

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891468** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.12.28

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.19

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ TAU**

(31) 62/270,165

(32) 2015.12.21

(33) US

(86) PCT/IB2016/057794

(87) WO 2017/109679 2017.06.29

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

**Полидоро Офенгейм Мануэла, Вайлер
Ян (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям и к способам для снижения уровня экспрессии мРНК и белка tau. Эти композиции и способы могут быть применены для лечения tau-ассоциированных заболеваний и расстройств.

201891468
A1

201891468

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-550685EA/018

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ TAU

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке испрашивается преимущество предварительной заявки США No. 62/270165, поданной 21 декабря 2015 г., которая во всей своей полноте вводится в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

[001] Настоящее изобретение относится к композициям и к способам для снижения уровня экспрессии мРНК и белка tau. Эти композиции и способы могут быть применены для лечения tau-ассоциированных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

[002] Tau представляет собой ассоциированный с микротрубочками белок, который стабилизирует микротрубочки и облегчает транспорт аксонов. Белок Tau взаимодействует с тубулином и стабилизирует микротрубочки, что способствует сборке тубулина в микротрубочки. Сеть микротрубочек участвует во многих важных клеточных процессах, включая формирование цитоскелета и сохранение структуры и морфологии клетки, а также обеспечение платформы для внутриклеточного транспорта везикул, органелл и макромолекул. Поскольку связывание tau с микротрубочками стабилизирует микротрубочки, то tau является ключевым медиатором этих клеточных процессов.

[003] В человеческом мозге присутствуют по меньшей мере шесть изоформ tau длиной в пределах от 352 до 441 аминокислотных остатков. Изоформы tau происходят от одного гена MAPT (белка tau, ассоциированного с микротрубочками), расположенного на хромосоме 17. Транскрипт MAPT подвергается комплексному, регулируемому альтернативному сплайсингу, что приводит к образованию множества видов мРНК. Экзоны 2 и 3 MAPT кодируют последовательность в 29- или 58- аминокислот, соответственно, и, таким образом, альтернативный сплайсинг экзонов 2 и/или 3 приводит к включению 0, 1 или 2 копий N-концевого домена из 29 кислотных аминокислот, которые обозначаются как 0N, 1N или 2N

tau, соответственно. Экзон 10 МАРТ кодирует домен, связывающийся с микротрубочками, и, таким образом, включение экзона 10 обеспечивает присутствие дополнительного домена, связывающегося с микротрубочками. Поскольку в tau присутствуют три домена, связывающихся с микротрубочками, то изоформы tau, которые включают экзон 10, обозначаются «4R tau», что означает, что белок tau имеет четыре повторяющихся домена, связывающихся с микротрубочками. Изоформы tau без экзона 10 обозначаются «3R tau», а это означает, что белок tau имеет три повторяющихся домена, связывающихся с микротрубочками. Изоформы 4R tau, предположительно, связываются с микротрубочками лучше, чем изоформы 3R tau, поскольку они имеют еще один домен, связывающийся с микротрубочками. Отношение 3R tau к 4R tau регулируется в процессе развития, причем, в тканях плода экспрессируются исключительно 3R tau, а в тканях взрослого человека экспрессируются 3R tau и 4R tau приблизительно на одинаковых уровнях.

[004] Tau представляет собой фосфопротеин, имеющий приблизительно 85 потенциальных сайтов фосфорилирования (Ser, Thr или Tyr) на самой длинной изоформе Tau (Pedersen and Sigurdsson, Trends in Molecular Medicine 2015, 21 (6): 394). Сообщалось, что фосфорилированию подвергаются приблизительно половина этих сайтов в нормальных белках tau. Tau динамически фосфорилируется и дефосфорилируется во время клеточного цикла. Tau может связываться только с микротрубочками в его дефосфорилированной форме, и, таким образом, фосфорилирование tau действует в качестве прямого переключателя ассоциации-диссоциации микротрубочек в нейроне. В патологических условиях, белок tau становится гиперфосфорилированным, что приводит к потере связывания с тубулином и к дестабилизации микротрубочек, с последующим агрегацией и осаждением tau в патогенных нейрофибриллярных клубках. Фрагменты расщепления tau протеазой (Asp13, Glu391 и Asp421) также были идентифицированы в нейрофибриллярных клубках.

Сущность изобретения

[005] В настоящем изобретении описаны антисмысловые

олигонуклеотиды, нацеленные на человеческий белок tau, ассоциированный с микротрубочками (МАРТ); композиции, содержащие эти антисмысловые олигонуклеотиды, и способы снижения уровня экспрессии мРНК и белка tau с использованием этих антисмысловых олигонуклеотидов. Описанные здесь способы и композиции являются подходящими для лечения tau-ассоциированных заболеваний.

[006] В одном из своих аспектов, настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, содержащим последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-17, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию. Эти олигонуклеотиды представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на человеческий МАРТ. 2'-модификация может быть выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-дезоксифтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-МО), 2'-О-аминопропила (2'-О-АР), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE) и 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, 2'-модификацией является 2'-О-метоксиэтил (2'-О-МОЕ). В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой 5-метилцитозин.

[007] В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленные здесь антисмысловые олигонуклеотиды имеют длину от 12 до 30 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ,

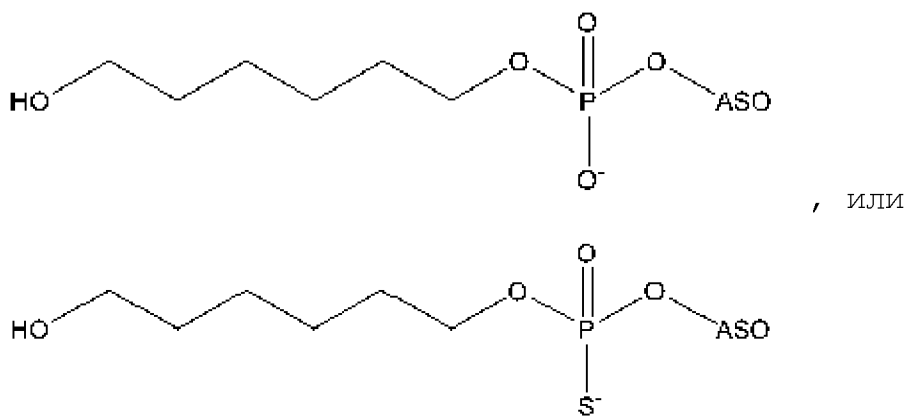
имеют длину от 12 до 25 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, имеют длину от 15 до 20 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных оснований.

[008] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы. Такие антисмысловые олигонуклеотиды снижают уровень экспрессии мРНК и/или белка tau независимо от РНКазы Н. Межнуклеозидными связями стерических блокаторов могут быть фосфодиэфирные или фосфориоатные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, содержащие последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-8, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляют собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где каждый нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 80% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит любые

последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, состоит из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой 5-метилцитозин.

[009] В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, имеет 2'-О-МОЕ-модификацию в каждой нуклеотидной субъединице.

[0010] В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит линкер, присоединенный к 3'-концу олигонуклеотида посредством фосфатного мостика, и этот олигонуклеотид имеет любую из следующих структур:



[0011] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, которые имеют центральный гэтап-сегмент из смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между двумя сегментами крыла у 5'- и 3'-концов (также называемых 5'-крылом и 3'-крылом, соответственно). Такие антисмысловые олигонуклеотиды снижают уровень экспрессии мРНК и/или белка tau посредством активирующей РНКазы Н. Межнуклеозидной связью гапмеров могут быть фосфотиоатные или фосфодиэфирные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гапмеры содержат фрагмент по меньшей мере из пяти (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, а сегменты 5'- и 3'-

крыльев содержат один или более 2'-модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит по меньшей мере семь (например, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит десять смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. 2'-модификация может быть выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-деокси-2'-фтора, 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), 2'-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE) и 2'-O-N-метилацетамида (2'-O-NMA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, гапмеры содержат 2'-O-MOE-модифицированный нуклеотид в 5'-крыле и 3'-крыле.

[0012] В некоторых вариантах осуществления изобретения, гапмеры, нацеленные на tau, представляют собой 5-10-5-гапмеры, которые имеют длину в 20 нуклеозидов, где центральный гептасегмент содержит десять смежных 2'-дезоксинуклеозидов, фланкированных 5'-крылом и 3'-крылом, где каждое крыло включает пять нуклеозидов, каждый из которых имеет 2'-O-MOE-модификацию.

[0013] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, содержащие последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 9-15 и 17, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 80% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 9-15 и 17. В

некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 9-15 и 17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, состоит из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 9-15 и 17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой 5-10-5-гапмеры, которые содержат любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17, где каждый из 1-5 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид; каждый из 6-15 нуклеотидов содержит 2'-дезоксинуклеозид; а каждый из 16-20 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой 5-метилцитозин.

[0014] В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, выбранную из любых SEQ ID NO: 208, 284, 285, 313, 329, 335, 366, 384, 386, 405, 473 и 474. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности SEQ ID NO: 284. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит SEQ ID NO: 284. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей

мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности SEQ ID NO: 285 или 208. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на MART, содержит SEQ ID NO: 285 или 208.

[0015] В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, содержащим последовательность нуклеотидных оснований, которая комплементарна по меньшей мере 12 смежных нуклеотидным основаниям любой из SEQ ID NO: 487-506 с 1, 2 или 3 несоответствиями, где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию. Эти олигонуклеотиды представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на MART. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая на 100% комплементарна по меньшей мере 12 смежных нуклеотидным основаниям любой из SEQ ID NO: 487-506. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит один или более 5-метилцитозинов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид имеет 2'-модификацию. 2'-модификация может быть выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-дезоксигуанидина, 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), 2'-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE) и 2'-O-N-метилацетамида (2'-O-NMA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, 2'-модификацией является 2'-O-метоксиэтил (2'-O-MOE). В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит по меньшей мере пять (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой олигонуклеотид содержит по меньшей мере семь (например, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления такой олигонуклеотид содержит десять смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов.

[0016] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, способны снижать уровень экспрессии мРНК или белка tau по меньшей мере на 30% *in vitro*.

[0017] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, способны снижать уровень экспрессии мРНК или белка tau по меньшей мере на 30% *in vivo*.

[0018] В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим любые описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды и фармацевтически приемлемый носитель.

[0019] В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способам снижения уровня экспрессии tau у индивидуума, например, у индивидуума, страдающего tau-ассоциированным заболеванием или восприимчивого к такому заболеванию, путем введения этому индивидууму терапевтически эффективного количества любого описанного здесь антисмыслового олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такие способы могут включать введение второго агента индивидууму. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может быть введен индивидууму интратекально, интракраниально, интраназально, перорально, внутривенно или подкожно. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является человек.

[0020] Настоящее изобретение относится к описанным здесь антисмысловым олигонуклеотидам для их применения в целях лечения tau-ассоциированного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, например, у индивидуума, страдающего tau-ассоциированным заболеванием или восприимчивого к такому заболеванию. Также рассматривается применение описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов или фармацевтической композиции для лечения tau-ассоциированного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом. Настоящее изобретение также включает применение описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов в целях приготовления

лекарственного препарата для применения в лечении tau-ассоциированного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

[0021] Tau-ассоциированное заболевание может быть выбрано из болезни Альцгеймера (БА), амиотрофического бокового склероза/комплекса паркинсонизм-деменция (АВС-КПД), деменции в области аргирофильных зерен (ДАГЗ), амилоидной ангиопатии британского типа, церебральной амилоидной ангиопатии, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), кортикобазальной дегенерации (КБД), болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), деменции боксеров, диффузных повреждения нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, синдрома Дравета, эпилепсии, деменции в области лобно-височной доли (ДЛВД), деменции в области лобно-височной доли, ассоциированной с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17 (FTDP-17), дегенерации передней лобно-височной доли, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, болезни Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезни Галервордена-Шпатца, болезни Гентингтона, миозита, вызываемого тельцами включения, энцефалопатии, вызываемой свинцом, болезни Литико-Бодига, менингиоангиоматоза, атрофии многих органов, миотонической дистрофии, болезни Нимана-Пика типа С (НП-С), не-гваманиевского заболевания двигательных нейронов, ассоциированного с поражением нейрофибриллярных клубков, болезни Пика (БП), постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, вызываемой белками прионами, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, поражающей только область клубков, деменции, преобладающей в области клубков, мультиинфарктной деменции, ишемического инсульта или клубневого склероза.

Краткое описание чертежей

[0022] На фиг. 1А-1Е показана физическая характеристика антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на МАРТ. На фиг. 1А показана структура антисмыслового олигонуклеотида (ASO), содержащего SEQ ID NO: 284 и имеющего формулу $C_{230}H_{321}N_{72}O_{120}P_{19}S_{19}$ с предполагаемой молекулярной массой 7212,3 Да. На фиг. 1В представлены данные, полученные с помощью жидкостной

хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для ASO, содержащего SEQ ID NO: 284, с измеренной массой пика 7214,3. На фиг. 1С представлены данные пика обратной свертки в ЖХ-МС для ASO, содержащего SEQ ID NO: 284. На фиг. 1D представлены данные ЖХ-МС для ASO, содержащего SEQ ID NO: 285, с измеренной массой пика 7232,5. На фиг. 1E представлены данные пика обратной свертки в ЖХ-МС для ASO, содержащего SEQ ID NO: 285.

[0023] На фиг. 2A-2E показан уровень экспрессии мРНК и белка человеческого tau у репрезентативных hTau-трансгенных мышей ВАС до и после их обработки антисмысловым олигонуклеотидом. На фиг. 2A представлены репрезентативные результаты ОТ-ПЦР, которые показали, что все шесть транскриптов человеческого tau присутствуют в переднем мозге hTau-трансгенных мышей ВАС (трансгенной линии 510, двухмесячных самок мышей). Альтернативный сплайсинг экзонов 2, 3 и 10 давал шесть изоформ tau: 2-3-10-; 2+3-10-; 2+3+10-; 2-3-10+; 2+3-10+; 2+3+10+. 4R представляет собой изоформы tau с экзоном 10, 3R представляет собой изоформы tau без экзона 10; 0N представляет собой изоформы tau без экзона 2 и экзона 3; 1N представляет собой изоформы tau, содержащие либо экзон 2, либо экзон 3; 2N представляет собой изоформы tau, содержащие экзон 2 и экзон 3. На фиг. 2B проиллюстрирован репрезентативный Вестерн-блот-анализ, указывающий на наличие шести изоформ белка tau длиной в пределах 352-441 аминокислот с молекулярной массой 48-67 кД. Они отличаются (1) включением 0, 1 или 2 вставок в N-концевой части из 29 аминокислот (0N, 1N или 2N), или (2) включением трех или четырех доменов, связывающихся с микротрубочками (3R или 4R). На фиг. 2C проиллюстрирован репрезентативный иммуногистохимический визуализирующий анализ, указывающий на нормальное распределение человеческого tau в аксонах головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС, как показало окрашивание человеческим tau-специфическим антителом. На фиг. 2D представлена гистограмма мРНК, иллюстрирующая ингибирование мРНК tau в коре головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС через 4 недели после одной обработки антисмысловым олигонуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 285. На фиг. 2E проиллюстрирован

репрезентативный Вестерн-блот-анализ, указывающий на ингибирование белка tau в гиппокампе hTau-трансгенных мышей ВАС через 4 недели после одной обработки антисмысловым олигонуклеотидом, содержащим SEQ ID NO: 285.

[0024] На фиг. 3 представлена серия изображений гибридизации *in situ*, указывающих на широкое распределение антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285 в головном мозге hTau-трансгенных мышей ВАС.

[0025] На фиг. 4А и 4В представлены точечные графики, показывающие дозозависимое ингибирование экспрессии человеческой мРНК (фиг. 4А) и человеческого белка (фиг. 4В) tau у hTau-трансгенной мыши ВАС через 4 недели или 12 недель после одной ICV-инъекции 1, 10, 50, 200 или 400 мкг антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285.

[0026] На фиг. 5А и 5В представлены точечные графики, показывающие время, за которое наблюдался уровень экспрессии человеческой мРНК (фиг. 5А) и человеческого белка (фиг. 5В) tau у hTau-трансгенной мыши ВАС после одной ICV-инъекции 200 мкг антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285.

Подробное описание

[0027] Настоящее изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на белок tau, ассоциированный с микротрубочками (МАРТ); к композициям, содержащим эти антисмысловые олигонуклеотиды, и к способам снижения уровня экспрессии tau с использованием этих антисмысловых олигонуклеотидов. Описанные здесь способы и композиции являются подходящими для лечения tau-ассоциированных заболеваний.

Определения

[0028] Используемые в настоящем описании, а также в прилагаемой формуле изобретения артикли «a», «an» и «the», употребляемые с существительными в единственном числе, могут относиться и к существительным во множественном числе, если из контекста описания не следует обратное. Так, например, термин «клетка» включает множество клеток, в том числе их смеси.

[0029] Все численные параметры, например, pH, температура, время, концентрация и молекулярная масса, включая интервалы их

значений, являются приближениями и варьируются на величину $\pm 0,1$. Следует отметить, что слово «приблизительно», хотя это и не всегда четко соблюдается, ставится впереди всех числовых значений. Кроме того, следует также отметить, что описанные здесь реагенты, хотя это и не всегда конкретно указано, приводятся лишь в качестве примеров, и что специалистам известны и эквиваленты таких реагентов.

[0030] Термин «2'-модификация» означает замену Н или ОН в 2'-положении фуранозного кольца нуклеозида или нуклеотида другой группой.

[0031] Используемый здесь термин «2'-О-метоксиэтил», «2'-МОЕ» или «2'-ОСН₂СН₂-ОСН₃» означает О-метоксиэтильную модификацию в 2'-положении фуранозного кольца. Модифицированным сахаром является сахар, модифицированный 2'-О-метоксиэтилом. «2'-МОЕ-нуклеозид/нуклеотид» или «2'-О-метоксиэтилнуклеозид/нуклеотид» означает нуклеозид/нуклеотид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированную сахарную группу.

[0032] «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в 5'-положении.

[0033] Используемый здесь термин «антисмысловый олигонуклеотид» означает одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, комплементарную соответствующему сегменту нуклеиновой кислоты-мишени, например, геномной последовательности-мишени, молекуле пре-мРНК или мРНК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид имеет длину от 12 до 30 нуклеотидных оснований.

[0034] Термин «комплементарность» или «комплементарный» относится к способности образовывать пары оснований между нуклеотидными основаниями первой цепи нуклеиновой кислоты и нуклеотидными основаниями второй цепи нуклеиновой кислоты, посредством водородных связей (например, водородных связей Уотсона-Крика, Хугстена или обратных водородных связей Хугстен) между соответствующим нуклеотидными основаниями. Так, например, в ДНК, аденин (А) является комплементарным тимину (Т); а гуанозин (G) является комплементарным цитозину (С). Так,

например, в РНК, аденин (А) является комплементарным урацилу (U); а гуанозин (G) является комплементарным цитозину (C). В некоторых вариантах осуществления изобретения, комплементарное нуклеотидное основание означает нуклеотидное основание антисмыслового олигонуклеотида, способное образовывать пары оснований с нуклеотидным основанием его нуклеиновой кислоты-мишени. Так, например, если нуклеотидное основание в определенном положении антисмыслового олигонуклеотида способно образовывать водородные связи с нуклеотидным основанием в определенном положении нуклеиновой кислоты-мишени, то положение водородных связей между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью рассматривается как комплементарное в этой паре нуклеотидных оснований. Нуклеотидные основания, содержащие определенные модификации, могут сохранять способность спариваться с нуклеотидным основанием-аналогом и, таким образом, способны образовывать комплементарные связи с нуклеотидным основанием.

[0035] Термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для достижения эффективных или желаемых результатов. Так, например, терапевтическим количеством является количество, обеспечивающее желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же, как профилактически эффективное количество, или оно может отличаться от этого количества, и такое количество является необходимым для предупреждения развития заболевания или его симптомов. Эффективное количество может быть введено за одно или более инъекций, нанесений или доз. «Терапевтически эффективное количество» терапевтического соединения (то есть, эффективная доза) зависит от выбранных терапевтических соединений. Композиции могут быть введены от одного или более раз в день, до одного или более раз в неделю, например, один раз в день. Специалисту в данной области известно, что доза и время, необходимые для эффективного лечения индивидуума, могут зависеть от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь ими, тяжесть заболевания или расстройства, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст индивидуума и другие заболевания. Кроме того, лечение индивидуума терапевтически

эффективным количеством описанных здесь терапевтических соединений может включать один курс лечения или повторные курсы лечения.

[0036] Используемый здесь термин «гапмер» означает химерный антисмысловой олигонуклеотид, содержащий центральный гэтап-сегмент, состоящий из смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, которые способны активировать РНКазу H и фланкируются двумя сегментами крыла у 5'- и 3'-концов, каждый из которых содержит один или более модифицированных нуклеотидов, сообщающих повышенную резистентность к разложению нуклеазой.

[0037] Термин «гибридизация» означает спаривание оснований комплементарных цепей нуклеиновой кислоты и образование дуплексной структуры. Гибридизация может происходить между полностью комплементарными цепями нуклеиновой кислоты или между «в основном, комплементарными» цепями нуклеиновой кислоты, которая содержит минорные области ошибочного спаривания. Не ограничиваясь каким-либо конкретным механизмом, авторы лишь отмечают, что наиболее распространенный механизм спаривания включает образование водородных связей, которыми могут быть водородные связи Уотсона-Крика, Хугстена или обратные водородные связи Хугстена между комплементарными нуклеотидными основаниями цепей нуклеиновой кислоты. Так, например, аденин и тимин являются комплементарными нуклеотидными основаниями, которые спариваются посредством образования водородных связей. Гибридизация может происходить при различных условиях жесткости. Используемый здесь термин «гибридизация» означает спаривание оснований комплементарных цепей нуклеиновой кислоты и образование дуплексной структуры по меньшей мере в условиях относительно низкой жесткости, например, гибридизация в 2× SSC (0,3 М хлорида натрия, 0,03 М цитрата натрия), 0,1% ДСН при 37°C, с последующей промывкой в растворе, содержащем 4× SSC, 0,1% ДСН, которая может быть проведена при 37°C, и с конечной промывкой в 1× SSC при 45°C.

[0038] Термин «ингибирующий» или «ингибирование» относится к снижению или блокированию экспрессии или активности

нуклеиновой кислоты-мишени или белка-мишени и не обязательно указывает на полное устранение экспрессии или активности мишени.

[0039] Термин «межнуклеозидная связь» означает химическую связь между нуклеозидами.

[0040] Термин «нокдаун» или «подавление экспрессии» означает снижение уровня экспрессии гена мРНК или белка после обработки реагентом, например, антисмысловым олигонуклеотидом. Подавление экспрессии может происходить во время транскрипции, сплайсинга мРНК или трансляции.

[0041] Термин «несоответствие» употребляется в том случае, когда нуклеотидные основания первой цепи нуклеиновой кислоты не являются комплементарными соответствующему нуклеотидному основанию второй цепи нуклеиновой кислоты.

[0042] Термин «последовательность нуклеотидных оснований» означает порядок расположения смежных нуклеотидных оснований независимо от любой модификации сахара, связи и/или нуклеотидного основания.

[0043] Термин «олигонуклеотид» означает полимер из связанных дезоксирибонуклеотидов (ДНК) и/или рибонуклеотидов (РНК), каждый из которых является модифицированным или немодифицированным. Этот термин, если это не оговорено особо, охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги природных нуклеотидов, которые обладают связывающими свойствами, аналогичными связывающим свойствам природной нуклеиновой кислоты, а также нуклеиновые кислоты, имеющие альтернативные межнуклеозидные связи, не являющиеся фосфодиэфирными связями.

[0044] Термин «фосфортиоатная связь» означает связь между нуклеозидами, где фосфодиэфирная связь модифицирована путем замены одного из не-мостиковых атомов кислорода атомом серы.

[0045] Термин «смысловая цепь» означает кодирующую цепь, плюс-цепь или не-матричную цепь молекулы ДНК, которая состоит из двухцепочечной структуры. Кодирующая цепь имеет такую же последовательность, как и последовательность мРНК за исключением того, что тимин (Т), присутствующий в ДНК, заменен урацилом (U) в РНК. «Антисмысловая цепь» означает не кодирующую цепь или матричную цепь молекулы ДНК, которая действует в качестве

матрицы для синтеза мРНК. Следовательно, последовательность антисмысловой цепи является комплементарной последовательности смысловой цепи и мРНК (U в РНК вместо Т).

[0046] Используемый здесь термин «стерический блокатор» означает антисмысловой олигонуклеотид, который гибридизуется с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, геномной последовательностью-мишенью, молекулой пре-мРНК или мРНК) и блокирует транскрипцию, сплайсинг и/или трансляцию нуклеиновой кислоты-мишени без активации РНКазы Н.

[0047] Используемый здесь термин «нацеливание» или «нацеленный» относится к конструированию и отбору антисмыслового олигонуклеотида, который может специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, например, геномной последовательностью-мишенью, молекулой пре-мРНК или мРНК или его фрагментом или вариантом, и модулирует транскрипцию, сплайсинг, и/или трансляцию нуклеиновой кислоты-мишени.

[0048] Используемый здесь термин «tau» (также известный как «белок tau, ассоциированный с микротрубочками», MART, MSTD; PPND; DDPAC; MARTL; MTBT1; MTBT2; FTDP-17; PPP1R103) означает белок, ассоциированный с микротрубочками и кодируемый геном MART. Человеческий ген MART картирован в хромосоме в положении 17q21.1, и геномную последовательность человеческого гена MART можно найти в GenBank на сайте NG_007398.1 (SEQ ID NO: 304). Последовательности интронов и экзонов MART и точки ветвления могут быть определены из базы данных геномов Ensembl на веб-сайте с использованием программы Transcript: MART-203 ENST00000344290. У человека присутствуют восемь изоформ tau, что обусловлено сложным механизмом альтернативного сплайсинга. Используемый здесь термин «tau» является собирательным термином для всех изоформ tau. Последовательности белка и мРНК для самой длинной человеческой изоформы tau представляют собой:

Ассоциированный с микротрубочками белок tau Homo sapiens (MART), вариант транскрипта 6, мРНК (NM_001123066.3)

1 ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt ggccggagga
gaaggctccc

61 gcggaggccg cgctgcccgc ccctcccct ggggaggctc gcgttcccgc

tgctcgcgcc

121 tgcgccgccc gccggcctca ggaacgcgcc ctcttcgccg gcgcgcgccc
tcgcagtcac

181 cgccaccac cagctccggc accaacagca gcgccgctgc caccgcccac
cttctgccgc

241 cgccaccaca gccaccttct cctcctccgc tgtcctctcc cgtcctcgcc
tctgtcgact

301 atcaggtgaa ctttgaacca ggatggctga gccccgccag gagttcgaag
tgatggaaga

361 tcacgctggg acgtacgggt tgggggacag gaaagatcag gggggctaca
ccatgcacca

421 agaccaagag ggtgacacgg acgctggcct gaaagaatct ccctgcaga
ccccactga

481 ggacggatct gaggaaccgg gctctgaaac ctctgatgct aagagcactc
caacagcgga

541 agatgtgaca gcacccttag tggatgaggg agctcccggc aagcaggctg
ccgcgcagcc

601 ccacacggag atcccagaag gaaccacagc tgaagaagca ggcattggag
acacccccag

661 cctggaagac gaagctgctg gtcacgtgac ccaagagcct gaaagtggta
aggtggtcca

721 ggaaggcttc ctccgagagc caggcccccc aggtctgagc caccagctca
tgtccggcat

781 gcctggggct cccctcctgc ctgagggccc cagagaggcc acacgccaac
cttcggggac

841 aggacctgag gacacagagg gcggccgcc a gcccctgag ctgctcaagc
accagcttct

901 aggagacctg caccaggagg ggccgcccgt gaagggggca gggggcaaag
agaggccggg

961 gagcaaggag gaggtggatg aagaccgca cgtcgatgag tctcccccc
aagactcccc

1021 tccctccaag gcctccccag cccaagatgg gcggcctccc cagacagccg
ccagagaagc

1081 caccagcatc ccaggcttcc cagcggaggg tgccatcccc ctccctgtgg
atttcctctc

1141 caaagtttcc acagagatcc cagcctcaga gcccgcggg cccagtgtag

ggcgggccaa

1201 agggcaggat gccccctgg agttcacgtt tcacgtggaa atcacacca
acgtgcagaa

1261 ggagcaggcg cactcggagg agcatttggg aagggtgca tttccagggg
cccctggaga

1321 ggggccagag gcccggggcc cctctttggg agaggacaca aaagaggctg
accttcaga

1381 gccctctgaa aagcagcctg ctgctgctcc gcgggggaag cccgtcagcc
gggtccctca

1441 actcaaagct cgcattggtca gtaaaagcaa agacgggact ggaagcgatg
acaaaaaagc

1501 caagacatcc acacgttcct ctgctaaaac cttgaaaaat aggccttgcc
ttagcccca

1561 acaccccact cctggtagct cagaccctct gatccaacc tccagccctg
ctgtgtgccc

1621 agagccacct tcctctccta aatacgtctc ttctgtcact tcccgaactg
gcagttctgg

1681 agcaaaggag atgaaactca agggggctga tggtaaaacg aagatcgcca
caccgcgggg

1741 agcagcccct ccaggccaga agggccaggc caacgccacc aggattccag
caaaaacccc

1801 gcccgtcca aagacaccac ccagctctgc gactaagcaa gtccagagaa
gaccacccc

1861 tgcagggccc agatctgaga gaggtgaacc tccaaaatca ggggatcgca
gcggctacag

1921 cagccccggc tcccaggca ctcccggcag ccgctcccgc accccgtccc
ttccaacccc

1981 acccaccggg gagcccaaga aggtggcagt ggtccgtact ccaccaagt
cgccgtcttc

2041 cgccaagagc cgcctgcaga cagccccgt gccatgcca gacctgaaga
atgtcaagtc

2101 caagatcggc tccactgaga acctgaagca ccagccggga ggcgggaagg
tgagataat

2161 taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg
ataatatcaa

2221 acacgtcccg ggaggcggca gtgtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc

tgagcaaggt

2281 gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggaggtg
gccaggtgga

2341 agtaaaatct gagaagcttg acttcaagga cagagtccag tcgaagattg
ggtccttga

2401 caatatacacc cacgtccctg gcggaggaaa taaaagatt gaaaccaca
agctgacctt

2461 ccgcgagaac gccaaagcca agacagacca cggggcggag atcgtgtaca
agtcgccagt

2521 ggtgtctggg gacacgtctc cacggcatct cagcaatgtc tcctccaccg
gcagcatcga

2581 catggtagac tcgcccagc tcgccacgct agctgacgag gtgtctgcct
ccctggccaa

2641 gcagggtttg tgatcaggcc cctggggcgg tcaataattg tggagaggag
agaatgagag

2701 agtgtggaaa aaaaaagaat aatgaccgg cccccgcct ctgccccag
ctgctcctcg

2761 cagttcgggtt aattggttaa tcacttaacc tgcttttgtc actcggcttt
ggctcgggac

2821 ttcaaaatca gtgatgggag taagagcaaa tttcatcttt ccaaattgat
gggtgggcta

2881 gtaataaaat atttaaaaaa aacattcaa aaacatggcc acatccaaca
tttcctcagg

2941 caattccttt tgattctttt ttcttcccc tccatgtaga agaggagaa
ggagaggctc

3001 tgaaagctgc ttctggggga tttcaagga ctgggggtgc caaccacctc
tggccctggt

3061 gtgggggtgt cacagaggca gtggcagcaa caaaggattt gaaacttgg
gtgttcgtgg

3121 agccacaggc agacgatgtc aaccttgtgt gagtgtgacg ggggttggg
tggggcggga

3181 ggccacgggg gaggccgagg caggggctgg gcagagggga gaggaagcac
aagaagtggg

3241 agtgggagag gaagccacgt gctggagagt agacatcccc ctcttgccg
ctgggagagc

3301 caaggcctat gccacctgca gcgtctgagc ggccgcctgt ccttgggtggc

cgggggtggg

3361 ggcctgctgt gggtcagtgt gccaccctct gcagggcagc ctgtgggaga
agggacagcg

3421 ggtaaaaaga gaaggcaagc tggcaggagg gtggcacttc gtggatgacc
tccttagaaa

3481 agactgacct tgatgtcttg agagcgctgg cctcttcctc cctccctgca
gggtaggggg

3541 cctgagttga ggggcttccc tctgctccac agaaaccctg ttttattgag
ttctgaaggt

3601 tggaactgct gccatgattt tggccacttt gcagacctgg gactttaggg
ctaaccagtt

3661 ctctttgtaa ggacttgtgc ctcttgggag acgtccaccg gtttccaagc
ctggggccact

3721 ggcattctctg gagtgtgtgg gggctctggga ggcagggtccc gagccccctg
tccttcccac

3781 ggccactgca gtcaccccgt ctgcgccgct gtgctgttgt ctgccgtgag
agcccaatca

3841 ctgcctatac ccctcatcac acgtcacaat gtcccgaatt cccagcctca
ccacccttc

3901 tcagtaatga ccctggttgg ttgcaggagg tacctactcc atactgaggg
tgaaattaag

3961 ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga cccagcctc tcaactctcag
ttccactcat

4021 ccaactggga ccctcaccac gaatctcatg atctgattcg gttccctgtc
tcctcctccc

4081 gtcacagatg tgagccaggg cactgctcag ctgtgaccct aggtgtttct
gccttgttga

4141 catggagaga gccctttccc ctgagaaggc ctggcccctt cctgtgctga
gcccacagca

4201 gcaggctggg tgtcttggtt gtcagtgggtg gcaccaggat ggaagggcaa
ggcaccagc

4261 gcaggccac agtcccgtg tccccactt gcaccctagc ttgtagctgc
caacctcca

4321 gacagcccag cccgctgctc agctccacat gcatagtatc agccctccac
accgacaaa

4381 ggggaacaca cccccttggg aatggttctt ttccccagc cccagctgga

agccatgctg

4441 tctgttctgc tggagcagct gaacatatac atagatggtg cctgcccctc
cccatctgca

4501 ccctgttgag ttgtagttgg atttgtctgt ttatgcttgg attcaccaga
gtgactatga

4561 tagtgaaaag aaaaaaaaaa aaaaaaaagg acgcatgtat cttgaaatgc
ttgtaaagag

4621 gtttctaacc caccctcacg aggtgtctct cacccccaca ctgggactcg
tgtggcctgt

4681 gtggtgccac cctgctgggg cctcccaagt tttgaaaggc tttcctcagc
acctgggacc

4741 caacagagac cagcttctag cagctaagga ggccgttcag ctgtgacgaa
ggcctgaagc

4801 acaggattag gactgaagcg atgatgtccc cttccctact tccccttggg
gctccctgtg

4861 tcagggcaca gactaggtct tgtggctggg ctggcttgcg gcgagaggat
ggttctctct

4921 ggtcatagcc cgaagtctca tggcagtccc aaaggaggct tacaactcct
gcatcacaag

4981 aaaaaggaag ccaactgccag ctgggggggat ctgcagctcc cagaagctcc
gtgagcctca

5041 gccaccctc agactgggtt cctctccaag ctgcacctct ggaggggcag
cgcagcctcc

5101 caccaagggc cctgcgacca cagcagggat tgggatgaat tgcctgtcct
ggatctgctc

5161 tagaggcca agctgcctgc ctgaggaagg atgacttgac aagtcaggag
aactgttcc

5221 caaagccttg accagagcac ctcagcccgc tgaccttgca caaactccat
ctgctgccat

5281 gagaaaaggg aagccgcctt tgcaaaacat tgctgcctaa agaaactcag
cagcctcagg

5341 cccaattctg ccacttctgg tttgggtaca gttaaaggca accctgaggg
acttggcagt

5401 agaaatccag ggcctcccct ggggctggca gcttcgtgtg cagctagagc
tttacctgaa

5461 aggaagtctc tgggcccaga actctccacc aagagcctcc ctgccgttcg

ctgagtccca

5521 gcaattctcc taagttgaag ggatctgaga aggagaagga aatgtggggg
agatttggtg

5581 gtggttagag atatgcccc ctcattactg ccaacagttt cggctgcatt
tcttcacgca

5641 cctcggttcc tcttcctgaa gttcttgtgc cctgctcttc agcaccatgg
gccttcttat

5701 acggaaggct ctgggatctc ccccttgtgg ggcaggctct tggggccagc
ctaagatcat

5761 ggtttagggg gatcagtgct ggcagataaa ttgaaaaggc acgctggctt
gtgatcttaa

5821 atgaggacaa tccccccagg gctgggcact cctcccctcc cctcacttct
cccacctgca

5881 gagccagtgt ccttgggtgg gctagatagg atatactgta tgccggctcc
ttcaagctgc

5941 tgactcactt tatcaatagt tccatttaa ttgacttcag tggtgagact
gtatcctggt

6001 tgctattgct tgttgtgcta tggggggagg ggggaggaat gtgtaagata
gttaacatgg

6061 gcaaagggag atcttggggg gcagcactta aactgcctcg taaccctttt
catgatttca

6121 accacatttg ctagagggag ggagcagcca cggagttaga ggcccttggg
gtttctcttt

6181 tccactgaca ggctttccca ggcagctggc tagttcattc cctccccagc
caggtgcagg

6241 cgtaggaata tggacatctg gttgctttgg cctgctgccc tctttcaggg
gtcctaagcc

6301 cacaatcatg cctccctaag accttggcat ccttccctct aagccgttgg
cacctctgtg

6361 ccacctctca cactggctcc agacacacag cctgtgcttt tggagctgag
atcactcgct

6421 tcaccctcct catctttggt ctccaagtaa agccacgagg tcggggcgag
ggcagaggtg

6481 atcacctgcg tgtcccatct acagacctgc agcttcataa aacttctgat
ttctcttcag

6541 ctttgaaaag ggttaccctg ggcactggcc tagagcctca cctcctaata

gacttagccc

6601 catgagtttg ccatgttgag caggactatt tctggcactt gcaagtccca
tgatttcttc

6661 ggtaattctg aggggtggggg gagggacatg aaatcatctt agcttagctt
tctgtctgtg

6721 aatgtctata tagtgtattg tgtgttttaa caaatgattt aactgactg
ttgctgtaaa

6781 agtgaatttg gaaataaagt tattactctg attaaa (SEQ ID NO:
305)

**Ассоциированный с микротрубочками белок tau Homo sapiens,
изоформа 6 (NP_001116538.2)**

MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT
PTEDGSEEPG	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG
TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG	HVTQEPESGK	VVQEGFLREP	GPPGLSHQLM
SGMPGAPLLP	EGPREATRQP	SGTGPEDETEG	GRHAPELLKH	QLLGDLHQEG
PPLKGAGGKE	RPGSKEEVDE	DRDVDESSPQ	DSPPSKASPA	QDGRPPQTAA
REATSIPGFP	AEGAIPLPVD	FLSKVSTEIP	ASEPDGPSVG	RAKQDAPLE
FTFHVEITPN	VQKEQAHSEE	HLGRAAFPGA	PGEGPEARGP	SLGEDTKEAD
LPEPSEKQPA	AAPRGKPVSR	VPQLKARMVS	KSKDGTGSDD	KKAKTSTRSS
AKTLKNRPCL	SPKHPTPGSS	DPLIQPSSPA	VCPEPPSSPK	YVSSVTSRTG
SSGAKEMKLLK	GADGKTKIAT	PRGAAPPQOK	GQANATRIPA	KTPPAPKTPP
SSATKQVQRR	PPPAGPRSER	GEPPKSGDRS	GYSSPGSPGT	PGSRSRTPSL
PTPPTREPCK	VAVVRTPPKS	PSSAKSRLQT	APVPMPLDN	VKSKIGSTEN
LKHQPGGGKV	QIINKKLDLS	NVQSKCGSKD	NIKHVPGGGS	VQIVYKPVDL
SKVTSKCGSL	GNIHHKPGGG	QVEVKSEKLD	FKDRVQSKIG	SLDNITHVPG
GGNKKIETHK	LTFRENAKAK	TDHGAEIVYK	SPVVSGDTSP	RHLSNVSSTG

SIDMVDSPQL ATLADEVAS LAKQGL (SEQ ID NO: 306)

Последовательности МРНК и белка других человеческих изоформ tau можно найти в GenBank под следующими регистрационными номерами:

изоформа tau 1: NM_016835.4 (МРНК) ® NP_058519.3 (белок);

изоформа tau 2: NM_005910.5 (МРНК) ® NP_005901.2 (белок);

изоформа tau 3: NM_016834.4 (МРНК) ® NP_058518.1 (белок);

изоформа tau 4: NM_016841.4 (МРНК) ® NP_058525.1 (белок);

изоформа tau 5: NM_001123067.3 (МРНК) ® NP_001116539.1

(белок);

изоформа tau 7: NM_001203251.1 (мРНК) ® NP_001190180.1

(белок);

изоформа tau 8: NM_001203252.1 (мРНК) ® NP_001190181.1

(белок).

Используемый здесь термин «человеческий белок tau» также охватывает белки, которые по всей их длине по меньшей мере приблизительно на 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательности любой изоформы tau. Последовательности белков tau мышей, собакоподобных обезьян и других животных известны специалистам.

[0049] Используемый здесь термин «tau-ассоциированное заболевание» включает, но не ограничивается ими, заболевание, ассоциированное с аномальной экспрессией, секрецией, фосфорилированием, расщеплением и/или агрегацией белка tau. Tau-ассоциированными заболеваниями являются, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (БА), амиотрофический боковой склероз/комплекс паркинсонизм-деменция (АБС-КПД), деменция в области аргирофильных зерен (ДАГЗ), амилоидная ангиопатия британского типа, церебральная амилоидная ангиопатия, хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ), кортикобазальная дегенерация (КВД), болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), деменция боксеров, диффузные повреждения нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдром Дауна, синдром Дравета, эпилепсия, деменция в области лобно-височной доли (ДЛВД), деменция в области лобно-височной доли, ассоциированная с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17 (FTDP-17), дегенерация передней лобно-височной доли, ганглиоглиома, ганглиоцитомы, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Галервордена-Шпатца, болезнь Гентингтона, миозит, вызываемый тельцами включения, энцефалопатия, вызываемая свинцом, болезнь Литико-Бодига, менингиоангиоматоз, атрофия многих органов, миотоническая дистрофия, болезнь Нимана-Пика типа С (НП-С), не-гваманиевое

заболевание двигательных нейронов, ассоциированное с поражением нейрофибриллярных клубков, болезнь Пика (БП), постэнцефалитный паркинсонизм, церебральная амилоидная ангиопатия, вызываемая белками прионами, прогрессирующий субкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменция, поражающая только область клубков, деменция, преобладающая в области клубков, мультиинфарктная деменция, ишемический инсульт или клубневой склероз.

[0050] Термин «гомология» или «идентичность» означает идентичность последовательности субъединиц двух полимерных молекул, например, двух молекул нуклеиновой кислоты, таких как две молекулы ДНК, две молекулы РНК или две молекулы полипептида. Если положение субъединиц в обеих двух молекулах занято одной и той же мономерной субъединицей, например, если положение в каждой из двух молекул ДНК занято аденином, то они являются гомологичными или идентичными в этом положении. Гомология двух последовательностей непосредственно зависит от числа совпадающих или гомологичных положений, например, если половина положений (например, пять положений в полимере длиной в десять субъединиц) в двух последовательностях являются гомологичными, то эти две последовательности являются гомологичными на 50%; а если 90% положений (например, 9 из 10) являются соответствующими или гомологичными, то эти две последовательности гомологичны на 90%. Процент «идентичности последовательностей» может быть определен путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей по окну сравнения, где для такого оптимального выравнивания двух последовательностей, фрагмент аминокислотной последовательности в окне сравнения может содержать добавления или делеции (например, пробелы или выступающие концы) по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит добавлений или делеций). Процент может быть вычислен путем определения числа положений, в которых присутствуют идентичные аминокислотные остатки в обеих последовательностях, с получением числа совпадающих положений, а затем деления этого числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения,

и умножения результата на 100 с получением процента идентичности последовательностей. Конечный результат представляет собой процент идентичности рассматриваемой последовательности с запрашиваемой последовательностью.

[0051] Термин «выделенный» означает измененный или удаленный из природного окружения. Так, например, нуклеиновая кислота или пептид, присутствующие в природе в организме животного, не являются «выделенными», но та же нуклеиновая кислота или тот же пептид, которые частично или полностью отделены от продуктов, совместно существующих с ними в их природном окружении, являются «выделенными». Выделенная нуклеиновая кислота или белок могут существовать, в основном, в очищенной форме, либо они могут присутствовать в не-нативной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

[0052] Термин «лечить» или «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предупреждение или замедление нежелательного патологического изменения или расстройства. В соответствии с целями настоящего изобретения, благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, ослабление симптомов, снижение тяжести заболевания, стабилизацию (т.е., не ухудшение) состояния болезни, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение патологического состояния и ремиссию (частичную или полную), независимо от того, являются ли они детектируемыми или недетектируемыми. «Лечение» может также означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни в случае отсутствия лечения.

[0053] Термин «индивидуум» относится к животному, человеку или животному, не являющемуся человеком, которые подвергаются лечению описанными здесь способами согласно изобретению. Настоящее изобретение может быть также применено в ветеринарии и в области, не относящейся к ветеринарии. Этот термин включает, но не ограничивается ими, млекопитающих, например, человека; других приматов, свиней, грызунов, таких как мыши и крысы, кролики, морские свинки, и хомяки; коров, лошадей, кошек, собак,

овец и коз. Типичными индивидуумами являются человек, сельскохозяйственные животные и домашние питомцы, такие как кошки и собаки.

[0054] Если это не оговорено особо, то все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значения, в основном, понятные среднему специалисту в области, к которой относится изобретение. Хотя для осуществления настоящего изобретения могут быть применены методы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь методам и материалам, однако, подходящие методы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие упомянутые здесь документы во всей своей полноте вводятся в настоящее описание посредством ссылки. В случае возникновения каких-либо разночтений, следует отдать предпочтение определениям, данным в настоящей заявке. Кроме того, материалы, способы и примеры приводятся лишь в иллюстративных целях и не рассматриваются как ограничение объема изобретения.

[0055] Подробное описание одного или более вариантов осуществления изобретения приводится в прилагаемых чертежах и в нижеследующем описании. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

Антисмысловые олигонуклеотиды

[0056] Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) являются мощными и универсальными агентами, которые находят все большее применение, включая снижение уровня РНК, остановку трансляции, ингибирование миРНК, модуляцию сплайсинга и выбор сайта полиаденилирования. Антисмысловой олигонуклеотид связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью, если достаточное число нуклеотидных оснований антисмыслового олигонуклеотида может образовывать водородные связи с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени и модулирует транскрипцию и/или трансляцию нуклеиновой кислоты-мишени. Таким образом, последовательность нуклеотидных оснований антисмыслового олигонуклеотида является комплементарной последовательности нуклеотидных оснований нуклеотидной нуклеиновой кислоты-мишени,

например, геномной последовательности-мишени, молекулы пре-мРНК, или мРНК. Гибридизация происходит в случае образования водородных связей (например, водородных связей Уотсона-Крика, водородных связей Хугстена или обратных водородных связей Хугстена) между комплементарными нуклеотидными основаниями антисмыслового олигонуклеотида и нуклеиновой кислоты-мишени. При этом могут быть использованы не-комплементарные нуклеотидные основания антисмыслового олигонуклеотида и нуклеиновой кислоты-мишени при условии, что антисмысловой олигонуклеотид будет сохранять способность специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью.

[0057] ASO могут быть сконструированы в целях снижения уровня экспрессии белка-мишени по механизму, зависящему от РНКазы H или не зависящему от РНКазы H (см. Watts JK, et al., J Pathol. 2012 January; 226(2): 365-379). Если ASO, содержащий непрерывный фрагмент ДНК, гибридизуется с РНК-мишенью, то гетеродуплекс ДНК-РНК обеспечивает рекрутинг РНКазы H, которая расщепляет РНК-мишень в дуплексе и способствует последующему разложению РНК-фрагментов клеточными нуклеазами. ASO может также уменьшать уровень экспрессии мишенни независимо от РНКазы H посредством стерического блокирования процессинга пре-мРНК и/или трансляции мРНК в белок.

[0058] Настоящее изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на белок tau, ассоциированный с микротрубочками, (МАРТ). В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды имеют последовательность нуклеотидных оснований, комплементарную сегменту геномной ДНК МАРТ, пре-мРНК или мРНК с 1, 2, 3, 4 или 5 несоответствиями. Если происходит полное спаривание оснований (например, спаривание между А и Т, а также между С и G), то несоответствие между олигонуклеотидом и соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью отсутствует. Несответствие возникает в том случае, когда нуклеотидное основание первой нуклеиновой кислоты неспособно спариваться с соответствующим нуклеотидным основанием второй нуклеиновой кислоты при максимальном выравнивании двух последовательностей. Так,

например, если в положении первой последовательности присутствует нуклеотидное основание А, а в соответствующем положении второй последовательности присутствует нуклеотидное основание (например, С или G), которое не может образовывать пару с А, то это указывает на несоответствие. Несопответствие также возникает в том случае, когда в положении в одной последовательности присутствует нуклеотидное основание, а в соответствующем положении другой последовательности такое нуклеотидное основание отсутствует. Модификация сахарной группы с нуклеотидными или межнуклеозидными связями не считается несоответствием. Таким образом, если одна последовательность содержит G, а соответствующее нуклеотидное основание второй последовательности содержит модифицированный С (например, 5-метилцитозин), то такое несоответствие не будет учитываться.

[0059] Что касается фрагмента нуклеиновой кислоты, то описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды являются комплементарными сегменту геномной ДНК МАРТ, пре-мРНК или мРНК, по меньшей мере, на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% по всей длине сегмента. Процент комплементарности антисмыслового олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью может быть определен рутинными методами, например, с помощью программ BLAST (пакета программ для поиска локального выравнивания) или программ PowerBLAST, известных специалистам (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды имеют последовательность нуклеотидных оснований, которая на 100% комплементарна (то есть, полностью комплементарна) сегменту геномной ДНК МАРТ, пре-мРНК или мРНК. Используемый здесь термин «полностью комплементарный» или «комплементарный на 100%» относится к каждому нуклеотидному основанию антисмыслового соединения, способному точно спариваться с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени. Так, например, антисмысловое соединение в 20 нуклеотидных оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени

длиной в 400 нуклеотидных оснований, при условии, что соответствующая часть нуклеиновой кислоты-мишени в 20 нуклеотидных оснований будет полностью комплементарна антисмысловому соединению.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды содержат последовательность нуклеотидных оснований, комплементарную по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным основаниям (например, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 смежным нуклеотидным основаниям) любой последовательности, представленной в таблице 1, с 1, 2 или 3 несоответствиями. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды содержат последовательность нуклеотидных оснований, которая на 100% комплементарна по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным основаниям (например, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 смежным нуклеотидным основаниям) любой последовательности, представленной в таблице 1.

[0061] Описанные здесь антисмысловые соединения, могут также иметь определенный процент идентичности конкретной нуклеотидной последовательности SEQ ID NO или его части. Используемый здесь антисмысловый олигонуклеотид идентичен описанной здесь последовательности, если он обладает такой же способностью спариваться с нуклеотидными основаниями. Так, например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина, присутствующего в описанной ДНК-последовательности, будет рассматриваться как последовательность, идентичная последовательности ДНК, поскольку урацил и тимидин спариваются с аденином. Также рассматриваются укороченные и удлиненные варианты описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов, а также олигонуклеотидов, основания которых не идентичны основаниям описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов. Неидентичные основания могут быть смежными друг с другом, либо они могут быть распределены по всем антисмысловым олигонуклеотидам. Процент идентичности последовательностей антисмысловых олигонуклеотидов может быть вычислен по числу оснований, которые имеют пары оснований, идентичные парам оснований в сравниваемой

последовательности. Процент идентичности последовательностей может быть определен рутинными методами, например, с помощью программ BLAST (пакета программ для поиска локального выравнивания) или программ PowerBLAST, известных специалистам (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656) или программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), с использованием параметров по умолчанию, которые входят в алгоритм Смита и Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

[0062] В некоторых своих вариантах, настоящее изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, содержащим последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-17, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляют собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию. В некоторых своих вариантах, настоящее изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, содержащим последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, включают любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 2-17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, состоят из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 2-17.

[0063] В некоторых вариантах осуществления изобретения,

описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды имеют длину от 12 до 30 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, имеют длину от 12 до 25 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, имеют длину от 15 до 20 нуклеотидных оснований. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на МАРТ, может включать 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, включают 17 нуклеотидных оснований. Длина антисмыслового олигонуклеотида может быть увеличена или уменьшена, и/или в антисмысловой олигонуклеотид могут быть введены несоответствующие основания (например, 1, 2, 3, 4 или 5 несоответствий) без элиминации их активности.

Химическая модификация антисмысловых олигонуклеотидов

[0064] Олигонуклеотиды состоят из повторяющихся нуклеотидных звеньев, которые связаны между собой межнуклеозидными фосфодиэфирными связями. Каждый нуклеотид состоит из нуклеозида, который включает нуклеотидное основание, связанное с сахарной группой, и одну или более фосфатных групп, ковалентно связанных с сахарной группой. Фосфодиэфирные связи состоят из сахарных остатков (либо рибозы для РНК, либо дезоксирибозы для ДНК, имеющих общее название «фураноза»), связанных гликозидной связью с пуриновым основанием (гуанином и/или аденином) и/или пиримидиновым основанием (тиминном и цитозином для ДНК; и урацилом и цитозином для РНК).

[0065] Описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды могут содержать одну или более модифицированных нуклеотиных субъединиц и/или межнуклеозидных связей. Химические модификации в олигонуклеотидах включают модификации в межнуклеозидных связях,

сахарных группах, нуклеотидных основаниях и/или в остовах. Модификации могут повышать стабильность, эффективность и/или снижать иммуногенность антисмысловых олигонуклеотидов. Так, например, олигонуклеотиды могут быть модифицированы так, чтобы это приводило к повышению резистентности к нуклеазам, к повышению аффинности связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью, к повышению уровня клеточного поглощения и/или к повышению ингибирующей активности по сравнению с немодифицированными олигонуклеотидами.

[0066] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают природные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. Фосфодиэфирные связи могут быть заменены другими фосфорсодержащими связями, такими как фосфортиоатные, фосфотриэфирные, метилфосфонатные или фосфорамидатные связи, или связи, не содержащие фосфора. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают фосфортиоатные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждая межнуклеозидная связь антисмыслового олигонуклеотида представляет собой фосфортиоатную межнуклеозидную связь.

[0067] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают химически модифицированные сахарные группы. Так, например, антисмысловые олигонуклеотиды могут включать 2'-модификацию на фуранозном кольце, мостиковую связь не-геминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), и замену кольцевого атома кислорода сахара другими атомами или их комбинациями. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый нуклеотид антисмыслового олигонуклеотида имеет 2'-модифицированное фуранозное кольцо. Примерами 2'-модификаций являются 2'-фтор, 2'-дезоксигуанидин, 2'-фтор, 2'-O-метил, 2'-O-метоксиэтил (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропил (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтил (2'-

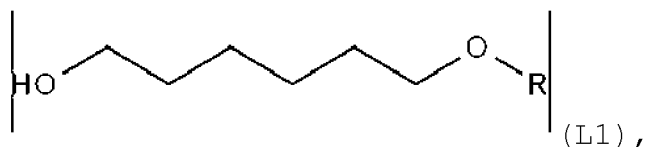
O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-O-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE) и 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый нуклеотид антисмыслового олигонуклеотида имеет 2'-O-MOE-модификацию в сахарной группе.

[0068] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды могут включать замену нуклеотида в заданном положении модифицированным вариантом того же самого нуклеотида. Так, например, нуклеотид (A, G, C или T) может быть заменен соответствующим гипоксантином, ксантином, 4-ацетилцитозином, бета-D-галактозилквеозином, инозином, N6-изопентениладенином, 1-метилгуанином, 1-метилюозином, 2,2-диметилгуанином, 2-метиладенином, 2-метилгуанином, 3-метилцитозином, 5-метилцитозином, N6-аденином, 7-метилгуанином, бета-D-маннозилквеозином, 2-метилтио-N6-изопентениладенином, вибутоксозином, квеозином, 2-тиоцитозином или 2,6-диаминопурином.

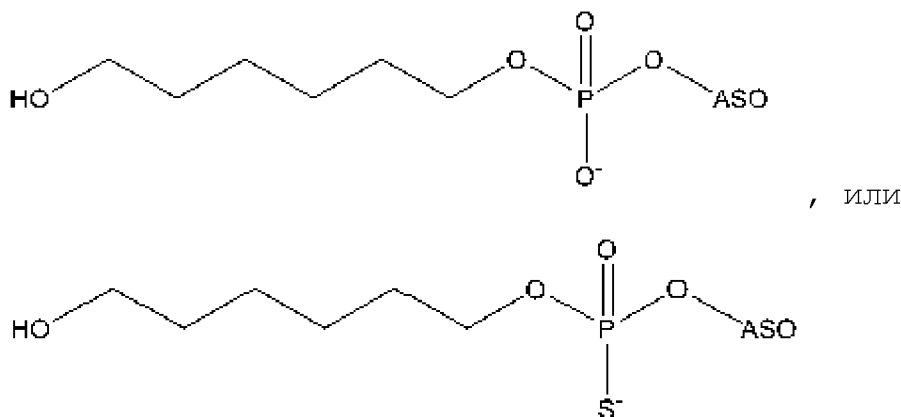
[0069] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают химически модифицированные олигонуклеотиды, которые снижают иммуногенность олигонуклеотидов. Так, например, было показано, что олигонуклеотиды, содержащие 5-метилцитозин или модификации 2'-O-MOE-модификации, обладают пониженной иммунной стимуляцией у мышей (Henry S. et al., J Pharmacol Exp Ther. 2000 Feb; 292(2):468-79). В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды содержат 5-метилцитозины вместо цитозинов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают 2'-O-MOE-модификации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды включают 5-метилцитозины и 2'-O-MOE-модификации.

[0070] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на

МАРТ, включают С6-линкер у 3'-конца со следующей структурой:



которая присоединена к 3'-концу олигонуклеотида посредством фосфатного мостика, где $R=PO_2-O$ -олигонуклеотид (для фосфодиэфирных межнуклеозидных связей) или $R=POS-O$ -олигонуклеотид (для фосфотиоатных межнуклеозидных связей). Такой 3'-С6-линкер может блокировать 3'-экзонуклеазную атаку и, следовательно, повышать стабильность и длительность действия антисмысловых олигонуклеотидов (см. WO 2005/021749 для аналогичной стратегии применительно к кРНК). В некоторых случаях, 3'-С6-линкер может также облегчать синтез и/или очистку антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, могут иметь любую из следующих структур:



[0071] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды могут включать альтернативный остов, например, морфолино, блокированную нуклеиновую кислоту (LNA), неблокированную нуклеиновую кислоту (UNA), треозо-содержащую нуклеиновую кислоту (TNA), гликоль-содержащую нуклеиновую кислоту (GNA) и/или пептид-содержащую нуклеиновую кислоту (PNA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды могут включать бициклический нуклеозид (BNA), содержащий мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца. Так, например, такой BNA может включать «стерически затрудненный этил» (или

«сEt»), содержащий 4'-CH(CH₃)-O-2'-мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод сахарной группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды могут включать блокированную нуклеиновую кислоту (LNA), содержащую мостик, соединяющий два атома углерода между 4'- и 2'-положениями нуклеозидного сахарного звена. Такая LNA может включать альфа-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2')-LNA, β-D-метиленокси (4'-CH₂-O-2')-LNA, этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2')-LNA, аминоокси-(4'-CH₂-O-N(R)-O-2')-LNA, оксиамино-(4'-CH₂-N(R)-O-2')-LNA, или любую другую LNA, описанную в патентах США №№ 7053207, 6268490; 6770748; 6794499; 7034133; 6525191; 7696345; 7569575; 7314923; 7217805; 7084125; или 6670461; и в патентных публикациях №№ WO 98/39352 или WO 99/14226. Другие подходящие LNA включают LNA, описанные Braasch et al., *Chern. Biol.* 8: 1-7, 2001; Elayadi et al., *Curr. Opinion Invens. Drugs* 2: 558-561, 2001; Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 21: 6365-6372, 2003; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 54: 3607-3630, 1998; Morita et al., *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 11: 2211-2226, 2003; Orum et al., *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3: 239-243, 2001; Singh et al., *Chem. Commun.* 4: 455-456, 1998; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 63: 10035-10039, 1998; или Wahlestedt et al., *PNAS* 97: 5633-5638, 2000.

Стерические блокаторы

[0072] Антисмысловой олигонуклеотид может связываться с нуклеиновой кислотой-мишенью и стерически блокировать доступ ДНК- или РНК-связывающихся белков, транскрипционных факторов, факторов сплайсинга, рибосомы и/или блокировать механизм трансляции в нуклеиновую кислоту-мишень, и, таким образом, снижать уровень экспрессии мишени без активации РНКазы Н. Так, например, такие стерические блокаторы могут снижать уровень экспрессии белка-мишени посредством гибридизации последовательностей, окружающих стар-кодон мишени, блокирования интронных последовательностей точек ветвления, нацеливания на сайты сплайсинга, объединения интронных и/или экзонных последовательностей или нацеливания на регуляторные последовательности, такие как энхансеры сплайсинга экзона.

Стерические блокаторы могут быть сконструированы на основе ранее определенных или предсказанных границ интрон-экзон и структуры генов; и панель различных антисмысловых олигонуклеотидов может быть получена для блокирования того же сайта. Для минимизации гибридизации соединений, не являющихся мишенями, для каждого ASO могут быть проведены анализы BLAST.

[0073] Стерические блокаторы могут снижать уровни мРНК посредством использования эндогенных клеточных путей надзора, которые распознают и разлагают аберрантные мРНК. Одним из таких путей является нонсенс-опосредованный распад мРНК (NMD), который модулирует экспрессию гена и предотвращает продуцирование потенциально токсичных белков из мРНК. Дефекты процессинга пре-мРНК могут приводить к потере функции белка, если вводится кодон преждевременной терминации (РТС), который разрушает открытую рамку считывания. Такая РТС-содержащая мРНК может служить субстратом для NMD, который включает взаимосвязь между трансляцией рибосом и компонентами комплекса стыка экзонов, включая основной фактор NMD UPF1, что приводит к разложению РНК под действием эндонуклеазной и экзонуклеазной активности. ASO могут быть рационально сконструированы так, чтобы они снижали уровни мРНК-мишеней посредством нацеливания мРНК-мишени на путь NMD. Это может быть достигнуто путем конструирования последовательностей стерических блокаторов так, чтобы они были комплементарны специфическим кодирующим экзонам, стыкам интрон-экзон или другим последовательностям, необходимым для правильного процессинга пре-мРНК и для введения делеции в экзон, сдвига рамки считывания и/или включения РТС.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, например, олигонуклеотиды, содержащие последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в любых таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления

изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, которые содержат любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 2-8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, состоящие из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 2-8. Как подробно описано в приведенных ниже примерах, стерические блокаторы были сконструированы так, чтобы они были нацелены на конститутивные экзоны tau (например, экзоны 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13), последовательности, объединяющие старт-кодон МАРТ, акцепторы и доноры сплайсинга, точки ветвления при сплайсинге, последовательности, родственные полипиримидиновому пути, или последовательности-энхансеры или ингибиторы сплайсинга. Нацеливание на старт-кодон и экзон 1 может блокировать инициацию трансляции. ASO, которые препятствуют сплайсингу и/или индуцируют вырезание экзонов, будут способствовать сдвигу рамки считывания и/или введению ниже расположенного преждевременного стоп-кодона, что будет приводить к снижению уровня мРНК и/или белка tau МАРТ.

[0075] Химические модификации могут быть включены в стерические блокаторы для повышения стабильности, эффективности и/или поглощения клетками. Стерические блокаторы могут иметь химическую модификацию в каждом положении нуклеотида или в некоторых выбранных положениях. Так, например, введение 2'-модификации сахарного кольца (такой как 2'-O-метоксиэтил, MOE), включение блокированной нуклеиновой кислоты (LNA) и/или модификации остова (такого как фосфориоатный остов) может снижать расщепление нуклеазой и/или повышать аффинность связывания антисмысловых олигонуклеотидов. Стерические блокаторы, кроме модификаций сахара и/или остова, могут состоять из олигомеров, которые значительно отличаются от ДНК или РНК. Пептид-содержащая нуклеиновая кислота (PNA) представляет собой олигонуклеотид-миметик, в котором нуклеотидные основания связаны

амидными связями. Поскольку амидный остов является незаряженным, то связывание характеризуется высокими уровнями ассоциации и высокой аффинностью (см. Bentin T, *Biochemistry*. 1996; 35:8863-8869; Smulevitch SV, *Nat Biotech*. 1996; 14:1700-1704). Другим незаряженным аналогом ДНК являются фосфордиамидатные морфолино-олигомеры (обычно называемые «РМО или морфолинами»). РМО не способны комплементарно связываться с мишенями с высокой аффинностью, которая характеризует связывание с РНА, но оказалось, что они являются эффективными агентами внутри клеток (см. Summerton J, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*. 1997; 7:187-195; Corey DR, *Genome Biol*. 2001; 2:REVIEWS1015).

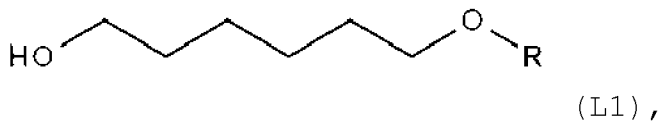
[0076] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, содержащие 2'-модифицированные нуклеотиды. 2'-модификация может быть выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-дезоксид-2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-МОЕ), 2'-О-аминопропила (2'-О-АР), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE) и 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA). В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, которые имеют 2'-О-МОЕ-модификацию в каждой нуклеотидной субъединице.

[0077] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, которые имеют межнуклеозидные фосфодиэфирные или фосфотиоатные связи.

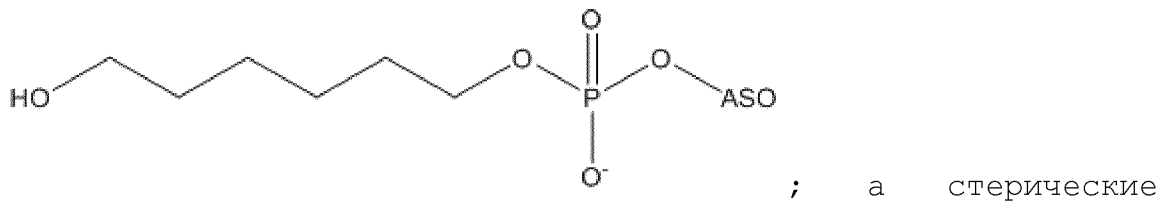
[0078] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, которые содержат модификации остова, препятствующие связыванию с РНКазой Н. Такие стерические блокаторы могут включать модифицированные межнуклеозидные связи, например, метилфосфонатную связь, метилфосфотиоатную связь, фосформорфолидатную связь,

фосфорпиперазидатную связь или фосфорамидитную связь. В некоторых вариантах осуществления, каждая другая межнуклеозидная связь может содержать модифицированный фосфат с 2'-низшей алкильной группой (такой как, например, C₁-C₄, прямой или разветвленный насыщенный или ненасыщенный алкил, такой как метил, этил, этенил, пропил, 1-пропенил, 2-пропенил и изопропил) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой стерические блокаторы, которые включают одну или более модифицированных межнуклеозидных связей, описанных в патенте США № 5149797.

