

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092500** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.03.01

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

(22) Дата подачи заявки
2019.05.09

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ АТХN3**

(31) **62/669,238**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.05.09**

Фрайер Съюзан М. (US)

(33) **US**

(74) Представитель:

(86) **PCT/US2019/031562**

**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Парамонова К.В.
(RU)**

(87) **WO 2019/217708 2019.11.14**

(71) Заявитель:

**ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)**

(57) Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК АТХN3 в клетке или организме животного и, в определенных вариантах осуществления, для снижения количества белка АТХN3 в клетке или организме животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают нарушение двигательной функции, образование агрегатов и гибель нейронов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцереbellарную атаксию 3 типа (SCA3).

A1

202092500

202092500

A1

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ АТХN3

Перечень последовательностей

- 5 Настоящая заявка была подана вместе с Перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставлен в виде файла под названием BIOL0331WOSEQ_ST25.txt, созданного 24 апреля 2019 г., который имеет размер 680 килобайт. Информация, содержащаяся в электронном формате перечня последовательностей, включена в данный документ посредством ссылки.

10 Область техники

- Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК АТХN3 в клетке или организме животного и, в некоторых случаях, для снижения количества белка атаксин-3 в клетке или организме животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают атаксию, нейропатию и образование агрегатов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцереbellарную атаксию 3 типа (SCA3, англ. «spinocerebellar ataxia»).

Уровень техники

- 20 Спинаocerebellарная атаксия 3 типа (SCA3), также известная как болезнь Мачадо — Джозефа (БМД), вызывается мутацией в гене АТХN3 и характеризуется прогрессирующей цереbellарной атаксией и различными отклонениями, включая синдром дистонии-ригидности, синдром Паркинсона или комбинированный синдром дистонии и периферической нейропатии. SCA3 наследуется аутосомно-доминантным образом. Потомки пораженных индивидов имеют 50 % шанс унаследовать мутацию.
- 25 Диагностика SCA3 основана на применении молекулярного генетического тестирования для обнаружения аномальной экспансии тринуклеотидных повторов CAG в АТХN3. Пораженные индивиды имеют аллели с 52–86 тринуклеотидными повторами CAG. Такое тестирование позволяет выявлять 100 % пораженных индивидов. Экспансия повторов CAG в гене АТХN3 транслируется в экспансию полиглутаминовых повторов (поли-Q) в белке атаксин-3, а этот токсический белок атаксин-3 связан с образованием агрегатов.
- 30 Белок атаксин-3 с экспансией полиглутамина в этих агрегатах является убиквитинированным, а агрегаты содержат другие белки, в том числе белки теплового шока и факторы транскрипции. Агрегаты часто наблюдаются в тканях головного мозга пациентов с SCA3. Терапия SCA3 является поддерживающей, поскольку ни одно из лекарственных средств не замедляет течение заболевания; синдром беспокойных ног и экстрапирамидальные синдромы, напоминающие паркинсонизм, могут быть восприимчивы к леводопе или агонистам дофамина; спастичность, слюноотделение и проблемы со сном переменны восприимчивы к лиорезалу, атопин-подобным лекарственным препаратам и гипнотическим агентам; в случае дистонии и спастичности применяли ботулинический токсин; утомляемость в дневное время может быть восприимчива к психостимуляторам, таким как модафинил; сопутствующую депрессию необходимо лечить. Riess, O., Rüb, U., Pastore, A. et al. *Cerebellum* (2008) 7: 125.
- 40 На данный момент наблюдается недостаток доступных вариантов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как SCA3. Следовательно, целью данного изобретения является обеспечение соединений, способов и фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

Сущность изобретения

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК АТХN3 и, в определенных вариантах осуществления, для снижения количества белка атаксин-3 в клетке или организме животного. В определенных вариантах осуществления животное имеет нейродегенеративное заболевание. В определенных вариантах осуществления животное имеет SCA3. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения экспрессии РНК АТХN3, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид.

Также предложены способы, применимые для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой SCA3. В определенных вариантах осуществления симптомы и признаки включают атаксию, нейропатию и образование агрегатов. В определенных вариантах осуществления ослабление этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, снижению степени нейропатии и снижению количества агрегатов.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и нижеприведенное подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не являются ограничительными. В данном документе употребление форм единственного числа включает также и множественное число, если явно не указано иное. В контексте данного документа употребление «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, употребление термина «включающий», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», является неограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены исключительно в целях упорядочения, и их не следует воспринимать как ограничивающие заявленный предмет изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в данной заявке, включая, но не ограничиваясь этим, патенты, заявки на патенты, статьи, книги и научные труды, явным образом включены в данный документ посредством ссылки в отношении частей документов, обсуждаемых в данном документе, а также в полном объеме.

Определения

За исключением конкретных приведенных определений, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, является хорошо известной и широко используемой в данной области техники. В тех случаях, когда это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, а также другие данные, упомянутые в данном описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

В контексте данного документа термин «2'-дезоксинуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-N(H) дезоксирибозильный сахарный фрагмент, встречающийся в природных дезоксирибонуклеиновых

кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеоснование или может содержать нуклеоснование РНК (урацил).

5 В контексте данного документа термин «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «2'-замещенный» по отношению к сахарному фрагменту означает сахарный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну 2'-замещающую группу, отличную от Н или ОН.

В контексте данного документа термин «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в позиции 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеоснование.

10 В контексте данного документа термин «введение» означает применение фармацевтического агента к животному.

В контексте данного документа термин «животное» означает человека или отличное от человека животное.

15 В контексте данного документа термин «антисмысловая активность» означает любое обнаруживаемое и/или измеримое изменение, связанное с гибридизацией антисмыслового соединения с его целевой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой снижение количества или экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты или уровнями целевого белка в отсутствие антисмыслового соединения.

20 В контексте данного документа термин «антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, способное обеспечить по меньшей мере один вид антисмысловой активности.

В контексте данного документа термин «ослабление» применительно к лечению означает облегчение по меньшей мере одного симптома по сравнению с тем же симптомом в отсутствие лечения. В определенных вариантах осуществления ослабление представляет собой уменьшение тяжести или частоты проявления симптома, или задержку начала проявления, или замедление прогрессирования симптома в контексте тяжести или частоты. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляет собой атаксию, нейропатию и образование агрегатов. В определенных вариантах осуществления ослабление этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, снижению степени нейропатии или снижению количества агрегатов.

30 В контексте данного документа термин «бициклический нуклеозид» или «BNA» означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «бициклический сахар» или «бициклический сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, причем второе кольцо образовано посредством мостика, соединяющего два атома в первом кольце, с образованием, таким образом, бициклической структуры. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

40 В контексте данного документа термин «расщепляемый фрагмент» означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки, организма животного или человека.

В контексте данного документа термин «комплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70 % нуклеоснований олигонуклеотида или одной или более его областей и

нуклеоснований другой нуклеиновой кислоты или одной или более ее областей способны к образованию водородных связей между собой, когда последовательность нуклеоснований олигонуклеотида и другая нуклеиновая кислота выровнены в противоположных направлениях. Комплементарные нуклеоснования означают нуклеоснования, которые способны образовывать водородные связи друг с другом.

5 Комплементарные пары нуклеоснований включают аденин (А) и тимин (Т), аденин (А) и урацил (U), цитозин (С) и гуанин (G), 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не обязательно должны иметь комплементарные нуклеоснования в каждом нуклеозиде. Точнее, допускаются некоторые несовпадения. В контексте данного документа термин «полностью комплементарный» или «на 100 % комплементарный» по отношению к олигонуклеотидам
10 означает, что олигонуклеотиды комплементарны другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте в каждом нуклеозиде олигонуклеотида.

В контексте данного документа термин «конъюгированная группа» означает группу атомов, которая прямо или непрямо связана с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы включают конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер, который соединяет конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом.

15 В контексте данного документа термин «конъюгационный линкер» означает одинарную связь или группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа термин «конъюгированный фрагмент» означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду через конъюгационный линкер.

20 Используемый в данном документа термин «смежный» в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, нуклеоснованиям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, «смежные нуклеоснования» означают нуклеоснования, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

В контексте данного документа термин «затрудненный этил» или «сEt», или «сEt-модифицированный сахар» означает β-D-рибозильный бициклический сахарный фрагмент, в котором второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4'-углерод и 2'-углерод β-D-рибозильного сахарного фрагмента, при этом мостик имеет формулу 4'-CH(CH₃)-O-2', а метильная группа мостика находится в S-конфигурации.

25 В контексте данного документа термин «сEt-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий сEt-модифицированный сахар.
30

В контексте данного документа термин «хирально обогащенная популяция» означает множество молекул с идентичной молекулярной формулой, при этом количество или процентное содержание молекул в популяции, которые имеют конкретную стереохимическую конфигурацию в конкретном хиральном центре, превышает количество или процентное содержание молекул, которые ожидаемо бы имели такую же конкретную стереохимическую конфигурацию в таком же конкретном хиральном центре в популяции, если бы конкретный хиральный центр был стереослучайным. Хирально обогащенные популяции молекул, имеющих несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или более стереослучайных хиральных центров. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления молекулы
35 представляют собой соединения, содержащие модифицированные олигонуклеотиды.
40

В контексте данного документа выражение «хирально регулируемая» относительно межнуклеозидной связи означает, что хиральность в этой связи обогащена в отношении конкретной стереохимической конфигурации.

5 В контексте данного документа термин «гэпмер» означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, содержащую множество нуклеозидов, которые подвержены расщеплению РНКазой H, расположенную между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, причем содержащиеся во внутренней области нуклеозиды химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, которые содержатся во внешних областях. Внутренняя область может называться «гэпом», а внешние области могут называться «крыльями». Если не указано иное, «гэпмер» 10 относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарные фрагменты нуклеозидов гэпа гэпмера представляют собой немодифицированный 2'-дезоксирибозил. Таким образом, термин «МОЕ-гэпмер» указывает на гэпмер, имеющий сахарный мотив из 2'-МОЕ-нуклеозидов в обоих крыльях и гэп из 2'-дезоксинуклеозидов. Если не указано иное, МОЕ-гэпмер может содержать одну или более модифицированных межнуклеозидных связей и/или одно или более модифицированных нуклеоснований, и 15 такие модификации необязательно соответствуют паттерну гэпмера сахарных модификаций.

В контексте данного документа термин «область горячих точек» представляет собой ряд нуклеоснований в целевой нуклеиновой кислоте, подверженных опосредованному олигомерным соединением снижению количества или активности целевой нуклеиновой кислоты.

В контексте данного документа термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг 20 комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридации включает образование водородных связей, которое может представлять собой образование Уотсон-Криковских, Хугстиновских и обратных Хугстиновских водородных связей между комплементарными нуклеоснованиями.

В контексте данного документа термин «межнуклеозидная связь» представляет собой ковалентную 25 связь между смежными нуклеозидами в олигонуклеотиде. В контексте данного документа термин «модифицированная межнуклеозидная связь» означает любую межнуклеозидную связь, отличную от фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. «Тиофосфатная межнуклеозидная связь» представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из мостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи замещен атомом серы.

30 В контексте данного документа термин «линкер-нуклеозид» означает нуклеозид, который прямо или непрямо связывает олигонуклеотид с конъюгированным фрагментом. Линкер-нуклеозиды расположены внутри конъюгационного линкера в олигомерном соединении. Линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидной части олигомерного соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

35 В контексте данного документа термин «небициклический модифицированный сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, который содержит модификацию, такую как заместитель, которая не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

В контексте данного документа термин «несовпадающее» или «некомплементарное» относится к 40 нуклеоснованию первого олигонуклеотида, которое не является комплементарным соответствующему нуклеоснованию второго олигонуклеотида или целевой нуклеиновой кислоты, когда первый и второй олигонуклеотиды выровнены.

В контексте данного документа термин «МОЕ» означает метоксиэтил. «2'-МОЕ» или «2'-МОЕ-модифицированный сахар» означает группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃ вместо группы 2'-ОН рибозильного сахарного фрагмента.

5 В контексте данного документа термин «2'-МОЕ-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар.

В контексте данного документа термин «мотив» означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеоснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

10 В контексте данного документа термин «мотив» означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеоснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

15 В контексте данного документа термин «нейродегенеративное заболевание» означает патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративные заболевания включают спиноцеребеллярную атаксию 3 типа (SCA3).

20 В контексте данного документа термин «нуклеоснование» означает немодифицированное нуклеоснование или модифицированное нуклеоснование. В контексте данного документа термин «немодифицированное нуклеоснование» представляет собой аденин (А), тимин (Т), цитозин (С), урацил (U) и гуанин (G). В контексте данного документа термин «модифицированное нуклеоснование» представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных А, Т, С, U или G, способных к спариванию с по меньшей мере одним немодифицированным нуклеоснованием. «5-метилцитозин» представляет собой модифицированное нуклеоснование. Универсальное основание представляет собой модифицированное нуклеоснование, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных нуклеоснований. В контексте данного документа термин «последовательность нуклеоснований» означает 25 порядок смежных нуклеоснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

30 В контексте данного документа термин «нуклеозид» означает соединение, содержащее нуклеоснование и сахарный фрагмент. Нуклеоснование и сахарный фрагмент независимо являются немодифицированными или модифицированными. В контексте данного документа термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеоснование и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, в которых отсутствует нуклеоснование. «Связанные нуклеозиды» представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т. е. между связанными нуклеозидами нет дополнительных нуклеозидов).

35 В контексте данного документа термин «олигомерное соединение» означает олигонуклеотид и, необязательно, один или более дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа. Олигомерное соединение может быть спарено со вторым олигомерным соединением, которое комплементарно первому олигомерному соединению, или может быть не спарено.

40 «Однопочечное олигомерное соединение» представляет собой неспаренное олигомерное соединение. Термин «олигомерный дуплекс» означает дуплекс, образованный двумя олигомерными соединениями, имеющими комплементарные последовательности нуклеоснований. Каждое олигомерное соединение олигомерного дуплекса может называться «дуплексным олигомерным соединением».

В контексте данного документа термин «олигонуклеотид» означает цепь связанных нуклеозидов, соединенных посредством межнуклеозидных связей, при этом каждый нуклеозид и межнуклеозидная связь могут быть модифицированными или немодифицированными. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8–50 связанных нуклеозидов. В контексте данного документа термин «модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, в котором по меньшей мере один нуклеозид или межнуклеозидная связь модифицированы. В контексте данного документа термин «немодифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не содержит каких-либо модификаций нуклеозидов или модификаций межнуклеозидных связей.

В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель» означает любое вещество, подходящее для применения при введении животному. Некоторые такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде, например, таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и пастилок для перорального приема субъектом. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой стерильную воду, стерильный солевой раствор, стерильный буферный раствор или стерильную искусственную цереброспинальную жидкость.

В контексте данного документа «фармацевтически приемлемые соли» означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений. Фармацевтически приемлемые соли сохраняют необходимую биологическую активность исходного соединения и не оказывают на него нежелательного токсического воздействия.

В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящих для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

В контексте данного документа «фосфорный фрагмент» означает группу атомов, содержащую атом фосфора. В определенных вариантах осуществления фосфорный фрагмент содержит моно-, ди- или трифосфат или тиофосфат.

В контексте данного документа термин «пролекарство» означает терапевтический агент в одной форме за пределами организма, которая превращается в другую форму в организме животного или его клетках. Как правило, превращению пролекарства в организме животного способствует воздействие фермента (например, эндогенного или вирусного фермента) или химических веществ, присутствующих в клетках или тканях, и/или воздействие физиологических условий.

В контексте данного документа термин «снижение или ингибирование количества или активности» относится к снижению или блокированию транскрипционной экспрессии или активности относительно транскрипционной экспрессии или активности в необработанном или контрольном образце и, необязательно, указывает на полное устранение транскрипционной экспрессии или активности.

В контексте данного документа термин «РНК» означает РНК-транскрипт и включает пре-мРНК и зрелую мРНК, если не указано иное.

В контексте данного документа термин «соединение РНКи» означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2, модулируя целевую нуклеиновую кислоту и/или белок, кодируемый целевой нуклеиновой кислотой. Соединения РНКи включают, но не ограничиваются этим, двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и

микроРНК, включая микроРНК-миметики. В определенных вариантах осуществления соединение РНКи модулирует количество, активность и/или сплайсинг целевой нуклеиновой кислоты. Термин соединение РНКи исключает бессмысленные соединения, которые действуют посредством РНКазы Н.

5 В контексте данного документа термин «самокомплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется с самим собой.

В контексте данного документа термин «стандартный клеточный анализ» означает анализ, описанный в примере 1, и его приемлемые вариации.

В контексте данного документа термин «стандартный анализ *in vivo*» означает эксперимент, описанный в примере 4, и его приемлемые вариации.

10 Употребляемый в данном документе термин «стереослучайный» в контексте популяции молекул с одинаковой молекулярной формулой означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в популяции молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, число молекул, имеющих (*S*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может быть, но не обязательно, таким же, как число молекул, имеющих (*R*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра.

15 Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом метода синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную тиофосфатную межнуклеозидную связь.

В контексте данного документа термин «сахарный фрагмент» означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «немодифицированный сахарный фрагмент» означает 2'-ОН(Н) рибозильный фрагмент, встречающийся в РНК («немодифицированный сахарный фрагмент РНК»), или 2'-Н(Н) дезоксирибозильный фрагмент, встречающийся в ДНК («немодифицированный сахарный фрагмент ДНК»). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют один водород в каждой из позиций 1', 3' и 4', кислород в позиции 3' и два атома водорода в позиции 5'. В контексте данного документа термин «модифицированный сахарный фрагмент» или «модифицированный сахар» означает модифицированный фуранозильный сахарный фрагмент или заменитель сахара.

В контексте данного документа термин «заменитель сахара» означает модифицированный сахарный фрагмент, отличающийся от фуранозильного фрагмента, который может связывать нуклеосо основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, конъюгированная группа или концевая группа, в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие заменители сахара, могут быть включены в одной или более позициях в олигонуклеотиде, и такие олигонуклеотиды способны гибридизоваться с комплементарными олигомерными соединениями или нуклеиновыми кислотами.

В контексте данного документа термин «симптом или признак» означает любую физическую характеристику или результат теста, которые указывают на наличие или степень заболевания или расстройства. В определенных вариантах осуществления симптом является очевидным для субъекта или медицинского работника, осматривающего или тестирующего указанного субъекта. В определенных вариантах осуществления признак является очевидным после инвазивного диагностического тестирования, включая, но не ограничиваясь этим, тесты, проведенные после вскрытия.

40 В контексте данного документа термин «целевая нуклеиновая кислота» и «целевая РНК» означает нуклеиновую кислоту, на которую должно воздействовать сконструированное бессмысленное соединение.

В контексте данного документа термин «целевая область» означает часть целевой нуклеиновой кислоты, с которой должно гибридизироваться сконструированное олигомерное соединение.

В контексте данного документа термин «концевая группа» означает химическую группу или группу атомов, которые ковалентно связаны с концом олигонуклеотида.

- 5 В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтическую пользу для животного. Например, терапевтически эффективное количество облегчает симптом заболевания.

НЕКОТОРЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

- 10 В настоящем раскрытии предложены следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления:

Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов, причем последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 90 % комплементарной части нуклеиновой кислоты АТХN3 эквивалентной длины, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара, заместителя сахара и модифицированной межнуклеозидной связи.

- 15 Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 15–2787.

