctcccagc agctgactgg  
127980

ggagtgggtg agggaaaagg gattgtatta gtccgttttc acgccgctga tgaagacata  
128040

cccgatactg ggcagtctaa aagatagagg tctgatggac tcacagttcc acgtgactgg  
128100

ggaggcctga caatcatggt ggaaggtgaa aggcctgtct cacacggtgg cagacaagag  
128160

aaaagagctt gtgcagggga actccccctt ataaaacat cagatctcgg gagacttatt  
128220

cactatcatg agaacagcac gggaaagacc ctctctatg attcaattac ctcccaccag  
128280

gtccctccca caacatgtag gaattgtggg aactacaatt caagatgaca tttgggtggg  
128340

gacacagcca aaccatatca gggcgtccca gaaagggtat aggtctgag acccaagtca  
128400

gcatgagaaa gtatgcttct catggtggcc cagttgggtg gaagtggcag cggggccgtc  
128460

ttccaccag gccactcaag tagcagctga gagaccctg cctgggccag tccccgcct  
128520

cccctcttgc cactgcctct ggttctgaac agatgggcac cctcatcttg tatttgtgat  
128580

taatgtctaa caatgtagtt ttgtgagaag ggtttgctga tacagccttg ctgcagatgc  
128640

tgcgaactgt ggccctggggc agaccttacc tccagacacg ccctgaggca ggggagggca  
128700

ctggcccgtg gctggccgag agctctcggg ttgcgcgaca gggatacttt tcagcggctg  
128760

ggtcgctatc caaagtgaga aaacgaggag ggaccaggag gctgtccgcc tcaagagatg  
128820

tggggggccag gtccagttat ctggggaagc agtaagcttc tctgctgttt ctaaccccag  
128880

gcctcccctg gtctaaggca gggcctccca gcctcggggc actttaaaaga tatctggggc  
128940

tggccccatc cccacagtct gactgagtgg gtctggatag ggccctgagca ttggtgattt  
129000

cctgggtgaa aggaggcccc tcacagtctc tggaagcttc tctgtgttag gaaaagctct  
129060

gggcttgact ctgctttgaa agtcaagatc cgcaaactct ctcagcctca gtttctcctt  
129120

cagcaagatg aaatggaaat gctgtacctc cgtcccgggg tggttgtagg acccaaaaaa  
129180

gacaatgttc tggaaggctc ctggtgcgtt gcagtcctct aagaacctga gttagagcca  
129240

cgctgagtct cagcttcttg gctccttctg tttcaaactc gtccatgtga tagctcagga  
129300

agggtaggca gggccctgcc ccctactcag aaaacaccat cctggctctg gggatccccg  
129360

cagcattagt cccctgtttt cccagtgtat tgagaaaaat tgctaacaag cagtggggca  
129420

caccaccagc ctctgggtt cctttcagtt tggggatttt tggacattcc caggaatgtc  
129480

ttaaaaaaca cttcaaaaaa cattaacata aatattttta tcaaagcctg tattaaatgg  
129540

tctttcaaga aaatacagta acaggtcagg catggtggct catgcctgta accccagcac  
129600

tttgggaggc caaggcaggc agatcacctg aaatcaggag ttcaagacca acctggccaa  
129660

cacagccaaa tcccatctct acaaaaaata caaaaattag ctgggtgtgg tggcacacac  
129720

ctgtagtccc agctacttgg gaggccgagg caggagaatt gcttgatccc ggaggcggag  
129780

gttgacagtga gccgagatcg tgccactgca ctccagcgtg ggtgacaagg tgaatctttg  
129840

tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagataaa atacagtata cagtaataga gaacaatcct  
129900