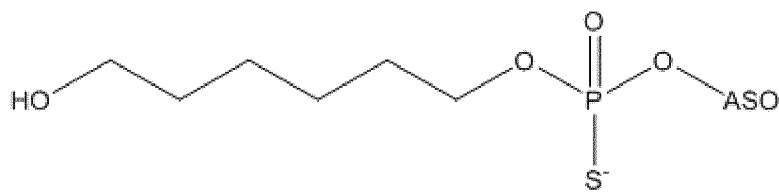
[0079] В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь стерические блокаторы, нацеленные на МАРТ, включают С6-линкер у 3'-конца со следующей структурой:



которая присоединена к 3'-концу олигонуклеотида посредством фосфатного мостика, где R=PO₂-O-олигонуклеотид (для фосфодиэфирных межнуклеозидных связей) или R=POS-O-олигонуклеотид (для фосфортиоатных межнуклеозидных связей). В соответствии с этим, стерические блокаторы, нацеленные на МАРТ и включающие фосфодиэфирные межнуклеозидные связи, могут иметь следующую структуру:



блокаторы, нацеленные на МАРТ и включающие фосфортиоатные межнуклеозидные связи, могут иметь следующую структуру:



Галмеры

[0080] Антисмысловые олигонуклеотиды, содержащие непрерывный фрагмент ДНК, могут осуществлять рекрутинг клеточной эндонуклеазы РНКазы Н к целевому гетеродуплексу РНК:ДНК и расщеплять РНК-мишень в дуплексе РНК:ДНК. Гапмеры представляют собой химерные антисмысловые соединения. Химерные антисмысловые соединения обычно содержат, по меньшей мере, одну область, модифицированную так, чтобы она сообщала повышенную резистентность к разложению нуклеазой, повышенный уровень поглощения клетками, повышенную аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью и/или повышенную ингибирующую активность, и вторую область, имеющую нуклеотиды, которые химически отличаются от нуклеотидов первой области.

[0081] Гапмеры имеют центральный гэтап-сегмент, состоящий из фрагмента смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между двумя сегментами крыла, состоящими из модифицированных нуклеотидов у 5'- и 3'-концов. Гэтап-сегмент служит в качестве субстрата для расщепления эндонуклеазой РНКазой Н, а сегменты крыла с модифицированными нуклеотидами сообщают повышенную резистентность к расщеплению другой нуклеазой. Сегмент «крыло-гэтап-крыло» может быть обозначен как «X-Y-Z», где «X» означает длину 5'-крыла, «Y» означает длину гэтапа, а «Z» означает длину 3'-крыла. «X» и «Z» могут включать одинаковые, различные или чередующиеся сахарные группы.

[0082] В некоторых вариантах осуществления изобретения, центральный гэтап-сегмент гапмера состоит по меньшей мере из пяти (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, а сегменты 5'- и 3'-крыльев содержат один или более 2'-модифицированных нуклеотидов. Сообщалось, что химерный олигонуклеотид, содержащий фрагмент от одного до четырех смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, не активирует РНКазу Н. См. патент США № 9157081. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, содержащие по меньшей мере семь (например, 7, 8, 9, 10, 11, 12) смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления

изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, содержащие десять смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов. 2'-модификация может быть выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-дезоксидифтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-МОЕ), 2'-О-аминопропила (2'-О-АР), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE) и 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA).

[0083] В некоторых вариантах осуществления изобретения, гапмеры, нацеленные на МАРТ, представляют собой 5-10-5-гапмеры длиной 20 нуклеозидов, где центральный гзп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами 5'- и 3'-крыла, каждый из которых содержит пять нуклеозидов с 2'-модификацией. Другими подходящими гапмерами являются, но не ограничиваются ими, 5-9-5-гапмеры, 5-8-5-гапмеры, 4-8-6-гапмеры, 6-8-4-гапмеры или 5-7-6-гапмеры.

[0084] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, например, олигонуклеотиды, содержащие последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 70% (например, на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 9-15 и 17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, которые содержат любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, представляют собой гапмеры, которые состоят из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 9-15 и 17. Как подробно описано ниже в примерах, гапмеры были сконструированы так, чтобы они были нацелены на последовательности, окружающие

стар-кодон, экзон 1 или 3'-нетранслируемую область (UTR) транскрипта MART. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гапмеры были сконструированы так, чтобы они были нацелены на 3'-UTR.

[0085] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на MART, представляют собой 5-10-5-гапмеры, которые содержат любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17, где каждый 1-5 нуклеотид содержит 2'-O-МОЕ-модифицированный нуклеозид, каждый 6-15 нуклеотид содержит 2'-дезоксинуклеозид, а каждый 16-20 нуклеотид содержит 2'-O-МОЕ-модифицированный нуклеозид.

Геномные последовательности MART, на которые нацелены антисмысловые олигонуклеотиды

[0086] В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы так, чтобы они были нацелены на конкретную область геномной последовательности MART (GenBank, рег. № NG_007398.1 (SEQ ID NO: 304) или область соответствующей мРНК или транскрипта tau (SEQ ID NO: 306). Последовательности интронов и экзонов MART и точки ветвления были определены исходя из базы данных геномов Ensembl на web-сайте с использованием программы Transcript: MART-203 ENST00000344290. Скрининг экзонов, интронов и стыков интрон/экзон человеческого гена MART показал, что нацеливание на некоторые области в гене или транскрипте MART с помощью антисмысловых олигонуклеотидов является более эффективным для снижения уровня экспрессии tau, чем нацеливание на другие области. Так, например, в таблице 1 перечислены последовательности некоторых предпочтительных областей в гене или транскрипте MART, которые могут быть мишенями для антисмысловых олигонуклеотидов.

[0087] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды содержат последовательность нуклеотидных оснований, которая является комплементарной по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным

основаниям (например, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 смежным нуклеотидным основаниям) любой из SEQ ID NO: 487-506, с 1, 2, или 3 несоответствиями. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды содержат последовательность нуклеотидных оснований, которая на 100% комплементарна по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным основаниям (например, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 смежным нуклеотидным основаниям) любой из SEQ ID NO: 487-506.

Таблица 1: Выбранные геномные последовательности МАРТ, мРНК или пре-мРНК, на которые нацелены антисмысловые олигонуклеотиды tau.

Выбранные геномные последовательности МАРТ (антисмысловая цепь), на которые нацелены ASO tau	SEQ ID NO	Локализация	Соответствующая последовательность мРНК или пре-мРНК МАРТ, на которую нацелены ASO tau
ACGCTGGCCTGAAAGGTTAGTGGAC	292	Стык интрон/экзон 1	GUCCACUAACCUUUCAGGCCAGCGU (SEQ ID NO: 503)
AAAAGCCAAGGTAAGCTGACGATGC	293	Стык интрон/экзон 5	GCAUCGUCAGCUUACCUUGGCUUUU (SEQ ID NO: 504)
TTTTATATTTTATCAGCTCGCATGG	294	Стык интрон/экзон 5	CCAUGCGAGCUGAUAAAAUAUAAAA (SEQ ID NO: 505)
ACCCACAAGCTGACCTTCCG	295	Экзон 13	CGGAAGGUCAGCUUGUGGGU (SEQ ID NO: 487)
ACCAGCTGAAGAAGCAGGCATTGGAGACAC	296	Экзон 4	GUGUCUCCAAUGCCUGCUUCUUCAGCUGU (SEQ ID NO: 488)
CTCTCATCTCCAGGTGCAAATAGTC	297	Стык интрон/экзон 11	GACUAUUUGCACCUGGAGAUGAGAG (SEQ ID NO: 506)
ATAGTCTACAAACCAGTTGA	298	Экзон 11	UCAACUGGUUUGUAGACUAU (SEQ ID NO: 489)
ATTAGGCAACATCCATCATA	299	Экзон 11	UAUGAUGGAUGUUGCCUAU (SEQ ID NO: 490)
GAACCAGGATGGCTGAGCCC	300	Экзон 1	GGGCUCAGCCAUCCUGGUUC (SEQ ID NO: 491)
CGTCCCTGGCGGAGGAAA	301	Экзон 12	UUCCUCCGCCAGGGACG (SEQ ID NO: 492)
TGGTCAGTAAAAGCAAAGAC	302	Экзон 5	GUCUUUGCUUUUACUGACCA (SEQ ID

			NO: 493)
CTGGAAGCGATGACAAAAAA	303	Экзон 5	UUUUUUGUCAUCGCUUCCAG (SEQ ID NO: 494)
CCTTGCTCAGGTCAACTGGT	479	Экзон 12	ACCAGUUGACCUGAGCAAGG (SEQ ID NO: 495)
GGTTGACATCGTCTGCCTGT	480	3'UTR	ACAGGCAGACGAUGUCAACC (SEQ ID NO: 496)
GTCCCACTCTTGTGCCTGGA	481	3'UTR	UCCAGGCACAAGAGUGGGAC (SEQ ID NO: 497)
GACATCGTCTGCCTGTGGCT	482	3'UTR	AGCCACAGGCAGACGAUGUC (SEQ ID NO: 498)
CCCACTCTTGTGCCTGGACT	483	3'UTR	AGUCCAGGCACAAGAGUGGG (SEQ ID NO: 499)
GTCCCAGGTCTGCAAAGTGG	484	3'UTR	CCACUUUGCAGACCUGGGAC (SEQ ID NO: 500)
GTCTGCCTGTGGCTCCACGA	485	3'UTR	UCGUGGAGCCACAGGCAGAC (SEQ ID NO: 501)
AGTCACTCTGGTGAATCCAA	486	3'UTR	UUGGAUUCACCAGAGUGACU (SEQ ID NO: 502)

Конъюгаты антисмысловых олигонуклеотидов

[0088] Конъюгирование антисмысловых олигонуклеотидов с другой молекулой может повышать активность, поглощение клетками и/или распределение в тканях антисмысловых олигонуклеотидов. Так, например, антисмысловые олигонуклеотиды могут быть ковалентно связаны с одним или более диагностическими соединениями, репортерной группой, перекрестно-сшивающим агентом, молекулой, сообщающей резистентность к нуклеазе, липофильной молекулой, холестерином, липидом, лектином, линкером, стероидом, уваолом, гецигенином, диосгенином, терпеном, тритерпеном, сарсасапогенином, фриделином, литохолевой кислотой, дериватизированной эпифриделанолом, витамином, биотином, углеводом, декстраном, красителем, пуллуланом, хитином, хитозаном, синтетический углеводом, 15-мерным олиголактатом, природным полимером, полимером с низкой или средней молекулярной массой, инулином, циклодекстрином, гиалуроновой кислотой, белком, белок-связывающим агентом, молекулой, нацеленной на интегрин, поликатионом, пептидом, полиамином, пептидомиметиком, трансферинном, кумаринами,

феназином, фолатом, фенантридином, антрахиноном, акридином, флуоресцеинами и/или родаминами.

[0089] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды связаны с линкерной молекулой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды связаны с липидом или холестеринном. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды связаны с нейтральными липосомами (NL) или липидными наночастицами (LNP). LNP представляют собой самособирающиеся системы на основе катионных липидов, которые могут содержать, например, нейтральный липид (липосомное основание); катионный липид (для загрузки олигонуклеотида); холестерин (для стабилизации липосом); и ПЭГ-липид (для стабилизации композиции, сохранения заряда и увеличения его циркуляции в кровотоке). Нейтральные липосомы (NL) представляют собой частицы на основе некаатионных липидов.

[0090] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды связаны с жирной кислотой, например, с жирной кислотой омега-3 или с жирной кислотой омега-6. Подходящими жирными кислотами омега-3 являются, например, альфа-линоленовая кислота (ALA), докозагексаеновая кислота (DHA), эйкозапентаеновая кислота (EPA), докозапентаеновая кислота (DPA), эйкозатетраеновая кислота (ETA), эйкозатриеновая кислота (ETE), эйкозапентаеновая кислота (EPA), гексадекатриеновая кислота (HTA), генеикозапентаеновая кислота (HPA), стеарионовая кислота (SDA), тетракозапентаеновая кислота и тетракозагексаеновая кислота.

Тестирование активности антисмысловых олигонуклеотидов

[0091] Активность антисмысловых олигонуклеотидов может быть протестирована *in vitro* или *in vivo*. Для тестирования *in vitro*, ASO могут быть введены в культивируемые клетки путем трансфекции или электропорации. После обработки может быть определен уровень экспрессии MAPT (tau) в ASO-обработанных клетках с последующим сравнением этого уровня с уровнем экспрессии MAPT (tau) в необработанных контрольных клетках.

[0092] Уровень экспрессии MART может быть определен любым подходящим методом, например, путем количественного определения уровня мРНК MART, путем измерения количества кДНК, полученной посредством обратной транскрипции мРНК MART или путем определения количества белка tau. Эти методы могут быть осуществлены на образце методом выборки или методом, модифицированным для крупномасштабного анализа.

[0093] Уровень мРНК MART может быть детектирован и количественно оценен с помощью зонда, который специфически гибридизуется с сегментом транскрипта MART, например, с помощью Нозерн-блот-анализа. Уровень мРНК MART может быть также определен и количественно оценен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием пары праймеров, которые распознают транскрипт MART. Общие процедуры для ПЦР описаны MacPherson et al., PCR: A Practical Approach, (IRL Press at Oxford University Press (1991)). Однако условия ПЦР, используемые для каждой проводимой реакции, определяют эмпирически. На успех реакции влияет ряд параметров, например, температура и время отжига, время удлинения, концентрация Mg^{2+} и/или АТФ, рН и относительная концентрация праймеров, матриц и/или дезоксирибонуклеотидов. После амплификации, полученные фрагменты ДНК могут быть детектированы с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией путем окрашивания этидийбромидом и облучения ультрафиолетом.

[0094] В некоторых вариантах осуществления изобретения, уровень мРНК MART может быть детектирован и количественно оценен с помощью количественной ПЦР в реальном времени, которая осуществляет мониторинг амплификации нуклеиновой кислоты-мишени посредством одновременного включения детектируемого красителя или репортера во время стадии амплификации с использованием любой коммерчески доступной ПЦР-системы в реальном времени.

[0095] Альтернативно, метка может быть присоединена непосредственно к исходному образцу нуклеиновой кислоты (например, мРНК, поли-А, мРНК, кДНК и т.п.) или к продукту амплификации после завершения амплификации. Методы присоединения меток к нуклеиновым кислотам хорошо известны специалистам и

включают, например, ник-трансляцию или мечение по концам (например, меченой РНК) путем обработки нуклеиновой кислоты киназой и последующего присоединения (лигирования) нуклеиновокислотного линкера, связывающего образец нуклеиновой кислоты с меткой (например, флуорофором).

[0096] Детектируемые метки, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают любую композицию, детектируемую спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, оптическими или химическими средствами. Подходящими метками согласно изобретению являются биотин для окрашивания меченым конъюгатом стрептавидина, магнитные сферы (например, Dynabeads™), флуоресцентные красители (например, флуоресцеин, тexasский красный, родамин, зеленый флуоресцентный белок и т.п.), радиоактивные метки (например, ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C или ^{32}P), ферменты (например, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и другие ферменты, обычно используемые в ELISA) и колориметрические метки, такие как коллоидное золото или цветное стекло или пластиковые сферы (например, полистирол, полипропилен, латекс и т.п.). Патентами, в которых описано использование таких меток, являются патенты США №№ 3817837; 3850752; 3939350; 3996345; 4277437; 4275149 и 4366241.

[0097] Детектирование меток хорошо известно специалистам в данной области. Так, например, радиоактивные метки могут быть детектированы с использованием фотографической пленки или сцинтилляционных счетчиков, а флуоресцентные маркеры могут быть детектированы с использованием фотодетектора для обнаружения излучаемого света. Ферментные метки обычно детектируются посредством обработки фермента субстратом и детектирования продукта реакции, продуцируемого под действием фермента на субстрате, а колориметрические метки детектируются просто путем визуализации окрашенной метки. Подробное описание методов мечения нуклеиновых кислот и детектирования меченых гибридизованных нуклеиновых кислот можно найти в руководстве Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 24: Hybridization with Nucleic Acid Probes, P. Tijssen, ed.

Elsevier, N.Y. (1993).

[0098] Активность антисмысловых олигонуклеотидов может быть также оценена путем измерения уровней белка tau известными методами. Так, например, уровень белка tau может быть количественно оценен с помощью Вестерн-блот-анализа (иммуноблоттинга), твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), иммуногистохимического анализа, иммуноанализов, иммунопреципитации, иммунофлуоресцентных анализов, иммуноцитохимических анализов, клеточного сортирования с активацией флуоресценции (FACS), радиоиммуноанализов, иммунорадиометрических анализов, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), масс-спектрометрии, конфокальной микроскопии, ферментативных анализов или поверхностного плазмонного резонанса (ППР).

[0099] *In vivo* активность антисмысловых олигонуклеотидов может быть также протестирована на животных-моделях. Тестирование может быть осуществлено на нормальных животных или на животных с экспериментальной моделью заболевания. Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть получены в фармацевтически приемлемом разбавителе и доставлены подходящим способом введения. После лечения могут быть взяты образцы ткани, например, ткань головного мозга, цереброспинальная жидкость (CSF), спинной мозг, а затем может быть определен уровень экспрессии tau любыми вышеописанными методами. Для оценки структуры головного мозга и/или для детектирования присутствия нейрофибриллярных клубков может быть проведен гистологический анализ. Может быть также проведен мониторинг и анализ фенотипических изменений у обработанных животных, таких как улучшение познавательной способности или подвижности.

Синтез и характеристика олигонуклеотидов

[00100] Одноцепочечные олигонуклеотиды могут быть синтезированы любыми методами полимеризации нуклеиновых кислот, известными специалистам, например, с помощью твердофазного синтеза с применением фосфорамидитной методики (S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, 1993, 49, 6123; S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, 1992, 48, 2223), Н-фосфонатов,

фосфотриэфирной химии или ферментативного синтеза. При этом могут быть использованы автоматизированные коммерчески доступные синтезаторы, например, синтезаторы от BioAutomation (Irving, Texas), или Applied Biosystems (Foster City, California). В некоторых вариантах осуществления изобретения, одноцепочечные олигонуклеотиды получают с использованием стандартных твердофазных фосфорамидитных химических методов, например, описанных в Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA. Фосфотиоатные связи могут быть введены с использованием сульфлирующего реагента, такого как фенолацетилдисульфид или DDTT ((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион). Хорошо известно применение аналогичных методов и коммерчески доступных модифицированных амидитов и стекла с регулируемым размером пор (CPG), таких как амидиты, модифицированные биотином, флуоресцеином, акридином или псоралином, и/или CPG для синтеза модифицированных олигонуклеотидов или флуоресцентно меченных олигонуклеотидов, конъюгированных с биотином, или других конъюгированных олигонуклеотидов.

[00101] Для минимизации уровней примесей в конечном продукте необходим контроль качества исходных материалов и продуктов после каждой стадии синтеза. Однако, учитывая число стадий синтеза на одно связывание и число связываний, наличие примесей будет неизбежным. Методы очистки могут быть применены для удаления нежелательных примесей из конечного олигонуклеотидного продукта. Обычно применяемыми методами очистки одноцепочечных олигонуклеотидов являются обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография ионных пар (ОФ-ИП-ВЭЖХ), электрофорез в капиллярном геле (ЭКГ), анионообменная ВЭЖХ (АО-ВЭЖХ) и эксклюзионная хроматография (ЭХ).

[00102] После очистки, олигонуклеотиды могут быть проанализированы с помощью масс-спектрометрии и количественно оценены на спектрофотометре на длине волны 260 нм.

Терапевтическое применение и способы лечения

[00103] Настоящее изобретение относится к способам снижения уровня экспрессии tau у индивидуума, например, у человека путем введения указанному индивидууму терапевтически эффективного количества любых описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антисмысловой олигонуклеотид может быть введен индивидууму интратекально, интракраниально, интраназально, внутривенно, перорально или подкожно. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такие способы также включают идентификацию и отбор индивидуума, страдающего tau-ассоциированным заболеванием или восприимчивого к этому заболеванию.

[00104] Описанные здесь антисмысловые олигонуклеотиды или фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для лечения или профилактики tau-ассоциированного заболевания у индивидуума. В некоторых своих вариантах, настоящее изобретение относится к описанным здесь антисмысловым олигонуклеотидам или к фармацевтическим композициям на их основе для применения в лечении или в профилактике tau-ассоциированного заболевания у пациента. В других своих вариантах, настоящее изобретение относится к применению описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов в целях приготовления лекарственного средства для применения в лечении или в профилактике tau-ассоциированного заболевания у пациента.

[00105] Tau-ассоциированными заболеваниями являются, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (БА), амиотрофический боковой склероз/комплекс паркинсонизм-деменция (АВС-КПД), деменция в области аргирофильных зерен (ДАГЗ), амилоидная ангиопатия британского типа, церебральная амилоидная ангиопатия, хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ), кортикобазальная дегенерация (КБД), болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), деменция боксеров, диффузные повреждения нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдром Дауна, синдром Дравета, эпилепсия, деменция в области лобно-височной доли (ДЛВД), деменция в области лобно-височной доли, ассоциированная с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17 (FTDP-17), дегенерация передней лобно-височной доли, ганглиogliома, ганглиоцитомы, болезнь

Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Галервордена-Шпатца, болезнь Гентингтона, миозит, вызываемый тельцами включения, энцефалопатия, вызываемая свинцом, болезнь Литико-Бодига, менингиоангиоматоз, атрофия многих органов, миотоническая дистрофия, болезнь Нимана-Пика типа С (НП-С), не-гваманиевовое заболевание двигательных нейронов, ассоциированное с поражением нейрофибриллярных клубков, болезнь Пика (БП), постэнцефалитный паркинсонизм, церебральная амилоидная ангиопатия, вызываемая белками прионами, прогрессирующий субкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), подострый склерозирующий панэнцефалит, деменция, поражающая только область клубков, деменция, преобладающая в области клубков, мультиинфарктная деменция, ишемический инсульт и клубневой склероз.

Комбинированная терапия

[00106] Различные описанные выше олигонуклеотиды могут быть использованы в комбинации с другими лекарственными средствами. В соответствии с этим, способы лечения описанного здесь tau-ассоциированного заболевания могут также включать введение второго агента индивидууму, нуждающемуся в лечении. Так, например, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на ассоциированный с микротрубочками белок tau (МАРТ), могут быть использованы в комбинации с антителом, которое специфически связывается с белком tau и/или с агентом, нацеленным на амилоид бета (A β), например, с антителом, которое связывается с A β или с ингибитором бета-секретазы (BACE). В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, используются в комбинации с антителом, которое специфически связывается с белком tau. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на МАРТ, используются в комбинации с ингибитором BACE.

[00107] Термин «комбинация» означает фиксированную комбинацию в виде одной унифицированной лекарственной формы или комбинированное введение, где соединение согласно изобретению и другой компонент этой комбинации (например, другое лекарственное

средство, описанное ниже и также называемое «терапевтическим средством» или «совместно вводимым агентом») могут быть введены независимо друг от друга в одно и то же время или по отдельности в различные интервалы времени, особенно в те интервалы времени, когда эти компоненты комбинации дают суммарный, например, синергический эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в виде набора или использованы по отдельности. Один или оба этих компонента (например, порошки или жидкости) могут быть разведены или разбавлены до нужной дозы перед введением. Используемые здесь термины «совместное введение» или «комбинированное введение» или т.п. означают введение выбранного компонента комбинации индивидууму, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и включают схемы лечения, в которых агенты необязательно вводят одним и тем же способом или в одно и то же время. Используемый здесь термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный путем смешивания или объединения более чем одного терапевтического средства, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин «фиксированная комбинация» означает, что терапевтические средства, например, олигонуклеотид согласно изобретению и другой компонент этой комбинации вводят пациенту одновременно в форме единого целого или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что терапевтические средства, например, олигонуклеотид согласно изобретению и другой компонент этой комбинации, вводят пациенту в виде отдельных единиц, либо одновременно, либо параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к комбинированному лечению, например, путем введения трех или более терапевтических средств.

[00108] Используемый здесь термин «фармацевтическая комбинация» означает либо фиксированную комбинацию в виде одной унифицированной лекарственной форме, либо нефиксированную комбинацию, либо набор частей для комбинированного введения, где два или более терапевтических средств могут быть введены

независимо друг от друга в одно и то же время или по отдельности в различные интервалы времени, особенно в те интервалы времени, когда эти компоненты комбинации дают суммарный, например, синергический эффект.

[00109] Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящей заявке. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических средств, по существу, одновременно, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное отношение активных ингредиентов. Альтернативно, такое введение включает совместное введение каждого активного ингредиента в контейнерах для многократных доз или в отдельных лекарственных формах (например, в виде таблеток, капсул, порошков и жидкостей). Порошки и/или жидкости могут быть, перед их введением, разведены или разбавлены до получения нужной дозы. Кроме того, такое введение также включает применение терапевтического средства каждого типа в последовательном порядке, либо приблизительно в одно и то же время, либо в различные периоды времени. В любом случае, схема лечения будет оказывать благотворное действие комбинации лекарственных средств в лечении состояний или расстройств, описанных в настоящей заявке.

Приготовление образцов

[00110] Образцы ткани могут быть получены от индивидуума, которому был введен антисмысловой олигонуклеотид любыми известными методами, например, с помощью биопсии или хирургической операции. Так, например, образец, содержащий цереброспинальную жидкость, может быть получен путем люмбальной пункции, при которой тонкая игла, прикрепленная к шприцу, вставляется в спинномозговой канал в области поясницы, и таким образом создается вакуум, в результате чего цереброспинальная жидкость может всасываться через иглу и собираться в шприц. Мониторинг процедуры этого типа может быть проведен с помощью КТ, ультразвука или на эндоскопе.

[00111] Образец может быть подвергнут быстрому

замораживанию и положен на хранение при -80°C для последующего использования. Образец может быть также фиксирован с помощью фиксатора, такого как формальдегид, параформальдегид или уксусная кислота/этанол. РНК или белок могут быть экстрагированы из свежего, замороженного или фиксированного образца для анализа.

Фармацевтические композиции, дозы и введение

[00112] Кроме того, настоящее изобретение также относится к описанным здесь композициям, например, фармацевтическим композициям, содержащим один или более описанных здесь антисмысловых олигонуклеотидов. Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает физиологический раствор, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию и т.п., подходящие для введения фармацевтического средства. Фармацевтические композиции обычно приготавливают так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом введения. Примерами способов введения являются интратекальное, внутривенное, интраназальное, пероральное или подкожное введение.

[00113] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанный здесь антисмысловый олигонуклеотид может быть конъюгирован с антителом, способным пересекать гематоэнцефалический барьер (например, с антителом, которое связывается с рецептором трансферина, инсулином, лептином или инсулиноподобным фактором роста 1), и может быть введен внутривенно (Evers et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 87 (2015): 90-103).

[00114] Способы приготовления подходящих фармацевтических композиций известны специалистам, см., например, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. 21st ed., 2005; and the books in the series *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY). Так, например, растворы

или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального, интратекального или подкожного введения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метил парабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для придания тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH может быть скорректирован с использованием кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с многократными дозами, изготовленные из стекла или пластика.

[00115] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в виде инъекций, могут включать стерильные водные растворы (водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления препарата в виде стерильных инъеклируемых растворов или дисперсий. Для внутривенного введения, подходящими носителями являются физиологический раствор, бактериостатическая вода, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях, композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее легко можно было забрать в шприц. Она должна быть стабильной в условиях приготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Текучесть может поддерживаться, например, за счет покрытия, такого как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-

активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, таких как, например, парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновая кислота, тимерозал и т.п. Во многих случаях, в композицию предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара; многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит; и хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъеклируемых композиций может быть достигнуто путем включения в композицию агента, замедляющего поглощение, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00116] Стерильные инъеклируемые растворы могут быть приготовлены путем введения активного соединения в нужном количестве в соответствующем растворителе вместе с одним из перечисленных выше ингредиентов или их комбинацией, если это необходимо, с последующей стерилизацией на фильтре.

[00117] Обычно, дисперсии готовят путем введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из тех, которые были перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъеклируемых растворов, предпочтительными методами приготовления являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием с получением порошка, содержащего активный ингредиент плюс любой дополнительный нужный ингредиент из предварительно стерилизованного на фильтре раствора.

[00118] Композиции для перорального введения обычно включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть включено вместе с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Композиции для перорального введения могут быть также приготовлены с использованием жидкого носителя в виде жидкости для полоскания рта. Фармацевтически приемлемые связывающие агенты и/или адъюванты могут быть включены как часть композиции. Таблетки, драже, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединения аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза,

трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота; Примогель или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Sterotes; вещество, увеличивающее скольжение, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновая отдушка.

[00119] Для введения путем ингаляции, соединения могут быть доставлены в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или распылителя. Такие способы включают способы, описанные в патенте США № 6468798. Системное введение описанного здесь терапевтического соединения может быть также осуществлено через слизистую или через кожу. Для введения через слизистую или для трансдермального введения, в препарат вводят пенетранты, способные проникать через соответствующий барьер. Такие пенетранты, по существу, известны специалистам, и включают, например, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидиновой кислоты для введения через слизистую. Введение через слизистую может быть осуществлено с помощью интраназальных спреев или суппозитория. Для трансдермального введения, активные соединения приготавливают в виде жидких мазей, твердых мазей, гелей или кремов методами, по существу, известными специалистам.

[00120] В одном варианте осуществления изобретения, терапевтические соединения приготавливают вместе с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, в виде композиции с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки.

[00121] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или в раздаточное устройство вместе с инструкцией по применению.

[00122] В неограничивающих примерах, фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере один фармацевтический

агент, приготавливают в виде жидкости (например, терморезактивной жидкости) в качестве компонента твердого вещества (например, порошка или биологически разлагаемого биосовместимого полимера (например, катионного биоразлагаемого биосовместимого полимера)), или в качестве компонента геля (например, биоразлагаемого биосовместимого полимера). В некоторых вариантах осуществления изобретения, композицию, содержащую по меньшей мере одно фармацевтическое средство, приготавливают в виде геля, выбранного из группы, состоящей из геля альгината (например, альгината натрия), геля на основе целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозы или карбоксиэтилцеллюлозы) или геля на основе хитозана (например, глицерофосфата хитозана). Кроме того, неограничивающими примерами полимеров, эмульгирующихся из лекарственного средства, которые могут быть использованы для приготовления любых описанных здесь фармацевтических композиций, являются карагеллан, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, декстран в комбинации с поливиниловым спиртом, декстран в комбинации с полиакриловой кислотой, полигалактуроновая кислота, галактуроновый полисахарид, полисалактиновая кислота, полигликолевая кислота, камедь тамаринда, ксантановая камедь, целлюлозная камедь, гуаровая камедь (карбоксиметилгуар), пектин, полиакриловая кислота, полиметакриловая кислота, N-изопропилполиакриламид, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, пикриновая кислота, полимолочная кислота, циклодекстрин, циклоамилоза, резилин, полибутадиен, сополимер N-(2-гидроксипропил)метакриламида (HPMA), ангидрат малеиновой кислоты-алкилвиниловый эфир, полидепсипептид, полигидроксипропионат, поликапролактон, полидиоксанон, полиэтиленгликоль, полиорганофосфазен, сложный полиортоэфир, поливинилпирролидон, сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA), полиангидриды, полисиламин, поли-N-винилкапролактан и желатин.

[00123] В некоторых вариантах осуществления изобретения, доставка антисмыслового олигонуклеотида в ткань-мишень может быть улучшена за счет доставки, опосредуемой носителем, включая, но не ограничиваясь ими, катионные липосомы, циклодекстрины,

производные порфирина, дендримеры с разветвленной цепью, полиэтилениминовые полимеры, наночастицы и микросферы (Dass CR. J. Pharm. Pharmacol. 2002; 54(1):3-27).

[00124] Термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов. Так, например, терапевтическим количеством является количество, обеспечивающее желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же, как профилактически эффективное количество или оно может отличаться от этого количества, и такое количество является необходимым для предотвращения начала развития заболевания или его симптомов. Эффективное количество может быть введено за одну или более инъекций, нанесений или доз. Терапевтически эффективное количество терапевтического соединения (то есть, эффективная доза) зависит от выбранных терапевтических соединений. Композиции могут быть введены от одного или более раз в день до одного или более раз в неделю; включая один раз в день. Специалисту в данной области очевидно, что доза и время, необходимые для эффективного лечения индивидуума, могут зависеть от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь ими, тяжесть заболевания или расстройства, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст индивидуума и другие заболевания. Кроме того, лечение индивидуума терапевтически эффективным количеством описанных здесь терапевтических соединений может включать один курс лечения или повторные курсы лечения.

[00125] Дозы, токсичность и терапевтическая эффективность терапевтических соединений могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, путем определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Отношение доз, дающих токсические и терапевтические эффекты, называется терапевтическим индексом, и оно может быть выражено как отношение LD50/ED50. Соединения, которые дают высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Поскольку могут быть использованы соединения, которые дают токсические побочные эффекты, то следует соблюдать

осторожность при разработке системы доставки, которая доставляет такие соединения на участок пораженной ткани, для того, чтобы свести к минимуму потенциальную опасность повреждения неинфицированных клеток и, тем самым, уменьшить побочные эффекты.

[00126] Данные, полученные в анализах на клеточных культурах, и в исследованиях на животных, могут быть использованы при определении интервала доз для их введения человеку. Доза таких соединений составляет, предпочтительно, в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с небольшой токсичностью или с отсутствием токсичности. Доза может варьироваться в пределах этого интервала в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения. Для любого соединения, используемого в способе согласно изобретению, терапевтически эффективная доза может быть предварительно вычислена с помощью анализов на клеточных культурах. Эта доза может быть приготовлена для введения животным-моделям в целях достижения диапазона циркулирующих концентраций в плазме, которые включают IC50 (т.е. концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как было определено в клеточной культуре. Такая информация может быть использована в целях более точного определения доз для введения человеку. Уровни в плазме могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[00127] В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанный здесь антисмысловой олигонуклеотид растворяют в стерильной воде, физиологическом растворе (например, забуференном фосфатом физиологическом растворе) или цереброспинальной жидкости (CSF) для введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанный здесь антисмысловой олигонуклеотид вводят интратекально, например, посредством болюсной инъекции в межпозвонокое пространство L3 или L4 или путем инфузии с помощью интратекального насоса.

[00128] В некоторых вариантах осуществления изобретения, приблизительно 0,001-1000 мг (например, приблизительно 0,1-800

мг, приблизительно 1-600 мг, приблизительно 10-500 мг, приблизительно 50-450 мг, приблизительно 80-300 мг, приблизительно 100-200 мг) описанного здесь антисмыслового олигонуклеотида вводят индивидууму, нуждающемуся в этом.

Наборы

[00129] Настоящее изобретение также относится к наборам, включающим описанные выше один или более антисмысловых олигонуклеотидов и инструкции по их применению. Инструкции по применению могут включать инструкции по диагностике или лечению tau-ассоциированного заболевания. Описанные выше наборы могут быть использованы в соответствии с любыми описанными здесь методами. Специалистам в данной области известны и другие подходящие способы применения описанных здесь наборов, и специалист будет иметь возможность использовать наборы для таких применений. Описанные выше наборы могут быть также вложены в почтовую посылку (например, в оплаченный на почте конверт или почтовый пакет), которая может быть использована для пересылки образца для анализа, например, в лабораторию. Набор может включать один или более контейнеров для образца, либо образец может находиться в стандартном флаконе для забора крови. Набор может также включать одну или более форм информированного согласия, бланк заявки на проведение теста и инструкции по применению набора в способе, описанном в настоящей заявке. Методы использования таких наборов также описаны в настоящей заявке. Одна или более форм (например, бланк заявки на проведение теста) и контейнер для образца могут быть закодированы, например, с помощью штрих-кода для идентификации индивидуума, который предоставил данный образец.

[00130] Специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные методы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящей заявке, и которые могут быть использованы для практического осуществления настоящего изобретения. Действительно, настоящее изобретение никоим образом не ограничено описанными здесь методами и материалами.

ПРИМЕРЫ

[00131] Настоящее изобретение более подробно описано в нижеследующих примерах, которые не ограничивают объема изобретения, изложенного в формуле изобретения.

Пример 1: Общие материалы и методы

Синтез и очистка антисмысловых олигонуклеотидов

[00132] Описанные здесь модифицированные антисмысловые олигонуклеотиды были получены с использованием стандартной фосфорамидитной химии на синтезаторе Mermaid192 (BioAutomation) для использования *in vitro* и на Mermade 12 (Bio Automation) для использования *in vivo*. Фосфорамидиты растворяли в ацетонитриле при концентрации 0,15 М (0,08 М на Mermaid192), а связывание проводили путем активации фосфорамидитов 0,5М раствором 5-этилтиотетразола в ацетонитриле (0,25М на Mermaid192). Время связывания обычно составляло 3-4 минуты. Сульфирование осуществляли с использованием 0,2М раствора фенилацетилдисульфида в течение пяти минут. Окисление осуществляли с использованием 0,02М раствора йода в пиридине (20%)/воде (9,5%)/тетрагидрофуране (70,5%) в течение двух минут. Кэпирование осуществляли с использованием стандартных кэпирующих реагентов. Растущие олигонуклеотидные цепи были подвергнуты детритилированию для последующего связывания с 3% дихлоруксусной кислотой в толуоле. После получения последовательностей, соединения, связанные с носителем, расщепляли и подвергали реакции снятия защиты с использованием жидкого гидроксида аммония при 65°C в течение 2 часов. Полученные неочищенные растворы непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ (Akta Explorer). Очищенные фракции анализировали с помощью масс-спектрометрии и количественно оценивали путем УФ-облучения с коэффициентом экстинкции на 260 нм. Собранные фракции обессоливали и лиофилизировали досуха.

In vitro тестирование антисмысловых олигонуклеотидов

[00133] Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали *in vitro* в различных клеточных линиях, включая, но не ограничиваясь ими, человеческие клеточные линии, такие как клетки Huh7, клетки Hela и клетки SH-SY5Y, и клеточные линии зеленой мартышки COS1.

Клетки были получены от коммерческих поставщиков (например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC), Manassas, VA) и были культивированы в соответствии с инструкциями производителей.

[00134] Антисмысловые олигонуклеотиды также тестировали в человеческих нейронах, полученных из человеческих эмбриональных стволовых клеток (hESC), которые были взяты из Научно-исследовательского института WiCell, Inc., находящегося в городе Мэдисон, штат Висконсин, США. Клетки hESC были превращены в функциональные нейронные клетки путем принудительной экспрессии нейрогенина-2 (Ngn2), то есть, фактора транскрипции, специфичного к линии дифференцировки нейронных клеток. Конструкцию Ngn2 доставляли в hESC с использованием лентивирусов для конститутивной экспрессии rtTA и индуцируемой тетрациклином экспрессии экзогенных белков, стимулируемых промотором tetO. Образцы были получены в соответствии с Руководствами по проведению исследований на человеческих эмбриональных стволовых клетках, установленными Национальным Институтом медицины Национальной Академии («NAS Guidelines») и Организацией по защите прав человека, участвующего в исследованиях, в соответствии с нормами по защите прав человека («DHHS»), одобренными сотрудниками Департамента по охране здоровья человека (ст.45 кодекса законов США, часть 1Q).

[00135] Антисмысловые олигонуклеотиды были введены в культивированные клетки путем трансфекции или нуклеофекции, когда клетки достигали приблизительно 60-80% конfluэнтности в культуре. Для трансфекции, антисмысловые олигонуклеотиды смешивали с реагентом для трансфекции OptiFect™ (Life Tech Cat # 12579-017) в соответствующих средах для культивирования клеток до достижения желаемой концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации OptiFect™ в интервале от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида. Для нуклеофекции, антисмысловые олигонуклеотиды были введены в клетки нейробластомы SH-SY5Y с помощью устройства Амаха Nucleofector-II (Lonza, Walkersville, MD). Для оценки

эффективности ASO нуклеофекцию осуществляли в 96-луночных планшетах. Раствор Nucleofector SF был выбран исходя из высокой жизнеспособности клеток и эффективной трансфекции после предварительных экспериментов. В день нуклеофекции, культуры с 60–80% конфлюэнтностью обрабатывали трипсином, и клетки высевали в каждую лунку. Человеческие нейроны, происходящие от hESC, обрабатывали путем добавления 1 или 10 мкМ антисмысловых олигонуклеотидов в среду, подходящую для пассивного поглощения.

[00136] Клетки собирали через 24–72 часа после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, в затем мРНК или белок tau выделяли и оценивали методами, известными специалистам и описанными в настоящей заявке. Вообще говоря, если обработку проводили с несколькими повторами, то данные были представлены как среднее для повторных обработок. Концентрацию используемого антисмыслового олигонуклеотида изменяли от одной клеточной линии к другой клеточной линии. Методы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной клеточной линии хорошо известны специалистам. Антисмысловые олигонуклеотиды обычно используют при концентрациях в пределах от 1 нМ до 1000 нМ при трансфекции OptiFect; и при концентрациях в пределах от 25 нМ до 20000 нМ при трансфекции посредством нуклеофекции.

[00137] Количественное определение уровня мРНК MART (tau) осуществляли с помощью количественной ПЦР в реальном времени с использованием системы ПЦР в реальном времени (ViiA7 Real-Time PCR) (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителей. Перед проведением ПЦР в реальном времени, выделенную РНК подвергали реакции обратной транскрипции, которая продуцировала комплементарную ДНК (кДНК), и эта ДНК была затем использована в качестве субстрата для ПЦР-амплификации в реальном времени. Реакции обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени проводили последовательно в одних и тех же лунках с образцом. Мультиплексный набор для клеток Fastlane (Qiagen Cat # 216513) использовали для лизиса клеток в лунке и обратной транскрипции мРНК в кДНК непосредственно из культивируемых клеток без очистки РНК. Затем кДНК были использованы для анализа

на экспрессию tau с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК tau, определенные с помощью ПЦР в реальном времени, нормализовали по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства», который является постоянным в клетках, например, такого гена, как человеческий ген глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (GAPDH), человеческий ген белка, связывающегося с ТАТА-боксом (TBP), или человеческий ген гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT1).

[00138] Анализы на экспрессию генов TaqMan были проведены с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом, описанным в наборе для проведения мультиплексной ОТ-ПЦР QuantiTect (Qiagen Cat # 204643) с использованием дуплексной реакции ОТ-ПЦР. Были использованы зонды TaqMan, специфичные к человеческому MART (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB), человеческому GAPDH (LifeTech AssayID # Hs02758991_g1: VIC-MGB), человеческому TBP (LifeTech Cat # 4326322E) или человеческому HPRT1 (LifeTech Cat # 4333768T). Образцы были подвергнуты ПЦР-реакции в реальном времени на системе ViiA7 (Life Technologies) в соответствии с рекомендованными условиями проведения циклов дуплексной ОТ-ПЦР. Все данные были скорректированы по количеству исходной кДНК, а уровни мРНК tau нормализованы по уровням эндогенного эталонного гена. Ген tau и контрольный ген амплифицировали в одной и той же реакции ПЦР с аналогичной высокой эффективностью, что позволяло проводить относительную количественную оценку методом $\Delta\Delta CT$. Результаты были представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS.

Тестирование in vivo антисмысловых олигонуклеотидов

[00139] Антисмысловые олигонуклеотиды для MART были протестированы *in vivo* путем доставки ASO в цереброспинальную жидкость (CSF) мышей через интрацеребральный желудочек (ICV). Мышей анестезировали 5% изофлураном, после чего содержание изофлурана в кислороде/азот-содержащем кислороде снижали до 1,5-2% и сохраняли на этом уровне в течение всей хирургической операции. Температуру прямой кишки поддерживали при $36,9 \pm 1,0^\circ\text{C}$

с помощью гомеотермического нагревательного элемента и ректального зонда. Анестезированных мышей помещали в стереотаксический аппарат, шерсть на голове выбривали и дезинфицировали раствором повидона-йода (Betadine). Перед разрезом, мышам вводили бупренорфин (Temgesic, 0,03 мг/кг, 1 мл/кг, подкожно). После этого делали разрез для обнажения черепа в целях определения координат головного мозга для инъекции. Инъекцию (общим объемом 2 мкл) делали с использованием 10 мкл-шприца Гамильтона и иглы калибра 28 с помощью микронасоса (Harvard Apparatus) в правый боковой желудочек для всех животных при следующих координатах: AP=+0,5 мм; ML=1,0 мм; DV=-2,5 мм. Скорость потока составляла 1 мкл/мин, и иглу оставляли на месте в течение 1 минуты после инфузии, а затем вынимали. После этого кожу закрывали и мышей оставляли для восстановления в отдельных клетках, после чего возвращали в клетки их обычного содержания. Затем вводили дополнительные дозы бупренорфина (Temgesic, 0,03 мг/кг, 1 мл/кг, подкожно) два раза в день в течение первых 48 часов.

[00140] Животные подвергались ежедневному мониторингу специалистом по работе с лабораторными животными. Затем был проведен мониторинг общего состояния животных и заживления ран, и ежедневно измеряли массу тела. По окончании этой процедуры, животных глубоко анестезировали пентобарбитал-натрием (60 мг/кг Mebunat, Orion Pharma, Finland). Мышам делали пункцию в области большой цистерны и собирали CSF (3-5 мкл на мышь). После этого, мышам делали сердечную пункцию и брали пробы крови. Приблизительно 0,4-0,5 мл крови собирали в пластиковые 500 мкл-пробирки с антикоагулянтом Lavender K2EDTA и центрифугировали при 2000× g в течение 10 мин при 4°C, а затем плазму разделяли на аликвоты. После этого, мышей обезглавливали, собирали головной мозг и разрезали на различные участки, такие как кора головного мозга, гиппокамп и мозжечок. Кроме того, также был собран спинной мозг.

Пример 2: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках Nih7 посредством 18-мерных стерических блокаторов 2'-O-

МОЕ

[00141] Стерические блокаторы антисмысловых олигонуклеотидов были сконструированы так, чтобы они были нацелены на стыки интрон-экзон конститутивных экзонов в человеческом Tau, то есть, инвариабельных экзонов, присутствующих во всех изоформах. Стерические блокаторы антисмысловых олигонуклеотидов конструировали так, чтобы они индуцировали исключение экзона, либо путем гибридизации с интронными последовательностями точек ветвления, либо путем нацеления непосредственно на сайты сплайсинга, объединения интронных и экзонных последовательностей и сайтов усиления сплайсинга экзонов. Стерические блокаторы, нацеленные на MART, были сначала сконструированы как последовательности длиной 18 нуклеозидов с 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-O-MOE)-модификацией сахара рибозы во всех нуклеозидах, которые действуют за счет стерических затруднений и не активируют РНКазу H или RISC. Все межнуклеозидные связи являются фосфодиэфирными связями. Затем был проведен несмещенный скрининг для 18-мерных однородно модифицированных 2'-MOE-ASO с фосфодиэфирным остовом. Были проведены анализы BLAST для каждой последовательности морфолино-олигонуклеотида во избежание гибридизации с элементом, не являющимся мишенью.

[00142] 18-мерные 2'-O-MOE-стерические блокаторы, нацеленные на tau, тестировали *in vitro* на их активность в ингибировании мРНК человеческого tau. Клетки Huh7 высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали реагентом OptiFect (Lifetech Cat# 12579-017) под действием 25 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение 48 часов, кДНК непосредственно выделяли из культивированных клеток с использованием мультиплексного набора для клеток Fastlane (Qiagen Cat # 216513). Уровни мРНК tau измеряли с помощью количественной ПЦР в реальном времени в дуплексной ОТ-ПЦР с использованием зондов TaqMan, специфичных к человеческому MART (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) и человеческому TBP (белку, связывающемуся с ТАТА-боксом), используемому в качестве

эндогенного контроля (LifeTech Cat # 4326322E). Все данные были скорректированы по количеству исходной кДНК, а уровни мРНК tau нормализовали по уровням эндогенного эталонного гена TBP. Ген tau и контрольный ген TBP амплифицировали в одной и той же реакции ПЦР с аналогичной высокой эффективностью, что позволяло проводить относительную количественную оценку методом $\Delta\Delta\text{CT}$. Результаты были представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В таблице 2 проиллюстрированы активности этих 18-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов в клетках Nuh7.

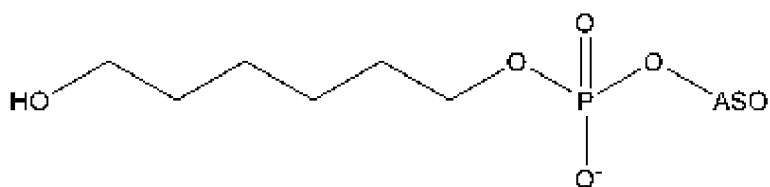
Таблица 2: Ингибирование мРНК tau 18-мерными 2'-O-МОЕ-стерическими блокаторами в клетках Nuh7.

SEQ ID NO	Последовательность ASO ¹	% Остаточной мРНК ²
1	GTCCACCTAACCTTTCAGG	19,5
2	GCATCGTCAGCTTACCTT	27,7
3	TATTTGCACCTGGAGATG	38,4
4	GACTATTTGCACCTGGAG	40,8
5	CATGCGAGCTGATAAAAT	40,9
6	ACCATGCGAGCTGATAAA	41,3
7	CCATGCGAGCTGATAAAA	43,3
8	CGTCAGCTTACCTTGGCT	44,1
9	TGACCATGCGAGCTGATA	47,4
10	ATGCGAGCTGATAAAAATA	52,1
11	TTTGCACCTGGAGATGAG	52,3
12	TTGCACCTGGAGATGAGA	52,4
13	ATTTGCACCTGGAGATGA	61,9
14	TCCACCTAACCTTTCAGGC	68,2
15	GGTTTCAATCTGCAAGAA	68,8
16	CCACCTAACCTTTCAGGCC	71,3
17	CACCTAACCTTTCAGGCCA	72,9
18	ACCTAACCTTTCAGGCCAG	76,7
19	GCTCAGCCATCCTGGTTC	77,3
20	GTTTCAATCTGCAAGAAG	80,4
21	AGTTCACCTGGGGAAAGA	85,8

22	TTGGAGGTTACCTGGGA	85,9
23	GGCTACCTGGTTTATGAT	88,8
24	AAAGTTCACCTGGGGAAA	92,1
25	GTTCACTGACCTGGGTC	96,8
26	CAAAGTTCACCTGGGGAA	98,4
27	CAGCTTACCTTGGCTTTT	99,8
28	GGGCTACCTGGTTTATGA	101,6
29	TCTTCAGCTGGTGTATGT	103,4
30	TTCAAAGTTCACCTGGGG	103,4
31	CCCTTTACCTTTTTATTT	104,7
32	TGCTTCTTCAGCTGGTGT	106,1
33	TCAGCTTACCTTGGCTTT	106,7
34	CTGCTTCTTCAGCTGGTG	107,9
35	GGCCACCTCCTAGAACAC	108,4
36	TCTTACCAGAGCTGGGTG	108,8
37	AAGTTCACCTGGGGAAAG	109,4
38	GTCAGCTTACCTTGGCTT	109,5
39	GGGCCTGATCACAAACC	109,7
40	AGGTTCACCTGGGAAGGA	110,2
41	GCTTACCTTGGCTTTTTTT	111,4
42	TCAAAGTTCACCTGGGGA	111,7
43	CCACTCTCACCTTCCCGC	112,8
44	CCCCCTTACCTTTTTAT	113
45	GAGGTTACCTGGGAAGG	113,3
46	GTTACCTGGGAAGGAAG	113,6
47	CACCTCCTAGAACACAAC	114,1
48	ACTCTCACCTTCCCGCCT	114,5
49	TTCAATCTGCAAGAAGAG	114,6
50	ACTGACCTTGGGTCACGT	114,7
51	TTTCAATCTGCAAGAAGA	115,1
52	TTCTTACCAGAGCTGGGT	115,5
53	CAGGGCTACCTGGTTTAT	116,1
54	GGGCCTGATCACAAACCC	116,5
55	AGGGCTACCTGGTTTATG	117,2

56	CCACCTCCTAGAACACAA	117,6
57	CACTGACCTTGGGTCACG	118,4
58	CCCCTTTACCTTTTTATT	118,4
59	TTCACTGACCTTGGGTCAC	118,6
60	GGCCTGATCACAAACCCT	119,6
61	CACTCTCACCTTCCCGCC	119,7
62	CCTGGCCACCTCCTAGAA	120,4
63	CCTTTACCTTTTTATTTTC	120,6
64	TCACTGACCTTGGGTCAC	121,7
65	GCCTGATCACAAACCCTG	122
66	CTTTACCTTTTTATTTCC	122,5
67	TTCTTCAGCTGGTGTATG	124
68	GCCACCTCCTAGAACACA	126,5
69	TCTCACCTTCCCGCCTCC	127,4
70	CTTCTTACCAGAGCTGGG	129,8
71	TTCTTCTTACCAGAGCTG	131,2
72	ATCAGCCCCCTGTAAATG	131,3
73	GCTTCTTCAGCTGGTGTA	133,9
74	ACAGGGCTACCTGGTTTA	134,3
75	CTCAGCCATCCTGGTTCA	134,4
76	CAGCCCCCTGTAAATGAA	136,4
77	GGGCTCAGCCATCCTGGT	137,9
78	TCTTCTTACCAGAGCTGG	139
79	CTCTCACCTTCCCGCCTC	143,1
80	TCAGCCCCCTGTAAATGA	145,9
81	CTTCTTCAGCTGGTGTAT	148
82	GGTTCACCTGGGAAGGAA	153,5
83	CATCAGCCCCCTGTAAAT	156,4
84	ACCATCAGCCCCCTGTAA	157,5

1. Каждый нуклеотид имеет 2'-О-метоксиэтильную (2'-О-МОЕ) - модификацию, а межнуклеозидные связи являются фосфодиэфирами. Каждый олигонуклеотид имеет линкер (L1), присоединенный к 3'-концу ASO посредством фосфатного мостика, и имеет следующую структуру:



2: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках Nuh7, обработанных одной дозой 25 нМ ASO tau в течение 48 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках Nuh7, обработанных PBS. Так, например, 19,5% остаточная мРНК означает ASO SEQ ID NO: 1, обладающая 80,5% активностью в снижении уровня мРНК tau.

Пример 3: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках SH-SY5Y под действием 18-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов

[00143] Стерические блокаторы, которые значительно снижают уровень экспрессии tau, как описано в примере 2, были отобраны и протестированы в человеческих клетках нейробластомы SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y подвергали нуклеофекции под действием 1000 нМ выбранного антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов, кДНК непосредственно выделяли из культивированных клеток с использованием мультиплексного набора для клеток Fastlane (Qiagen Cat # 216513). Уровни мРНК tau измеряли с помощью количественной ПЦР в реальном времени с использованием дуплексной ОТ-ПЦР. Были использованы зонды Taqman, специфичные к человеческому MAPT (Lifetech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) и человеческому GAPDH (LifeTech AssayID # Hs02758991_g1: VIC-MGB). Все данные были скорректированы по количеству исходной кДНК, а уровни мРНК tau нормализованы по уровням эндогенного эталонного гена GAPDH. Ген tau и контрольный ген GAPDH амплифицировали в одной и той же реакции ПЦР с аналогичной высокой эффективностью, что позволяло проводить относительную количественную оценку методом $\Delta\Delta\text{CT}$. Результаты были представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В таблице 3 проиллюстрированы активности отобранных 18-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов в клетках

SH-SY5Y.

Таблица 3: Ингибирование мРНК tau 18-мерными 2'-O-МОЕ-стерическими блокаторами в клетках SH-SY5Y.

ASO SEQ ID NO	% Остаточной мРНК ³
6	5,74
7	6,90
9	8,63
2	9,26
5	9,64
4	14,01
8	14,24
10	15,75
12	26,14
3	29,40
11	34,34
1	37,95

3: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках, SH-SY5Y, обработанных одной дозой 1000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

[00144] Стерические блокаторы, которые в значительной степени ингибировали *in vitro* мРНК tau, тестировали при различных дозах. Культивируемые клетки SH-SY5Y были подвергнуты нуклеофекции под действием 0,125 нМ, 0,25 нМ, 0,5 нМ, 1000 нМ 2000 нМ, 4000 нМ и 8000 нМ одного выбранного антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов сразу получали кДНК и определяли уровни мРНК tau с помощью количественной ПЦР в реальном времени, как описано выше. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC50) определяли путем построения кривой доза-ответ и оценки влияния различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов на снижение уровня мРНК Tau. Величины IC50 вычисляли путем определения концентрации, необходимой для ингибирования полумаксимального биологического ответа соединения, и эти величины могут быть использованы в качестве меры активности антисмыслового

олигонуклеотида. В Таблице 4 указаны величины IC50 для отобранных 18-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов.

Таблица 4: IC50 отобранных 18-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов.

ASO SEQ ID NO	IC50 (нМ)
7	65
5	88
6	103
2	200
4	288
10	290
12	430
3	490
11	560
1	590

Пример 4: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках SH-SY5Y под действием 12-25-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов

[00145] Стерические блокаторы, которые значительно снижали уровень экспрессии tau, как описано в примерах 2 и 3, были отобраны и получены так, чтобы их длина варьировалась от 12 до 25 нуклеозидов. Эти 12-25-мерные 2'-O-МОЕ-стерические блокаторы были протестированы в клетках SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y были подвергнуты нуклеофекции под действием 2000 нМ выбранного антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов сразу получали кДНК и определяли уровни мРНК Тау, как описано выше. В Таблице 5 представлены активности 12-25-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов в клетках SH-SY5Y.

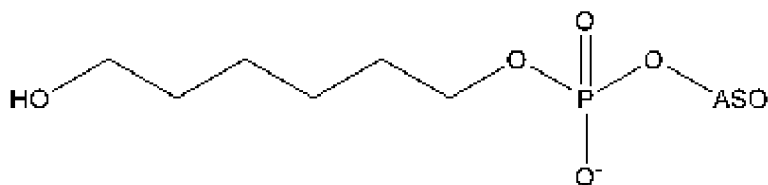
Таблица 5: Ингибирование мРНК Тау в клетках SH-SY5Y под действием 12-25-мерных 2'-O-МОЕ-стерических блокаторов

SEQ ID NO	Последовательность ASO ⁴	% Остаточной мРНК ⁵	Длина ASO	Нацеливание на экзон Тау
85	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m STTT ^m CAGG ^m C ^m CGTGT	61,7	25	1

	^m C			
86	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGTGT	61, 6	24	1
87	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGTG	74, 7	23	1
88	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGT	49, 2	22	1
89	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CG	60, 2	21	1
90	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m C	60, 6	20	1
91	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C	67, 8	19	1
92	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG	61, 6	18	1
93	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAG	58, 7	17	1
94	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CA	65, 4	16	1
95	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m C	64, 2	15	1
96	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT	72, 5	14	1
97	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTT	75, 3	13	1
98	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CT	87, 1	12	1
99	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTTT T	35, 4	25	5
100	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTTT	35, 3	24	5
101	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTT	37, 8	23	5
102	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CT	38, 7	22	5
103	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m C	50, 2	21	5
104	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG	49, 5	20	5
105	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTG	42, 2	19	5
106	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTT	25, 2	18	5
107	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CT	15, 0	17	5
108	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m C	10, 6	16	5
109	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C	14, 4	15	5
110	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA	11, 9	14	5
111	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTT	19, 6	13	5
112	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CT	33, 8	12	5
113	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAGAG	39, 7	25	11
114	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAGA	41, 1	24	11
115	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAG	45, 7	23	11
116	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGA	54, 2	22	11
117	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATG	53, 2	21	11
118	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGAT	63, 6	20	11
119	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGA	50, 6	19	11
120	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAG	51, 0	18	11

121	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C ^m CTGGA	38,4	17	11
122	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C ^m CTGG	41,2	16	11
123	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C ^m CTG	45,6	15	11
124	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C ^m CT	46,8	14	11
125	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C ^m C	47,5	13	11
126	GA ^m СТАТТТG ^m CA ^m C	56,2	12	11
127	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAAAA	20,0	25	5
128	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAAA	14,7	24	5
129	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAA	24,9	23	5
130	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATA	20,3	22	5
131	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATAT	24,3	21	5
132	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATA	27,2	20	5
133	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAAT	23,7	19	5
134	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAA	24,0	18	5
135	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAA	19,8	17	5
136	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAA	17,9	16	5
137	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATA	23,9	15	5
138	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGAT	87,6	14	5
139	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGA	24,6	13	5
140	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTG	23,1	12	5

4. Каждый нуклеотид имеет 2'-O-метоксиэтильную (2'-O-MOE)-модификацию, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидные связи являются фосфодиэфирами. Каждый олигонуклеотид имеет линкер (L1), присоединенный к 3'-концу ASO посредством фосфатного мостика, и имеет следующую структуру:



5: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках, SH-SY5Y, обработанных одной дозой 2000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

[00146] Величины IC50 для выбранных 12-25-мерных 2'-O-MOE-стерических блокаторов с фосфодиэфирными межнуклеозидными связями были определены, как описано выше и приведены в Таблице

6.

[00147] Был синтезирован ряд 12-25-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов с фосфортиоатными межнуклеозидными связями, и величины IC₅₀ для некоторых из этих стерических блокаторов представлены в Таблице 7.

Таблица 6: IC₅₀ выбранных 12-25-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов с фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

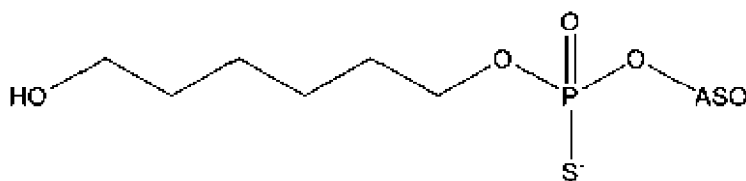
ASO SEQ ID NO	IC ₅₀ (нМ)	Длина ASO
103	2728	21
105	860	19
106	1793	18
107	838	17
108	791	16
109	512	15
110	728	14
131	682	21
133	1074	19
134	1482	18
135	574	17
136	544	16
137	555	15
138	1153	14
117	25610	21
120	4702	18
121	1002	17
122	1851	16
123	1870	15
124	2970	14

Таблица 7: IC₅₀ выбранных 12-25-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов с фосфортиоатными межнуклеозидными связями.

SEQ ID NO	Последовательность ASO ⁵	IC ₅₀ (нМ)	Длина ASO
108	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m C	193	16
111	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTT	353	13
109	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C	426	15
107	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CT	579	17

140	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTG	877	12
139	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGA	930	13
135	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAA	1201	17
134	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAA	1398	18

5. Каждый нуклеотид имеет 2'-О-метоксиэтильную (2'-О-МОЕ) – модификацию, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидные связи являются фосфориоатами. Каждый олигонуклеотид имеет линкер (L1), присоединенный к 3'-концу ASO посредством фосфатного мостика, и имеет следующую структуру:



Пример 5: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках SH-SY5Y под действием 17-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов

[00148] 2'-МОЕ-стерические блокаторы, которые имеют длину 17 нуклеозидов, были сконструированы так, чтобы они были нацелены на конститутивные экзоны в человеческом Тау. Эти 17-мерные 2'-О-МОЕ-стерические блокаторы были протестированы в клетках SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y были подвергнуты нуклеофекции под действием 2000 нМ выбранного антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов сразу получали кДНК и определяли уровни мРНК tau, как описано выше. В Таблице 8 представлены активности 17-мерных 2'-О-МОЕ-стерических блокаторов в клетках SH-SY5Y.

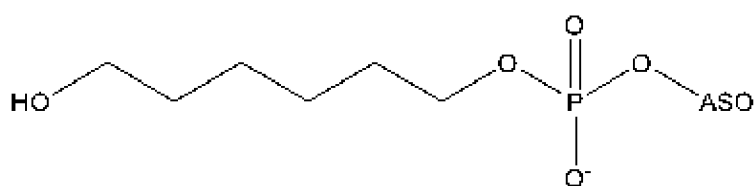
Таблица 8: Ингибирование мРНК tau в клетках SH-SY5Y под действием 17-мерных МОЕ-стерических блокаторов

SEQ ID NO	Последовательность ASO ⁶	% Остаточной мРНК ⁷	Нацеливание на экзон Тау
141	AG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGT ^m CAAA	131,7	1
142	^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGT ^m CAA	173,6	1
143	T ^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGT ^m C	148,3	1
144	^m CT ^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGT ^m C	127,7	1
145	GG ^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m C	115,9	1
146	G ^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m C	103,6	1

147	^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA ^m C ^m C	96,5	1
148	^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA ^m C ^m C ^m C	121,9	1
149	GT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m C ^m TT	125,7	4
150	TGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m CT	120,5	4
151	GTGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m C	43,5	4
152	GGTGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG	114,1	4
153	T ^m CA ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m CT	105,1	4
154	^m CA ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m C ^m TT	109,1	4
155	A ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m C ^m TT ^m C	114,6	4
156	^m CGAAG ^m CTG ^m CTGGT ^m CA ^m CG	135,5	4
157	TTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C ^m CA	18,9	5
158	^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C ^m C	6,8	5
159	T ^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C	14,2	5
160	GT ^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA	68,2	5
161	TTTTTTGT ^m CATCG ^m C ^m TT ^m C	18,5	5
162	TTTTTGT ^m CAT ^m CG ^m C ^m TT ^m C ^m C	20,0	5
163	TTTTGT ^m CAT ^m CG ^m C ^m TT ^m C ^m CA	24,4	5
164	TTTGT ^m CAT ^m CG ^m C ^m TT ^m C ^m CAG	30,5	5
165	AT ^m CTTT ^m CGTTTTTA ^m C ^m CAT ^m C	110,1	7
166	GAT ^m CTTT ^m CGTTTTTA ^m C ^m CAT	111,2	7
167	^m CGAT ^m CTT ^m CGTTTTTA ^m C ^m CA	108,4	7
168	G ^m CGAT ^m CTT ^m CGTTTTTA ^m C ^m C	131,1	7
169	TGGGTGGTGT ^m CTTTGGGA	104,6	7
170	GGGTGGTGT ^m CTTTGGGAG	101,6	7
171	GGTGGTGT ^m CTTTGGGAG ^m C	105,3	7
172	GTGGTGT ^m CTTTGGGAG ^m CG	107,4	7
173	AT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGGAG	130,3	9
174	GAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGGGA	117,8	9
175	^m CGAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGG	99,7	9
176	G ^m CGAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGG	116,1	9
177	G ^m C ^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m CT	129,8	9
178	^m C ^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m C ^m TT	135,7	9
179	^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m C ^m TT ^m C	133,8	9
180	T ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m C ^m TT ^m CA	153,5	9
181	A ^m CTGGTTTGTAGA ^m CTAT	32,6	11
182	AA ^m CTGGTTTGTAGA ^m CTA	51,5	11
183	^m CAA ^m CTGGTTTGTAGA ^m CT	29,4	11
184	T ^m CAA ^m CTGGTTTGTAGA ^m C	28,2	11
185	TATGATGGATGTTG ^m C ^m CT	41,7	11

186	ATGATGGATGTTG ^m C ^m CTA	46,4	11
187	TGATGGATGTTG ^m C ^m CTAA	40,9	11
188	GATGGATGTTG ^m C ^m CTAAT	53,6	11
189	TTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTGG ^m C	130,4	12
190	ATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTGG	111,2	12
191	GATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTG	119,6	12
192	AGATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CT	123,1	12
193	ATTT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA	78,0	12
194	TTT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m C	76,1	12
195	TT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m CG	71,5	12
196	T ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m CGT	89,0	12
197	AAGGT ^m CAG ^m CTTGTGGGT	62,1	13
198	GAAGGT ^m CAG ^m CTTGTGGG	49,9	13
199	GGAAGGT ^m CAG ^m CTTGTGG	59,3	13
200	^m CGGAAGGT ^m CAG ^m CTTGTG	51,9	13
201	A ^m C ^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGG	116,5	13
202	^m C ^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGA	106,1	13
203	^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGAG	105,3	13
204	^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGAGG	133,6	13

6. Каждый нуклеотид имеет 2'-О-МОЕ-модификацию, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидные связи являются фосфордиэфирами. Каждый олигонуклеотид имеет линкер (L1), присоединенный к 3'-концу ASO посредством фосфатного мостика, и имеет следующую структуру:



7: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках SH-SY5Y, обработанных одной дозой 2000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

Пример 6: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках Nuh7 посредством 5-10-5-гаммеров

[00149] Последовательности антисмысловых олигонуклеотидов были сконструированы так, чтобы они были комплементарны самой короткой изоформе tau, то есть, мРНК варианта транскрипта 4

(GenBank: NM_016841.4). Анализы BLAST проводили для каждой олигонуклеотидной последовательности во избежание гибридизации с молекулой, не являющейся мишенью. Недавно сконструированные модифицированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды представляли собой 5-10-5-гапмеры длиной 20 нуклеозидов, где центральный гзп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами крыла в 5'-направлении и в 3'-направлении, включающими пять нуклеозидов, каждый из которых имеет 2'-O-MOE-модификацию сахара рибозы. Межнуклеозидными связями в каждом гапмере являются фосфортиоатные (P=S) связи.