- 20 Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую часть из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеоснований, причем указанная часть является комплементарной:

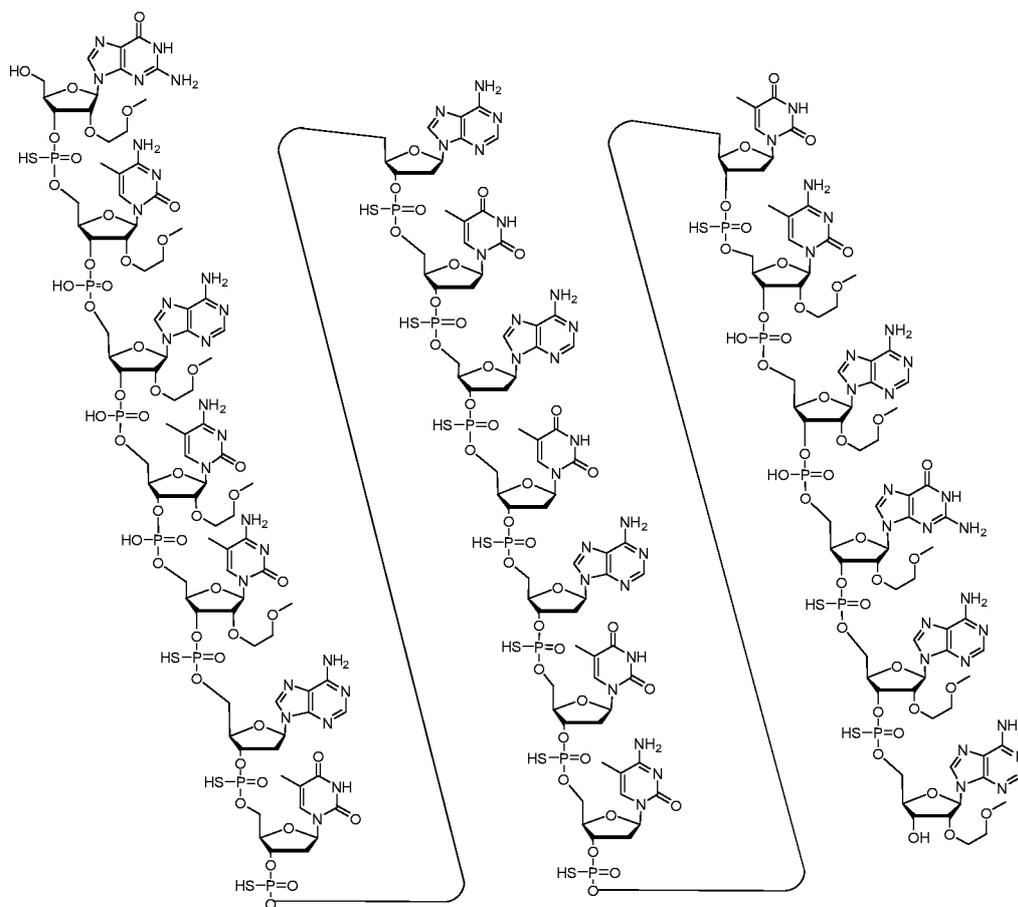
- 30 имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 138–175 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 392–436 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 1120–1146 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 1823–1882 SEQ ID NO: 1;
35 имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 3042–3098 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 3749–3801 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 5997–6021 SEQ ID NO: 1;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 19437–19476 SEQ ID NO: 2;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 34440–34486 SEQ ID NO: 2;
40 имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 39883–39904 SEQ ID NO: 2; или
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 6597–6618 SEQ ID NO: 2.

- Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–3, отличающееся тем, что нуклеиновая кислота АТХN3 имеет последовательность нуклеоснований любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 или 5.
- 5 Вариант осуществления 5. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–4, состоящее из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида.
- Вариант осуществления 6. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–5, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
- 10 Вариант осуществления 7. Олигомерное соединение по варианту осуществления 6, отличающееся тем, что модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–5, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
- 15 Вариант осуществления 9. Олигомерное соединение по варианту осуществления 8, отличающееся тем, что каждая модифицированная межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 10. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–7, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.
- 20 Вариант осуществления 11. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–7 и 10, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь или тиофосфатную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 12. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–11, отличающееся тем, что по меньшей мере одно нуклеоснование модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированное нуклеоснование.
- 25 Вариант осуществления 13. Олигомерное соединение по варианту осуществления 12, отличающееся тем, что модифицированное нуклеоснование представляет собой 5-метилцитозин.
- Вариант осуществления 14. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент.
- 30 Вариант осуществления 15. Олигомерное соединение по варианту осуществления 14, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.
- 35 Вариант осуществления 16. Олигомерное соединение по варианту осуществления 15, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, содержащий 2'-4' мостик, причем 2'-4' мостик выбран из -O-CH₂- и -O-CH(CH₃)-.
- 40 Вариант осуществления 17. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небициклический сахарный фрагмент.

- Вариант осуществления 18. Олигомерное соединение по варианту осуществления 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный небикалический сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ или 2'-ОМе.
- 5 Вариант осуществления 19. Олигомерное соединение по варианту осуществления 18, отличающееся тем, что каждый модифицированный нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный небикалический сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ или 2'-ОМе.
- Вариант осуществления 20. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один
- 10 модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара.
- Вариант осуществления 21. Олигомерное соединение по варианту осуществления 20, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара, выбранный из морфолино и ПНК.
- Вариант осуществления 22. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–18 и
- 15 20–21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой гэтамер.
- Вариант осуществления 23. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–18 и 20–21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный мотив, содержащий:
- 20 5'-область, состоящую из 1–6 связанных 5'-нуклеозидов;
центральную область, состоящую из 6–10 связанных нуклеозидов центральной области; и
3'-область, состоящую из 1–6 связанных 5'-нуклеозидов; причем каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент.
- Вариант осуществления 24. Олигомерное соединение по вариантам осуществления 1–7 или 10–23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов и имеет
- 25 следующий межнуклеозидный мотив: $sooossssssssooss$; где
- s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и
- o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.
- Вариант осуществления 25. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12–22, 12–20, 14–20, 16–20, 18–20
- 30 или 18–22 связанных нуклеозидов.
- Вариант осуществления 26. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–23 и 25, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 16, 17, 18, 19 или 20 связанных нуклеозидов.
- Вариант осуществления 27. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–26, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.
- 35 Вариант осуществления 28. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–26, содержащее конъюгированную группу, содержащую конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер.
- Вариант осуществления 29. Олигомерное соединение по варианту осуществления 28, отличающееся
- 40 тем, что конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1–3 лиганда GalNAc.
- Вариант осуществления 30. Олигомерное соединение по варианту осуществления 28 или 29, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

- Вариант осуществления 31. Олигомерное соединение по варианту осуществления 28, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.
- Вариант осуществления 32. Олигомерное соединение по варианту осуществления 28, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1–3 линкерных нуклеозида.
- 5 Вариант осуществления 33. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 28–32, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.
- Вариант осуществления 34. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 28–32, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в
- 10 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.
- Вариант осуществления 35. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–26 или 28–34, содержащее концевую группу.
- Вариант осуществления 36. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–35, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное
- 15 соединение.
- Вариант осуществления 37. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–31 или 33–34, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкерных нуклеозидов.
- Вариант осуществления 38. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1–35 и 37.
- 20 Вариант осуществления 39. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1–37 или олигомерного дуплекса по варианту осуществления 38.
- Вариант осуществления 40. Модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, по
- 25 меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 15–2787.
- Вариант осуществления 41. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение, по
- 30 любому из вариантов осуществления 1–37, олигомерный дуплекс по варианту осуществления 38, антисмысловое соединение по варианту осуществления 39 или модифицированный олигонуклеотид по варианту осуществления 40 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
- Вариант осуществления 42. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 41,
- 35 отличающаяся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой натриевую соль.
- Вариант осуществления 43. Способ, включающий введение животному фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 41–42.
- Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 43, отличающийся тем, что животное является человеком.
- 40 Вариант осуществления 45. Способ лечения заболевания, связанного с ATXN3, включающий введение индивиду, имеющему или подверженному риску развития заболевания, связанного с ATXN3,

структурой:

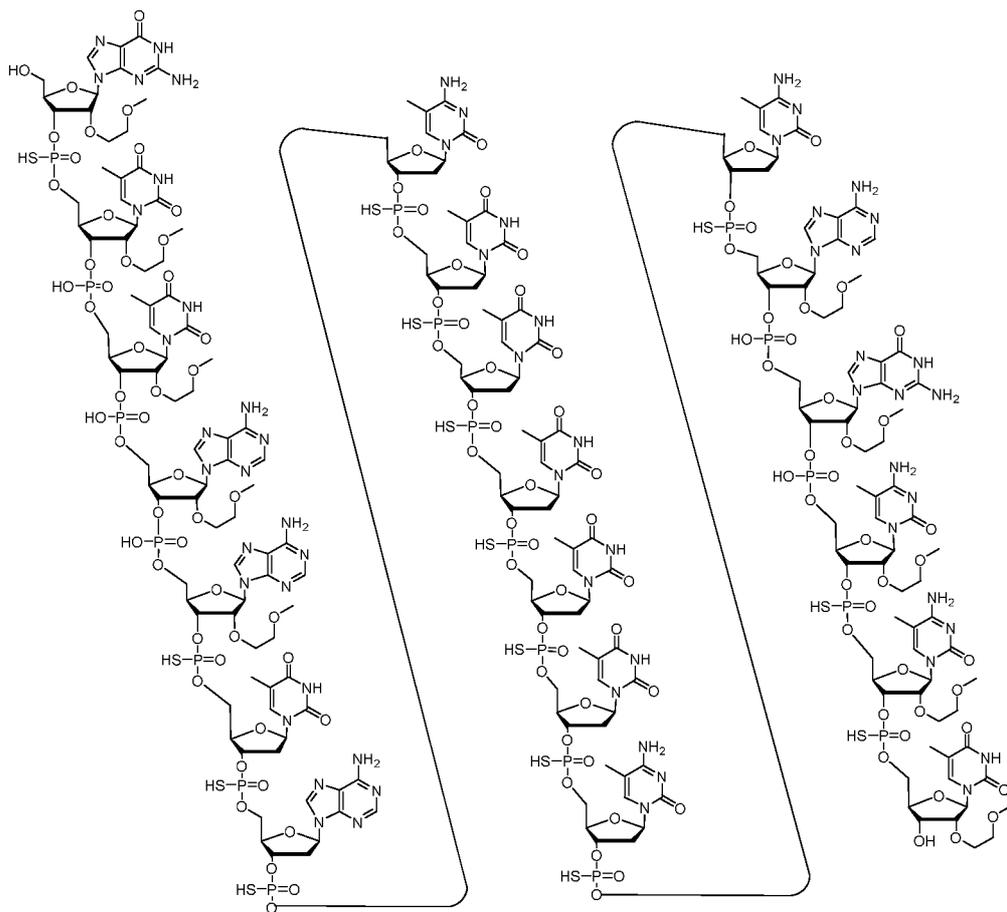


(SEQ ID NO: 1226),

5 или его соль.

Вариант осуществления 52. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической

структурой:



(SEQ ID NO:

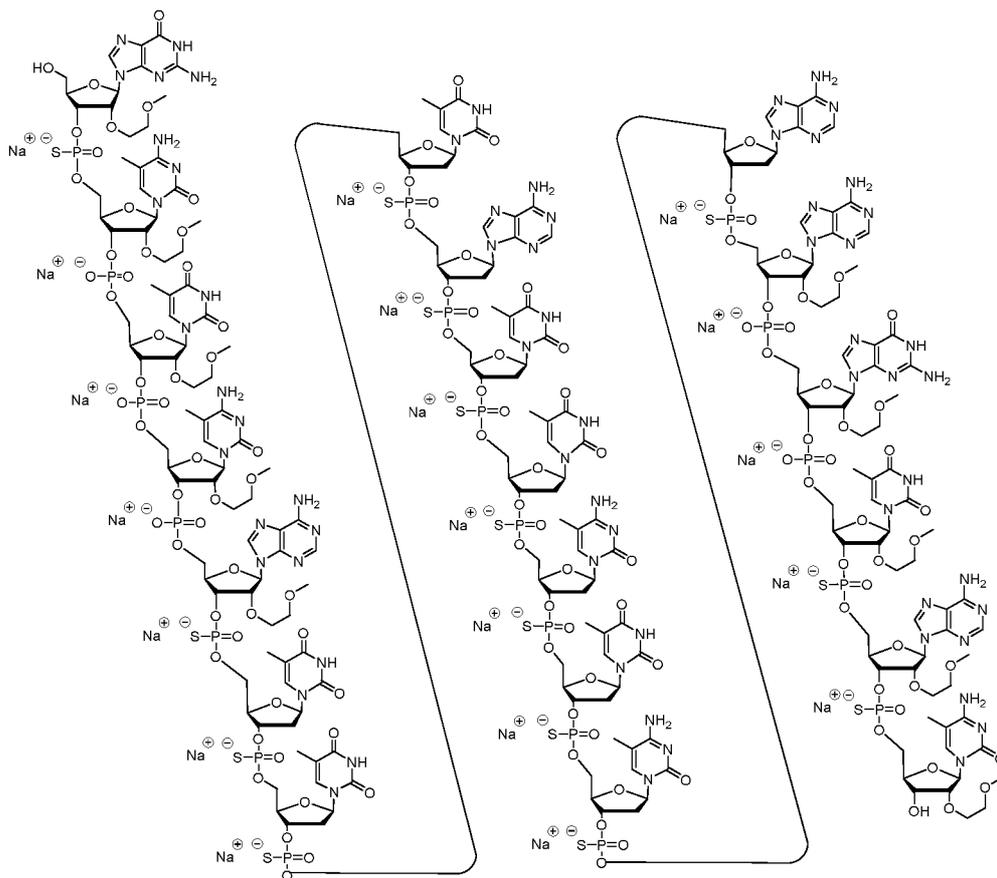
1673),

или его соль.

5

Вариант осуществления 53. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической

структурой:

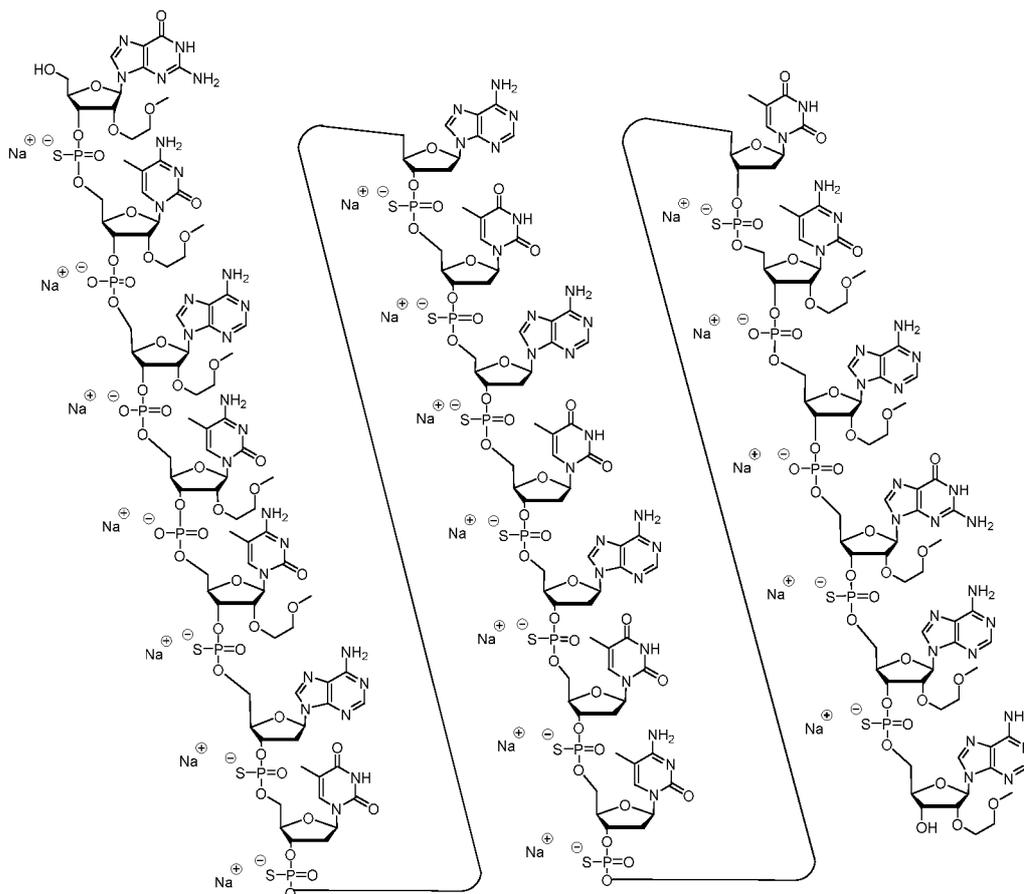


(SEQ ID NO:

423).

5 Вариант осуществления 54. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической

структурой:

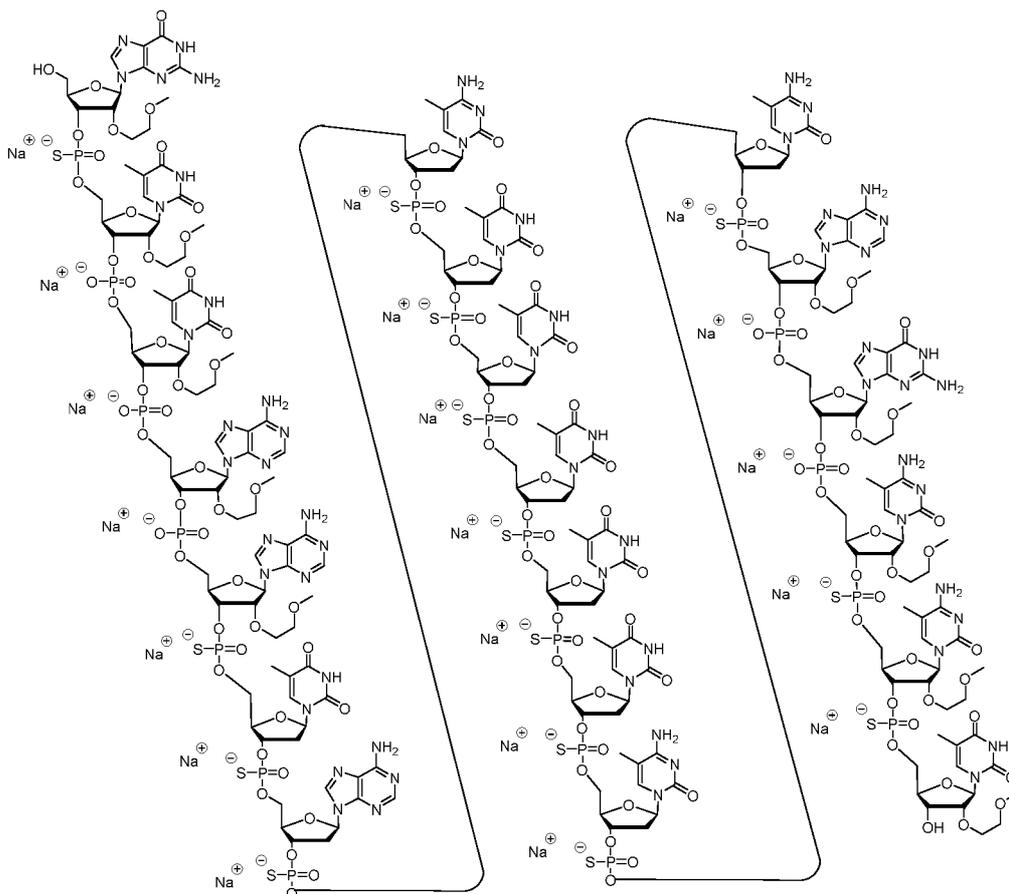


(SEQ ID NO:

1226).

5 Вариант осуществления 55. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической

структурой:



(SEQ ID NO:

1673).

- Вариант осуществления 56. Модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 5 50, 52 или 54, который представляет собой натриевую соль указанной формулы.
- Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 50–56 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
- Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, отличающаяся 10 тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.
- Вариант осуществления 59. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.
- 15 Вариант осуществления 60. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges ^mCeo Teo ^mCeo Aes Tds Tds Tds Ads Tds Tds ^mCds Tds ^mCds Ads Aeo Geo Tes Aes ^mCe (SEQ ID NO: 423), где
- A = адениновое нуклеоснование,
 - ^mC = 5-метилцитозин,
 - 20 G = гуаниновое нуклеоснование,
 - T = тиминное нуклеоснование,
 - e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,
 - d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и
o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 61. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges ^mCeo Aeo ^mCeo ^mCes Ads Tds Ads Tds Ads Tds Ads

5 Tds ^mCds Tds ^mCeo Aeo Ges Aes Ae (SEQ ID NO: 1226), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

T = тиминное нуклеоснование,

10 e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 62. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges Teo Teo Aeo Aes Tds Ads ^mCds Tds Tds Tds Tds

15 ^mCds ^mCds Aeo Geo ^mCes ^mCes Te (SEQ ID NO: 1673), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

20 T = тиминное нуклеоснование,

e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

25 Вариант осуществления 63. Соединение по любому из вариантов осуществления 60–62, содержащее модифицированный олигонуклеотид, ковалентно связанный с конъюгированной группой.

Вариант осуществления 64. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–63, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида является хирально регулируемой.

30 Вариант осуществления 65. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–64, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида является стереослучайной.

Вариант осуществления 66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 60–65 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

35 Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 66, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.

Вариант осуществления 68. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 66, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

40 Вариант осуществления 69. Хирально обогащенная популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 50–55, отличающаяся тем, что популяцию обогащают

модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

Вариант осуществления 70. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 69, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по

5 меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

Вариант осуществления 71. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 69, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по

меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Rp).