tttttcaaag tagtgacccc aaatgaacaa aatatgcac tagcttaaata gcgaacctgg  
129960

ttttctctac gccattcaa gccctgcaa taggggccct tcaccccgca tccatggact  
130020

cctaaaatta tatggaaaat ggctgtgtgt gagtgtggat ggacatgtgc acacatattt  
130080

ttggctttac cagatgtcga aagagcctag gacccaaaaa gggctgagaa tgaccgtgtc  
130140

ggccacttca gggcatcag gaattgctgt gcactgctca cttctccagt gaacactttc  
130200

tgcttctgtg tttcctggta tcctttggga ctcttggtga ggtcatgtgt ttctctactt  
130260

tcaaaagggc ttcagccagg cacgatggca tgagcctgta gtcccagttg ctctggaggt  
130320

taaggtggga agattgcttg agcccaggaa tttgaggcca gcctgggcaa gtagataggt  
130380

agatgattga tagatagata gatagataaa tagatggata gataagtcgc tagacagtca  
130440

tccatccacc catccacaca taaaagggc tttgtcatgt catgttttgt ggcccacctg  
130500

ccagtgttgc ccacagttgc tgcccctcca aactcatcag tcaactggcaa acaggaggaa  
130560

tgtgtggctc atgtctgggc atcagtggct gtgggagaca tccttgatct tctccagctt  
130620

ctccttccac attttctttt gcaatctggc aatatctatt aaaataaaat gtgcatgcct  
130680

tttgacctaa gagcttcaact tctaggaccc acttacacgt gtgtgacatg atgttcatac  
130740

gggtttatatt atctgaggtt gttcatacac accattgcct gtaatcacta aaggcgggag  
130800

cagcctacac atccatccac agaggagtag atgccttttg gtacatccgt ggcgacggaa  
130860

tactaagcag cctgtgtatc tatacactca cacgtgtttg tttatgtgtg gaatatctct  
130920

ggaggggtaca caagaaactt aaaatgatca ctgtctctgg ggaggggtacc tgggtgcctg  
130980

ggagggcaggt caggggaagga gtgggcacag gtattaccaa ttggaagaca ataaaaacaa  
131040

cagctcctgg ccaggcgcag tggctcacgc ctgtaatggc agcactctga gaggctgagg  
131100

cgggcagatt gcttgcgtcc aggagttcaa gaccagcctg ggcaacatag caaaaccccg  
131160

tttctattaa aaatacaaaa aattagccag gtgtgggtggc atgcacctgt aatcccagct  
131220

actcgggagg ctgaggtggg agaatacact gagcctggga ggtcaaggct gcagtgaggt  
131280

gagattgtgc caccgcactc tagcctgggc gatagagcaa gaccctgtct caaaaacaaa  
131340

caaaaaacag tccctggcac tctggggccag gcctggcagg gcagttggca gggctggctt  
131400

ttctctggca cttcatctca ccctccctcc cttcctcttc ttgcagattg aaaccacaaa  
131460

gctgaccttc cgcgagaacg ccaaagccaa gacagaccac ggggcggaga tcgtgtacaa  
131520

gtcgccagtg gtgtctgggg acacgtctcc acggcatctc agcaatgtct cctccaccgg  
131580

cagcatcgac atggtagact cgccccagct cgccacgcta gctgacgagg tgtctgcctc  
131640

cctggccaag cagggtttgt gatcaggccc ctggggcggt caataattgt ggagaggaga  
131700

gaatgagaga gtgtggaaaa aaaaagaata atgaccggc ccccgccctc tgccccagc  
131760

tgctcctcgc agttcgggta attgggtaat cacttaacct gcttttgtca ctcggtttg  
131820

gctcgggact tcaaaatcag tgatgggagt aagagcaaatt ttcattttt caaattgatg  
131880

ggtgggctag taataaaata tttaaaaaaa aacattcaaa aacatggcca catccaacat  
131940

ttcctcaggc aattcctttt gattcttttt tcttccccct ccatgtagaa gagggagaag  
132000

gagaggctct gaaagctgct tctgggggat ttcaaggac tgggggtgcc aaccacctct  
132060

ggccctgttg tgggggtgtc acagaggcag tggcagcaac aaaggatttg aaacttgggtg  
132120

tgttcgtgga gccacaggca gacgatgtca accttgtgtg agtgtgacgg gggttgggg  
132180

ggggcgggag gccacggggg aggccgaggc aggggctggg cagaggggag aggaagcaca  
132240

agaagtggga gtgggagagg aagccacgtg ctggagagta gacatcccc tccttgccgc  
132300

tgggagagcc aaggcctatg ccacctgcag cgtctgagcg gccgcctgtc cttggtggcc  
132360

gggggtgggg gcttgctgtg ggtcagtgtg ccacctctg cagggcagcc tgtgggagaa  
132420

gggacagcgg gtaaaaagag aaggcaagct ggcaggaggg tggcacttcg tggatgacct  
132480

ccttagaaaa gactgacctt gatgtcttga gagcgtggc ctcttcctcc ctccctgcag  
132540

ggtagggggc ctgagttgag gggcttcctt ctgctccaca gaaacctgt tttattgagt  
132600

tctgaagggt ggaactgctg ccatgatttt ggccactttg cagacctggg actttagggc  
132660

taaccagttc tctttgtaag gacttgtgcc tcttgggaga cgtccaccg tttccaagcc  
132720

tgggccactg gcatctctgg agtgtgtggg ggtctgggag gcaggtccc agccccctgt  
132780

ccttcccacg gccactgcag tcacctgt ctgcgccgt gtgctgttgt ctgccgtgag  
132840

agcccaatca ctgcctatac ccctcatcac acgtcacaa gtcccgaatt cccagcctca  
132900

ccaccccttc tcagtaatga ccctggttgg ttgcaggagg tacctactcc atactgaggg  
132960

tgaaattaag ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga cccagcctc tcactctcag  
133020