[00150] Гапмеры, нацеленные на tau, были протестированы на ингибирование экспрессии мРНК человеческого tau *in vitro*. Клетки Nuh7 высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфецировали реагентом OptiFect (Lifetech Cat# 12579-017) под действием 25 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение 48 часов, кДНК непосредственно выделяли из культивированных клеток с использованием мультиплексного набора для клеток Fastlane (Qiagen Cat # 216513). Уровни мРНК tau измеряли с помощью количественной ПЦР в реальном времени в дуплексной ОТ-ПЦР с использованием зондов TaqMan, специфичных к человеческому MART (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) и человеческому ТВР (белку, связывающемуся с ТАТА-боксом), используемому в качестве эндогенного контроля (LifeTech Cat # 4326322E). Все данные были скорректированы по количеству исходной кДНК, а уровни мРНК tau нормализованы по уровням эндогенного эталонного гена ТВР. Ген tau и контрольный ген ТВР амплифицировали в одной и той же реакции ПЦР с аналогичной высокой эффективностью, что позволяло проводить относительную количественную оценку методом $\Delta\Delta CT$. Результаты представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В Таблице 9 проиллюстрированы активности этих гапмеров в клетках Nuh7.

Таблица 9: Ингибирование мРНК Тау посредством 5-10-5-MOE-гапмеров в клетках Nuh7

SEQ ID NO	Последовательность ASO ⁸	% Остаточной
-----------	-------------------------------------	--------------

		мPHK⁹
205	C*C*G*T*A*CGTCCCAGCGT*G*A*T*C*	22, 5
206	G*G*C*T*C*AGCCATCCTGG*T*T*C*A*	26, 4
207	C*C*C*G*T*ACGTCCCAGCG*T*G*A*T*	29
208	G*G*T*T*G*ACATCGTCTGC*C*T*G*T*	29, 1
209	G*G*G*C*T*CAGCCATCCTG*G*T*T*C*	30, 1
210	G*G*C*C*A*GCGTCCGTGTC*A*C*C*C*	32, 8
211	G*G*C*T*C*TCCCAGCGGCA*A*G*G*A*	32, 8
212	C*C*C*T*C*TTGGTCTTGGT*G*C*A*T*	33, 2
213	C*G*G*G*A*CCTGCCTCCCA*G*A*C*C*	33, 6
214	G*C*T*G*G*TCTCTGTTGGG*T*C*C*C*	34, 5
215	G*G*G*C*T*CTCTCCATGTC*A*A*C*A*	34, 6
216	G*G*T*C*T*CTGTTGGGTCC*C*A*G*G*	34, 9
217	G*G*G*A*C*CTGCCTCCCAG*A*C*C*C*	35, 2
218	C*C*C*A*A*CCCGTACGTCC*C*A*G*C*	37, 4
219	G*C*T*T*C*GTCTTCCAGGC*T*G*G*G*	39
220	C*C*G*T*G*TCACCCTCTTG*G*T*C*T*	40, 8
221	C*T*T*G*G*CTCTCCCAGCG*G*C*A*A*	40, 8
222	C*G*G*C*C*TCCTTAGCTGC*T*A*G*A*	41, 7
223	C*A*G*C*G*TCCGTGTCACC*C*T*C*T*	42, 8
224	G*C*T*C*A*GCCATCCTGGT*T*C*A*A*	42, 9
225	C*C*T*G*G*ACTTTGCCTT*C*C*T*T*	43, 5
226	G*T*C*C*C*ACTCTTGTGCC*T*G*G*A*	44, 1
227	A*C*C*T*G*GCCACCTCCTG*G*T*T*T*	45
228	T*T*G*G*C*TTTGGCGTTCT*C*G*C*G*	45, 1
229	C*G*C*T*T*CCAGTCCCGTC*T*T*T*G*	46, 4
230	G*G*T*G*A*TCACCTCTGCC*C*T*C*G*	46, 4
231	G*G*T*A*C*CTCCTGCAACC*A*A*C*C*	47, 7
232	C*A*C*G*T*GGCTTCTCTC*C*C*A*C*	49, 4
233	G*C*G*T*C*CGTGTCACCCT*C*T*T*G*	50, 6
234	C*A*C*C*C*TCTTGGTCTTG*G*T*G*C*	52, 3
235	G*T*C*C*C*AGCGTGATCTT*C*C*A*T*	52, 5
236	G*C*C*A*G*CACTGATCACC*C*T*A*A*	53, 1
237	T*G*G*T*C*TCTGTTGGGTC*C*C*A*G*	53, 6

238	C*C*G*C*C*TCCCCGGCTGGT*G*C*T*T*	55, 6
239	G*G*C*C*A*CACGAGTCCCA*G*T*G*T*	58, 2
240	G*T*C*C*C*TCAGGGTTGCC*T*T*T*A*	58, 5
241	G*G*A*C*C*ACTGCCACCTT*C*T*T*G*	58, 8
242	C*A*C*C*T*GGCCACCTCCT*G*G*T*T*	58, 9
243	C*C*C*G*C*CTCCCCGGCTGG*T*G*C*T*	59, 7
244	G*G*T*G*C*CTTGCCCTTCC*A*T*C*C*	60, 3
245	C*C*C*G*T*CACACTCACAC*A*A*G*G*	61, 1
246	C*C*C*A*A*TCCCTGCTGTG*G*T*C*G*	61, 4
247	G*G*G*T*C*CCACTCTTGTG*C*C*T*G*	62, 9
248	G*C*T*T*C*CAGTCCCGTCT*T*T*G*C*	63
249	C*C*C*T*T*CTCCCACAGGC*T*G*C*C*	63, 1
250	C*T*G*G*T*GCCACCACTGA*C*A*A*C*	63, 2
251	G*C*C*A*C*TGCCCTCTGTGA*C*A*C*C*	63, 3
252	G*T*G*C*C*ACCCTGACAA*C*C*A*A*	63, 5
253	C*T*T*G*C*CCTTCCATCCT*G*G*T*G*	63, 7
254	G*C*C*T*G*GACTTTGCCTT*C*C*C*T*	64, 3
255	G*C*C*T*C*TAACCTCCGTGG*C*T*G*C*	65, 1
256	G*A*T*C*C*CAGAGCCTTCC*G*T*A*T*	66, 3
257	C*A*T*C*C*TCGCGCCGCAA*G*C*C*A*	66, 7
258	G*C*C*T*C*CCGGCTGGTGC*T*T*C*A*	66, 8
259	G*T*G*C*C*TGGACTIONTGGC*T*T*C*C*	67, 1
260	C*T*G*C*C*ACTGCCTCTGT*G*A*C*A*	69, 7
261	C*C*T*G*G*CCACCTCCTGG*T*T*T*A*	70, 3
262	G*G*G*T*G*CCTTGCCCTT*C*A*T*C*	71, 1
263	C*C*A*C*T*CCCCTTCTTG*T*G*C*T*	71, 8
264	G*T*G*C*T*TCAGGCCTTCG*T*C*A*C*	74, 6
265	C*T*G* ^m C*C*AGCTTGCCCTT*C*T*T*	75, 9
266	C*T*C*C*C*GGCTGGTGCTT*C*A*G*G*	76, 2
267	C*G*C*C*T*CCCCGGCTGGTG*C*T*T*C*	78
268	C*T*G*G*C*CACCTCCTGGT*T*T*A*T*	78, 7
269	G*G*C*C*A*CCTCCTGGTTT*A*T*G*A*	79, 1
270	C*C*A*T*C*CTGGTGCCACC*A*C*T*G*	82, 9
271	C*C*T*G*C*CAGCTTGCCCTT*C*T*C*T*	83, 7

272	A*A*T*C*C*CTGCTGTGGTC*G*C*A*G*	83,7
273	G*C*C*A*C*CACTGACAACC*A*A*G*A*	84,1
274	C*T*T*G*T*CGGCCATGAT*A*T*A*G*	87,7
275	T*A*A*G*C*AGTGGGTTCCTC*T*A*G*T*	88
276	C*C*T*C*C*CGGCTGGTGCT*T*C*A*G*	88,8
277	C*T*C*C*T*GCCAGCTTGCC*T*T*C*T*	92,2
278	C*T*T*C*T*CCTCCGGCCAC*T*A*G*T*	93,6
279	C*T*C*C*T*CCGGCCACTAG*T*G*G*G*	94,2
280	C*C*T*T*C*TCCTCCGGCCA*C*T*A*G*	94,9
281	G*A*G*C*C*TTCTCCTCCGG*C*C*A*C*	105,7
282	G*C*C*T*T*CTCCTCCGGCC*A*C*T*A*	112,5
283	C*C*T*T*A*CCTGCTAGCTG*G*C*G*T*	128,7

8. Нуклеотиды с * имеют модификации 2'-O-MOE; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды. Межнуклеозидными связями являются фосфориатные связи.

9: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках Nuh7, обработанных одной дозой 25 нМ ASO tau в течение 48 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках Nuh7, обработанных PBS.

Пример 7: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках SH-SY5Y под действием 5-10-5-гапмеров

[00151] Гапмеры, которые значительно снижают уровень экспрессии мРНК tau, как описано в примере 6, были отобраны и протестированы в клетках SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y подвергали нуклеофекции под действием 2000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После обработки в течение приблизительно 24 часов, кДНК непосредственно выделяли из культивированных клеток с использованием мультиплексного набора для клеток Fastlane (Qiagen Cat # 216513). Уровни мРНК tau были измерены с помощью количественной ПЦР в реальном времени с использованием дуплексной ОТ-ПЦР. Были использованы зонды Taqman, специфичные к человеческому MAPT (Lifetech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) и человеческому GAPDH (LifeTech AssayID # Hs02758991_g1: VIC-MGB). Все данные были скорректированы по количеству исходной кДНК, а уровни мРНК tau нормализованы по уровням эндогенного эталонного

гена GAPDH. Ген tau и контрольный ген GAPDH амплифицировали в одной и той же реакции ПЦР с аналогичной высокой эффективностью, что позволяло проводить относительную количественную оценку методом $\Delta\Delta$ CT. Результаты представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В таблице 10 проиллюстрированы активности отобранных 5-10-5-гапмеров в клетках SH-SY5Y. Величины IC₅₀ для отобранных 5-10-5-гапмеров с 5-метилцитозинами определяли в клетках SH-SY5Y как описано выше, и эти величины представлены в Таблице 11.

Таблица 10: Ингибирование мРНК Tau под действием 5-10-5-гапмеров в клетках SH-SY5Y

ASO SEQ ID NO	% Остаточной мРНК ¹⁰
204	3,0
205	7,6
202	10,7
203	15,3
208	19,2
207	24,6
209	34,3
210	46,9
206	51,4
211	62,1
201	83,2

10: % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках SH-SY5Y, обработанных одной дозой 2000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

Таблица 11: IC₅₀ выбранных 5-10-5-гапмеров с 5-метилцитозином в клетках SH-SY5Y

SEQ ID NO	Последовательность ASO ¹¹	IC ₅₀ (нМ)
284	м ^с *м ^с *G*T*A*м ^с CGT ^м м ^с м ^с CAG ^м CGT*G*A*T*м ^с *	331
285	G*G*T*T*G*A*м ^с CAT ^м CGT ^м CTG ^м м ^с *м ^с *T*G*T*	170
286	G*G*G*м ^с *T*м ^с CAG ^м м ^с CAT ^м м ^с CTG*G*T*T*м ^с *	268
287	G*G*м ^с *T*м ^с *T ^м м ^с м ^с CAG ^м CGG ^м CA*A*G*G*A*	78
288	м ^с *м ^с *м ^с *T*м ^с *TTGGT ^м CTTGGT*G*м ^с *A*T*	366

289	G* ^m C*T*G*G*T ^m CT ^m CTGTGGG*T* ^m C* ^m C* ^m C*	133
290	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*A ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C*T*G*G*A*	458
291	G*G*G* ^m C*T* ^m CT ^m CT ^m C ^m ATGT ^m C*A*A* ^m C*A*	118

11. Нуклеотиды с * имеют модификацию 2'-O-МОЕ; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидными связями являются фосфориоатные связи.

Пример 8: Характеризация антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на MART

[00152] Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на MART, были охарактеризованы на оборудовании Thermo Scientific для высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Этот метод был применен для подтверждения предполагаемых масс антисмыслового олигонуклеотида (ASO) и получения информации о чистоте образца и идентификации основных присутствующих компонентов. Так, например, антисмысловой олигонуклеотид, содержащий SEQ ID NO: 284, имеет структуру, показанную на фиг. 1A и формулу C₂₃OH₃₂₁N₇₂O₁₂₀P₁₉S₁₉. Таким образом, предполагаемая молекулярная масса ASO, содержащего SEQ ID NO: 284, составляет приблизительно 7212,3 Да. На фиг. 1B представлена масса пиков для ASO, содержащего SEQ ID NO: 284, как было измерено с помощью ЖХ-МС, и эта масса составляет 7214,3 Да. На фиг. 1C показан пик обратной свертки для ASO, содержащего SEQ ID NO: 284, как было измерено с помощью ЖХ-МС.

[00153] Антисмысловой олигонуклеотид, содержащий SEQ ID NO: 285, имеет формулу C₂₃₀N₆₉O₁₂₄P₁₉S₁₉H₃₁₈ с предполагаемой молекулярной массой 7231,11 Да. На фиг. 1D представлена масса пиков для ASO, содержащего SEQ ID NO: 285, как было измерено с помощью ЖХ-МС, и эта масса составляет 7232,5 Да. На фиг. 1E показан пик обратной свертки для ASO, содержащего SEQ ID NO: 285, как было измерено с помощью ЖХ-МС.

Пример 9: Тестирование *in vivo* гапмеров, нацеленных на MART

Получение мышей, трансгенных по человеческому Tau (hTau)

[00154] Векторы ВАС (pVACe3.6), содержащие человеческий ген tau MART, были получены из человеческих геномных библиотек,

поставляемых компанией Life Technologies. Три вектора, предположительно содержащие все регуляторные области гена MART, были подвергнуты скринингу. Человеческую геномную ДНК подвергали стандартной ПЦР для анализа на присутствие каждого экзона и праймеров, охватывающих интроны гена человеческого tau, а регуляторные области также использовали для определения последовательности клонов. Сравнение с человеческой ДНК показало, что один клон (RP11 669E14) был интактным для всех частей гена tau. Этот вектор ВАС был использован для получения hTau-трансгенных мышей ВАС. Очищенную ДНК вводили в оплодотворенные эмбрионы мышей C57BL/6. Хвостовую часть ДНК, выделенную у детенышей, гидролизовали рестриктирующими ферментами и гибридизовали с экзон-специфическими зондами с использованием аналогичным образом гибридизованной человеческой ДНК в качестве контроля для анализа на целостность трансгена. Было получено потомство позитивных детенышей. Было получено несколько hTau-трансгенных линий ВАС, и одна линия указывала на экспрессию мРНК и белка человеческого MART (фиг. 2А-2С). Эта линия экспрессировала все шесть транскриптов и изоформ белков, присутствующих в человеческом головном мозге (фиг. 2А-2С). Гетерозиготные hTau-трансгенные мыши ВАС несут одну копию трансгена и имеют уровни экспрессии РНК и белка человеческого tau, сравнимые с уровнем экспрессии эндогенного мышинового Tau.

In vitro ингибирование человеческого Tau под действием антисмысловых олигонуклеотидов

[00155] Отобранные антисмысловые олигонуклеотиды были протестированы *in vivo*. Группам из пяти hTau-трансгенных мышей ВАС вводили 1, 10, 50, 200 или 400 мкг отобранного антисмыслового олигонуклеотида с помощью интрацеребровентрикулярной инъекции (ICV) ударной дозы, а группу контрольных мышей не обрабатывали. Все процедуры проводили под анестезией изофлураном в соответствии с требованиями IACUC. Для ICV-инъекции ударной дозы, антисмысловой олигонуклеотид вводили в правый боковой желудочек hTau-трансгенных мышей ВАС. Затем инъецировали два или четыре микролитра раствора PBS, содержащего 100 мкг/мкл олигонуклеотида. Ткани собирали непосредственно

через 1 час, 4 часа, 24 часа, 2 недели, 4 недели, 12 недель или 24 недели после введения олигонуклеотида. РНК экстрагировали из гиппокампа или коры головного мозга и оценивали на экспрессию мРНК человеческого tau с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Уровни мРНК человеческого tau оценивали как описано выше. Результаты вычисляли как процент ингибирования экспрессии мРНК человеческого tau, нормализованный по уровням GAPDH по сравнению с контрольными необработанными мышами. Белок экстрагировали из гиппокампа или коры головного мозга и оценивали на уровень экспрессии белка человеческого tau с помощью ELISA, а затем нормализовали по уровню общего белка.

[00156] *In vivo* активность 5-10-5-гапмеров, содержащих SEQ ID NO: 284 или SEQ ID NO: 285, была протестирована методами, описанными выше. Как показано в таблице 12, оба антисмысловых олигонуклеотида в значительной степени ингибировали экспрессию мРНК человеческого tau в коре головного мозга и в гиппокампе через 2 недели после одной ICV-инъекции антисмысловых олигонуклеотидов. Ингибирование мРНК человеческого tau составляло приблизительно 65% в коре головного мозга и гиппокампе для гапмеров, содержащих SEQ ID NO: 285. Ингибирование мРНК человеческого tau составляло приблизительно 42% в коре головного мозга и в гиппокампе для гапмеров, содержащих SEQ ID NO: 284. Что касается уровня белка tau через 2 недели после ASO-обработки, то было обнаружено, что гапмер, содержащий SEQ ID NO: 285, ингибировал экспрессию белка tau в коре головного мозга приблизительно на 50%; а гапмер, содержащий SEQ ID NO: 284, ингибировал экспрессию белка tau в коре головного мозга приблизительно на 36%. Авторами не было обнаружено какого-либо значимого снижения уровня белка tau в гиппокампе через две недели после ASO-обработки.

Таблица 12: Ингибирование экспрессии мРНК и белка Tau под действием 5-10-5-MOE-гапмеров *in vivo*

ASO SEQ ID NO	% Остаточной мРНК tau через две недели после ASO-обработки ¹²		% Остаточного белка tau через две недели после ASO-обработки ¹³		
	Кора головного	Гиппокамп	Кора головного	Гиппокамп	Гиппокамп

	мозга		мозга	
285	35,26	33,55	50,8	91,1
284	58,8	56,77	64	100

12: % Остаточной мРНК tau означает уровень мРНК tau в указанной ткани головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС через две недели после одной ICV-инъекции указанного ASO, по сравнению с уровнем мРНК tau в соответствующей ткани головного мозга контрольных hTau-трансгенных мышей ВАС, которые не были обработаны ASO.

13: % Остаточного белка tau означает уровень белка tau в указанной ткани головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС через две недели после одной ICV-инъекции указанного ASO, по сравнению с уровнем белка tau в соответствующей ткани головного мозга контрольных hTau-трансгенных мышей ВАС, которые не были обработаны ASO.

[00157] Уровни мРНК и белка tau также тестировали через 4 недели после одной ICV-инъекции гапмеров. Антисмысловые олигонуклеотиды, содержащие SEQ ID NO: 285, в значительной степени ингибировали экспрессию мРНК (фиг. 2D) и белка (фиг. 2E) человеческого tau в головном мозге. Ингибирование мРНК человеческого tau составляло приблизительно 60% в коре головного мозга и в гиппокампе для гапмера, содержащего SEQ ID NO: 285 (фиг. 2D, данные не приводятся). Вестерн-блот-анализ показал, что гапмер, содержащий SEQ ID NO: 285, ингибировал уровень белка человеческого tau приблизительно на 50% в гиппокампе через 4 недели после обработки (Фиг. 2E).

[00158] Для детектирования распределения антисмысловых олигонуклеотидов в головном мозге hTau-трансгенных мышей ВАС, проводили эксперименты по гибридизации *in situ* с использованием зонда на основе блокированной нуклеиновой кислоты, меченной двумя молекулами дигоксигенина (DIG) (LNA™, Exiqon). Зонды LNA с двойной DIG-меткой, комплементарные антисмысловым олигонуклеотидам-мишеням, гибридизовали в течение ночи. Затем зонды детектировали с использованием овечьего анти-DIG антитела, конъюгированного с щелочной фосфатазой (Roche Diagnostics, Cat. # 11093274910), и проводили колориметрическую реакцию с

использованием нитротетразолиевого синего, связанного со щелочной фосфатазой, субстратом которой является 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфат (BCIP). Распределение антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285 в головном мозге, оцениваемое в репрезентативном эксперименте, проиллюстрировано на фиг. 3, где показана начальная диффузия ASO из желудочков в паренхиму мышинового головного мозга, при этом, сигнал распределения не изменялся за период времени от 24 часов до 2 недель (Фиг. 3). Антисмысловый олигонуклеотид оставался стабильным в головном мозге даже через 4 недели (данные не приводятся).

[00159] Наблюдалось дозозависимое ингибирование экспрессии мРНК (фиг. 4А) и белка (Фиг. 4В) человеческого tau у hTau-трансгенных мышей ВАС под действием антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285 (фиг 4А и 4В).

[00160] Мониторинг длительности уровня экспрессии мРНК (фиг. 5А) и белка (Фиг. 5В) человеческого tau у hTau-трансгенных мышей ВАС после одной ICV-инъекции 200 мкг антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285 указывал на длительное ингибирование экспрессии мРНК и белка tau вплоть до 12 недель под действием антисмыслового олигонуклеотида SEQ ID NO: 285 (фиг. 5А и 5В).

Пример 10: Ингибирование экспрессии человеческого Тау в клетках Nuh7 и SH-SY5Y под действием дополнительных 5-10-5-гапмеров, содержащих 5-метилцитозин

[00161] Дополнительные последовательности гапмеров с 5-метилцитозином, нацеленные на tau, были проанализированы на ингибирование экспрессии человеческой мРНК tau *in vitro* в клетках Nuh7 и SH-SY5Y, как описано выше. Результаты представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В Таблице 13 указаны активности дополнительных скринированных последовательностей 5-10-5-гапмеров в клетках Nuh7 и SH-SY5Y.

Таблица 13: Ингибирование мРНК Тау под действием 5-10-5-МОЕ-гапмеров в клетках NuH7 и SH-SY5Y

SEQ ID NO	Последовательность ASO ¹⁴	% Остаточной мРНК в клетках SHSY5Y ¹⁵	% Остаточной мРНК в клетках Huh7 ¹⁶
307	G* ^m C* ^m C* ^m C*T* ^m T ^m CTGG ^m C ^m CTGGA*G*G*G*G*	66,8	34,7
308	T*G*G* ^m C* ^m C* ^m CTT ^m CTGG ^m C ^m CTG*G*A*G*G*	57,7	41,1
309	G* ^m C*T*G*G* ^m TG ^m CTT ^m CAGGTT* ^m C*T* ^m C*A*	60,4	42,7
310	T* ^m C*A*G*G*T* ^m CAA ^m CTGGTTT*G*T*A*G*	30,5	37,3
311	T*G* ^m C*T* ^m C*AGGT ^m CAA ^m CTGG*T*T*T*G*	42,6	35,5
312	T*T*G* ^m C*T* ^m CAGGT ^m CAA ^m CTG*G*T*T*T*	44,9	44,7
313	^m C* ^m C*T*T*G* ^m CT ^m CAGGT ^m CAA ^m C*T*G*G*T*	10,3	20,9
314	^m C* ^m C* ^m C*T* ^m C*T* ^m CTA ^m CATGGA*G*G*G*G*	67,7	51,3
315	T*T* ^m C*T* ^m C* ^m C ^m CT ^m CT ^m CTA ^m CA*T*G*G*A*	76,7	95,1
316	^m C*T*T* ^m C*T* ^m C ^m C ^m CT ^m CT ^m CTA ^m C*A*G*G*	68,2	77,6
317	^m C* ^m C*T*T* ^m C*T* ^m C ^m C ^m CT ^m CT ^m CTA* ^m C*A*T*G*	50,4	72,3
318	^m C*A*A*A*T* ^m C ^m CTTTGTTG ^m CT*G* ^m C* ^m C*A*	33,6	54,4
319	T* ^m C*A*A*A*T* ^m C ^m CTTTGTTG ^m C*T*G* ^m C*C* ^m C*	28,5	44,5
320	T*G*G* ^m C*T* ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA ^m CA* ^m C* ^m C*A*A*	24,2	55,1
321	G*T*G*G* ^m C*T* ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA ^m C*A* ^m C*A*	22,9	51,6

322	T*G*T*G*G* ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA* ^m C*A * ^m C* ^m C*	25,4	62,4
323	^m C*T*G*T*G*G ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA ^m C*A* ^m C*A* ^m C*	31,1	49,2
324	^m C* ^m C*T*G*T*G ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA* ^m C* A* ^m C*A*	34,8	56,7
325	G* ^m C* ^m C*T*G*T*G ^m CT ^m C ^m CA ^m CGA*A* ^m C*A* ^m C*	31,4	51,3
326	T*G* ^m C* ^m C*T*G*GTGG ^m CT ^m C ^m CA ^m CG*A*A * ^m C*A*	24,2	50,2
327	^m C*T*G* ^m C* ^m C*TGTGG ^m CT ^m C ^m CA ^m C*G* A*A* ^m C*	18,9	56,7
328	T* ^m C*T*G* ^m C* ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m CA* ^m C* G*A*A*	25,0	43,7
329	G*T* ^m C*T*G* ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m C*A* ^m C*G*A*	10,1	35,5
330	^m C*G*T* ^m C*T*G ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C* ^m C* A* ^m C*G*	12,6	37,9
331	T* ^m C*G*T* ^m C*T*G ^m C ^m CTGTGG ^m CT* ^m C* ^m C*A* ^m C*	9,1	44,6
332	A*T* ^m C*G*T* ^m CTG ^m C ^m CTGTGG ^m C*T* ^m C * ^m C*A*	18,8	55,4
333	^m C*A*T* ^m C*G*T ^m CTG ^m C ^m CTGTGG* ^m C*T * ^m C* ^m C*	17,1	62,3
334	A* ^m C*A*T* ^m C*GT ^m CTG ^m C ^m CTGTG*G* ^m C *T* ^m C*	14,3	57,7
335	G*A* ^m C*A*T* ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CTGT*G*G* ^m C*T*	11,7	33,5
336	T*G*A* ^m C*A*T ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CTG*T*G* G* ^m C*	15,2	38,4
337	T*T*G*A* ^m C*AT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CT*G*T* G*G*	26,2	43,3
338	G*T*T*G*A* ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m C*T*G* T*G*	18,0	44,5
285	G*G*T*T*G*A ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C* ^m C*T* T*	17,2	42,7

	G*T*		
339	A*G*G*T*T*GA ^m CAT ^m CGT ^m CTG* ^m C* ^m C* T*G*	23,4	48,9
340	A*A*G*G*T*TGA ^m CAT ^m CGT ^m CT*G* ^m C* ^m C*T*	17,2	38,6
341	^m C*A*A*G*G*TTGA ^m CAT ^m CGT ^m C*T*G* ^m C* ^m C*	25,7	47,4
342	A* ^m C*A*A*G*GTTGA ^m CAT ^m CGT* ^m C*T* G* ^m C*	24,3	43,0
343	^m C*A* ^m C*A*A*GGTTGA ^m CAT ^m CG* ^m T* ^m C* T*G*	28,9	52,9
344	A* ^m C*A* ^m C*A*AGGTTGA ^m CAT ^m C*G*T* ^m C*T*	23,0	51,4
345	^m C*A* ^m C*A* ^m C*AAGGTTGA ^m CAT* ^m C*G* T* ^m C*	33,5	78,2
346	T* ^m C*A* ^m C*A* ^m CAAGGTTGA ^m CA*T* ^m C* G*T*	44,4	60,4
347	^m C*T* ^m C*A* ^m C*A ^m CAAGGTTGA ^m C*A*T* ^m C*G*	35,4	67,6
348	A* ^m C*T* ^m C*A* ^m CA ^m CAAGGTTGA* ^m C*A* T* ^m C*	61,9	66,1
349	^m C*A* ^m C*T* ^m C*A ^m CA ^m CAAGGTTG*A* ^m C *A*T*	67,3	72,0
350	A* ^m C*A* ^m C*T* ^m CA ^m CA ^m CAAGGTT*G*A* ^m C*A*	64,0	72,7
351	^m C*A* ^m C*A* ^m C*T ^m CA ^m CA ^m CAAGGT*T*G *A* ^m C*	46,3	64,8
352	T* ^m C*A* ^m C*A* ^m CT ^m CA ^m CA ^m CAAGG*T*T *G*A*	55,9	73,2
353	G*T* ^m C*A* ^m C*A ^m CT ^m CA ^m CA ^m CAAG*G*T *T*G*	31,9	53,3
354	^m C*G*T* ^m C*A* ^m CA ^m CT ^m CA ^m CA ^m CAA*G* G*T*T*	29,1	57,6
355	^m C* ^m C*G*T* ^m C*A ^m CA ^m CT ^m CA ^m CA ^m CA*A* G*G*T*	33,5	57,7

356	$mC^*mC^*mC^*mC^*G^*T^mCA^mCA^mCT^mCA^mCA^*m$ $C^*A^*A^*G^*$	33,3	70,1
357	$mC^*mC^*mC^*T^*T^*mCT^mC^mC^mCA^mCAGG^mC^*T$ $*G^*mC^*mC^*$	40,3	65,4
358	$mC^*A^*T^*mC^*A^*AGGT^mCAGT^mCTT^*T^*T^*m$ C^*T^*	43,5	61,8
359	$mC^*mC^*A^*A^*mC^*mC^*CTT^mCAGAA^mCT^mC^*A^*$ $A^*T^*A^*$	30,7	71,0
360	$T^*mC^*mC^*A^*A^*mC^*CTT^mCAGAA^mCT^*mC^*$ $A^*A^*T^*$	30,7	77,6
361	$T^*T^*mC^*mC^*A^*A^*mC^*CTT^mCAGAA^mC^*T^*m$ $C^*A^*A^*$	29,7	66,5
362	$G^*T^*T^*mC^*mC^*AA^mC^*CTT^mCAGAA^*mC^*T$ $*mC^*A^*$	22,9	72,7
363	$A^*G^*T^*T^*mC^*mC^*CAA^mC^*CTT^mCAGA^*A^*mC$ $*T^*mC^*$	47,6	66,5
364	$mC^*A^*G^*T^*T^*mC^*CAA^mC^*CTT^mCAG^*A^*A$ $*mC^*T^*$	63,6	70,0
365	$G^*mC^*A^*G^*T^*T^*mC^*CAA^mC^*CTT^mCA^*G^*A$ $*A^*mC^*$	28,6	47,6
366	$G^*T^*mC^*mC^*mC^*AGGT^mCTG^mCAAA^*G^*T^*$ G^*G^*	18,1	41,7
367	$A^*A^*G^*T^*mC^*mC^*CAGGT^mCTG^mCA^*A^*A^*$ G^*T^*	48,5	68,1
368	$A^*A^*A^*G^*T^*mC^*mC^*CAGGT^mCTG^mC^*A^*A^*$ A^*G^*	53,0	73,7
369	$G^*G^*mC^*A^*mC^*AAGT^mC^*CTTA^mCA^*A^*A^*$ G^*A^*	43,7	80,9
370	$A^*G^*G^*mC^*A^*mC^*CAAGT^mC^*CTTA^mC^*A^*A^*$ A^*G^*	41,8	76,8
371	$T^*mC^*A^*mC^*mC^*mC^*CT^mCAGTATGGA^*G^*T^*$ A^*G^*	35,8	67,9
372	$T^*T^*mC^*A^*mC^*mC^*CT^mCAGTATGG^*A^*G^*$ T^*A^*	35,7	58,3
373	$T^*T^*T^*mC^*A^*mC^*mC^*CT^mCAGTATG^*G^*A^*$	33,9	65,5

	G*T*		
374	A*T*T*T* ^m C*A ^m C ^m C ^m CT ^m CAGTAT*G*G* A*G*	51,1	54,0
375	A*A*T*T*T* ^m CA ^m C ^m C ^m CT ^m CAGTA*T*G* G*A*	86,4	67,7
376	^m C* ^m C*T*T*A*ATTT ^m CA ^m C ^m C ^m CT ^m C*A* G*T*A*	35,6	72,8
377	^m C* ^m C* ^m C*T*T*AATTT ^m CA ^m C ^m C ^m CT* ^m C* A*G*T*	32,4	60,4
378	T* ^m C* ^m C* ^m C*T*TAATTT ^m CA ^m C ^m C ^m C* ^m T* ^m C*A*G*	26,7	71,7
379	T*T* ^m C* ^m C* ^m C*T*TAATTT ^m CA ^m C ^m C* ^m C* T* ^m C*A*	20,4	73,9
380	^m C*T*T* ^m C* ^m C* ^m C* ^m CTTAATTT ^m CA ^m C* ^m C* ^m C*T* ^m C*	28,1	86,4
381	A* ^m C*T* ^m C*T* ^m TGTG ^m C ^m CTGGA ^m C*T*T* T*G*	32,4	44,6
382	^m C*A* ^m C*T* ^m C* ^m TTGTG ^m C ^m CTGGA* ^m C*T *T*T*	33,4	58,2
383	^m C* ^m C*A* ^m C*T* ^m CTTGTG ^m C ^m CTGG*A* ^m C*T*T*	26,8	68,5
384	^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C*T ^m CTTGTG ^m C ^m CTG*G* A* ^m C*T*	16,5	43,4
385	T* ^m C* ^m C* ^m C*A* ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m CT*G* G*A* ^m C*	10,6	38,9
386	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*A ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C*T* G*G*A*	23,0	37,4
387	G*G*T* ^m C* ^m C* ^m CA ^m CT ^m CTTGTG ^m C* ^m C* T*G*G*	31,0	36,9
388	G*G*G*T* ^m C* ^m C ^m CA ^m CT ^m CTTGTG* ^m C* ^m C*T*G*	45,9	47,5
389	G*T*G* ^m C* ^m C* ^m CTGG ^m CT ^m CA ^m CAT* ^m C* T*G*T*	42,8	81,7
390	A*G*T*G* ^m C* ^m C ^m CTGG ^m CT ^m CA ^m CA*T* ^m C*T*G*	28,1	51,0

391	^m C*A*G*T*T*G* ^m C ^m C ^m CTGG ^m CT ^m CA ^m C*A* T* ^m C*T*	49,1	85,8
392	G* ^m C*A*G*T*G* ^m C ^m C ^m CTGG ^m CT ^m CA* ^m C* A*T* ^m C*	34,4	65,8
393	A*G* ^m C*A*G*T*G* ^m C ^m C ^m CTGG ^m CT ^m C*A* ^m C*A*T*	40,5	72,6
394	T*G*A*G* ^m C*AGT*G* ^m C ^m C ^m CTGG ^m C*T* ^m C *A* ^m C*	91,8	57,9
395	G* ^m C*A*T*G*G* ^m CTT ^m C ^m CAG ^m CTG*G*G* A* ^m C*	38,5	60,3
396	A*G* ^m C*T*G* ^m C ^m C ^m CAG ^m CAGAA* ^m C*A *G*A*	80,8	78,5
397	T*A*T*A*T*GTT ^m CAG ^m CTG ^m CT* ^m C* ^m C* A*G*	89,9	63,2
398	G*T*A*T*A*T*GTT ^m CAG ^m CTG ^m C*T* ^m C* ^m C*A*	55,2	64,3
399	T*G*T*A*T*ATGTT ^m CAG ^m CTG* ^m C*T* ^m C* ^m C*	59,9	74,6
400	G* ^m C*A*G*G*G* ^m CAA ^m CAT ^m CTAT*G*T* A*T*	58,3	73,2
401	G*G* ^m C*A*G*GG ^m CAA ^m CAT ^m CTA*T*G* T*A*	61,5	74,5
402	G*G*G* ^m C*A*GGG ^m CAA ^m CAT ^m CT*A*T* G*T*	48,1	68,0
403	T* ^m C*A* ^m C*T* ^m CTGGTGAAT ^m C ^m C*A*A* G* ^m C*	21,9	54,5
404	G*T* ^m C*A* ^m C*T* ^m CTGGTGAAT ^m C* ^m C*A* A*G*	13,8	61,3
405	A*G*T* ^m C*A* ^m C ^m CT ^m CTGGTGAAT* ^m C* ^m C* A*A*	15,1	55,2
406	T*A*G*T* ^m C*A* ^m C ^m CT ^m CTGGTGAAT* ^m C* ^m C*A*	36,7	70,9
407	A*T*A*G*T* ^m CA ^m CT ^m CTGGTGA*A*T* ^m C* ^m C*	42,4	76,6
408	^m C*A*T*A*G*T* ^m CA ^m CT ^m CTGGTG*A*A* A* ^m C*	57,0	77,2

	T* ^m C*		
409	T* ^m C*A*T*A*GT ^m CA ^m CT ^m CTGGT*G*A* A*T*	45,8	65,5
410	^m C*T*G*G*T* ^m C ^m CT ^m CTGTTGGGT* ^m C* ^m C* ^m C*A*	37,2	60,5
411	A*T* ^m C* ^m C*T*GTG ^m C ^m CTT ^m CAGG ^m C* ^m C*T *T* ^m C*	31,2	66,6
412	A*A*T* ^m C* ^m C*TGTG ^m C ^m CTT ^m CAGG* ^m C* ^m C *T*T*	41,2	73,5
413	^m C*T*A*A*T* ^m C ^m CTGTG ^m C ^m CTT ^m CA*G*G* ^m C* ^m C*	38,7	65,1
414	^m C* ^m C*T*A*A*T* ^m C ^m CTGTG ^m C ^m CTT ^m C*A*G *G* ^m C*	31,9	64,8
415	T* ^m C* ^m C*T*A*A*AT ^m C ^m CTGTG ^m C ^m CTT* ^m C*A *G*G*	45,9	73,6
416	G*T* ^m C* ^m C*T*AAT ^m C ^m CTGTG ^m C ^m CTT* ^m C *A*G*	50,0	80,9
417	A*G*T* ^m C* ^m C*TAAAT ^m C ^m CTGTG ^m C* ^m T*T* ^m C*A*	51,9	77,1
418	^m C*A*G*T* ^m C* ^m C ^m CTAAT ^m C ^m CTGTG* ^m C*T *T* ^m C*	53,2	68,4
419	T* ^m C*A*G*T* ^m C ^m CTAAT ^m C ^m CTGT*G* ^m C *T*T*	58,9	78,3
420	T*T* ^m C*A*G*T* ^m C ^m CTAAT ^m C ^m CTG*T*G* ^m C*T*	51,1	72,9
421	^m C*T*T* ^m C*A*G*GT ^m C ^m CTAAT ^m C ^m CT*G*T *G* ^m C*	49,4	69,1
422	G* ^m C*T*T* ^m C*AGT ^m C ^m CTAAT ^m C ^m C*T*G *T*G*	39,5	56,8
423	G*G*A*G*T*TGTAAG ^m C ^m CT ^m C ^m C*T*T* T*G*	61,8	66,4
424	G* ^m C*T* ^m C*T*GGT ^m CAAGG ^m CTT*T*G* G*G*	33,8	49,8
425	T*G* ^m C*T* ^m C*TGGT ^m CAAGG ^m CT*T*T* G*G*	37,9	55,5

426	G*T*G* ^m C*T* ^m CTGGT ^m CAAGG ^m C*T*T* T*G*	48,0	74,1
427	G*G*T*G* ^m C*T* ^m CTGGT ^m CAAGG* ^m C*T* T*T*	51,4	68,7
428	T*G*A*G*G* ^m TG ^m CT ^m CTGGT ^m CA*A*G*G * ^m C*	38,0	72,9
429	T*T*T* ^m C*T* ^m CATGG ^m CAG ^m CAG*A*T* G*G*	87,5	84,7
430	T*G* ^m C*T*G*AGTTT ^m CTTTAG*G* ^m C*A *G*	61,8	94,7
431	^m C*T*G* ^m C*T*GAGTTT ^m CTTTA*G*G* ^m C*A*	51,5	61,1
432	G* ^m C*T*G* ^m C* ^m TGAGTTT ^m CTTT*A*G*G * ^m C*	46,5	94,4
433	G*G* ^m C*T*G* ^m CTGAGTTT ^m CTT*T*A*G *G*	61,8	80,4
434	A*G*G* ^m C*T*G ^m CTGAGTTT ^m CT*T*T*A *G*	68,1	74,7
435	G*A*G*G* ^m C* ^m TG ^m CTGAGTTT ^m C*T*T*T *A*	52,3	83,7
436	T*G*A*G*G* ^m CTG ^m CTGAGTTT* ^m C*T*T *T*	62,3	71,5
437	^m C*T*G* ^m C* ^m C*AAGT ^m C ^m C ^m CT ^m CAG*G* G*T*T*	43,3	74,6
438	A* ^m C*T*G* ^m C* ^m CAAGT ^m C ^m C ^m CT ^m CA*G* G*G*T*	53,4	78,8
439	T*A* ^m C*T*G* ^m C ^m CAAGT ^m C ^m C ^m CT ^m C*A* G*G*G*	34,5	74,9
440	^m C*T*A* ^m C*T*G ^m C ^m CAAGT ^m C ^m C ^m CT* ^m C* A*G*G*	35,4	73,6
441	T* ^m C*T*A* ^m C* ^m TG ^m C ^m CAAGT ^m C ^m C ^m C*T* ^m C*A*G*	65,7	84,0
442	T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C ^m CAAGT ^m C ^m C* ^m C* T* ^m C*A*	47,9	93,1
443	T*T*T* ^m C*T*A ^m CTG ^m C ^m CAAGT ^m C* ^m C* ^m 53,6	85,3	

	C*T ^m C*		
444	A*T*T*T ^m C*TA ^m CTG ^m C ^m CAAGT ^m C* ^m C * ^m C*T*	72,4	100,6
445	G*A*T*T*T ^m CTA ^m CTG ^m C ^m CAAG*T ^m C* ^m ^m C* ^m C*	68,6	79,7
446	G*G*A*T*T*T ^m CTA ^m CTG ^m C ^m CAA*G*T ^m C* ^m C*	72,1	88,6
447	T*G*G*A*T*T ^m CTA ^m CTG ^m C ^m CA*A*G* T* ^m C*	65,7	79,7
448	^m C*T*G*G*A*TT ^m CTA ^m CTG ^m C ^m C*A*A* G*T*	51,0	68,6
449	A*T ^m C*T*T*AGG ^m CTGG ^m C ^m C ^m C ^m C*A*A *G*A*	43,6	74,1
450	T*G*A*T ^m C*TTAGG ^m CTGG ^m C ^m C* ^m C* ^m C *A*A*	38,8	70,0
451	T*T*T*A*T ^m CTG ^m C ^m CAG ^m CA ^m CT*G*A* T* ^m C*	51,0	76,2
452	A*T*T*T*A*T ^m CTG ^m C ^m CAG ^m CA ^m C*T*G* A*T*	55,2	77,7
453	A*A*T*T*T*AT ^m CTG ^m C ^m CAG ^m CA* ^m C*T* G*A*	68,1	71,1
454	T*A*T*A*T ^m C ^m CTAT ^m CTAG ^m C ^m C* ^m C*A * ^m C* ^m C*	60,1	88,2
455	G*T*A*T*A*T ^m C ^m CTAT ^m CTAG ^m C* ^m C* ^m C *A* ^m C*	64,2	85,2
456	A*G*T*A*T*AT ^m C ^m CTAT ^m CTAG* ^m C* ^m C* ^m C*A*	62,8	86,2
457	A*A* ^m C* ^m C* ^m C* ^m CAAGGG ^m C ^m CT ^m CT*A* A* ^m C*T*	83,3	90,7
458	G* ^m C*A*A* ^m C* ^m CAGATGT ^m C ^m CAT*A*T* T* ^m C*	50,9	87,2
459	G*G* ^m C*T*T*AGGA ^m C ^m C ^m C ^m CTGA*A*A* G*A*	59,8	71,1
460	G*G* ^m C*A*T*GATTGTGGG ^m CT*T*A*G* G*	32,3	51,6

461	A*G*G* ^m C*A*TGATTGTGGG ^m C*T*T*A* G*	31,0	60,2
462	G*T*A*A* ^m C* ^m C ^m CTTTT ^m CAAAG* ^m C*T* G*A*	50,2	63,6
463	G*G*T*A*A* ^m C ^m C ^m CTTTT ^m CAAA*G* ^m C* T*G*	27,1	51,9
464	G*G*G*T*A*A* ^m C ^m C ^m CTTTT ^m CAA*A*G* ^m C*T*	45,6	64,5
465	A*G*G*G*T*AA ^m C ^m C ^m CTTTT ^m CA*A*A* G* ^m C*	60,3	61,5
466	^m C*A*G*G*G*TAA ^m C ^m C ^m CTTTT ^m C*A*A* A*G*	59,2	82,8
467	^m C* ^m C*A*G*G*GTAA ^m C ^m C ^m CTTTT* ^m C*A *A*A*	48,5	57,9
468	^m C* ^m C* ^m C*A*G*GGTAA ^m C ^m C ^m CTTT*T* ^m C*A*A*	37,8	70,2
469	G* ^m C* ^m C* ^m C*A*GGGTAA ^m C ^m C ^m CTT*T*T * ^m C*A*	31,9	58,2
470	T*G* ^m C*T* ^m C*AA ^m CATGG ^m CAA* ^m C*T* ^m C*A*	42,1	70,5
471	T* ^m C* ^m C*T*G* ^m CT ^m CAA ^m CATGG ^m C*A*A *A* ^m C*	45,2	77,7
472	G*T* ^m C* ^m C*T*G* ^m CT ^m CAA ^m CATGG* ^m C*A *A*A*	42,9	64,0

14. Нуклеотиды с * имеют модификацию 2'-O-МОЕ; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидными связями являются фосфоритионатные связи.

15. % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках SH-SY5Y, обработанных одной дозой 2000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

16. % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках Nuh7, обработанных одной дозой 25 нМ ASO tau в течение 48 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках,

обработанных PBS.

[00162] Гапмеры, которые в значительной степени снижают экспрессию мРНК tau, как показано в Таблице 13, были отобраны и протестированы в клетках SH-SY5Y. Величины IC50 отобранных 5-10-5-гапмеров с 5-метилцитозинами определяли в клетках SH-SY5Y, как описано выше, и результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14: IC50 отобранных 5-10-5-гапмеров с 5-метилцитозином в клетках SH-SY5Y

SEQ ID NO	Последовательность ASO ¹⁷	IC50 (нМ)
313	^m C* ^m C*T*T*G* ^m C ^m CT ^m CAGGT ^m CAA ^m C*T*G*G*T*	1115
327	^m C*T*G* ^m C* ^m C*T*G*G ^m C ^m T ^m C ^m CA ^m C*G*A*A* ^m C*	844
329	G*T* ^m C*T*G* ^m C ^m CTG*G ^m C ^m T ^m C ^m *A* ^m C*G*A*	481
330	^m C*G*T* ^m C*T*G* ^m C ^m CTG*G ^m C ^m T ^m C* ^m C*A* ^m C*G*	555
331	T* ^m C*G*T* ^m C*T*G* ^m C ^m CTG*G ^m C ^m T* ^m C* ^m C*A* ^m C*	818
332	A*T* ^m C*G*T* ^m C*G* ^m C ^m CTG*G ^m C ^m T* ^m C* ^m C*A*	918
333	^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*G* ^m C ^m CTG*G ^m C ^m T* ^m C* ^m C*	981
334	A* ^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*G* ^m C ^m CTG*G* ^m C*T* ^m C*	608
335	G*A* ^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*G* ^m C ^m CTG*G* ^m C*T*	414
336	T*G*A* ^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*G* ^m C ^m CTG*G* ^m C*	393
338	G*T*T*G*A* ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m *T*G*T*G*	588
340	A*A*G*G*T*GAT ^m CGT ^m CT*G* ^m C* ^m C*T*	496
366	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*AGGT ^m CTG ^m CAAA*G*T*G*G*	793
384	^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C*T ^m CTTGTG ^m C ^m CTG*G*A* ^m C*T*	810
385	T* ^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C ^m CTTGTG ^m C ^m CT*G*G*A* ^m C*	954
404	G*T* ^m C*A* ^m C*T* ^m C*G*G*GAT ^m C* ^m C*A*A*G*	12035
405	A*G*T* ^m C*A* ^m C ^m CTG*G*GAT* ^m C* ^m C*A*A*	743
381	A* ^m C*T* ^m C*T*G*G*G ^m C ^m CTGGA ^m C*T*T*T*G*	2737

17. Нуклеотиды с * имеют модификацию 2'-O-МОЕ; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидными связями являются фосфориоатные связи.

Пример 11: Ингибирование экспрессии обезьяньего и человеческого tau под действием антисмысловых олигонуклеотидов с 5-метилцитозином

[00163] Некоторые гапмеры, которые значительно снижают экспрессию мРНК tau, отбирали и тестировали в клетках зеленых мартышек COS1. Результаты представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В Таблице 15 представлены активности отобранных 5-10-5-гапмеров в клетках COS1.

Таблица 15: Ингибирование мРНК Tau зеленой мартышки под действием 5-10-5-МОЕ-гапмеров в клетках Cos1

SEQ ID NO	Последовательность ASO ¹⁸	% Остаточной мРНК tau ¹⁹
285	G*G*T*T*G*A ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C* ^m C*T*G*T*	39
284	^m C* ^m C*G*T*A* ^m CGT ^m C ^m C ^m CAG ^m CGT*G*A*T* ^m C*	61
473	^m C* ^m C* ^m C*G*T*A ^m CGT ^m C ^m C ^m CAG ^m CG*T*G*A*T*	62
474	G*G* ^m C* ^m C*A*G ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m C*A* ^m C* ^m C* ^m C*	64
386	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*A ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C*T*G*G*A*	53
335	G*A* ^m C*A*T* ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CTGT*G*G* ^m C*T*	39
384	^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C*T ^m CTTGTG ^m C ^m CTG*G*A* ^m C*T*	51
313	^m C* ^m C*T*T*G* ^m C ^m CT ^m CAGGT ^m CAA ^m C*T*G*G*T*	37
366	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*AGGT ^m CTG ^m CAAA*G*T*G*G*	35
329	G*T* ^m C*T*G* ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m C*A* ^m C*G*A*	34
405	A*G*T* ^m C*A* ^m CT ^m CTGGTGAAT* ^m C* ^m C*A*A*	37

18. Нуклеотиды с * имеют модификацию 2'-O-МОЕ; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидными связями являются фосфоритионатные связи.

19. % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в клетках Cos1, обработанных одной дозой 2000 нМ ASO tau в течение 24 часов, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

[00164] Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды, которые значительно снижают уровень экспрессии мРНК tau, были отобраны и протестированы в нейронах, происходящих от человеческих эмбриональных стволовых клеток (hESC). Результаты представлены как процент остаточной мРНК tau по отношению к контрольным клеткам, обработанным PBS. В Таблице 16 представлены активности

отобранных антисмысловых олигонуклеотидов в человеческих нейронах.

Таблица 16: Ингибирование экспрессии человеческого tau в нейронах, происходящих от hESC, под действием отобранного ASO Tau

SEQ ID NO	Последовательность ASO ²⁰	% Остаточной мРНК ²¹
285	G*G*T*T*G*A ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C* ^m C*T*G*T*	9,8
475	^m C* ^m C*A*T*G* ^m C*G*A*G* ^m C*T*G*A*T*A*A*A*	20,9
476	G* ^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*A*G* ^m C*T*T*A* ^m C* ^m C*T*	40,0
477	^m C*T*T*T*G* ^m C*T*T*T*T*A* ^m C*T*G*A* ^m C* ^m C*	16,2
478	T* ^m C*A*A* ^m C*T*G*G*T*T*T*G*T*A*G*A* ^m C*	34,9

20. Нуклеотиды с * имеют модификацию 2'-O-МОЕ; нуклеотиды без * представляют собой 2'-дезоксинуклеозиды, а ^mC означает 5-метилцитозин. Межнуклеозидными связями являются фосфоритионатные связи.

21. % Остаточной мРНК означает уровень мРНК tau в нейронах, происходящих от hESC и обработанных одной дозой 10 мкМ ASO tau в течение 10-14 дней, по сравнению с уровнем мРНК tau в контрольных клетках, обработанных PBS.

Пример 12: Тестирование *in vivo* гапмеров, нацеленных на МАРТ

[00165] *In vivo* активность отобранных 5-10-5-гапмеров тестировали методами, описанными в примере 9. Как показано в таблице 17, некоторые антисмысловые олигонуклеотиды в значительной степени ингибировали экспрессию мРНК и белка человеческого tau в коре головного мозга и в гиппокампе.

Таблица 17: Ингибирование экспрессии мРНК и белка Tau под действием 5-10-5-МОЕ-гапмеров *in vivo*

SEQ ID NO	Доза (мкг)	Длительность обработки (недели)	% Остаточной мРНК tau после ASO-обработки ²²		% Остаточного белка tau после ASO-обработки ²³	
			Кора головного мозга	Гиппокамп	Кора головного мозга	Гиппокамп
284	200	4	56	61	98	82
473	200	4	76	44	73	69

474	200	4	48	26	73	66
386	200	4	50	48	69	68
335	50	4	N/T ²⁴	76	N/T	103
384	50	4	N/T	65	N/T	111
313	50	4	N/T	98	N/T	144

22: % Остаточной мРНК tau означает уровень мРНК tau в указанной ткани головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС через четыре недели после одной ICV-инъекции указанного ASO, по сравнению с уровнем мРНК tau в соответствующей ткани головного мозга контрольных hTau-трансгенных мышей ВАС, которые не были обработаны ASO.

23: % Остаточного белка tau означает уровень белка tau в указанной ткани головного мозга hTau-трансгенных мышей ВАС через четыре недели после одной ICV-инъекции указанного ASO, по сравнению с уровнем белка tau в соответствующей ткани головного мозга контрольных hTau-трансгенных мышей ВАС, которые не были обработаны ASO.

24: N/T=не тестировали.

[00166] Все используемые здесь технические и научные термины, если это не оговорено особо, имеют свое общепринятое значение, известное специалистам в области, к которой относится изобретение.

[00167] Если это не оговорено особо, то все методы, стадии, технологии и манипуляции, которые конкретно не описаны в настоящем изобретении, могут быть осуществлены способом, известным *per se*. В настоящей заявке приводятся ссылки на стандартные руководства и общий предшествующий уровень техники и цитируемые там документы. Если это не оговорено особо, то каждый из цитируемых здесь документов во всей своей полноте вводится в настоящее описание посредством ссылки.

[00168] Притязания на изобретение не являются ограничивающими и приводятся ниже.