Вариант осуществления 72. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 69,

10 отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 73. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими

15 конфигурацию (Sp) в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 74. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими

конфигурацию (Rp) в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 75. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 73,

20 отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Rp) в одной конкретной тиофосфатной межнуклеозидной связи и конфигурацию (Sp) в каждой из оставшихся тиофосфатных межнуклеозидных связей.

Вариант осуществления 76. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 69 или варианту осуществления 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами,

25 имеющими по меньшей мере 3 смежные тиофосфатные межнуклеозидные связи в конфигурациях Sp, Sp, и Rp, в направлении от 5' к 3'.

Вариант осуществления 77. Хирально обогащенная популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 50--55, отличающаяся тем, что все тиофосфатные межнуклеозидные

связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

30 **I. Некоторые олигонуклеотиды**

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию

35 относительно немодифицированной РНК или ДНК. Это означает, что модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеосодержание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

A. Некоторые модифицированные нуклеозиды

40 Модифицированные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент или модифицированное нуклеосодержание, или как модифицированный сахарный фрагмент, так и модифицированное нуклеосодержание.

1. Некоторые сахарные фрагменты

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. Такие заменители сахара могут содержать одну или более замен, соответствующих заменам других типов модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное кольцо с одной или более замещающими группами, ни одна из которых не соединяет два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любой позиции фуранозила, включая, но не ограничиваясь этим, заместители в позициях 2', 4' и/или 5'. В определенных вариантах осуществления один или более немостиковых заместителей небициклических модифицированных сахарных фрагментов являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются этим: 2'-F, 2'-OCH₃ («ОМе» или «О-метил»), и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ («МОЕ»). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из: галогена, аллила, amino, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀ алкокси, O-C₁-C₁₀ замещенного алкокси, O-C₁-C₁₀ алкила, O-C₁-C₁₀ замещенного алкила, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino-защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил, и 2'-замещающие группы, описанные в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Некоторые варианты осуществления этих 2'-замещающих групп могут быть дополнительно замещены одной или более замещающими группами, независимо выбранными из: гидроксила, amino, алкокси, карбокси, бензила, фенила, нитро (NO₂), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются этим, алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются этим: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты содержат более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метильные сахарные фрагменты, а также модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157, и Rajeev et al., US2013/0203836..

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino-защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид, небициклический модифицированный нуклеозид, содержит сахарную группу, содержащую немостиковую 2'-замещающую

группу, выбранную из: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ («NMA»).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небиициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарную группу, содержащую немостиговую 2'-замещающую группу, выбранную из:

5 F, OCH₃ и OCH₂CH₂OCH₃.

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В определенных таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. Примеры таких 4'-2' мостиковых заместителей сахара включают, но не ограничиваются этим: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' («LNA»), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' («ENA»), 4'-CH(CH₃)-O-2' (называемый «затрудненным этилом» или «сEt»), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' («затрудненный МОЕ» или «сМОЕ») и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и его аналоги (смотрите, например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (смотрите, например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (смотрите, например, Zhou, et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил (смотрите, например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

В определенных вариантах осуществления такие 4'-2' мостики независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- и -N(R_a)-;

где:

х равен 0, 1 или 2;

п равен 1, 2, 3 или 4;

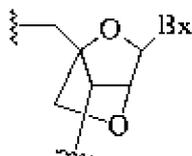
каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и

каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоксил, замещенный C₁-C₁₂ аминоксил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области техники, смотрите, например: Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Alback et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 20017, 129, 8362-8379; Wengel et al., U.S. 7053207; Imanishi et al., U.S. 6268490; Imanishi et al. U.S. 6770748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6794499; Wengel et

al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133; Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; и публикации патентов США №№ Allerson et al., US2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

В определенных вариантах осуществления бициклические сахарные фрагменты и нуклеозиды, содержащие такие бициклические сахарные фрагменты, дополнительно определены по изомерной конфигурации. Например, ЗНК-нуклеозид (описанный в данном документе) может находиться в α -L-конфигурации или в β -D-конфигурации.



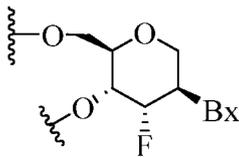
ЗНК (β -D-конфигурация) **α -L-ЗНК (α -L-конфигурация)**
мостик = 4'-CH₂-O-2' **мостик = 4'-CH₂-O-2'**

α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') или α -L-ЗНК бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые продемонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Если в приведенных в данном документе типовых вариантах осуществления определены позиции конкретных бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt), то они находятся в β -D-конфигурации, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или более немостиковых сахарных заместителей и один или более мостиковых сахарных заместителей (например, 5'-замещенных и 4'-2' мостиковых сахаров).

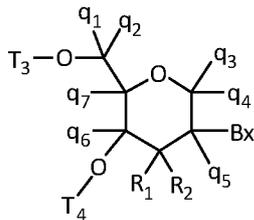
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В некоторых таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента замещен, например, атомом серы, углерода или азота. В некоторых таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, как описано в данном документе. Например, некоторые заменители сахара содержат 4' атом серы и замену в позиции 2' (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733 и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в позиции 5'.

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат кольца, содержащие отличное от 5 число атомов. Например, в определенных вариантах осуществления заменитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран («ГПП»). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают, но не ограничиваются этим, гекситолнуклеиновую кислоту («ГНК»), анитолнуклеиновую кислоту («АНК»), маннитолнуклеиновую кислоту («МНК») (см., например, Leumann, *CJ. Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), фтор-ГНК:



F-HNA

(«Ф-ГНК» или «F-HNA», *смотрите, например*, Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; Swayze et al., U.S. 8796437; и Swayze et al., U.S. 9005906; Ф-ГНК может также называться Ф-ТГП или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения ТГП, имеющие формулу:



где независимо для каждого из указанных модифицированных ТГП-нуклеозидов:

Bx представляет собой фрагмент нуклеоснования;

каждый из T₃ и T₄ независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу,

связывающую модифицированный ТГП-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄

представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТГП-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, а другой из T₃ и T₄ представляет собой H, гидроксильную защитную группу, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу;

каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или замещенный C₂-C₆ алкинил; и

каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из: водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, а каждый J₁, J₂, и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

В определенных вариантах осуществления предложены модифицированные ТГП-нуклеозиды, где каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по

меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ отличается от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой метил. В определенных вариантах

осуществления предложены модифицированные ТГП-нуклеозиды, где один из R₁ и R₂ представляет собой F.

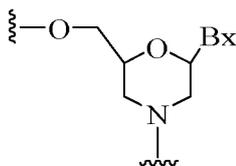
В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой F, а R₂ представляет собой H, в

определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метокси, а R₂ представляет собой H, и в

определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метоксиэтокси и R₂ представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления, заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, были описаны нуклеозиды, содержащие морфолино-сахарные фрагменты, и их применение в олигонуклеотидах (*см., например*, Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S.

5185444; и Summerton et al., U.S. 5034506). В контексте данного документа термин «морфолино» означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления морфолино могут быть модифицированными, например, путем добавления или изменения разных замещающих групп, по сравнению с вышеприведенной структурой морфолино. Такие заменители сахара называются в данном документе «модифицированными морфолино».

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические заменители сахара, включают, но не ограничиваются этим: пептидную нуклеиновую кислоту («ПНК»), ациклическую бутил-нуклеиновую кислоту (смотри, например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), а также нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., WO 2011/133876.

В данной области техники известно много других бициклических и трициклических сахарных кольцевых систем и кольцевых систем с заменителем сахара, которые можно использовать в модифицированных нуклеозидах.

2. Некоторые модифицированные нуклеос основания

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих немодифицированное нуклеос основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеос основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, которые не содержат нуклеос основание, называемых абазическими нуклеозидами.

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеос основания выбраны из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеос основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинала (-C≡C-CH₃) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезагуанина, 7-дезааденина, 3-дезагуанина, 3-дезааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований.

Дополнительные модифицированные нуклеос основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9- (2-аминоэтоксид) -1,3-диазафеноксазин-2-он (G-кольцо). Модифицированные нуклеос основания могут также включать те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено на другие гетероциклы, например, 7-дезааденин, 7-дезагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон. Другие нуклеос основания включают те, которые описаны в Merigan et al., U.S.

3687808, те, которые описаны в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и те, которые описаны в главах 6 и 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 5 2008, 163-166 и 442-443.

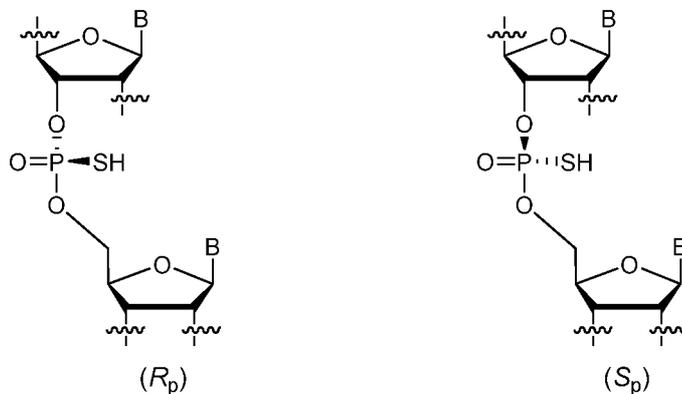
Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеоснований, а также других модифицированных нуклеоснований, включают, без ограничения Manoharan *et al.*, US2003/0158403; Manoharan *et al.*, US2003/0175906; Dinh *et al.*, U.S. 4845205; Spielvogel *et al.*, U.S. 5130302; Rogers *et al.*, U.S. 5134066; Bischofberger *et al.*, U.S. 5175273; Urdea *et al.*, U.S. 5367066; 10 Benner *et al.*, U.S. 5432272; Matteucci *et al.*, U.S. 5434257; Gmeiner *et al.*, U.S. 5457187; Cook *et al.*, U.S. 5459255; Froehler *et al.*, U.S. 5484908; Matteucci *et al.*, U.S. 5502177; Hawkins *et al.*, U.S. 5525711; Haralambidis *et al.*, U.S. 5552540; Cook *et al.*, U.S. 5587469; Froehler *et al.*, U.S. 5594121; Switzer *et al.*, U.S. 5596091; Cook *et al.*, U.S. 5614617; Froehler *et al.*, U.S. 5645985; Cook *et al.*, U.S. 5681941; Cook *et al.*, U.S. 5811534; Cook *et al.*, U.S. 5750692; Cook *et al.*, U.S. 5948903; Cook *et al.*, U.S. 5587470; Cook *et al.*, U.S. 5457191; Matteucci *et al.*, 15 U.S. 5763588; Froehler *et al.*, U.S. 5830653; Cook *et al.*, U.S. 5808027; Cook *et al.*, 6166199; и Matteucci *et al.*, U.S. 6005096.

3. Некоторые модифицированные межнуклеозидные связи

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны вместе с использованием любой межнуклеозидной связи. Два основных класса 20 межнуклеозидных связывающих групп определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются этим, фосфаты, которые содержат фосфодиэфирную связь («P=O») (также называемые немодифицированными или природными связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и тиофосфаты («P=S») и дитиофосфаты («HS-P=S»). Типичные межнуклеозидные связывающие группы, не содержащие фосфор, включают, но не 25 ограничиваются этим, метиленметилямино (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодиефир, тиокарбамат (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксан (-O-SiH₂-O-); и N,N'-диметилгидразин (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Модифицированные межнуклеозидные связи по сравнению с природными фосфатными связями, можно использовать для изменения, как правило, повышения устойчивости олигонуклеотида к нуклеазам. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно 30 получать в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения межнуклеозидных связей, содержащих и не содержащих фосфор, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают, но не ограничиваются этим, алкилфосфонаты и тиофосфаты. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие 35 межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получать в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих тиофосфатные связи в определенных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат тиофосфатные межнуклеозидные связи, причем все 40 тиофосфатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать, используя методы синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой тиофосфатной связи. Тем не менее, как хорошо известно

специалистам в данной области техники, каждый отдельный тиофосфат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или более конкретные тиофосфатные межнуклеозидные связи в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 65 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 70 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 80 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 90 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 99 % молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов можно получать, используя методы синтеза, известные в данной области техники, например, методы, описанные в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014), и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный тиофосфат в конфигурации (*Sp*). В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один тиофосфат в конфигурации (*Rp*). В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*Rp*) и/или (*Sp*) тиофосфаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где «В» обозначает нуклеосодержатель:



Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут находиться в определенной стереохимической конфигурации.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, ММ1 (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), амид-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), формацеталь (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропил и тиоформацеталь (3'-S-CH₂-O-5'). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие силоксан (диалкилсилоксан), сложный карбоксилатный эфир, карбоксамид, сульфид, сложный эфир сульфокислоты и амиды (смотрите, например: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; главы 3 и 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N-, O-, S- и CH₂-составляющие.

В. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеоснование. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления модифицированные, немодифицированные и по-разному модифицированные сахарные фрагменты, нуклеоснования и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют паттерн или мотив. В определенных вариантах осуществления каждый из паттернов сахарных фрагментов, нуклеоснований и межнуклеозидных связей являются независимыми друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его сахарного мотива, мотива нуклеоснований и/или мотива межнуклеозидных связей (в контексте данного документа мотив нуклеоснований описывает модификации нуклеоснований независимо от последовательности нуклеоснований).

1. Некоторые сахарные мотивы

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или более типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных фрагментов, упорядоченных вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или сахарном мотиве. В определенных случаях такие сахарные мотивы включают, но не ограничиваются этим, любые модификации сахара, обсуждаемые в данном документе.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей гэпмерный мотив, который определяется двумя внешними областями или «крыльями» и центральной или внутренней областью или «гэпом». Три области гэпмерного мотива (5'-крыло, гэп и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные фрагменты нуклеозидов каждого из крыльев отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов гэпа. В частности, по меньшей мере сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены наиболее близко к гэпу (крайний 3' нуклеозид 5'-крыла и крайний 5' нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов гэпа, определяя тем самым границу между крыльями и гэпом (т. е. соединение крыло/гэп). В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты в пределах гэпа являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или более нуклеозидов, содержащих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов гэпа. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы двух крыльев являются одинаковыми (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-крыла отличается от сахарного мотива 3'-крыла (асимметричный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления крылья гэпмера содержат 1–5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два нуклеозида каждого крыла гэпмера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах

осуществления по меньшей мере три нуклеозида каждого крыла гэтамера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере четыре нуклеозида каждого крыла гэтамера представляют собой модифицированные нуклеозиды.

В определенных вариантах осуществления гэта гэтамера содержит 7–12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта гэтамера представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид.

В определенных вариантах осуществления гэтамер представляет собой дезокси-гэтамер. В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэта каждого соединения крыло/гэта представляют собой немодифицированные 2'-дезоксинуклеозиды, а нуклеозиды со стороны крыльев каждого соединения крыло/гэта представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэтамера представляет собой модифицированный нуклеозид.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив. В таких вариантах осуществления каждый нуклеозид полностью модифицированной области модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид всего модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив, причем каждый нуклеозид в пределах полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный фрагмент, называемый в данном документе, однородно модифицированным сахарным фрагментом. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид представляет собой однородно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2'-модификацию.

В данном документе длина (число нуклеозидов) трех областей гэтамера может быть представлена с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] – [число нуклеозидов в гэта] – [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэтамер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэта. Если за подобной номенклатурой следует указание конкретной модификации, такая модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а нуклеозиды гэта содержат немодифицированные сахара дезоксинуклеозидов. Таким образом, 5-10-5 МОЕ-гэтамер состоит из 5 связанных модифицированных нуклеозидов МОЕ в 5'-крыле, 10 связанных дезоксинуклеозидов в гэта и 5 связанных нуклеозидов МОЕ в 3'-крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэтамеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 ПНК-гэтамеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 сEt-гэтамеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 ЗНК-гэтамеры.

40 **2. Некоторые мотивы нуклеоснований**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеоснования, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в

определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеоснование является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеоснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеоснования в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины. В определенных вариантах осуществления все цитозиновые нуклеоснования представляют собой 5-метилцитозины, а все другие нуклеоснования модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные нуклеоснования.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок модифицированных нуклеоснований. В определенных таких вариантах осуществления блок расположен в 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 3'-конца олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 5'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэммерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеоснование. В определенных таких вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеоснование, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэммерный мотив. В определенных таких вариантах осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеозида представляет собой 2'-дезоксирибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеоснование выбрано из: 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

3. Некоторые мотивы межнуклеозидных связей

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь (P=S). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из тиофосфатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая тиофосфатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного тиофосфата, (*Sp*) тиофосфата и (*Rp*) тиофосфата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэммер, а все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи модифицированы. В определенных вариантах

осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а мотив межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, причем по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все тиофосфатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все тиофосфатные связи в крыльях представляют собой (*Sp*) тиофосфаты, а гэп содержит по меньшей мере один *Sp*, *Sp*, *Rp* мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

10 **C. Некоторые значения длины**

Существует возможность увеличивать или уменьшать длину олигонуклеотида без элиминации активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992) группы олигонуклеотидов длиной 13–25 нуклеоснований исследовали в отношении их способности индуцировать расщепление целевой РНК в модели с инъекцией ооцитов. Олигонуклеотиды длиной 25 нуклеоснований с 15 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны направлять специфическое расщепление целевой РНК, хотя и в меньшей степени, чем олигонуклеотиды, которые не содержали несовпадений. Аналогично, целевое специфическое расщепление было достигнуто с помощью олигонуклеотидов из 13 нуклеоснований, включая те, которые содержали 1 или 3 несовпадения.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (включая модифицированные 20 олигонуклеотиды) могут иметь любую длину из ряда диапазонов длины. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из X–Y связанных нуклеозидов, где X представляет наименьшее количество нуклеозидов в диапазоне, а Y представляет наибольшее количество нуклеозидов в диапазоне. В определенных таких вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбран из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 25 45, 46, 47, 48, 49 и 50; при условии, что $X \leq Y$. Например, в определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из 12–13, 12–14, 12–15, 12–16, 12–17, 12–18, 12–19, 12–20, 12–21, 12–22, 12–23, 12–24, 12–25, 12–26, 12–27, 12–28, 12–29, 12–30, 13–14, 13–15, 13–16, 13–17, 13–18, 13–19, 13–20, 13–21, 13–22, 13–23, 13–24, 13–25, 13–26, 13–27, 13–28, 13–29, 13–30, 14–15, 14–16, 14–17, 14–18, 14–19, 14–20, 14–21, 14–22, 14–23, 14–24, 14–25, 14–26, 14–27, 14–28, 14–29, 14–30, 15–16, 15–17, 15–18, 15–19, 15–20, 15–21, 15–22, 15–23, 15–24, 15–25, 15–26, 15–27, 15–28, 15–29, 15–30, 16–17, 16–18, 16–19, 16–20, 16–21, 16–22, 16–23, 16–24, 16–25, 16–26, 16–27, 16–28, 16–29, 16–30, 17–18, 17–19, 17–20, 17–21, 17–22, 17–23, 17–24, 17–25, 17–26, 17–27, 17–28, 17–29, 17–30, 18–19, 18–20, 18–21, 18–22, 18–23, 18–24, 18–25, 18–26, 18–27, 18–28, 18–29, 18–30, 19–20, 19–21, 19–22, 19–23, 19–24, 19–25, 19–26, 19–29, 19–28, 19–29, 19–30, 20–21, 20–22, 20–23, 20–24, 20–25, 20–26, 20–27, 20–28, 20–29, 20–30, 21–22, 21–23, 21–24, 21–25, 21–26, 21–27, 21–28, 21–29, 21–30, 22–23, 22–24, 22–25, 22–26, 22–27, 22–28, 22–29, 22–30, 23–24, 23–25, 23–26, 23–27, 23–28, 23–29, 23–30, 24–25, 24–26, 24–27, 24–28, 24–29, 24–30, 25–26, 25–27, 25–28, 25–29, 25–30, 26–27, 26–28, 26–29, 26–30, 27–28, 27–29, 27–30, 28–29, 28–30 или 29–30 связанных нуклеозидов.

D. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахаров, 40 нуклеоснований, межнуклеозидных связей) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуют по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления каждый из таких

параметров не зависит от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего сахарный мотив гэнмера, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или может не соответствовать паттерну гэнмера сахарных модификаций. Например, межнуклеозидные связи в областях крыльев сахарного гэнмера могут быть

5 одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть одинаковыми или отличаться от межнуклеозидных связей области гэнпа сахарного мотива. Аналогично, такие олигонуклеотиды, содержащие сахарный гэнмер, могут содержать одно или более модифицированных нуклеоснований, независимо от паттерна гэнмера сахарных модификаций. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности нуклеоснований.