ttccactcat ccaactggga ccctcaccac gaatctcatg atctgattcg gttccctgtc  
133080

tcctcctccc gtcacagatg tgagccaggg cactgctcag ctgtgaccct aggtgtttct  
133140

gccttggtga catggagaga gccctttccc ctgagaaggc ctggcccctt cctgtgctga  
133200

gccacagca gcaggctggg tgtcttggtt gtcagtggg gcaccaggat ggaagggcaa  
133260

ggcaccaggg gcaggccac agtcccgtg tccccactt gcaccctagc ttgtagctgc  
133320

caacctccca gacagcccag cccgctgctc agctccacat gcatagtatc agccctccac  
133380

acccgacaaa ggggaacaca cccccttggg aatggttctt tccccagat cccagctgga  
133440

agccatgctg tctgttctgc tggagcagct gaacatatac atagatgttg cctgcccctc  
133500

cccatctgca ccctgttgag ttgtagtgg atttgtctgt ttatgcttgg attcaccaga  
133560

gtgactatga tagtgaaaag aaaaaaaaaa aaaaaaaagg acgcatgtat cttgaaatgc  
133620

ttgtaaagag gtttctaacc caccctcacg aggtgtctct cacccccaca ctgggactcg  
133680

tgtggcctgt gtggtgccac cctgctgggg cctcccaagt tttgaaaggc tttcctcagc  
133740

acctgggacc caacagagac cagcttctag cagctaagga ggccgttcag ctgtgacgaa  
133800

ggcctgaagc acaggattag gactgaagcg atgatgtccc cttccctact tccccttggg  
133860

gctccctgtg tcagggcaca gactaggtct tgtggctggg ctggcttgcg gcgcgaggat  
 133920

ggttctctct ggtcatagcc cgaagtctca tggcagtcce aaaggaggct tacaactcct  
 133980

gcatcacaag aaaaaggaag cactgccag ctggggggat ctgcagctcc cagaagctcc  
 134040

gtgagcctca gccacccctc agactgggtt cctctccaag ctgccctct ggaggggag  
 134100

cgcagcctcc caccaagggc cctgcgacca cagcagggat tgggatgaat tgcctgtcct  
 134160

ggatctgctc tagaggccca agctgcctgc ctgaggaagg atgacttgac aagtcaggag  
 134220

aactgttcc caaagccttg accagagcac ctacgccgc tgaccttgca caaactccat  
 134280

ctgctgccat gagaaaagg aagccgcctt tgcaaaacat tgctgcctaa agaaactcag  
 134340

cagcctcagg cccaattctg ccacttctgg tttgggtaca gttaaaggca accctgaggg  
 134400

acttggcagt agaaatccag ggcctcccct ggggctggca gcttcgtgtg cagctagagc  
 134460

tttacctgaa aggaagtctc tggggcccaga actctccacc aagagcctcc ctgccgttcg  
 134520

ctgagtccca gcaattctcc taagttgaag ggatctgaga aggagaagga aatgtggggg  
 134580

agatttggtg gtggttagag atatgcccc ctcattactg ccaacagttt cggctgcatt  
 134640

tcttcacgca cctcggttcc tcttcctgaa gttcttgctc cctgctcttc agcaccatgg  
 134700

gccttcttat acggaaggct ctgggatctc ccccttggtg gggcaggctc ttggggccag  
 134760

cctaagatca tggtttaggg tgatcagtgc tggcagataa attgaaaagg cacgctggct  
 134820

tgtgatctta aatgaggaca atccccccag ggctgggcac tctcccctc ccctcacttc  
 134880

tcccacctgc agagccagtg tccttgggtg ggctagatag gatatactgt atgccggctc  
 134940

cttcaagctg ctgactcact ttatcaatag ttccatttaa attgacttca gtggtgagac  
135000

tgtatcctgt ttgctattgc ttgttgct atggggggag gggggaggaa tgtgtaagat  
135060

agttaacatg ggcaaaggga gatcttgggg tgcagcactt aaactgcctc gtaacccttt  
135120

tcatgatttc aaccacattt gctagaggga gggagcagcc acggagttag aggcccttgg  
135180

ggtttctctt ttccactgac aggctttccc aggcagctgg ctagttcatt cctccccag  
135240

ccaggtgcag gcgtaggaat atggacatct gggtgctttg gcctgctgcc ctctttcagg  
135300

ggtcctaagc ccacaatcat gcctccctaa gaccttggca tccttcctc taagccgttg  
135360