[00169] Хотя в настоящей заявке подробно описаны конкретные аспекты и притязания, однако, они рассматриваются лишь в целях иллюстрации и не ограничивают объема, сформулированного в формуле изобретения или объема предмета притязаний любой

соответствующей заявке, которая будет подана в будущем. В частности, авторами настоящего изобретения предполагается, что в настоящую заявку могут быть внесены различные замены, изменения и модификации, не выходящие за рамки существа и объема изобретения, определенного в формуле изобретения. Выбор исходного нуклеиновокислотного материала, представляющего интерес клона или типа библиотеки может быть осуществлен самим специалистом в данной области исходя из информации об описанных здесь аспектах. Считается, что другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Специалистам в данной области будет понятно или установлено с использованием не более, чем рутинных экспериментов, что в настоящее изобретение могут быть включены многие эквиваленты конкретных аспектов настоящего изобретения. Такие эквиваленты входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Пересмотр объема притязаний позже поданных соответствующих заявок может быть обусловлен ограничениями в патентных законодательствах различных стран и не должен быть истолкован как отказ от предмета изобретения.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> NOVARTIS AG

<120> КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ТАУ

<130> PAT057142-WO-RCT

<140>

<141>

<150> 62/270,165

<151> 2015-12-21

<160> 506

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 1

gtccactaac ctttcagg

18

<210> 2

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 2

gcatcgtcag cttacctt

18

<210> 3

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 3

tatttgacc tggagatg

18

<210> 4

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 4
gactatttgc acstggag 18

<210> 5
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 5
catgcgagct gataaaat 18

<210> 6
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 6
accatgcgag ctgataaa 18

<210> 7
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 7
ccatgcgagc tgataaaa 18

<210> 8
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 8
cgtcagctta ccttggct 18

<210> 9
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 9
tgaccatgcg agctgata 18

<210> 10
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 10
atgcgagctg ataaaata 18

<210> 11
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 11
tttgacstg gagatgag 18

<210> 12
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 12
ttgcacstgg agatgaga 18

<210> 13
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 13
atttgacact ggagatga 18

<210> 14
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 14
tccactaacc tttcaggc 18

<210> 15
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 15
ggtttcaatc tgcaagaа 18

<210> 16
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 16
ccactaacct ttcaggcc 18

<210> 17
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 17
cactaacctt tcaggcca 18

<210> 18
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 18
actaaccttt caggccag 18

<210> 19
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 19
gctcagccat cctgggttc 18

<210> 20
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 20
gtttcaatct gsaagaag 18

<210> 21
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 21
agttcacctg gggaaaga 18

<210> 22
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 22
ttggagggttc acctggga 18

<210> 23
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 23
ggctacctgg tttatgat 18

<210> 24
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 24
aaagttcacc tggggaaa 18

<210> 25
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 25
gttcactgac cttggggtc 18

<210> 26
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 26
caaagttcac ctgggga 18

<210> 27
<211> 18

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 27
cagcttacct tggctttt 18

<210> 28
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 28
gggctacctg gtttatga 18

<210> 29
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 29
tcttcagctg gtgtatgt 18

<210> 30
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 30
ttcaaagttc acctgggg 18

<210> 31
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 31
ccctttacct ttttattt 18

<210> 32
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 32
tgcttcttca gctgggtg 18

<210> 33
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 33
tcagcttacc ttggcttt 18

<210> 34
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 34
ctgcttcttc agctgggtg 18

<210> 35
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 35
ggccacstcc tagaacas 18

<210> 36
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 36
tcttaccaga gctgggtg 18

<210> 37
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 37
aagttcacct ggggaaag 18

<210> 38
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 38
gtcagcttac cttggctt 18

<210> 39
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 39
gggcsctgat cacaass 18

<210> 40
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 40
aggttcacct gggaagga 18

<210> 41
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 41
gcttaccttg gctttttt 18

<210> 42
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 42
tcaaagttca cctgggga 18

<210> 43
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 43
ссactctcас cttccсcgc 18

<210> 44
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 44
ccccctttac ctttttat 18

<210> 45
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 45
gaggttcacc tgggaagg 18

<210> 46
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 46
gttcacstgg gaaggaag 18

<210> 47
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 47
cacstcstag aacasaac 18

<210> 48
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 48
actctcacct tcccgct 18

<210> 49
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 49
ttcaatctgc aagaagag 18

<210> 50
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 50
actgaccttg ggtcacgt 18

<210> 51
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 51
tttcaatctg caagaaga 18

<210> 52
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 52
ttcttaccag agctgggt 18

<210> 53
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 53
cagggctacc tggtttat 18

<210> 54
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 54
gggcctgatc acaaaccs 18

<210> 55
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 55
agggctacct ggtttatg 18

<210> 56
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 56
ссасстсста гаасасаа 18

<210> 57
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 57
сactgacctt gggtcacg 18

<210> 58
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 58
сссctttacc tttttatt 18

<210> 59
<211> 18

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 59
ttcactgacc ttgggtca 18

<210> 60
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 60
ggcctgatca caaacsst 18

<210> 61
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 61
cactctcacc ttcccgcc 18

<210> 62
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 62
cctggccacc tcctagaa 18

<210> 63
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 63
cctttacctt tttatttc 18

<210> 64
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 64
tcactgacct tgggtcac 18

<210> 65
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 65
gcctgatcac aaacsctg 18

<210> 66
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 66
ctttaccttt ttatttcc 18

<210> 67
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 67
ttcttcagct ggtgatg 18

<210> 68
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 68
gscacstcst agaасаса 18

<210> 69
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 69
tctcaccttc ccgcctcc 18

<210> 70
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 70
cttcttaccа gagctggg 18

<210> 71
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 71
ttcttcttac саgagctg 18

<210> 72
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 72
atcagccccc tgtaaаtg 18

<210> 73
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 73
gcttcttcag ctggtgta 18

<210> 74
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 74
acagggctac ctggttta 18

<210> 75
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 75
ctcagccatc ctggttca 18

<210> 76
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 76
cagccccctg taaatgaa 18

<210> 77
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 77
gggctcagcc atcctggt 18

<210> 78
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 78
tcttcttacc agagctgg 18

<210> 79
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 79
ctctcacctt cccgcctc 18

<210> 80
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 80
tcagccccct gtaaata 18

<210> 81
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 81
cttcttcagc tgggtgat 18

<210> 82
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 82
ggttcacctg ggaaggaа 18

<210> 83
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 83
catcagcccc ctgtaaаt 18

<210> 84
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 84
accatcagcc ccctgtaa 18

<210> 85
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 85
gtccactaac ctttcaggcc gtgtc 25

<210> 86
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 86
gtccactaac ctttcaggcc gtgt 24

<210> 87
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 87
gtccactaac ctttcaggcc gtg 23

<210> 88
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 88
gtccactaac ctttcaggcc gt 22

<210> 89
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 89
gtccactaac ctttcaggcc g 21

<210> 90
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 90
gtccactaac ctttcaggcc 20

<210> 91
<211> 19

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 91
gtccactaac ctttcaggg 19

<210> 92
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 92
gtccactaac ctttcagg 18

<210> 93
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 93
gtccactaac ctttcag 17

<210> 94
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 94
gtccactaac ctttca 16

<210> 95
<211> 15
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 95
gtccactaac ctttc 15

<210> 96
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 96
gtccactaac cttt 14

<210> 97
<211> 13
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 97
gtccactaac ctt 13

<210> 98
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 98
gtccactaac ct 12

<210> 99
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 99
gcatcgtcag cttacsttgg ctttt 25

<210> 100
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 100
gcatcgtcag cttaccttgg cttt 24

<210> 101
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 101
gcatcgtcag cttaccttgg ctt 23

<210> 102
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 102
gcatcgtcag cttaccttgg ct 22

<210> 103
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 103
gcatcgtcag cttaccttgg c 21

<210> 104
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 104
gcatcgtcag cttaccttgg 20

<210> 105
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 105
gcatcgtcag cttaccttg 19

<210> 106
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 106
gcatcgtcag cttacctt 18

<210> 107
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 107
gcatcgtcag cttacst 17

<210> 108
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 108
gcatcgtcag cttacc 16

<210> 109
<211> 15
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 109
gcatcgtcag cttac 15

<210> 110
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 110
gcatcgtcag ctta 14

<210> 111
<211> 13
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 111
gcatcgtcag ctt 13

<210> 112
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 112
gcatcgtcag ct 12

<210> 113
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 113
gactatttgc acctggagat gagag 25

<210> 114
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 114
gactatttgc acctggagat gaga 24

<210> 115
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 115
gactatttgc acctggagat gag 23

<210> 116
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 116
gactatttgc acctggagat ga 22

<210> 117
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 117
gactatttgc acctggagat g 21

<210> 118
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 118
gactatttgc acctggagat 20

<210> 119
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 119
gactatttgc acctggaga 19

<210> 120
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 120
gactatttgc acctggag 18

<210> 121
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 121
gactatttgc acctgga 17

<210> 122
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 122
gactatttgc acctgg 16

<210> 123
<211> 15

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 123
gactatttgc acctg 15

<210> 124
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 124
gactatttgc acct 14

<210> 125
<211> 13
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 125
gactatttgc acc 13

<210> 126
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 126
gactatttgc ac 12

<210> 127
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 127
ccatgcgagc tgataaaata taaaa 25

<210> 128
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 128
ccatgcgagc tgataaaata taaa 24

<210> 129
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 129
ccatgcgagc tgataaaata taa 23

<210> 130
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 130
ccatgcgagc tgataaaata ta 22

<210> 131
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 131
ccatgcgagc tgataaaata t 21

<210> 132
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 132
ccatgcgagc tgataaaata 20

<210> 133
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 133
ccatgcgagc tgataaaat 19

<210> 134
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 134
ccatgcgagc tgataaaa 18

<210> 135
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 135
ccatgcgagc tgataaa 17

<210> 136
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 136
ccatgcgagc tgataa 16

<210> 137
<211> 15
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 137
ccatgcgagc tgata 15

<210> 138
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 138
ccatgcgagc tgat 14

<210> 139
<211> 13
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 139
ccatgcgagc tga 13

<210> 140
<211> 12
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 140
ccatgcgagc tg 12

<210> 141
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 141
agccatcctg gttcaaa 17

<210> 142
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 142
cagccatcct ggttcaa 17

<210> 143
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 143
tcagccatcc tggttca 17

<210> 144
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 144
ctcagccatc ctggttc 17

<210> 145
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 145
ggccagcgtc cgtgtca 17

<210> 146
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 146
gccagcgtcc gtgtcac 17

<210> 147
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 147
ccagcgtccg tgtcacc 17

<210> 148
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 148
cagcgtccgt gtcaccs 17

<210> 149
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 149
gtctccaatg cctgctt 17

<210> 150
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 150
tgtctccaat gcctgct 17

<210> 151
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 151
gtgtctccaa tgcctgc 17

<210> 152
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 152
ggtgtctcca atgcctg 17

<210> 153
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 153
tcacgtgacc agcagct 17

<210> 154
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 154
cacgtgacca gcagctt 17

<210> 155
<211> 17

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 155
acgtgaccag cagcttc 17

<210> 156
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 156
cgaagctgct ggtcacg 17

<210> 157
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 157
tttgctttta ctgacca 17

<210> 158
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 158
ctttgctttt actgacc 17

<210> 159
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 159
tctttgcttt tactgac 17

<210> 160
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 160
gtctttgctt ttactga 17

<210> 161
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 161
ttttttgtca tcgcttc 17

<210> 162
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 162
tttttgcac cgcttcc 17

<210> 163
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 163
ttttgcatc gcttcca 17

<210> 164
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 164
tttgtcatcg cttccag 17

<210> 165
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 165
atcttcgttt taccatc 17

<210> 166
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 166
gatcttcggt ttaccat 17

<210> 167
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 167
cgatcttcgt tttacca 17

<210> 168
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 168
gcgatcttcg ttttacc 17

<210> 169
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 169
tgggtggtgt ctttggga 17

<210> 170
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 170
gggtggtgtc tttggag 17

<210> 171
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 171
ggtggtgtct ttggagc 17

<210> 172
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 172
gtggtgtctt tggagcg 17

<210> 173
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 173
atcccctgat tttggag 17

<210> 174
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 174
gatcccctga ttttggg 17

<210> 175
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 175
cgatcccctg attttgg 17

<210> 176
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 176
gcgatcccct gattttg 17

<210> 177
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 177
gcctcccggc tggtgct 17

<210> 178
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 178
cctccccggct ggtgctt 17

<210> 179
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 179
ctccccggctg gtgcttc 17

<210> 180
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 180
tccccggctgg tgcttca 17

<210> 181
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 181
actggtttgt agactat 17

<210> 182
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 182
aactggtttg tagacta 17

<210> 183
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 183
caactggttt gtagact 17

<210> 184
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 184
tcaactgggtt tgtagac 17

<210> 185
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 185
tatgatggat gttgcct 17

<210> 186
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 186
atgatggatg ttgccta 17

<210> 187
<211> 17

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 187
tgatggatgt tgcctaa 17

<210> 188
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 188
gatggatggt gcstaat 17

<210> 189
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 189
ttttacttcc acctggc 17

<210> 190
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 190
attttacttc cacstgg 17

<210> 191
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 191
gattttactt ccacctg 17

<210> 192
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 192
agattttact tccacst 17

<210> 193
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 193
atttcctccg ccagggga 17

<210> 194
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 194
tttcctccgc cagggac 17

<210> 195
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 195
ttcctccgsc agggacg 17

<210> 196
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 196
tcctccgcca gggacgt 17

<210> 197
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 197
aaggtcagct tgtgggt 17

<210> 198
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 198
gaaggtcagc ttgtggg 17

<210> 199
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 199
ggaaggtcag cttgtgg 17

<210> 200
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 200
cggaaggtca gcttgtg 17

<210> 201
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 201
accctgcttg gccaggg 17

<210> 202
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 202
ccctgcttgg ccagggg 17

<210> 203
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 203
cctgcttggc cagggag 17

<210> 204
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 204
ctgcttggcc agggagg 17

<210> 205
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 205
ccgtacgtcc cagcgtgatc 20

<210> 206
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 206
ggctcagcca tcctggttca 20

<210> 207
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 207
cccgtacgtc ccagcgtgat 20

<210> 208
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 208
ggttgacatc gtctgcctgt 20

<210> 209
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 209
gggctcagcc atcctggttc 20

<210> 210
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 210
ggccagcgtc cgtgtcaccc 20

<210> 211
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 211
ggctctccca gcggsaagga 20

<210> 212
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 212
ccctcttggc cttggtgcat 20

<210> 213
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 213
cgggacstgc ctcccagacc 20

<210> 214
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 214
gctgggtctct gttgggtccc 20

<210> 215
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 215
gggtctctctc catgtcaaca 20

<210> 216
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 216
ggtctctggt gggccsagg 20

<210> 217
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 217
gggacctgcc tcccagacc 20

<210> 218
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 218
сссаaccggt acgtcccagc 20

<210> 219
<211> 20

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 219
gcttcgtcctt ccaggctggg 20

<210> 220
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 220
ccgtgtcacc ctcttggctc 20

<210> 221
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 221
cttggctctc ccagcggcaa 20

<210> 222
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 222
cggcctcctt agctgctaga 20

<210> 223
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 223
cagcgtccgt gtcaccctct 20

<210> 224
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 224
gctcagccat cctggttcaa 20

<210> 225
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 225
cctggacttt gccttcctt 20

<210> 226
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 226
gtcccactct tgtgcctgga 20

<210> 227
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 227
acstggccac ctctggttt 20

<210> 228
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 228
ttggctttgg cgttctcgcg 20

<210> 229
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 229
cgcttccagt cccgtctttg 20

<210> 230
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 230
ggtgatcacc tctgcctcgcg 20

<210> 231
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 231
ggtacstcct gsaassaacc 20

<210> 232
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 232
cacgtggctt cctctcccac 20

<210> 233
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 233
gcgtccgtgt caccctcttg 20

<210> 234
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 234
caccctcttg gtcttggtgc 20

<210> 235
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 235
gtccsagcgt gatcttccat 20

<210> 236
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 236
gccagactg atcaccstaa 20

<210> 237
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 237
tggctctctgt tgggtcccag 20

<210> 238
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 238
ccgcctcccg gctggtgctt 20

<210> 239
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 239
ggccacacga gtcccagtg 20

<210> 240
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 240
gtccctcagg gttgccttta 20

<210> 241
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 241
ggaccactgc caccttcttg 20

<210> 242
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 242
cacctggcca cctcctggtt 20

<210> 243
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 243
cccgctccc ggctggtgct 20

<210> 244
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 244
ggtgccttgc cttccatcc 20

<210> 245
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 245
cccgtcacac tcacacaagg 20

<210> 246
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 246
cccaatccct gctgtggtcg 20

<210> 247
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 247
gggtccsact cttgtgcctg 20

<210> 248
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 248
gcttccagtc ccgtctttgc 20

<210> 249
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 249
cccttctccc acaggctgcc 20

<210> 250
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 250
ctggtgccac cactgacaac 20

<210> 251
<211> 20

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 251
gccactgcct ctgtgacacc 20

<210> 252
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 252
gtgссассас tgасаассаа 20

<210> 253
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 253
cttgcccttc catcctgggtg 20

<210> 254
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 254
gcctggactt tgccttcсct 20

<210> 255
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 255
gcctctaact ccgtggctgc 20

<210> 256
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 256
gatccsagag ccttccgtat 20

<210> 257
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 257
catcctcgcg ccgсааgсса 20

<210> 258
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 258
gcctcccggc tggtgcttca 20

<210> 259
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 259
gtgcctggac tttgccttcc 20

<210> 260
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 260
ctgsscactgc ctctgtgaca 20

<210> 261
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 261
cctggccacc tcctggttta 20

<210> 262
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 262
gggtgccttg cccttccatc 20

<210> 263
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 263
ccactccac ttcttgtgct 20

<210> 264
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 264
gtgcttcagg ccttcgtcac 20

<210> 265
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 265
ctgccagctt gccttctctt 20

<210> 266
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 266
ctcccggctg gtgcttcagg 20

<210> 267
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 267
cgcctcccgg ctggtgcttc 20

<210> 268
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 268
ctggccacct cctggtttat 20

<210> 269
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 269
ggccacctcc tggtttatga 20

<210> 270
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 270
ccatcctggt gccaccactg 20

<210> 271
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 271
cctgccagct tgccttctct 20

<210> 272
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 272
aatccctgct gtggtcgcag 20

<210> 273
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 273
gccaccactg aсаассаага 20

<210> 274
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 274
cttgtcggcc atgatatag 19

<210> 275
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 275
taagcagtgg gttctctagt 20

<210> 276
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 276
cctcccggct ggtgcttcag 20

<210> 277
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 277
ctcctgccag cttgccttct 20

<210> 278
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический

олигонуклеотид"

<400> 278
cttctcctcc ggccactagt 20

<210> 279
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 279
ctcctccggc cactagtggg 20

<210> 280
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 280
csttctcctc cggccactag 20

<210> 281
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 281
gagccttctc ctccggccac 20

<210> 282
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 282
gcsttctcct cggccacta 20

<210> 283
<211> 20

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 283
ccttacctgc tagctggcgt 20

<210> 284
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 284
ccgtacgtcc cagcgtgatc 20

<210> 285
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (1) .. (5)
<223> 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеотид

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (7) .. (7)
<223> 5-метилцитозин

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (10) .. (10)
<223> 5-метилцитозин

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (13) .. (13)
<223> 5-метилцитозин

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (16) .. (17)
<223> 5-метилцитозин

<220>
<221> модифицированное основание

<222> (16)..(20)
<223> 2'-O-МОЕ-модифицированный нуклеотид

<400> 285
ggttgacatc gtctgcctgt 20

<210> 286
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 286
gggctcagcc atcctgggttc 20

<210> 287
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 287
ggctctccsa gscggaagga 20

<210> 288
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 288
ccctcttggt cttggtgcat 20

<210> 289
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 289
gctggtctct gttgggtccc 20

<210> 290

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 290
gtcccactct tgtgcctgga 20

<210> 291
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 291
gggctctctc catgtcaaca 20

<210> 292
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 292
acgctggcct gaaaggtag tggac 25

<210> 293
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 293
aaaagssaag gtaagctgac gatgc 25

<210> 294
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 294
ttttatattt tatcagctcg catgg 25

<210> 295
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 295
accacaagc tgaccttccg 20

<210> 296
<211> 30
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 296
accagctgaa gaagcaggca ttggagacac 30

<210> 297
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 297
ctctcatctc caggtgcaaa tagtc 25

<210> 298
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 298
atagtctaca aaccagttga 20

<210> 299
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 299
attaggсаас atccatcata 20

<210> 300
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 300
гаассаггат ggctgagccc 20

<210> 301
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 301
cgtccctggc ggaggaaa 18

<210> 302
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 302
tggtcagtaa aagсааагас 20

<210> 303
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 303

ctggaagcga tgacaaaaaa

20

<210> 304

<211> 140924

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 304

gggattacag	gcgtgagcca	ccacaccag	cccagaatgt	ttattagaat	gcacaattaa	60
taccagaggc	agtggggaag	gaaggactga	gcagaggagg	aagttgagtt	gtgattcaac	120
ccaacaactg	cctggctggc	atggggagct	ctggagttaa	atagggccat	cagactttcc	180
cagtgtgggg	ccaacatgac	tgggtcttta	tacccccacc	tctgtcagtc	actcaacgtg	240
gtctccctgc	aacaaggtga	ctcttgagc	cgagacaatc	cctgaagggg	cagaggctga	300
agcctgtctg	ccaacagcac	tcccagtggc	tggacaagt	ccttccctat	aggggaatct	360
gggcggcaca	cctccatctc	catgtccatc	acatacgata	tcacagacat	ttaaataatt	420
tgataactgt	acataagagt	ttcctttata	atcttataga	tcttatttta	tgcatttgaa	480
aatattcttc	tgagacaggg	cttttatcat	attgccatag	ggtgccacga	tataaaaaag	540
gttaaatact	ctctgattca	gaagtatcca	atgatgactt	ctctctcatg	catttaattg	600
aaaatctggg	ttttctcctt	ctctgctagt	tctctacctc	tctccccacc	tcccacatca	660
tagcctattc	acatatgtct	gaatctcatg	atagacaagt	tcaggttctt	ttcccaggtt	720
ctttttacca	catcccccca	ccccacata	aaaagtatat	atggcacagc	ctaggttcca	780
cccaaactct	ttctcctctt	cttctgggc	ccacaactct	cctacataca	ttggtatacc	840
ttgcgcttag	ggatggccat	gtgactaagt	tctaacagtg	gaacatgatc	agatgccact	900
tccagcctct	aagacagcca	gtgtgtttcc	tccataagct	ccttctcttc	ctcccactg	960
gagactctaa	atgatgacc	tgctcaagc	aagcaaaaa	caagtccctc	aggggtgggtg	1020
taggctgcaa	atggaaggag	cttgagtccc	aaaccttcca	cggagaaggc	tggctaccaa	1080
cctggatcac	tcaccaaga	ctgctcgaag	agttggtttg	aaccattgtg	ttttggggtc	1140
tatttattac	aacagtttag	cttgctttgt	gaatagattt	agtggcagag	cctccaaatt	1200
ctatagatac	attgatctca	gtcctaaccg	catctggaac	accattaaat	aaaggaattg	1260
caaaccaga	gaaggtaatg	aatttgtcta	aggtcataca	agatggctag	gatcaggacc	1320
caactctcca	gttttctttc	ttctctgcta	ttctgccttc	tgtgatccta	cataagtggg	1380
catgattgta	taacatatgc	ggccatgaga	tttctctttc	agcaagagaa	agggacagga	1440
agaaagagag	ggaatgcatt	ttcttggcct	gaattagtgt	gagccattag	ttacctacat	1500
tgactaaatt	atctggaatg	aacattcaac	tctacatcac	atatagttaa	aatgacagat	1560
ctgcttaaga	ttgtttctag	catacgttat	ttcaatttag	gcaaagtgtg	ccattcagtg	1620
tgaggggacc	atactgtcat	taggtccctg	tcagttctca	attatactgt	tatcttagag	1680

ggggaaaaat	gtgaaatttg	aatgtagacg	agtgttgatt	tgactgctac	agtttatTTTT	1740
acgtatagaa	ataaaataat	gtgtagcaaa	agcattatta	caaagatgat	aatgaaataa	1800
ctagtattta	taatagtata	atagtatagt	atttataata	gtatgatagt	ttaatgacta	1860
tttgtcagat	gttgtgtaag	aaactttata	cacacacaca	cacacacctc	atttaattcc	1920
tgtatcaatc	aggatacagg	acgctgtggg	aacaactcct	caaatctcgg	tggcttgcac	1980
aacaaatgct	tatttctttt	ttttttttga	caccaagtct	tgctctgtaa	caggctggag	2040
tgcaatggg	caatctcggc	tactgcagc	ctctgcctcc	tgggttcaag	cgattctctc	2100
gcctcagtct	ctcgagtagc	tgggaacaca	ggcacgcgcc	accacatctg	gctaattttt	2160
gtgattttag	tagagatggg	atttcaccat	gttgcctcagg	ctggccttga	actcctgacc	2220
tcaagcgatc	caccacctc	agcctcccaa	agtgcctggga	ttacaggcat	gagccactgc	2280
gcccagcccc	aaatgtttat	ttcttgctca	tgtgacatgt	acttctcga	gtttttcctt	2340
cctgagatct	aagctgaagg	aacagctctc	tggagccacg	ccattctggg	ggcggaaagg	2400
aagagtaaaa	gtggtagaac	cttgcaatgc	tcttgaagcg	cctatttgga	atgtctacat	2460
catgtaaatg	gtaatggaca	agtatgtata	atccccacac	caaaaaagg	ggacactatt	2520
ggggacaata	accacatttc	aatgctgcaa	gacggatatt	gactgcaccc	ccttcccact	2580
ttcagaaaga	agaagagtaa	ttttgctgaa	ctccttctag	agactggaaa	tgtcccttcc	2640
agttggggg	attaggaag	gctttggtaa	aatttgagct	agagtttgaa	ggttaggtag	2700
actactggg	ggtgaagaaa	gaacaaggac	ctttgtaggc	aaaggaaaac	ctcagaatta	2760
cagaggtgga	aaaagagttc	tagtcaagcc	acttcagctg	gctacagagt	aggtgggaaa	2820
gaaaatggga	ggacaagggc	tcagatgatg	gggggttggg	gcattggggg	gacacttgaa	2880
agctaaacta	aggggttgaa	cttaatttag	gaggcagtta	gaagctttta	catatttttg	2940
agcaagagag	tgacataatt	aaaatgatct	gggccaggtg	tgggtggctca	cacctgtaat	3000
cccagcactt	tgggaggctg	aggagcttgg	gtcacctgag	gtcaggagat	cgagaccagc	3060
ctggccaaca	tgggtgaaatc	ccgtcctact	aaaaatacaa	aaattagccg	ggagtgggtg	3120
catatgcctg	taatcccagt	agctgggagg	ctgagacagg	aaaatcgctt	gaacccggga	3180
aacaggttgc	agtgagccga	gatcgtgcca	ctgcactcca	gcctgggcaa	cagagcgaga	3240
ctccatctca	aaaaaaciaa	acaaacacac	acaaaaaac	aaaaataaat	aaataaaatg	3300
atcacttctg	aatactgatc	taactagggg	ttgcagggg	ggctgatata	gggagaaact	3360
ggagagcaag	gagatcacta	aggtccctac	atgtccagaa	ccaagataga	ggtcctgaac	3420
taggatggg	gcagttagaa	caacaacaac	aaaaagtcaa	ttccaggctg	agtgcagtgg	3480
ctcatgcttg	taatcccaac	gctttgggg	gctgaggtgg	gagttagaaa	gcagcctggg	3540
caacactgca	agacctcctc	tctaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagttagcc	aggtgtggg	3600

gtgccacct	gtagtcccag	caactcagaa	ggctgagggtg	ggaagattgc	ttgagcccca	3660
ggagttcaag	cttgccgtga	gctacgattg	tgccactgca	ctccagcctg	agcaagacct	3720
tgtctccaaa	aaaagggtcaa	ttccactgac	ttttctaagg	tgtacaccat	caaggggcag	3780
ctccatctcc	aggccattgg	ctcatgagac	attctgtagt	cagaaggcta	gggcagattg	3840
ctttgagcaa	gccccatgg	tggttctcac	tcctacttct	ttgggtatat	gcccctctgt	3900
ttaaaataa	agttaatatg	catttaaaaa	aaaaaaggag	aaaaagggtca	gttccagaaa	3960
ctgtgtgaat	aaagcatttt	acttgctttt	tctattaatc	tataacatat	gttgattttt	4020
taaaaagaat	ataagagcta	tgcaaattgg	agcttcaaga	caacttccca	tctccctagg	4080
aggagatggc	tgccctaaac	ccccctacat	agaaatcatc	ccactgcttg	ggcttaaact	4140
tgatgttggg	gaaatgaaaa	atccaagcta	aggccgaagc	ctggggcctg	ggcgaccagc	4200
agaatgagga	ccactgggtca	gtttcaggct	gaggtgcgtc	ttccagggga	caatctctag	4260
ctggccctta	aacattcaga	cttcaagctc	tatttacagc	ataaagggtg	ttcaaaagac	4320
gtgatacaaa	taactgcaaa	tgctctgcca	tgtgttaagc	actgtttgaa	attcgtctaa	4380
tttaagattt	ttttttctga	cgtaacgggt	agattcacgt	ttcttttttt	ttaagtacag	4440
ttctactgta	ttgtaactga	gttagcttgc	tttaagccga	tttgtaagg	aaaggattca	4500
ccttggtcag	taacaaaaaa	ggtgggaaaa	aagcaaggag	aaaggaagca	gcctggggga	4560
aagagacctt	agccaggggg	gcggtttcgg	gactacgaag	ggtcggggcg	gacggactcg	4620
agggccggcc	acgtggaagg	ccgctcagga	cttctgtagg	agaggacacc	gccccaggct	4680
gactgaaagt	aaagggcagc	ggaccagcg	gcgagaccac	tggccttgcc	ccgaccccg	4740
atggcccga	ggaggacacc	cacccccaca	acgacacaaa	gactccaact	acaggaggtg	4800
gagaaagcgc	gtgcgccacg	gaacgcgcgt	gcgcgctgcg	gtcagcgccg	cggcctgagg	4860
cgtagcggga	gggggaccgc	gaaagggcag	cgccgagagg	aacgagccgg	gagacgccgg	4920
acggccgagc	ggcagggcgc	tcgcgcgcg	ccactagtgg	ccggaggaga	aggctcccgc	4980
ggaggccgcg	ctgcccgc	cctcccctgg	ggaggctcgc	gttcccgctg	ctcgcgctg	5040
cgccgcccgc	cggcctcagg	aacgcgcct	cttcgcccgc	gcgcccctc	gcagtcaccg	5100
ccaccacca	gctccggcac	caacagcagc	gccgctgcca	ccgccacct	tctgccgccc	5160
ccaccacagc	caccttctcc	tcctccgctg	tcctctccc	tcctcgctc	tgtcgactat	5220
caggtaaagc	ccgcggtccc	gaaatctgcc	tcgcccgtcc	cctctgtgca	cccctgccc	5280
gccgcccctc	gccctcccct	tccgcagact	ggggcttcgt	gcgcccggca	tcggctgggg	5340
ccaccgcagg	gcccctccc	gcctcccctg	ctcgggggct	ggggccaggg	cggcctggaa	5400
agggacctga	gcaagggatg	cacgcacgcg	tgagtgcgcg	cgtgtgtgtg	tgctggaggg	5460
tcttcaccac	cagattcgcg	cagaccccag	gtggaggctg	tgccggcagg	gtggggcgcg	5520

gcggcggtga	cttgggggag	ggggctgccc	ttcactctcg	actgcagcct	tttgccgcaa	5580
tgggcgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	gaggggtccg	5640
ataacgacc	ccgaaaccga	atctgaaatc	cgctgtccct	gccgctgttc	gccatcagct	5700
ctaagaaaga	cgtggatcgg	gttctagaaa	agatgactcc	ctgcacgccc	ctccctgcac	5760
ctcccgagca	gtgattccga	cagggccttc	actgcccctg	atthtaggcg	ggggccggcc	5820
ccctcccctt	ttcctccttc	agaaaccctg	aggggacatt	tgggggctgg	gagaaatcga	5880
ggagatgggg	aggggtccac	gcgctgtcac	tttagttgcc	cttccccctg	cgcacgcctg	5940
gcacagagac	gcgagcagcg	ccgtgcctga	gaacagtgcg	cggatcccac	tgtgcacgct	6000
cgcaaaggca	gggttcacct	ggcctggcga	tgtggacgga	ctcggcggcc	gctgggtccc	6060
gttcgcgggc	acgcacagcc	gcagccacgc	acggatgggc	gcggggctgc	aggtgcatct	6120
cggggcggat	ttctttctca	gcgctcggag	cgcagggcgc	ccggcgtgtg	cgctccctgc	6180
cggaggcgcg	gggctggcgc	gcagggctcg	cccctcactg	cggcagtggg	tgtggaccct	6240
ggtgggcgag	gaagggggag	gataggctgt	gcctcctccc	actcccggcc	ccagcccccc	6300
ttttttccc	cctcggaacg	cgaggtgcca	tctttttctg	gcggtgtcacg	tctttacggt	6360
gccatgccaa	accgggtggc	cgggcttcat	aggacagggc	ggggcctggc	attaaagggg	6420
gggggacaat	cagcgtgaa	atcttggcgt	tttgcctgctg	cgggcgtgag	cactgggggc	6480
gttcgcccag	caccttcttc	gggggctctt	tgctttgtct	gtagaggtta	cgtgatctgc	6540
gctcccagcc	ctggtttctg	gcttttattc	tgaggggtgtt	cagtcaacct	ccccctacg	6600
cccatgcgcc	tctctttcct	ttttcgctcc	tcatttccga	gcccattggt	ggatctcgag	6660
gcttgcctgg	ttcgatgaac	tcgagtcaac	ccccgaccc	ccggcacgca	tggaacgggc	6720
gtgaccgcg	gcagcctcgt	ctcggagtct	gccggcgccg	ggaagcttct	gaagggatgg	6780
gattcgagtc	tccgtgcgcg	ctgcgggcgg	cggcagaggg	atctcgcccc	tcctacacc	6840
ccaagtgtcc	tgagggccac	gccacaccag	gttgcccagc	gagggacgct	ggctacccat	6900
ccggggatgg	gtggggagcc	ctggcggggc	ctctccggct	ttacgcctg	ttgcttgcgc	6960
tggccggaga	atgtgaggaa	ggggcataag	gttactgggtg	cttcggccac	accatcttt	7020
ctgagcccac	tggactgggc	gcagaggggg	gattgccatg	gaaaccacag	gtgtccggag	7080
aggggatctt	ggggctggcc	tcacccttc	cctgcggaga	ttggggacce	tggggtaggg	7140
ggagccgcg	ccagtcggcc	tcctggagga	cacgggagga	agccccgaac	ccccgcgct	7200
gaggctgttt	ctgattggcc	cctggaggcc	gcagacacgc	agataggcgg	ccctgggtgt	7260
atthttatta	atattatgtc	cgtactgatt	aatattatth	atcttaaata	aatttcaccc	7320
gtgtccaagt	tcaccgcgcc	cccaaaaccg	agtctggggc	ggcaggggga	actcctggcc	7380
aacgaatcca	tgctcgtccc	tcctgtgatg	aacctggtac	gcacggtttt	ctggtttaatt	7440

ctatcgctga	aaactggtgc	ggggggcgca	cttctgagac	ggaagagcat	ctaggagctg	7500
aatcctccac	gcgggtcgcc	caggttgatc	tgaatttctg	gggaatggct	tggctgcccc	7560
cccgggacca	ggccgaccct	ccttgacggt	ggcgtagagg	gctggagcct	gggtactgcg	7620
aggctcctcg	catggctggg	cccgccgca	ggggttgag	agcggctcag	ggatcgattc	7680
aagcatcgtc	tctcctccct	cgccccaga	cagagctggg	cgcggggttc	cccttcaga	7740
tggagcgagg	gtctcggggg	ggccccgaa	aaggggagcc	cgcgggcacg	gctacgtatt	7800
gccatctcgc	gagcagagat	gtcacctcct	gcctttggag	gaaagggagc	ccggtgggga	7860
tgagcgatt	tagcccaatg	ctgggaacaa	agcgcactcc	gcgcttctgc	gatttcgctc	7920
cattttgaaa	tgtgttggcg	ctttggtggg	gccgctgcbg	tgggcaaggc	cgggggcgct	7980
gttaatggag	gaacctcagg	gggacggtcc	ttcgtaggaa	actctatcct	ggctctgcbg	8040
gcgctttaag	gaaatggctt	ccctccagga	cctcgagggg	tgcagctttt	gcgcggatga	8100
cggtgggggtg	ctgaaccagc	cggtgcbgct	ctggaaatgt	ctgggcacgg	atcctggggc	8160
catcgacgac	tctccccat	tcccagcagg	cgggagctct	tacattccga	gcgagtgacc	8220
cctctcacc	tctggcgctc	acacacctgt	aactccaaac	ctcgtctca	gaatgggtcca	8280
ggctggaagg	gatgatgggg	gctccgacag	cgactgccta	gctcaccct	ctgcbgtctc	8340
aggctccagg	ctcagcagga	ccaatttgag	ttctatctga	tccccctcgg	ccccttaact	8400
gaccatcct	acaggagaca	gggaaatgtc	ttcctaccg	cggttgattc	tgggggtgtca	8460
ttttgtgttt	tgtgatggct	gcttatattt	actgtataag	cattgtattt	actgtataag	8520
cattgtatta	taattactgt	ataagctgct	tatatttact	gtataagcat	ctccaaatcc	8580
tcctctacg	taaacaatt	aatggataaa	cagataagtg	tatccccctgc	ccccaccct	8640
gctacgcagg	tccggagtga	ctcttgaagc	tcatacatc	cttggccaag	tttgcttctc	8700
taacagatgt	ttatatagca	ataacctggc	ttggctcttg	ggttcacctt	tggacgattt	8760
ggggaagggg	cttgttggct	ttgctgggtt	ttggatgagt	gacagtccat	gactgttctc	8820
gctggaagg	cgtagctttt	aagtggtttc	taatatcagg	cattgctcct	ccgacaggaa	8880
caaagaaat	ggatactgcc	cataaattgt	tagaaaactt	agaatcgctt	tgattgagga	8940
aaggtagat	ttattccggt	tggaaaaagt	ggcctttcta	ttaaactgctc	cctttgacct	9000
tcatgcctt	ggaggtcggg	gccagcctgg	agatgggata	agattgtggg	tttcttctg	9060
cctttttaac	atctgttggt	acagtccatt	tgttgaaaat	ttaaagaaac	tgttttattc	9120
cactttcct	cagcatttat	gtgtgtgggt	tcagtagctc	tgtggctata	tgtacgaaca	9180
cggttattt	ttccaattgg	acatgtgata	atcttccaac	tggaccttgc	cttctattga	9240
tgtatttatt	tagcatcttc	cttactcct	ccttgaaaaa	gaatcactca	aaaacaaata	9300
aaaacagccg	taggggccta	atacagtgtc	agacatacaa	gagggtattcg	gtccatacca	9360

aatggat	atccatgaag	gataaatggg	gaaatacagt	gggaagcagg	tgggaaactg	9420
cgtttgactc	tgctctttcc	tccaccacca	ctttcctcat	caccgtgttc	agagaccccc	9480
aaagccccct	cacactccca	gaaacacccc	cctggccact	cctaacttgc	catgcccagg	9540
agttaggtgc	ttccactagt	gacatggagc	tggcgtttgg	ggggcacctc	agcaggtgac	9600
gggaagagaa	gaccccagcc	tcaccagctg	ggctgcagca	gggagaggag	tcctcatggt	9660
ccagcagggga	ctctcagctg	ttttcctgta	aaaccatggt	tctcaactgg	gggccactga	9720
gatgtctaga	gagatgtttt	tgttttcaca	actcggggag	ggtgctactg	acatcttgtg	9780
ggtagaggcc	aggaatgctg	ttaaacaatcc	tacaaggaag	gcacaggaca	gtctcctaca	9840
tcaaaatatg	accagtccc	aatgtcacca	ctgctggggg	tgacactggc	actgctatct	9900
taattacatt	cattgagtgt	cttttaggag	gccctattct	aagtgttgc	taagattatc	9960
tcatttaatc	ctcacaacac	ttccgctatg	tagcaggtgc	tgttattatc	tccgtgatgg	10020
ggaaactgaa	gcacagagag	ggttagtaac	ttgctaaagg	tcacagagcc	agtgggtggt	10080
ggagctgggt	gcctgacact	agttccctcc	cctctcagcc	acatgtgggt	ttacttggcc	10140
attgtggact	agtctgggaa	cccagatatg	atctataaca	ttgaccaggt	agaatattga	10200
ttccaaaacc	actgtctcac	aatgaat	ttacaagagt	ctgtaatcgg	agcatgaccc	10260
agaataaggt	tagggagatg	tggagttaa	gctctcaatt	tcttatctgg	ccccgacaca	10320
gagagcaagg	catttcactc	tacattggtg	ctctgtttat	aaaacaaaga	gcaaatatct	10380
cttcctaagg	tccttaaacc	tcttccccca	atccaggggt	tctggactgc	tctgccatat	10440
gacggggcag	ctggtttgat	tgaccaggg	aaggctggaa	atcaagactg	ggggatcaag	10500
acgtagattc	agtgtggcca	aggtcaagtc	tctgaggttt	agggacatca	gatccccagc	10560
ttaggttctg	tacctcggca	aggtgaaagc	gttggcgccc	actgatgagg	cctgctctga	10620
gattgtgggt	gtgggttgag	ttgggtgggc	ataggcaagt	cctcttgtaa	gaatcttttg	10680
gcaaagatgg	gcctgggagg	cttttctcac	ttcctggggc	ccaggctttg	caataagtat	10740
tccattatac	tgtggtacct	tggggctacc	tgagaatcct	ctgtctcgcc	cctgttgcoct	10800
tgccaaagag	ttgctgtcc	aagaattcct	ttcctgtctc	caggtgccat	gctcctgcca	10860
cctctgccag	gttccctgcc	tgcccagatg	gctcccaact	gagtggtgagg	aggaat	10920
gacaggtttt	gagctttctg	ggttctccag	ttaggaaact	ttctgtaagc	atgcagatag	10980
aatgggcttc	agcaaaatac	aaactcgaac	aacttccatg	tatagtcctt	taat	11040
tgcttttttc	atatttcac	aggctccatg	ctgagcccaa	tcagggaccc	gatagaaatc	11100
caaacaccat	gtcagcgagt	ccccaaagaa	tgcat	gccaaggcta	ttcaaggaag	11160
gtttgggagc	agctcaaggg	cagacactgt	taccctcccc	caggtccccca	gtgcagggca	11220
gtgttctgca	tgtggaggca	gtttggccta	atgggttaagg	aggtaggctc	tgatcggggc	11280

tctgggcac	aaatcccagc	tccctgctca	ctgtgagacc	taagccatat	tgttttagctg	11340
cttgagagat	tttttgtcat	ccacaacttg	gagtatgatg	gtacctgtct	cacgggttgc	11400
catgggggttc	acacaagcta	acccggtact	cactagggcc	aagcacatag	taactgctca	11460
gtaaattggca	tcatcggcgg	tgtcctgtgg	atgagtgctt	gtgattggct	gaatgaccag	11520
aggggtctaa	agatcctggg	gatggaatca	gttgtacaga	taaattgtta	cactgagtag	11580
ggatcaagat	aggaaaagtc	ggcaactacc	cagctcccct	gcaccaaact	gggcagaagt	11640
ggatcctctg	aaaattgcac	acacccatgt	ttaaattgtac	acacagaact	cttgccacag	11700
gcaagcggag	atttgtcatc	tgctgtccct	gcctcatctt	cttcctgaaa	tccactccat	11760
gccaggaata	aactgcatgc	tctccaccag	cccaaactga	cctgccttcc	cgccagccat	11820
cccgggcagg	gtgacctggc	ttagtacatc	gggttcagag	atctttccag	tttactcggt	11880
gaataaaaag	tgagggtga	tcgagaaagt	aatggcagtc	aggggaaggcg	aaggaggtaa	11940
agaagagatt	ttacaaatga	agtaattcaa	cagagtgctg	acattggtaa	actggcaaac	12000
agatttcagg	gtggttggtt	gagagtagag	tagaaaagga	ttaaataaag	caaacttgtg	12060
gtgtactgaa	tcttaggaat	tccatgtatc	caataagtat	agtcatttat	gaattaataa	12120
attcggccta	agaagccttc	ttatcgctta	aatcaagact	aagtaacaat	atatcagttt	12180
taaaaagtca	ttatatcaga	aatcattta	aatgatacac	atagatttcc	aagattttac	12240
tttaaccgaa	actatataaa	tgtgaatttg	ttcacccatc	ttttgacaca	gggctcaggt	12300
cttctcttgg	tgtctggatc	agccagttga	aatttcttgt	ctgttttgcc	tatgccacat	12360
taataatgca	ctgtctgggt	cctccgattt	cagtttggat	tttgggttta	cattgtggag	12420
tcatctgaat	gcagaatcct	tcagggattt	tacttttttt	tttttttttc	atggctctta	12480
ccatcccatt	tgatagtaaa	tattactcac	ctttatgaag	tctttccaaa	acattcaact	12540
aaattttctt	aaaatcattg	aatgatttga	agagcttatt	cctcagcact	tttactccat	12600
cagcttgcac	cttatttttt	aatctttttt	tgagacggag	tctcgtctta	tcgcccaggc	12660
ttaagtgcaa	tggcgcgatc	ttggctcact	gcgacctcca	cctcctgggt	tcaagcaatt	12720
ccgcctcagc	ctccgccgta	gccgggacta	caggtacaca	ccataatgct	cggctgattt	12780
ttgtattttt	gtagggatgg	ggtatcgcca	tgttggccag	gctgggtccc	aacttctgac	12840
ccaagtgatc	caccacctc	ggcctcccaa	agtgtctggga	ttacaggtgt	gagccaccgc	12900
gcccggccag	cttgcacctt	atltaggata	tgtgattatt	atagcaagtc	tgggtgtacat	12960
acaagatttt	gaatgggcac	agatgacctt	tagtaagtgc	ttggctgtga	taagaggcag	13020
tctgactgac	agatcaggct	gtgtggacct	cagccttgca	tgtttacaga	ccttcatgac	13080
ttattcttac	agggatatcag	aagaacacct	actggggaaa	cttataaatt	agtaaaagggt	13140
gggcattctc	cccgccatc	ttctgtctgt	ctgccaggac	tagcacagca	ctttgaagtc	13200

attcacatag	aatcccaact	taagagggta	aaatcctcct	caacagactg	aaaataagtt	13260
taaattccct	ttgctatatt	aactcccctg	aggaaagagt	cttagatcaa	tgtccaacac	13320
taaaaacagt	tttaaatcag	caagtgagaa	ttaaatctga	agcaattgat	aataatgttt	13380
cattcattcc	tctcctttgg	ccccgtccac	cctactgcta	aatccaggca	tcaaagagaa	13440
gagggacata	attatctcta	gtcccagctg	ctggttttcc	ttccagccta	tggcccagtt	13500
ttctgtttta	ctgagaaggc	tgggtgatgtt	atcttgggat	ctaagtctgc	agtttcacca	13560
caaaaagtcc	agggatgcac	tttcatgctt	gtgtcctcct	ccctgggata	gcaaggatat	13620
tagaagacc	ctggctctgt	aattgcttgt	catgtgctct	acagacgcca	cagaatgcca	13680
agaacgaagt	gctgggaagg	acaaattcat	ggaaccgtgg	gacgggtgctc	ctccccagc	13740
gtaaaggaca	gctcctcctc	ctgaattgga	gccagcgctc	taaatcatgt	gtcaacagag	13800
ttgtcctgga	tcggatccag	ttctgccatt	gatttgcagg	tcatttcagt	ggtacctggt	13860
tccagttggt	cttaattgaa	cagtggcacc	aaactattgt	cttgcctcat	ccccctcca	13920
tggcctgtcc	ccaaaaaga	gacttcttgg	gtaattaatc	agggcaacat	caggcagtct	13980
gggcgcgggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgaggcg	ggcagatcat	14040
gaggttagga	gattgagacc	atcctggctt	tgtgaaaccc	cgtctctact	aaaaatacaa	14100
aaaattagcc	ggcgtgggtg	gccccgcct	gtagtcccag	ctactcgaga	ggctgaggca	14160
ggggaatggc	gtgaaccg	gaggtggagg	ttgcagtgag	ccgagatcgc	accactgcac	14220
tctagcctgg	gcgacagagc	tagacttctt	ctcaaaaaa	aaaaaaaaa	ggaatctctt	14280
tggttttata	tatttttttt	tatatatata	atatatatta	aatataata	tatatattta	14340
tataatataa	tatataaata	tattatatat	tatatatttt	tatatattat	atattatata	14400
tattatatat	tatatattta	tatatttata	tattatatat	atattatatat	tatatattta	14460
tatatattat	atatttatat	ataatatata	ttatatatta	tatattatat	attatataatt	14520
atatattttat	atatattata	tattatatat	attatataatt	atatattttat	atattatata	14580
tttatatata	ttatatatta	tatattatat	atattatatat	tatatatttt	tatattatat	14640
atatttatat	atattatata	ttatatatta	tatatgtata	tattatatat	gttatatatt	14700
atatatattt	atatatataa	tatattgtat	atattatata	tctaataatat	tatatatatt	14760
atatatatta	tatattataa	tatatattat	atattatata	tatttttata	tatataatat	14820
gtataatata	taatataat	aaaaacatat	ataatatata	ttatatatta	tatatatatt	14880
atatatatta	tatatattaa	atatattttt	tatatattat	atatattata	tatattaaat	14940
atattttata	tatattatat	atatatacac	atatatatat	ataaatgagg	ccaggctcgg	15000
tggctcacac	ttgtaatccc	agcactgtgg	gaggatcact	tgaagccagg	agtctgagac	15060
tagcctgggc	aacaaaacaa	gacacctgtct	ctacaaaagg	aaactgtaaa	aattagctgg	15120

gcatgatggc	atgtgtctgt	agccctagct	acttgggagg	ccgaagcagg	aggatcgctt	15180
gagcccagga	gttcaaggct	acagtgagct	atgattgtcc	catagcactc	cagcctgggt	15240
aacacagcaa	ggcctgtct	ctaaactttt	tttttttaat	tctatttata	tttacaatgta	15300
tttaaagtgt	aatattcact	acctatttgt	tgcatgcctg	cattttttat	actgggcttg	15360
ccaaaaacc	gaacagcttt	ctactttgac	aatgtatcag	aatttaaate	agcaatatgt	15420
taataagcca	agcaaagggt	atatatgcaa	ataaaactgt	tgtctataac	ctcctgttac	15480
actggggcac	agcaaaagtc	atgggtgtagt	cgcatgtgaa	cctgtccctt	tcatagctgc	15540
tcattgccag	gaaacatcag	gaatagccat	ttggaagagt	catcagccct	cccaccatcc	15600
gttttctgtc	ttgtcttttc	cctatgagca	ggggaaatc	cacgctggcc	ccaatcccca	15660
gtgcagcggc	tcagcctctg	cctctgctgc	tggtcccat	gaggccagct	tagaaaaggga	15720
ggattttgca	gaacatccct	aaatccgctt	gaataatgaa	gtgatcattc	ataaaactcac	15780
ctgaacctta	ttaaaccta	tttaatattt	ttcctggata	atcctatagg	gataacttgc	15840
ctcctgggct	tctctccacc	gggttcagtt	cttcctttag	tggtgaagtt	cctcccttct	15900
tagcatctca	actgtgcctg	agaaaaggcc	agtggcggct	gcactctggt	ccctgtggag	15960
tgtaataaaa	gactgaataa	attgaaataa	atccctttca	atgtcattaa	gtgctataaaa	16020
taatcatgaa	ccaatgttcg	atggctgatg	agaaatgcaa	gaaaaaattt	ttaatcagta	16080
ggattcataa	gttgacaatc	tgggccaagt	taaaaaaaaat	aaaaataaaa	agacttttaa	16140
aaagatctta	tcgtttgtta	ccagtaagac	tgaattccag	aagcaagcta	ctccctcatt	16200
tgtgggcccc	tgttatcact	ggctgcttag	ggttgccaag	ccctgaattc	atgtgtcaac	16260
taagagattt	ttggccaaga	ttaagatttc	ccatgcctcc	atatttccat	ctgagaaatg	16320
gagattatac	tgtcttcccc	ctcagaatgg	atgataatgt	ggtctctctt	ctgttcgcat	16380
agtcatagaa	ctgaaataaa	acaacttaag	agaattcctt	tgagcttctc	agaagtgctg	16440
cagggctggg	ggatgcctcc	caggagccgc	agtcaggctg	tgatctgaag	tctttggtgg	16500
gctgacttta	gcctgacctg	aaatagtata	gctgctgcca	cctggctccc	ttagcgtcag	16560
tcagacggtg	cagctggttc	ctaggggtga	gggctgagcc	agcagggctc	gtgcccagga	16620
gggatgcatg	ggtggccaca	gcccagcctg	cactgatcct	gtctgtcccc	ttctttggaa	16680
ggaaggagcc	caaaccagg	gtgcaagaca	gtgggtgggg	gtgccttgag	catgacctca	16740
agtgatttcc	agcccctgcc	agtgctgact	tctctgggga	agggctggga	cttcttctg	16800
ggctcaagtc	acgacccttg	gatggaattt	cctgggagct	tttctgtttt	ttctggagtt	16860
ttcagttttt	tcctaaccag	acagggactt	ggtacagaat	ctcatattct	aattatgcct	16920
aggagcagcc	tctccccacc	actcacagtg	tttagcatgt	gacaggaate	gattaaggga	16980
tgagtgatta	aattaaagcc	aggcattgac	ttggatgggtg	taatattctg	acatctgttt	17040

gggtgtcaaag	gcacggggca	ggcgcgttaa	ttgaactgct	tgcacctggc	atgtgaattg	17100
agccagagcg	gggctaaagt	cagtttgctt	tcaccctgta	aatggagggt	ttctccggag	17160
cgtggatggg	gggaggtatt	tcagggtgta	tgcataaccc	ccaccctgac	aatggcccat	17220
ctcttctcca	gcgtggccag	gtttgagtgc	cagtccctggg	tgtccagtgg	ccccatagcc	17280
ttgcgtttta	gtaaaatgct	gccccatta	ccacctggtc	tgtgcacttc	ggtcactgga	17340
atgtgccatc	ttccagtccc	gaatgtggca	agccatggag	ccttaagctc	ttctccctcc	17400
acatcctgga	acagaccgc	cagtttcttc	caggcattgc	ctcagtttgc	ccctctgttt	17460
ccagtacac	tctcaccagc	gataaaatga	ttttagacct	tatcatctca	ccctcggatc	17520
cttatggaaa	caataatgag	ttgttccctg	tttcaattcc	aaaattcata	tccaatccgt	17580
tttgcattgc	attgccaaat	tcctcccaga	gcaacccctg	cacctgccct	ggccctctcc	17640
aagtgtggtc	ctgccatggg	catcgcttgc	taagccaagc	tggcctcgag	ctgcctgccc	17700
gggtccccac	accttggctc	acctccctgc	ccagtcccgc	ctcctgccag	cctgccctgt	17760
ggctccttca	tagatgccgt	gctctttctg	ccccttgctc	accatgggca	gccttgcccc	17820
tctctccctg	ccccacccc	tatttaaatt	gacctgacct	tcctcagtgt	ccatcttccc	17880
cgaagctttc	cccagccttg	gactcaagg	tccagaggct	acgcgtttcc	tctcacctgt	17940
ggcagcgccg	tgetccccag	tgctcacag	tttcttctt	gccccgctt	cctgtgtagg	18000
actcatctgc	ccacagggtg	cacgtcctgt	gagggcaagg	actgtgtctt	atgtgacttt	18060
ccttctccag	tcacagagct	gggcacatag	atagctcaaa	accctcttta	ttaacacagt	18120
tggatgttga	gaaatcaaac	aggccaatgt	caaatgagct	ctccttattt	aatcaagtc	18180
agttctccac	ctcctagcac	tcagttccag	tactctatat	acatggaaat	aataaaaaac	18240
acatttctt	tgaaacattc	tataatcggt	cctttgcctt	acttcagacc	aacttaacgc	18300
actccccatt	ggtcctaatg	agttttgcta	tacgaagatg	ctgataataa	tagcagcagt	18360
ggattattct	gctaaaacca	ttgcctcggt	aatcctcagt	cccaggttgg	ggattattat	18420
cctcattttg	cagagaagca	aactgagact	cagagatttc	acagctgggg	aggagaccag	18480
ctcatccctc	tgtccaggcc	caagctctct	cccgttgcc	ttcctgcctc	tgcaacctca	18540
gagcatcccc	catctgggtc	tactgcctgt	gctagtcgtg	caggagccaa	aagacacgtc	18600
tttagtgcta	aggactggag	aagccatgcc	ctccagcctc	tgtgaatggg	tcatatgtaa	18660
catgagcctg	gagaaattat	ttgaaaccaa	aggcaagcct	ctaaaccagg	ctgctgcttc	18720
atggcgccgg	tgacggcaga	accaaattta	gtgctgtggg	caggtccaca	cttatcaaat	18780
agagaagctc	atTTTTcttc	cggctcacat	caagcatgaa	aatgttcac	acatacccc	18840
cacacacaca	tgctttccgg	aggggtccat	gtggctagag	gctggaagat	gtggatgaga	18900
ggagcctggc	aggtaagccc	agggaagatg	acattcagct	tcccagacag	catctacagg	18960

gagaaattta	attaaaagtg	gggCGGtttc	cctgagcaag	gcagacaaag	tcagccctct	19020
actgttaaga	aaaagggTca	cagtgagagg	ggaggtgagg	agactgagtc	tgtatTTTTct	19080
agtctgttgg	gctacactac	ctgatcccc	ttcctcaaaa	atccacttta	ctttccccat	19140
gtctacacca	atgtggttca	cactctggga	ccaggaaaag	ggggagtgat	ggggaacaga	19200
gaagggagga	gctcacacag	ctgaggctgg	ggttatgcat	atcgaattac	ttagaatttg	19260
caacctcaca	gggtactttc	atggcgTtga	aatacacttc	ccacagccac	cctccctcta	19320
actaaaagca	agagtcattt	ctcagTtctg	gtcttgCctc	ccacgTtctc	ctccacattt	19380
aagaaaatcc	accagctaca	aagtgaagat	accatatgtg	atatcccacc	ctagTtTctg	19440
ttttatcagg	gtttggagca	ggtggagcag	gcagagggat	catttcagcc	tataaattgt	19500
attaagggTg	agtactgagt	cattcttcaa	gaaaagTttt	agaagcatcc	aaaactgaag	19560
ggtggagcca	cctggagaca	gtatcatcag	tcttggcccc	gagcatggcc	tgcataggcc	19620
cccatggatc	ccagcgggag	ctgcagagtg	cgggcacctt	ggcacacagc	cctgagtgca	19680
aaattaggag	ctgggcagag	ggcatctctc	tgTcgccatt	gggcagccca	gggcacactg	19740
gtcatagcct	tagaccacga	acaccctgtg	cccgggggac	agatgcaacc	agtgtgcctt	19800
gggctgcccc	atggcaacag	agagatcgac	acctggaccc	catgtcacgg	ggactccact	19860
actaaggctc	ctaagactgc	caccttccag	tgggataagc	cctgcctcct	actgggcccc	19920
caatgtgcag	agaacacttg	ggactacctg	gctttctgga	tacacaaata	ttgatccaat	19980
ctggactaat	tagaaggTca	gtcccaataa	caaatcgaag	tcagctgggc	gtgatggctc	20040
actcctataa	tcccagcact	ttgggaggct	gaggtgggca	gatcatttga	agccagaagt	20100
tcaagaccag	cctgggcaac	atagcaaaac	cctgtctcta	ctaaaaatac	aaataattag	20160
gctgggtgtg	gtggctcatg	cctgtaatcc	caacagTttg	ggaggctgag	gcaggtggTc	20220
acctgaggTc	aggagTttga	gaccagcctg	gccaacaggg	tgaaaccccc	tgtctactaa	20280
aacataaaaa	attagccaag	catgatggca	tgtgcctata	atcctggcta	ctagggaggc	20340
tgagacagga	gagaatcgct	tgaatccagg	aggtggtTgc	agtgagctga	gatggtgcca	20400
ctgcactcca	gcctggTtga	cagagcaaga	ctctgtctca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	20460
aaaagccatg	cctggTggag	cactacgtgt	aatctcagct	atTtgggagg	ctgaggcacg	20520
agaatcactt	gaacctggga	ggcagTggtt	gcagtgagct	gagatcgcgc	cactgcactc	20580
cagcctgggc	gacagagtga	gtgagactcc	atTtcaaaaa	aataataaat	ctgagTcact	20640
ttaatattgt	tatttggatg	tcaacctcta	ggtgtTtTgag	acaggagagt	gatatggggg	20700
cactggaaac	acacaggcac	ggggtgtcct	cacactTggg	tagcccacac	gatgtgattt	20760
cagggTgctg	ggaggtcccc	ccactcccc	aattactaac	aagTggatag	tactTtTacag	20820
tttatatgat	ctcattTgat	tcttaacatg	agcctgtgag	tgaaaaattc	cttccctctt	20880

tctacagatt	aggacgttga	gattcagggg	ggttcagagg	gattcagggg	agtcaagtgg	20940
cacctggagt	cccgtggcta	atltgaggcc	ggtaggggat	tcgaaccag	gatttgtgct	21000
tcttatgcct	gggcttctgc	tccttggggc	atggctctcc	ccctagcttt	cccattcact	21060
gctttagcct	aggggtccta	ccctttatta	aactgccagt	gcctcactgc	ttttctcccc	21120
caaagacaaa	aaaaaagtgt	ttttgctttt	gttttgtttt	tcattgggag	agacctggaa	21180
tttcagcttg	agaatttgtg	ccatagtata	aataaatcaa	cagatggctt	tttcttata	21240
aaaaaaaaa	aaaaaacta	agatgtat	gcagtggagg	ataatttcta	ccaaaaagt	21300
ctcaccacac	tgtagtcatg	ggggcaggag	gcagccgagg	gtgaaggagg	aaatcttgg	21360
gtccaggcag	cccccttctg	ggctgaactg	gggagctggg	ggtgctgcca	gccctgccag	21420
gttctcttag	gaggcggcag	ctcatatggc	tgtgggagga	ggcagaggga	gcctcatatg	21480
caccacatt	tccagggatc	tagaagacag	aaggaggaaa	accaccatca	tgttaaagca	21540
gacagttagg	taacacatcc	tgtaatacaa	gttatttttt	ccacatctaa	aggctaaaa	21600
tagttgttag	aatttaaaga	taattggtaa	atgagtttct	atccttctag	tttcacatca	21660
aatggaatca	tgctgccttc	acatcactag	tgcccgttat	ttgtgtttta	tttccacaat	21720
gttgtctaat	tccactcttt	gggcttcccc	agggatccag	cctccctcac	tcgcccattg	21780
caggagatg	ctttattcat	ctttgtgtct	tctgtgcccg	gcattagcga	tggcacagaa	21840
taagcactca	gtaattgatt	cacgagttaa	taaattggatg	agtgggtgag	ttcaatattg	21900
actacaaaa	ccctaaggcc	acactggatg	gtggctgccc	ctgtagtccc	agctgctggg	21960
gaatctgagg	caggaggatc	tcttgagccc	aggagtctga	aactagcctg	ggcgatatag	22020
cgagaacctg	tctcaaatga	caaaaacagg	gccagggtgca	gtggctcacg	cctggaatcc	22080
cagcacttta	ggaggccaag	atgggaggat	cacttgaggc	caggagtccg	agaccagcct	22140
gggcaacata	gggagaccct	gtctctacaa	aaaatttttt	aaaaatttagc	tgggcatggc	22200
ggtgtgcgct	tgtagtccca	gctactcagg	aggctgaggc	aggaggatca	cttgagccca	22260
ggaaattgag	gctgcagcga	gccatgatgg	caccactgca	ctgcagcctg	ggcgtcagaa	22320
cgagacctgc	tctcaaaaa	acaacaaac	aacaaaaaaa	aaggctttct	taaagagact	22380
tgagaacaga	aaggggaaca	gatacataac	ttatatat	atltgttcat	ctttccacct	22440
tcttgagggg	tggaggggaa	caggctctgta	tttgagttt	tgaatgctaa	aagtgggaat	22500
acatgtactg	tttgccatga	tctgttcaaa	agttaagcca	aatgccttag	attctctgta	22560
aaactggaat	gccactgtaa	actataagcc	ccacttcaaa	gataaaagat	cttgatgaac	22620
agggctgggt	ctgtggactg	ggcctctccc	caccacacaa	ggaagggtgg	tgccagttga	22680
aggaaaatca	cttaaactct	tgctgtctcc	taataagggtg	tggctccagg	tagggctgtc	22740
agaattagca	aattaaaaca	cagggcatct	gtgaaaatta	gaatttcaga	taacaacaaa	22800

taattggcat	aggctgcata	atgtccctca	aagatatcag	gtcctaattct	ccagaacctg	22860
taaatgtgat	cttatttggga	aaaggggtct	ttgtagatgt	ggttaaatta	aggattttga	22920
gatgggggga	ttatcctgta	ttatctaggt	aggtcctaaa	tgcaagtcaca	ctcatccttg	22980
taagaggaag	gaagagagag	atggaaaaca	cagaagagaa	gacaatgtgg	tgatggaggc	23040
agagattgga	gtgaggtggc	cacaagccaa	ggactgctgg	cagctaccag	cagccagaaa	23100
agtccaggaa	ccaattctct	cttgagctc	cagagggagt	gtggccctgc	tgacacctta	23160
gcttcaacct	agtgatcctg	atthttggact	ttggccttca	gaagtgtgag	ggaatgaata	23220
tctgttgttt	taagccacca	agtttatggt	catttcttac	agcagccaca	ggaatcaaaa	23280
acagtaagta	tgtcccatgc	aatgtttgtg	acacacacca	aaaatattac	ttgttgttca	23340
cctgaaattc	aaatttaact	gggtctcctg	tattttatth	ggccaaccta	gttcccaggc	23400
ccaaagaaag	aggcttttga	aatttgcaag	aaagctgggt	ggagctgtca	gaaagtggac	23460
tttgtaaaca	cagtaccacc	gaaccaatth	gaactgtact	acctctagac	aaaagagagg	23520
gcagtcagac	agttgttctg	gatttcttct	ttcaacagtc	atthtgagcac	ttactacaaa	23580
acagaagcta	tgtgtaaggg	tggaggcggt	agctgttaat	caggacctcc	aggctaagtt	23640
tctgtattag	tccgthttca	cgctgctgat	aaagacatac	ccgagactgg	ggaatthtaca	23700
aaagaaagag	gtthtaattgg	acttacagtt	ccaagtggct	ggggaagcct	cacaatcatg	23760
gcagaaggca	aggaggagca	agccacatct	tacatggatg	gcagcagaca	gacagggaga	23820
gagagcttgt	gcaggggaac	tcctctthtt	aaaaccatca	gatctcgthta	gacttattca	23880
ctatcaagag	aacagcacag	aaaagacctg	ccccatgat	tcagthtactt	cccaccagat	23940
ccctcccaca	acatgtggga	attcaagatg	agatthgtta	ccatatcagt	taccaacctt	24000
tccagataaa	tcacgtgaaa	tatcgccatt	aacagagtga	gctcaggtgg	ttcttcagtg	24060
catttctgat	acctgaacct	tccttgggaa	tttcacagac	catcaggctc	tccaccttht	24120
gatagcagga	tagcagggcc	caggttctgc	aggaggagat	gttaccacag	gcttgaaagg	24180
gagggagggg	cagatgctac	aggaagatgc	tggctctgga	ttcgctggag	gagctthtcaa	24240
gggaagtaga	tacacactgt	ctccatcatt	tcatgtccat	cacactctaa	aatgctthtgg	24300
acaagaagca	aatgtthaaag	acaaatgtgg	cccattthtcc	tgtacaaaaga	gggctgctcc	24360
catgccaggc	tattggcact	ggtgggcatg	aggctthtctt	gctgacctgg	ccgggggggtt	24420
ctctcactca	ccattggctc	tctgacacct	ggagagacca	ccaccttggg	gctthtcatga	24480
tgctcacaga	atccacactg	ttggagctth	aaggagcctg	gatcaactgg	aacaggcagg	24540
gagtactagg	acagcccagc	attgccccaa	aatatccagg	cctgataaaa	gagaaaaaca	24600
ggtagctcac	aggaaaagga	taaaaaaagg	aggagggatt	taacatgaaa	agggtgcttga	24660
tctccctcat	aataaaaaga	ctgctgattc	catccaggca	agtgacagaa	aaaaaaaatt	24720

taatttaaaa	agactgctga	taaaaccaca	gcgagacact	gctgctcagg	gatctgaggg	24780
tgtgggcagc	caggctgcca	cgcacatcatgg	gtcgggagagg	aagaccacac	ccctggagca	24840
gagggcggt	gatctgtcag	atgccctttg	acagcacctc	agcttccaag	aattaaccct	24900
ttctatgtga	gcagaggcat	ccatgggggg	acacactggt	gaatcatctg	ttatgtagaa	24960
gtctggaaaa	catcaggatg	gaactggtga	aataagtgtg	gcctctgacg	gaatggagcg	25020
gtccgtctgc	actgctgcgg	gtgccccctca	gatcctgtgg	gtcagtgaga	aaagcagtg	25080
ggaacaaggc	aggtactgtg	tactgtcctc	tgcgtgcaag	gaaggccagc	gcatgcaaca	25140
gagtccacac	agacatagcc	taactctgga	aggaagaatg	agaatgcagt	ttcagtggtg	25200
gcctctggtg	gggagaaact	gggtgaaggg	agatgtcatt	tccatttctc	tactattaat	25260
tttgtattac	catgcttaaa	tgttactttt	tacctttttt	tttttttttg	agacagggtc	25320
tctctctgtt	gcccaggcag	gagtgcagtg	gtacaatcat	ggttcactgc	agcctgaacc	25380
tcccaggctc	aagcaatcct	cccacctcag	cctcctgagt	agctgggact	ataggcacgc	25440
ataccaccgt	gcccagctat	tttttttaat	caagatggag	tttttctatg	ttgcccaggc	25500
tggctctcaag	ctcctggact	caagcaatcc	tcttgcctca	gcctcccaaa	gggctgagat	25560
taaaacgtga	gtcacctgc	ccagccaatt	gcttttttaa	aaagattaaa	tgcatgtata	25620
cgctcaggca	tcagcacact	tggaaaggat	gaaaatatcc	ggaagaaggg	ttcttttaaa	25680
aggctcctca	agtgatgctg	gcaggcatga	cgaatgtccc	tggtcacaaa	agctctgatc	25740
tggcctaacc	ctgtcatggt	agagactgga	gtgcgtgtgt	gtgcgcgcaa	agtgtggggg	25800
gatgggggtg	agtgtgtgtg	gtgtgtaagc	atgagtgtgt	atgtgtgtgg	tgtgggggtg	25860
tgtgctgtgt	gagcgtgtgt	gagtctgtgt	gtgtagtgtg	tgtgtgaagt	atgtggtgtg	25920
tatgtgtgac	gtgagggtgtg	tgtggtgtgt	gagttgtgta	tgggtgtgtgc	atgagcatgt	25980
gtgtgggcat	gtgatgtgtg	tgtggtgtgt	aagcatgtgt	gagtgtgtat	gtttgagcat	26040
gtgtggtgtg	ttgtgatatg	tgtgtggtgt	gtgagcatgt	gtgtgtgatg	tgtctgtgtg	26100
tgggtgtgtg	gagcatgtgt	gttgtgtgtg	tgggtgcatgt	gtgtggcgtg	tgagcgtgtg	26160
tgtgcattgt	gtctgtgagc	atgtgtgagt	gtgtgtgtgt	tcagcatata	taaggcatgt	26220
aactgaacac	agcactttag	agggctctcc	tggagtcaga	gggggtgggt	aggaggagaa	26280
gggaggtggg	ctagtgtgct	gaagtatcta	ctccttgtca	tagtctgtga	caaccagac	26340
tagcccatga	gccaccctgt	tccctgcatt	tccaatgaga	cctcgggtgga	catgttccct	26400
gaggtgaggc	tgactgatgt	catttgacga	tcttgatgcc	aaatcctttt	atatcaaaaa	26460
caaccagaac	actctctttt	ctcttagtgc	tttcaccag	atgaccacat	ttcatcctcc	26520
cagccactct	gggccagggtg	gcactgctgg	tttgaaaggg	aggtctcccc	tggagtaact	26580
tccgtgggcg	gattcacacc	ctgccacag	tctgtccca	gtcagcccac	catggtggtc	26640

tccggttct	ccagaattcc	cgcttttcag	ctcatcccca	cattcccgga	gggactgaga	26700
gcgagcccc	agggccctgc	tctttggggg	ccgtctctac	accagagaa	gcagcaaggc	26760
attcctaggt	ttctctttca	gatgcagaac	ttcagtgttc	agagatgttc	ccactggtcc	26820
tgagagggct	cagttcagct	ttaatgactg	cgctgttgcg	tgtgctctgc	agagggcggg	26880
tggcccagcg	tggctgactg	cagttttcct	gacgtggagc	ccgagcctgc	cccgtgttt	26940
attaattaag	gatcactctg	cttgcagaac	cctgaactcc	ccagaactgt	gaggtgggag	27000
aaccccgaga	ggccacctgg	cccacttcc	cacctgtgc	ccaaaccccc	tctctgcctt	27060
cctgacagtc	acccaactc	ccagtgatcc	ccatcaacca	tctgacaagg	ggactgagag	27120
ggaagagaaa	ggaggggccc	aaagaggaag	gtaaaactgt	cgggaacagc	ccccaaatgt	27180
gtgacagcct	tcagtggagt	tgcccacttt	cccttttctc	ctccctgcag	gacctccctt	27240
ctccccagtc	ctccccaact	tctgaggtta	cattgagaaa	agtctgcaga	gaggtgccag	27300
catcacaagg	tgtaaggac	cacgagtttg	gcattttaac	agatgccaga	gccacttgag	27360
aatgtggta	actaagccca	gagaggtaca	gttaacctcc	ccagagtcac	acagcaggtt	27420
catggcaaag	ctggactagc	acaggtgtcc	ttcccctgca	gatccccttc	tgtgccccac	27480
atcacctccc	tccagtgtct	gggccacctg	gagatggggc	ctcagactca	cccggccaga	27540
ggtgccatct	catgggagag	gtctggccag	gaagcatcga	tatttgagat	ccaagaaat	27600
gaagacttgg	cctgtcagat	gacagacttc	ggtcatggga	acacgtgatc	tgttttacac	27660
atgctcccc	tcagcagcag	ctttccagaa	cattcccact	ttcttctgta	gtgagaagaa	27720
ctctttccct	gcagcctcct	gcccactcc	tccttcagtg	tctttgcttc	agtgtctttg	27780
ataaaccatt	ctgctttgca	gagtgcgagc	tctgccttgc	agggttcgca	tctgcctgtg	27840
ctgagtaacc	aacgctaagg	tcgagtggtc	ggtcacctct	cataagagct	agggttgtct	27900
catgctgatg	actaggactt	gccctcaagg	agaaaaataa	atcaaaaaca	aagcaaaaac	27960
agcaaacatg	catctcttaa	agaaggctct	gagtccaggt	aaatttcctt	ccactgaagc	28020
agccaggctg	aattcgaatt	atctttgccc	ctgcttaaaa	actaatgcaa	attttcctag	28080
agaatatcca	ctaattcctg	gagggggcat	gggcattcct	gatgcccctg	agaggaccat	28140
ttgctcttcc	ctcagtatgc	taaataacag	aagcgacatt	tgttgctgga	aagtatcagt	28200
gaagttaata	aggtttttct	tgcccagggt	gagggaacag	ttcccaatga	caaatgctgt	28260
atgggaaggg	gctgtagaac	tgccagcccc	tttggccat	ccgtaaagtg	aactctgtgg	28320
atcctggagg	attccagcgt	cttttttttt	ttttcttttt	ttttaagaca	gagccttgct	28380
gtcaccaggg	ctggagtgca	gtggcacgat	ctcagttcac	tgcaacctcc	gcctcccggg	28440
ttcaagcgat	tctcatgtct	cggcctcccc	agcagcaaga	ctacaggtgc	gcaccaccat	28500
gcccgactaa	tttttgtatt	attagtagag	acgggggttt	cactctgttg	gccaggctgg	28560