10 **Е. Некоторые популяции модифицированных олигонуклеотидов**

Популяции модифицированных олигонуклеотидов, в которых все модифицированные олигонуклеотиды популяции имеют одинаковую молекулярную формулу, могут быть стереослучайными или хирально обогащенными популяциями. Все хиральные центры всех модифицированных олигонуклеотидов являются стереослучайными в стереослучайной популяции. В хирально обогащенной популяции по меньшей мере

15 один конкретный хиральный центр не является стереослучайным в модифицированных олигонуклеотидах популяции. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают в отношении β -D-рибозильных сахарных фрагментов, а все тиофосфатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают как в

20 отношении β -D-рибозильных сахарных фрагментов, так и по меньшей мере в отношении одной конкретной тиофосфатной межнуклеозидной связи в конкретной стереохимической конфигурации.

Ф. Последовательность нуклеоснований

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описаны с помощью последовательности

25 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют последовательность нуклеоснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или определенной референсной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных таких вариантах осуществления область олигонуклеотида имеет последовательность нуклеоснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или определенной референсной нуклеиновой кислоте, такой как

30 целевая нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеоснований области или всего олигонуклеотида является по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 85 %, по меньшей мере на 90 %, по меньшей мере на 95 % или на 100 % комплементарной второму олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота.

35 **Ц. Некоторые олигомерные соединения**

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, которые состоят из олигонуклеотида (модифицированного или немодифицированного) и необязательно одной или более конъюгированных групп и/или концевых групп. Конъюгированные группы состоят из одного или более конъюгированных фрагментов и конъюгационного линкера, который соединяет

40 конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены в 2'-позиции нуклеозида

модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных таких вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены в 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных таких вариантах

5 осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены в 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены вблизи 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены в 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены вблизи 5'-конца олигонуклеотидов.

10 Примеры концевых групп включают, но не ограничиваются этим, конъюгированные группы, кэпирующие группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо являются модифицированными или немодифицированными.

А. Некоторые конъюгированные группы

15 В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более конъюгированными группами. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь этим, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, всасывание, распределение в тканях, распределение в клетках, клеточное поглощение, заряд и клиренс. В определенных вариантах

20 осуществления конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые обеспечивают возможность обнаружения олигонуклеотида. Определенные конъюгированные группы и конъюгированные фрагменты были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например,

25 гексил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, остатки додекандиола или ундецила (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-

30 3-Н-фосфонат (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) или адамантан-уксусная кислота, пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), или кластер GalNAc-ацетилгалактозамина (например., WO2014/179620).

1. Конъюгированные фрагменты

35 Конъюгированные фрагменты включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, фрагменты витаминов, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, простые полиэфиры, холестерин, тиохолестерин, фрагменты желчной кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, феназидин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления конъюгированный фрагмент содержит активное лекарственное вещество, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5- трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенамовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадазид, хлортиазид, диазепин, индометицин, барбитурат, цефалоспорин, сульфаниламид, противодиабетическое средство, 5 противобактериальное средство или антибиотик.

2. Конъюгационные линкеры

Конъюгированные фрагменты присоединяются к олигонуклеотидам посредством конъюгационных линкеров. В определенных олигомерных соединениях конъюгационный линкер представляет собой 10 одинарную химическую связь (то есть конъюгированный фрагмент присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду посредством одинарной связи). В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит цепочечную структуру, например, углеводородную цепь, или олигомер повторяющихся звеньев, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит одну или более 15 групп, выбранных из алкила, amino, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, тиоэфира и гидроксиламино. В некоторых таких вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкил-, amino-, оксо-, амид- и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из 20 алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры, включая конъюгационные 25 линкеры, описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, например, те, которые известны в данной области техники, как применимые для присоединения конъюгированных групп к родительским соединениям, таким как олигонуклеотиды, представленные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одна из функциональных групп выбрана для связывания с конкретным сайтом в родительском 30 соединении, а другая выбрана для связывания с конъюгированной группой. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают, но не ограничиваются этим, электрофилы для реакции с нуклеофильными группами и нуклеофилы для реакции с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты включают одну или более групп, выбранных из amino, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, 35 алкенила и алкинила.

Примеры конъюгационных линкеров включают, но не ограничиваются этим, пирролидин, 8-amino- 3,6-диоксооктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-aminoгексановую кислоту (АНЕХ или АГА). Другие конъюгационные линкеры включают, но не ограничиваются этим, замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₂- 40 C₁₀ алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀ алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных групп заместителей включает гидроксил, amino, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 1–10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 2–5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат ровно 3 линкерных нуклеозида. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат мотив ТСА. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, является желательным, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после того, как оно достигнет целевой ткани. Соответственно, линкерные нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из указанного числа или диапазона связанных нуклеозидов и/или имеющий определенный процент комплементарности с референсной нуклеиновой кислотой, и также олигомерное соединение содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгационный линкер, содержащий линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются по длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида с референсной нуклеиновой кислотой. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8–30 нуклеозидов и (2) конъюгированную группу, содержащую 1–10 линкерных нуклеозидов, которые являются смежными с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. В альтернативном варианте олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8–30 нуклеозидов и без конъюгированной группы. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет не более 30. Если не указано иное, конъюгационные линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления необходимо, чтобы конъюгированная группа была отщеплена от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный конъюгированный фрагмент, лучше поглощаются конкретным типом клеток, но после того, как олигомерное соединение было поглощено, необходимо, чтобы группа конъюгированная группа отщеплена для высвобождения неконъюгированного или родительского олигонуклеотида. Таким образом, некоторые конъюгационные линкеры могут содержать один или более расщепляемых фрагментов.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент избирательно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, сложного эфира фосфата, карбамата или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфиров фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и конъюгированным фрагментом или конъюгированной группой.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит или состоит из одного или более линкерных нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления один или более линкерных нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен к 3'- или 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида посредством фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остатку конъюгационного линкера или конъюгированного фрагмента посредством фосфатной или тиофосфатной связи. В некоторых таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

В. Определенные концевые группы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат одну или более концевых групп. В некоторых таких вариантах осуществления олигомерные соединения содержат стабилизированный 5'-фосфат. Стабилизированные 5'-фосфаты включают, но не ограничиваются этим, 5'-фосфонаты, включая, но не ограничиваясь этим, 5'-винилфосфонаты. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или более абазических нуклеозидов и/или инвертированных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или более 2'-связанных нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления 2'-связанный нуклеозид представляет собой абазический нуклеозид.

III. Олигомерные дуплексы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеоснований, комплементарную последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение спаривают со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы содержат первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое

олигомерное соединение олигомерного дуплекса содержит или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и, необязательно, конъюгированной группы и (2) второго модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и, необязательно, конъюгированной группы. Любое или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать

5 конъюгированную группу. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут содержать некоплементарные выступающие нуклеозиды.

IV. Антисмысловая активность

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизироваться с целевой нуклеиновой кислотой, что приводит по меньшей мере к одному
10 виду антисмысловой активности; такие олигомерные соединения и олигомерные дуплексы представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения имеют антисмысловую активность, когда они снижают или ингибируют количество или активность целевой нуклеиновой кислоты на 25 % или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения избирательно воздействуют на одну или более целевых
15 нуклеиновых кислот. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность нуклеоснований, которая гибридизуется с одной или более целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к появлению одного или более видов необходимой антисмысловой активности, и не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами или не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, чтобы это приводило к существенной нежелательной
20 антисмысловой активности.

В случае определенных видов антисмысловой активности гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к рекрутированию белка, который расщепляет целевую нуклеиновую кислоту. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. РНКазы Н представляют собой
25 клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК не обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны антисмысловые соединения, которые являются достаточно «ДНК-подобными», чтобы вызывать активность РНКазы Н. В определенных вариантах осуществления допускаются один или более не-ДНК-подобных нуклеозидов в гэле гэлмера.

В случае определенных видов антисмысловой активности антисмысловое соединение или часть антисмыслового соединения загружают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в конечном итоге приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты со стороны Argonaute. Антисмысловые соединения, которые загружают в RISC, представляют собой соединения РНКи.
35 Соединения РНКи могут быть двухцепочечными (миРНК) или одноцепочечными (одРНК).

В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой не приводит к рекрутированию белка, который расщепляет эту целевую нуклеиновую кислоту. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению сплайсинга целевой нуклеиновой
40 кислоты. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к ингибированию взаимодействия связывания между целевой нуклеиновой кислотой и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления

гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению трансляции целевой нуклеиновой кислоты.

Антисмысловая активность может наблюдаться прямо или косвенно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или обнаружение антисмысловой активности включает наблюдение или обнаружение изменения количества целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, изменения соотношения сплайс-вариантов нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипическое изменение клетки или животного.

V. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота кодирует белок. В некоторых таких вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота выбрана из: зрелой РНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления целевая РНК представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая область полностью находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления целевая область по меньшей мере на 50 % находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой продукт транскрипции РНК ретробена. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой некодирующую РНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая некодирующая РНК выбрана из: молекулы длинной некодирующей РНК, короткой некодирующей РНК, интронной РНК.

A. Комплементарность/несовпадения с целевой нуклеиновой кислотой

Несовпадающие основания можно вносить без элиминации активности. Например, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100 % комплементарность с мРНК bcl-2 и имеющего 3 несовпадения с мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал сильную противоопухолевую активность *in vivo*. Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) исследовали серию тандемных олигонуклеотидов из 14 нуклеоснований и олигонуклеотидов из 28 и 42 нуклеоснований, состоящих из последовательности двух или трех тандемных олигонуклеотидов, соответственно, в отношении их способности прекращать трансляцию человеческого DHFR в анализе ретикулоцитов кролика. Каждый из трех олигонуклеотидов из 14 нуклеоснований был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеоснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды на 99 %, 95 %, 90 %, 85 % или 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды по меньшей мере на 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида и содержат область, которая на 100 % или полностью комплементарна целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления область полной комплементарности имеет длину от 6 до 20, от 10 до 18 или от 18 до 20 нуклеоснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или более несовпадающих нуклеоснований относительно целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени из-за такого несовпадения снижается, но активность в отношении нецелевой мишени снижается в большей степени. Таким образом, в определенных вариантах осуществления улучшается избирательность олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления несовпадение конкретным образом расположено в олигонуклеотиде, имеющем гэтмерный мотив. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца области крыла. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца области крыла.

V. ATXN3

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, при этом целевая нуклеиновая кислота представляет собой ATXN3. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота ATXN3 имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1 (номер доступа GENBANK NM_004993.5); SEQ ID NO: 2 (комплементарная последовательность номера доступа GENBANK NC_000014.9, усеченная от нуклеотидов 92056001 до 92110000); SEQ ID NO: 3 (номер доступа GENBANK NM_001164781.1); SEQ ID NO: 4 (номер доступа GENBANK NM_001127697.2); и SEQ ID NO: 5 (множественный транскрипт № ENST00000558190.5).

В определенных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с олигомерным соединением, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1–5, снижает количество РНК ATXN3 и, в определенных вариантах осуществления, снижает количество белка атаксин-3. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение клетки животного в контакт с олигомерным соединением, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1–5, облегчает один или более симптомов или признаков нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляет собой атаксию, нейропатию и образование агрегатов. В определенных вариантах осуществления приведение клетки животного в контакт с олигонуклеотидом, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1–5, приводит к улучшению двигательной функции, снижению степени нейропатии и/или снижению количества агрегатов. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида.

C. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты в определенных тканях

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота экспрессируется в фармакологически релевантной ткани. В определенных вариантах осуществления фармакологически релевантными тканями являются клетки и ткани, которые составляют центральную нервную систему (ЦНС), включая спинной мозг, кору головного мозга, мозжечок, ствол головного мозга и варолиев мост.

VI. Некоторые фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах

осуществления каждое из одного или более олигомерных соединений состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из стерильного солевого раствора и одного или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и фосфатно-солевого буфера (ФСБ). В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и искусственную цереброспинальную жидкость. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одно или более олигомерных соединений и один или более эксципиевтов. В определенных вариантах осуществления эксципиенты выбраны из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы получения фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая без ограничения путь введения, степень заболевания или предназначенную для введения дозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, включают любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или более олигонуклеотидов, при введении животному, включая человека, способны обеспечить (прямо или косвенно) наличие биологически активного метаболита или его остатка. Соответственно, например, данное описание также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более конъюгированных групп,

связанных с олигонуклеотидом, причем конъюгированная группа расщепляется эндогенными нуклеазами в организме.

В терапии нуклеиновыми кислотами липидные фрагменты использовали различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновую кислоту, такую как олигомерное соединение, вводят в предварительно сформированные липосомы или липоплексы, полученные из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В определенных способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в конкретной клетке или ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в жировой ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в мышечной ткани.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваются ими, липосомы и эмульсии. Некоторые системы доставки применимы для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая те, которые содержат гидрофобные соединения. В определенных вариантах осуществления используют определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более тканеспецифических молекул доставки, предназначенных для доставки одного или более фармацевтических агентов по данному изобретению в конкретные типы тканей или клеток. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему соразтворителей. Некоторые из таких систем соразтворителей содержат, например, бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. В определенных вариантах осуществления такие системы соразтворителей используют для гидрофобных соединений. Неограничивающим примером такой системы соразтворителей является система соразтворителей VPD, которая представляет собой раствор абсолютного этанола, содержащий 3 % масс./об. бензинового спирта, 8 % масс./об. неполярного поверхностно-активного вещества Полисорбата-80™ и 65 % масс./об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем соразтворителей можно сильно варьировать без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов соразтворителя можно варьировать: например, вместо Полисорбата-80™ можно использовать другие поверхностно-активные вещества; можно варьировать размер фракции полиэтиленгликоля; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; а другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции получают для перорального применения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции получают для буккального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию получают для введения путем инъекции (например, внутривенной, подкожной, внутримышечной, интратекальной (и/т), интрацеребровентрикулярной (и/ц/в) и т. д.). В некоторых из таких вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель и составлена в водном растворе, таком как вода или физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах осуществления включены другие

ингредиенты (например, ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В определенных вариантах осуществления инъекционные суспензии получают, используя соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т. п. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в 5 многодозовых контейнерах. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Некоторые растворители, подходящие для применения в фармацевтических композициях для инъекций, включают, но не ограничиваются этим, липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное 10 масло, сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, и липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать.

В определенных условиях определенные соединения, описанные в данном документе, действуют как кислоты. Хотя такие соединения могут быть изображены или описаны в протонированной форме (свободной кислоты), в ионизированной форме (аниона) или ионизированной и в сочетании с катионной 15 формой (соли), водные растворы таких соединений существуют в равновесии таких форм. Например, фосфатная связь олигонуклеотида в водном растворе существует в равновесии форм свободной кислоты, аниона и соли. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все подобные формы. Более того, определенные олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая из которых находится в равновесии. Таким образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в 20 множестве форм во множестве положений в равновесном состоянии. Подразумевается, что термин «олигонуклеотид» включает все такие формы. Изображенные структуры обязательно демонстрируют одну форму. Тем не менее, если не указано иное, подразумевается, что такие изображения также включают соответствующие формы. В данном документе структура, изображающая свободную кислоту соединения, сопровождаемая термином «или ее соли», однозначно включает все такие формы, которые могут быть 25 полностью или частично протонированными/депротонированными/связанными с катионом. В определенных случаях определены один или более конкретных катионов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды находятся в ФСБ. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды находятся в воде. В определенных таких вариантах осуществления рН 30 раствора доводят до необходимого уровня с помощью NaOH и/или HCl.

VII. Некоторые композиции

1. Соединение № 1100673

В определенных вариантах осуществления соединение № 1100673 описано как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, 35 имеющий последовательность (от 5' к 3') GCTCATTTATTCTCAAGTAC (SEQ ID NO: 423), в которой каждый из нуклеозидов 1–5 и 16–20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ-сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов 6–15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2–3, 3–4, 4–5 16–17 и 17–18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи, а 40 межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1–2, 5–6, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14, 14–15, 15–16, 18–19 и 19–20 представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединения № 1100673 представлено следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges ^mCeo Teo ^mCeo Aes Tds Tds Tds Ads Tds Tds ^mCds Tds ^mCds Ads Aeo Geo Tes Aes ^mCe (SEQ ID NO: 423), где

A = адениновое нуклеоснование,

5 ^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

T = тиминное нуклеоснование,

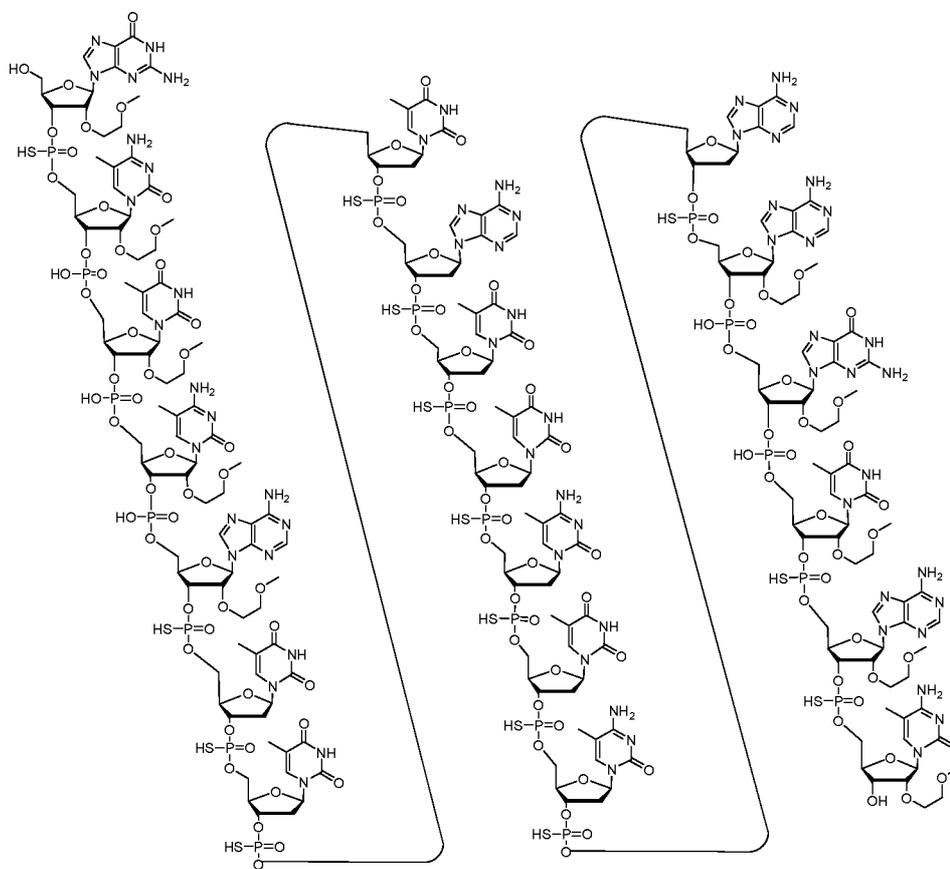
e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

10 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединения № 1100673 представлено следующей химической структурой:

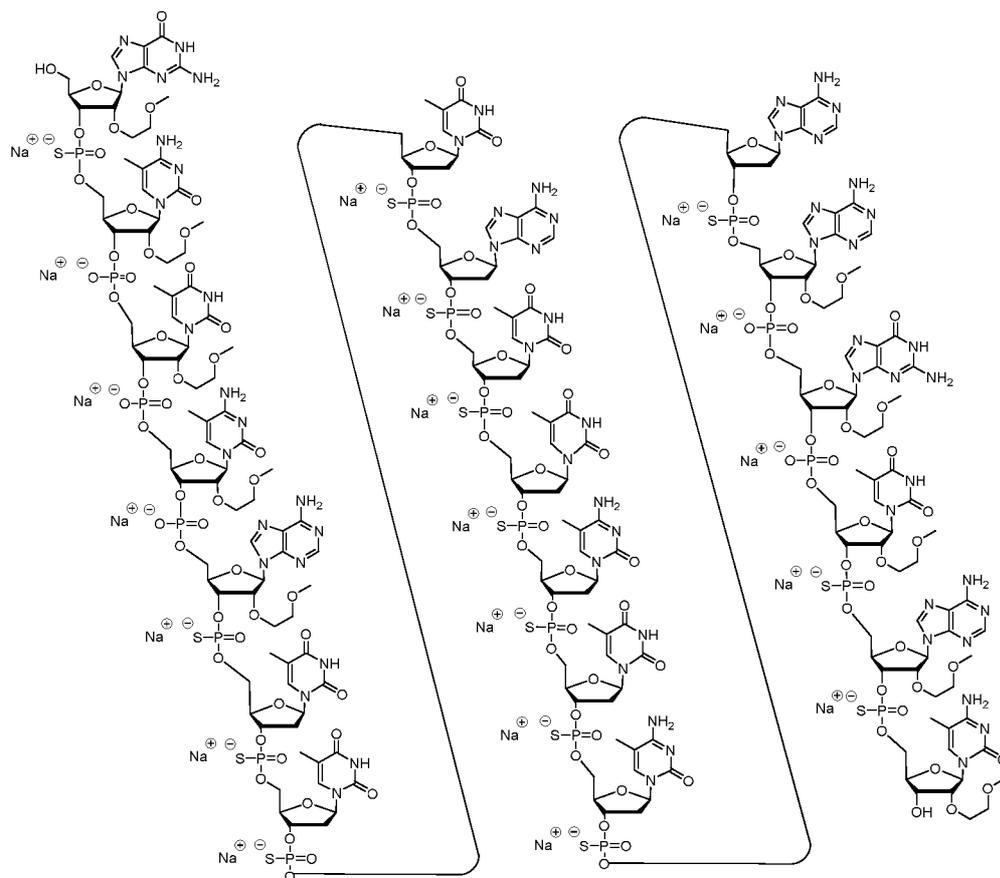


15 423).