gcacctctgt gccacctctc aactggctc cagacacaca gcctgtgctt ttggagctga  
135420

gatcactgc ttcacctcc tcacttttgt tctccaagta aagccacgag gtcggggcga  
135480

gggcagaggt gatcacctgc gtgtcccatc tacagacctg cggcttcata aaactttctga  
135540

tttctcttca gctttgaaaa gggttaccct gggcactggc ctagagcctc acctccta  
135600

agacttagcc ccatgagttt gccatgttga gcaggactat ttctggcact tgcaagtccc  
135660

atgatttctt cggtaattct gaggggtggg ggaggacat gaaatcatct tagcttagct  
135720

ttctgtctgt gaatgtctat atagtgtatt gtgtgtttta acaaatgatt tacactgact  
135780

gttgctgtaa aagtgaattt ggaaataaag ttattactct gattaaataa ggtctccatt  
135840

catggattcc aaggacaaga aagtcatata gaatgtctat tttttaagtt ctttcccacg  
135900

cacccttaga taatttagct cagaacagga aatgatagta ttaataaaag ctggacatca  
135960

ggattaacag ctctctctgg ggcctgaag gtgagagttc tcagacttgc tcatttgcag  
136020

ttgcttcttt gtgatgctgg caaacatcc tagtcccatt caaagggcaa tacaaagcct  
136080

tgtggctgac ctcacgatgc agcactcagt ttgcaagacc ggcaccagtg tatgcaaacc  
136140

tgagaagggtt ggggatgagg atatgggatc tttcatccct ggaaatttag tccagaggcc  
136200

tggggctgga gcagaacacc aagccaatca gcttaatgaa tggcttagat tcctgctagg  
136260

tttgcagagc tgccttcttt cctttggtac cttattatag attgaggagt atttctgcta  
136320

aaccaagata gggataacca gatagcatct tcatagcaat gccacaaagg aaaacaaaaa  
136380

caaaacagta atccatcata ttattcctta gtaactatgc caaggtcatg atactgaatc  
136440

cttagattgt ttcaaaatac tacttttctt tgctcttcct gatgtgttg ccaccgcagg  
136500

cagatgttta agtaaaacag attttaactg cagctacaaa agcagcaaca ggccagcaaa  
136560

agagaagtgc tatctcagag agcatggctt tcagagccac aagagacagc ctactggct  
136620

gtttcagctt gactgccatg caaagaagag agcagaggga gaaccagccc caccactta  
136680

ttcatcttgt acaaaaaaaaa agcacctacc agcctaggct acatagttag acactatctc  
136740

cacaaaaaac ccacgaaaac tagctgggta tgggtggcaca tgcctacagt cccagctact  
136800

ggtaaggctg tgggtgggagg atctcttgag gccaggaagg agatccaggc tgcagtgagc  
136860

caagattgca cactgcact ccagtctgga caatcgagca agatcccatc tcaaacaata  
136920

aaaaaaaaa gcgtgtaacc tcctcagaag aaagatgtta taatctcagg cagcaggcaa  
136980

gaaccaatcc aggctctaag c  
137001

<210> 2

<400> 2  
000

<210> 3

<400> 3  
000

<210> 4

<400> 4  
000

<210> 5  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn mỗi

<400> 5  
aagattgggt ccctggacaa t  
21

<210> 6  
<211> 26  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn mỗi

<400> 6  
agcttgtggg tttcaatctt tttatt  
26

<210> 7  
<211> 19  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn dò

<400> 7

cacccacgtc cctggcgga  
19

<210> 8  
<211> 18  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 8  
ccgtttttctt accaccct  
18

<210> 9  
<211> 23  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn mồi

<400> 9  
aggacagagt gcagtcgaag atc  
23

<210> 10  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn mồi

<400> 10  
aggtcagctt gtgggtttca a  
21

<210> 11  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Trình tự nhân tạo

<220>  
<223> Đoạn dò

<400> 11

cacccatgtc cctggcggag g  
21