tctcaaactc	ctgacctcag	gtgatccacc	cgectcagcc	tccc aaagtg	ctgggattac	28620
aggcatgagc	caccatgccc	agccagcadc	tttcattttt	ctgtctgctt	tggccctttc	28680
ctctctcact	gtcttccttt	tccattttcca	aagtcagtc	atctcactat	tagcacaaaa	28740
actgctagag	cgcttgtcat	tggatcatctc	tccctgcacc	tggctggctct	gttcttggcc	28800
actgaagcgt	ttccccagc	tgttgcttta	atcattttat	tgttattatg	ccttacttaa	28860
gaaatggata	tgagatgcat	ttacctgtct	cttctcgcca	ctctgcagag	ccagtaagat	28920
gtggtgaaa	gggcccaggc	tttggaggag	ggctggctgg	ggttggatct	tggctgcccc	28980
ctactagctg	tgtgacctg	ggtaagtagc	tggacctctc	tgagcctggt	tcggaatcat	29040
agcacctctc	tttcagggct	gctgtaagga	atagcagtg	tgtgtataaa	gcagagcgca	29100
cagccagcaa	ctggccccta	gccacactgc	tgagcaccta	ctgtgataag	ctgccattgt	29160
ggtgtgtgaa	gcaaagggga	aacatgcctg	ctgtagtgag	cttctctgag	ggcaggttgt	29220
agaaccagag	gtgggttcca	aggttataaa	gggactctta	gtgtattagt	ctgttctcac	29280
attactataa	agacctacct	gagactggat	catttataaa	gaaaagaggt	ttaattggct	29340
cacattggct	gggtgcgggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cattttggga	ggccaaggcc	29400
ggcggatcac	ttgaggtcag	gaatttgaga	ccagcctggc	caacatggtg	aaaccctgtc	29460
tcttctaaaa	taaaatacaa	aaattagctg	gccatggtgg	tgtgcgcctg	gaatcccagc	29520
tactcaggag	gctgaggtgg	aagaattgct	tgagcccggg	agggtggaggt	tgcagtgagc	29580
caagatcgcc	ccactgcact	ctagcctggg	cagcagactg	agactctgtc	tcaataaaaa	29640
aaaaaaaaaa	gaaaagaaaa	agaattgcaa	gaaataaatt	attgtttatg	agctatatgg	29700
tctgtggtac	cttgttgtgg	gactgggagt	cttggcgtct	ccctgacct	gcctgttgct	29760
gcagcaccgc	tcagccctgc	ctgctcccta	cctgcctccc	ctcggcctct	cctgcctcca	29820
ccgggcccct	ggtgcctcct	ctagagacag	tcctcctggg	accgattgtg	ttctcactta	29880
cacgaggcat	ccaggactac	agataaccag	aggaaggggc	gccccccc	cctgcctccc	29940
tccttgcat	cctcacgctg	cagaggtcag	agcctcatcc	cagcccctta	cctgccccta	30000
ctctgtggag	aaccgtggtc	agttcgccag	gccggatcca	cgaacggcct	tgtggaagat	30060
ggtgagctca	caccagagc	tggctccgat	gacctgtct	cctttacatg	tttctacctt	30120
ccctcccta	ccttccccca	ctgctggg	cagagtgagg	gcagatgagg	tttaaagctc	30180
agaagggtt	aaacgggttg	gggcgagtg	gctcatgcct	gtaatccc	cactttggga	30240
ggccaaggca	gaggatcact	tgagcccagg	agttcgagac	caacctgagc	aacatagtga	30300
gaccgctct	ctacaaaaaa	taaaataaat	aaaattagct	ttgcagggtg	gcatgcacct	30360
gcagtcctg	ctactcagaa	ggctgaggtg	ggaggatcgc	ttgtgcccag	gagtttgagg	30420
ctgcagtgag	ctatgctggc	accacagcac	tccagcctga	gtaacagaat	gagatcctgt	30480

ctcaaaacaa	acaaacaaac	aaacaaaaga	aggcttaaag	ggggctccag	gtgggcttgg	30540
cagcaciaag	ctatgaagtt	ctatcttaga	cacaagttct	gttactgggc	ctttgcaggc	30600
tggcctgggt	acctggctgc	catagacagg	gaaccttcca	gatgagctgc	aggcgtggag	30660
cacaggagcc	agggtgctct	tcctgggctc	tgtccacagg	cagaacgtac	acagtctttg	30720
tacacgtccg	gcggtctctg	tgcctatfff	tgffffgtgt	tttctfffgt	ttggggggat	30780
ggatttggtt	ttcccgagc	cctctgtcct	cctgtcacct	ggctgggtgct	cggcaatggt	30840
gaccagctgc	ctggctggag	ttggcagtgg	ctaaggctgt	gacagctaac	atgttctctga	30900
gtcctctcat	ttcttcacca	taatgccctg	ttgagtttgc	agatactgtc	tctgtffffa	30960
tctcccgggg	aaactgaggc	tcagagtggc	taggccacct	tcccatggtc	cctcagctca	31020
tgagggccac	acagggcatt	gcggtggcct	tctcctcagc	cttgaccctc	cggccccagc	31080
attgctgcct	caaggggtct	cctctgctga	gccgtgcacc	ttctgcctgg	cagctccaac	31140
tctgtggctg	tgttcagtgg	ctcagcactg	ccccttgacc	ctccctggcc	ttctgcggat	31200
gccagactgg	agcactctga	caaggtctgg	ggtggttgta	tgggtcctgt	gacctctata	31260
cacctcccag	tgctgggaa	tcctgcagat	acaccctcct	tagccgtccc	taaccataga	31320
ggacatttct	gaggtccccg	agagagtggg	gcaccctgc	aggatccaac	tgctggggccc	31380
aggaaggata	gcagcagcat	gaggggttcc	attagccaca	aactcacggc	atggaacctt	31440
caccacctc	gcccctcatc	tgctgtttag	cacctggcac	gccgtgtata	cttactgatt	31500
attacatttt	aatggcaaat	tatagtggca	aacgtatgca	tctttgcaca	attgtttgtac	31560
agcatgatga	acaagtcatt	aatagtaaag	aataaatgtg	aaagtgagaa	aaatctgact	31620
gcaaagttt	ttactccttc	cttcctccc	cagactttta	aatgaaagtt	tagggataat	31680
cccttagttg	tcctgctagt	aggacttgca	attaaaagaa	ttgggccaag	aacacttcta	31740
cgcttctcct	tttaggtttg	ggtgtaaatt	cggggatatt	ctcactgatg	aaagcctggt	31800
gcagggcaga	ccgtgggaag	ctttcatttc	cggaatggac	catcaacatc	ccttgagaaa	31860
gaattctctt	ctccagacct	agacctggtg	tcctggcacc	cattgggcaa	gtgggtccta	31920
gaagacaaac	ctggtcagag	cctggaggct	gcttagcatt	ccccacgcac	attagcagct	31980
cggagagctc	aggaagccgc	agccccctcct	tgcttcacca	gcctggatca	ggacagcatc	32040
ccttgaaga	cacacagggc	ctggcctctg	attaccagc	ctggagggaa	agctcaatcg	32100
agcatcatgt	caccgggtgc	ccccatgcag	ggtggcactg	gtgagacccc	caagccaatg	32160
ataccacctc	acaggagtgc	aggcccattg	tggccagatc	atcttgactt	ttcaagataa	32220
atcagaaatc	gtatttccat	gagatatccc	tatttgcaag	tgatggtgac	taaattagaa	32280
gtttttgaat	attgtaacat	gttcgtaggc	tgffffgtct	gtttaaactc	tatctggagg	32340
aattcaagct	agacttcagg	aataacttct	tgaggcaagg	atffffgagac	cttagggaaa	32400

gaaggacgtc	ttgggggtat	tctgactggt	gtcctcctgg	aaggggaagaa	cagagaacta	32460
gaagactgcc	cttagcgaag	ttcaaagcac	ctaagcccgg	gaccctcagc	aagtgttctt	32520
gagtcacaga	ttctccctga	ggcgcctctt	tctggctcca	tagaatggct	gattctgtaa	32580
ctcggtgagt	ttgctttttt	tttttcctcc	atcaccaggg	ctggagtgca	gtgaagctgg	32640
agtgccgtgg	agcgatcact	gcaacctctg	tctcccaggt	tcaagcaatt	ctccttcctc	32700
agcctcccaa	gtagctggga	ttacaagcat	gcagcaccac	acctgggctaa	tttttgtggt	32760
tttaatagag	acggcccga	gtgctaggat	tacaggcatg	agccaccgcg	gccagccata	32820
actctgtgac	tcttgttaca	aaggccttat	atthttgctct	ttgaggggtgg	ttttggtttg	32880
atgcctgttg	gttgccatct	tttaactagg	gatgttttat	caaaatgccc	agccaaagtg	32940
tccaaacaaa	ttatacctta	aagtttgaaa	atgtctggca	cttctaattc	aatgcctggt	33000
gtgccaggca	ctgggctgct	gaggaactga	gtcccgtccc	tgcaggctag	ctagagaaca	33060
cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	gagtggctct	acaagtcagt	tttatattct	33120
acctatatgc	aataaaggta	ttattatggt	gaggtgcctt	gatataaaaa	tttttcttaa	33180
aggagaggat	gcctaaaaca	ggcattacct	gaaacctcct	ctctccagca	ttggttgtct	33240
tctgtcatga	ctcagggttt	tactgagaa	tgggatggaa	atgtggtcta	aagatagggc	33300
caatgttggg	actggatccc	ctctgggaag	tcagaccagg	ctagggcagg	tccttgaagc	33360
catcaggaaa	agcctctgga	gccagaaaca	aaacaaaaaa	aaaatggtgt	taactaaact	33420
cagtctcaaa	tctgaatag	gactcaagtc	aagcaaaata	attaaaggag	ttagcaaagg	33480
gcaagtcaga	gagaccgagc	aacaccaatg	tcttccggga	gccctgtggc	gagtgcacaga	33540
gcctggactc	tggagtagaa	ctcatcttgt	gtcttcttct	gccactcgtt	agctgggtga	33600
ccttgagcca	agccccttaa	cctcttggac	cctatgttct	tatctctaag	taggggctgg	33660
taatatcttc	ccctttgagg	aatgcctctt	aaggggtggt	gtgaagattc	ggtaagggtgg	33720
caggggtagg	actcctggcc	agaaacaggc	acataataaa	tgctaagtct	ctccttctct	33780
ccacctgctg	gatgctgtag	atactaagga	tttcgatgtg	aatgagacaa	aaccctgcc	33840
ttccaggagc	ctttgagaat	cagagaacta	gaccatttc	cagaacaagg	ggatgcaggg	33900
tctggataaa	gttttgggga	tcaatagagc	agagggctcc	cagaggatcc	catagggttg	33960
actcctaact	caagggcatg	agacaacccc	caggaagggc	accctggaag	gggtccggct	34020
gtccctgatt	tacttgtggg	cactggggga	atgcccggag	ccatccagcc	ctcagggctc	34080
tgtgtgattc	tgggttctct	ccataaaaga	taatcagatt	ctttcacggt	aatgtctttc	34140
tccacctcat	tgcacatcat	gcagctattc	attgactcag	caagtatcag	ctttgcatgc	34200
gaccttggcc	taccactttt	agcttttagt	aatagctccc	ttcttgaata	atacaaccag	34260
tggggaaaca	gaacctaaact	cttacctctg	ggaggcttat	ttgctttgag	aacatatgtc	34320

ctgcagtttt	gttcatatgg	cagtgaagtt	tcgtgcacac	actctagagc	caggcagcct	34380
gggttcaaag	cgcagctctg	ccaggtccta	actgcatgaa	tttgggcaag	tcgctcaacc	34440
tctccatgcc	tgagtttctt	catctgtaag	attggagcaa	tggtaatacc	tgcttttttag	34500
ggttgagaag	agaattaaat	gaattaagat	gggtaaagtg	cttagagtgg	agctttgcaa	34560
gtagtaagtg	ctatgtaagt	gttcgattta	aaatgaaaga	cccttaaata	cattctttgt	34620
tcatttcaca	agcccttcat	ttcacaacct	tacatttcac	aaccaagctc	tgtctcccct	34680
ggaatccagc	cataactctg	ctcacaagtg	tgagacaggg	cccagcagag	ctgcacgaag	34740
aggagagaag	gcagcccccc	agactcccaa	ccccctgtcc	aagatggcaa	aaccagaaca	34800
cagcctctgt	accaccccag	caggtattca	gaatctgcaa	tctccaaagc	ccacttcaat	34860
tgtaaatgta	gagccacgtg	cgctttaagt	cacctgtcac	tctggaggct	cttttgtctca	34920
gttcctcacc	attagcaggg	atgacagggg	gtgcaggagt	gcggtcgact	cccagatatt	34980
ggagagcgct	gggctagctg	cccattctcc	cggcctccac	tcctctttgc	tgtccagcca	35040
tcacttgctc	tttgaaggca	aacaaaacag	aaaacagtgc	caaaagtatg	ggaagaaagc	35100
cagcttctcc	cctgggggtgc	ctgtgatgcc	atgcccaccc	tccctgacca	cgcagcccct	35160
gtggaccctc	agggccccaa	gccccattt	ccatcacatg	cgtacacca	tgtgtgtcca	35220
tagccgcca	tctcagtcaa	taaggctgct	cctgcccact	tggaatagtg	gtgacaacca	35280
ggagtggctt	atgggaacta	tcccaatggc	ctgacagcat	gtccgctgca	aaccgctgag	35340
gtaggacact	gcctcatgt	ctagctgatc	agcaagaggg	gcagttgctt	tcttaggtaa	35400
cattgctgct	gtgtcctggc	cattgctggg	gggtggcact	taatctacac	cagatTTTTc	35460
cctcctgtat	cttccaagct	gcttggatct	tggtgctgaa	ttaggttggg	ctttgtcttg	35520
tggggaaggg	aggactatag	accctcaacg	taagcaatgg	tcagactatt	ctaagaaaac	35580
tcgccgaatt	aaagcatgag	gtaaatttag	ttctgacttc	tgtccacccc	actgccactg	35640
tccccTTTTa	tcccatgatc	ccttgctttt	cttttctctc	tctctcccta	tctcttTgtg	35700
ttgacgcatg	ataggaattc	agaaatatat	gtttgtggat	ttgtttattc	acgtagcaaa	35760
ccatttcttg	agtgccctacc	atgggccagg	tagaatgggc	ggccccgggc	tgcagtgggt	35820
tcttcagccc	ctctccaggg	tttacctgt	gcaagacggg	ttgtgatggg	tcctcccatac	35880
gaggaccaca	ctcttctttc	tctgtgcccc	ttggtctctca	gtctctgacc	ccacttcaaa	35940
ggcagcattc	actcagggaa	gctcccatac	aatgctagtc	agagtaaaag	tttggacaaa	36000
ttgccaggaa	gcagcttgtc	agtatgcata	aacagccttt	aaaatattac	tactctttga	36060
cccagaattt	cacttctagg	aatctgtcct	aaggaagtag	tcacatgcaa	aagatttatg	36120
taccaagatg	ttcatcaaag	tgttgtttta	taacaggaag	tctcagaagc	tggataaata	36180
tccaacctct	ggaaatgggt	agatagaata	gtatgtagcc	attagaaaat	tatgtctatg	36240

gggtttaaaa	tgtcatggga	aaacacttct	gacataaaaag	agcatgagaa	ctgtatatatt	36300
agcataatct	taactatggt	ttagaatgca	caggaaaaaa	atgtacaaac	atattcatag	36360
tgatgtctct	ggtggtagga	ttatgatcag	taagtacttc	tgtctcttca	tattttcctg	36420
tatttgataa	tacatgcata	tgttgTTTTT	aaaataagaa	aaattttaag	tttaaaattg	36480
gagctgaaaa	gtgttttttag	gtcaggcgag	gtggctcaca	cctgtaatag	caccactttg	36540
ggaggctgag	gcagtcagat	cacttgagcc	caggagttcg	agaccagcct	ggccaacatg	36600
gtgaaacccc	atctctacta	aaaataaaaa	aattagccat	gtgtggtggc	acacatctgt	36660
aatcccagct	acttgggagg	ctgaggcatg	agaattgctt	gaaccagga	ggtggagggt	36720
gcagtgagcc	aagatcgtgc	cactgcactc	tagtctgggc	aacagagtaa	gactctatgt	36780
caaagaaaa	aaaaaagaa	aagcTTTTT	aaacagtagc	agacataact	atataatcct	36840
tactaagctg	tcggTcaaat	TTTTatttat	atatttattt	tattcattta	ttatttttag	36900
acagggctc	actctgttgc	ccaggctgga	gtacagtggc	gtgatcatgg	ctctcttcaa	36960
acttgacctc	ccgggctcaa	gtgatcctcc	catcttagcc	tcccaagtag	atgggaccac	37020
aggtgcatac	caccacacct	ggctaatttt	TTTTattttt	tatttttaga	gatgggtgtt	37080
actatgttgc	ccaggctagt	ctcaaactcc	tgggctcaag	ctatcctccc	acctcggcct	37140
cccgaagtgc	tggggttacc	agcatgagcc	actgtaccca	gccctcaaat	TTTTaaaaat	37200
ctataagaga	cattattgga	caattagaga	aattcacata	tggacttata	atagtatcag	37260
agtgtgtggt	gtgatggttc	tggagggaa	ggactTTTTc	tttgagaca	ggctTTTTcta	37320
tgccccacct	tttatcttgc	taacttatca	tcatccaggt	tccagcagaa	acattacttc	37380
cccaggaaaa	tttcttaagg	gtgcagtatc	atgatgtctg	cagcaaattc	tcaaatagct	37440
caggaaaaaa	gtacgtgtgt	ggtatgagtg	tgtgtatgta	tgtgtgtata	tatatacaca	37500
tatatacaca	tatatataca	tatatgtgta	tatatataca	tatatgtgta	tatatataca	37560
cacacataca	catatatata	cacacacaca	tacatacatg	tatttttata	taattatata	37620
tgcaagagag	gcaaatgttg	ccaagttaa	gattggtgag	tctaggtgaa	gggaatatgg	37680
tatttattgt	attatttgtg	caacttttct	taagtttgaa	aattttcaaa	acaaaaaatt	37740
ggaggaagaa	ggcatgccag	tctaccccaa	gccctccatt	ggaatgctga	aaatctaaac	37800
aatgtgattt	ggcaatttca	tttcttttct	gttgtgggcc	agtagtcctt	agatgttggg	37860
gaagggggta	gtcgtgagg	tgtggttgac	ttaggatgga	agaagcagaa	gtcaagactc	37920
ccagggctca	agtggtttgc	tctgctgacc	caagtgtggg	aggcccagag	tcagcgtttc	37980
aggtgtgcta	attcagcatg	gttctattca	cggccaaagt	ccaccctggg	cacctctctg	38040
gcagcaatct	tgggtgactc	tactaaggcc	aggcctccat	gaccctatgt	ctggatccca	38100
tatctccacc	tctcccactg	tctcaggaac	ggtgcttagc	TTTTtctttt	ccctctcctg	38160

tcttctttgc	cagcatgtag	aaagtttaaa	taattcccct	ctttacaaca	aaacaaaaca	38220
tacccccttc	agtcaaccac	cctagctctc	ttctcctttt	cccagccaga	tttttttaaa	38280
agcatcctag	gccaggcgcg	gtgactcacg	cctgtaattc	cagcactttg	ggaggccaag	38340
gtgggtggat	cacaaggta	ggagatcgag	accatcctgg	ctaacatggt	gaaaccccat	38400
ctctactaaa	aatacaaaaa	agtagccggg	agtgggtggca	ggtgcctgta	gtcccagcta	38460
ctcggggaggc	tgaggcagga	gaatggcggtg	aacctggtag	gctggaggttg	cagtgcagccg	38520
agatggcgcc	actgcactcc	agcctgggtg	acagagtgag	actccgtctc	aggaaaaaaa	38580
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaagc	atcctcagca	ctttggcaac	tccatctcct	cccaacatgt	38640
ccctgttact	ggaatccagc	caggactcag	ccccgatctt	tctactctaa	ccagttgtct	38700
cagttaacaa	ggacaggttt	atgctgcagt	gacaaacaag	atcccaaatt	cttgtggctt	38760
cacacatctg	gcaccacctc	atcttccagc	cttaggagtc	atcttttagt	tccttgaaaa	38820
ctctttacag	ttttctggtg	gggccttgtc	atatactatt	cccctggaat	gttctttcct	38880
atcccctccc	tttcaccttg	ctaacttggtg	cccaccttc	aggctctcagc	agaaacatca	38940
cttccttggg	gaagttttct	ccaacacca	cactacacag	gtgtcccatc	tacactccta	39000
tgactttgtg	gtacttgtct	cacttcattt	tccactgctt	tccccacaag	gcacctgcac	39060
aagggaagg	accgtaccac	tgtacctatg	tcactcattg	ctgtgggtcac	ctgcactctg	39120
gctgcctacc	ttaactacac	attagaatca	cctgaggagc	ttttaagcc	acaatgcaag	39180
actccaccct	aggccaattg	gatccaaatc	cctggggtag	ggccagacat	cagtggagtt	39240
atatatacat	atatatattt	tgtttgtttg	tttgtttggt	ttttgagaca	gagttttgct	39300
ctgtcaccca	ggctggagtg	cagtggcgcg	atcttggctc	actgcaagct	ccgcctctcg	39360
ggttcacacc	attctcctgc	ctcagcctcc	tgagtggctg	gaactacaag	tgctcgccac	39420
cacgcccagc	taattttttt	gtgttttttag	tagagatggg	gtttcacctg	gttagccagg	39480
atggtctcga	tctcctgacc	tcatgatctg	cctgcctcat	cagcctccca	gagtgcctggg	39540
attacaggca	tgagccactg	cacccggcca	tcagtggata	tatttttaaa	gcactgcaga	39600
gaattctggt	gcatcagctt	gagaaccact	gatctgcctt	gtgcttcaca	tttaaaactt	39660
ttttttaatg	aataaataaa	ccccaaaaaa	ttaatctccc	taagcctccc	tagaagatag	39720
gatggtaagg	atattttcct	aggtaaaaaat	atgttaattt	catatttcat	gaaatttcat	39780
gtttcatttc	aatcaagctc	tgtcatacac	cttacetggg	gcaagcccag	tgctggggca	39840
gggtgtaatt	atactatta	cacaggcaag	gaaaagtcac	attaggtgat	ggagcacaaa	39900
taggcagtta	atggtttcag	ggctagttag	gatatgtttg	tctttcaatt	gcaagtaata	39960
gaagcccaa	gaaattgggt	atztatataa	tataattgat	tggttcccaa	atgtgaaaaa	40020
ttcaggaata	gaccagctt	aggtagctt	ggatccagtc	actcaaaca	tgctcacaag	40080

aacccttga	caggaatgta	tcctgtgttg	actctacttt	gctctgagta	gtctttcccc	40140
aggtgatgat	aaaaatggtc	atcatcgcca	ggcttgtgtc	ctgtttagta	ggaatataca	40200
agaagagctc	agtaaagct	ggccccacca	ctaagcaaaa	acaaaacttt	tgttgttggt	40260
attgttgttt	taaataacag	cttagacctt	tcttctttcc	ttgttattct	ctttcatctg	40320
taatccagtt	ttctacttct	gaagtataga	atgttctgat	gattttattct	tcattacca	40380
caacttgcac	atgtttattt	aaaaatgcca	ggattgcctg	gccgttgtgt	gctgttaacc	40440
tttgtttgct	gtagtggtat	ccctgaagtt	caggctccca	ggggagcaga	taatgggtat	40500
ccagttcctg	caatatccac	cctctggcaa	gccaaagtcc	ttcctgggta	aggttttgcc	40560
tacctgcatt	cctaggaag	tttctgggcc	tgaccaccaa	gccagctctg	agaaggggtg	40620
cataagcccc	accatgcttt	ggctctgtcc	ctatagaata	ttttatgttg	ttactgaaaa	40680
ctaaaggaag	atgggtgctg	tggctcatgc	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccaaga	40740
cagattgatc	actcgatgcc	aggagttaa	gaccagcctg	gccaacatgg	tgaaaccttg	40800
tctctacaaa	aacaaaacaa	aacaaaaatt	agccgggtat	ggtggcatgc	acctgtggta	40860
ccagctactc	aagaggctga	ggcacaagaa	tctcttgaac	ctgggaggta	gaggttgcag	40920
tgagccgaga	tcgactact	gcattccagc	ctgggtgaca	gagcaagatt	ctgtctccaa	40980
aaaaaaaaaa	aaaaagaaaa	ggaaagctaa	aggagagaga	ctaaaatgat	atcaggttcc	41040
tggagaacaa	acagacatga	ttttgcttca	tggcaggaca	gccggaagaa	gtgggattat	41100
atcctcacat	tacaaataag	aaaactgaga	ctcagaatgg	ttaagtcact	tgtcccaggc	41160
cacacagcca	gtaaattaca	gaaacagaat	ttgaacccaa	atcttccagc	tccaaagctt	41220
gtgttctttt	cactacctcc	tgcttaattt	tttaatttct	aagattagac	ccttcatcta	41280
tccatgacac	ctgcctgtca	tcccctgaaa	aaaggatgaac	gccgttcaga	aatttttcta	41340
gcctgagctc	actcccagtt	cacttatttt	tgctttgtca	tggctgcccc	gtccccactt	41400
gtagaccagg	aataggtcat	ggctgcgggg	actacacgct	gtcgctgctg	caagggccgg	41460
cctctgtttc	cggggctgag	tgggggccag	acctgccagg	agcaccatct	tctgtgggtc	41520
ctgcctggat	gtcacatccc	ggcccccaaga	agtcactgca	aaccttcgta	ttattgagct	41580
tcacatccta	gaatttgctg	tcactgtggc	tgctgcatga	agttgtcctg	agagaaacgg	41640
gcattgtcat	taacagggaa	attgatggtc	tgggggaaaa	gtcatcctca	ttctcttgca	41700
gatctatggg	tgattgagac	tggctgatgt	tgaaggggtt	tctcagccat	cgtgtgccat	41760
gttatggaac	agtgggtgag	ccagccattt	gacaccagc	gctgaccttt	gtttaacaac	41820
ctcacctata	tatgacaaaa	tgattgtcag	aaataatcgt	gtaatgaaat	gactgtaata	41880
atggccagaa	aagaaacgca	gatagtaaaa	tgtttctctt	gttgaactct	gtacatataa	41940
ttgcaccagg	atTTTTTTca	aataaaaagt	aaatattata	ctacaaaaaa	gggaaaaagc	42000

acaagcattt attaaatagc tttctatata tttctgagtt ttgatccttt gattgcagac 42060
tgatgtaata ttttatgtaa atcattgctt ggttactaag tgaactttaa gaaaagtgag 42120
acgtctgcag aagttgccca taatttagca gctactgtat tgtaccattg atgtacggct 42180
ttatTTTTctt gattaattat ttaaacaata taattcacia ttttaaaata ataaatttcc 42240
acttaaaatg gtattttaaC tcagcaaaat atatcatcta tgagtaaaat ttgtatttac 42300
caagcaaaaa tattacagtt tgtggttcac atgctgtctc actgttttaa attttaaata 42360
caaaaactcc aagtaggctg ggtgtgggtg ctcacacctg taatcccagt actttgggag 42420
gctgaggcag gcatatcgct tgagttcagg agttcaagat ttgcctgggc aacatagtga 42480
gatcctgtct ctactgaaaa caattagctg ggtgtgggtg cacatgcctg cgggccagc 42540
tactcaggag gctgagatag gaggatcact tgaacctggt gggacagagg ttgcagtgag 42600
gcaagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagatt gagacctgt ctcaaaaaaa 42660
gaaaaaaaa aaagaaacac aaaaactcca ggtggtcgca cagaatgaca ggactgaagt 42720
aacttagctc caatttctgt cttcataatc actgtcctac cattgtctgt gcttagaatc 42780
tacttgctta atgcaggaac atgtgttctc acagagatgg aaaatgcaaa tggcgccaga 42840
agcaagctgg aaattctgaa ccattaagaa tttactctct gccaggcacg gtggctcacg 42900
cctgtaatcc caggactttg ggaggctgag gcaggcagat catctgaggt caggagtcca 42960
agaccagcct ggccaacatg gtgaaacttc atctctacia aaatacaaaa attagccagg 43020
catgatgggtg ggtgcctgta atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 43080
cacctgagag gtggagggtg cagtgagccg agatctatct gcaccattgc acttcagcct 43140
gggagacaga gtaagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaac ttactctcaa 43200
aataaatagc tgtggctgac tccacatatg gtagggccaa ctgtataact agaagttctc 43260
caaataactt ctgtggagaa aaaaaagttt attaaaggtt aactttttta aagtgctaac 43320
tagaacctta ctaacactga gatcgcacca attgtttata acttagacag ggccgggtgc 43380
agtggctcat gcctataatc ccaacacttt gggaggccga ggcagggtgga tcacttgatg 43440
tcaggagttc gagaccagcc taaccaacat gatgaaacct catctctact aaaaatacaa 43500
aaattagcca ggcacggtgg tacacgcctg taatcccagc tactggggag ggtgaggcag 43560
gagaatctct tgaaccaggt aggcggagat tgcagtgggc caagatcgca ccattgcaact 43620
ctagccccag caacaagagt gaaactctgt ttcaaacia caaacaaaa aaaaaacctc 43680
ttggaccagg aaaatatttt ttaagggagg agtattttat cactggcatt gtttaggatt 43740
gcaggcacat gatgctaata aaaagcagac taactattag ttggttttat tactgttttt 43800
gaactctctc tctccctttt tttttttttt gagacagagt ctctctctct gtcaccaggt 43860
ctggaatgca gtgactgcag tctcagctca ctacatcctc tgctctctca gttcaagtga 43920

ttctcgtgcc	tcagcctccc	gagtagctgg	gattacaggg	caccacacca	ggctaagttt	43980
ttgtatTTTT	agtagaggca	gggtttcacc	atgttgccca	ggctgggtctc	aaactcctgg	44040
cctcaagcga	tctgcccatac	ttgacctccc	aaagtgttgg	gattacaggc	gtgagccacc	44100
gtgcctagcc	ctgtttttga	actctctaga	gacagtccag	ccccttatta	cttgtcctga	44160
ggcagctgct	cccttcacct	ggccccccgc	attgtgttcc	ggacccttgt	cctgggtggtg	44220
ctaaagaata	tctctgtcga	tcctttgggg	actggggaaa	ctgaggccca	gtgccacgcg	44280
atgccatttg	ttcaggaag	attaggtcat	ctgctaggtc	cccagtcact	tgaccttctt	44340
cccagacagg	aagaagctgc	tctgggtctc	tcagtgtctc	acgtgtcttt	gcacattgaa	44400
atgttttctg	atTTTTTTTT	TTTTTTTTTT	gctgttacat	ttacttttaa	aaaataacaa	44460
gcaataaaat	gttacatttg	agaaggttga	aatgagaatt	gatttgagtt	aaattctagc	44520
agatTTTTct	tagaagaatg	atatcatcat	ctccagctac	ctgcaattga	tctactctga	44580
attaagaaag	agacttccat	ttgttgttta	tattttgcac	tcttgatgtg	tttctttaaa	44640
ttatggcat	gggccagggtg	taggagctca	cacctgtaat	cccagcacct	tgggactctg	44700
aggagggagg	atcactggag	gccaggagtt	caagacctcg	tctgtacagt	aaatTTTaaa	44760
aattagccag	gcatggtagc	attcacctgt	agtcttagct	acttgggagg	ctgagatggg	44820
aggattgctt	gagccagaac	tttgaggcta	cagtgagtta	ttttcacgcc	actgccctct	44880
agcctggctg	acagagcaag	acctgcctca	aaaaaataag	taaaaaataa	attaaatttc	44940
aatcattagc	agtcattagg	atatttaaat	acagtatggt	gaatcaaagt	tacgcatgtg	45000
tgtatTTTTT	tttccagaga	gttgttttatc	atgtgggttt	taatttaact	ttaaaaaaat	45060
gttggtgga	cagttgccca	aatggtatca	tcagccattt	ggttgagaac	gtatgtcctg	45120
cgggctcctc	tgtcactgga	gttttgctag	ctgacagcca	ctggctagtt	agagactgca	45180
gtcagcacag	atgcaggcgt	ggacttgcgc	acgtaacct	gtcaatgcaa	agccatcact	45240
tcttaaaaaat	tctgaacctt	gctgtctgag	atgggtggtgc	agcggataga	actctgctct	45300
aagaggcagt	agctaattcc	atgtcttctt	tgcccttgac	tagctgagtg	actttgcaca	45360
tggggcttgc	ctctctgttg	ccttgtctgc	aaagtggaat	catcttttcc	ttgctagaca	45420
gaagggtgac	cctggaccta	tggccttttt	gagtttcccc	cccgttctt	agaaggacct	45480
ctgatcctac	tgagtTTaat	accacgggt	taataattgg	gaaaagcaaa	ggaagcgctt	45540
ctgttttaggt	aattatatgc	atgtTTTTgt	ctttttctgg	ctggaaagat	atccaagcca	45600
ctgggaaggt	ccgtggctac	ccagggtagc	cctctctggg	gagggctgct	atatccaaga	45660
gccctcatg	agaatttgaa	aatcgacct	ggtagggcct	gctgactttt	gacagctaat	45720
ggtgtgctga	gaattgtccc	tccaaagatg	cctttccatt	ccctcgggag	agtctgggca	45780
gccctactg	ggggctggga	tgctggctct	tcctcagcc	tccaccccaa	ctgctctctt	45840

ccctcctccc ctccccagcc ccctaatttc tctcacaagg ctttgttctg cagcaacctt 45900
tcctaattgca gtctctggcct cttcgcagct tcattacata accttccgtg gactcctggt 45960
ccaaggatca ccccagaaag ccagtcagag gtaggcacgc agctgggggtc catttactta 46020
ccttccccac cccctcggaa ctcagaggtg gtgcaggaat ttggactcca agaattaaca 46080
gctccaccac catcaccaga gccaaaactc aggatgcatg tgcttcatct gctgcttatt 46140
tccagctgag agccagtggt gccatggttc cttagggagc cgggtcccctg atgccggctc 46200
ctggcccaaa atctctctga tccgggctct tccagaatgt cttgtctcca ccatcgcctt 46260
tgaccaatgg tgtccctttg cctggtaatg tcccctttgc ctgatgatgg ccctgtcact 46320
cctctcttta gcacagagga ggctgtttca tcccttcaag cctgccctcc cttcaagtct 46380
tagctcaagt tcaccttctc cgcagagcct tctccaatct tcttgactac gtctcctctc 46440
agctccagca acctctgtct ctggcactga ttccttactt agctaagaga atcacagaca 46500
cttggggctc aggacaatct gctttctctc ttcttaccca tggccttgga ctgtgtgtac 46560
ctctttgtct ccaactccaa acccaacccc cagagggcag agagcatggt gtctgtccct 46620
ttgctcagca tgaagccatg cgtgtggtag atcggcagag ttccataact tgtgttgacc 46680
gaggggtcac tttgctctga aattaccct gtgtccttca gtatttgac agatagcttc 46740
ctggccagac cgaatatatc caagggcatg gccacctct gctcctgttt ccaggtcctt 46800
ggtgggggtt agttcatgcc ttcctcataa tctgcccact ggctgggtcc tcaaggctct 46860
cccaactgct cagccagagt tgagaaaatg ggtcgtctca tctgtttgt gtcgttctct 46920
ccttctggc ccaactctct gccacaggt atccaggggc tgctgttagc attagaggac 46980
atacatgcac atgcgtgggc atgggacact cacgtagcct ccaagcacag catcaataat 47040
gcattctgtg ctttatagca tggaaagctg ctctaaactt tattacacag tggacatgtc 47100
tgaagcagct cccaaatcca cccctgagtg tgttggaatt ggcaagccta tcaactggga 47160
gtctagtttt tttgttcgtt aataatagat gcttctgtg gcccagctt ggcaattttg 47220
atntaaagt atcttaactg aagagactaa tggacgggtc tgaatttgtg ccttttaagc 47280
acaaagtatt gctcttaatt aactggattc tatcctttga gcaggcagag gccttcccc 47340
aagggcgtca ttaacgatcc acatctggac atcttccaaa gccttcttct gtttcaggcc 47400
aaccgcaggt gtgttctga acaccagga ggctatgaga gccacatatg cctcccaaat 47460
acacacagtg tgcattgcca gggacataga gcagtgtgca aagtccatt ccatctctct 47520
ccactggga gaggatggct cttctgtctg attcatggct caaagtggta aaggagctcc 47580
cactccccg tcccagcct actcagagtc tgcaaatatg tatgcatat gagagctcgt 47640
cagttagctg tcttctgtg ggcgcacatt tgaggagtct gactcccctc cagcacaggc 47700
caatgtgcac tgctctccta tctttgtacc cccactgttg cactgtgcag aggttgagc 47760

catagaagta	ccagagctgt	gaaaggagag	gccccctctc	acctctgccc	tggctctccat	47820
ccccactttc	tctaggaagc	tagtaggtgc	tgacagggga	gagaagggag	gggaggggtc	47880
cagaaacagt	ggctcatgcc	tgcaatccta	gcactttggg	aggctgagggc	aggaggatca	47940
tttgaggta	ggagtttgag	accagcctgg	gcaatgtagc	aagaccctat	ctctacaaaa	48000
agaaaaaatg	taattagctg	ggtgtggtgg	tgggcacctg	tagtcctagc	tacttggggag	48060
gatgaggtgg	gaggattgct	tgagcccaag	agtttgaggt	tacagtaagc	tgtgattgca	48120
ccactgcact	ccagcctggg	caacagagct	gagaccctat	ctcaaaaaaa	gaaaaaaaaa	48180
aagaaaggag	agagagagaa	agaaaagaaa	agaaaaaaaa	aaaagaaggg	aagggaaagc	48240
ccagaagagt	gtggggagag	gaggcggccg	tcattctggg	gccctcagtg	tgcacaaacca	48300
gataacacat	gctctgtggg	cttttgtacc	atthtgcctg	agcataaaga	aaggaaggct	48360
gccctaaat	agaaagcact	ctggaggcaa	acaaatctga	ctccaatcct	ggccctgcca	48420
ctttcccagc	tgaggactta	gacaagcacc	ctagcctctt	ggacattctc	agagccatct	48480
gctgcaagtg	ggtgctgcca	taccacactt	actgggcagg	cttggggggac	caaggggtggt	48540
aatggctca	gtctttcatg	atgcccacac	acagcaggtg	cgccatccag	gtccatttct	48600
ttcttctctt	tcccccaaat	caagttgtca	ttaaagtact	agtccacatt	aatgaaatca	48660
actgtattaa	ttttctatth	gctgctataa	taaactcatca	gaaatthtagt	ggcttaaacc	48720
aacacaaatg	tattacctta	cagttctgga	ggccagaagc	cctccatagg	tgctactggg	48780
ctgaaatcaa	ggttttggca	aggttgccgt	cctttctgga	gggtccaggg	gagaatccat	48840
tttcttctct	tttccagctt	ctaaaggtht	catgcattcc	ttggctcatg	atcttctata	48900
gctatagtca	gaaaaattht	ccatcaatca	tcttcaaagc	cagcaatggc	aggatgagtc	48960
ctcacatcac	cttgctctga	caccagttct	ctgcctccct	cttccacatg	tcaggaccct	49020
catgattact	ttgggctcac	tctgataatc	tgggatgatc	tctctattht	agagtcagct	49080
gactgggaac	cttaattcca	tctacaacct	caattctctt	ttgccatgta	cagtgcacata	49140
ttcacaggth	ctggggatta	ggacgagcct	gtctctgaaa	ggctacttht	catgaaaatt	49200
cattthttta	attaagatth	ttthttctct	ttgagacaag	gtctcactct	atggthtcagg	49260
ctggagtgca	gtggtatgat	cacagctcac	tgacgcctcg	acgtctctgg	gctcaggtga	49320
tcctcccacc	tcagcttccc	tagtagctgg	aactacaggg	gtgagcccc	atgcccagct	49380
aattthttth	ttthttthtt	tttgagacag	agtctcactc	agtcacccag	gctgggtgtgc	49440
agtgggtgca	tctcagctca	cagcaacctc	cgctctctgg	gttcaagtga	ttcttgtgcc	49500
tcagcctccc	aaggagctgg	gactacaggt	gtgcaccacc	acgcccgact	aattthttgta	49560
ttthtagtaa	agatggggth	tcacatgth	ggccaggtct	gtctcaaact	cctgatctca	49620
agtgatccac	caacctcagc	ctctcaaagt	gctgggatta	caggtgtaag	ccaacatgcc	49680

cgccccagc	taatnttttaa	atattnttttt	tgtagagatg	gggnttttacc	atntttgtcta	49740
ggctgggtctt	gaactcctgg	gctcaagcaa	acctcccacc	ttgggtctccc	aaagtgtctgg	49800
gattacagca	tgagccactg	cactcggcct	taagagaaga	tttaataatt	aatacttttac	49860
aacaagatct	ggaagagggtg	ggatgagtaa	ctaaatgagg	atacaagtaa	cccgggtcat	49920
atnttgcta	acccttggtc	acattgaa	tgatatactta	tcagatntttc	ctaatcagct	49980
cctnttagcag	cagtgttgca	gcatcttata	tcattnttgg	ttnttggnttt	ttgcctagca	50040
catgcctgta	aatcactgga	ttgagggtgt	tagatgntttg	ttgtcctnttg	gatgctntctt	50100
ataaatccat	atntcatggc	tccttgga	gtgctatgca	aatgataagc	tgcaaggatg	50160
gaaaggaaat	tgcaagtgtc	ctgaattgta	aatgggctnt	tacgaggagg	tttctaatta	50220
ctcgtctntt	ctcttgaact	gaggagttga	agtgtagggtg	gcagatccat	aacagataat	50280
catgtgtgtg	atgtgacttc	agcctgagcg	tcgaggacca	agtcacagag	caggaacagc	50340
cactctccag	tgtccttggg	gctacgtctg	aggagaacct	gggatttcat	atatgacctg	50400
cactggctgg	ggggtctct	tgacgtaacg	tgttcctct	gagcatgtta	cagattctga	50460
cattcttatg	ttccttctgt	ggagagacat	gtacttagtg	acctaactca	ctnttagcata	50520
ttnttgctca	tcgnttgtgt	agcttaaagg	aatcagataa	ttacccctc	cccactactt	50580
tcggaagcac	aaatgcaatg	ccctagaatt	gtactgggga	ctcaaaaaga	aaagagagta	50640
gtaaaatcta	ttaaagggga	caaagacagc	ctatatacta	caagctntct	atntttatgg	50700
cagagaatgc	cattntctaa	gtaaacagag	aactgcattt	gacctgcaat	atcaaatgca	50760
tggatntgat	gctnttgaaa	gcaactgntt	tctgcgntaa	tctgggtgtc	ttccgtgaaa	50820
tgtcctcctg	cctnttgctt	aaacactagc	tttgtctaca	gccattccat	cctgaacctg	50880
cccaatcttg	tctgaatcct	ggnttcacca	ctgacaagct	gtgtgtcctt	gggcaagtta	50940
cttcacctgt	ctgtgcttca	gagtcctcat	ctgtgagttg	gggaatctgg	acagaatcta	51000
ccccataggg	cgtagtgagg	atgtgnttga	ttatcccaag	tggctacaca	gagtaagcac	51060
tcaaatgatg	tcatacgttg	catgattgct	gttaccagag	cctagagntt	atntctgatac	51120
tcgagtctgt	ggcccatcca	gccaggtaa	ggaatagttg	gaggagnttg	gcatgntcag	51180
cttgaagagg	agacgacagg	ggatatggga	tagnttgaatc	tgtgaagggc	cccctgggat	51240
gaagaactgg	catgntctgt	gtggctccag	ggcactgagc	aggacctt	tgccaaagtc	51300
tcagggacac	agnttctagc	tatagacaga	aaaatnttct	gtcactcaga	ggatgaaaat	51360
agaatgagcc	ccnttaagag	gtaatgagct	ccctgtcatt	ggaaggattc	cagaagagct	51420
aggtaaccac	nttaggtgct	atcaaggggc	ttnttctntt	aaagtcctnt	ccaaaagctt	51480
ctgagattgc	ataaacaata	ggaagccatc	ttgggtgctnt	aacacaaact	ctccccagtg	51540
atgagggntg	agccaaagcc	agattggcaa	gcagagagga	gactntgtgta	caaggagntc	51600

ctcgagtcaa	ttgctttttc	cttgttctag	ccagccagag	ggctcctggt	ggaaaacagg	51660
agaccggaga	ggctgaggcc	tgaccaaacc	agcttctgca	ggccagctgg	gagggcacia	51720
ctcctaccta	cgggaaaact	gaagggcatc	tctattttta	gattagcaaa	agaaaataaa	51780
tttaagtttg	agtctccttt	gcaactttta	aaagacatct	ttattgagat	gatcattcac	51840
attctataaa	attccccac	tttgagttac	aattcagtg	ttttagctt	ccttgatgat	51900
tttgatggtc	ttttcttaag	gctcttggaa	gaccagaag	cctctcagac	acaggtgggt	51960
gtggagggcg	tagcacagag	gcagacttct	catttctctg	gtctcccctt	taatgactct	52020
cagagacccc	tccttcccc	tgcccctggc	ttctaccca	ggggtgtaga	gttttgccat	52080
ttccaagca	gaacttcatt	tcctcttctg	tgtctacact	ctttgtgctt	ctttcttgc	52140
agctttttct	cctttgccc	cccttcttc	cttcttccc	tcctcctc	cttccctct	52200
tcctctttc	cctccttccc	cccttccacc	cttccccct	tcctccttc	cctccttct	52260
tccttccctc	cttcttctct	tccttctgc	cttcttctct	tcctgccttc	cttcttctct	52320
gccttcttc	cttcttctct	tccttcttc	cttcttctct	ggtatgtgac	taatttctgt	52380
ttcaggacat	aatgtttgtc	caggctgttc	tttggcttt	ctgttggata	atggacattt	52440
ggcattgaga	gaggctgctt	tttctgaaat	catgttcttg	gggcccagaa	cctaggtgtg	52500
tgcttctgac	tttgttttct	tcctgatcca	aattctgata	tgtccattta	aattgatcta	52560
gaccacagg	gcactgtggg	acagatcctc	agtggaacat	gactctgtaa	cgagagcatt	52620
ttgttttgtc	aaaatgagaa	catattattg	cctttcatct	gattgtaaac	ataatacatg	52680
tttataaaac	agtataatga	gacaaaaatg	tagacactaa	taagggaaaa	tctccctaat	52740
tgtatttctc	ttcacagaga	aagcccctgt	tgggcatata	tactctagtt	tgtttatttg	52800
tttgactaca	catatatgta	ttcttttctt	atgtataaaa	attctgaaca	tgcacatttc	52860
tgcaactact	gttttcactt	gatgatgcat	ggacctctct	agagtgtacg	tttcttcttc	52920
cttaciaaagc	agttggcttc	gccagggta	caccaggaca	cggttttggc	tctgtcccca	52980
gggtgtcacg	ggaccagggg	atgatctcac	agggctctgc	atctgccctg	cctggccgga	53040
ggctgcatcg	agagggccaa	ggggcaccac	gtgtcgtggg	tactgtcaaa	caagagcctt	53100
cagagccttc	cacagtcttt	cttttgcttc	ccagcattgc	ttccccgctg	gtggactctg	53160
aatctagaac	tagctccagg	cgcctctcca	aattcagacg	ggagctgggg	cactattata	53220
atgcaaactc	aggcaaagcc	ctcccaatac	caggatccag	aatgggggtg	ggccctttgc	53280
cctgaaaagc	tgttttagttt	gaaaatacaa	acaggagaca	gaaaagtttg	gctaaattaa	53340
tggataaagt	tttaacgatg	gtaacctatg	tagggttcat	cgacagccag	cgatggttct	53400
gaacacttga	catgtattaa	ctcaccta	ccccacattt	tacagacaat	gcaaaggagg	53460
ctctgggagg	ttgagtgact	tgcccaaaag	tcgcacagct	cctaagtgaa	ggattcggag	53520

tggactccag	gcagcctggg	ctgactccct	gcaactgcgct	gtgcttatct	ctggcccaaa	53580
tgccgccatg	cagaagtgtc	tgggggcact	ttgtctctgt	cagacagaat	tcggagatgt	53640
gtatgcttgc	cctgggatgg	cacttctctt	tttttgagac	agaatctcac	tctgtcacc	53700
tggctggagt	gcagtggcat	gatctcagct	caactgcaacc	tccgcctccc	aggttcaagc	53760
aattcttgtg	cctcagcctc	ccaagtagct	gggattatag	atgtgcacca	tcgtgcctag	53820
ctaaatTTTT	gtacttttag	taaagatggt	gttttgctgt	gttggccaag	ctgatctcga	53880
acttttggcc	tcaagtgatc	tgccctacctc	agcctcccaa	agtgtctggga	ttacagggcat	53940
gagccacat	gcctggcagt	gtggcacttc	ttacgtgtgt	tcagcggaca	ctgtttatct	54000
tctgtccctc	caagacgggtg	ctgagctcag	gtcgttcatt	actggcagac	aactgctgat	54060
ttccaacaga	attgccatcc	tcttctcccc	tgcgacttcc	agagtgtgac	ctcagactca	54120
aaaattagaa	gtgaaaacat	cttaaaaact	atcacctttt	cttcctaata	ctcctctccc	54180
ctccctgtct	tccttgttgt	ccccatctaa	tgaactatca	tggcaaaaag	agcccatttc	54240
tggtcatttt	ctgtggcctt	tcaaactccc	acctacccca	ctgctcctgg	gtgcattacc	54300
cgaaagctga	gacttcagtg	cagaaagtgc	caggccctct	gtccccccag	atcgccttcc	54360
ttgtcttccc	tgtgcttggc	tgtcacattg	tgtgggttcc	agcgtctggaa	ggaatgagga	54420
acagattctc	tggttctcct	tttgaagttt	accttcgctc	caccacttct	gagaccttcc	54480
cggaagtgtc	cccttgtttc	tctcctctcc	agggctgccc	cagagctgcc	tctcacctct	54540
tctgctgtc	acccaccac	catcagggca	gaagttggga	caaagcctct	cctactggct	54600
cctgcttttc	tccttaggt	ccagcctcct	cttctccatc	ttcaggagtc	tccttctcca	54660
ctcacagtc	atgacttcag	cacctcgcac	cagtccagaa	tatgactgct	tgttcaagtg	54720
ccacctttct	catgcatttt	tttctagtga	caatcacagc	caccctgtgg	ggcaggagtg	54780
tcatcatccc	catgtttcaa	atgaagaatt	gcagttcaga	gagggcaagt	gactggccca	54840
gcctcaacag	ctagccagtg	gacccacca	gggcttctga	ctccagtccg	ggttcccttt	54900
ccacccaaat	ccatggaggg	agctgagccg	agaacaggtg	tccttcagga	agacgtgaag	54960
ccaaagcctc	cacctcaaaa	ctcaggggcc	cagggagtcc	aggcacccat	ccactcacia	55020
ggctggatat	ggtgcattcc	aggagagggg	ttgggggcga	gtggcctctc	tgtgtaccgg	55080
tggggataga	tgcgcaagtg	gcatcggcac	atcgtgagtc	ctggcttcat	gggtgagctc	55140
caggtccaac	gagaagccaa	gcagggggcc	cttcaagctc	agctttgggc	ccgggtcggg	55200
gtacagggta	gagcgggcct	ccccagcccc	tgccatgagg	ccaaggcagt	gcatcgttccg	55260
cagcgtacat	tcagaaacca	aagcctagga	gctggttatc	attccggttt	acagctgatg	55320
gaagagcagg	tgcttccgag	aaccacagct	gctctttggc	cagtgacca	agggtgcctc	55380
tgagaggcct	cgcagcacc	ggaggtgctg	ctgaggcaac	gccctgactg	taagaaggac	55440

cattcactcct	cagagagtgg	ccgtgatgct	gctgcgacag	tcccaccatc	cctccccgact	55500
ctcactccca	acagacttcc	cactgtaaag	ctgaactctc	cagcaaatca	cctctcgcca	55560
gactctctcc	tcactctctc	tgggtccact	agaggttctc	cagcctctct	ttgccttggg	55620
tttcccagct	gtaaaatgga	gcaaagaggg	cctatgtacc	cacaaaggtg	tggttggagc	55680
gactcctcct	acattagggc	ctcgagtggg	gcttcatgat	tggttgggtg	aggctctcaa	55740
accacccag	tgccaccgaa	ggctgagact	gcagatgcaa	tgccacaggt	gtccttctct	55800
agcctgggca	gctgaacatc	atgtgtaaaa	cggggataat	aagataataa	cagccccttg	55860
cacctatgtg	gctgtgagga	ttaaacaaga	taaagtgtga	acagtgcctg	gctatagaaa	55920
tatttactct	tgttattaag	ggaagaatat	gtgtggctaa	aaagggatcg	aagatgtaaa	55980
agccaatccc	tccccctcta	gcatatttaa	gggtaatggt	gagttggttt	gtggaccatt	56040
tgctgcctgt	tagagctgga	aggtagggac	cccctctcaa	cagcgatgct	acaaattata	56100
cccattggag	gtcaaccaa	agacaaagct	tattggctgg	acatgggtgg	tcacacctgt	56160
aatcctagca	ctttgggagg	ccaaggcagg	cggatcactt	gagatcagga	gttcgagacc	56220
agcctggcca	acatggtgaa	accccatccc	tactaaaaat	acaaaaatta	gctgggctgt	56280
gtggtgcaca	cctgtaatcc	cagctactca	ggaggctgag	gcaggagaat	cactagaacc	56340
caggaggtga	aggttgcagt	gagccgagat	cgcaccactg	tactcaaacc	gaggcaacag	56400
agggagacgc	aatctcaaaa	aaaagaaaaa	aagacaaagc	ttgttaatac	cagcatattg	56460
ttaagggaat	aaagtaggct	gcagaacaac	tgggtgtaata	tgggtgcatg	tagggaaaat	56520
tacatgtgtg	cataggagag	gggtctgcaa	ggttgtgccc	taagatgtta	gagtggttcc	56580
tttgcttttc	tcttttataa	ttttgtattt	gactttttaa	taaggaccat	aaatcacttt	56640
tataaaatac	attctctcca	gcccctacta	ctcctttaa	gaataagagt	ggtttgccca	56700
agaaagacag	ttttttttgc	tctggttttc	ttgattctga	catcagagga	aactccttct	56760
catccacttg	gggctctggg	ttcaggggat	tcatttcagg	cagattaaag	tggtgaccag	56820
gggcattcgt	ggacacaggg	agggacagga	gcaccatcag	tttgtctcac	acaaccactg	56880
tcacctcac	tgaaggctgt	tgctgatca	aaaacagtat	tgggccaggc	acggtggctc	56940
acacctgtaa	taccaccact	ttgggaggct	gaggtgagtg	gatcacttga	ggtcaggagt	57000
tcgagatcaa	cctggccaac	atggtgaaac	cttgtctcta	ctaaaagttc	aaaaattagc	57060
caggcgtggg	gggtgcctgt	agtcccagct	acttgggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	57120
gaacccgaga	ggtagagggt	gcagtgagcc	gagatggcac	caccacactc	cagcctgggc	57180
gaccgagggg	gactctgtct	taaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaatatat	atatatatat	57240
atgtcaaaaa	tggggtagtt	tttagatcta	tagtagttct	aaaaacaaag	gccatccaag	57300
catgacagat	ttacaagcac	tattggctat	tccagtagtt	acaatggagg	agagaagctt	57360

ttagttaaaa	caaacaaca	acacaacaaa	cccagaaacc	ttaggtcaaa	acaaaaattg	57420
tcctctcaga	cacaatctgg	gaattttctc	atgacagtgg	gcattagcca	actgacatca	57480
gcagcaacca	tccgtgtgca	cacagtggca	ccacctcctc	ccaaaaagca	gccttcatct	57540
atgccctcat	acaatcgttg	attattctct	ttggattgag	gcccggaatt	atttaagttt	57600
cttcttgcca	gcatgagtct	ttcctttctg	tatgctcctt	atcttctctc	tttaatttgg	57660
cagttctgct	tgaaatctgg	gtcttttcatt	agtagtagtt	caatttgggt	ccagaacatt	57720
ctgtgggtg	atgcaatgtg	accagagctc	acacttcaga	gctcttcaag	ggccagtctt	57780
actgagcacc	tcccagtggc	tgcctgtgtg	ctgggcgcca	cttgtggtgg	gcaggagaga	57840
ggaggggaca	caaaaggaga	cacagctcct	tcttagaagc	tcaaagttgg	ggaccagctg	57900
ccacagaaga	gtatgtttag	catctgagac	accaagatcc	agcgtcaca	gggtgtttat	57960
taagcctcct	catctctttc	tttttctttt	tttttttttt	tttctcagg	cagtcttact	58020
ctgtcaccca	ggctggagtg	cagtggcatg	atctcggctc	actgcatgca	accaccacct	58080
cccgggttta	agcaattctc	ctgcctcagc	ctccccagta	gctgggatta	caggtgcccc	58140
ccaccacacc	cagctaattt	ttgtgttttt	agtagagaca	gggtttcacc	atgttgggtca	58200
ggctgggtctc	gaactcctga	cctcagatga	ttcaccacc	tgggctccc	agtgtgctgg	58260
gattacaggt	gtgagccacc	gcgctggcc	ttgctgttga	ttcatctata	gtatgtttga	58320
cttgatgacc	tccagttacc	ttagacagag	gttctcatct	aagctccaac	tttccatttc	58380
ctttgtcctc	gtctttcccc	ttaaccctc	cacatttctc	tcaaaatcac	cccacttcta	58440
aaaaatactg	tttatttttc	ttttaaattt	caaattatct	atactcattg	aaataaatca	58500
aaatagcatg	gaataagcga	aaaaaatgga	tcccaccctt	cccactccc	attccctagg	58560
gctaaccata	gttaaccatt	taatgactag	gtttttttgt	tgttgttatt	ttttatttat	58620
ttattttgag	acagagtctt	actctgtcac	ccaggctgga	gtgcagtggg	gtgatctcgg	58680
ctcactgcaa	cctctgcctc	ccaggttcaa	gcattctcct	gcctctgcct	cctgagtagc	58740
tgggattaca	ggtgcctgcc	accacacctg	gctaattttt	gtacttttgg	tagagacagg	58800
gtttctcaat	gtagccagg	ctggtctcga	actcctggcc	tcaagtgatc	tgcccacctt	58860
ggccttccaa	aatactggga	ttaaggatg	agccaccgca	cccagccctc	ctgggctctt	58920
ttcctttagt	tgcactcgct	ccccgctcct	ggagtagagg	gatttccgag	agactgtggg	58980
ctccagcctt	cacctaggcc	caggactagg	atgcctgccc	taacatttat	ctttatacct	59040
taaagcaaaa	cagctggacc	ataagcattc	aagaacaaac	tgtgaataag	gagaaagttc	59100
tcccaggaaa	caagagcttt	agttatgttg	ggccagccct	tatattcctt	agctgttacc	59160
agtcactgct	tgatttaatc	tgggctatca	cttggcctga	caggtctgct	gctggtgcca	59220
ggatgtctgg	gttttgaagc	ctggctccat	tacatacttc	ctgtgtgacc	ttgggcaact	59280

tactcaacct	gtctgttccct	cagtttcccc	agctgtatta	tgtcagcata	atagtttggt	59340
gtgtgaatta	aatgaggtaa	taactggaaa	tgcttcaaac	atggttccta	tcatgagaaa	59400
tcctgctttc	cgcctaaatg	tgctggaaaa	ttcctgggtgg	tgcagaacag	gagaccagag	59460
caaaggaaag	acaggggtgca	gaagccaaaa	attaccttgg	agaacaaagc	gcatgttaag	59520
gttatttttg	gattctaggt	ttatctctgc	ttggctttca	gttacctaca	agagatccat	59580
ttaggggatt	tttgtttggt	tttaacgata	gctttattga	gatataattc	atatgccata	59640
aaagtcactc	ttttaaaatg	tttccggtat	attcacaagg	ctgtgcagcc	ttccctgtcc	59700
ttgattccag	tctgagtttt	taactgaagg	gataaggagg	accacgcttt	ccccagacca	59760
gaaccgcggg	ccagggggcg	attccgctga	gtcaccgcgg	gcgcttgggtg	cgcgggcgcg	59820
gagcccggga	ccttccttgg	ctgcccccta	gcgagggccg	cagcgcagcc	tgagacaccc	59880
gccggggccg	ctccacggcc	gtcggattta	gactggaagc	tcgggtccagg	tccccagctt	59940
gatgcgcccc	cggtgtagga	gaccagcccc	actcgagctt	cccctgagcc	cctggactct	60000
tgactccagc	agggcctggg	taatgaacgt	cagctcccct	ttcccaaagg	ggttgctctg	60060
ttgggaaggc	accggtttga	tacagtagca	tagagatggg	ttttagcatc	aaaatatcag	60120
aattcaagcc	ttgctctctg	cttactagct	gtgtgaccct	aaaaagggtt	ctgaacgtct	60180
ctgagcttca	gtttcctcat	cattccttct	cacgggggtg	ttgtgagcat	tacagagatc	60240
ctctctgtga	agcccctgtg	agtggctcat	cctgagggct	gaaataaaca	tgttattaat	60300
aatccaaaac	tggcaagggg	tgttgactgg	tccccctccc	ttgcccaagg	agctttctag	60360
aacctgagtt	atcattacca	aactgtactg	ccttgagtaa	gaaagttaga	aggaatggga	60420
aggatgggtg	caggtggagg	aaggcggatt	ggtcatcacc	tccttgcagc	aagaaacagc	60480
cccagatcgt	gggaaaccta	cagacctgct	agacagacta	ggagcaaaag	ctggggccttt	60540
aagaatcccc	agggaggttc	tcctgagaga	gtagccagtt	ggatttttga	agcagagatt	60600
tgtttggggg	ggaggtgaca	acgtagggag	cagaggggca	aagctgtcgg	gaatcctgcc	60660
ttgagggcag	ggatgtgtgt	tggggggagt	tgggtcactg	gggctcgggtg	gccttgggca	60720
agtttctacc	tctcaggtcc	tttaccacc	tagggctgcc	atcctgcca	cctcacaggt	60780
tacagtgagc	ctggatgcac	tgatcatggc	aggtgcccag	gaaaatggca	gacatgttcc	60840
aaacagcacg	cagcattccc	cagtgatgcc	cagggtcacc	ttggaggtgg	gagagatgcc	60900
tggggtttct	cgtccacccc	acaacacctc	aggggacagc	caaagctgtc	ccttcaggta	60960
agctgcacag	aagatgtgaa	ctctgctgca	aagactctat	tctttgggag	caaaagggac	61020
ccagggctct	acctgcacat	ccctgtccct	gagggcctag	gggttcttgg	aggccccagc	61080
cttgcaaaa	tgaggaagaa	ggtgaagggt	gtctgggccc	ctgccaggct	ccttcctcgg	61140
ccacgcactc	cccttctctg	acacacaccc	ttctccctcc	accccatctc	cattgtttgtc	61200

agaaaagtca	caataaaaag	gtccatattg	tctagttccc	atacttttaa	tttttaaaat	61260
tttatttatt	tatttattta	tgtatttttt	gagacagagt	cttaaccag	gctggagttc	61320
agtggcatga	tctaggctca	ctgcaacctc	tccctcctgg	gttcaagtga	ttctcatgcc	61380
tcagcctccc	gagtagctga	gattacagat	atgtgccact	atgccagct	aatttttgta	61440
tttttagtag	agacgggggt	tcacatggt	ggccaggctg	gtctcgaact	cctggcctca	61500
agtgatctgc	ctgcctgagc	ctccggaagt	gctgggattt	caggtgtgag	ccaccgact	61560
cggctccaca	cttttcaatt	attaaaagac	tgtgggtgtc	atcaatggat	gaatgaataa	61620
accaatgtgg	actatccctc	ccattacca	aggaatgaag	cacggagccg	tgccaagatc	61680
tggattcaca	gtgaaagaag	ccagtcacca	aaagccacgt	gctgtgtgac	ttcccttata	61740
cgaatatcc	agaagagata	catccatggt	gacagaaagt	agatgagcag	ctggggactg	61800
gcgaagggga	gaagggggag	cagctgtcta	tgagggtccag	cctttcttct	gggtttggtg	61860
agaatgtttt	ggaactagat	agaggtgata	gttgtacaac	attgtgaatg	tactaaatgc	61920
cactgaatca	ttcattttaa	atcgttcttt	acgttgcatg	aatttttaagt	caatcaaaaa	61980
cagttgtttg	aaaagagaaa	agcctatggg	tagcggcagc	agtgattgga	tttatgatcc	62040
gattccatgg	ctcatccctc	ccctgcctca	ccccctcgcc	ctccgacgtc	ttcttctttt	62100
actctgaact	gttatctttg	ttctcatctc	tctctctctc	tctcaaccct	gcagacactt	62160
ttccctttct	ttgtctgccc	ccaccctcca	gatttccgtg	tctccagtgt	ctccctacga	62220
ggcatgaatt	gagactggga	gggtgtgatt	ctgaagaagg	caccaacagt	gactcagcta	62280
gccccttccc	ccaccccgcc	ccccgggcct	caatttagct	aaaaaaccac	aggagcggac	62340
tcaggaggca	atacctttcc	aagggtccct	aaaaaatgtc	ccatttttagt	gtccaggttt	62400
cactcaactt	tagtgcctcc	cctaaaatgt	gttccttacc	tcccaccca	ctgcatctaa	62460
gtcactgcct	gagaaaacag	gattgaggaa	aggagaaagg	aagagagaga	gagaggagga	62520
gagagagaga	gagggaggaa	ggctgatgga	tttagaaaag	aagaaaacaa	gtggtctgag	62580
gaaaacagcc	ttggtgtggt	tattttcctg	tctgtgtatc	gcttctcggc	cttttggtca	62640
agatcaagtg	tattttcctg	tctgtgtgtc	tcgcttagat	tacagggatc	tgtgggtgat	62700
gacacgtctg	gtccaggctg	cgtagtcacc	tcaaggcat	gcttattgat	gtgtttttca	62760
attcactatc	tttgcattgg	agtcccaggc	caagaggcac	agctgcgcca	tttgtctggt	62820
ggtttagata	tcctttatcc	agttcttcca	gagaaatcat	cctgcccttc	tggaggaggt	62880
gggcagcagg	ggtcagagat	gggagggaaa	ggaaggagcc	aggtccttgg	ctaggatgcc	62940
agggtcccct	gcctctcacc	tggcctgggc	tggaggcctc	ctgctgtcct	gtcactgatc	63000
actacccgc	cccagcctcc	tgagttagaa	gacacaggct	aaagtagagt	atctcttcat	63060
tgaaaaacc	atacaaaata	aaggttcata	aaaaataaaa	attagactg	ggtgctgtgg	63120