Структура 1. Соединение № 1100673

20

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1100673 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 423).

Структура 2. Натриевая соль соединения № 1100673

5 2. Соединение № 1101657

В определенных вариантах осуществления соединение № 1101657 описано как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') GCACCATATATATCTCAGAA (SEQ ID NO: 1226), в которой каждый из нуклеозидов 1–5 и 16–20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ-сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов 6–15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид (от 5' к 3'), при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2–3, 3–4, 4–5 16–17 и 17–18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи (от 5' к 3'), а межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1–2, 5–6, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14, 14–15, 15–16, 18–19 и 19–20 представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи (от 5' к 3'), и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1101657 представлено следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges^mCeo Aeo^mCeo^mCes Ads Tds Ads Tds Ads Tds Ads Tds^mCds Tds^mCeo Aeo Ges Aes Ae (SEQ ID NO: 1226), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

20 T = тиминное нуклеоснование,

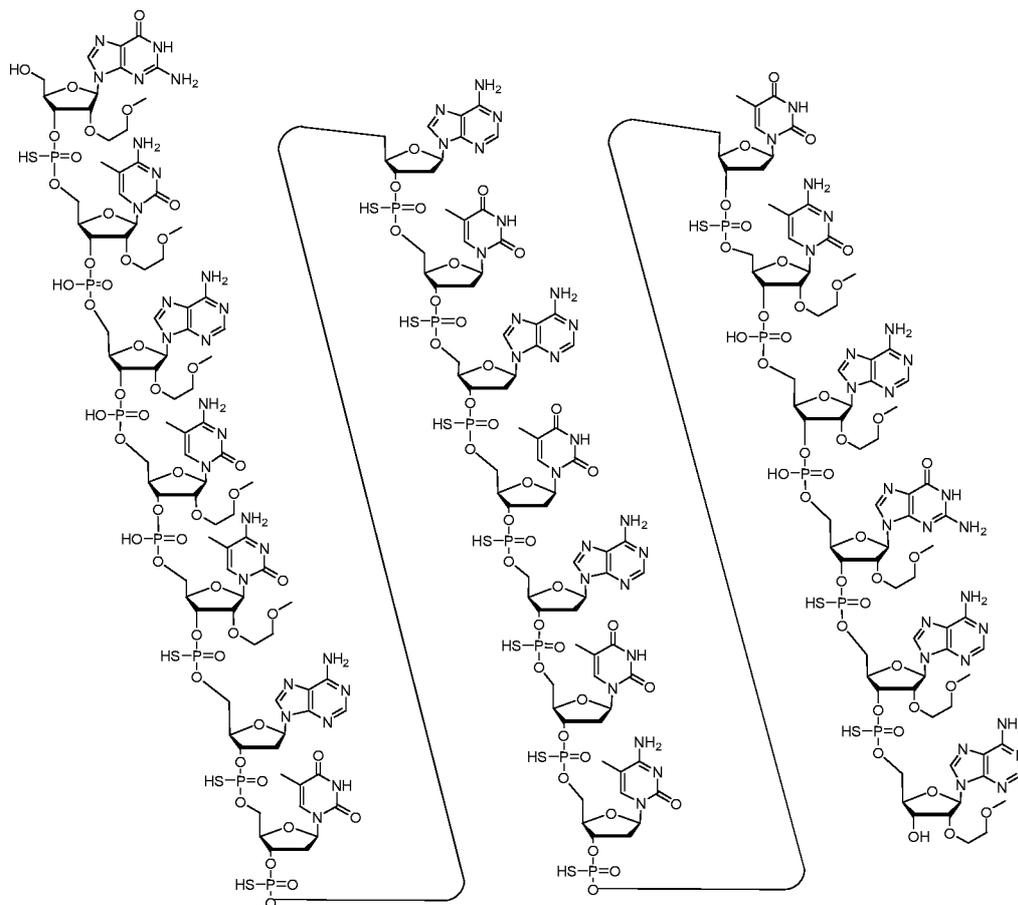
e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1101657 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1226).

5 Структура 3. Соединение № 1101657

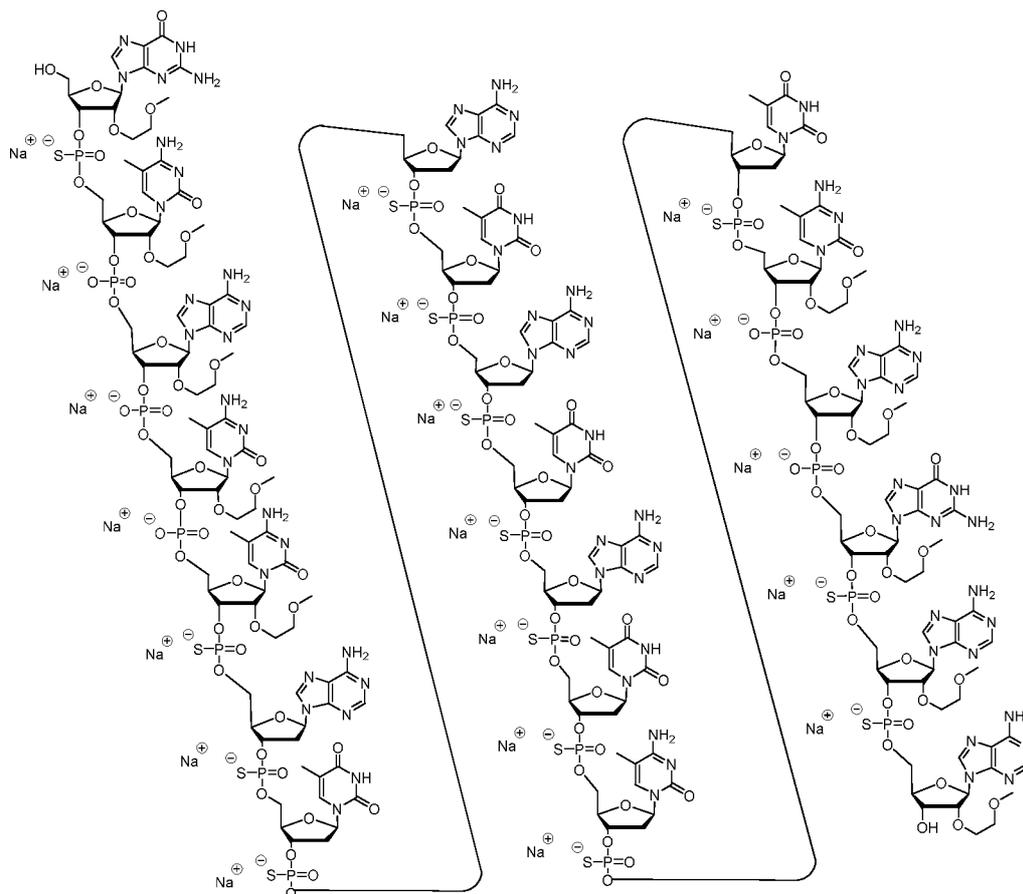
10

15

20

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1101657 представлена

следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1226).

Структура 4. Натриевая соль соединения № 1101657

3. Соединение № 1102130

- 5 В определенных вариантах осуществления соединение № 1102130 описано как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') GTTAATACTTTTCCAGCCT (SEQ ID NO: 1673), в которой каждый из нуклеозидов 1–5 и 16–20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ-сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов 6–15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид (от 5' к 3'), при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2–3, 3–4, 4–5 16–17 и 17–18 представляют собой фосфодиэфирные
- 10 межнуклеозидные связи (от 5' к 3'), а межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1–2, 5–6, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14, 14–15, 15–16, 18–19 и 19–20 представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи (от 5' к 3'), и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

- В определенных вариантах осуществления соединение № 1102130 представлено следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges Teo Teo Aeo Aes Tds Ads ^mCds Tds Tds Tds Tds Tds ^mCds ^mCds
- 15 Aeo Geo ^mCes ^mCes Te (SEQ ID NO: 1673), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

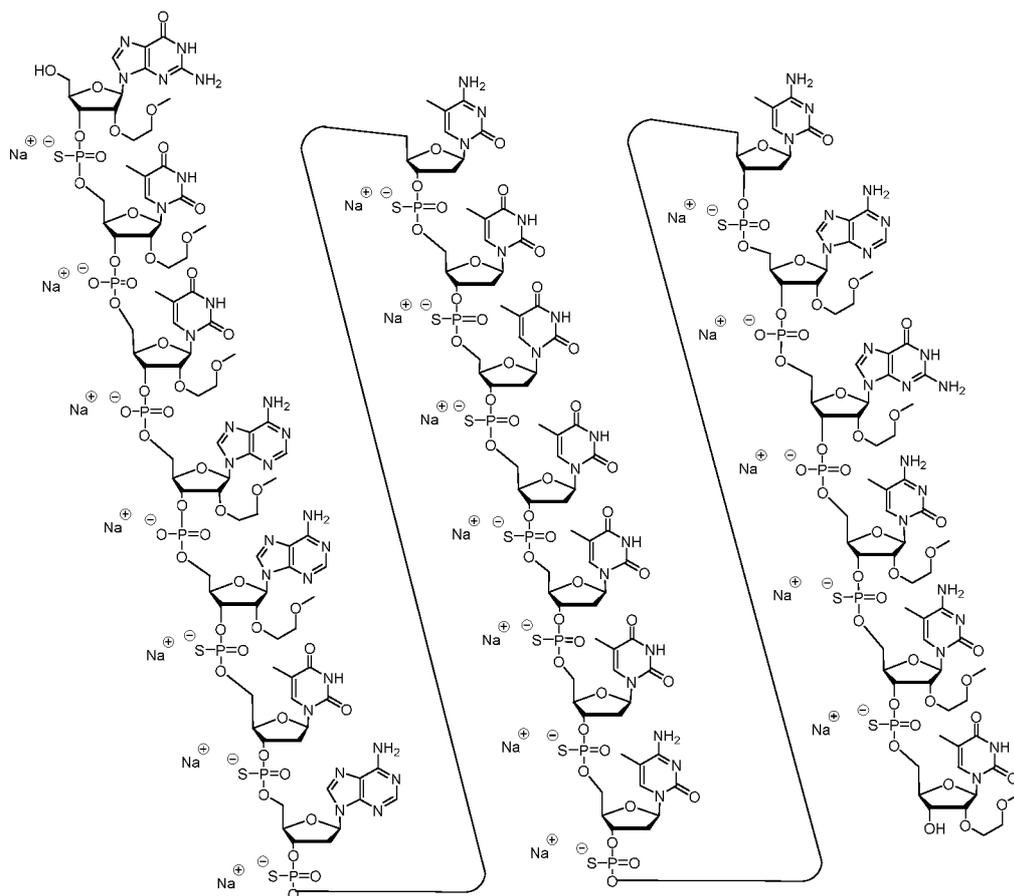
T = тиминное нуклеоснование,

- 20 e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.



(SEQ ID NO: 1673).

Структура 6. Натриевая соль соединения № 1102130

VIII. Некоторые сравнительные композиции

В определенных вариантах осуществления соединение № 650528, которое было описано в Moore, et al., Mol. Ther. Nucleic Acids, 2017, 7:200-210 (Moore, 2017) ("ASO-5"), WO 2018/089805 и McLoughlin et al., Ann. Neurol., 2018, 84:64-77 (McLoughlin, 2018) (которые все включены в данный документ посредством ссылки), использовали в качестве сравнительного соединения. Соединение № 650528 представляет собой 5-8-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') GCATCTTTTCATACTGGC (SEQ ID NO: 2788), в которой каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь или тиофосфатную межнуклеозидную связь, а мотив межнуклеозидных связей представляет собой sooossssssooss, где «s» представляет тиофосфатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, и при этом каждый из нуклеозидов 1–5 и 14–18 содержит 2'-МОЕ сахарный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединение № 650668, которое описано в Moore, 2017 ("ASO-2"), WO 2018/089805 и McLoughlin, 2018, использовали в качестве сравнительного соединения. Соединение № 650668 представляет собой 5-8-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') AGCCATTAATCTATACTG (SEQ ID NO: 2792), в которой каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь или тиофосфатную межнуклеозидную связь, а мотив межнуклеозидных связей представляет собой sooossssssooss, где «s» представляет тиофосфатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, и при этом каждый из нуклеозидов 1–5 и 14–18 содержит 2'-МОЕ сахарный фрагмент.

Соединение № 650528 и соединение № 650668 были выбраны в качестве сравнительных соединений

потому, что в соответствии с Moore, 2017, эти соединения были «основными кандидатами ASO», которые были эффективными и хорошо переносились. Смотрите, например, стр. 206, столбец 2, параграф 1. В последующей работе соединение № 650528 было дополнительно описано как «...наилучший кандидат ASO... в этом краткосрочном исследовании безопасности и эффективности...» Смотрите McLoughlin, 2018.

5 В определенных вариантах осуществления соединения № 1244463 («SH06»), которое было описано в WO2013/138353 (включенной посредством ссылки), представляет собой сравнительное соединение. Соединение № 1244463 представляет собой 3-9-3 ЗНК-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') ATAGGTCCCGCTGCT (SEQ ID NO: 2793), и при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

10 В определенных вариантах осуществления соединения № 1244464 («SH10»), которое было описано в WO2013/138353, представляет собой сравнительное соединение. Соединение № 1244464 представляет собой 3-10-3 ЗНК-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') TGATAGGTCCCGCTGC (SEQ ID NO: 2794), и при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

15 В определенных вариантах осуществления соединения № 1244465 («SH13»), которое было описано в WO2013/138353, представляет собой сравнительное соединение. Соединение № 1244465 представляет собой 3-10-3 ЗНК-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') CTGATAGGTCCCGCTG (SEQ ID NO: 2795), и при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

20 В определенных вариантах осуществления соединения № 1244466 («SH16»), которое было описано в WO2013/138353, представляет собой сравнительное соединение. Соединение № 1244466 представляет собой 3-9-3 ЗНК-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') CTGATAGGTCCCGCT (SEQ ID NO: 2796), и при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

25 В определенных вариантах осуществления соединения № 1244467 («SH20»), которое было описано в WO2013/138353, представляет собой сравнительное соединение. Соединение № 1244467 представляет собой 2-9-3 ЗНК-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') CTGATAGGTCCCGC (SEQ ID NO: 2797), и при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

30 Соединение № 1244463, соединение № 1244464, соединение № 1244465, соединение № 1244466 и соединение № 1244467 были выбраны в качестве сравнительных соединений потому, что в соответствии с примером 2 в WO2013/138353 эти соединения были отобраны для дополнительного исследования. Соответственно, эти соединения тестировали в дополнительных исследованиях.

35 В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе соединения превосходят соединения, описанные в Moore, 2017, WO 2018/089805 и WO2013/138353, поскольку они демонстрируют одно или более улучшенных свойств, таких как активность и переносимость.

40 Например, как описано в данном документе, определенные соединения, а именно соединения № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130 обеспечивали IC₅₀ в примере 7, описанном ниже, 0,10 мкМ, 0,69 мкМ и 0,47 мкМ, соответственно, тогда как сравнительно соединения, соединения № 650528 («ASO-5») обеспечивало IC₅₀ в примере 7, описанном ниже, 2,03 мкМ, а соединения № 650668 («ASO-2») обеспечивало IC₅₀ в примере 2 в WO 2018/089805 1,7 мкМ. Следовательно, в этом анализе определенные соединения, описанные в данном документе, являются более активными, чем сравнительные соединения,

соединение № 650528 («ASO-5») и соединение № 650668 («ASO-2»).

Например, как описано в данном документе, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130, являются более эффективными и активными, чем сравнительные соединения *in vivo*. Смотрите, например, примеры 4, 6 и 9 ниже. Например, как приведено в примерах 4 и 6, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130 обеспечивали средний уровень экспрессии (% от контроля) 13 %, 23 % и 27 %, соответственно, в спинном мозге трансгенных мышей, тогда как сравнительно соединение, соединение № 650528 («ASO-5») обеспечивало средний уровень экспрессии (% от контроля) 32 % в спинном мозге трансгенных мышей. Например, как приведено в примерах 4 и 6, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130 обеспечивали средний уровень экспрессии (% от контроля) 13 %, 23 % и 42 %, соответственно, в коре головного мозга трансгенных мышей, тогда как сравнительно соединение, соединение № 650528 («ASO-5») обеспечивало средний уровень экспрессии (% от контроля) 43 % в коре головного мозга трансгенных мышей. Например, как приведено в примерах 4 и 6, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130 обеспечивали средний уровень экспрессии (% от контроля) 60 %, 62 % и 68 %, соответственно, в мозжечке трансгенных мышей, тогда как сравнительно соединение, соединение № 650528 («ASO-5») обеспечивало средний уровень экспрессии (% от контроля) 75 % в мозжечке трансгенных мышей. Например, как приведено в примерах 4 и 6, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130 обеспечивали средний уровень экспрессии (% от контроля) 14 %, 26 % и 23 %, соответственно, в стволе головного мозга трансгенных мышей, тогда как сравнительно соединение, соединение № 650528 («ASO-5») обеспечивало средний уровень экспрессии (% от контроля) 35 % в стволе головного мозга трансгенных мышей. Следовательно, в этом анализе определенные соединения, описанные в данном документе, являются более эффективными, чем сравнительное соединение, соединение № 650528 («ASO-5»). В частности, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130, являются более эффективными, чем соединение № 650528 («ASO-5») в каждой ткани, исследованной в данном анализе.

Например, как описано в данном документе, определенные соединения, а именно соединение № 1100673, соединение № 1101657 и соединение № 1102130, обеспечивали 3-часовые оценки FOB у мышей, составляющие 1,00 (таблица 9) и 0,00 (таблица 20), 1,00 (таблица 9) и 0,00 (таблица 20) и 0,00 (таблица 8 и таблица 20), соответственно, тогда как сравнительные соединения, соединение № 1244463, соединение № 1244464, соединение № 1244465, соединение № 1244466 и соединение № 1244447 обеспечивали 3-часовые оценки FOB у мышей, составляющие 7,00 (таблица 26). Следовательно, определенные соединения, описанные в данном документе, переносятся лучше, чем сравнительные соединения, соединение № 1244463, соединение № 1244464, соединение № 1244465, соединение № 1244466 и соединение № 1244447, в этом анализе.

IX. Некоторые области горячих точек

1. Нуклеоснования 138–175 SEQ ID NO: 1

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 138–175 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 138–175 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэлмеры. В определенных

вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1060, 1061, 1062, 1063, 1064 и 1065

5 комплементарны нуклеоснованиям 138–175 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 138–175 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 79 % снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

2. Нуклеоснования 392–436 SEQ ID NO: 1

10 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 392–436 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 392–436 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209 комплементарны нуклеоснованиям 392–436 SEQ ID NO 1.

20 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 392–436 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 77 % снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

3. Нуклеоснования 1120–1146 SEQ ID NO: 1

25 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 1120–1146 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 1120–1146 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 313, 314, 315, 316 и 317 комплементарны нуклеоснованиям 1120–1146 SEQ ID NO: 1.