ctcacacctg	tgatcccagc	actttgggag	gccaaaggcag	gtggatcgct	tgagccctgg	63180
ggttcatgac	cagcctgggc	aacatagtga	aaccccatct	ctacaaaaaa	tacaaaaaat	63240
tagccaggca	tggtggtgca	tacctgtggt	cccagcttct	cagcctatgg	accacatag	63300
aatacaatgt	cagcataaga	agggagccct	ggggtcacca	aatggtttgg	gcggcaaaga	63360
acctgaaggt	tgagagaagt	ggcttgggta	cccagctggt	ggatgtgaga	cctggccact	63420
gcttcttcca	taccctagac	ctgcaccctg	acatctcaag	taaaaagttg	ggggatgttt	63480
tatgggtccag	gatgaaggaa	gggcagttag	gggcagcggg	gcatcacttt	gcattttctgt	63540
ctgcctctta	ctggctgtgt	gacctggggc	aggtaacttc	ccagactcct	gggaatcata	63600
acacctatga	tgatgatgat	gatgatgatg	atgatgatga	tgacacctac	ctcaaggatt	63660
gcctgaagg	gtcacagaga	tgcttgcaag	gcacctgcat	ggagcaagcg	ccccttctct	63720
ggcaggtgct	gggtgagcac	tacctgctgc	caggccctgg	ggctatggca	ctgcgtgacc	63780
ctgcaagtcc	tacctggcga	agctgtcggt	cttgtgctca	gtcagtgttg	gttgtaagac	63840
tgagaagagt	cacttcattt	tgctctccag	ggacatcttt	ctgggtccta	ttttctgcct	63900
atgtcaagta	gcgcctcaag	gatgctcctg	aaaatgggct	tgtctttctt	aacatggcag	63960
gtaggtccca	aagcattagc	atggggcagc	tgacctagcc	cagccaatgc	agtgcagtga	64020
ctcttgcaac	cgagtcta	cagaaggtcc	atgaacctac	gagcatttcc	tgtcccagga	64080
tcaggggtgga	ggctgagcct	ccctgcttag	agattcttcc	catgcattcc	acttttttcc	64140
ccaaaagaaa	atattgacct	ttgagaggca	cacagtttat	ttattttgca	tagtaaatag	64200
tagcctgtat	tttaaggatg	agttgatttc	tgcacagcc	cctgtaggtc	atcagccttc	64260
tattggtgca	tctgactctc	tctagccctg	cagggatggt	ggagggggag	gggaaggagg	64320
gatctttatt	ggaaaccagg	acagtgagac	tcattgccct	gtcatctgct	ctgtggtgct	64380
gaatgaggca	gccaacaga	gaaataccct	gagcgagcat	cccagcctc	caaaacagtg	64440
gcgcattgcc	ctgagtctctg	ggaatgacct	ttgattctcc	tgctcctgac	ttggaacca	64500
tgaaacctc	tagaagcagc	tgaggaaaac	ccaacatgaa	aagcagaact	ccacactgag	64560
aatataggag	gtgatcgga	catacaatga	ttcttgctaa	gaccgattca	cagtttttct	64620
ttttttcga	tcgaagaaat	actggagaag	cctaaagaag	gagtctaaaa	actctggcac	64680
gtgggcaaaa	actgtccttg	agctaagaat	gattttcaca	tttttaagtg	gttgaaaaat	64740
gaaataaaat	aagatgatgt	tttgtgacac	atgaaagcta	tgggaaattc	aaattcta	64800
atctataaat	agtgttttat	cagaacacag	tcatgctcat	ttatttatgc	tcgatggctg	64860
ctttcccgct	acaattacgt	tgagcagtta	caacagagac	cacgtggccc	acaagcctt	64920
acaatattta	ctatctggcc	ctttccagaa	aaaaatgtgc	cgactcttga	ccttaacctc	64980
agcaatttgg	gaggccgagg	cagggcgatc	gcttgagctc	tggagttcat	gaccagcctg	65040

ggcaacatag	taagactcca	tctctacaaa	aaatacaaaa	cattagccag	gcatggtggt	65100
gcacacctgt	ggtcctagcc	actcgggaga	ctgaggtggg	aggatcgct	gagcccagga	65160
agtcgaggct	gcagtgagct	gtgatggcac	cactgcacct	cagcctgggc	gacagagcaa	65220
gaccttgtct	caaataaat	aaataatgca	aagtaaaata	aataaaacca	tataaaaagg	65280
aatcaattta	aaattataat	gaaagctggc	cgggcatggt	ggctcacgcc	tgtaatccca	65340
gcactttggg	aggctgaggt	gggtggatca	cgaggccagg	agatcgagac	catcttggct	65400
aacacggtga	aaccccgctc	ctactaaaaa	tacaaaaaaaa	aaattagccg	ggcacagtgg	65460
cgggcgcctg	tagtcccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaatgtct	tgaaccggg	65520
aggtggagct	tgcaagtgagc	cgagatcgtg	ccacttgca	tccagcctgg	gcgaaagagc	65580
gagactccgt	ctcaaaaaca	aaaacaaaaa	caaaaacaaa	aaaaaattat	aatgaaagcc	65640
aaggggcata	gtagaacaaa	ttttctagag	ctcattaagt	caaatgagtc	accagttagt	65700
aaaacgcagt	cacggggaag	agagggcagg	attctttgaa	gcagcggctc	tcctaaaaac	65760
aaccaccct	tgtccagctg	ccttccctcc	tgaggggtgt	ccctttgact	gtgtgacccc	65820
catcccctat	ttcccaccg	tccaagccca	cctctagcat	aatacgagct	tttaatecct	65880
ctccctgacc	ccaaccgat	tttgaagccc	agtctagtat	tttctcaaat	acactttctg	65940
gctccattcc	ttcctttcca	tcacctctgc	cttttactg	catgcttggg	ccactgcagt	66000
cagctcccta	tgaacagttg	ctctctaccc	atccaatcgg	ccccgcctgc	tgctgceaaa	66060
ttcaccgagg	gcacctctgt	ggtgctgcct	gtggacaaa	tccaagccag	ccacctcacc	66120
cacctacagg	tgagtgggga	gcagccagcg	tgtccagtgg	tttaccocat	cgccacagac	66180
ttggtgatgt	gtcgatgtgc	agagaagggg	tgttggcagc	cacaacacaa	gcaaccccg	66240
cccatgtgag	atctaagatg	ggcgtgctgg	gagccacctc	tgagaatcca	acagaaggca	66300
gaggggagaa	cggctcacac	ggcacaaaaca	ctccttcctt	tttttttttt	ctttttcctt	66360
tttgaagga	gtctcactct	attgccaggg	caggagtgca	gtggtgcaat	ctcagctcac	66420
tgcaacctcc	gcctcctagg	ttcaagcgat	tctccagcct	cagcttccca	agtagctggg	66480
attacaggta	cactccacca	tgcccggcta	atTTTTgtgt	tttttagtaga	gacggggttt	66540
ccctatgttg	gccaggctgg	tcttgagctc	ctgacctcag	gtgatctgcc	tgccctggcc	66600
tcccaaagtg	ctgggattac	aggtgtgagc	catggggcct	agcctccttc	catttaaatg	66660
tatgccta	ttgcccattg	agaacggctg	agacgcattt	taagtggcca	gggtctactt	66720
agagttagtg	ctcatgacca	ggcccaggtc	aagcctggct	ggccagatgg	tgcccttgac	66780
ctgctctgtc	tctgtgcaaa	ggaatgagct	gaaggatggg	ggtgcagtgt	gtgggcagtg	66840
ggctggggct	ggcaggactc	agtgactaag	ggaagagaac	tttcctcact	accagcctgt	66900
cttttcaggg	caccgcgggg	ggctttggga	cttgggtgatg	aacacagcac	agagagctgt	66960

ccagcatgcg ggtccctggc ttctcacact tcccaggctc cttcagagge tctctccaaa 67020
gggagctgct ctctctagaa cccatgaatt tggaatatag gcaaccactg cattgggggac 67080
cactgacctc aaacatagag accagagcaa atggggctca tcacgtgaaa ctcatctgga 67140
actctagcag gttcttttat atatatatat atatatatat attttttatt attatacttt 67200
aagttctagg gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg 67260
ttgggtgtgct gcaccatta attcatcatt tacattaggt atatctccta atgctatccc 67320
tccccactcc cccacccca caacaggccc cagtgtgtga tgttcccctt cctgtgtcca 67380
agtgttctca ttgttcaatt cccacctacg agtgagaaca tgctgtgttt ggtttttttg 67440
tccttgcat agtttgctga gaatgatggg ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga 67500
catgaactca tcatttttta tggctgcata gtattccatg gtgtatatgt gccacatttt 67560
cttaatccag tctatcattg ttggacattt gggttgggtc caagtctttg ctattgtgaa 67620
tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatgt gtctttataa cagcatgatt tatattcctt 67680
tggttatata cccagtaatg agatggctgg gtcaaagggt atttctagtt ctagatccct 67740
gaggaatgca cactgtctt tccacaatgg ttgaaactag ttacagtcct accaacagtg 67800
taaaagtgtt cctatttctc cacatcctct ccagcagctg ttgtttcctg actttttaat 67860
gatcgccatt ctaactgggtg tgagatgtta tctcatgggt gttttgattt gcatttctct 67920
gatggccagt gatgatgagc attttttcac atgtctgttg gcgaactcta gcagcttctt 67980
ttcacaagtt catggagaga ggtttccac tgaggggaatc acatctgtct gatcaaaaga 68040
ggcttgggaa atggctctcc tgttcattcc ctgaaaacct ctgatggaac cactgccact 68100
gtggcagccc cagcactggc accccagcca tgattgggtgc cccagccaca tctctgctgt 68160
gagccccaga gccctgggta attaatcatc cacgtgttga tggggagagg cccattcaca 68220
aaagcgacat aaagcccagg gagacgtggc cgtggcaaga aggggtgtggg actacattcc 68280
gcccccaact gagagattca gaaaccagaa aaaaatggaa aacatactg tgctcttggg 68340
tgggaaaact aaatatcatg aaggagcaa tttttatagt tttggcctat aatacaattc 68400
cagccgaaat cccagtggaa ctttgagaat ttgcaggaaa aaaaaaatg tctaaagtac 68460
atctggaaga caaacttaca agaaggtaa ataattttga aaaagaaaat gatatctaag 68520
cccactaga gaataagact tgagatcaa agctaaatca ggaggctcta gcaaaattga 68580
cagataagca ggacagagt catggtgcat tcacctgggg aagagggcag attggtctac 68640
aaataggcct gggctcactg acttttagctg ttatatttgg ggagaaactt ttcaacctca 68700
ctccatctta aacctaataa tattccagat gaattaataa atataaaaaa ttagaccact 68760
aaaaatgtag aagaaaatgg atgatctttc tataccatag agcaatggaa taaatcacia 68820
aggaaaacag atttgactat ataaaactta aaccctgccc atcaaaaacc atcagaaacc 68880

aaaataaaag	gcaaccaact	ggagaagata	gttgccacaa	atatgatcaa	gggttaatgt	68940
tattcataaa	ttaagagccc	acacaagtca	ttagaataag	cactgagacc	tgaacagaca	69000
agcaaaaaga	atgagagtgg	gtcgggcgcg	cggtcatgc	ctgtaatccc	agcacttttg	69060
aaggctgaag	caggcggatc	acttgatccc	aggagtcca	acaccagcct	gagcaacatg	69120
gtgaaaccct	gcctctacaa	aagtcataaa	tattagccgg	gtgtgatggc	acacgcctgt	69180
agtcccagct	actcaggagg	ctgaggtggg	tggatcactt	gagccccgga	ggtagagtct	69240
gcagtgagcc	aagatcacac	cgctgcactc	cagctggagc	aacagagtga	gaccctgact	69300
taaaagaaaa	aaaaaaaaaa	agaggagaaa	aatgctgatc	tcactagtaa	ttaaaacatc	69360
aggccaggcg	cagtggctca	cacctttaat	cccagcactc	tgggaggctg	aggcaggcag	69420
atcacttgag	atcaggagtt	ctagaccagc	ttggccaaca	tggtgaaatc	ccgtctctac	69480
aaaaaataca	aaaattcgcc	aagcgtgggtg	gcacatgcct	gtgatcccag	ctactcggga	69540
ggctgagaca	ggagaattgc	ttgaacacgg	gaggcagagg	ttgcagtaag	ctgagatcgt	69600
accattccag	tccagcctgg	gctacagagc	gagactctgt	cccagaaaaa	attaaaacat	69660
cacatattta	aacaactcta	ggatatcatt	taaaaaaca	ttaatagact	gttttttaga	69720
gcacttttag	gttcacagtg	aaactgagtg	gaaggtacag	agacttcccg	tatgttccct	69780
gccctccag	tacagcctcc	cccactgcc	acgtcctgca	ccagagtggg	acacttgtta	69840
caaccaatga	atcctcatta	acatatcatt	atcacccaag	ttcatagttt	acattagtaa	69900
aacatcatct	ttcatctata	agcacaaaaa	ttttttggca	tttatttagg	tgtatgatta	69960
actcagtgtt	gacaagactc	acacttcata	cccacttgca	ctgcatctga	gaagcaattg	70020
gtgtctacag	ccgctacacc	ctcaacaagc	ccgatcttgt	ttgaaaagca	attggtgatg	70080
cttctcaaaa	ttctatggac	aaagttagcc	gggcatgggtg	gctcatgcct	gtaatcccta	70140
aactttggga	ggccgaggca	ggcagatcac	ctgaggtctg	gtgaaaccct	gtctctacta	70200
aaaatgcaaa	aattaccag	gcatggtggc	tggggcctgt	aatcccagct	actcgggagg	70260
ctgaggcagg	agaatcgctt	gaagcaagga	ggcggaggtt	tcagtgagcc	aagattgcac	70320
cactgcactc	cagcctgggt	gacaagagtg	aaactccatc	taaaaaaaaa	aaattatgga	70380
caaagttttt	caaaaagata	tttaatgcaa	ctttatttgt	aatattggaa	catctgaggc	70440
catttcagtg	ctaactatta	ggggatgggt	aggaaaatat	ggtacatatg	tggaaaggaa	70500
catttggtag	ttagtgcccc	tgatgtttac	aaaggctttt	agtgaccaac	aaatgctcat	70560
gctataatct	tatgtgaaaa	aagcaagtag	cataattgca	actatatttt	taatgcatag	70620
aataaaaggc	tagaaggaaa	tatcacagat	ccttgacata	cattcccaaa	cctttgtaaa	70680
tccgcggatt	catgaaaaca	gacacatttg	cacaagtgcc	tgatcttttc	tgttatacat	70740
tcattagaag	tcaagccctg	gtgccacaaa	gtatctgcct	tttcaaagt	gatcagaatg	70800

ttctcttttg	cttcaaggcc	atthtttcacg	aagcagtggc	atthtttgcct	cttcatcaga	70860
gtcaccgtgt	gccctggagg	actgagaaca	gcagagccgt	tttaggatgg	gacagggcag	70920
ccaggaggat	tgggctcact	ccctactgag	tgcctcactc	ccgtacagcc	cccatagagg	70980
aagagggggt	caaatttatt	cctcagccag	atggcatgtg	ccgcctgtcc	tggaaattca	71040
catcacttat	gatggaccaa	aattccaaaa	gctgaatcca	tgattgtcaa	agtctggtat	71100
ggcaggatgt	caacagtaat	cgthttctggg	cagagggatg	atthttctctt	cccactctgc	71160
tttgataaaa	tacattthct	ataataaggt	tgtattactt	ttctcatcaa	gaaatagcaa	71220
agtactgttt	tactcaaaat	atgaatagag	ccaggcatgg	tggcagctta	tgcttghtaat	71280
cccaacactt	tgagaggcgg	atatgggagg	atcactthtag	cccaggagtt	tgagaccagc	71340
ctgggcaaca	tagtgagacc	cccgtcccca	ctccccaaa	gaaaaccac	aaagcattta	71400
tcctggatta	ttcacagggg	ccaaaaaaa	aaaaaatctc	aggcctccta	tagccatgag	71460
ctacgaatat	gaaaatatgc	aatgtgtaa	gaaaagccag	cacatccgat	thttacttht	71520
actthcacac	ctctgtccac	catgttccaa	gagaagaaac	ttggtcattg	aaaggaatag	71580
atcaaatcca	agaacaaaa	ccactgtgct	cattaaactt	cttagtgthc	acaaagctth	71640
agctgcaggt	tgaatggggc	aaccggaatt	ggctggctca	cctgggctgc	agggagcaga	71700
gatcgcgaca	ctgcactcca	gcctgggcaa	caaagcgaga	ctctatctca	aaaaaaaaaa	71760
agthcataaa	thcaaagtta	tgaattatth	thaaaataat	aataatthac	aataaagatg	71820
aggacaaagt	gtgagtaaat	ggtggthttct	atccagctct	gthgagctga	agthggcatct	71880
ccctgctggg	gctthttggg	agaaggggtg	tgtgttgctc	thcagatccc	aagcctcatg	71940
cccactactg	gccctgtggg	gtgctthctca	gcccaccagg	agagccaccg	thggaacaca	72000
cacgtggggg	acctgggtgg	tgccggtgtg	gtgaatgggg	gccacagcct	gactccagga	72060
agccagcaaa	ctcggagctg	gaggagtcag	gacacccccg	atgagtcaag	agthggthtt	72120
gctgccagtt	gacatctgat	tgaaccatct	cttcactthc	ccgtgcctca	ctthccttac	72180
cagacaggct	ctgctgatgc	tgtccctctc	ctgttcagtc	gtgccctcac	cgtthaaagag	72240
aaagagcaaa	ctgctgggca	gcagcattga	ththththth	gaagtggaaa	gagagctggg	72300
aataacaagt	cgggccacc	tcacctgcct	cacctgggtg	gththththg	ththththth	72360
ththththgt	thgagacaga	gththcaccct	gtcaccag	ctggagtgca	gtgggtghtaat	72420
ctcagctcac	tgcaacctcc	acctgccagg	thcaattgat	tctcctgcct	cagcctcccc	72480
agtagctggg	attacaggca	cctgccacat	gcctggctaa	thattgtatt	thtagtagag	72540
atggggthtt	accatgthtg	ccaggctgg	ctcgatctcc	tgacctcagg	tgatccacc	72600
acctcggcct	cccaaagtgc	tgagatcaca	ggcgtgagcc	accatgcctg	gccgtcacct	72660
ggtgggtgth	aatatgaact	gctgcgggtg	tggthaaatta	agcaagcaga	tagatghtaaa	72720

taacgcttgg	gcaggaatat	ggagcacggg	atgaggatgg	gctggccaact	gttagagagg	72780
gtagcagggg	ggctgagatc	tgcctgccat	gaactgggag	gagaggctcc	tctctctctt	72840
cacccccact	ctgcccccca	acactcctca	gaacttatcc	tctcctcttc	tttccccagg	72900
tgaactttga	accaggatgg	ctgagccccg	ccaggagttc	gaagtgatgg	aagatcacgc	72960
tgggacgtac	gggttggggg	acaggaaaga	tcaggggggc	tacaccatgc	accaagacca	73020
agaggggtgac	acggacgctg	gcctgaaagg	ttagtggaca	gccatgcaca	gcaggcccag	73080
atcactgcaa	gccaaagggg	ggcgggaaca	gtttgcatcc	agaattgcaa	agaaatttta	73140
aatacattat	tgtcttagac	tgtcagtaaa	gtaaagcctc	attaatttga	gtgggccaag	73200
ataactcaag	cagtgagata	atggccagac	acgggtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	73260
ttggaaggcc	caggcaggag	gatcccttga	ggccaggaat	ttgagaccgg	cctgggcaac	73320
atagcaagac	cccgtctcta	aaataattta	aaaattagcc	aggtgttgtg	gtgcatgtct	73380
atagtcctag	ctactcagga	tgctgaggca	gaaggatcac	ttgagcccag	gagttcaagg	73440
ttgcagtaag	ctgtgattat	aaaactgcac	tccagcctga	gcaacagagc	aagaccctgt	73500
caaaaaaaaa	agaaaagaaa	aaagaaagaa	agaaatttac	cttgagttac	ccacatgagt	73560
gaatgtaggg	acagagattt	tagggcctta	acaatctctc	aaatacaggg	tactttttga	73620
ggcattagcc	acacctgtta	gcttataaat	cagtgggtatt	gattagcatg	taaaatatgt	73680
gactttaaac	attgcttttt	atctcttact	tagatcaggc	ctgagtggcc	tctcttttagc	73740
aagagttggg	tagccctggg	attcttactg	tagccacatt	aataaacaac	atcgacttct	73800
aaacattcta	taataccatc	ttttggccaa	attgacttgc	cctcttctctc	tctctttcca	73860
aatgaaatgt	gtttcatttc	actgtcagac	cacatgggtg	gggacccccc	agagcacaca	73920
gccctccctc	tgccttccca	tgctggccct	tcaccactg	ctggagtgcc	aggttgggtcc	73980
aagggttgga	ccaagtgtgc	tgaggttgtc	tcaaggttgg	tcgaggctgt	ctccgcgctg	74040
ggttgtgcta	caaggagccc	ttctttccat	gggtgtggct	ggcagtgagt	gctcacagca	74100
acagcccaca	gtgcagcccc	agggcaggat	ggactcagtc	cctgcctcca	taccattttc	74160
taaggaggca	aaatggcaaa	cactctactt	ttctctttta	atgctaaaaa	taagaaaaca	74220
ccttgcagcc	cagggtatgg	gtagtgcatt	gaagccgtgg	agttgtgagg	tgggaagtga	74280
cctctgctgg	atatgtctat	tcaggaagat	tgctggagtg	gggtgggtct	ctgggaggtc	74340
ccctgagtgt	gggaagctgg	gaccaccagc	tttctcgcac	agggagtggc	catcccagct	74400
tggagaggtt	ccaggactgg	ttgggaggca	cgtttcagat	ttctatctgt	tgaatcacgc	74460
aagatattgg	attatgagga	atgtgggaat	taggaaagtg	ggtgcagggt	gggtgggggt	74520
aggtgaagga	agacatgggc	gtattggggg	agcaggggct	gctcagaggt	gttccagaag	74580
ctctgggtga	ggaggtgaga	gggaccgggg	aatgcagctc	ggcccagcct	ccctgcctga	74640

ggtcagccat	cacgtggtga	tggcaagatg	gaaatgtgct	ttctgactgc	tccagccagt	74700
gctgccagat	tcagctcccc	agggagggca	cctgagagggc	tccaagccag	gagatctggt	74760
ttctcctttg	ttttgttttt	ttttgttttg	ttttgtttta	ttatacttta	agttctaggg	74820
tacatgtgca	caacgtgcag	gtttgttaca	tatgtataca	tgtgccatgt	tgggtgtgctg	74880
cacccatcaa	cttgtcattt	acattaggta	tatctcctaa	tgctatccct	ccccctccc	74940
cccacccct	gttttctcct	ttgaatcctt	cttagagggc	gggtgcggtg	gctcacgct	75000
gtaatcccag	cactttggga	ggctgcgga	ggaggattgc	ttgagcccag	gagttccaga	75060
ccagcctggg	caacatagtg	agacctcgtc	tctacagata	ataattttaa	aaattatccg	75120
ggcatagtg	catgcaccta	tagtcccagc	tactcaagag	gcagaggcag	gaggatcact	75180
tgagcccagg	aggcggaggt	tgccgtgagc	caagatccca	ccactgcact	ccagcctggg	75240
cgacagagac	ccccatgtca	aataataata	ataataaata	aatccttctc	agtccttcc	75300
tcactgtgtc	cccctccact	gaatTTTTcc	acctcctctc	ccacttcccc	cactcccgt	75360
ttccctctcc	ttctctcccc	actccatctt	tttctttctc	tgctgtttct	cgtcctccc	75420
tcctctccat	cccacaacac	tgctaccct	gtccctgccc	caccctgggtg	ctcaggatgt	75480
gtgaagtgag	gggtggtagc	ccccaaagacc	tcaacccga	aggttagcct	gttgaaacca	75540
ctttctcca	gctgcccccc	tggcagttgg	tgctgctggg	ggaaactggg	attgggggcc	75600
agatTTTg	ctTTTTcctg	acaaagagag	atgaagagtt	ctctcaccag	gtgcctggga	75660
ctgggggtg	gggtgtcccag	cctatcccag	cgcatctggt	ctgcatcatg	attaatagtg	75720
ctgctttcag	ccgggcgcgg	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctaagg	75780
tgggcagatc	acaaggtcag	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatgggtg	aaacctcgtc	75840
tctactaaaa	atacaaaaat	taaccaggtg	tgggtgggtggg	tgctgtagtg	cccagctact	75900
tgggaggctg	aggcaggaga	atcacttgaa	tctgggaagc	agaggttgca	gtgagccaag	75960
atcgtgccac	tgcactccag	cctgggtgac	agagcgagac	tccgtcctaa	aaaaaaagga	76020
gttttgcct	gtcggccagg	ctggagtgta	gtggcgccat	ctcggctcac	cgcaacctgc	76080
gcctccccgg	tgcaagcgat	tctcctgcct	cagcctccca	agtagctagg	attacaggcg	76140
cctaccacca	cgcccggcca	gttcttgat	ttttagaaga	gacgggggtt	caccctggtg	76200
gccaggctcg	tctgggactc	ctgacctcag	gtaatccgcc	cacctcagcc	tcccaaagtg	76260
ctgggattgc	aggcatgagc	caccgtgccc	agtcaactcc	ttctcaaaaa	aaaaaaaata	76320
gtgctgcttt	ctctttcaag	tgtcctgatt	tgggtgatag	taaatgccac	tctacttata	76380
agggatctac	ctcagaatgc	taattgggac	atTTTTgtag	cactctactg	ttggcagcag	76440
gtgatgctca	caacagcccc	tgaggggtgga	tgacgtccgc	ttcacagatg	acaaaggagc	76500
ctcatgctca	gaccgtgggc	tgccagagca	ggtccatggc	tgcagcccca	catggacat	76560

atttccccct	tgtcactctt	tccaccaagc	tcccttggaa	cttcagttat	taagctctct	76620
tgggtggaat	ccaagttaga	atcacaacat	gtgcctcata	tggattgtgc	cagtgaaaaa	76680
tgacattcta	tttagaggca	gggcagcctg	gcttagagtc	agttttaa	atgtattatg	76740
ctgcaacaaa	tgtaccatga	tcctgtaaga	tgttcacaac	aaggggaactg	gatgtgggggt	76800
atactgtctg	tactaacttc	acaagttttc	tgtaaatact	aaactgttcc	aaaataacaa	76860
gttcgtttta	aattaactcc	aggagaccag	gtacggtagc	taatgcctat	aatcccagca	76920
cttcggaagg	ctgaggcagg	tggattgctt	gagcccagga	gtttgagaca	agcctgggca	76980
acatggtgaa	atcctgtctc	taaaaaaat	cacaaaaatt	agccaggtgt	ggtggcgcac	77040
tcctgtagtc	ccagctactt	gcggggctga	ggtgggagaa	tcatctgagc	ccaggagttt	77100
gaggctgcag	tgagctgtga	ttgtaccact	gcactccaac	ctgggcaaca	gagcaagacc	77160
ctgtctcaaa	aaacaaaaat	gaaataaagt	ccaggaaaga	agtaggtttt	accactctta	77220
ttttctgaag	agaaaactaa	atttaatgtg	taaagtgagg	acaagttcac	caagttagtg	77280
tttgagttgc	ctaaaatatg	tttgctaaaa	ctattcaaag	ctttcacata	aaacatgatc	77340
agaagttcta	tgccaaaaca	tatgtgtgtg	tatatatata	tgactatat	atactgtata	77400
taaaaatgca	aatctaaat	tgccaacctt	ttagaaattg	ctctgaaagg	aaagcatttc	77460
aagataattt	gcttacccaa	agaatatact	ttccaagaaa	gcaagtaata	cttaaggtgt	77520
tcataatcct	catcaaatta	attcttgcta	ctgaaagctt	acaaggagct	gttttgatgt	77580
cgggtgtgac	aggtttgact	tggcagaagg	tgtcacttta	ctaacaacat	tttaaataag	77640
tgacagaaga	caagaaacta	cacgttaa	gccagaacaa	agagtgtcta	agtggatgct	77700
aagagttgaa	atatggctgg	atacctgccc	aagagagctg	aaaagtagat	gaaagttggt	77760
tacctataaa	ctagtgcacc	ctaatgaatt	aaaaggtggt	gatgagttaa	cttgttatgc	77820
cttcagata	agacatgcaa	atggggcttc	ttcctccttc	actacttcca	agggatntaa	77880
caaggagacc	aatgcaaatg	ataaggactg	tagggctcaa	gctggggaca	gattggggaa	77940
agggggacca	tcatgcccat	atagatgtcc	ctgtgccctg	gcagtcaagg	ctgctgaaaa	78000
ataacaaaac	ccagaagtct	gcgtgatgct	gcctctccat	ttgtccaaag	ccttcttgcg	78060
gcagtttgca	ggcttttgca	aaagctccag	gaccaaggag	ctatgttcat	gctggaagct	78120
tgttcaggat	tagctgttct	ttgtgggatg	ggtgcagcca	gggccagggtg	tccagggaca	78180
gtgttttaac	aaagggcatg	aggtgtctga	tctcacagtg	gaactccact	tgctttttt	78240
tcatcttctc	attctgcttc	atgcacagaa	ccagccccat	cctgaaactg	actctaaatt	78300
actcccgcc	cagggtggagt	gcctttctcg	gagttcaaca	gagccttct	gtcgcccaag	78360
ggacaactcc	actgaatgcc	caagccacac	ccaaaaccta	acaagtaaaa	accaaattct	78420
gtgctcccc	atcctgggcc	attcctgggt	tctctactgc	tgttgggtgat	accaccatca	78480

gcttgtccat	catgaccctg	gccagttcct	cccacaacce	tccacagcac	ccagggacct	78540
cacctccatt	ccatccgaca	cagatctcct	caccacaaac	cttgggtttg	caacagcagc	78600
catgagacct	ttacaccctc	cgcccttcat	cctgtccccc	actgaggccc	cagagccatt	78660
ccttaaagca	gcgcgccaca	aactataacc	cacaagccaa	ttctggtacc	cagcctgttt	78720
tgcacagcca	gtgaactgac	aatgatcttt	tcatacagcc	agaaaaacaa	aacaaaacaa	78780
aaaacaacaa	aaaaaaccc	caccattctg	agcatgtgac	ttccatgttc	aagatgtctc	78840
atgttcagaa	aggcccctgg	aaaaggagga	aggggagctg	ggcacaaagg	gagaccctct	78900
cagctgagct	cctcccatcc	agacattttc	ctggacttcc	tatccaatga	cttcccttag	78960
cttcttatca	gccaccctg	tctgcccagg	aggctggaag	atgtggcctt	ttaactgggc	79020
acagctctgt	cctctatcat	atcagggctc	tgttcccaag	gagggtagag	agaatggaca	79080
ccaggtggac	cctcagcagt	ctgtgccaca	gagggagtgt	ttgcaatttc	cagactaaaa	79140
gtcccatgt	gcttgacggg	gtatgtgact	acaacgtgat	gcttgacttt	tcctcatatg	79200
accagagcca	ctttgtccat	ctggtacaat	gtcagctatc	tgctaggggc	cctccaggat	79260
tcccagtcaa	ttccatatct	gcatcaccac	cattggcact	aaataaaata	aaatactcaa	79320
gttctgtctg	gtgagcatga	gcagtgctac	actgggcctt	tcaaccaagg	tgacatgata	79380
atgactgaaa	ataatcactg	ccacttattg	gggacgtctc	atctgccagg	catggtacaa	79440
agtgccttaa	ataagcattc	aacaatttca	tgctgacaga	agccctgtga	gccagtgagg	79500
ctactactat	gccattata	caggggagaa	aactgaggca	gagagagggt	aggtaattcg	79560
ctcagcctca	cacaaccaat	aggtggtgga	gccaggattt	gggccccatc	tgctgactc	79620
tctagaggct	ctatcttcca	gtcttccaga	gttgagtcta	agccatgaat	aggacaatta	79680
gacagcagag	gaaaccatt	cagccacat	gtgcatgaag	agtaaggaat	ttctgtcata	79740
cagaggggag	tgaattcact	gagctgagag	ctgaggaacc	attgatctga	tggtgagac	79800
accactggga	agactggaga	ggcttttctg	ggcatgcagt	gccaggcaca	ggaggagctg	79860
aggaagatg	actaagaggt	actggcaaag	aattcagaaa	ttctgatgga	agctttacat	79920
gttaccatca	catccatcca	tctatccacc	catccatcca	cccatatctt	cctccctcca	79980
ccaatcatg	catacatcca	gtcatctata	caccaccac	ccaccatcc	atccatccat	80040
ccatccctc	atccatccca	tcatccatcc	aattatacat	acatccaatc	atatactgt	80100
acataatcca	ttcttccctc	ggttcatcca	tccatccatt	catccatcca	tccaccatc	80160
ccttcttca	tccttctat	catccatcca	atcatatctc	tgtacataat	ccattcttcc	80220
ctcggttcat	ccatccatcc	attcatccat	ccatccacc	atcccttctt	tcatecttcc	80280
tatcatccat	ccaatcatac	atataatcca	tcatacatct	gcacatcacc	agctcatcca	80340
tctatccatt	tatccatcca	tccttcttcc	catccatcat	tcatccatca	tacatacatc	80400

taaccataca	tctctacatc	attcattctt	ccatcgattc	atccaattat	ccatcattcc	80460
ttcctccatc	catcccatta	tccatttgat	catacatata	tcatctatac	atcatccatt	80520
catccatcca	tccatccatc	cacccatatac	ttcatccaat	caatcataca	tacatcgaat	80580
catctacaca	tcacccatcc	atccatccat	ccattcatct	atccacccat	ccatccatcc	80640
atccatccat	tcatctatcc	acccatccat	ccatccatcc	atccatccat	ccatgtaacc	80700
atccagtc	atatccaatt	acacatccat	ccagttatac	attcatacat	gcatctaate	80760
attcaattat	acatacacac	atccatataa	ttctacatcc	aattatacct	ccatccaatt	80820
acacattcat	acaccacct	aataaattat	taattcatat	atccatccat	ataattatac	80880
atcaattata	catccatcta	atcattcagt	aattcaccca	ccatccagtc	atctatccaa	80940
taatacattc	atccaatcat	ccatccatcc	atccacccat	tcatccatcc	atccgtccgt	81000
ccacccatca	tggtatgagc	catgatttac	cacgatggtc	ccctgtggac	agcccaggtg	81060
gggcagaact	gaaggggaagc	ccagggctgc	cccataaac	atttgcctcc	tttacetgga	81120
tgagaactag	atccacatgt	ataaatcctc	atgatttgaa	ggtgctttta	ccaacattca	81180
ctcatgggat	tctcccagga	gctctaggag	gagggcaggt	gagttgaggt	catctcacgc	81240
attttacaga	tgaggaaacg	gagggcctga	gagggcaggtc	caagggccacc	tgaccagaaa	81300
gaagtggaa	tgaggactga	accagccat	cttgcccctt	ggtcccatgc	tctctagcct	81360
gtaactcctg	cttctgggtg	gggcatctcc	aggaggacc	tatcggctgg	ccatgggct	81420
gcctggagt	cttttgcct	gtgtggccat	ccttccctcc	tcaggagagt	gtgtgctccc	81480
agagcacagg	ctgtatcttc	tgagcatttt	gtcccctccc	agtacctagc	actcagctct	81540
gtatacattg	ggctctcaag	aattctcaac	cttccagagt	gtaaggcctt	gacctgctca	81600
gcctggata	ctgcatgatg	cattgataag	cccataaaat	aaccagggca	gattgactcc	81660
cagtgccaa	agtgccacag	ggaagggaca	attcagccct	tctaggagga	ggaggaggt	81720
gttttctcat	ttctattaag	gcaacaaaag	ctgccttact	aaggacatc	ttggtggagg	81780
gcgtagctgt	caaccactgt	gatcatttg	gcctctcttg	cccaggcttc	ccattctgaa	81840
aggacagttt	tattgtaggt	acacatggct	gccatttcaa	atgtaactca	cagcttgtcc	81900
atcagtcctt	ggaggtcttt	ctatgaaagg	agcttgggtg	cgccaaaca	ccacccaatg	81960
tccacttaga	agtaagcacc	gtgtctgccc	tgagctgact	ccttttccaa	ggaaggggtt	82020
ggatcgctga	gtgtttttcc	aggtgtctac	ttgttgtaa	ttaatagcaa	tgacaaagca	82080
gaaggttcat	gcgtagctcg	gctttctgg	atctgctgcc	cgttgaccaa	tggaagataa	82140
acctttgcct	caggtggcac	cactagctgg	ttaagaggca	ctttgtcctt	tcaccagga	82200
gcaaacgcac	atcacctgtg	tcctcatctg	atggccctgg	tgtggggcac	agtcgtgttg	82260
gcagggaggg	aggtgggggtt	ggtccccttt	gtgggtttgt	tgcgaggccg	tgttccagct	82320

gtttccacag	ggagcgatth	tcagctccac	aggacactgc	tccccagttc	ctcctgagaa	82380
caaaaggggg	cgctggggag	aggccaccgt	tctgagggct	cactgtatgt	gttccagaat	82440
ctcccctgca	gacccccact	gaggacggat	ctgaggaacc	gggctctgaa	acctctgatg	82500
ctaagagcac	tccaacagcg	gaaggtgggc	cccccttcag	acgccccctc	catgcctcca	82560
gcctgtgctt	agccgtgctt	tgagcctccc	tcctggctgc	atctgctgct	ccccctggct	82620
gagagatgtg	ctcactcctt	cgggtgctttg	caggacagcg	tgggtgggagc	tgagccttgc	82680
gtcgatgcct	tgcttgctgg	tgctgagtgt	gggcaccttc	atcccgtgtg	tgctctggag	82740
gcagccacc	ttggacagtc	ccgcgcacag	ctccacaaag	ccccgctcca	tacgattgtc	82800
ctcccacacc	cccttcaaaa	gccccctcct	ctctctttct	tcagggggcca	gtaggtccca	82860
gagcagccat	ttggctgagg	gaaggggcag	gtcagtggac	atctgatctt	ggtttagtat	82920
ccttcatttt	gggggctctg	ggtgtggcct	gggcctctgg	actttggcca	cgggtgtttgt	82980
tccagccctt	ctcctaacct	gtcctttcca	gacactcggc	atctaggtta	ttagcacctc	83040
gcatactttc	tgacatgctc	ctcagtcctg	atthtgacca	tcttctcttg	cttcccatct	83100
gtgtcagtca	agactgcatt	tggctgtaag	aaacagaaac	cccaactaac	tgtggcattt	83160
acatgaagag	gtttactttt	ctcacataat	cagatgtcta	gacttggcca	gcacctcaag	83220
ggtcattgat	gctctcctgt	ctttatthtc	tgtcatcttt	agtggttgga	ttgttgcttc	83280
atggttacaa	agtggctgct	gcacttccag	gcatcacatc	tgcccttgaa	gcaggaacaa	83340
gttgcaaagt	aaagtggcca	aaagggcctt	gaaactaaat	gtgtcccctt	aggaaagcag	83400
gagthttctt	gcaagtggca	atcttctgct	tatgtctcat	tggccagagc	tgggtcttac	83460
ggccaccctt	tgctgagagc	aaggctggga	cattgagcat	tttgccgtcc	aacctcttta	83520
gcagaataaa	ccaaggggga	agaacgttaa	tagtggcttt	tgagtcacta	gttggcagta	83580
tctgcccctc	tatctttcca	tcctccccat	ggagthtcaa	ggthcctttc	tcagtacttc	83640
ttcaggctct	gcacgttcat	ttggatcttg	tgtcttgggg	tgaaaaactg	gcccagtggt	83700
ctccccagc	atccaccttt	ggattaatth	ggaaaatggc	tgtcaagtgc	ccgcctcttg	83760
cttggataaa	tgctacagct	ttagaggagc	cagcaggcat	gggccttgcc	gctgaggthc	83820
ttagcctcat	gagaatatcc	agatcagatt	ctcttggctc	cttcttagag	ccagtgatgc	83880
aagacacttc	ctgctcatct	tgtcgggagc	gtthtacaag	ttgcctgcca	tcctgagaaa	83940
gtctacaaaa	cgatgccaga	cctcatgcca	gcttccccag	ccttgactct	cagtgtctcc	84000
tcaacaggat	tctggaagaa	tctcccaaac	aagtcgcaat	cccctctgga	ccctgtgcag	84060
gcatgagact	caagagcatt	ggctcccacc	cctgggtggag	ggaacactgc	tggggctggg	84120
atcttgcttg	gttgctccgc	ctgcacccaa	gacaaccata	attaaaatgt	ccttcattga	84180
acttggaaaag	ccttcaaagc	tgacaactcc	ttatgtgtac	ccggaaaggc	ctgggagtggt	84240

gccagggcat	tgctcgggag	ggacgctgat	ttggaagcat	ttacctgatg	agagactgac	84300
agcagctcct	ggtagccgag	ctttccctcc	tgctctgct	gtgaaggtgg	acccatccaa	84360
cagtcaaatg	cctgactctg	gacaggagcg	gacctattta	ttgccatgca	agggactctg	84420
cacttttgaa	ttgtgggtca	tgggcttgga	tttaggggtt	agagctggga	gaagtcttgg	84480
aagtcaccta	gagatgacac	tgccattttg	cagatgagga	aaccgtccaa	tcaaaatgga	84540
ccaaggactt	gcccaaagcc	tcacagcaaa	accatagggc	cccgcactaa	ccccagagtc	84600
cctgtgctgt	cttaagaatc	aaatagttgt	aagcaatcat	ctggttttca	gtattttctt	84660
ttttaaagt	cctggggcca	tgcccagcag	tctgtttcac	tgacgcgttt	acacagggct	84720
gccgggcttt	cctgggtgat	gagctgggcg	gttcatgagc	cagaaccact	cagcagcatg	84780
tcagtgtgct	tcctggggag	ctggtagcag	gggctccggg	ccctacttca	gggctgcttt	84840
ctggcatatg	gctgatcccc	tcctcactcc	tcctccctgc	attgctcctg	cgcaagaagc	84900
aaaggtgagg	ggctgggtat	ggctcgtcct	ggcccctcta	aggtggatct	cggtggtttc	84960
tagatgtgac	agcaccctta	gtggatgagg	gagctcccgg	caagcaggct	gccgcgcagc	85020
cccacacgga	gatcccagaa	ggaaccacag	gtgagggtaa	gccccagaga	ccccaggca	85080
gtcaaggccc	tgctgggtgc	cccagctgac	ctgtgacaga	agtgagggag	ctttgcgtgt	85140
ttatcctcct	gtggggcagg	aacatgggtg	gattctggct	cctgggaatc	ttgggttgtg	85200
agtagctcga	tgcttggtg	ctcagttacc	tccttggtg	cctgccagcc	tctcagagca	85260
tttagggcct	tctggacttc	tagatgctcc	tcattctgcc	tcagtcagcg	cgtcagttcc	85320
agagacttct	ctgcaggggtt	ttctggggca	gggtggtggca	gaccctgccc	ttcttgacac	85380
ctgaggtcag	tccaccctcc	tgctcagact	gcccagcaca	gggtcacctc	ccaaggggtg	85440
gacccaaga	tcacctgagc	gcacagaggg	tgacagatgac	tggaccacac	cttttggtga	85500
tcttaatgag	gtgggtccag	aggagctcag	acatgcaatc	tagcatccag	ttctgggact	85560
ctgtctcctt	ttcaaagcta	ttcatgtaga	acaggcatga	cgagaatgcc	ttgtcaacat	85620
gggtgatggg	gaatcaatca	gacagggcgc	cgggctcaag	gctgcagtca	cccaagagtg	85680
gctcagccca	ccaggcccta	ggaaacgcct	gcacagcctg	gagctcctgg	agtcatttcc	85740
ttcatgtctt	cttactgca	cttacgtaaa	gatgccagcc	attggtttgg	tgatttggag	85800
ggtgcccagt	tgcccaacaa	gaaatgcaga	agaggcctag	ccaggatttc	accagcagtg	85860
gagagtagag	aagatgtggc	cagaaaagag	tttcttttcc	ctcctaaaga	tggtactccc	85920
tgacgctact	ggggaagcct	gcagcattct	ctagggctct	gtgtggtgag	agcagcccca	85980
ccctggcccc	ttctgagtgc	atctctgctt	tgtgacttga	tccgtgaagt	cccctgagat	86040
gggcagaggg	gatgtcctcg	aagctggggc	agagcctcat	ccttgaacgt	gaaggacggt	86100
tgaagactgt	ggcatgatca	caggatgaga	tcacagggaa	cttgagtttc	tctcctcctc	86160

tcccttcaca	gttatttcac	tgagggaaat	ccctcccctg	cccagaatga	aaactctagc	86220
caactcttga	cttttccatc	actccaaagt	agttgaaagt	acattagtct	ccacagtggc	86280
aaaacagtgt	gcaaaagcta	aataattaga	acagccagtc	ccatgtgaca	gtcaaagctt	86340
ctaactccat	tcaaagttgc	agccattccc	ctcgagggct	ggcagggagg	ggaggggtaa	86400
gagaaacagg	aaggttctta	ctgagttggt	cctgggtgtga	gctgcgtcac	actccctgca	86460
gaggtttcaa	ggagactctc	tctctctctg	tctccatggg	gaccttattt	gaattcttct	86520
actcttacc	cagcctgcca	tctccagcta	tcctcccctg	aagagccctt	ctgctgcgct	86580
ggattctggt	ggccatgtca	tctcctcggc	cccgtgggag	tctgaagatc	tggctgcagc	86640
ctcacctctg	aggtcctgct	agttgccacc	tcttaaacad	gatctgaggc	tcccatgcac	86700
tctgacctgt	gcccacatgg	ggcccacggg	aaacacgctg	gcaagcaaac	tgtgggtgtg	86760
cagacggttc	tcagggctgc	agcacctgtc	ctttgctctg	cccccaaagc	aaggccagcc	86820
catcttccat	cctctagtgt	tccttggtgg	ggccctgacc	acagtccacc	aggtccctaa	86880
ccagagggga	cacacaccag	gtgtcctcaa	tgtattgcct	tgaaacagtt	gtgctgggac	86940
tgtgatgggg	ggtggccatg	tagccacccc	caccaccccc	aagccactct	ctccaaggaa	87000
atcctcctaa	agatcccttt	acatcctcca	tgtgggtggg	aggttctaga	gttgggtgca	87060
tgtgtcttca	gctactgaca	atgcagacct	tagttggcac	ctcgctctgg	cctatcctgt	87120
ttgctgttct	tggcgctcca	gtgaaactcc	ccatgggcca	tccagttggg	gtgcagtgtg	87180
gccaccccct	tgcaggttcc	tgccttgctg	gagagcacag	ggccctcctg	gctcttghaa	87240
aaactcccc	atggtacaga	gaggccagca	gtgatgtgag	gcccacctc	cctccatggt	87300
gttcccaagc	agctcccttt	ctgggggtcaa	gggggtggcaa	agacagtgca	gcgccaatt	87360
tctgactcaa	gccgggcctg	gctatcgag	ctctgcactg	tgtgtgacag	caaggcaact	87420
caccagtg	cgtggcagtg	accgtgtccg	aggaagcctc	ctcacaccct	ctgtctcaag	87480
gactctggca	tttagctgga	cttgctgtag	ctctgagcct	ttctgccatt	gccatcacct	87540
tgtcagaaac	tcaggccgaa	tctgcactca	gagttgtgcc	caggcagttg	agccaacact	87600
tgctcagcga	tattgtcaca	tgacaaggca	ctgtcaccac	tgggcgtcgt	gggtagcgca	87660
gtgtcggctg	gatggaccgg	gaggggtgtct	gtgtcatgct	agtgctagtg	atgggagccc	87720
cgtgagccca	ttgcccggcc	tcccatgccc	tcagcagctg	cctggggaca	gccaatggcc	87780
tgggtgtttc	tgaggctacc	acatggcttc	caggaaactc	gagaaccttt	ctctcccttg	87840
cctacactct	tcacacaggc	ctgtgctggc	cagcgggtggg	gatccggcat	tcctatctta	87900
ggtgcagaaa	gtgactgact	cattgcaggc	ctgggagata	agactgatgg	cccagccagc	87960
aagatgtatg	gatttctcag	aggcagtgcc	ctctgtcatt	gtcctcagga	aatgctgggtg	88020
attctgggtg	cctgaggtca	atgcatgtca	acgtggccaa	cttgcttat	aaactttttt	88080

tctggacaat	tgcgtgact	gtcctgtaac	agtgtcctgt	tgtttatgat	gcagaaatag	88140
gtgtttttaa	agcctattga	ttttggtact	attaatgtgg	tcaggaactt	tctcagtctt	88200
tcttgtttgg	ggtgagctgt	ggcttcctaa	acaggaaccc	aagacacccc	caaaagctgc	88260
tcaccagcac	tgccagcctc	cctcttacca	agtagcacc	gttcaggaca	ttctgcgaaa	88320
ggcatttgcc	cagaagttgg	gaggaaggaa	atgtaacatt	ttggggcacc	taccatatgc	88380
caggcaccag	gctaaacgtg	ttcacacaaa	ttctcttact	aaccctcacc	atccttctac	88440
aagacaaact	agtatcttca	tcttgggggt	caagatgagg	aatggaggc	tcagagaggt	88500
tgaatgaatg	ccggtgcctg	gatatgaacc	ccatctgcct	gactccgcaa	cccaggcaaa	88560
gtctttcctt	gaacttccca	gcagccactg	cttagacaca	gcctccacaa	ccatggctca	88620
gcagcaaatt	gcttctctga	cctcactcag	cctgtgtgtc	cttgttgagt	gaggcattca	88680
ggaccctggg	cccaaagtgg	agaaagtctt	tcctactagg	tcatagctac	acctgcatgt	88740
gggtgctgtg	ccttttgttt	agtgaacttt	tatcaccagc	atcctcagca	atgacatttg	88800
cagagaagcc	agagctgagg	caccttggta	ttcttgggat	gtgactttcc	tgaatgttta	88860
agggaaaatg	cccgaaggta	cagagagctt	ggtttctagt	aaacaataac	tgtcttgctt	88920
ttacccccct	tcatttgctg	acacatacac	cagctgaaga	agcaggcatt	ggagacaccc	88980
ccagcctgga	agacgaagct	gctggtcacg	tgaccaaggg	tcagtgaact	ggaattgcct	89040
gcatgactt	gggggttggg	gggagggaca	tgggggtggc	tctgccctga	aaagatcatt	89100
tggacctgag	ctctaattca	caagtccagg	agatthtagg	gagttggttc	ttatcaaagg	89160
ttggctactc	agatatagaa	agagccctag	tggttttttt	ctaataccat	ttctgggtaa	89220
ttcctaaggc	atttagtggt	ctgaaagatg	ctagccttgt	ccagcctggg	agttgagaat	89280
gaatgtctaa	cagaaactct	aggccgggcg	tgggtggctca	cgcctcta	cccagcacta	89340
tgggagacc	aggtgggcag	atcacctgag	gtcaggagtt	tgagaccagc	ctggccaaca	89400
tgtgaaatcc	tgtctcacta	caaataaaaa	aattagccgg	gtgtggtggt	aggtgcctat	89460
aatcccagct	actcaggagg	ctgaggcagg	acaatcgctc	gaaccagga	ggtggacggt	89520
gcagtgagcc	gagatcgcat	cattgcactc	cagcctgggc	aacaaaagca	aaactccgtc	89580
tcaaaaaaaaa	aaaagaaact	caaatatgtg	tgacaggcga	ttctcactgc	aggctgcctt	89640
gtggctgatc	caggagcaag	gccttaacca	tgtcatcccc	aagcgattgc	ttgtaaactt	89700
tcttctgtgc	agccttcaac	ccttattatg	atthtcttct	caggaaccaa	actgctgtat	89760
tcaagaaagg	cagctttgtg	taatcattta	tcataaatat	cttaagaaaa	atcctagaga	89820
ttcctaattt	taggaaatgg	gagacctatg	gtactgatat	aatgtgggct	gggcttgttt	89880
tctgtcattt	gctagataaa	tgaacttgag	agcctactgt	aaaatgtgga	agcttctaga	89940
ttgcagaagg	gctggaaaga	cactgttctt	ttctcccag	tgatgggatc	tgtccagtat	90000

ttagagctgc	ctctgaggcc	atctgattct	aggagactct	gcctcgttga	ggatattttg	90060
aggcctaact	acacattcct	gccccagag	aggtcacagc	ctatagcagg	ctgatgtttc	90120
tcatgtcaca	tggcacagaa	aggcacattt	tcgttctcag	gctaacaaag	agcttcaaaa	90180
actattagaa	gggacagtgg	ctataagaga	agaacctcag	tcaatgtgtg	aaattaacta	90240
ggaacctggc	tcctgtttct	tttaggtcat	gtttttcagc	ttaggtaaaa	ctagaggctt	90300
tgataaagca	tgacctctag	aatcattgca	ttttcataaa	tgggaagtggg	tttgagtttt	90360
ttctactgat	tgttagtgca	ggtgatgtct	acatgcccc	agaacatatt	ccatgcaaca	90420
aaaaagccc	aggtcaccgt	ctttgctggg	aacttgactt	ttgtgctcac	tgaattttaa	90480
gctttctgac	agcagcctgg	aatcatggag	ggataaagta	cctattagta	agatggaaaa	90540
agggtgttca	ggttggagct	gcagtctggt	gagagtaagc	tatgggaagg	cctgtatacg	90600
aggggtggac	ttttcttctg	taagtgtcca	gagaccaggc	ctcctgaaga	gggcatgggg	90660
gcttaactta	cctggactac	tgtgtttaca	atactcattt	atcttgaact	cctcctaacc	90720
cctgagaatt	gctacattta	gtatttgctg	agtacttctt	agcatcctag	ggaatcaata	90780
gaacattctc	ccaaccaggc	tgggtgcggt	ggctcatgtc	tgtaatccca	gcactttggg	90840
aggccaaggt	aggcagatcc	cttgaggcca	ggagtgcaag	actagcctgg	ctgacatggt	90900
gaaaccccgt	ctttactaaa	aatacaaaag	ttagccaggc	atggtggtac	acacctgtaa	90960
tcccagctac	atgggaggag	taggaggcag	gagaattgct	tgaacctggg	agggtggaggt	91020
tgctgtgagc	cgagatcatg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagtg	agtgagactc	91080
tgtttaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagaacatt	ctcctaacct	ggcttcttcc	tccaggggtg	91140
taattaatca	tgtcagtttc	ctcattgata	cacacacaca	cacactacaa	tcctgtatcc	91200
attacttttc	aaggtacatt	tactatttac	gtttggggtc	cttgtctctt	ttttaatagt	91260
gtttcttaaa	gtcttgtatt	atatcagagt	acagtaacat	cccagtcaag	agcactctag	91320
taagctctag	gaggaaagcg	acttccggaa	ggcagtggag	acctgtcctg	ttggggcagc	91380
ataggggcag	ccctgcctc	tggtcagttc	tggcgctcag	gctcaggggt	gcctctgggc	91440
tgttcttccc	agagactgac	aaagggctcc	cataaggcac	ctgcagagcc	tgtgagaagc	91500
tgaagtcaat	gttttctga	caccagttga	tctgtgcagg	atccattgat	ttaaccacct	91560
gctgtgtggc	atgactgtg	gtc gatgcca	ggaacaggaa	ttggaggggc	ccatgagcat	91620
ggccagtatc	acaggctgga	ggtgctgctg	cgctctgacc	gggcctcttg	gggatgagcc	91680
catgtcaacc	accttgctc	cgatggggtc	gggcccacag	gttacctttg	tgtgtccatg	91740
accacacctt	cctccccgac	ctcatccaaa	tctctttctt	ttccaagccc	ctgaatcctt	91800
cagggctgca	ggttttgttt	aaagcagagc	tgggtgagttg	cataggttgt	tgcgttggga	91860
ctagatgggg	tgttcaaaga	gttgggagtt	aaaaaacata	aagggatattt	attaggagaa	91920

ccaaggagtg taattctcct gttcttaata tgcggccagg ttaatgaatg tcacgtgaat 91980
gaaccagaaa aaaatgaagt gtgcccttga tcagctgggt tgggtgtgcag caagctgtgt 92040
gaccagggga cagcagtggc cctgagggcc gtcactgtct gccgtgcaga gcccttcctc 92100
ccacgggggc ctacctcacc tgtgcccaagg gcttgtctgt ggtcagtgac ctggatagat 92160
ctgaatgggg cttctttttc gaggagtctt atggcaggtc tctcagtaaa gactccattc 92220
ttgatgatca cacattttgg attttccaaa tctgtcagag aatgggcttg aggcgggggtt 92280
tgtgggcact agtttctact gtttcattta caaaaaggg gagcagaagt caagtatggt 92340
ggctcatccc tgtaatccca gaggcaagag aattgcttga gcccaggagt tcgagaccag 92400
cctgagcaac ataaggagac cccgtctcca caaaaatgaa aaataacatt ttagtcagac 92460
gtggtggcat gcatctgtgg tcccagctgc ttgggagggt gagatgggag ggttgtttga 92520
gccctggagt taaagttgca atgagctgtg attgcaccac tgcactctag cctgggtgac 92580
agaacgagac cctgtctcaa aaaaaaaaaa aaagaaagaa aaaaaggaaa aaaaaactc 92640
atgcctgtaa tcccagcact ttggggaccg ggggtgggcag atcacgaggc caggagatca 92700
agactatcct agccaacatg gtgaaacccc gtttctacta aaaatacaaa aattagccag 92760
gtgtggtggc acgtgcctgt aatcccagtt actcgggagg ctgagggcagg agaatcgctt 92820
gaaccagggg gtcagagggt gcagtgagct gagatcgtgc cactgtactc cagcctgggc 92880
gacagagtga gactctgtct caaaccaaaa aaaaggggtg gggggcgggg gcaggagAAC 92940
agtgagaggc agggagagga aaggggattc tcgctacacc caaacagat accatctaga 93000
ggctagaatc tttgggaggc tcaaattccc tagaaagcag gagaagcttc tgtagccctc 93060
ccgctttccc agtagattaa gcccagggcg gctccagatg tgtgacatgc tctgtgcccA 93120
accagagccc atcataggca gaggaataac acccacacca gaagggccct cggaggtcac 93180
cacgtccaag aaccctcttt acagatgagg aaactgaggc ccagagaggg gagagccacc 93240
tagcgagctg gtggcggcta gaccaggaga gctgtcattc caagcaagca aaggcaacga 93300
gacgagccca gagctgtgct cccatctctt tggtaggggg cctgggatgc cctctcagtG 93360
tcattttgtc caggatgatg ctccctctct taagcgatta atgcgccctt gctaaccctt 93420
tgctatcgct gcctcttcaa accagaggag ttgagagttc cgggccggca gaggaaggcg 93480
cctgaaaggc ccctggccaa tgagattagc gcccacgtcc agcctggacc ctgaggagag 93540
gcctctgggg tctctgggcc gtgcctcggg gagaaagagc cagaagctcc cgtcccgtg 93600
accgcgagcc ttctcagca ccgtcccgtt tgcccagcgc ctctccaac aggaggccct 93660
caggagccct ccctggagtG gggacaaaaa ggcggggact gggccgagaa gggtcgggc 93720
tttccgaagc ccgccaccac tgcgtatctc cacacagagc ctgaaagtgg taagggtggtc 93780
caggaaggct tcctccgaga gccaggcccc ccaggctctga gccaccagct catgtccggc 93840

atgcctgggg	ctcccctcct	gcctgagggc	cccagagagg	ccacacgcca	accttcgggg	93900
acaggacctg	aggacacaga	gggcgccgc	cacgcccctg	agctgctcaa	gcaccagctt	93960
ctaggagacc	tgcaccagga	ggggccgccc	ctgaaggggg	cagggggcaa	agagaggccg	94020
gggagcaagg	aggaggtgga	tgaagaccgc	gacgtcgatg	agtcctcccc	ccaagactcc	94080
cctcccctca	aggcctcccc	agcccaagat	gggcggcctc	cccagacagc	cgccagagaa	94140
gccaccagca	tcccaggctt	cccagcggag	ggtgccatcc	ccctccctgt	ggatttcctc	94200
tccaaagttt	ccacagagat	cccagcctca	gagcccagc	ggcccagtgt	agggcggggc	94260
aaagggcagg	atgccccctt	ggagttcacg	tttcacgtgg	aaatcacacc	caacgtgcag	94320
aaggagcagg	cgactcggga	ggagcatttg	ggaagggctg	catttcagg	ggcccctgga	94380
gaggggcccag	aggcccgggg	cccctctttg	ggagaggaca	caaaagaggc	tgaccttcca	94440
gagccctctg	aaaagcagcc	tgctgctgct	ccgcggggga	agcccgtcag	ccgggtccct	94500
caactcaaag	gtctgtgtct	tgagcttctt	cgctccttcc	ctggggacct	cccaggcctc	94560
ccaggctgcg	ggcactgcca	ctgagcttcc	aggcctcccg	actcctgctg	cttctgacgt	94620
tcctaggacg	ccactaaatc	gacacctggg	tgcagctgct	ccactccctc	ggcctcctcc	94680
cgctgctcagg	ctgtggccgc	acgcgcccct	cacgcttgcc	cgccactctg	catgtcacca	94740
gcacccccgc	tccgtgctcc	ccaccttggt	tgactctctg	gccacttgat	ttgtccacaa	94800
cggcccatca	gcccacagga	ggtttgggtg	gtgccttcca	ccgacaggat	gacgggtgcc	94860
ctcatggtgt	ctagaactct	ccaaccctcc	catgtaggca	taagcagccc	cactttgcag	94920
atgaggaaac	ggaggctcag	agaagtacag	taacttgccg	aaggccaatg	agtagtaagt	94980
gacagagcca	ggtttgggat	ccaggtaggt	tgtctctgaa	agacacgcct	gtcctgcatc	95040
ccacaacgcc	tcccaggagg	tgctggagtg	tggacgccta	acacagagat	gtgcagggca	95100
cacacagcag	gtgacacaca	cagcatccag	aggtggccca	gagctcatgc	tgtgcctttg	95160
gcccagtgcc	ctgccccac	ccactctgcc	ttgtggcagg	aagacaagga	gcagacacaa	95220
gatctccctg	gtccacatgc	caccacctcc	ctctgcagag	gacaagggga	tcctcatgct	95280
ggcattggag	ggggttgagc	agggcccacc	ttgagccctc	aggagcacga	ccacagcagc	95340
cctgcaggga	gggattggtg	ggaggagagt	cccaagtatc	agggagagga	gagttggtgt	95400
cccacaggag	acctcagagc	cacaaggcga	gcttgttcat	aaatttggga	cccttagcat	95460
ttcacagtta	tttgcagagc	ccagaaatgg	atgttactga	agctcacagt	tgcaagcatc	95520
tgttaaattt	ttattagatt	ttacttttag	ggaaaacttt	gaaatgctat	aaagaagcct	95580
gtgttataaa	gttaagacag	aggctggggg	cgatggctca	cgctgtaat	ctcagcactt	95640
tgggaggcca	aggcaggtgg	atcatttgag	gttaggagtt	cgagaccagc	ctggccaaca	95700
tgggtgagacc	ctgtctctac	taaaattaca	aaaaattagc	tgggcgtggt	ggcgggcacc	95760

tgtagtccca	gctactgggg	aggctgaagc	aggataagtg	cttgaacca	ggaggcggag	95820
gttacagtga	gccaaagatca	caccactgta	ccctaagcct	gggcgacaga	gtgagactct	95880
gtctcaaaaa	ataaaataaa	ataaagttaa	gagagaaaaa	aatatatacct	atatacctttg	95940
ttaaattcca	aaacagtagg	ggacaaataa	ctgacttgac	aggttactac	aatatttcct	96000
gaaatgatgt	tttcttgaat	actggcctac	tagaggttca	taggtgtggt	tggattaataa	96060
aagagttcca	tggcccagtg	actgggggaa	aaaaataaaa	gactaaagta	agttaaacag	96120
gcttttctgc	tgcaggactt	gtcagagcct	ttaatgtact	aatggccatt	gtgaccctct	96180
gagaaggcca	cagagtgggt	ttcccaaact	tacttgattc	tacctgctaa	catttcctgg	96240
aggaagtttg	ggaaatgccg	atntagcaga	ttcttttggt	gtgccgtgga	tgggtgctggt	96300
tgatgtgggc	aaaacaaaga	acacgtgagt	cagatccgcc	tggggctctt	actaaagtgc	96360
aggttcccag	gtgccacttt	aggcttacag	accagttgt	ggggtaagcc	tgggagtctt	96420
ttagcaggtg	attctgccac	atagtatagt	tggaaaacct	ctgggcatac	tcattgctgg	96480
tcctctaga	aatccaggtg	acaatagcca	atgagaagct	ccaagagacc	cagttgtcca	96540
tggggtagag	ggaatgtgat	attgaaacca	aagaagaaaa	tctatgatca	gttttcagca	96600
gtgactgtca	agagaaggag	aaggggtgagt	tagcgtgtgat	gctggctgac	aggtcagcgg	96660
gttggtttca	ccaaggagtg	tgatgaaggc	tgatgttgtc	tgtgggaatg	tatgatggta	96720
actggtttgt	agctaatttg	gggaagcagt	gagaattcgt	gccctttgaa	gaccagtaag	96780
tggcaagaaa	cccaccaggc	ctggctcagg	gctgggctgg	gcttggctcg	tctcagagca	96840
gctggggctg	gtggccaaag	ccaccattag	tgaggggcag	gccctggggg	tacaaccagc	96900
aactagggga	caaagacaac	cctgccagcc	tctcctattc	tggaggcgtg	tgaccagaaa	96960
tggagatggg	ttggtcagca	taagatggcc	aggaagggtg	aaatcaggac	tgctggcaat	97020
ctagccacat	gggcagggga	gccgggtggt	tccaggcagt	ttccaaggcc	aagaggggtga	97080
gcaggcacct	cacaggggat	cagggccaag	cctggctgca	gtgtggagac	aatgcacca	97140
ccccatcct	tggatcttgc	aggaggctgg	gtcctcactg	agctaccaac	atccatggcc	97200
ctgaggcttt	taaaacaccc	atccatggag	tggggctggt	cccagtgggg	tgaggctgac	97260
cctggcagaa	acagggcagg	agcctgtggg	ttagggagac	tgcaccttcc	ttagatagcc	97320
tccatgccat	catgtccccg	tgacagtttc	tgctgcgtcc	cctctgcatg	gtcccacct	97380
cggccagcct	gctgccccct	cttgccaggt	tgcgctaate	agtgacccca	gtgtgctgtg	97440
ttgatactaa	caatgcgagg	cctagcagat	tcaagggaaa	agagaaccaa	ctgggtttcc	97500
accagacca	actaaacaaa	catggaccta	tcccagagaa	atccagcttc	accacagctg	97560
gctttctgtg	aacagtgaaa	atggagtgtg	acaagcattc	ttattttata	ttttatcagc	97620
tcgcatggtc	agtaaaagca	aagacgggac	tggaagcgat	gacaaaaaag	ccaaggtaag	97680

ctgacgatgc	cacggagctc	tgcagctggt	caagtttaca	gagaagctgt	gctttatgtc	97740
tgattcattc	tcatatataa	tgtggggagt	atltgtcact	aaagtacagc	tgtcatttaa	97800
agtgccttgt	atlttggggc	aggctltttaa	aaagtccagc	atlttattagt	tttgatactt	97860
acccagggga	agagcagttg	gcaggttcat	gaagtcatgc	tcctaattcc	agctlttctta	97920
gtgtactttc	agtgagacc	tgacagtaaa	tgaaggtgtg	tttgaaaacc	aaaccagga	97980
cagtaaata	aggtgtgttt	gaaaaccagc	cctaggacag	taaatgaagc	catcttctca	98040
ctgcataaac	tgcaccaga	tctlttgcca	tccttctcag	tatlttactt	caccattgt	98100
ttactgtctc	aatgactggg	gaaatgtctg	gggaaatgct	cccgtaatg	cacagtggcg	98160
ttlttctctg	aaaatcccac	catggctcta	gataagacct	atlttlttctta	aaggtatcta	98220
aaatltccag	cataaattct	gtctgaaaca	cctgaatltt	aatcagtact	ggagcccggga	98280
gggcatctcc	agttgccaca	tagctctgag	cattcagtgg	tgtgttgagg	gctgctccc	98340
gaagtgcctg	cagagtcagg	gctccccagc	ctcatctagt	gaggcagtgg	aagggcctgt	98400
ggggatlttg	agagctggcc	tgggtctctg	aagtgatagt	gacagctgct	tgtcaatcac	98460
ggtgcacatt	tagtgccggg	ggcagggggc	agggaaatac	agcctcatgc	atgcatgcat	98520
tcatttgttc	cttcttcat	tcattcattc	agtacacatg	ggtacaacat	ccctgcctctg	98580
gagttgccca	gagtctaggg	aggggaaaga	tctattacc	tgggcctcgg	ccagctgggg	98640
agtgcctgctg	gtggagaggg	gccgtgtgca	gagagggag	gaggagtcgt	caatacccc	98700
acccagctt	tgctlttctg	tcacagccc	cagggcccca	gcctgtgtcc	ctcctctccc	98760
attgctactt	catctctctg	gtcctcctta	ccaagcctga	ccacacagag	ggccttggcc	98820
gcttccatgg	ggaattggaa	agcaataaga	tagcatcccc	tagaagccca	gtgaagtctg	98880
ggacaggacc	cttctctgag	ctctgacttg	ctcttggaaa	cacttccgagg	cttagcctcc	98940
ccactlttg	tccaagagt	gtgacctgtt	cccctccaaa	caccccttc	tcctccaggg	99000
ccatgccac	ccgtcaaaat	ccccacggg	caggacgaac	tgtgggtgtc	agtcaccatc	99060
tatcctgcat	cctggttcca	gggccccccc	cagccccgcc	tccatagggga	cagggcgtgca	99120
gacacccgtc	cctggctgct	tcctcttctg	gaatgggttc	aaaagtaagc	agtgttgttt	99180
acactgacaa	actgaaaaaa	aaagaaaaag	agataacatt	ggaggccttg	cacagtggct	99240
catgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	taaggtggga	ggatgtcccc	agcccaagag	99300
ttctagacca	gcctgggcaa	catagcaaga	ccccatctca	aaaaaaaaat	ttaattggcc	99360
aggcagaggt	gggaggatca	cttgaacca	aaggggtggag	gctgcagtga	gccgtgatgg	99420
caccactgca	ctccagccag	ggcaacagag	ggagaccctg	tctctaaaac	aaacaaacaa	99480
acaacaaac	aaaagagtta	acattggcca	gattaggatt	caccagatag	tgttaataat	99540
agtttgattt	gagactlttaa	tcagaaagca	catgtgtggt	gggggtgggt	gtaacctaa	99600

tcaggtagaa	tctttccaac	ttgggggggg	cacactcctg	attgtagcca	tatgagtctg	99660
tcagtgtggt	ggaagagacc	atgggttaat	gggcaggtaa	aaaagcacct	tgcttggaa	99720
tgagtagaaa	gtaaggccct	tcagaccccg	tgacacactt	ggggacattt	tcttgagtaa	99780
catcctaaga	ttcatgtacc	ttgatgatct	ccatcaactt	actcatgtga	agcaccttta	99840
aaccagtcgt	ctccaaattc	aggggcacag	taacatccaa	caggctggag	aaagaacgta	99900
ctagaacttc	cattcctttt	tcatgtcctc	ttctaaaagc	tttgtcaggg	ccagggcgcg	99960
tggctcacgc	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccgaga	cgggtggatc	acgaggtcag	100020
gagatcgaga	ccatcctggc	taacacagtg	aaaccccatc	tctactaaaa	atacaaaaaa	100080
acgagccggg	cgtggtggtg	ggcgcctgta	gtcccagcta	ctcgggaggc	tgaggcagga	100140
gaatggcgtg	aaccaggag	gcagagcttg	cagtgagccg	agattgcacc	actgcagtcc	100200
agcctgggcg	acagagcgag	actccgtctc	aaaaaagaaa	aagaaaaaga	aaaagaactg	100260
tgattgggga	ggacggtcac	tttctgttct	ttactgatca	gaagggatat	taagggtacc	100320
tgattcaaac	agcctggaga	tactgctttt	caaccattac	ctgccttatt	tatttttagt	100380
tactgtcctt	ttttcagttt	gtttccctcc	tccatgtgct	gacttttatt	ttgattttat	100440
ttatgtttat	gtttaagaca	tccacacggt	cctctgctaa	aaccttgaaa	aataggcctt	100500
gccttagccc	caaacacccc	actcctggta	gctcagaccc	tctgatccaa	ccctccagcc	100560
ctgctgtgtg	cccagagcca	ccttcctctc	ctaaacacgt	ctcttctgtc	acttcccga	100620
ctggcagttc	tggagcaaag	gagatgaaac	tcaaggtaag	gaaaccacct	ttgaaaagaa	100680
ccaggctgct	ctgctgtggt	ttgcaaagt	ggggtttgtt	tatttgtttt	ttagcctcaa	100740
agacctttct	tcaaatgagt	tctggcatag	aagcacctg	taaaatagtt	agaattctgg	100800
gcaaagggga	aaagagagct	gggggccatc	cctctcagca	ccccacaggc	tctcatagca	100860
gcagctccta	agacacctgg	tgggaccttg	gtttcgaaat	cgctactcta	aggctgggca	100920
cggtggctca	cacctgtaat	cccagctctt	taggaggccg	aggaggggtg	atcacctgag	100980
atcaggagtt	cgagaccagc	ctggctaaca	tggcaaaacc	ctgtctctac	taaaaataca	101040
aaaattagcc	gggcgtggtg	ttatgcgtgg	tggtaatcgc	agctactcgg	gaggctgagg	101100
cacaaggatt	gcttgaaccc	cagaggcaga	ggttgtagtt	agctccagct	tgggagacag	101160
agcaagacc	tgctgcaaaa	attgtttaaa	aaacaaacc	aaaattgcta	ctctcattgg	101220
gttcctttgc	ccattcctga	ttttggcaag	agaaatgctt	ccagattgcc	ctgatctggg	101280
taggacagca	tcacgccata	gcaacactgc	cccgtgagct	cactgcccc	tcaactagct	101340
tgtggtcctt	ggttaatgtc	agtttctttt	ttgagtttgt	gttatgtcta	agggtcatct	101400
gctgggtaac	ggaaccagg	gactgcctta	gtccctagac	tgtgccatgc	ccgactctgc	101460
cagctttgtc	agtgatgctg	gtgctcgctt	cctcgggtgc	tcgcctggtc	tgagcacacc	101520

caaggagttc	ttgaggcctt	agggttgttt	gcgagagaat	gaaagaacac	gacctagctc	101580
tcttttagcat	ccttggtcag	gttcaacact	gccccaggg	gcctctggtg	gagccaacca	101640
ccatcagcca	aataaatcca	taattagagt	cagaaaatgg	atgtctgcat	atgtgtagtg	101700
cactaatgtc	ctgccgatga	ttgacatgga	gtggagagtg	acctgatcat	tgctgtgagc	101760
tctgctggcc	ttggcacaac	tcatgctgat	aactaatgca	cacagttcct	ctgggaggaa	101820
atgtcctcag	ggaacttgga	gtttgggtgg	ggatgtgggt	ttgtgtgccc	agcaagccct	101880
tgtggttgta	gcagacacta	gtggcatcta	ggaggcaaag	ggtcaccca	gtcttagcca	101940
cgttttgagt	caaggtggcg	gagtggggct	ggtgttgact	cttgggtggca	gtaacttttc	102000
ccaatggtga	aaaaccctc	tatcatgttt	catttacagg	gggctgatgg	taaaacgaag	102060
atgccacac	cgcggggagc	agccctcca	ggccagaagg	gccaggcca	cgccaccagg	102120
attccagcaa	aaacccgcc	cgctccaaag	acaccacca	gctctggtaa	gaagaacggt	102180
ctcttgaatc	ttagaggaag	ctgaagctct	cagaggtaca	gccttcattt	taggaggcct	102240
taggccactg	agaatgaata	accctggca	gctggtcagc	agcttgca	ttactaagca	102300
ctggagtctt	cattgccttc	tcagtccttt	tgatttctga	ggcaaagtgt	gaatccctac	102360
cttttttttt	ttttttcttt	tgagacagag	tttcgctttt	gttatccagg	ccggagtgca	102420
gtgggtgat	ctcagctcac	tgcatcctcc	acctcccagg	ttcaagcgat	tctcctacct	102480
cagcctccct	agtagctggg	attacaggca	cctgccacta	tgcccggcta	atTTTTTgta	102540
TTTTtagtag	agacagggtt	tcacatggt	ggccaggctg	gtctcgaacg	cctgacctca	102600
ggtgatccac	ctgcctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcatgag	ccaccactcc	102660
cagcctgaat	cctcactttt	tatcaatgaa	gaaattgagg	ctgattctgc	agcatgataa	102720
aaaaaatac	agaaaaagga	aaaaaaagaa	agaaatcgag	cctctgagag	tttgcttgac	102780
tgagtctaac	cagctcattt	taaacccgag	gaaaatgcag	tcacatgact	actaagtggc	102840
agctctcgga	gcctctctgg	ccccaaagtcc	agggttccat	agaggcagcc	ccagcatggc	102900
atgttttcag	tccccaaatg	agactctgga	gacaaatgtc	tctggagaca	gagcagcagc	102960
ctggataagt	cacaatgggt	gacgtcactc	agggctcaac	ccctgggcag	cttaacttgc	103020
tagggacggt	aggagtctgc	tgcaaaacct	gagggcttta	gctgagcagt	cacaggctgg	103080
gcccgttgcc	ctgggctcct	gtgagtaaaa	cccagtcaat	tttgagtacc	cagtaaggca	103140
tccattgagt	tattttgcag	ccaggagtgc	tattaagaac	agtcgaggct	gggcgtggtg	103200
gctcatgcct	gtaatccag	cactttggga	ggccaagggtg	ggcggatcac	ctgaggtcag	103260
gagttcgaga	ccagcttggc	caacatggca	aaacccgctc	tctaataaaa	atacaaaata	103320
attagctggg	cgTggTggcg	ggcgctgta	atcccagctt	ctcaggaggg	tgaggaagga	103380
gaatcacttg	aaccaggag	gcagaggttg	cagtgagctg	agatcgacc	attgcactcc	103440

agcctggatg	acaaaagtga	gattccttct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	cagtcgtcct	103500
ctttggggat	tagggacagc	ctgcctgcct	gcccgagcac	ttctctcttc	cattgccccca	103560
gtgaagtatt	ccaggcccct	gggttttagac	tctgcaccat	gtaggggtgt	ctgacctgca	103620
cttgctcctt	ggtggcacgg	gcagcctatg	gcacttgctg	cgggctgtga	ccaagcctg	103680
gcctggatct	tggatcttgg	tgactctgct	tctccctggc	ctgagggagc	tgcccagagc	103740
ctgcccacca	cctgctgcgt	gtctttgcgg	tggcatttct	cgcacacatg	ccgtgcgggtg	103800
gcacccccaa	ggatggccat	tcactaaggc	ccattgtttt	tgtcttttcg	cttcgtgttt	103860
tctggcctgg	tgtttttctc	atatacatgt	gatccagggg	taattcccag	aattttgaca	103920
ggattttaag	tagcgtttgg	atcctgctgt	ttttttttca	cttaacatcg	ggccagttga	103980
ctcacactct	gttttttgtt	gttgtttttt	tgagacggag	tctcactgtg	tcaccagggc	104040
tgaagtgcag	tggcacaatc	ttggcatact	gcaacctctg	cttcccaa	tcaagcagtt	104100
ttcctgcctc	agcctcctga	gtagctggga	ctacaggcac	agggccaccac	gccctgctaa	104160
tttttgat	tttagtaaag	acagggtttc	accattttgg	ccagcctagt	ctcgaactcc	104220
tgacctcaag	tgatccgccc	acctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggggactcac	104280
actttgtaac	aacctgaaac	aacgtgatgc	atctcccttt	gggtcttacc	tgctcttcgg	104340
tggetgcctg	caggtggaga	gaccctcccc	cttgggcccc	tcgaccttgt	ttcagaatgg	104400
ggccccctgct	gggcccagctg	tgggtgcctg	ccacgtgaag	gactcattaa	ggccctgttt	104460
aagcctgatg	ataataaggc	tttcgtggat	ttttctcttt	aagcgactaa	gcaagtccag	104520
agaagaccac	cccctgcagg	gcccagatct	gagagaggta	ctcgggagcc	tacttcgctg	104580
ggagcagcct	ccctttgcgt	gtgtggccat	tactggctt	gtgtttctag	agccgggagg	104640
acccttttct	gcaatgcagg	gttcacacag	ggttcgcagc	ctgaagatgg	agcagtcoga	104700
attctcttcc	ctgtgcagtt	tgcgcagctg	tgtttgtctg	atgggctttc	taatcctgtg	104760
tgctctcctt	gacttcaggg	acaatggcat	tacaggcatg	agccaccatg	cctggctgtc	104820
tcctatgtt	tcagatgaag	acataggctt	aaggagggtca	ggtgacttgc	ccacgaccac	104880
tctgtaaata	agaggcatga	aaagtatttg	gagccaccac	caccaagccc	actggtcacc	104940
ctgggtctct	gaagtcaggg	aggcaggagg	atgggaggtc	tgaggaggca	gagaggctga	105000
gcctggaggc	cctggaggcc	gaggccccat	ctgttgtttc	cttatgtgga	aaataagagg	105060
cttcatttgt	cctattgcca	cagagcgtac	tacttcagga	acatccaaga	catggaaatc	105120
cgcagggcac	ggtggctcac	gtctataatc	ccggcacttt	gggaggttga	ggtgggagaa	105180
tcgcttgagg	ccagaagttc	aagaccagcc	tgagcaacat	agtcagacc	cgtctctata	105240
aaaaacatta	tttttaaaaa	agacatggaa	gtcaaattct	aaaaactggg	gctggctggg	105300
tgcggtggct	catgcctata	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcgggt	ggatcacctg	105360

aggtcaggag	ttcaagacca	gcctggccaa	catggtaaaa	cctctactaa	agaaatcttt	105420
actgaaaata	caaaaatcca	gtctctacta	aaataagtct	ctactaaaaa	tacaaaaatt	105480
agccaggcgt	ggtgctgcac	acctgtaata	tcagctactc	gggaggctga	ggcaggagac	105540
tcgcttgatc	ccatgcagcg	gaggttgcag	tgagccgaga	tcacgccatt	gactccagc	105600
ctgggcatca	gaataagact	ccgtctcaaa	aaaaaaacca	caaaaaaaca	aaacaacaac	105660
aaaagaaaac	tagtgcttat	tcgtcactgg	ccaagctgcc	cattggctac	atgggtgctt	105720
caaagagctg	cccttctcca	ggtctggcca	gcaggtatgt	gttacagcaa	atgcctgggg	105780
cagcggcagg	ggcattgctg	cggaagctt	ctggacttgc	aggaaagcta	agttctcaga	105840
ctgcagggga	gctaagcaca	cctcggcaca	gggtgaggcc	tgcggttctc	agacttcagt	105900
ctttgtggag	cttgagaaaa	atgaggcttt	gcaggtccca	cccctagaga	ttctgctcta	105960
tccactcttg	aaggggatcg	agaaatttgc	atthttgcaac	tcccactttc	ctccttgaaa	106020
gctccggaga	ttctgacgca	gggttccgtg	ggccacactt	tggaaaatac	agacccatga	106080
gatagaatac	cagactgttg	aagtgtaacg	ggggcctggg	aagtgcagta	acagaagcaa	106140
gtttgagggg	aaaggacacc	cagaggaggg	agggacagca	tctgcatgga	gaggagaaga	106200
gacccccag	cagcttcag	ggtgttgga	gggtgcgcta	gtaactgcta	tgcatggcag	106260
gtggggaact	gtacgtcagg	gcacagcagc	atgaagcggg	atggctcgtg	tggacagcta	106320
gggacaggca	ggcgtggagc	agcatcctg	ttctgaaggc	caaatccac	agaggagcca	106380
gggtgctggc	aggagccctg	aactagccga	acagctgaac	agctgaacat	tcaccctgtg	106440
gggaaagggg	cagaagcgtc	caggcttgag	ggcacagctg	ggtctcgtca	ctgcatcacc	106500
cttatttagg	ataaaggccc	tgaagaattg	tattagaggt	tggcaaagca	tatctaccac	106560
ctcctggagc	cacgctggcc	gcagggatta	taattatttc	cattttcaaa	ttaaggcctc	106620
tgagctcaga	gaggggaagt	tacttgctctg	aggccacaca	gcttggttga	gcccatctct	106680
tgacccaaag	actgtggagc	cgagttggcc	acctctctgg	gagcgggtat	tggatggtgg	106740
ttgatggttt	tccattgctt	tcctgggaaa	ggggtgtctc	tgtccctaag	caaaaaggca	106800
gggaggaaga	gatgcttccc	cagggcagcc	gtctgctgta	gctgcgcttc	caacctggct	106860
tccacctgcc	taaccagtg	gtgagcctgg	gaatggaccc	acgggacagg	cagccccag	106920
ggccttttct	gacccaccc	actcgagtcc	tggttccact	cccttccttc	cttcccaggt	106980
gaacctcaa	aatcagggga	tcgcagcggc	tacagcagcc	ccggctcccc	aggcactccc	107040
ggcagccgct	cccgacccc	gtcccttcca	acccaccca	cccgggagcc	caagaaggtg	107100
gcagtgggtc	gtactccacc	caagtcgccg	tcttccgcca	agagccgcct	gcagacagcc	107160
cccgtgccca	tgccagacct	gaagaatgtc	aagtccaaga	tcggctccac	tgagaacctg	107220
aagcaccagc	cgggaggcgg	gaaggtgaga	gtggctggct	gcgcggtggg	gtgtgggggg	107280

ctgcgctgg	aggggtaggg	ctgtgcctgg	aagggtaggg	ctgcgctgg	aggtgcgagg	107340
ttgagcgtgg	agtcgtggga	ctgtgcatgg	aggtgtgggg	ctccccgcac	ctgagcacc	107400
ccgcataaca	ccccagtccc	ctctggaccc	tcttcaagga	agttcagttc	tttattgggc	107460
tctccactac	actgtgagtg	ccctcctcag	gcgagagaac	gttctggctc	ttctcttgcc	107520
ccttcagccc	ctgttaatcg	gacagagatg	gcagggctgt	gtctccacgg	ccggaggctc	107580
tcatagtcag	ggcaccaca	gcggttcccc	acctgccttc	tgggcagaat	acactgccac	107640
ccataggtca	gcatctccac	tcgtgggcca	tctgcttagg	ttgggttctc	ctggattctg	107700
gggagattgg	gggttctggt	ttgatcagct	gattcttctg	ggagcaagtg	ggtgctcgg	107760
agctctccag	cttccataag	gtggagaagc	acagacttcg	ggggcctggc	ctggatccct	107820
ttccccattc	ctgtccctgt	gcccctcgtc	tgggtgcggt	agggctgaca	tacaaagcac	107880
cacagtga	gaacagcagt	atgcctcctc	actagccagg	tgtgggcggg	tgggtttctt	107940
ccaaggcctc	tctgtggccg	tgggtagcca	cctctgtcct	gcaccgctgc	agtcttccct	108000
ctgtgtgtgc	tctgtgtagc	tctgcgcatg	ctcatcttct	tataagaaca	ccatggcagc	108060
tgggcgtagt	ggctcacgcc	tataatccca	gcactttggg	aggctgaggc	aggcagatca	108120
cgaggtcagg	agttcgagac	caacctgacc	aacaggggtga	aacctcgtct	ctactaaaaa	108180
tacaaaaata	cctgggcggtg	gtgggtgggtc	gcgctataa	tcccagctac	tcaggaggct	108240
gaggcaggag	aatcgcttga	accaggagg	cagaggttgc	agtgagccga	gatagtgcc	108300
ctgcactcca	gtttgagcaa	cagagcgaga	ctctgtctca	aaacaaaata	aaacaaacca	108360
aaaaaaccca	ccatggctta	gggcccagcc	tgatgacctc	atctttcact	tagtcacctc	108420
tctaaaggcc	ctgtctccaa	atagagtcac	attctaaggt	acgggggtgt	tggggagggg	108480
ggttagggct	tcaacatgtg	aatttgcggg	gaccacaatt	cagcccagga	ccccgctccc	108540
gccaccagc	actggggagc	tggggaaggg	tgaagaggag	gctgggggtg	agaaggacca	108600
cagctcactc	tgaggctgca	gatgtgctgg	gccttctggg	cactgggcct	cggggagcta	108660
gggggctttc	tggaaccctg	ggcctgcgtg	tcagcttgcc	tccccacgc	aggcgctctc	108720
cacaccattg	aagttcttat	cacttgggtc	tgagcctggg	gcatttggac	ggagggtggc	108780
caccagtgca	catgggcacc	ttgcctcaaa	ccctgccacc	tccccacc	caggatcccc	108840
cctgcccccg	aacaagcttg	tgagtgcagt	gtcacatccc	atcgggatgg	aaatggacgg	108900
tcgggttaaa	agggacgcat	gtgtagacc	tgctctctgtg	catcaggcct	cttttgagag	108960
tcctgcgtg	ccaggcgggtg	cacagaggtg	gagaagactc	ggctgtgccc	cagagcacct	109020
cctctcatcg	aggaaaggac	agacagtggc	tcccctgtgg	ctgtggggac	aagggcagag	109080
ctccctggaa	cacaggaggg	aggaaggaa	gagaacatct	cagaatctcc	ctcctgatgg	109140
caaacgatcc	gggttaaatt	aaggtccggc	cttttctctgc	tcaggcatgt	ggagcttgta	109200

gtggaagagg	ctctctggac	cctcatccac	cacagtggcc	tggttagaga	ccttggggaa	109260
ataactcaca	ggtgaccag	ggcctctgtc	ctgtaccgca	gctgagggaa	actgtcctgc	109320
gcttccactg	gggacaatgc	gctccctcgt	ctccagactt	tccagtcctc	attcggttct	109380
cgaaagtgcg	ctccagaagc	cccatcttgg	gaccaccgtg	actttcattc	tccaggggtgc	109440
ctggccttgg	tgctgcccaa	gaccccagag	gggccctcac	tggcctttcc	tgctttttct	109500
cccattgccc	accatgac	ccccatcctg	ctccagcacc	cagactgcca	tccaggatct	109560
cctcaagtca	cataacaagc	agcaccaca	aggtgctccc	ttccccctag	cctgaatctg	109620
ctgctccccg	tctggggttc	cccgccatg	cacctctggg	ggcccctggg	ttctgccata	109680
ccctgcctg	tgtcccatgg	tggggaatgt	ccttctctcc	ttatctcttc	ccttccctta	109740
aatccaagtt	cagttgcat	ctcctccagg	aagtcttct	ggattcccct	ctctcttctt	109800
aaagcccctg	taaactctga	ccacactgag	catgtgtctg	ctgctcccta	gtctgggcca	109860
tgagtgaggg	tggaggccaa	gtctcatgca	tttttgagc	ccccacaaga	ctgtgcaggt	109920
ggccggccct	cattgaatgc	ggggttaatt	taactcagcc	tctgtgtgag	tggatgatcc	109980
aggttgccag	agacagaacc	ctcagcttag	catgggaagt	agcttccctg	ttgacctga	110040
gttcatctga	ggttggttg	gaaggtgtgg	gcaccatttg	gcccagttct	tacagctctg	110100
aagagagcag	caggaatggg	gctgagcagg	gaagacaact	ttccattgaa	ggcccctttc	110160
agggccagaa	ctgtccctcc	caccctgcag	ctgccctgcc	tctgcccctg	aggggtgaga	110220
gtcagggcag	ctcatgcaa	gtgtagaaag	gggcagacgg	gagccccagg	ttatgacgtc	110280
accatgctgg	gtggaggcag	cacgtccaaa	tctactaaag	ggttaaagga	gaaaggggtga	110340
cttgactttt	cttgagatat	tttgggggac	gaagtgtgga	aaagtggcag	aggacacagt	110400
cacagcctcc	cttaaagcc	aggaaagcct	agaaaaattg	tctgaaacta	aacctcagcc	110460
ataacaaaga	ccaacacatg	aatctccagg	aaaaaagaaa	aagaaaaatg	tcatacaggg	110520
tccatgcaca	agagccttta	aatgacctcg	ctgaaggggtg	tcaggcctcc	tcctcctgga	110580
ctggcctgaa	ggctccacga	gcttttgctg	agacctttgg	gtccctgtgg	cctcatgtag	110640
taccagtat	gcagtaagtg	ctcaataaat	gtttggctac	aaaagaggca	aagctggcgg	110700
agtctgaaga	atccctcaac	cgtgccggaa	cagatgctaa	caccaaaggg	aaaagagcag	110760
gagccaagtc	acgtttggga	acctgcagag	gctgaaaact	gccgcagatt	gctgcaaate	110820
attgggggaa	aaacggaaaa	cgtctgtttt	cccctttgtg	cttttctctg	ttttcttctt	110880
tgtgcttttc	tctgttttca	ggatttgcta	cagtgaacat	agattgcttt	ggggcccaa	110940
atggaattat	tttgaaagga	aatgcagat	aatcaggtgg	ccgcactgga	gcaccagctg	111000
ggtaggggta	gagattgcag	gcaaggagga	ggagctgggt	ggggtgccag	gcaggaagag	111060
cccgtaggcc	ccgccgatct	tgtgggagtc	gtgggtggca	gtgttccctc	cagactgtaa	111120

aagggagcac	ctggcgggaa	gagggaaattc	ttttaaacat	cattccagtg	cccgagcctc	111180
ctggacctgt	tgtcatcttg	aggtgggcct	cccctgggtg	actctagtgt	gcagcctggc	111240
tgagactcag	tggccctggg	ttcttactgc	tgacacctac	cctcaacctc	aaccactgcg	111300
gcctcctgtg	caccctgatc	cagtggctca	ttttccactt	tcagtcccag	ctctatccct	111360
atttgagtt	tccaagtgcc	tggtcctcag	tcagctcaga	cccagccagg	ccagcccctg	111420
gttcccacat	cccctttgcc	aagctcatcc	cgccctggtt	tggcctgctg	gagtgggagt	111480
gtgtccagac	acagagacia	aggaccagct	tttaaacat	tttggtgggg	ccaggtgtgg	111540
tggctcacac	ctaatcccaa	cacctgggga	ggccaaggca	gaaggatcac	ttgagtccag	111600
gagttcaaga	ccagcctggg	caacataggg	agaccctgtc	tctacaattt	tttttttaat	111660
tagctgggcc	tgttggcact	ctcctgtagt	tccagctact	ctagaggctg	aggtgggagg	111720
actgcttgag	cctgggaggt	cagggctgca	atgagccatg	ttcacaccac	tgaacgccag	111780
cctgggcgag	accctgtatc	aaaaaagtaa	agtaaaatga	atcctgtacg	ttatattaag	111840
gtgccccaaa	ttgtacttag	aaggatttca	tagttttaaa	tacttttggt	atttaaaaaa	111900
ttaaataact	gcagcatata	aattaggttc	ttaatggagg	ggaaaaagag	tacaagaaaa	111960
gaaataagaa	tctagaaaca	aagataagag	cagaaataaa	ccagaaaaca	caaccttgca	112020
ctcctaactt	aaaaaaaaaa	atgaagaaaa	cacaaccagt	aaaacaacat	ataacagcat	112080
taagagctgg	ctcctggctg	ggcgcggtgg	cgcatgcctg	taatcccaac	actttgggag	112140
gccgatgctg	gaggatcact	tgagaccagg	agttcaaggt	tgcagtgagc	tatgatcata	112200
ccactacacc	ctagcctggg	caacacagtg	agactgagac	tctattaaaa	aaaaaatgct	112260
ggttccttcc	ttatttcatt	cctttattca	ttcattcaga	caacatttat	ggggcacttc	112320
tgagcaccag	gctctgtgct	aagagctttt	gccccaggg	tccaggccag	gggacagggg	112380
caggtgagca	gagaaacagg	gccagtcaca	gcagcaggag	gaatgtagga	tggagagctt	112440
ggccaggcaa	ggacatgcag	ggggagcagc	ctgcacaagt	cagcaagcca	gagaagacag	112500
gcagaccctt	gtttgggacc	tgttcagtg	cctttgaaag	gacagcccc	accgggagt	112560
ctgggtgcag	gagctgaagg	aggatagtgg	aacactgcaa	cgtggagctc	ttcagagcaa	112620
aagcaaaata	aacaactgga	ggcagctggg	gcagcagagg	gtgtgtgttc	agcactaagg	112680
ggtgtgaagc	ttgagcgcta	ggagagttca	cactggcaga	agagagggtt	gggcagctgc	112740
aagcctctgg	acatcggccg	acaggacaga	gggtggtgga	cggtggccct	gaagagaggg	112800
tcagttcagc	tggcagtgcc	cgtgggagtg	ctgaagcagg	caggctgtcg	gcatctgctg	112860
gggacggtta	agcaggggtg	agggcccagc	ctcagcagcc	cttcttgggg	ggtcgctggg	112920
aaacatagag	gagaactgaa	gaagcagggg	gtcccaggg	ccatgcaggg	cgagagagaa	112980
gttgctcatg	tggggccag	gctgcaggat	caggagaact	ggggaccctg	tgactgccag	113040

cggggagaag ggggtgtgca ggatcatgcc caggggaaggg cccagggggcc caagcatggg 113100
ggggcctggg tggctctgag aagatggagc taaagtcact ttctcggagg atgtccaggg 113160
caatagttgg gatgtgaaga cgtgaagcag cacagagcct ggaagcccag gatggacaga 113220
aacctacctg agcagtgggg ctttgaaagc cttggggcgg ggggtgcaat attcaagatg 113280
gccacaagat ggcaatagaa tgctgtaact ttcttggttc tgggccgcag cctgggtggc 113340
tgcttccttc cctgtgtgta ttgatttggt tctctttttt gagacagagt cttgctgggt 113400
tgcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatca tagctcactg cagccttgaa gtccctgagct 113460
caagagatcc ttccacctca gcctcctgag tagttgggac cacaggcttg caccacagtg 113520
cccaactaat ttcttatatt tttttagag atggggtttc actgtgtcgc ccaggatggg 113580
cttgaactcc tgggctcaag tgatcctcct gcctcagcct cgcaaattgc tgggattaca 113640
ggtgtgagcc accatgcccg accttctctt tttaagggcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 113700
tgggcgcact ctcgtcttca ccttccccca gccttgctct gtctctacc agtcacctct 113760
gccatctct cegatctggt tctctctcct tttaccctc tttcctcct cctcatacac 113820
cactgacat tatagagaac tgagtattct aaaaatacat tttatttatt tattttgaga 113880
cagagtctca ctctgtcacc caggctggag tgcagtggg caatctcggc tcaactgcaac 113940
ctccgcctcc caggttgaag caactctcct gcctcagcct ccctagtagc tgggattaca 114000
agcacacacc accatgccta gcaaattttt atatttttag tagaggagga gtgtcaccat 114060
gtttgccaag ctggtctcaa actcctggcc tcaggtgatc tgcctacctt ggtctcccaa 114120
agtgtggga ttacaggtgt gagccaccac gcctgcctt aaaaatacat tatatttaat 114180
agcaaagccc cagttgtcac tttaaaagc atctatgtag aacatttatg tggaataaat 114240
acagtgaatt tgtacgtgga atcgtttgcc tctcctcaat cagggccagg gatgcaggtg 114300
agcttgggct gagatgtcag accccacagt aagtgggggg cagagccagg ctgggacct 114360
cctctaggac agctctgtaa ctctgagacc ctccaggcat cttttcctgt acctcagtgc 114420
ttctgaaaaa tctgtgtgaa tcaaatcatt ttaaaggagc ttgggttcat cactgtttaa 114480
aggacagtgt aaataattct gaaggtgact ctaccctggt atttgatctc ttctttggcc 114540
agctgactta acaggacata gacaggtttt cctgtgtcag ttcctaagct gatcaccttg 114600
gacttgaaga ggaggcttgt gtgggcatcc agtgcccacc cggggttaa ctcccagcag 114660
agtattgcac tgggcttgct gagcctgggtg aggcaaagca cagcacagcg agcaccaggg 114720
agtgtggag acaggccaag tctgggccag cctgggagcc aactgtgagg cacggacggg 114780
gctgtggggc tgtggggctg caggcttggg gccagggagg gagggctggg ctctttggaa 114840
cagccttgag agaactgaac ccaaacaaaa ccagatcaag gtctagtgag agcttagggc 114900
tgctttgggt gctccaggaa attgattaaa ccaagtggac acacaccccc agccccacct 114960

caccacagcc tctccttcag ggtcaaactc tgaccacaga catttctccc ctgactagga 115020
gttccttggg tcaaaattgg gagcttgcaa cacatcgttc tctcccttga tggtttttgt 115080
cagtgtctat ccagagctga agtgtaatat atatgttact gtagctgaga aattaaattt 115140
caggattctg atttcataat gacaaccatt cctcttttct ctcccttctg taaatctaag 115200
attctataaa cgggtgttgac ttaatgtgac aattggcagt agttcaggtc tgctttgtaa 115260
atacccttgt gtctattgta aaatctcaca aaggcttgtt gccttttttg tgggggttaga 115320
acaagaaaaa gccacatgga aaaaaaattt cttttttgtt tttttgtttg cttgtttttt 115380
tgagacagag tttcactctg tcgcccaggc tggagtgcag tgggtgcgatc tccgcccact 115440
gcaagctcca cctcccgggt tcatgctatt ctctgtctc agcctcccaa gtagctggga 115500
ctgcaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttttgta ttttttagtag agacgggggtt 115560
tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgacctcg tcatctgcct gcctcggcct 115620
cccaaagtgc tgagattaca ggcgtgagcc accgtgcccg gccagaaaaa aacatttcta 115680
agtatgtggc agatactgaa ttattgctta atgtcctttg attcatttgt ttaatttctt 115740
taatggatta gtacagaaaa caaagttctc ttccttgaaa aactggtaag ttttctttgt 115800
cagataagga gagttaaata acctatgaca tttccctttt tgccctcggct tccaggaagc 115860
tcaaagttaa atgtaatgat cactcttgta attatcagtg ttgatgcctt tcccttcttc 115920
taatgttact ctttacattt tcctgcttta ttattgtgtg tgttttctaa ttctaagctg 115980
ttcccactcc tttctgaaag caggcaaatc ttctaagcct tatccactga aaagttatga 116040
ataaaaaatg atcgtcaagc ctacaggtgc tgaggctact ccagaggctg aggccagagg 116100
accacttgag cccaggaatt tgagacctgg gctgggcagc atagcaagac tctatctcca 116160
ttaaactat ttttttttat ttaaaaaata atccgcaaag aaggagtta tgtgggattc 116220
cttaaaatcg gaggttgcca tgaattgatt caaagacttg tgcagagggc gacagtgact 116280
ccttgagaag cagtgtgaga aagcctgtcc cacctcctc cgcagctcca gcctgggctg 116340
aggcactgtc acagtgtctc cttgctggca ggagagaatt tcaacattca ccaaaaagta 116400
gtattgtttt tattaggttt atgaggctgt agccttgagg acagcccagg acaactttgt 116460
tgtcacatag atagcctgtg gctacaaact ctgagatcta gattccttctg cggctgcttc 116520
tgacctgaga aagttgcgga acctcagcga gcctcacatg gcctccttgt ccttaacgtg 116580
gggacggtgg gcaagaaagg tgatgtggca ctagagattt atccatctct aaaggaggag 116640
tggattgtac attgaaacac cagagaagga attacaaagg aagaatttga gtatctaaaa 116700
atgtaggtca ggcgctcctg tgttgattgc agggctattc acaatagcca agatttgaa 116760
gcaaccaag tgtccatcaa cagacaaatg gataaagaaa atgtggtgca tatacacaat 116820
ggaatactat tcagccatga aaaagaatga gaatctgtca tttgaaacaa catggatgga 116880

actggaggac attatgtaa gtgaaataag ccagacagaa ggacagactt cacatgttct 116940
cacacatttg tgggagctaa aaattaaact catggagata gagagtagaa ggatggttac 117000
cagaggctga ggaggggtgga ggggagcagg gagaaagtag ggatggttaa tgggtacaaa 117060
aacgtagtta gcatgcatag atctagtatt ggatagcaca gcagggtgac gacagccaac 117120
agtaatttat agtacattta aaaacaacta aaagagtgta actggactgg ctaacatggc 117180
gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc acggtggctc acgcctgtaa 117240
tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcc gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc 117300
tagctaacat ggtgaaacc cgtctctact acaaatataa aaaaaagaaa aaattagccg 117360
ggcatgggtg tgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg 117420
tgaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgcg cactgcact ccagcctggg 117480
cgacaaggca agattctatc tcaaaaaaat aaaaataaaa taaaataaaa taataaaata 117540
aaataaaata aaataaaata aaataaataa aataaaatgt ataattggaa tgtttataac 117600
acaagaaatg ataaatgctt gaggtgatag ataccccatt caccgtgatg tgattattgc 117660
acaatgtatg tctgtatcta aatatctcat gtaccacaca agtatataca cctactatgt 117720
acctatataa atttaaaatt aaaaaattat aaaacaaaaa taaataagta aattaaaatg 117780
taggctggac accgtggttc acgcctgtaa tcccagtgct ttgtgaggct gaggtgagag 117840
aatcacttga gcccaggagt ttgagaccgg cctgggtgac atagcgagac cccatcatca 117900
caaagaattt ttaaaaatta gctgggcgtg gtagcacata ccggtagttc cagctacttg 117960
ggagaccgag gcaggaggat tgcttgagcc caggagttta aggctgcagt gagctacgat 118020
ggcgccactg cattccagcc tgggtgacag agtgagagct tgtctctatt ttaaaaataa 118080
taaaaagaat aaataaaaat aaattaaaat gtaaatatgt gcatgttaga aaaaatacac 118140
ccatcagcaa aaagggggta aaggagcgat ttcagtcata attggagaga tgcagaataa 118200
gccagcaatg cagtttcttt tattttggtc aaaaaaata agcaaaaaca tgttgtaaac 118260
accagtgct gccagcaatg tgggtgaggct ggctctctca ccagggctca cagggaaaac 118320
tcatgcaacc ctttagaaa gccatgtgga gagttgtacc gagaggtttt agaataattta 118380
taactttgac ccagaaattc tattctagga ctctgtgtta tgaaaataac ccatcatatg 118440
gaaaagctc ctttcagaaa gaggttcatg ggaggctggt tgtatTTTTT ttttctttgc 118500
atcaaatcca gtcctgcag gactgtttgt attattgaag tacaagtgg aatcaatata 118560
aatgttgat agcaggggaa caatattcac aaaatggaat gggacatagt attaaacata 118620
gtgcttctga tgaccgtaga ccatagacaa tgcttaggat atgatatcac ttcttttgtt 118680
gttttttgta ttttgagacg aagtctcatt ctgtcaccca ggctggagtt cagtggcgcc 118740
atctcagctc actgcaacct ccatctcccg ggttcaagct attctccttc ctcaacctcc 118800

cgagtagctg ggttgcgcac caccatgcct ggctaacttt tgtatTTTTta gtacagacgg 118860
ggtttcacca cgttggccag gctgctcttg aactcctgac gtcaggtgat ccaccagcct 118920
tgacctcca aagtgctagg attacaggag cactgtacc cagcctagga tatgatatca 118980
cttcttagag caagatacaa aattgcatgt gcacaataat tctaccaagt ataggtatac 119040
aggggtagtt atatataaat gagacttcaa ggaaatacaa caaaatgcaa tcgtgattgt 119100
gttaggggtg taagaaaacg gtttttgctt tgatgagctc tgttttttaa aatcgttata 119160
ttttctaata aaaatacata gtcttttgaa ggaacataaa agattatgaa gaaatgagtt 119220
agatattgat tcctattgaa gattcagaca agtaaaatta aggggaaaaa aaacgggatg 119280
aaccagaagt caggctggag ttccaacccc agatccgaca gcccaggctg atggggcctc 119340
cagggcagtg gtttcacccc agcattctca aaagagccac tgaggtctca gtgccatTTT 119400
caagatttcg gaagcggcct gggcacggct ggtccttcac tgggatcacc acttggaat 119460
tatttacacc tgagacgaat gaaaaccaga gtgctgagat tacaggcatg gtggcttacg 119520
cttgtaatcg gctttgggaa gccgagggtg gctgattgct tgagcccagg agtttcaaac 119580
tatcctggac aacatagcat gacctcgtct ctacaaaaaa tacaaaaaat ttgccagggtg 119640
tggtggcatg tgctgtgggt cccagctact tgggaggctg aagtaggaga atccccctgag 119700
ccctgggaag tcgaggctgc actgagccgt gatggtgtca ctgcactcca gcctgggtga 119760
caaagtgaga ccctatctca caaagaaaaa aaacaaaaca aaaaacccaa agcacactgt 119820
ttcactgtt tccagagttc ctgagaggaa aggtcaccgg gtgaggaaga cgttctcact 119880
gatctggcag agaaaatgtc cagtttttcc aactccctaa accatggttt tctatTTTcat 119940
agttcttagg caaattggta aaaatcattt ctcatcaaaa cgctgatatt ttcacacctc 120000
cctggtgtct gcagaaagaa ccttccagaa atgcagtcgt gggagacca tccaggccac 120060
ccctgcttat ggaagagctg agaaaaagcc ccacgggagc atttgctcag ctcccgttac 120120
gcacctagtg gcattgtggg tgggagaggg ctggtgggtg gatggaagga gaaggcacag 120180
cccccccttg cagggacaga gccctcgtac agaagggaca cccacattt gtcttcccc 120240
caaagcggcc tgtgtcctgc ctacggggtc agggcttctc aaacctggct gtgtgtcaga 120300
atcaccaggg gaacttttca aaactagaga gactgaagcc agactcctag attctaattc 120360
taggtcaggg ctaggggctg agattgtaaa aatccacagg tgattctgat gcccggcagg 120420
cttgagaaca gccgcagga gttctctggg aatgtgccgg tgggtctagc caggtgtgag 120480
tgagatgcc ggggaacttc ctattactca ctcgtcagtg tggccgaaca catttttcac 120540
ttgacctcag gctggtgaac gctccccctc ggggttcagg cctcacgatg ccatcctttt 120600
gtgaagtgag gacctgcaat cccagcttcg taaagcccgc tggaaatcac tcacacttct 120660
gggatgcctt cagagcagcc ctctatccct tcagctcccc tgggatgtga ctcgacctcc 120720

cgtcactccc	cagactgcct	ctgccaagtc	cgaaagtgga	ggcatccttg	cgagcaagta	120780
ggcgggtcca	gggtggcgca	tgtcactcat	cgaaagtgga	ggcgtccttg	cgagcaagca	120840
ggcgggtcca	gggtggcgtg	tcactcatcc	ttttttctgg	ctaccaaagg	tgcagataat	120900
taataagaag	ctggatctta	gcaacgtcca	gtccaagtgt	ggctcaaagg	ataatatcaa	120960
acacgtcccc	ggaggcggca	gtgtgagtac	cttcacacgt	cccatgcgcc	gtgctgtggc	121020
ttgaattatt	aggaagtggg	gtgagtgcgt	acacttgcca	gacactgcat	agaataaatc	121080
cttcttgggc	tctcaggatc	tggctgcgac	ctctgggtga	atgtagcccc	gctccccaca	121140
ttccccaca	cggtccactg	ttcccagaag	ccccttcctc	atattctagg	aggggggtgc	121200
ccagcatttc	tgggtcccc	agcctgcgca	ggctgtgtgg	acagaatagg	gcagatgacg	121260
gacctctct	ccggaccctg	cctgggaagc	tgagaatacc	catcaaagtc	tccttccact	121320
catgcccagc	cctgtcccca	ggagccccat	agcccattgg	aagttgggct	gaaggtggtg	121380
gcacctgaga	ctgggctgcc	gcctcctccc	ccgacacctg	ggcaggttga	cgttgagtgg	121440
ctccactgtg	gacaggtgac	ccgtttgttc	tgatgagcgg	acaccaaggt	cttactgtcc	121500
tgctcagctg	ctgctcctac	acgttcaagg	caggagccga	ttcctaagcc	tccagcttat	121560
gcttagcctg	cgccaccctc	tggcagagac	tccagatgca	aagagccaaa	ccaaagtgcg	121620
acaggtccct	ctgcccagcg	ttgaggtgtg	gcagagaaat	gctgcttttg	gcccttttag	121680
atttggtctg	ctcttgccag	gagtgggtgg	tcgtgcctgt	aattccagca	ctttgggaga	121740
ctaaggcggg	aggttcgctt	gagcccagga	gttcaagacc	agcctgggca	acaatgagac	121800
ccctgtgtct	acaaaaagaa	ttaaaattag	ccaggtgtgg	tggcacgcac	ctgtagtccc	121860
agctacttgg	gaggctgagg	tgggaggatt	gcctgagtcc	gggaggcggga	agttgcaagg	121920
agccatgatc	gcgccactgc	acttcaacct	aggcaacaga	gtgagacttt	gtctcaaaaa	121980
acaatcatat	aataatttta	aaataaatag	atlttgcttc	ctctaaatgt	ccccggggac	122040
tccgtgcatc	ttctgtggag	tgtctccgtg	agattcggga	ctcagatcct	caagtgcac	122100
tgaccacccc	gataagctga	ggcttcatca	tcccctggcc	ggtctatgtc	gactgggcac	122160
ccgaggctcc	tctcccacca	gctctcttgg	tcagctgaaa	gcaaactggt	aacaccctgg	122220
ggagctggac	gtatgagacc	cttgggggtg	gaggcgttga	tttttgagag	caatcacctg	122280
gcctggctg	gcagtaccgg	gacactgctg	tggtccggg	gtgggctgtc	tccagaaaat	122340
gcctggcctg	aggcagccac	ccgcatccag	cccagagggt	ttattcttgc	aatgtgctgc	122400
tgcttcctgc	cctgagcacc	tggatcccgg	cttctgcct	gaggccccct	gagtcccaca	122460
ggtagcaagc	gcttgccctg	cggctgctgc	atggggctaa	ctaacgcttc	ctcaccagtg	122520
tctgctaagt	gtctcctctg	tctcccacgc	cctgctctcc	tgteccccca	gtttgtctgc	122580
tgtgagggga	cagaagaggt	gtgtgccgcc	cccaccctg	cccgggccct	tgttcctggg	122640

attgctgttt	tcagctgttt	gagctttgat	cctggttctc	tggtctctc	aaagtgagct	122700
cggccagagg	aggaaggcca	tgtgctttct	ggttgaagtc	aagtctggtg	ccctggtgga	122760
ggctgtgctg	ctgaggcgga	gctggggaga	gagtgcacac	gggctgcgtg	gccaacccct	122820
ctgggtagct	gatgccc aaa	gacgctgcag	tgcccaggac	atctgggacc	tccctggggc	122880
ccgcccgtgt	gtcccgcgct	gtgttcatct	gcgggctagc	ctgtgacctg	cgctgtgctc	122940
gtctgcgggc	tagcctgtgt	cccgcgctct	gcttgtctgc	ggtctagcct	gtgacctggc	123000
agagagccac	cagatgtccc	gggctgagca	ctgccctctg	agcaccttca	caggaagccc	123060
ttctcctggt	gagaagagat	gccagcccct	ggcatctggg	ggcactggat	ccctggcctg	123120
agccctagcc	tctccccagc	ctgggggccc	cttcccagca	ggctggccct	gtccttctc	123180
tacctgggac	ccttctgect	cctggctgga	ccctggaagc	tctgcagggc	ctgctgtccc	123240
cctccctgcc	ctccaggtat	cctgaccacc	ggccctggct	cccactgcca	tccactcctc	123300
tcctttctgg	ccgttccctg	gtccctgtcc	cagccccctc	ccccctctca	cgagttacct	123360
caccagggc	agaggggaaga	gggaaggagg	ccctggatcat	accagcacgt	cctcccacct	123420
cccteggccc	tggtccacc	cctcagtgtc	ggcctcagag	cacagctctc	tccaagccag	123480
gccgcgcgcc	atccatcctc	cctgtcccc	aacgtccttg	ccacagatca	tgtccgcctc	123540
gacacacatg	ggtctcagcc	atctctgccc	cagttaactc	cccatccata	aagagcacat	123600
gccagccgac	acaaaataa	ttcgggatgg	ttccagttta	gacctaatg	gaaggagaaa	123660
ccaccacctg	ccctgcacct	tgttttttgg	tgaccttgat	aaaccatctt	cagccatgaa	123720
gccagctgtc	tcccaggaag	ctccagggcg	gtgcttctc	gggagctgac	tgataggtgg	123780
gaggtggtg	cccccttgca	ccctcaggtg	acccacaca	aggccactgc	tggaggccct	123840
ggggactcca	ggaatgtcaa	tcagtgacct	gccccccagg	ccccacacag	ccatggctgc	123900
atagaggcct	gcctccaagg	gacctgtctg	tctgccactg	tggagtccct	acagcgtgcc	123960
ccccacaggg	gagctggttc	tttgactgag	atcagctggc	agctcaggg	catcattccc	124020
agagggagcg	gtgccctgga	ggccacaggc	ctcctcatgt	gtgtctgcgt	ccgctcgagc	124080
ttactgagac	actaaatctg	ttggtttctg	ctgtgccacc	taccaccctc	gttgggtgtg	124140
ctttgttctc	attgctaaag	acaggaatgt	ccaggacact	gagtgtgcag	gtgcctgctg	124200
gttctcacgt	ccgagctgct	gaactccgct	gggtcctgct	tactgatgg	ctttgctcta	124260
gtgctttcca	gggtccgtgg	aagcttttcc	tggaaataag	cccacgcata	gacctcaca	124320
gcgcctcccc	tctttgaggg	ccagcagata	ccccactcct	gcctttccag	caagattttt	124380
cagatgctgt	gcatactcat	catattgatc	acttttttct	tcatgcctga	ttgtgatctg	124440
tcaatttcat	gtcaggaaag	ggagtgacat	ttttacactt	aagcgtttgc	tgagcaaatg	124500
tctgggtctt	gcacaatgac	aatgggtccc	tgtttttccc	agaggctctt	ttgttctgca	124560

gggattgaag	acactccagt	cccacagtcc	ccagctcccc	tggggcaggg	ttggcagaat	124620
ttcgacaaca	catttttcca	ccctgactag	gatgtgctcc	tcatggcagc	tgggaaccac	124680
tgtccaataa	gggcctgggc	ttacacagct	gcttctcatt	gagttacacc	cttaataaaa	124740
taatcccatt	ttatcctttt	tgtctctctg	tcttcctctc	tctctgcctt	tcctcttctc	124800
tctcctctc	tctcatctcc	aggtgcaaat	agtctacaaa	ccagttgacc	tgagcaaggt	124860
gacctccaag	tgtggctcat	taggcaacat	ccatcataaa	ccaggtagcc	ctgtggaagg	124920
tgagggttgg	gacgggaggg	tgcagggggg	ggaggagtcc	tggtgaggct	ggaactgctc	124980
cagacttcag	aaggggctgg	aaaggatatt	ttaggtagac	ctacatcaag	gaaagtgttg	125040
agtgtgaaac	ttgcgggagc	ccaggaggcg	tggtggctcc	agctcgctcc	tgcccaggcc	125100
atgctgcca	agacaagggtg	aggcgggagt	gaagtgaaat	aaggcaggca	cagaaagaaa	125160
gcacatattc	tcggccgggc	gctgtggctc	acgcctgtaa	ttccagcact	ttgggaggcc	125220
aaggtgggtg	gatcatgagg	tcaggagatt	gagaccatcc	tggctaacac	agtgaaacct	125280
cgtctctact	aaaaatacaa	aaaattagcc	ggcgtgggtg	gtgggcgcct	gtagtcccag	125340
ctactccgga	ggctgaggca	ggaaaatggc	gtgaaccggy	aaggcggagc	ttgcagtgag	125400
cggagtgagc	agagatcgcg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagcg	agactccgctc	125460
tcaaaaaaaaa	aaagcacatg	ttctcgcttc	tttgtgggat	ccaggagata	gagaatagaa	125520
ggatggttac	cagaggctgg	gaagggtagt	gaggggatgg	tggggggatg	gtcaatgggt	125580
acaaaaaaaa	tagaataaga	cctagtattt	gatagtgcaa	cagggtgact	atagtcaata	125640
ataatttaat	tgtacattta	aaaataacta	aaagatagcc	gggtgcagtg	gcttacgtct	125700
gtaatcccag	tactttggga	ggctgaggtg	ggcgtttgag	accagcctgg	ccaacatggt	125760
gaaaccccat	cttactaaa	aatacaaaaa	ttagccaggc	atggtggcgg	gcgcctgtaa	125820
tcccagctac	tcgggaggct	gaggcaggag	aatcacttga	acctgggagg	cagaggttgc	125880
agtgagccga	gatcttgcca	ctgcactcca	gcttgggtga	cagtgaaact	ccgtctcaaa	125940
aataaaaaata	aaaatacagc	tgggcacggt	ggctcacgcc	tgtaatccca	gcactttggg	126000
aggccgaggc	gagcggatca	caaggtcagg	agatatagac	catcctggct	aacacgggtga	126060
aaccgggtct	ctactaaaa	tacaaaaaat	tagccaggcg	tggtggcagg	tgcttatagt	126120
cccagctact	cacaaggctg	aggcaggaga	atggcatgaa	cctgggaggc	ggagcttgca	126180
gtgagccgag	attgtgccac	tgactccag	cctgggagag	agagtgagac	tcggtctcaa	126240
aacaaaaaca	aaaacaaaa	caaaaacaaa	cacacaacaa	aaacataaaa	gaatataaat	126300
ggattgtttg	taacacaaag	gacaaatggt	tgaggggatg	gatacccat	tttccatgat	126360
gtgattatta	tacattgtgt	gtctgtatca	aaacatctca	tgagcccat	aaatatatac	126420
acctaactat	gtaccacaa	aaattaaaa	aatatatttt	ttaagggtgaa	gagggaggcg	126480

agatgctggc	cttaaccctt	aaccggttgt	tctccctgca	agctgtccac	agggcctctc	126540
agactcgagg	ttcagctata	tggatgcatg	agcttgggtcc	ccagccaaca	tgggagacac	126600
ttcaccatcg	gcagcagcta	cagcacagga	accctgggtc	actgccatgt	cccctctgtg	126660
actttgttta	aacagaaaat	gatgctctgg	gccggctgtg	gtggcccaca	cctataatcc	126720
cagcaccttg	ggaggcgggg	gtgggcagat	tgcctgaggt	caggagttgg	agatcagcct	126780
ggccgacatg	gcgaaacccc	atgtctacta	aaaatacaaa	aactagccag	gcatgggtggc	126840
acatgcctgt	aatcccagct	acttgggagg	ctgaagcagg	agaatcactt	gaaccagga	126900
ggcagaggct	gagtgagcca	agatcgtgcc	aatgcactcc	agcttgggtg	agggagtgg	126960
actccgtctc	aaaaaaaaaa	aaaaagaaag	aaaaagaaaa	gaaagtgatc	ctactggaac	127020
catgcttact	cccctcccca	cctcacactg	tgtagaaatt	agtgtgtctg	gccaggcgcg	127080
gtggctcatg	cctgtaatcg	cagcactttg	ggaggccaag	gcaggcggat	cacgaggtca	127140
ggagatcaag	accatcctgg	ctaacacagt	gaaaccctgt	ctctactaaa	aatacaaaaa	127200
attagccggg	catggtggca	ggcacctgta	gtcccaacta	cttgggaggg	tgaggcagga	127260
gaatggcatg	aacctgggag	gaggagcttg	cagtgagcca	agatcgcgcc	actgcatacc	127320
agcctaggtg	acagagtgg	actcagcaaa	aaaagaaaga	aagaaagaaa	gaaatcagtg	127380
ctgtctatac	ttctttctgc	agtgatggaa	atattctgta	tctgtgtctg	ccagtatagt	127440
agccactagc	tacatgtggc	acttgaacaa	tggctgggtac	agttgaggaa	gagtggctgc	127500
catatcggac	gacacagcta	tagattctgt	cacccacccc	cgagagtcca	gagcggggac	127560
ttctgcctta	ggccctattc	agggctgatt	tttacttgaa	cccttactgt	gggaagagaa	127620
ggccatgaga	agttcagtct	agaatgtgac	tccttatttt	ctggctccct	tggacacttt	127680
gtgggattta	gtctccctgt	ggaaagtatt	ccacaagtgg	tgccactacc	ccagctgtga	127740
gagcagctgg	gagctgcttt	tgtcatcttt	ccctggaaag	tcctgtgggc	tgtctcttcc	127800
tcatgccttg	tcccatgctt	gggcatggtg	tcaagcgtca	ggagggagaa	agggctcctta	127860
tttatttatt	tagagagga	cccttcttct	gttcccaggc	tggagtgcag	tgggtgcgac	127920
tcggctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	tcaagtgatt	ctcctgcctc	agcctcctga	127980
gtagctgaga	ttacaggcac	atgccaacat	gcccggctaa	tttttttttt	tttttttttt	128040
tttttttttt	tttttttttt	gagatggagt	tgtactctca	ttgcccaggc	tggaatgtaa	128100
tggcacaatc	tcggctcact	gcaacctcca	cctcctggat	tcaagcaatt	ctcctgtctc	128160
agcttcccaa	gtagctggga	ttacaggtgc	ccgccacat	gctcaactaa	tttttgtatt	128220
tttttttttag	tagagacgag	gtttcacat	gttggtcaga	ctggctctcaa	actcctgacc	128280
tcaggtgatc	cacctgcctc	ggcctcccaa	agtgttagga	ttacaggcat	gagccaccac	128340
gccccggcctg	aaagggttct	tatttagtgt	gcattttgac	attcaattta	attccaaggt	128400

cttgtgggg	catggtttac	aggatggtga	tatagaaaag	acttcactta	atgggcccgg	128460
cgcagtggct	catgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcaggc	agatcaggag	128520
gtcaggagat	tgagaccatc	ctggctaaca	cagtgaaacc	ccatctctac	tgaaaataca	128580
aaaaattagc	tgggcgtgg	ggcaggcacc	tgtagtccca	gccactcgg	tggctgaggc	128640
aggagaatgg	catgaacccg	ggaggcggag	cttgcaagtga	gcagagacca	tgccactgca	128700
ctccagcctg	ggcgacagag	caagactctg	tctcaagaaa	aaaaaaaaaa	aacagacttt	128760
acttactgga	agccaaccaa	tgtatatatta	gagtaatttt	tctctgggctg	agctgtcatt	128820
tacttttgca	gtatctcaag	aagaagagtt	tacagtgtaa	atatttgatg	cacactttga	128880
ttatatagat	gaagcaaact	attttcaaga	gctttgcaag	gacttacttg	tatccaaaca	128940
ccattctaaa	aggagtctta	cctacttcta	aaggctggtc	tctacttgga	accacttgct	129000
tggccctgg	tcaagtctg	ctgcaaacct	ggaagtctg	tcattgtctt	cttccctcca	129060
gagcagtggc	acccaatcta	atttttgctg	tgccccagca	gcccctggca	ctttgcctg	129120
tagactgcag	acctcatgta	atgtatgtta	agtccacaga	accacagaag	atgatggcaa	129180
gatgctcttg	tgtgtgtttg	gttctaggag	gtggccaggt	ggaagtaaaa	tctgagaagc	129240
ttgacttcaa	ggacagagtc	cagtcgaaga	ttgggtccct	ggacaatatc	accacgtcc	129300
ctggcggagg	aaataaaaag	gtaaaggggg	taggggtggg	tggatgctgc	ccttgggtat	129360
atgggcatta	atcaagttga	gtggacaaa	gctgggtccag	ttcccagagg	aggaaaacag	129420
aggcttctgt	gttgactggc	tggatgtggg	ccctcagcag	catccagtgg	gtctccactg	129480
cctgtctcaa	tcacctggag	cttttagcacg	tttcacacct	gggccccaac	ctggagaggc	129540
tgaccaatgg	gtctcagggg	cagctcgggt	gctggagttt	ttgtttttat	ttatttttat	129600
gtatttaagg	caggggtctct	gtattagtcc	attctcacac	tgctaataaa	gacataccca	129660
agactgggta	atztataaa	gaaagagggt	taatggactc	acagttccac	atggctgggg	129720
aggcctcaaa	atcatggcgg	aaggcaaagg	agaagcaaag	gcatttctta	catggcgaca	129780
ggcaagagag	cgtgtgcagg	ggaactccca	tttataaaac	catcagacct	catgagattt	129840
attcactatc	atgagaacag	catgggaaa	acccgcccc	atgattcagt	tacctccac	129900
tgggtccctc	ccatgacaca	tggaattatg	ggagctacaa	ttcaagatga	gatttgggtg	129960
gggacacagc	caaaccatat	cagtctccct	ctgtcatcca	ggctggagtg	cactggcatg	130020
atctcggctc	actgcagcct	ctacctccct	gggtcaggtg	atcttccac	ctcagcctcc	130080
caggtagctg	gaactacagg	tacctgccac	tatgcctggc	taaataat	gtatttctg	130140
tggagacgag	gttttgccac	gttgcccagg	ctggctctga	actcctgagg	tcaagcaata	130200
tgcccacctc	ggcctcccaa	ggtgctggga	ttacaggtgt	gagccacagt	gctcggccta	130260
agtcactgca	gtttttaaag	ctcccaggtg	attcttcagt	gcagtcaaaa	gtgagaactg	130320

gctgggtgcg	gtggctcatg	cctgtaatcc	cagcaccttg	ggaggcgaag	gtgggcagat	130380
ggcttgaggt	caggagttca	agaccagcct	ggccaacatg	gtaaaacccc	atctctacta	130440
aaaatacaaa	agttagctgg	gtgtgggtgg	gcgtgcctgt	aatcccagct	acttgggagg	130500
ctgaggcatg	agaattgctt	gaaccaggg	gacagagggt	gtagtgagcc	gagatcgtgc	130560
cactgcactc	cagcctgggc	aacagagtga	gattccatct	cacaaaaaaaa	aaaaaaagcg	130620
agaaccactg	tcttaggccc	tgatgtttgc	aggcaactaa	aaaaggaagt	ggacatcccc	130680
agtcagctgt	ggcgcaccaa	gaacaagtca	tgggaacata	acctaatttt	ctaaatgggt	130740
tactaggcac	ttagagcaaa	acaatgatgc	cgaaatcctg	atctcagcaa	agcctctgcc	130800
tgctgtctt	ggaagtatcc	acatgaggct	gctggggcct	tgggtgtccc	agcagtttct	130860
agtctctagg	tcttgctgtg	ggtgtctgtg	cagtgagggt	gtgtgtggcg	ctgggtgagc	130920
tctgtctagg	cctggcacag	gatgcggctt	ggtagctgct	gcttctcttc	tgcagaagcg	130980
cagccaagca	ccctctgggg	tttcaggccc	acaccagcc	tgaagtctg	ggagtggctc	131040
actttccaac	cttcagggtc	tcccagcagc	tgactgggga	gtgggtggagg	gaaaagggat	131100
tgtattagtc	cgttttcacg	ccgctgatga	agacataccc	gatactgggc	agtctaaaag	131160
atagaggctt	gatggactca	cagttccacg	tgactgggga	ggcctgacaa	tcatgggtga	131220
aggtgaaagg	cttgtctcac	acggtggcag	acaagagaaa	agagcttgtg	caggggaact	131280
cccctttata	aaaccatcag	atctcgggag	acttattcac	tatcatgaga	acagcacggg	131340
aaagaccctc	ctctatgatt	caattacctc	ccaccaggtc	cctcccacaa	catgtaggaa	131400
ttgtgggaac	tacaattcaa	gatgacattt	gggtggggac	acagccaaac	catatcaggg	131460
cgtcccagaa	agggtatagg	gtctgagacc	caagtcagca	tgagaaagta	tgcttctcat	131520
ggtggcccag	ttgggtggaa	gtggcagccg	ggccgtcttt	ccaccaggcc	actcaagtag	131580
cagctgagag	accctgccc	tggccagtcc	ccgccctccc	ctcttgccac	tgctctggt	131640
tctgaacaga	tgggcacctt	catcttgat	ttgtgattaa	tgtctaacaa	tgtagttttg	131700
tgagaagggt	ttgctgatac	agccttgctg	cagatgctgc	gaactgtggc	ctggggcaga	131760
ccttacctcc	agacacgccc	tgaggcaggg	gagggcactg	gcccgtagct	ggccgagagc	131820
tctcgggttg	cgcgacaggg	atacttttca	gcggctgggt	cgctatccaa	agtgagaaaa	131880
cgaggaggg	ccaggaggct	gtccgcctca	agagatgtgg	gggccaggtc	cagttatctg	131940
gggaagcagt	aagcttctct	gctgtttcta	accccaggcc	tcccctggtc	taaggcaggg	132000
cctcccagcc	tcggggcact	ttaaagatat	ctgggcctgg	ccccatcccc	acagtctgac	132060
tgagtgggtc	tggatagggc	ctgagcattg	gtgatttcct	gggtgaaagg	aggcccctca	132120
cagtctctgg	aagcttctct	gtgttaggaa	aagctctggg	cttgactctg	ctttgaaagt	132180
caagatccgc	aaatcctctc	agcctcagtt	tctccttcag	caagatgaaa	tggaaatgct	132240