35 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 1120–1146 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 60 % снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

4. Нуклеоснования 1823–1882 SEQ ID NO: 1

40 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 1823–1882 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 1823–1882 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных

вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ-гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

5 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 413–423 комплементарны нуклеоснованиям 1823–1882 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 1823–1882 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 60% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

5. Нуклеоснования 3042–3098 SEQ ID NO: 1

10 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 3042–3098 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 3042–3098 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 43, 44, 45 и 635–653 комплементарны нуклеоснованиям 3042–3098 SEQ ID NO: 1.

20 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 3042–3098 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 64% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

6. Нуклеоснования 3749–3801 SEQ ID NO: 1

25 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 3749–3801 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 3749–3801 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ-гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 719–732 комплементарны нуклеоснованиям 3749–3801 SEQ ID NO: 1.

35 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 3749–3801 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 52% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

7. Нуклеоснования 5997–6021 SEQ ID NO: 1

40 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 5997–6021 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 5997–6021 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных

вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ-гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

5 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 920–924 комплементарны нуклеоснованиям 5997–6021 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 5997–6021 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 75% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

8. Нуклеоснования 19437–19476 SEQ ID NO: 2

10 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 19437–19476 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 19437–19476 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

15 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1671, 1672, 1673 и 1674 комплементарны нуклеоснованиям 19437–19476 SEQ ID NO: 2.

20 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 19437–19476 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 83% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

9. Нуклеоснования 34440–34486 SEQ ID NO: 2

25 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 34440–34486 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 34440–34486 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления гЭпмеры представляют собой МОЕ-гЭпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

30 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2233, 2234, 2235, 2236 и 2237 комплементарны нуклеоснованиям 34440–34486 SEQ ID NO: 2.

35 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 34440–34486 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 71% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

10. Нуклеоснования 39883–39904 SEQ ID NO: 2

40 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 39883–39904 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 39860–39904 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гЭпмеры. В определенных

вариантах осуществления гэтмеры представляют собой МОЕ. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

5 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2510, 2511 и 2512 комплементарны нуклеоснованиям 39883–39904 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 39883–39904 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 89% снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

11. Нуклеоснования 6597–6618 SEQ ID NO: 2

10 В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 6597–6618 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 6597–6618 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэтмеры. В определенных вариантах осуществления гэтмеры представляют собой МОЕ. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

15 Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1226, 1227 и 1228 комплементарны нуклеоснованиям 6597–6618 SEQ ID NO: 2.

20 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 6597–6618 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 75 % снижение РНК АТХN3 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

Неограничивающее описание и включение посредством ссылки

25 Каждая из литературных и патентных публикаций, перечисленных в данном документе, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были описаны конкретно в соответствии с определенными вариантами осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации

30 соединений, описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничения. Все ссылки, номера доступа GenBank

и т. п., цитируемые в данной заявке, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

35 Хотя в перечне последовательностей, прилагаемом к этому поданному документу, каждая последовательность идентифицирована как «РНК» или «ДНК», как требуется, в действительности эти последовательности могут быть изменены любой комбинацией химических модификаций. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такое обозначение как «РНК» или «ДНК» для

40 описания модифицированных олигонуклеотидов является, в некоторых случаях, произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-ОН сахарный фрагмент и тиминное основание, можно описать как ДНК, имеющую модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н ДНК) или как РНК, имеющую модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо урацила РНК).

Соответственно, подразумевается, что последовательности нуклеиновых кислот, представленные в данном документе, включая, но не ограничиваясь таковыми в перечне последовательностей, охватывают

нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию природной или модифицированной РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь этим, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеос основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигомерное соединение, имеющее последовательность нуклеос оснований «АТСГАТСГ», охватывает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность нуклеос оснований, как модифицированные, так и немодифицированные, включая, но не ограничиваясь этим, такие соединения, содержащие основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность «АУСГАУСГ», и соединения, имеющие часть оснований ДНК и часть оснований РНК, такие как «АУСГАТСГ», и олигомерные соединения, имеющие другие модифицированные нуклеос основания, такие как «АТ^mСГАУСГ», где ^mС обозначает цитозиновое основание, содержащее метильную группу в 5-позиции.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или более асимметричных центров и, следовательно, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*) или (*S*), как α или β , например, для сахарных аномеров, или как (*D*) или (*L*), например, для аминокислот и т. д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны с неопределенной стереохимией, включают все такие возможные изомеры, включая их стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Аналогично, таутомерные формы соединений согласно данному документу также включены, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают соответствующие солевые формы.

Описанные в данном документе соединения включают варианты, в которых один или более атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения в данном документе, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замены дейтерием для каждого из атомов водорода ¹H. Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно данному документу, включают, но не ограничиваются этим: ²H или ³H вместо ¹H, ¹³C или ¹⁴C вместо ¹²C, ¹⁵N вместо ¹⁴N, ¹⁷O или ¹⁸O вместо ¹⁶O, и ³³S, ³⁴S, ³⁵S, или ³⁶S вместо ³²S. В определенных вариантах осуществления замещения нерадиоактивным изотопом могут придавать новые свойства олигомерному соединению, которые полезны для применения в качестве терапевтического или исследовательского инструмента. В определенных вариантах осуществления замещения радиоактивным изотопом могут сделать соединение пригодным для исследовательских или диагностических целей, таких как визуализация.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления данного описания и не являются ограничивающими. Кроме того, когда предусмотрены конкретные варианты осуществления, авторы изобретения предполагают общее применение этих конкретных вариантов осуществления. Например, описание олигонуклеотида, имеющего конкретный мотив, обеспечивает соответствующее обоснование для дополнительных олигонуклеотидов, имеющих такой же или подобный мотив. И, например, если конкретная высокоаффинная модификация появляется в конкретной позиции, другие высокоаффинные модификации в той же позиции считаются подходящими, если не указано иное.

Пример 1. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN3 человека *in vitro*, однократная доза

Конструировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN3 человека, и исследовали их в отношении влияния на РНК АТХN3 *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды исследовали в серии экспериментов, которые имели сходные культуральные условия.

Культивируемые клетки А431 с плотностью 10000 клеток на лунку трансфицировали методом свободного поглощения с использованием модифицированного олигонуклеотида в концентрации 4000 нМ или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Приблизительно через 24 часа РНК выделяли из клеток и измеряли уровни РНК АТХN3 методом количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров человека RTS38920 (прямая последовательность СТАТCAGGACAGAGTTCACATCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 6; обратная последовательность GTTTCTAAAGACATGGTTCACAGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 7; последовательность зонда AAAGGCCAGCCACCAGTTCAGG, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 8) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN3 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблице ниже в виде процента уровней РНК АТХN3 относительно необработанных контрольных клеток. Модифицированные олигонуклеотиды, отмеченные звездочкой (*), нацелены на область ампликона набора зондов и праймеров. Можно использовать дополнительные анализы для измерения активности и эффективности олигонуклеотидов, нацеленных на область ампликона.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеосоставных, причем сегмент гэпа содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкируется сегментами крыльев как в 5'-конце, так и в 3'-конце, каждый из которых содержит пять 2'-МОЕ-нуклеозидов. Сахарный мотив для гэпмеров (от 5' к 3'): eeeeeeeeeeeeeee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а «e» представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Все остатки цитозина в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозин. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и тиофосфатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (от 5' к 3'): sooooooooooooo; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, приведенный в таблицах ниже, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты АТХN3 человека SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не является комплементарным этой конкретной последовательности нуклеиновой кислоты со 100 % комплементарностью. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные АТХN3 человека, снижали количество РНК АТХN3 человека.

Таблица 1

Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, старт-сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, старт-сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3, % от контроля	SEQ ID NO
1100357	15	34	3394	3413	ACCACCCCCTCCAGCTCCGC	88	15
1100359	17	36	3396	3415	GAACCACCCCCTCCAGCTCC	83	16
1100393	383	402	N/A	N/A	TGATCTTTCATTTATAGGAT	86	17
1100395	385	404	N/A	N/A	AATGATCTTTCATTTATAGG	74	18
1100429	458	477	21185	21204	GAGAGAATTCAAGTTAAACC	25	19
1100431	470	489	21197	21216	TGGACCCGTCAAGAGAGAAT	35	20
1100465	638	657	26836	26855	TAATTCTTCTCCAATAAGTT	101	21
1100467	641	660	26839	26858	TGCTAATTCTTCTCCAATAA	92	22
1100501	812	831	27669	27688	CTGAATAGCCCTGCGGAGAT	82	23
1100503	819	838	27676	27695	TACTTAGCTGAATAGCCCTG	99	24
1100573	1222	1241	45748	45767	TGACACATTACCAAAGTGGA	52	25
1100575	1225	1244	45751	45770	CTTTGACACATTACCAAAGT	94	26
1100609	1562	1581	46088	46107	TGGTTAATAAGAAATGAAAG	79	27
1100611	1566	1585	46092	46111	AATTTGGTTAATAAGAAATG	87	28
1100645	1758	1777	46284	46303	AAAAGATTACCATCTTTCAA	64	29
1100647	1760	1779	46286	46305	AGAAAAGATTACCATCTTTC	84	30
1100681	2005	2024	46531	46550	TCCTAGTTTTCTCAATTGGA	94	31
1100683	2007	2026	46533	46552	TCTCCTAGTTTTCTCAATTG	57	32
1100717	2211	2230	46737	46756	CAAGCTATACCTACTAAAAG	76	33
1100719	2213	2232	46739	46758	GACAAGCTATACCTACTAAA	22	34
1100753	2319	2338	46845	46864	CCATTGTTCTTAAGCTATCT	27	35
1100755	2348	2367	46874	46893	ATTTATAGATCCACTAAGTA	85	36
1100789	2540	2559	47066	47085	AGCTTATGAACAATTCAACA	31	37
1100791	2545	2564	47071	47090	ATTTTAGCTTATGAACAATT	78	38
1100825	2659	2678	47185	47204	TTAGCAATAAATCCTAGATC	59	39
1100827	2661	2680	47187	47206	AGTTAGCAATAAATCCTAGA	39	40
1100861	2896	2915	47422	47441	GAGGGAGTAGTACTAAACTC	57	41
1100863	2911	2930	47437	47456	AGCTTTTTAAATCTTGAGGG	21	42

1100897	3042	3061	47568	47587	GCTCATCAATTCAAGTGTAT	31	43
1100899	3044	3063	47570	47589	TAGCTCATCAATTCAAGTGT	31	44
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	7	45
1100934	3539	3558	48065	48084	AAACACATTCAAACGCATCC	69	46
1100936	3541	3560	48067	48086	ACAAACACATTCAAACGCAT	65	47
1100970	3665	3684	48191	48210	TGGCCAATCAATTAAGAAAT	93	48
1100972	3671	3690	48197	48216	TCATACTGGCCAATCAATTA	68	49
1101006	3792	3811	48318	48337	TTAGTTGTTCTGACTTTCT	59	50
1101008	3803	3822	48329	48348	TTCTTGGAATTTAGTTGTT	43	51
1101042	3918	3937	48444	48463	GTAATACAAATTATACATTA	104	52
1101044	3921	3940	48447	48466	CCAGTAATACAAATTATACA	53	53
1101078	4010	4029	48536	48555	ACTCATTAAATCCATGACAT	53	54
1101080	4012	4031	48538	48557	TTACTCATTAAATCCATGAC	62	55
1101114	4123	4142	48649	48668	CAGCCTTTTCAAACAGTTTA	39	56
1101116	4125	4144	48651	48670	AGCAGCCTTTTCAAACAGTT	31	57
1101150	4402	4421	48928	48947	TAGTATCAAAAATTCAGACA	90	58
1101152	4757	4776	49283	49302	GTTTTAAGAATTTAGTAGCT	71	59
1101186	5957	5976	50483	50502	TCGATACAACAACAATTCA	62	60
1101188	5959	5978	50485	50504	ACTCGATACAACAACAATT	80	61
1101222	6143	6162	50669	50688	GACTAAAAAATACAAAGCC	78	62
1101224	6200	6219	50726	50745	TCAATAATCTTCACTCATGA	87	63
1101258	6539	6558	51065	51084	ACATTTAAAAATGTATGTTT	83	64
1101260	6551	6570	51077	51096	AATTAGATAATCACATTTAA	102	65
1101294	6660	6679	51186	51205	GCCAAACAACAATGCTTTTT	58	66
1101296	6662	6681	51188	51207	TGGCCAAACAACAATGCTTT	93	67
1101330	6882	6901	51408	51427	ATTTAATAATCTTTGATATT	76	68
1101332	6890	6909	51416	51435	TTATCTTTATTTAATAATCT	87	69
1101366	207	226	13276	13295	CTCCTCCTTCTGCCATTCTC	57	70
1101368	212	231	13281	13300	AGTAACTCCTCCTTCTGCCA	43	71
1101438	N/A	N/A	53335	53354	CTACCCTAATACAAGAGACT	108	72
1101440	N/A	N/A	53468	53487	AAACCCTACAAATACTGAAT	102	73

1101582	N/A	N/A	4112	4131	AACCAAACCCAAACATCCCG	59	74
1101584	N/A	N/A	4114	4133	GAAACCAAACCCAAACATCC	87	75
1101618	N/A	N/A	4906	4925	TCAGCCTATTTCAAAGTTT	100	76
1101620	N/A	N/A	4954	4973	AAAATTAGTGACAACACTATAC	78	77
1101654	N/A	N/A	6579	6598	AAACTCAAAGCCATCTCTTT	80	78
1101656	N/A	N/A	6594	6613	CCATATATATCTCAGAACT	84	79
1101690	N/A	N/A	7113	7132	AAGTCATTTATACAGAATTT	69	80
1101692	N/A	N/A	7146	7165	CAGAGGTTTCAAACCTGTG	73	81
1101726	N/A	N/A	8509	8528	TTATCTCAAACATCCCCAG	91	82
1101728	N/A	N/A	8512	8531	CCCTTATCTCAAACATCCC	99	83
1101762	N/A	N/A	9034	9053	AGTTTACAAACTATGGTCAC	79	84
1101764	N/A	N/A	9037	9056	TGGAGTTTACAAACTATGGT	37	85
1101798	N/A	N/A	9800	9819	TAACCAATAATAACTAATAA	87	86
1101800	N/A	N/A	9807	9826	ATTGGTATAACCAATAATAA	110	87
1101834	N/A	N/A	11212	11231	CTGTCCCAAACAACCCTGGA	88	88
1101836	N/A	N/A	11217	11236	CAGAACTGTCCCAAACAACC	85	89
1101870	N/A	N/A	12035	12054	TTACATGATCAAAAATTTAA	85	90
1101872	N/A	N/A	12070	12089	TTTATTTTACAAATCTACCA	88	91
1101906	N/A	N/A	14226	14245	ACGGTGAAACCCCACTATCT	79	92
1101908	N/A	N/A	14332	14351	CTATATAAAAATCTAGTACT	102	93
1101942	N/A	N/A	15045	15064	ATAAACAAAGATATCTGCAG	98	94
1101944	N/A	N/A	15201	15220	AGCAAGGCACAAATAGGAAA	95	95
1101978	N/A	N/A	15710	15729	ATATATCACTAAATCCATAA	75	96
1101980	N/A	N/A	15713	15732	TAGATATATCACTAAATCCA	77	97
1102014	N/A	N/A	16642	16661	ATTAACCTGAAATATTGAAT	110	98
1102016	N/A	N/A	16674	16693	ATCTTTCATTTCTAAAAAAG	83	99
1102050	N/A	N/A	17448	17467	TGACACTATTTCAGGCTTTG	7	100
1102052	N/A	N/A	17466	17485	GAATGCTTTATTCATGCTTG	31	101
1102086	N/A	N/A	18832	18851	TAAGAAAGAACCAACTTAGG	85	102
1102088	N/A	N/A	18841	18860	GAAGAACTTTAAGAAAGAAC	83	103
1102122	N/A	N/A	19392	19411	TAGTGAAAAATATAGTTTTA	112	104
1102124	N/A	N/A	19394	19413	TATAGTGAAAAATATAGTTT	90	105

1102158	N/A	N/A	19863	19882	ACATTTTTTTAAAAGAGATG	108	106
1102160	N/A	N/A	19882	19901	TCACATATAACATATAAACA	75	107
1102194	N/A	N/A	20985	21004	CTGCAGATTTATCACTATTA	71	108
1102196	N/A	N/A	21009	21028	GATCTTAAAAACTACAAGAG	69	109
1102230	N/A	N/A	22011	22030	CGAGTCAGATCCTAAAATCA	77	110
1102232	N/A	N/A	22184	22203	GGTGGTAGTTAAAGAGTAAT	74	111
1102266	N/A	N/A	22927	22946	TAACGGAAAGCCACAAGGAA	103	112
1102268	N/A	N/A	22966	22985	GAACATAATTTTAATTGCTT	65	113
1102302	N/A	N/A	23986	24005	GTATCTAAAATCAAAGAATT	81	114
1102304	N/A	N/A	23989	24008	CAAGTATCTAAAATCAAAGA	89	115
1102338	N/A	N/A	25018	25037	ATGGAAAACCTCAAATAGT	81	116
1102340	N/A	N/A	25428	25447	TTTAAGTTTCTCTATCATT	87	117
1102374	N/A	N/A	25709	25728	GTGTGCAATAACTAGTAACA	33	118
1102376	N/A	N/A	25807	25826	TACATTACCCTTCATATATA	77	119
1102410	N/A	N/A	26869	26888	GCCTCATTTTTACCTTTGCT	64	120
1102412	N/A	N/A	26871	26890	AGGCCTCATTTTTACCTTTG	104	121
1102446	N/A	N/A	27823	27842	AAGGGAAAGCCCACTATATA	90	122
1102448	N/A	N/A	27834	27853	TAAGAAATCTAAAGGGAAAG	93	123
1102482	N/A	N/A	28191	28210	TTAACATTTTTCTTGCCTA	76	124
1102484	N/A	N/A	28228	28247	ACTTCAAACTTTTAATTAAG	86	125
1102518	N/A	N/A	28890	28909	AATCACTGTATTTACCAATT	99	126
1102520	N/A	N/A	28901	28920	CAACAAAAACCAATCACTGT	98	127
1102554	N/A	N/A	29810	29829	GAGTTGATCCAGATTTATGG	41	128
1102556	N/A	N/A	29863	29882	GGAATTCCTATTTAGCAAGC	78	129
1102590	N/A	N/A	30581	30600	TAGAAATATCTCACATTAAG	70	130
1102592	N/A	N/A	30586	30605	AAGACTAGAAATATCTCACA	56	131
1102626	N/A	N/A	31259	31278	TGATTATTATTTATGACAA	75	132
1102628	N/A	N/A	31312	31331	TATTTTTTACATTAAGTAGA	79	133
1102662	N/A	N/A	33021	33040	TCTGAAATAAACATGGTGAA	72	134
1102664	N/A	N/A	33385	33404	TTATAGTTTCTCTATGATGT	69	135
1102698	N/A	N/A	34137	34156	AAGAAGTTAGTTCTTAACTC	72	136
1102700	N/A	N/A	34168	34187	TGAATGCAAGCCATTGTTAA	52	137

1102734	N/A	N/A	34497	34516	GCATGAAAACCTATGATTACT	18	138
1102736	N/A	N/A	34499	34518	ATGCATGAAAACCTATGATTA	69	139
1102770	N/A	N/A	35322	35341	TTATGTAAACCCCTAATTC	109	140
1102772	N/A	N/A	35438	35457	TAATATCCTCATTACCCATT	89	141
1102806	N/A	N/A	36969	36988	TTAGCAAATCCTGATGCTGC	72	142
1102808	N/A	N/A	36980	36999	GTATCCTCCCATTAGCAAAT	35	143
1102842	N/A	N/A	37709	37728	TATTATCCCAAATGGTTCA	64	144
1102844	N/A	N/A	37730	37749	TAATGGAAAATCATATCTGC	56	145
1102878	N/A	N/A	38268	38287	CCTTTGATCAGATAAAGCAT	62	146
1102880	N/A	N/A	38289	38308	GAAAGTCACCAAAAATAAGT	75	147
1102914	N/A	N/A	38842	38861	ACATTGTTTCACGAATCAAA	65	148
1102916	N/A	N/A	38853	38872	ATAAGGAAAATACATTGTTT	111	149
1100537*	1088	1107	45614	45633	CATGGTCACAGCTGCCTGAA	31	150
1100539*	1090	1109	45616	45635	GACATGGTCACAGCTGCCTG	16	151
1102950*	N/A	N/A	39345	39364	TGAAGTTTAAATTATTATGT	79	152
1102952*	N/A	N/A	39361	39380	ACTGTACAAATTAAGTGAA	67	153
1102986*	N/A	N/A	40095	40114	TTATTTCTTCATTAAAGCCA	50	154
1102988*	N/A	N/A	40202	40221	CAAAAAAATGCCAACTGTT	96	155
1103022*	N/A	N/A	42830	42849	GCTGTCATTCAAATTGCTTA	60	156
1103024*	N/A	N/A	42892	42911	ACTAGAAAAAATGTTGTATG	74	157
1103058*	N/A	N/A	44033	44052	TAAAATAGTTTTCTAAATGT	108	158
1103060*	N/A	N/A	44071	44090	AATATTAGCCAAAGAGGCAT	106	159
1103094*	N/A	N/A	45111	45130	TGTAAAGATATTTAAGAGAG	75	160
1103096*	N/A	N/A	45130	45149	CTGTCAATTCAAAGGAAGTT	51	161

Таблица 2

**Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Номер соединения	SEQ	SEQ	SEQ	SEQ	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3 (% от контроля)	SEQ ID NO
	ID NO: 1, сайт-старт	ID NO: 1, сайт-стоп	ID NO: 2, сайт-старт	ID NO: 2, сайт-стоп			

1100358	16	35	3395	3414	AACCACCCCCTCCAGCTCCG	85	162
1100360	18	37	3397	3416	CGAACCACCCCCTCCAGCTC	111	163
1100361	19	38	3398	3417	CCGAACCACCCCCTCCAGCT	103	164
1100362	44	63	3423	3442	TTGTCTGGAGCCAACGGCCC	64	165
1100363	56	75	3435	3454	CTCCATGTTTATTTGTCTGG	97	166
1100364	57	76	3436	3455	ACTCCATGTTTATTTGTCTG	86	167
1100365	63	82	3442	3461	AGATGGACTCCATGTTTATT	89	168
1100368	312	331	16178	16197	CCCAAACCTTTCAAGGCATTG	79	169
1100369	313	332	16179	16198	CCCAAACCTTTCAAGGCATT	30	170
1100370	314	333	16180	16199	ACCCCAAACCTTTCAAGGCAT	36	171
1100371	315	334	16181	16200	AACCCCAAACCTTTCAAGGCA	50	172
1100372	316	335	16182	16201	AAACCCCAAACCTTTCAAGGC	45	173
1100373	319	338	16185	16204	TCTAAACCCCAAACCTTTCAA	57	174
1100374	320	339	16186	16205	TTCTAAACCCCAAACCTTTCA	92	175
1100375	321	340	16187	16206	GTTCTAAACCCCAAACCTTTC	48	176
1100376	322	341	16188	16207	AGTTCTAAACCCCAAACCTTT	63	177
1100377	323	342	16189	16208	TAGTTCTAAACCCCAAACCTT	81	178
1100378	324	343	16190	16209	TTAGTTCTAAACCCCAAACCT	58	179
1100379	326	345	16192	16211	GATTAGTTCTAAACCCCAAA	15	180
1100380	327	346	16193	16212	GGATTAGTTCTAAACCCCAA	25	181
1100381	328	347	16194	16213	AGGATTAGTTCTAAACCCCA	23	182
1100382	330	349	16196	16215	ACAGGATTAGTTCTAAACCC	24	183

1100383	338	357	16204	16223	ACTGTTGAACAGGATTAGTT	64	184
1100384	356	375	16222	16241	GAGCCTCTGATACTCTGGAC	23	185
1100385	357	376	16223	16242	TGAGCCTCTGATACTCTGGA	51	186
1100386	359	378	16225	16244	CCTGAGCCTCTGATACTCTG	88	187
1100387	363	382	16229	16248	CGATCCTGAGCCTCTGATAC	41	188
1100388	368	387	16234	16253	AGGATCGATCCTGAGCCTCT	78	189
1100389	369	388	16235	16254	TAGGATCGATCCTGAGCCTC	91	190
1100390	371	390	N/A	N/A	TATAGGATCGATCCTGAGCC	60	191
1100391	372	391	N/A	N/A	TTATAGGATCGATCCTGAGC	71	192
1100392	381	400	N/A	N/A	ATCTTTCATTTATAGGATCG	59	193
1100394	384	403	N/A	N/A	ATGATCTTTCATTTATAGGA	92	194
1100396	391	410	16684	16703	CATATAAATGATCTTTCATT	79	195
1100397	392	411	16685	16704	GCATATAAATGATCTTTCAT	7	196
1100398	393	412	16686	16705	TGCATATAAATGATCTTTC	12	197
1100399	394	413	16687	16706	TTGCATATAAATGATCTTTC	13	198
1100400	395	414	16688	16707	ATTGCATATAAATGATCTTT	31	199
1100401	397	416	16690	16709	TAATTGCATATAAATGATCT	68	200
1100402	403	422	16696	16715	TCCTTATAAATTGCATATAAA	35	201
1100403	406	425	16699	16718	TGTTCCCTTATAAATTGCATAT	15	202
1100404	407	426	16700	16719	GTGTTCCCTTATAAATTGCATA	76	203
1100405	408	427	16701	16720	AGTGTTCCCTTATAAATTGCAT	7	204
1100406	409	428	16702	16721	CAGTGTTCCCTTATAAATTGCA	7	205

1100407	410	429	16703	16722	CCAGTGTTCCCTTATAATTGC	10	206
1100408	411	430	16704	16723	ACCAGTGTTCCCTTATAATTG	7	207
1100409	412	431	16705	16724	AACCAGTGTTCCCTTATAATT	12	208
1100410	417	436	16710	16729	CTGTAAACCAGTGTTCCCTTA	19	209
1100411	420	439	16713	16732	TAAGTGTAAACCAGTGTTCC	80	210
1100412	421	440	16714	16733	CTAACTGTAAACCAGTGTTCC	32	211
1100413	427	446	16720	16739	AATTTTCTAACTGTAAACCA	86	212
1100414	430	449	16723	16742	CCTAATTTTCTAACTGTAAA	79	213
1100415	431	450	16724	16743	TCCTAATTTTCTAACTGTAA	81	214
1100416	432	451	16725	16744	TTCCTAATTTTCTAACTGTA	71	215
1100417	433	452	16726	16745	TTTCTAATTTTCTAACTGT	68	216
1100418	435	454	16728	16747	GTTTTCTAATTTTCTAACT	75	217
1100419	438	457	N/A	N/A	ACTGTTTTCTAATTTTCTA	56	218
1100420	440	459	N/A	N/A	CCACTGTTTTCTAATTTTC	46	219
1100421	441	460	N/A	N/A	ACCACTGTTTTCTAATTTT	38	220
1100422	442	461	N/A	N/A	AACCACTGTTTTCTAATTT	48	221
1100423	447	466	N/A	N/A	AGTTAAACCACTGTTTTCT	49	222
1100424	448	467	N/A	N/A	AAGTTAAACCACTGTTTTCC	58	223
1100425	450	469	N/A	N/A	TCAAGTTAAACCACTGTTTT	60	224
1100426	451	470	N/A	N/A	TTCAAGTTAAACCACTGTTT	60	225
1100427	453	472	N/A	N/A	AATTCAAGTTAAACCACTGT	66	226
1100428	456	475	21183	21202	GAGAATTCAAGTTAAACCAC	37	227

1100430	463	482	21190	21209	GTCAAGAGAGAATTCAAGTT	22	228
1100432	472	491	21199	21218	TCTGGACCCGTCAAGAGAGA	40	229
1100433	493	512	21220	21239	AGATATGTATCTGATATTAA	47	230
1100434	500	519	21227	21246	AAGTGCAAGATATGTATCTG	20	231
1100435	501	520	21228	21247	AAAGTGCAAGATATGTATCT	34	232
1100436	502	521	21229	21248	AAAAGTGCAAGATATGTATC	51	233
1100437	507	526	21234	21253	CCAAGAAAAGTGCAAGATAT	45	234
1100438	511	530	21238	21257	TGAGCCAAGAAAAGTGCAAG	77	235
1100439	512	531	21239	21258	TTGAGCCAAGAAAAGTGCAA	78	236
1100440	515	534	21242	21261	TAATTGAGCCAAGAAAAGTG	75	237
1100441	517	536	21244	21263	TGTAATTGAGCCAAGAAAAG	77	238
1100442	522	541	21249	21268	CCTGTTGTAATTGAGCCAAG	42	239
1100443	531	550	N/A	N/A	AATAACCTTCCTGTTGTAAT	61	240
1100444	532	551	N/A	N/A	GAATAACCTTCCTGTTGTAA	54	241
1100445	533	552	N/A	N/A	AGAATAACCTTCCTGTTGTA	47	242
1100446	534	553	N/A	N/A	TAGAATAACCTTCCTGTTGT	51	243
1100447	535	554	N/A	N/A	ATAGAATAACCTTCCTGTTG	62	244
1100448	536	555	N/A	N/A	TATAGAATAACCTTCCTGTT	64	245
1100449	537	556	N/A	N/A	ATATAGAATAACCTTCCTGT	80	246
1100450	539	558	N/A	N/A	AAATATAGAATAACCTTCCT	73	247
1100451	540	559	N/A	N/A	CAAATATAGAATAACCTTCC	73	248
1100452	541	560	N/A	N/A	ACAAATATAGAATAACCTTC	76	249

1100453	546	565	26744	26763	TAACGACAAATATAGAATAA	93	250
1100454	558	577	26756	26775	GCAGATCACCCCTTAACGACA	26	251
1100455	561	580	26759	26778	CTGGCAGATCACCCCTTAACG	35	252
1100456	563	582	26761	26780	ATCTGGCAGATCACCCCTTAA	54	253
1100457	564	583	26762	26781	AATCTGGCAGATCACCCCTTA	75	254
1100458	565	584	26763	26782	CAATCTGGCAGATCACCCCTT	49	255
1100459	566	585	26764	26783	GCAATCTGGCAGATCACCCCT	48	256
1100460	567	586	26765	26784	CGCAATCTGGCAGATCACCC	60	257
1100461	568	587	26766	26785	TCGCAATCTGGCAGATCACCC	48	258
1100462	569	588	26767	26786	TTCGCAATCTGGCAGATCAC	87	259
1100463	571	590	26769	26788	GCTTCGCAATCTGGCAGATC	67	260
1100464	635	654	26833	26852	TTCTTCTCCAATAAGTTTTG	81	261
1100466	639	658	26837	26856	CTAATTCTTCTCCAATAAGT	96	262
1100468	642	661	26840	26859	GTGCTAATTCTTCTCCAATA	23	263
1100469	644	663	26842	26861	TTGTGCTAATTCTTCTCCAA	72	264
1100470	645	664	26843	26862	GTTGTGCTAATTCTTCTCCA	34	265
1100471	675	694	N/A	N/A	GGTCTGTTTTATGGACTCTT	60	266
1100472	677	696	27534	27553	CAGGTCTGTTTTATGGACTC	86	267
1100473	678	697	27535	27554	CCAGGTCTGTTTTATGGACT	69	268
1100474	700	719	27557	27576	TCATTTGCTTCTAACACTCG	87	269
1100475	705	724	27562	27581	AGCCATCATTTGCTTCTAAC	19	270
1100476	711	730	27568	27587	TTCCTGAGCCATCATTTGCT	80	271

1100477	712	731	27569	27588	ATTCCTGAGCCATCATTTGC	52	272
1100478	713	732	27570	27589	CATTCCTGAGCCATCATTTG	56	273
1100479	718	737	27575	27594	TCTAACATTCCTGAGCCATC	18	274
1100480	739	758	27596	27615	TGCAAATCCTCCTCATCTTC	42	275
1100481	740	759	27597	27616	CTGCAAATCCTCCTCATCTT	53	276
1100482	741	760	27598	27617	TCTGCAAATCCTCCTCATCT	53	277
1100483	742	761	27599	27618	CTCTGCAAATCCTCCTCATC	64	278
1100484	743	762	27600	27619	CCTCTGCAAATCCTCCTCAT	46	279
1100485	745	764	27602	27621	GCCCTCTGCAAATCCTCCTC	58	280
1100486	752	771	27609	27628	TGCCAGAGCCCTCTGCAAAT	68	281
1100487	754	773	27611	27630	AGTGCCAGAGCCCTCTGCAA	64	282
1100488	760	779	27617	27636	CGACTTAGTGCCAGAGCCCT	86	283
1100489	762	781	27619	27638	GGCGACTTAGTGCCAGAGCC	83	284
1100490	767	786	27624	27643	TTCTTGCGGACTTAGTGCCA	59	285
1100491	776	795	27633	27652	CATGTCAATTTCTTGCGGAC	83	286
1100492	777	796	27634	27653	CCATGTCAATTTCTTGCGGA	72	287
1100493	786	805	27643	27662	CCTCATCTTCCATGTCAATT	66	288
1100494	788	807	27645	27664	TTCTCATCTTCCATGTCAA	52	289
1100495	789	808	27646	27665	CTTCCTCATCTTCCATGTCA	47	290
1100496	792	811	27649	27668	CTGCTTCCTCATCTTCCATG	28	291
1100497	793	812	27650	27669	TCTGCTTCCTCATCTTCCAT	33	292
1100498	794	813	27651	27670	ATCTGCTTCCTCATCTTCCA	37	293

1100499	795	814	27652	27671	GATCTGCTTCCTCATCTTCC	43	294
1100500	796	815	27653	27672	AGATCTGCTTCCTCATCTTC	45	295
1100502	814	833	27671	27690	AGCTGAATAGCCCTGCGGAG	68	296
1100504	827	846	27684	27703	ACCTTGCATACTTAGCTGAA	77	297
1100505	833	852	N/A	N/A	GGAACTACCTTGCATACTTA	20	298
1100506	836	855	N/A	N/A	TCTGGAACTACCTTGCATAC	47	299
1100507	838	857	N/A	N/A	TTTCTGGAACTACCTTGCAT	69	300
1100508	875	894	28970	28989	ATTTGTACCTGATGTCTGTG	30	301
1100509	877	896	28972	28991	AGATTTGTACCTGATGTCTG	50	302
1100510	883	902	28978	28997	GAAGTAAGATTTGTACCTGA	41	303
1100511	885	904	28980	28999	CTGAAGTAAGATTTGTACCT	91	304
1100512	886	905	28981	29000	TCTGAAGTAAGATTTGTACC	91	305
1100513	904	923	28999	29018	CGTCTCTCCGAAGCTCTTC	69	306
1100514	926	945	N/A	N/A	CTGTTTTTCAAAGTAGGCTT	41	307
1100515	927	946	N/A	N/A	GCTGTTTTTCAAAGTAGGCT	67	308
1100516	928	947	N/A	N/A	TGCTGTTTTTCAAAGTAGGC	43	309
1100517	929	948	N/A	N/A	CTGCTGTTTTTCAAAGTAGG	81	310
1100518	930	949	N/A	N/A	GCTGCTGTTTTTCAAAGTAG	65	311
1100519	931	950	N/A	N/A	TGCTGCTGTTTTTCAAAGTA	44	312
1100557	1120	1139	45646	45665	GTTTTCAAATCATTCTGAC	19	313
1100558	1121	1140	45647	45666	TGTTTTCAAATCATTCTGA	40	314
1100559	1122	1141	45648	45667	CTGTTTTCAAATCATTCTG	12	315

1100560	1126	1145	45652	45671	CCTTCTGTTTTCAAATCATT	20	316
1100561	1127	1146	45653	45672	TCCTTCTGTTTTCAAATCAT	20	317
1100562	1143	1162	45669	45688	AAAGGTATTATTTTTTTCCT	39	318
1100563	1144	1163	45670	45689	TAAAGGTATTATTTTTTCC	29	319
1100564	1145	1164	45671	45690	TTAAAGGTATTATTTTTTTC	122	320
1100565	1167	1186	45693	45712	GTATGAATATCTAAATTATT	80	321
1100566	1172	1191	45698	45717	GGAAAGTATGAATATCTAAA	3	322
1100567	1176	1195	45702	45721	TGTTGGAAAGTATGAATATC	19	323
1100568	1209	1228	45735	45754	AAGTGGACCCTATGCTGTAA	20	324
1100569	1210	1229	45736	45755	AAAGTGGACCCTATGCTGTA	50	325
1100570	1211	1230	45737	45756	CAAAGTGGACCCTATGCTGT	85	326
1100571	1220	1239	45746	45765	ACACATTACCAAAGTGGACC	14	327
1100572	1221	1240	45747	45766	GACACATTACCAAAGTGGAC	13	328
1100574	1223	1242	45749	45768	TTGACACATTACCAAAGTGG	25	329
1100576	1226	1245	45752	45771	TCTTTGACACATTACCAAAG	64	330
1100577	1227	1246	45753	45772	CTCTTTGACACATTACCAAA	35	331
1100578	1228	1247	45754	45773	TCTCTTTGACACATTACCAA	54	332
1100579	1230	1249	45756	45775	CATCTCTTTGACACATTACC	34	333
1100580	1232	1251	45758	45777	CTCATCTCTTTGACACATTA	16	334
1100581	1235	1254	45761	45780	TTCCTCATCTCTTTGACACA	33	335
1100582	1240	1259	45766	45785	CTTATTTCTCATCTCTTTG	33	336
1100583	1243	1262	45769	45788	AGTCTTATTTCTCATCTCT	17	337

1100584	1244	1263	45770	45789	AAGTCTTATTTCTCATCTC	81	338
1100585	1245	1264	45771	45790	AAAGTCTTATTTCTCATCT	10	339
1100586	1246	1265	45772	45791	AAAAGTCTTATTTCTCATC	31	340
1100587	1307	1326	45833	45852	TTATTTAGTCCTACAACCGA	62	341
1100588	1311	1330	45837	45856	ATCATTATTTAGTCCTACAA	30	342
1100589	1314	1333	45840	45859	AAGATCATTATTTAGTCCTA	17	343
1100590	1317	1336	45843	45862	TGGAAGATCATTATTTAGTC	6	344
1100591	1318	1337	45844	45863	TTGGAAGATCATTATTTAGT	11	345
1100592	1319	1338	45845	45864	TTTGAAGATCATTATTTAG	23	346
1100593	1321	1340	45847	45866	TATTTGGAAGATCATTATTT	66	347
1100594	1322	1341	45848	45867	ATATTTGGAAGATCATTATT	84	348
1100595	1331	1350	45857	45876	CTTTGGCTAATATTTGGAAG	37	349
1100596	1332	1351	45858	45877	TCTTTGGCTAATATTTGGAA	43	350
1100597	1333	1352	45859	45878	CTCTTTGGCTAATATTTGGA	12	351
1100598	1344	1363	45870	45889	TTGCTGAATGCCTCTTTGGC	33	352
1100599	1400	1419	45926	45945	TTGCACACTCAAAAAAGAAA	72	353
1100600	1402	1421	45928	45947	TATTGCACACTCAAAAAAGA	105	354
1100601	1403	1422	45929	45948	ATATTGCACACTCAAAAAAG	70	355
1100602	1441	1460	45967	45986	AAGATCCAAGAAAAATGCC	78	356
1100603	1447	1466	45973	45992	TGCAAAAAGATCCAAGAAAA	105	357
1100604	1448	1467	45974	45993	CTGCAAAAAGATCCAAGAAA	65	358
1100605	1449	1468	45975	45994	TCTGCAAAAAGATCCAAGAA	68	359

1100606	1498	1517	46024	46043	AGAAAACAAACTATATGGAA	87	360
1100607	1550	1569	46076	46095	AATGAAAGCCACTATTACAT	74	361
1100608	1552	1571	46078	46097	GAAATGAAAGCCACTATTAC	59	362
1100610	1565	1584	46091	46110	ATTTGGTTAATAAGAAATGA	103	363
1100612	1567	1586	46093	46112	TAATTTGGTTAATAAGAAAT	87	364
1100613	1575	1594	46101	46120	TGAAAGGTTAATTTGGTTAA	93	365
1100614	1576	1595	46102	46121	CTGAAAGGTTAATTTGGTTA	70	366
1100615	1583	1602	46109	46128	TACTTTCCTGAAAGGTTAAT	109	367
1100616	1586	1605	46112	46131	AGATACTTTCCTGAAAGGTT	72	368
1100617	1587	1606	46113	46132	GAGATACTTTCCTGAAAGGT	97	369
1100618	1588	1607	46114	46133	AGAGATACTTTCCTGAAAGG	107	370
1100619	1611	1630	46137	46156	ACTATTATCAACATCAGGAA	90	371
1100620	1619	1638	46145	46164	GAACCATTACTATTATCAAC	120	372
1100621	1620	1639	46146	46165	AGAACCATTACTATTATCAA	31	373
1100622	1621	1640	46147	46166	TAGAACCATTACTATTATCA	31	374
1100623	1623	1642	46149	46168	TCTAGAACCATTACTATTAT	81	375
1100624	1624	1643	46150	46169	TTCTAGAACCATTACTATTA	60	376
1100625	1625	1644	46151	46170	CTTCTAGAACCATTACTATT	78	377
1100626	1626	1645	46152	46171	CCTTCTAGAACCATTACTAT	46	378
1100627	1627	1646	46153	46172	TCCTTCTAGAACCATTACTA	60	379
1100628	1679	1698	46205	46224	ACACAAGAAAACACTGGAGC	36	380
1100629	1681	1700	46207	46226	CAACACAAGAAAACACTGGA	72	381