gtacctacgt	cccgggggtgg	ttgtgagacc	caaaaaagac	aatgttctgg	aaggttcctg	132300
gtgcgttgca	gtcctctaag	aacctgagtt	agagccacgc	tgagtctcag	cttcttggct	132360
ccttctgttt	caaactcgtc	catgtgatag	ctcaggaagg	gtaggcaggg	ccctgcccc	132420
tactcagaaa	acaccatcct	ggtcctgggg	atccccgcag	cattagtccc	ctgttttccc	132480
agtgtattga	gaaaaattgc	taacaagcag	tggggcacac	caccagcctc	ctgggttctc	132540
ttcagtttgg	ggatTTTTTgg	acattcccag	gaatgtctta	aaaaaacttt	caaaaaacat	132600
taacataaat	atTTTTtatca	aagcctgtat	taaattgtct	ttcaagaaaa	tacagtaaca	132660
ggtcaggcat	ggTggctcat	gcctgtaacc	ccagcacttt	gggaggccaa	ggcaggcaga	132720
tcacctgaaa	tcaggagttc	aagaccaacc	tggccaacac	agccaaatcc	catctctaca	132780
aaaaatacaa	aaattagctg	ggTgtggTgg	cacacacctg	tagtcccagc	tacttggggag	132840
gccgaggcag	gagaattgct	tgatccccgga	ggcggagggtt	gcagtgagcc	gagatcgtgc	132900
cactgcactc	cagcgtgggt	gacaaggTga	atctttgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaaa	132960
agataaaaata	cagtatacag	taatagagaa	caatcctttt	ttcaaagtag	tgaccccaaa	133020
tgaacaaaat	atgcatctag	cttaaatgcg	aacctggTtt	tctctacgcc	cattcaagcc	133080
cctgcaatag	gggcccttca	ccccgcatcc	atggactcct	aaaattatat	ggaaaatggc	133140
tgtgtgtgag	tgtggatgga	catgtgcaca	catatTTTTg	gctttaccag	atgctcaaag	133200
agcctaggac	caaaaagggt	ctgagaatga	ccgtgtcggc	cacttcaggg	tcatcaggaa	133260
ttgctgtgca	ctgctcactt	ctccagtgaa	cactttctgc	ttctgtgttt	cctggTatcc	133320
tttgggactc	ctggctaggt	catgtgtttc	tctactttca	aaagggttc	agccaggcac	133380
gatggcatga	gcctgtagtc	ccagttgctc	tggaggTtaa	ggTgggaaga	ttgcttgagc	133440
ccaggaattt	gaggccagcc	tgggcaagta	gataggtaga	tgattgatag	atagatagat	133500
agataaatag	atggatagat	aagtcgctag	acagtcatcc	atccacccat	ccacacataa	133560
aaaggccttt	gtcatgtcat	gttttTgtggc	ccacctgcc	gtgttgccca	cagttgctgc	133620
ccctccaaac	tcatcagtca	ctggcaaaaca	ggaggaatgt	gtggctcatg	tctgggcac	133680
agtggctgtg	ggagacatcc	ttgatcttct	ccagcttctc	cttcacatt	ttcctttgca	133740
atctggcaat	atctatTaaa	ataaaatgtg	catgcctttt	gacctaaagag	cttcacttct	133800
aggaccact	tacacgtgtg	tgacatgatg	ttcatacggg	tttatttate	tgaggTtgtt	133860
catacacacc	attgcctgta	atcactaaag	gcgggagcag	cctacacatc	catccacaga	133920
ggagtagatg	cTTTTTggta	catccgtggc	gacggaatac	taagcagcct	gtgtatctat	133980
acactcacac	gtgtttgttt	atgtgtggaa	tatctctgga	gggtacacaa	gaaactTaaa	134040
atgatcactg	tctctggggg	gggtacctgg	gtgcctggga	ggcaggTcag	ggaaggagTg	134100
ggcacaggta	ttaccaattg	gaagacaata	aaaacaacag	ctcctggcca	ggcgcagTgg	134160

ctcacgcctg taatggcagc actctgagag gctgagggcg gcagattgct tgcgtccagg 134220
agttcaagac cagcctgggc aacatagcaa aaccccgttt ctattaaaaa tacaanaaat 134280
tagccaggtg tgggtggcatg cacctgtaat cccagctact cgggaggctg aggtgggaga 134340
atcacctgag cctgggaggt caaggctgca gtgaggtgag attgtgccac cgcactctag 134400
cctgggcgat agagcaagac cctgtctcaa aaacaaacaa aaaacagtcc ctggcactct 134460
gggccaggcc tggcagggca gttggcaggg ctgggtctttc tctggcactt catctcacc 134520
tcctccctt cctcttcttg cagattgaaa cccacaagct gaccttccgc gagaacgcca 134580
aagccaagac agaccacggg gcggagatcg tgtacaagtc gccagtgggtg tctggggaca 134640
cgtctccacg gcatctcagc aatgtctcct ccaccggcag catcgacatg gtagactcgc 134700
cccagctcgc cacgctagct gacgaggtgt ctgcctccct ggccaagcag ggtttgtgat 134760
caggccctg gggcgggtcaa taattgtgga gaggagagaa tgagagagtg tggaaaaaaaa 134820
aagaataatg acccggcccc cgccctctgc ccccagctgc tcctcgcagt tcggttaatt 134880
ggttaatcac ttaacctgct tttgtcactc ggctttggct cgggacttca aaatcagtga 134940
tgggagtaag agcaaatttc atctttccaa attgatgggt gggctagtaa taaaatat 135000
aaaaaaaaac attcaaaaac atggccacat ccaacatttc ctcaggcaat tccttttgat 135060
tcttttttct tccccctcca tgtagaagag ggagaaggag aggctctgaa agctgcttct 135120
gggggatttc aagggactgg ggggtccaac cacctctggc cctgttgggtg ggggtgcaca 135180
gaggcagtgg cagcaacaaa ggatttgaia cttgggtgtgt tcgtggagcc acaggcagac 135240
gatgtcaacc ttgtgtgagt gtgacggggg ttgggggtggg gcgggaggcc acgggggagg 135300
ccgaggcagg ggctgggcag aggggagagg aagcacaaga agtgggagtg ggagaggaag 135360
ccacgtgctg gagagtagac atccccctcc ttgccgctgg gagagccaag gcctatgcca 135420
cctgcagcgt ctgagcggcc gcctgtcctt ggtggccggg ggtggggggcc tgctgtgggt 135480
cagtgtgcca ccctctgcag ggcagcctgt gggagaaggg acagcgggta aaaagagaag 135540
gcaagctggc aggaggtgg cacttcgtgg atgacctct tagaaaagac tgaccttgat 135600
gtcttgagag cgctggcctc ttctccctc cctgcagggt agggggcctg agttgagggg 135660
cttccctctg ctccacagaa accctgtttt attgagttct gaaggttgga actgctgcca 135720
tgattttggc cactttgcag acctgggact ttagggctaa ccagttctct ttgtaaggac 135780
ttgtgcctct tgggagacgt ccaccgttt ccaagcctgg gccactggca tctctggagt 135840
gtgtgggggt ctgggaggca ggtcccagc cccctgtcct tcccacggcc actgcagtca 135900
cccctgtctg cgccgctgtg ctgttgtctg ccgtgagagc ccaatcactg cctatacccc 135960
tcatcacag tcacaatgtc ccgaattccc agcctcacca ccccttctca gtaatgacce 136020
tggttggttg caggaggtac ctactccata ctgaggggtga aattaagga agggcaagtc 136080

caggcacaag agtgggaccc cagcctctca ctctcagttc cactcatcca actgggaccc 136140
tcaccacgaa tctcatgata tgattcgggtt ccttgtctcc tcctcccgtc acagatgtga 136200
gccagggcac tgctcagctg tgaccctagg tgtttctgcc ttgttgacat ggagagagcc 136260
ctttcccctg agaaggcctg gccccttcct gtgctgagcc cacagcagca ggctgggtgt 136320
cttgggtgtc agtgggtggca ccaggatgga agggcaaggc acccagggca ggcccacagt 136380
cccgtgttcc cccacttgca ccctagcttg tagctgcca cctcccagac agcccagccc 136440
gctgctcagc tccacatgca tagtatcagc cctccacacc cgacaaaggg gaacacaccc 136500
ccttgaaaat ggttcttttc ccccagtccc agctggaagc catgctgtct gttctgctgg 136560
agcagctgaa catatacata gatgttgccc tgccctcccc atctgcaccc tgttgagttg 136620
tagttggatt tgtctgttta tgcttgatt caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa 136680
aaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt gaaatgcttg taaagaggtt tctaaccac 136740
cctcacgagg tgtctctcac ccccacactg ggactcgtgt ggctgtgtg gtgccaccct 136800
gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt cctcagcacc tgggacccaa cagagaccag 136860
cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac 136920
tgaagcgatg atgtcccctt ccctacttcc ccttggggct ccttgtgtca gggcacagac 136980
taggtcttgt ggctggctctg gcttgcggcg cgaggatggt tctctctggt catagcccga 137040
agtctcatgg cagtcccaa ggaggcttac aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca 137100
ctgccagctg gggggatctg cagctcccag aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga 137160
ctgggttctt ctccaagctc gccctctgga ggggcagcgc agcctcccac caagggcctt 137220
gcgaccacag cagggattgg gatgaattgc ctgtcctgga tctgctctag aggcccaagc 137280
tgctgcctg aggaaggatg acttgacaag tcaggagaca ctggtcccaa agccttgacc 137340
agagcacctc agcccgtga ccttgacaaa actccatctg ctgccatgag aaaagggag 137400
cgcctttgc aaaacattgc tgccataaga aactcagcag cctcaggccc aattctgcca 137460
cttctggttt ggttacagtt aaaggcaacc ctgagggact tggcagtaga aatccagggc 137520
ctcccctggg gctggcagct tcgtgtgcag ctagagcttt acctgaaagg aagtctctgg 137580
gccagaact ctccaccaag agcctccctg ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa 137640
gttgaagga tctgagaagg agaaggaaat gtgggtaga tttgggtggt gttagagata 137700
tgccccctc attactgcca acagtttcgg ctgcatttct tcacgcacct cggttctctt 137760
tcctgaagtt cttgtgcctt gctcttcagc accatgggccc ttcttatacg gaaggctctg 137820
ggatctccc cttgtggggg caggctcttg gggccagcct aagatcatgg tttagggtaga 137880
tcagtgtctg cagataaatt gaaaaggcac gctggcttgt gatcttaaat gaggacaatc 137940
ccccagggc tgggcactcc tcccctcccc tcaattctcc cacctgcaga gccagtgtcc 138000

ttgggtgggc tagataggat atactgtatg cgggctcctt caagctgctg actcacttta 138060
tcaatagttc catttaaatt gacttcagtg gtgagactgt atcctgtttg ctattgcttg 138120
ttgtgctatg gggggagggg ggaggaatgt gtaagatagt taacatgggc aaagggagat 138180
cttgggggtgc agcacttaaa ctgcctcgta acccttttca tgatttcaac cacatttgct 138240
agagggaggg agcagccacg gagttagagg cccttggggg ttctcttttc cactgacagg 138300
ctttcccagg cagctggcta gttcattccc tcccagcca ggtgcaggcg taggaatatg 138360
gacatctggg tgctttggcc tgctgcctc tttcaggggt cctaagccca caatcatgcc 138420
tccctaagac cttggcatcc ttcctctaa gccgttggca cctctgtgcc acctctcaca 138480
ctggctccag acacacagcc tgtgcttttg gagctgagat cactcgcttc accctcctca 138540
tctttgttct ccaagtaaag ccacgaggtc ggggagagg cagaggtgat cacctgctg 138600
tcccatctac agacctgagg cttcataaaa cttctgattt ctcttcagct ttgaaaagg 138660
ttaccctggg cactggccta gagcctcacc tccaataga cttagcccca tgagtttgcc 138720
atggtgagca ggactatttc tggcacttgc aagtcccatg atttcttcgg taattctgag 138780
gggtgggggga gggacatgaa atcatcttag cttagctttc tgtctgtgaa tgtctatata 138840
gtgtattgtg tgttttaaca aatgatttac actgactggt gctgtaaaag tgaatttgg 138900
aataaagtta ttactctgat taaataaggt ctccattcat ggattccaag gacaagaaag 138960
tcatatagaa tgtctatfff ttaagttctt tcccacgcac ccttagataa tttagctcag 139020
aacaggaaat gatagtatta ataaaagctg gacatcagga ttaacagctc tctctggggc 139080
cctgaagggtg agagttctca gacttgctca tttgcagttg cttctttgtg atgctggcaa 139140
accatcctag tcccattcaa agggcaatac aaagccttgt ggctgacctc acgatgcagc 139200
actcagtttg caagaccggc accagtgtat gcaaacctga gaagggtggg gatgaggata 139260
tgggatcttt catccctgga aathtagtcc agaggcctgg ggctggagca gaacaccaag 139320
ccaatcagct taatgaatgg cttagattcc tgctaggttt gcagagctgc cttctttcct 139380
ttggtacctt attatagatt gaggagtatt tctgctaaac caagataggg ataaccagat 139440
agcatcttca tagcaatgcc acaaaggaaa acaaaaacaa aacagtaatc catcatatta 139500
ttccttagta actatgcaa ggtcatgata ctgaatcctt agattgtttc aaaatactac 139560
ttttctttgc tcttctgat gtgtttgcca ccgcaggcag atgtttaagt aaaacagatt 139620
ttaactgcag ctacaaaagc agcaacaggc cagcaaaaga gaagtgctat ctgagagagc 139680
atggctttca gagccacaag agacagctc actggctggt tcagcttgac tgccatgcaa 139740
agaagagagc agagggagaa ccagccccac ccacttattc atcttgata aaaaaaagc 139800
acctaccagc ctaggctaca tagtgagaca ctatctccac aaaaaacca cgaaaactag 139860
ctgggtatgg tggcacatgc ctacagtccc agctactggt aaggctgtgg tgggaggatc 139920

tcttgaggcc	aggaaggaga	tccaggctgc	agtgagccaa	gattgcacca	ctgcactcca	139980
gtctggacaa	tcgagcaaga	tcccatctca	aacaataaaa	aaaaaaagcg	tgtaacctcc	140040
tcagaagaaa	gatgttataa	tctcaggcag	caggcaagaa	ccaatccagg	ctctaagcaa	140100
attatgtatc	tactgacct	caccaaact	cagaaaaatt	taacagtgag	aagcaaatc	140160
tcctttaaag	agcaacttag	aacagataga	aaatatcata	cagctgactt	cactagagag	140220
aaagtgcadc	aactgctttc	actcaacaaa	aagaaaaaag	agatgatcaa	tgcagatccc	140280
ctctcctcct	ggcagccctt	accctcagtg	aaaagccacc	accattctct	ctctgggtggc	140340
catcagatca	acctgcggcg	ttcccacaag	acagaatgga	gattttccaa	ggtatagagc	140400
aagtcagagt	accccaaaga	acggcggcag	agagccagct	ccgaaactgc	caacactacc	140460
atgcatacac	agttcagtaa	gtcaagaaag	gcttggtaca	cagcattctg	taactttttt	140520
ttttattttt	ttcaattttt	ccttcttttt	tttttttaag	cactagtctg	tgctttgoga	140580
acagaatcaa	gacattaaca	aagatcagct	tctctgaaga	aaagcatttc	tatagaacaa	140640
agacagctac	atgtttcgct	gccattacac	agctccaaag	caggaaaaga	aaatattttac	140700
aaaatacaag	gttttttttt	tccatttttt	gtttttgttt	tttttttcaa	tgctaaaagg	140760
gttattcaga	atthttcaacc	ttataaatag	aagaagcact	ttatgcatag	ggatatgggtg	140820
cattattgta	ttttttttta	aagaacaat	gacaaacct	ttaacttgca	aacagaaaaa	140880
aaaatcacta	atgttgaaaa	ttgtgaaaaa	accccaacca	taa		140924

<210> 305
 <211> 6816
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 305						
ggacggccga	gcggcagggc	gctcgcgcgc	gccactagt	ggccggagga	gaaggctccc	60
gcggaggccg	cgctgcccgc	cccctcccct	ggggaggetc	gcgttcccgc	tgctcgcgcc	120
tgcgccgcc	gccggcctca	ggaacgcgcc	ctcttcgccg	gcgcgcgcc	tcgcagtcac	180
cgccaccac	cagctccggc	accaacagca	gcgccgctgc	caccgccac	cttctgcgc	240
cgccaccaca	gccaccttct	cctcctccgc	tgtcctctcc	cgtcctcgcc	tctgtcgact	300
atcaggtgaa	ctttgaacca	ggatggctga	gccccgccag	gagttcgaag	tgatggaaga	360
tcacgctggg	acgtacgggt	tgggggacag	gaaagatcag	gggggctaca	ccatgcacca	420
agaccaagag	ggtgacacgg	acgctggcct	gaaagaatct	cccctgcaga	ccccactga	480
ggacggatct	gaggaaccgg	gctctgaaac	ctctgatgct	aagagcactc	caacagcgga	540
agatgtgaca	gcacccttag	tggatgaggg	agctcccggc	aagcaggctg	ccgcgcagcc	600
ccacacggag	atcccagaag	gaaccacagc	tgaagaagca	ggcattggag	acccccccag	660

cctggaagac	gaagctgctg	gtcacgtgac	ccaagagcct	gaaagtggta	aggtgggtcca	720
ggaaggcttc	ctccgagagc	caggcccccc	aggtctgagc	caccagctca	tgtccggcat	780
gcctggggct	ccctcctgc	ctgagggccc	cagagaggcc	acacgccaac	cttcggggac	840
aggacctgag	gacacagagg	gcggccgcca	cgcccctgag	ctgctcaagc	accagcttct	900
aggagacctg	caccaggagg	ggccgccgct	gaagggggca	gggggcaaag	agaggccggg	960
gagcaaggag	gaggtggatg	aagaccgca	cgtcgatgag	tcctcccccc	aagactcccc	1020
tcctccaag	gcctccccag	cccaagatgg	gcggcctccc	cagacagccg	ccagagaagc	1080
caccagcatc	ccaggcttcc	cagcggaggg	tgccatcccc	ctccctgtgg	atttcctctc	1140
caaagtttcc	acagagatcc	cagcctcaga	gcccgcggg	cccagtgtag	ggcgggcca	1200
agggcaggat	gccccctgg	agttcacgtt	tcacgtggaa	atcacacca	acgtgcagaa	1260
ggagcaggcg	cactcggagg	agcatttggg	aagggctgca	tttccagggg	cccctggaga	1320
ggggccagag	gcccggggcc	cctctttggg	agaggacaca	aaagaggctg	accttccaga	1380
gccctctgaa	aagcagcctg	ctgctgctcc	gcgggggaag	cccgtcagcc	gggtccctca	1440
actcaaagct	cgcatggtca	gtaaaagcaa	agacgggact	ggaagcgatg	acaaaaaagc	1500
caagacatcc	acacgttctt	ctgctaaaac	cttgaaaaat	aggccttgcc	ttagcccca	1560
acacccact	cctggtagct	cagaccctct	gatccaaccc	tccagccctg	ctgtgtgccc	1620
agagccacct	tcctctccta	aatacgtctc	ttctgtcact	tcccgaactg	gcagttctgg	1680
agcaaaggag	atgaaactca	agggggctga	tggtaaaacg	aagatcgcca	caccgcgggg	1740
agcagcccct	ccaggccaga	agggccaggc	caacgccacc	aggattccag	caaaaacccc	1800
gcccgtcca	aagacaccac	ccagctctgc	gactaagcaa	gtccagagaa	gaccaccccc	1860
tgcaaggccc	agatctgaga	gaggtgaacc	tccaaaatca	ggggatcgca	gcggtacag	1920
cagccccggc	tccccaggca	ctcccggcag	ccgctcccgc	accccgtccc	ttccaacccc	1980
accacccgg	gagcccaaga	aggtggcagt	ggtccgtact	ccaccecaag	cgccgtcttc	2040
cgccaagagc	cgctgcaga	cagccccctg	gcccattgca	gacctgaaga	atgtcaagtc	2100
caagatcggc	tccactgaga	acctgaagca	ccagccggga	ggcgggaagg	tgcagataat	2160
taataagaag	ctggatctta	gcaacgtcca	gtccaagtgt	ggctcaaagg	ataatatcaa	2220
acacgtcccg	ggaggcggca	gtgtgcaaat	agtctacaaa	ccagttgacc	tgagcaaggt	2280
gacctccaag	tgtggctcat	taggcaacat	ccatcataaa	ccaggagggtg	gccaggtgga	2340
agtaaaatct	gagaagcttg	acttcaagga	cagagtccag	tcgaagattg	ggtccctgga	2400
caatatcacc	cacgtccctg	gcggaggaaa	taaaaagatt	gaaaccaca	agctgacctt	2460
ccgcgagaac	gccaaagcca	agacagacca	cggggcggag	atcgtgtaca	agtcgccagt	2520
ggtgtctggg	gacacgtctc	cacggcatct	cagcaatgtc	tcctccaccg	gcagcatcga	2580

catggtagac	tcgccccagc	tcgccacgct	agctgacgag	gtgtctgcct	ccctggccaa	2640
gcagggtttg	tgatcaggcc	cctggggcgg	tcaataattg	tggagaggag	agaatgagag	2700
agtgtgaaa	aaaaaagaat	aatgaccgg	ccccgcct	ctgccccag	ctgctcctcg	2760
cagttcgggt	aattgggtta	tacttaacc	tgcttttgtc	actcggcttt	ggctcgggac	2820
ttcaaaatca	gtgatgggag	taagagcaaa	tttcatcttt	ccaaattgat	gggtgggcta	2880
gtaataaaat	atttaaaaa	aacattcaa	aaacatggcc	acatccaaca	tttctcagg	2940
caattccttt	tgattctttt	ttcttcccc	tccatgtaga	agagggagaa	ggagaggctc	3000
tgaaagctgc	ttctggggga	tttcaaggga	ctgggggtgc	caaccacctc	tggccctggt	3060
gtgggggtgt	cacagaggca	gtggcagcaa	caaaggattt	gaaacttggg	gtgttcgtgg	3120
agccacaggc	agacgatgtc	aaccttgtgt	gagtgtgacg	ggggttgggg	tggggcggga	3180
ggccacgggg	gaggccgagg	caggggctgg	gcagagggga	gaggaagcac	aagaagtggg	3240
agtgggagag	gaagccacgt	gctggagagt	agacatcccc	ctccttgccg	ctgggagagc	3300
caaggcctat	gccacctgca	gcgtctgagc	ggccgcctgt	ccttgggtggc	cgggggtggg	3360
ggcctgctgt	gggtcagtgt	gccaccctct	gcagggcagc	ctgtgggaga	agggacagcg	3420
ggtaaaaaga	gaaggcaagc	tggcaggagg	gtggcacttc	gtggatgacc	tccttagaaa	3480
agactgacct	tgatgtcttg	agagcgctgg	cctcttctc	cctccctgca	gggtaggggg	3540
cctgagttga	ggggcttccc	tctgctccac	agaaaccctg	ttttattgag	ttctgaaggt	3600
tggaactgct	gcatgattt	tggccacttt	gcagacctgg	gactttaggg	ctaaccagtt	3660
ctctttgtaa	ggacttgtgc	ctcttgggag	acgtccacce	gtttccaagc	ctggggccact	3720
ggcatctctg	gagtgtgtgg	gggtctggga	ggcaggctcc	gagccccctg	tccttcccac	3780
ggccactgca	gtcaccctgt	ctgcgccgct	gtgctgttgt	ctgccgtgag	agcccaatca	3840
ctgcctatac	ccctcatcac	acgtcacaat	gtcccgaatt	cccagcctca	ccacccttc	3900
tcagtaatga	ccctggttgg	ttgcaggagg	tacctactcc	atactgaggg	tgaaattaag	3960
ggaaggcaaa	gtccaggcac	aagagtggga	ccccagcctc	tactctcag	ttccactcat	4020
ccaactggga	ccctcaccac	gaatctcatg	atctgattcg	gttccctgtc	tcctcctccc	4080
gtcacagatg	tgagccaggg	cactgctcag	ctgtgaccct	agggtgttct	gccttgttga	4140
catggagaga	gccctttccc	ctgagaaggc	ctggcccctt	cctgtgctga	gcccacagca	4200
gcaggctggg	tgtcttgggt	gtcagtggtg	gcaccaggat	ggaagggcaa	ggcaccagg	4260
gcaggccac	agtcccgtg	tccccactt	gcaccctagc	ttgtagctgc	caacctcca	4320
gacagcccag	cccgtgctc	agctccacat	gcatagtatc	agccctccac	acccgacaaa	4380
ggggaacaca	cccccttggg	aatggttctt	ttccccagt	cccagctgga	agccatgctg	4440
tctgttctgc	tggagcagct	gaacatatac	atagatgttg	ccctgcctc	cccatctgca	4500

ccctgttgag	ttgtagttgg	atltgtctgt	ttatgcttgg	attcaccaga	gtgactatga	4560
tagtgaaaag	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaag	acgcatgtat	cttgaaatgc	ttgtaaagag	4620
gtttctaacc	caccctcacg	aggtgtctct	cacccccaca	ctgggactcg	tgtggcctgt	4680
gtggtgccac	cctgctgggg	cctcccaagt	tttgaaaggc	tttcctcagc	acctgggacc	4740
caacagagac	cagcttctag	cagctaagga	ggccgttcag	ctgtgacgaa	ggcctgaagc	4800
acaggattag	gactgaagcg	atgatgtccc	cttccctact	tccccttggg	gctccctgtg	4860
tcagggcaca	gactaggtct	tgtggctggt	ctggcttgcg	gcgcgaggat	ggttctctct	4920
ggtcatagcc	cgaagtctca	tggcagtccc	aaaggaggct	tacaactcct	gcatcacaag	4980
aaaaggaag	ccactgccag	ctggggggat	ctgcagctcc	cagaagctcc	gtgagcctca	5040
gccaccctc	agactggggt	cctctccaag	ctcgccctct	ggaggggcag	cgcagcctcc	5100
caccaagggc	cctgcgacca	cagcagggat	tgggatgaat	tgctgtcct	ggatctgctc	5160
tagaggccca	agctgcctgc	ctgaggaagg	atgacttgac	aagtcaggag	acactgttcc	5220
caaagccttg	accagagcac	ctcagcccgc	tgaccttgca	caaactccat	ctgctgccat	5280
gagaaaaggg	aagccgcctt	tgcaaaacat	tgctgcctaa	agaaactcag	cagcctcagg	5340
cccaattctg	ccacttctgg	tttgggtaca	gttaaaggca	accctgaggg	acttggcagt	5400
agaaatccag	ggcctcccct	ggggctggca	gcttcgtgtg	cagctagagc	tttacctgaa	5460
aggaagtctc	tgggcccaga	actctccacc	aagagcctcc	ctgccgttcg	ctgagtccca	5520
gcaattctcc	taagttgaag	ggatctgaga	aggagaagga	aatgtggggg	agatthgggtg	5580
gtggtttagag	atatgcccc	ctcattactg	ccaacagttt	cggtgcatt	tcttcacgca	5640
cctcggttcc	tcttctgaa	gttcttgtgc	cctgctcttc	agcaccatgg	gccttcttat	5700
acggaaggct	ctgggatctc	ccccttgtgg	ggcaggctct	tggggccagc	ctaagatcat	5760
ggtttaggg	gatcagtgct	ggcagataaa	ttgaaaaggc	acgctggcct	gtgatcttaa	5820
atgaggacaa	tccccccagg	gctgggcact	cctcccctcc	cctcacttct	cccacctgca	5880
gagccagtgt	ccttgggtgg	gctagatagg	atatactgta	tgccggctcc	ttcaagctgc	5940
tgactcactt	tatcaatagt	tccatttaaa	ttgacttcag	tgggtgagact	gtatcctggt	6000
tgctattgct	tgttgtgcta	tggggggagg	ggggaggaat	gtgtaagata	gttaacatgg	6060
gcaaagggag	atcttggggg	gcagcactta	aactgcctcg	taaccctttt	catgatttca	6120
accacatttg	ctagagggag	ggagcagcca	cggagttaga	ggcccttggg	gtttctcttt	6180
tccactgaca	ggctttccca	ggcagctggc	tagttcattc	cctccccagc	caggtgcagg	6240
cgtaggaata	tggacatctg	gttgctttgg	cctgctgccc	tctttcaggg	gtcctaagcc	6300
cacaatcatg	cctccctaag	accttggcat	ccttccctct	aagccgttgg	cacctctgtg	6360
ccacctctca	cactggctcc	agacacacag	cctgtgcttt	tggagctgag	atcactcgct	6420

tcacctcct catctttggt ctccaagtaa agccacgagg tcggggcgag ggcagaggtg 6480
 atcacctgcg tgtcccatct acagacctgc agcttcataa aacttctgat ttctcttcag 6540
 ctttgaaaag ggttacctg ggcactggcc tagagcctca cctcctaata gacttagccc 6600
 catgagtttg ccatggtgag caggactatt tctggcactt gcaagtccca tgatttcttc 6660
 ggtaattctg aggggtggggg gagggacatg aaatcatctt agcttagctt tctgtctgtg 6720
 aatgtctata tagtgtattg tgtgttttaa caaatgattt aactgactg ttgctgtaaa 6780
 agtgaatttg gaaataaagt tattactctg attaaa 6816

<210> 306
 <211> 776
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 306
 Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
 1 5 10 15
 Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
 20 25 30
 Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
 35 40 45
 Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
 50 55 60
 Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
 65 70 75 80
 Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
 85 90 95
 Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
 100 105 110
 Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser
 115 120 125
 Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly
 130 135 140
 Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro
 145 150 155 160
 Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu
 165 170 175

Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu
 180 185 190

Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly
 195 200 205

Lys Glu Arg Pro Gly Ser Lys Glu Glu Val Asp Glu Asp Arg Asp Val
 210 215 220

Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala
 225 230 235 240

Gln Asp Gly Arg Pro Pro Gln Thr Ala Ala Arg Glu Ala Thr Ser Ile
 245 250 255

Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu
 260 265 270

Ser Lys Val Ser Thr Glu Ile Pro Ala Ser Glu Pro Asp Gly Pro Ser
 275 280 285

Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His
 290 295 300

Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu
 305 310 315 320

His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu
 325 330 335

Ala Arg Gly Pro Ser Leu Gly Glu Asp Thr Lys Glu Ala Asp Leu Pro
 340 345 350

Glu Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ala Ala Ala Pro Arg Gly Lys Pro Val
 355 360 365

Ser Arg Val Pro Gln Leu Lys Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp
 370 375 380

Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Thr Ser Thr Arg Ser Ser
 385 390 395 400

Ala Lys Thr Leu Lys Asn Arg Pro Cys Leu Ser Pro Lys His Pro Thr
 405 410 415

Pro Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ile Gln Pro Ser Ser Pro Ala Val Cys
 420 425 430

Pro Glu Pro Pro Ser Ser Pro Lys Tyr Val Ser Ser Val Thr Ser Arg
 435 440 445

Thr Gly Ser Ser Gly Ala Lys Glu Met Lys Leu Lys Gly Ala Asp Gly
 450 455 460

Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys
 465 470 475 480

Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro
 485 490 495

Lys Thr Pro Pro Ser Ser Ala Thr Lys Gln Val Gln Arg Arg Pro Pro
 500 505 510

Pro Ala Gly Pro Arg Ser Glu Arg Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
 515 520 525

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
 530 535 540

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys
 545 550 555 560

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
 565 570 575

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
 580 585 590

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
 595 600 605

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
 610 615 620

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
 625 630 635 640

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
 645 650 655

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
 660 665 670

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
 675 680 685

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
690 695 700

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
705 710 715 720

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
725 730 735

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
740 745 750

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
755 760 765

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
770 775

<210> 307

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 307

gcccttctgg cctggagggg

20

<210> 308

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 308

tggcccttct ggcctggagg

20

<210> 309

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 309

gctggtgctt caggttctca

20

<210> 310

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 310

tcaggtcaac tggttttag

20

<210> 311

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 311

tgctcaggtc aactggtttg

20

<210> 312

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 312

ttgctcaggt caactggttt

20

<210> 313

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 313

ccttgctcag gtcaactgg

20

<210> 314

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 314
ccctcttcta catggagggg 20

<210> 315
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 315
ttctccctct tctacatgga 20

<210> 316
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 316
cttctccctc ttctacatgg 20

<210> 317
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 317
ccttctccct cttctacatg 20

<210> 318
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 318
caaatccttt gttgctgcca 20

<210> 319
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 319
tcaaатсctt tgttgctgcc 20

<210> 320
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 320
tggctccacg аасасассаа 20

<210> 321
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 321
gtggctccac гаасасасса 20

<210> 322
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 322
tgtggctcca сгаасасасс 20

<210> 323
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 323
ctgtggctcc асгаасасас 20

<210> 324
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 324
сctgtggctc сасгаасаса 20

<210> 325
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 325
gcctgtggct ссасгаасас 20

<210> 326
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 326
tgcctgtggc тссасгааса 20

<210> 327
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 327
ctgcctgtgg ctссасгаас 20

<210> 328

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 328
tctgcctgtg gctccacgaa 20

<210> 329
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 329
gtctgcctgt ggctccacga 20

<210> 330
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 330
cgtctgcctg tggctccacg 20

<210> 331
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 331
tcgtctgcct gtggctccac 20

<210> 332
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 332
atcgtctgcc tgtggctcca 20

<210> 333
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 333
catcgtctgc ctgtggctcc 20

<210> 334
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 334
acatcgtctg cctgtggctc 20

<210> 335
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 335
gacatcgtct gcctgtggct 20

<210> 336
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 336
tgacatcgtc tgcctgtggc 20

<210> 337
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 337
ttgacatcgt ctgcctgtgg 20

<210> 338
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 338
gttgacatcg tctgcctgtg 20

<210> 339
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 339
aggttgacat cgtctgcctg 20

<210> 340
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 340
aaggttgaca tcgtctgcct 20

<210> 341
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 341

caaggttgac atcgtctgcc

20

<210> 342

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 342

acaaggttga catcgtctgc

20

<210> 343

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 343

cacaaggttg acatcgtctg

20

<210> 344

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 344

acacaaggtt gacatcgtct

20

<210> 345

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 345

casacaagggt tgacatcgtc

20

<210> 346

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 346
tcacacaagg ttgacatcgt 20

<210> 347
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 347
ctcacacaag gttgacatcg 20

<210> 348
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 348
actcacacaagg gttgacatc 20

<210> 349
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 349
cactcacaca aggttgacat 20

<210> 350
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 350
acactcacac aagggttgaca 20

<210> 351
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 351
cacactcaca caaggttgac 20

<210> 352
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 352
tcacactcac acaaggttga 20

<210> 353
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 353
gtcacactca cacaaggttg 20

<210> 354
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 354
cgtcacactc acacaaggtt 20

<210> 355
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 355
ccgtcacact cacacaaggt 20

<210> 356
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 356
ccccgtcaca ctcacacaag 20

<210> 357
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 357
cccttctccc acaggstgcc 20

<210> 358
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 358
catcaaggtc agtcttttct 20

<210> 359
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 359
ссаасттса гаактсаата 20

<210> 360

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 360
tccaaccttc agaactcaat 20

<210> 361
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 361
ttccaacstt sagaactsa 20

<210> 362
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 362
gttccaacct tcagaactca 20

<210> 363
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 363
agttccaacc ttcagaactc 20

<210> 364
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 364
cagttccaac cttcagaact 20

<210> 365
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 365
gcagttcсаа сsttcagaac 20

<210> 366
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 366
gtcccaggtc tgсааagtgg 20

<210> 367
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 367
aagtcccagg tctgсааagt 20

<210> 368
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 368
aaagtcccag gtctgсааag 20

<210> 369
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 369
ggcacaagtc cttacaaaga 20

<210> 370
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 370
aggcacaagt cttacaaag 20

<210> 371
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 371
tcaccctcag tatggagtag 20

<210> 372
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 372
ttcaccctca gtatggagta 20

<210> 373
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 373

tttcaccctc agtatggagt

20

<210> 374

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 374

atttcaccct cagtatggag

20

<210> 375

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 375

aatttcaccc tcagtatgga

20

<210> 376

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 376

ссттааттс асстсagtа

20

<210> 377

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 377

сссттааттс сасстсagt

20

<210> 378

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 378
tcccttaatt tcaccstcag 20

<210> 379
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 379
ttcccttaat ttcaccstca 20

<210> 380
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 380
cttcccttaa tttaccstc 20

<210> 381
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 381
actcttggtg ctggactttg 20

<210> 382
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 382
cactcttggtg cctggacttt 20

<210> 383
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 383
ccactcttgt gcctggactt 20

<210> 384
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 384
cccactcttg tgcctggact 20

<210> 385
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 385
tcccactctt gtgcctggac 20

<210> 386
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 386
gtcccactct tgtgcctgga 20

<210> 387
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 387
 ggtcccactc ttgtgcctgg 20

<210> 388
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 388
 ggggccact cttgtgcctg 20

<210> 389
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 389
 gtgccctggc tcacatctgt 20

<210> 390
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 390
 agtgccctgg ctacacatctg 20

<210> 391
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 391
 cagtgccctg gctcacatct 20

<210> 392

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 392
gcagtgcctt ggctcacatc 20

<210> 393
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 393
agcagtgcc tggctcacat 20

<210> 394
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 394
tgagcagtgc cctggctcac 20

<210> 395
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 395
gcatggcttc cagctgggac 20

<210> 396
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 396
agctgctcca gcagaacaga 20

<210> 397
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 397
tatatgttca gctgctccag 20

<210> 398
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 398
gtatatgttc agctgctcca 20

<210> 399
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 399
tgtatatgtt cagctgctcc 20

<210> 400
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 400
gcagggсаас atctatgtat 20

<210> 401
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 401
ggcagggcaa catctatgta 20

<210> 402
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 402
gggcagggca acatctatgt 20

<210> 403
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 403
tcactctggt gaatccaagc 20

<210> 404
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 404
gtcactctgg tgaatccaag 20

<210> 405
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 405

agtcactctg gtgaatccaa

20

<210> 406

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 406

tagtcactct ggtgaatcca

20

<210> 407

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 407

atagtcactc tggggaatcc

20

<210> 408

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 408

catagtcact ctggggaatc

20

<210> 409

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 409

tcatagtcac tctggggaat

20

<210> 410

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 410
ctgggtctctg ttgggtccca 20

<210> 411
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 411
atcctgtgct tcaggccttc 20

<210> 412
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 412
aatcctgtgc ttcaggcctt 20

<210> 413
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 413
ctaatsctgt gcttcaggcc 20

<210> 414
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 414
cctaatsctg tgcttcaggc 20

<210> 415
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 415
tcctaatacct gtgcttcagg 20

<210> 416
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 416
gtcctaatacc tgtgcttcag 20

<210> 417
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 417
agtcctaatac ctgtgcttca 20

<210> 418
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 418
cagtcctaata cctgtgcttc 20

<210> 419
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 419
tcagtcctaa tcctgtgctt 20

<210> 420
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 420
ttcagtccta atcctgtgct 20

<210> 421
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 421
cttcagtcct aatcctgtgc 20

<210> 422
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 422
gcttcagtcc taatcctgtg 20

<210> 423
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 423
ggagttgtaa gcctcctttg 20

<210> 424

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 424
gctctggtca aggctttggg 20

<210> 425
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 425
tgctctgggc aaggctttgg 20

<210> 426
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 426
gtgctctggt caaggctttg 20

<210> 427
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 427
ggtgctctgg tcaaggcttt 20

<210> 428
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 428
tgaggtgctc tggccaaggc 20

<210> 429
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 429
tttctcatgg cagcagatgg 20

<210> 430
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 430
tgctgagttt ctttaggcag 20

<210> 431
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 431
ctgctgagtt tctttaggca 20

<210> 432
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 432
gctgctgagt ttctttaggc 20

<210> 433
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 433
ggctgctgag tttctttagg 20

<210> 434
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 434
aggctgctga gtttctttag 20

<210> 435
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 435
gaggctgctg agtttcttta 20

<210> 436
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 436
tgaggctgct gagtttcttt 20

<210> 437
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 437

ctgccaagtc cctcagggtt 20

<210> 438
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 438
actgccaagt ccctcagggt 20

<210> 439
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 439
tactgccaag tccctcaggg 20

<210> 440
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 440
ctactgcca gtccctcagg 20

<210> 441
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 441
tctactgcca agtccctcag 20

<210> 442
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 442
ttctactgcc aagtccstca 20

<210> 443
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 443
tttctactgc caagtccstc 20

<210> 444
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 444
atttctactg csaagtccst 20

<210> 445
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 445
gatttctact gssaagtccc 20

<210> 446
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 446
ggatttctac tgccaagtcc 20

<210> 447
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 447
tggatttcta ctgccaagtc 20

<210> 448
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 448
ctggatttct actgccaagt 20

<210> 449
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 449
atcttaggct ggssssaaga 20

<210> 450
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 450
tgatcttagg ctggccsaa 20

<210> 451
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 451
tttatctgcc agcactgatc 20

<210> 452
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 452
atttatctgc cagcactgat 20

<210> 453
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 453
aatttatctg ccagcactga 20

<210> 454
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 454
tatatcctat ctagccacc 20

<210> 455
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 455
gtatatccta tctagccacc 20

<210> 456

<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 456
agtatacct atctagccca 20

<210> 457
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 457
aacccsaagg gcctctaact 20

<210> 458
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 458
gcaaccagat gtccatattc 20

<210> 459
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 459
ggcttaggac ccstgaaaga 20

<210> 460
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 460
ggcatgattg tgggcttagg 20

<210> 461
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 461
aggcatgatt gtgggcttag 20

<210> 462
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 462
gtaacccttt tcaaagctga 20

<210> 463
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 463
ggtaaccctt ttcaaagctg 20

<210> 464
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 464
gggtaaccct tttcaaagct 20

<210> 465
<211> 20
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 465
agggtaaccs ttttcaaagc 20

<210> 466
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 466
cagggtaacc cttttcaaag 20

<210> 467
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 467
ссagggтаас сcttttcaaa 20

<210> 468
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 468
сссagggтаа ссcttttcaa 20

<210> 469
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 469

gcccgaggta acccttttca

20

<210> 470

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 470

tgctcaacat ggcaaacatca

20

<210> 471

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 471

tcctgctcaa catggcaaac

20

<210> 472

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 472

gtcctgctca acatggcaaa

20

<210> 473

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 473

cccgtacgtc ccagcgtgat

20

<210> 474

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 474
ggccagcgtc cgtgtcaccc 20

<210> 475
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 475
ccatgcgagc tgataaa 17

<210> 476
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 476
gcacgcgtcag cttacct 17

<210> 477
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 477
ctttgctttt actgacc 17

<210> 478
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 478
tcaactgggtt tgtagac 17

<210> 479
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 479
ccttgctcag gtcaactggt 20

<210> 480
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 480
ggttgacatc gtctgcctgt 20

<210> 481
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 481
gtccactct tgtgcctgga 20

<210> 482
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 482
gacatcgtct gcctgtggct 20

<210> 483
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 483
cccactcttg tgcctggact 20

<210> 484
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 484
gtcccaggtc tgcaaagtgg 20

<210> 485
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 485
gtctgcctgt ggstccacga 20

<210> 486
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 486
agtcactctg gtgaatcсаа 20

<210> 487
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 487
cggaaggusa gcuugugggu 20

<210> 488

<211> 30
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 488
gugucissaa ugssugsiuc uucagcuggu 30

<210> 489
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 489
усаасиггуи uguаgасиаи 20

<210> 490
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 490
иаугаuggаи guugссиааи 20

<210> 491
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 491
gggсисаgсс аиссиггуис 20

<210> 492
<211> 18
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 492
uuussusscgс саgggасg 18

<210> 493
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 493
guuuuuugsuu uuасugасса 20

<210> 494
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 494
uuuuuuugusa ucgсуuссag 20

<210> 495
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 495
ассаguugас суgассаgg 20

<210> 496
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 496
асаggсаgас гаугисаасс 20

<210> 497
<211> 20
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 497
uccaggсаса agagugggас 20

<210> 498
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 498
agссасaggс agасгаugис 20

<210> 499
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 499
aguccaggсса саагагuggg 20

<210> 500
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 500
ссасииugсса гассигggас 20

<210> 501
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 501

ucguggagcc acaggcagac

20

<210> 502

<211> 20

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 502

ucggaucac cacagucacu

20

<210> 503

<211> 25

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 503

gucacuaac cuucagggc agcgu

25

<210> 504

<211> 25

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 504

gcaucgucag cuacccuugg cuuuu

25

<210> 505

<211> 25

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 505

ssaucsgac ugaiaaaaia uaaaa

25

<210> 506

<211> 25

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 506

гасиашис ассиггагаи гагаг

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигонуклеотид, содержащий последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-17, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию.

2. Олигонуклеотид по п. 1, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 2-8, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где каждый нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию.

3. Олигонуклеотид по п. 2, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 2-8.

4. Олигонуклеотид по п. 2, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 95% идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 2-8.

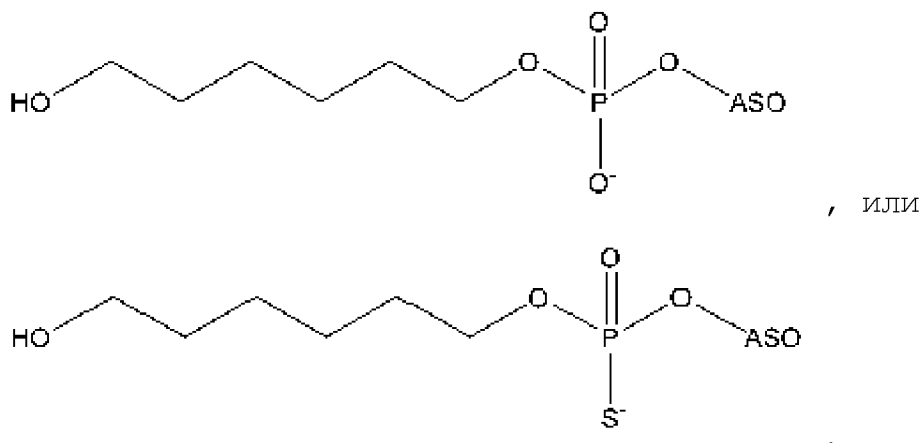
5. Олигонуклеотид по п. 2, где указанный олигонуклеотид содержит любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 2-8.

6. Олигонуклеотид по п. 2, где указанный олигонуклеотид состоит из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 2-8.

7. Олигонуклеотид по любому из п.п. 2-6, где межнуклеозидной связью олигонуклеотида является фосфодиэфирная или фосфортиоатная связь.

8. Олигонуклеотид по любому из п.п. 2-7, где указанный олигонуклеотид содержит линкер, присоединенный к 3'-концу олигонуклеотида посредством фосфатного мостика, и где указанный

олигонуклеотид имеет любую из следующих структур:



9. Олигонуклеотид по любому из п.п. 2-8, где указанный олигонуклеотид снижает уровень экспрессии мРНК или белка tau независимо от РНКазы Н.

10. Олигонуклеотид по п. 1, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 9-15 и 17, где С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой либо цитозин, либо 5-метилцитозин, и где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию.

11. Олигонуклеотид по п. 10, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любым последовательностям, представленным в таблицах 9-15 и 17.

12. Олигонуклеотид по п. 10, где указанный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 95% идентична любым последовательностям нуклеотидных оснований, представленным в таблицах 9-15 и 17.

13. Олигонуклеотид по п. 10, где указанный олигонуклеотид содержит любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17.

14. Олигонуклеотид по п. 10, где указанный олигонуклеотид состоит из любых последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в таблицах 9-15 и 17.

15. Олигонуклеотид по любому из п.п. 10-14, где

межнуклеозидной связью олигонуклеотида является фосфориоатная связь.

16. Олигонуклеотид по любому из п.п. 10-15, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере пять смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

17. Олигонуклеотид по любому из п.п. 10-15, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере семь смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

18. Олигонуклеотид по любому из п.п. 10-15, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере десять смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

19. Олигонуклеотид по любому из п.п. 10-18, где указанный олигонуклеотид снижает уровень экспрессии мРНК или белка tau под действием активирующей РНКазы H.

20. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-19, где каждый С в любых последовательностях нуклеотидных оснований представляет собой 5-метилцитозин.

21. Олигонуклеотид, содержащий последовательность нуклеотидных оснований, которая комплементарна по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным основаниям любой из SEQ ID NOs: 487-506, где по меньшей мере один нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию.

22. Олигонуклеотид по п. 21, где олигонуклеотид содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая на 100% комплементарна по меньшей мере 12 смежным нуклеотидным основаниям любой из SEQ ID NOs: 487-506.

23. Олигонуклеотид по п. 21, где указанный олигонуклеотид содержит один или более 5-метилцитозинов.

24. Олигонуклеотид по п. 21, где каждый нуклеотид этого олигонуклеотида имеет 2'-модификацию.

25. Олигонуклеотид по п. 21, где указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере пять смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

26. Олигонуклеотид по п. 21, где указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере семь смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

27. Олигонуклеотид по п. 21, где указанный олигонуклеотид

содержит по меньшей мере десять смежных 2'-дезоксинуклеозидов.

28. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-27, где указанный олигонуклеотид содержит 12-30 нуклеотидных оснований.

29. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-27, где указанный олигонуклеотид содержит 12-25 нуклеотидных оснований.

30. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-27, где указанный олигонуклеотид содержит 15-20 нуклеотидных оснований.

31. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-30, где 2'-модификация выбрана из группы, состоящей из 2'-фтора, 2'-дезоксифтора, 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MO), 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), 2'-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE) и 2'-O-N-метилацетамида (2'-O-NMA).

32. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-30, где 2'-модификацией является 2'-O-метоксиэтил (2'-O-MOE).

33. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-32, где олигонуклеотид обладает способностью снижать уровень экспрессии мРНК или белка tau по меньшей мере на 30% *in vitro*.

34. Олигонуклеотид по любому из п.п. 1-32, где олигонуклеотид обладает способностью снижать уровень экспрессии мРНК или белка tau по меньшей мере на 30% *in vivo*.

35. Композиция, содержащая олигонуклеотид по любому из п.п. 1-34 и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Способ снижения уровня экспрессии tau у индивидуума, где указанный способ включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества олигонуклеотида по любому из п.п. 1-34.

37. Способ по п. 36, где индивидуум страдает tau-ассоциированным заболеванием или является восприимчивым к этому заболеванию.

38. Способ по п. 37, где tau-ассоциированное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера (БА), амиотрофического бокового склероза/комплекса паркинсонизм-деменция (АБС-КПД), деменции в области аргирофильных зерен (ДАГЗ), амилоидной ангиопатии

британского типа, церебральной амилоидной ангиопатии, хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), кортикобазальной дегенерации (КВД), болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), деменции боксеров, диффузных повреждений нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, синдрома Дравета, эпилепсии, деменции в области лобно-височной доли (ДЛВД), деменции в области лобно-височной доли, ассоциированной с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17 (FTDP-17), дегенерации передней лобно-височной доли, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, болезни Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезни Галервордена-Шпатца, болезни Гентингтона, миозита, вызываемого тельцами включения, энцефалопатии, вызываемой свинцом, болезни Литико-Бодига, менингиоангиоматоза, атрофии многих органов, миотонической дистрофии, болезни Нимана-Пика типа С (НП-С), не-гваманиевского заболевания двигательных нейронов, ассоциированного с поражением нейрофибриллярных клубков, болезни Пика (БП), постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии, вызываемой белками прионами, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, поражающей только область клубков, деменции, преобладающей в области клубков, мультиинфарктной деменции, ишемического инсульта или клубкового склероза.

39. Способ по п. 36, где олигонуклеотид вводят индивидууму интратекально, интракраниально, интраназально, перорально, внутривенно или подкожно.

40. Способ по п. 36, который также включает введение второго агента индивидууму.

41. Способ по любому из п.п. 36-40, где указанным индивидуумом является человек.

42. Применение олигонуклеотида по любому из п.п. 1-34 для лечения tau-ассоциированного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

43. Применение олигонуклеотида по любому из п.п. 1-34 в целях приготовления лекарственного средства для лечения tau-ассоциированного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

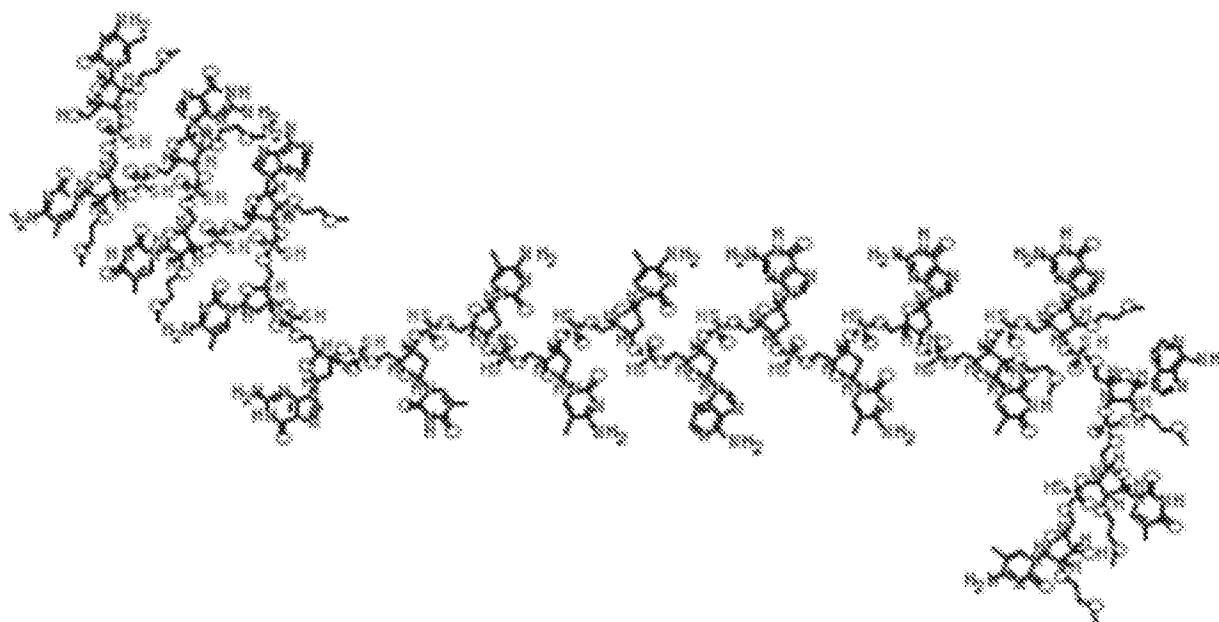
44. Олигонуклеотид по п. 10, где указанный олигонуклеотид содержит любые последовательности нуклеотидных оснований, представленные в таблицах 9-15 и 17, где каждый из 1-5 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид, каждый из 6-15 нуклеотидов содержит 2'-дезоксинуклеозид, а каждый из 16-20 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид.

45. Олигонуклеотид, содержащий последовательность нуклеотидных оснований, выбранную из любых SEQ ID NN: 208, 284, 285, 313, 329, 335, 366, 384, 386, 405, 473 и 474.

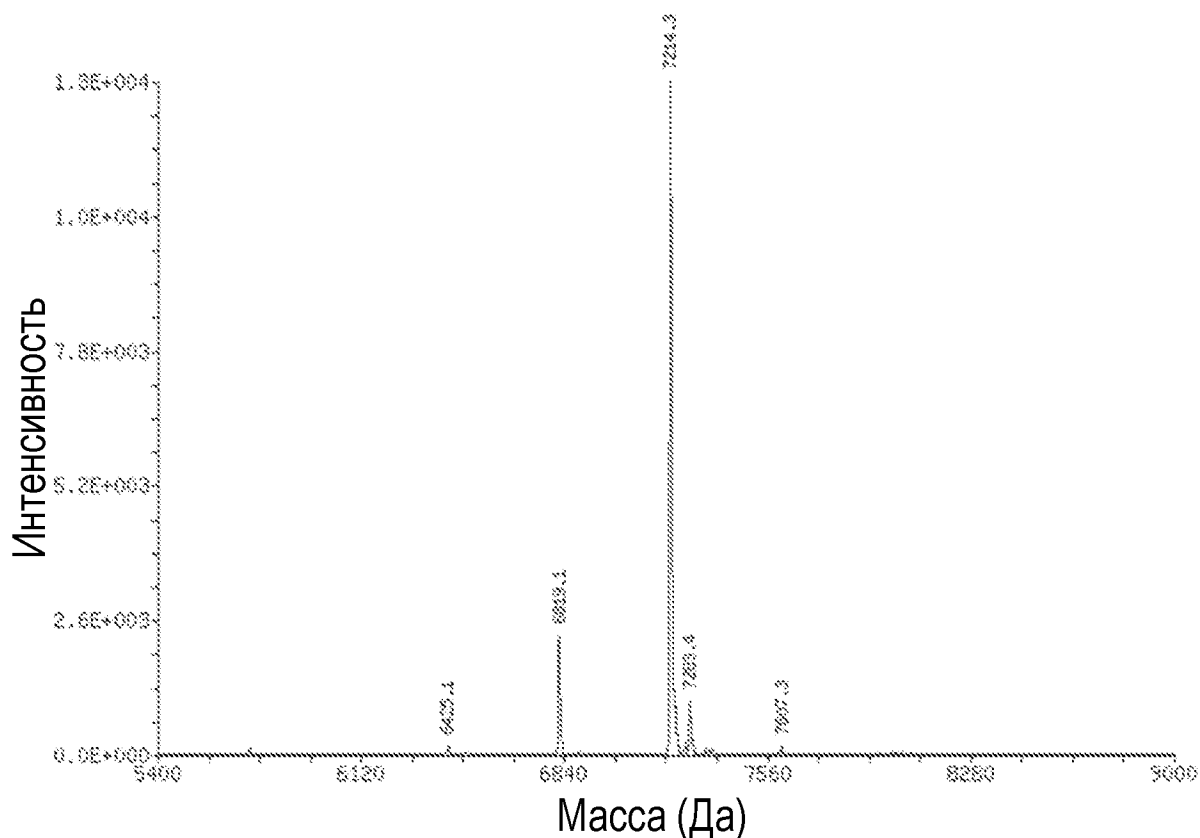
46. Олигонуклеотид по п. 45, где каждый из 1-5 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид, каждый из 6-15 нуклеотидов содержит 2'-дезоксинуклеозид, а каждый из 16-20 нуклеотидов содержит 2'-О-МОЕ-модифицированный нуклеозид.

По доверенности

ФИГ. 1А



ФИГ. 1В

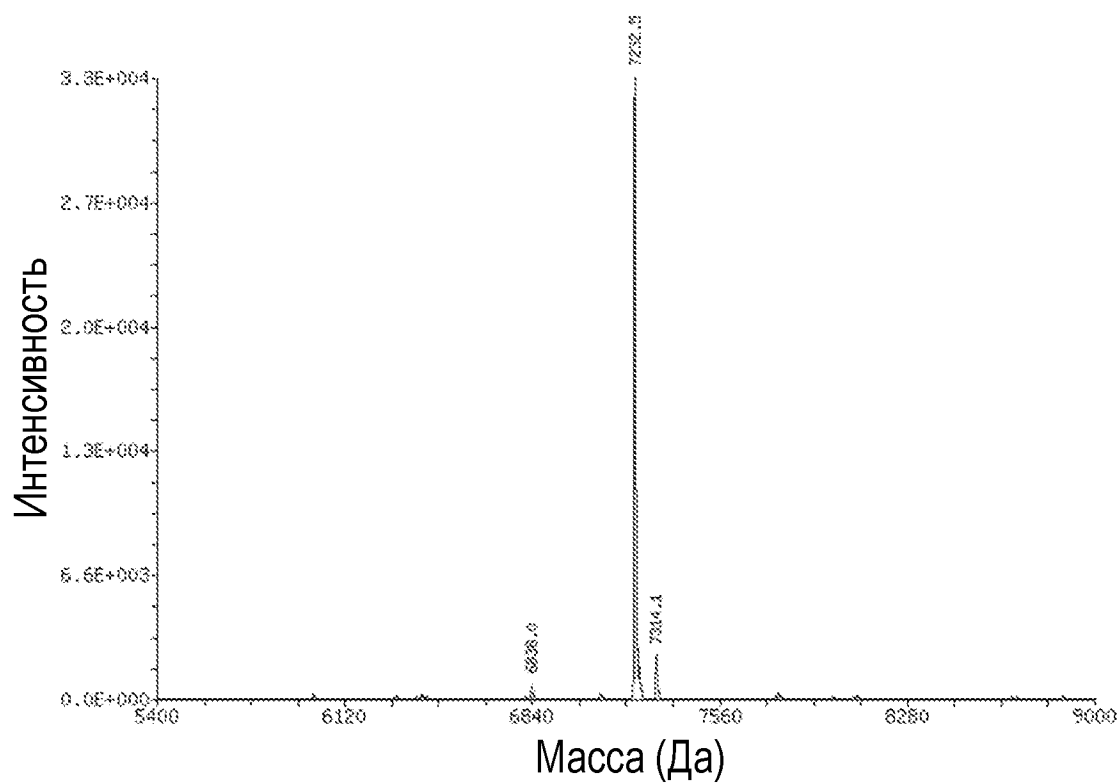


ФИГ. 1С

Список пиков массы, отсортированных по интенсивности:

Масса (Да)	Ср. кв. откл.	Интенсивность	Оценка	Δ массы	% Относительных величин	Общий %	Предположительная идентичность Масса мишени: 7212,2
7212.2	0.2	1.000E+004	10.00	0.0	100.00	99.28	
6819.1	0.8	3.28E+003	3.36	-399.2	37.89	3.02	
7233.4	0.8	1.22E+003	1.71	21.4	1.62	1.42	
7288.9	0.6	1.04E+003	1.38	16.7	1.08	0.98	
6528.8	0.7	9.8E+002	1.28	-387.6	1.07	0.96	
7637.3	0.8	2.2E+002	4.20	42.7	0.22	0.21	
7637.3	0.4	1.5E+002	0.21	39.0	0.15	0.14	
6425.1	0.8	1.5E+002	0.21	-789.2	0.15	0.14	

ФИГ. 1D



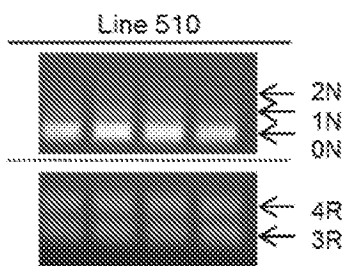
ФИГ. 1E

Список пиков массы, отсортированных по интенсивности:

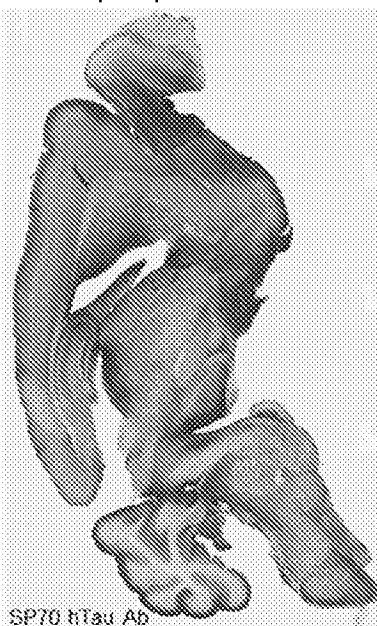
Масса (Да)	Ср. кв. откл.	Интенсивность	Оценка	Δ массы	% Относительных величин	Общий %	Предположительная идентичность
7212.2	0.2	3.32E+004	13.02	0.0	100.00	89.88	Предположительная идентичность Масса мишени: 7212,2
7348.8	0.7	2.28E+003	8.18	126.0	7.06	6.06	
7314.1	0.2	2.39E+003	7.18	81.8	6.94	5.97	
6838.0	0.4	7.53E+002	8.13	-384.8	2.28	2.06	

ФИГ. 2А-2Е

ФИГ. 2А Изоформы в переднем головном мозге ОТ-ПЦР-транскрипты

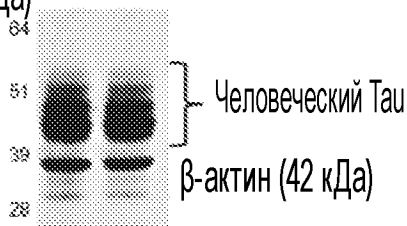


ФИГ. 2С Иммуногистохимический анализ на распределение человеческого Tau



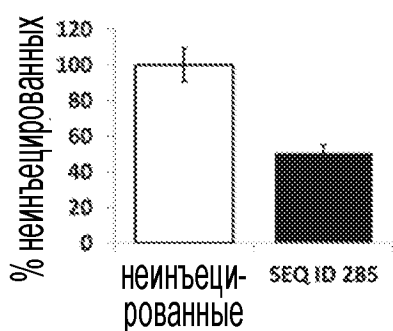
ФИГ. 2В Изоформы в переднем головном мозге Вестерн-блот-анализ

Мол. масса (кДа)



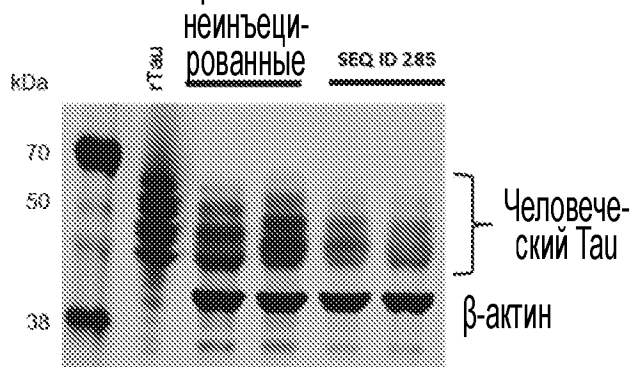
ФИГ. 2D

Ингибирование мРНК Tau через 4 недели после ASO-обработки коры головного мозга



ФИГ. 2Е

Ингибирование белка Tau через 4 недели после ASO-обработки гиппокампа

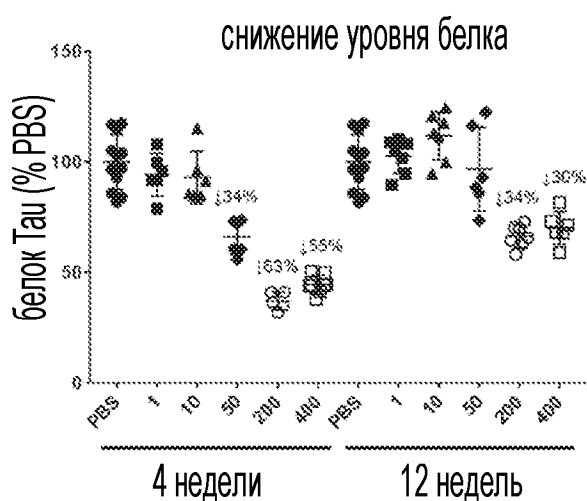
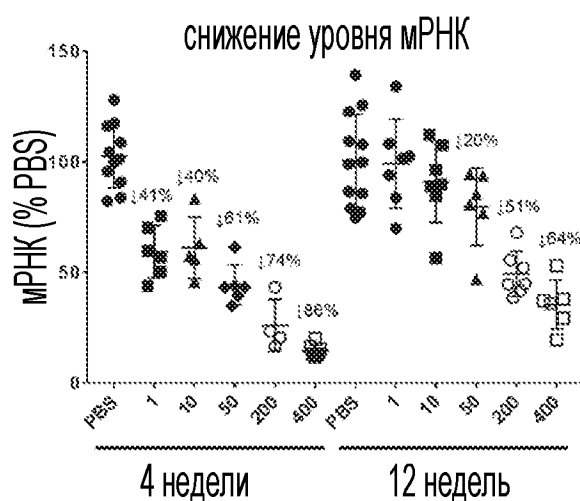


ФИГ. 3



ФИГ. 4А

ФИГ. 4В



ФИГ. 5А

ФИГ. 5В