1100630	1691	1710	46217	46236	TCAGAGAAAACAACACAAGA	70	382
1100631	1721	1740	46247	46266	AATGAAAACCAGGTAGCAGA	64	383
1100632	1723	1742	46249	46268	ATAATGAAAACCAGGTAGCA	77	384
1100633	1727	1746	46253	46272	GAAAATAATGAAAACCAGGT	63	385
1100634	1731	1750	46257	46276	GTGGGAAAATAATGAAAACC	35	386
1100635	1732	1751	46258	46277	TGTGGGAAAATAATGAAAAC	73	387
1100636	1733	1752	46259	46278	TTGTGGGAAAATAATGAAAA	71	388
1100637	1743	1762	46269	46288	TTCAAAAGAATTGTGGGAAA	81	389
1100638	1745	1764	46271	46290	CTTTCAAAGAATTGTGGGA	44	390
1100639	1746	1765	46272	46291	TCTTTCAAAGAATTGTGGG	42	391
1100640	1748	1767	46274	46293	CATCTTTCAAAGAATTGTG	66	392
1100641	1749	1768	46275	46294	CCATCTTTCAAAGAATTGT	26	393
1100642	1750	1769	46276	46295	ACCATCTTTCAAAGAATTG	52	394
1100643	1754	1773	46280	46299	GATTACCATCTTTCAAAGA	44	395
1100644	1757	1776	46283	46302	AAAGATTACCATCTTTCAA	96	396
1100646	1759	1778	46285	46304	GAAAAGATTACCATCTTTCA	39	397
1100648	1761	1780	46287	46306	CAGAAAAGATTACCATCTTT	91	398
1100649	1762	1781	46288	46307	TCAGAAAAGATTACCATCTT	66	399
1100650	1763	1782	46289	46308	CTCAGAAAAGATTACCATCT	67	400
1100651	1764	1783	46290	46309	CCTCAGAAAAGATTACCATC	62	401
1100652	1772	1791	46298	46317	ACGCTAAACCTCAGAAAAGA	67	402
1100653	1804	1823	46330	46349	CATGAAATAATGATCCCATC	98	403

1100654	1805	1824	46331	46350	TCATGAAATAATGATCCCAT	60	404
1100655	1806	1825	46332	46351	GTCATGAAATAATGATCCCA	44	405
1100656	1807	1826	46333	46352	AGTCATGAAATAATGATCCC	94	406
1100657	1808	1827	46334	46353	CAGTCATGAAATAATGATCC	68	407
1100658	1809	1828	46335	46354	CCAGTCATGAAATAATGATC	54	408
1100659	1810	1829	46336	46355	ACCAGTCATGAAATAATGAT	80	409
1100660	1819	1838	46345	46364	TAGGAACGCACCAGTCATGA	38	410
1100661	1821	1840	46347	46366	TTTAGGAACGCACCAGTCAT	50	411
1100662	1822	1841	46348	46367	GTTTAGGAACGCACCAGTCA	55	412
1100663	1823	1842	46349	46368	AGTTTAGGAACGCACCAGTC	35	413
1100664	1824	1843	46350	46369	GAGTTTAGGAACGCACCAGT	31	414
1100665	1825	1844	46351	46370	AGAGTTTAGGAACGCACCAG	22	415
1100666	1826	1845	46352	46371	CAGAGTTTAGGAACGCACCA	16	416
1100667	1827	1846	46353	46372	TCAGAGTTTAGGAACGCACC	13	417
1100668	1829	1848	46355	46374	TTTCAGAGTTTAGGAACGCA	16	418
1100669	1835	1854	46361	46380	GGCTGATTTAGAGTTTAGG	12	419
1100670	1860	1879	46386	46405	CATTTATTCTCAAGTACTTG	25	420
1100671	1861	1880	46387	46406	TCATTTATTCTCAAGTACTT	40	421
1100672	1862	1881	46388	46407	CTCATTTATTCTCAAGTACT	31	422
1100673	1863	1882	46389	46408	GCTCATTTATTCTCAAGTAC	12	423
1100674	1868	1887	46394	46413	AAAATGCTCATTTATTCTCA	49	424
1100675	1889	1908	46415	46434	GCACATGCTCACACATTTTA	43	425

1100676	1927	1946	46453	46472	GATATAAGTGAAAAGACATT	80	426
1100677	1953	1972	46479	46498	GGGTTGCAACAAAGCTGTAA	40	427
1100678	1980	1999	46506	46525	AAGGAAAAAATAAGGCGCAG	71	428
1100679	1982	2001	46508	46527	GAAAGGAAAAAATAAGGCGC	97	429
1100680	2004	2023	46530	46549	CCTAGTTTTCTCAATTGGAG	98	430
1100682	2006	2025	46532	46551	CTCCTAGTTTTCTCAATTGG	53	431
1100684	2009	2028	46535	46554	CTTCTCCTAGTTTTCTCAAT	45	432
1100685	2014	2033	46540	46559	CTATGCTTCTCCTAGTTTTC	50	433
1100686	2015	2034	46541	46560	ACTATGCTTCTCCTAGTTTT	61	434
1100687	2023	2042	46549	46568	GCCTGCATACTATGCTTCTC	68	435
1100688	2024	2043	46550	46569	TGCCTGCATACTATGCTTCT	92	436
1100689	2030	2049	46556	46575	GAGACTTGCCTGCATACTAT	33	437
1100690	2045	2064	46571	46590	GTCTTCTAACAGAAGGAGAC	125	438
1100691	2046	2065	46572	46591	AGTCTTCTAACAGAAGGAGA	137	439
1100692	2047	2066	46573	46592	TAGTCTTCTAACAGAAGGAG	72	440
1100693	2048	2067	46574	46593	TTAGTCTTCTAACAGAAGGA	81	441
1100694	2049	2068	46575	46594	TTTAGTCTTCTAACAGAAGG	85	442
1100695	2050	2069	46576	46595	GTTTAGTCTTCTAACAGAAG	42	443
1100696	2052	2071	46578	46597	ATGTTTAGTCTTCTAACAGA	43	444
1100697	2054	2073	46580	46599	GTATGTTTAGTCTTCTAACA	19	445
1100698	2091	2110	46617	46636	GGCCAAATTTTCATGTATCAT	35	446
1100699	2093	2112	46619	46638	AAGGCCAAATTTTCATGTATC	48	447

1100700	2094	2113	46620	46639	GAAGGCCAAATTTTCATGTAT	34	448
1100701	2097	2116	46623	46642	ATTGAAGGCCAAATTTTCATG	48	449
1100702	2105	2124	46631	46650	CTATTAAAATTGAAGGCCAA	77	450
1100703	2106	2125	46632	46651	GCTATTAAAATTGAAGGCCA	48	451
1100704	2108	2127	46634	46653	CTGCTATTAAAATTGAAGGC	25	452
1100705	2109	2128	46635	46654	ACTGCTATTAAAATTGAAGG	35	453
1100706	2110	2129	46636	46655	AACTGCTATTAAAATTGAAG	71	454
1100707	2111	2130	46637	46656	AAACTGCTATTAAAATTGAA	78	455
1100708	2112	2131	46638	46657	AAAAGCTATTAAAATTGA	111	456
1100709	2168	2187	46694	46713	CATGACTCAACTGTAAAGAG	29	457
1100710	2204	2223	46730	46749	TACCTACTAAAAGATGTGAA	85	458
1100711	2205	2224	46731	46750	ATACCTACTAAAAGATGTGA	74	459
1100712	2206	2225	46732	46751	TATACCTACTAAAAGATGTG	77	460
1100713	2207	2226	46733	46752	CTATACCTACTAAAAGATGT	103	461
1100714	2208	2227	46734	46753	GCTATACCTACTAAAAGATG	55	462
1100715	2209	2228	46735	46754	AGCTATACCTACTAAAAGAT	63	463
1100716	2210	2229	46736	46755	AAGCTATACCTACTAAAAGA	73	464
1100718	2212	2231	46738	46757	ACAAGCTATACCTACTAAAA	60	465
1100720	2214	2233	46740	46759	TGACAAGCTATACCTACTAA	45	466
1100721	2216	2235	46742	46761	TTTGACAAGCTATACCTACT	57	467
1100722	2225	2244	46751	46770	ATCACCATCTTTGACAAGCT	30	468
1100723	2229	2248	46755	46774	CCAGATCACCATCTTTGACA	22	469

1100724	2231	2250	46757	46776	TTCCAGATCACCATCTTTGA	38	470
1100725	2232	2251	46758	46777	GTTCCAGATCACCATCTTTG	8	471
1100726	2233	2252	46759	46778	TGTTCCAGATCACCATCTTT	39	472
1100727	2234	2253	46760	46779	ATGTTCCAGATCACCATCTT	38	473
1100728	2236	2255	46762	46781	TCATGTTCCAGATCACCATC	83	474
1100729	2237	2256	46763	46782	TTCATGTTCCAGATCACCAT	16	475
1100730	2238	2257	46764	46783	TTTCATGTTCCAGATCACCA	15	476
1100731	2239	2258	46765	46784	TTTTCATGTTCCAGATCACC	22	477
1100732	2244	2263	46770	46789	AATTATTTTCATGTTCCAGA	12	478
1100733	2251	2270	46777	46796	ATTAGTAAATTATTTTCATG	76	479
1100734	2261	2280	46787	46806	ACATATTTTCATTAGTAAAT	131	480
1100735	2262	2281	46788	46807	AACATATTTTCATTAGTAAA	82	481
1100736	2273	2292	46799	46818	GTATAAATTTAAACATATTT	82	482
1100737	2276	2295	46802	46821	ACAGTATAAATTTAAACATA	101	483
1100738	2277	2296	46803	46822	CACAGTATAAATTTAAACAT	86	484
1100739	2278	2297	46804	46823	TCACAGTATAAATTTAAACA	96	485
1100740	2279	2298	46805	46824	ATCACAGTATAAATTTAAAC	116	486
1100741	2280	2299	46806	46825	AATCACAGTATAAATTTAAA	79	487
1100742	2282	2301	46808	46827	CAAATCACAGTATAAATTTA	92	488
1100743	2288	2307	46814	46833	AAGTGTCAAATCACAGTATA	58	489
1100744	2291	2310	46817	46836	TGCAAGTGTCAAATCACAGT	28	490
1100745	2305	2324	46831	46850	CTATCTAAACATGATGCAAG	63	491

1100746	2306	2325	46832	46851	GCTATCTAAACATGATGCAA	62	492
1100747	2307	2326	46833	46852	AGCTATCTAAACATGATGCA	87	493
1100748	2309	2328	46835	46854	TAAGCTATCTAAACATGATG	77	494
1100749	2310	2329	46836	46855	TTAAGCTATCTAAACATGAT	89	495
1100750	2311	2330	46837	46856	CTTAAGCTATCTAAACATGA	81	496
1100751	2312	2331	46838	46857	TCTTAAGCTATCTAAACATG	52	497
1100752	2314	2333	46840	46859	GTTCTTAAGCTATCTAAACA	63	498
1100754	2346	2365	46872	46891	TTATAGATCCACTAAGTACT	71	499
1100756	2355	2374	46881	46900	CTTTCTTATTTATAGATCCA	22	500
1100757	2357	2376	46883	46902	GACTTTCTTATTTATAGATC	32	501
1100758	2371	2390	46897	46916	TTATCAAAACTATGGACTTT	89	502
1100759	2372	2391	46898	46917	TTTATCAAAACTATGGACTT	61	503
1100760	2373	2392	46899	46918	ATTTATCAAAACTATGGACT	56	504
1100761	2375	2394	46901	46920	ATATTTATCAAAACTATGGA	87	505
1100762	2376	2395	46902	46921	AATATTTATCAAAACTATGG	75	506
1100763	2384	2403	46910	46929	TTAAAGAGAATATTTATCAA	123	507
1100764	2386	2405	46912	46931	AATTAAAGAGAATATTTATC	107	508
1100765	2392	2411	46918	46937	CATCTCAATTAAGAGAATA	172	509
1100766	2395	2414	46921	46940	GTACATCTCAATTAAGAGA	36	510
1100767	2422	2441	46948	46967	TCCTATTGACCCAGCAAGAA	38	511
1100768	2426	2445	46952	46971	ACTATCCTATTGACCCAGCA	24	512
1100769	2430	2449	46956	46975	TGATACTATCCTATTGACCC	25	513

1100770	2444	2463	46970	46989	GGTTTTACCCAAAATGATAC	50	514
1100771	2463	2482	46989	47008	ACATCAATTTTCAGAGACATG	33	515
1100772	2464	2483	46990	47009	AACATCAATTTTCAGAGACAT	24	516
1100773	2465	2484	46991	47010	AAACATCAATTTTCAGAGACA	48	517
1100774	2472	2491	46998	47017	GAAACTAAAACATCAATTTTC	104	518
1100775	2475	2494	47001	47020	ACTGAAACTAAAACATCAAT	114	519
1100776	2516	2535	47042	47061	AAAGAGCTTCAAAGGAGAT	55	520
1100777	2525	2544	47051	47070	CAACATTCAAAGAGCTTCA	40	521
1100778	2526	2545	47052	47071	TCAACATTCAAAGAGCTTC	53	522
1100779	2527	2546	47053	47072	TTCAACATTCAAAGAGCTT	65	523
1100780	2530	2549	47056	47075	CAATTCAACATTCAAAGAG	64	524
1100781	2531	2550	47057	47076	ACAATTCAACATTCAAAGA	97	525
1100782	2532	2551	47058	47077	AACAATTCAACATTCAAAG	68	526
1100783	2533	2552	47059	47078	GAACAATTCAACATTCAAAA	39	527
1100784	2534	2553	47060	47079	TGAACAATTCAACATTCAA	53	528
1100785	2535	2554	47061	47080	ATGAACAATTCAACATTCAA	57	529
1100786	2536	2555	47062	47081	TATGAACAATTCAACATTCA	67	530
1100787	2537	2556	47063	47082	TTATGAACAATTCAACATTC	50	531
1100788	2539	2558	47065	47084	GCTTATGAACAATTCAACAT	21	532
1100790	2543	2562	47069	47088	TTTAGCTTATGAACAATTCA	60	533
1100792	2553	2572	47079	47098	TTTCTTGGATTTTAGCTTAT	32	534
1100793	2561	2580	47087	47106	AGCTGAAATTTCTTGGATTT	48	535

1100794	2562	2581	47088	47107	CAGCTGAAATTTCTTGGATT	54	536
1100795	2563	2582	47089	47108	TCAGCTGAAATTTCTTGGAT	38	537
1100796	2564	2583	47090	47109	GTCAGCTGAAATTTCTTGGGA	17	538
1100797	2566	2585	47092	47111	TTGTCAGCTGAAATTTCTTG	30	539
1100798	2568	2587	47094	47113	AGTTGTCAGCTGAAATTTCT	33	540
1100799	2569	2588	47095	47114	AAGTTGTCAGCTGAAATTTTC	34	541
1100800	2570	2589	47096	47115	GAAGTTGTCAGCTGAAATTT	84	542
1100801	2571	2590	47097	47116	CGAAGTTGTCAGCTGAAATT	23	543
1100802	2572	2591	47098	47117	TCGAAGTTGTCAGCTGAAAT	16	544
1100803	2573	2592	47099	47118	TTCGAAGTTGTCAGCTGAAA	24	545
1100804	2574	2593	47100	47119	TTTCGAAGTTGTCAGCTGAA	26	546
1100805	2576	2595	47102	47121	ATTTTCGAAGTTGTCAGCTG	42	547
1100806	2583	2602	47109	47128	TATTATAATTTTCGAAGTTG	53	548
1100807	2585	2604	47111	47130	CATATTATAATTTTCGAAGT	71	549
1100808	2590	2609	47116	47135	TATACCATATTATAATTTTC	56	550
1100809	2595	2614	47121	47140	GGCAATATACCATATTATAA	14	551
1100810	2597	2616	47123	47142	AGGGCAATATACCATATTAT	17	552
1100811	2598	2617	47124	47143	GAGGGCAATATACCATATTA	25	553
1100812	2642	2661	47168	47187	ATCAAAAAACTTTCCCTGAT	79	554
1100813	2643	2662	47169	47188	GATCAAAAAACTTTCCCTGA	70	555
1100814	2644	2663	47170	47189	AGATCAAAAAACTTTCCCTG	58	556
1100815	2646	2665	47172	47191	CTAGATCAAAAAACTTTCCC	75	557

1100816	2647	2666	47173	47192	CCTAGATCAAAAACTTTCC	58	558
1100817	2648	2667	47174	47193	TCCTAGATCAAAAACTTTC	91	559
1100818	2649	2668	47175	47194	ATCCTAGATCAAAAACTTT	62	560
1100819	2650	2669	47176	47195	AATCCTAGATCAAAAACTT	62	561
1100820	2651	2670	47177	47196	AAATCCTAGATCAAAAACT	92	562
1100821	2652	2671	47178	47197	TAAATCCTAGATCAAAAAAC	75	563
1100822	2656	2675	47182	47201	GCAATAAATCCTAGATCAA	50	564
1100823	2657	2676	47183	47202	AGCAATAAATCCTAGATCAA	51	565
1100824	2658	2677	47184	47203	TAGCAATAAATCCTAGATCA	66	566
1100826	2660	2679	47186	47205	GTTAGCAATAAATCCTAGAT	29	567
1100828	2700	2719	47226	47245	AATCATAAATAAAAGATATT	87	568
1100829	2701	2720	47227	47246	TAATCATAAATAAAAGATAT	98	569
1100830	2712	2731	47238	47257	AAGCTATTTTATAATCATAA	72	570
1100831	2714	2733	47240	47259	AAAAGCTATTTTATAATCAT	78	571
1100832	2739	2758	47265	47284	CTTAAAAAATCTGTTATATC	78	572
1100833	2741	2760	47267	47286	GACTTAAAAAATCTGTTATA	83	573
1100834	2742	2761	47268	47287	TGACTTAAAAAATCTGTTAT	88	574
1100835	2743	2762	47269	47288	ATGACTTAAAAAATCTGTTA	67	575
1100836	2744	2763	47270	47289	AATGACTTAAAAAATCTGTT	77	576
1100837	2745	2764	47271	47290	TAATGACTTAAAAAATCTGT	83	577
1100838	2753	2772	47279	47298	GCACAAAATAATGACTTAAA	38	578
1100839	2754	2773	47280	47299	GGCACAAAATAATGACTTAA	8	579

1100840	2755	2774	47281	47300	TGGCACAAAATAATGACTTA	28	580
1100841	2756	2775	47282	47301	TTGGCACAAAATAATGACTT	42	581
1100842	2758	2777	47284	47303	GATTGGCACAAAATAATGAC	39	582
1100843	2778	2797	47304	47323	AAGGGAAACTTCAGAAAAC	41	583
1100844	2779	2798	47305	47324	TAAGGGAAACTTCAGAAAAC	74	584
1100845	2780	2799	47306	47325	GTAAGGGAAACTTCAGAAAA	42	585
1100846	2781	2800	47307	47326	TGTAAGGGAAACTTCAGAAA	24	586
1100847	2810	2829	47336	47355	TTAGATTTTAAAATAAAGCT	95	587
1100848	2830	2849	47356	47375	TTAACTATTTAAAGAAACT	91	588
1100849	2840	2859	47366	47385	CTGAAACATTTTAACTATT	60	589
1100850	2849	2868	47375	47394	ATAATTCTTCTGAAACATTT	59	590
1100851	2851	2870	47377	47396	TTATAATTCTTCTGAAACAT	58	591
1100852	2852	2871	47378	47397	TTTATAATTCTTCTGAAACA	79	592
1100853	2853	2872	47379	47398	TTTTATAATTCTTCTGAAAC	112	593
1100854	2854	2873	47380	47399	GTTTTATAATTCTTCTGAAA	58	594
1100855	2855	2874	47381	47400	AGTTTTATAATTCTTCTGAA	61	595
1100856	2856	2875	47382	47401	AAGTTTTATAATTCTTCTGA	59	596
1100857	2858	2877	47384	47403	TAAAGTTTTATAATTCTTCT	87	597
1100858	2859	2878	47385	47404	TTAAAGTTTTATAATTCTTC	79	598
1100859	2862	2881	47388	47407	GTTTTAAAGTTTTATAATTC	96	599
1100860	2867	2886	47393	47412	TTGCAGTTTTAAAGTTTTAT	82	600
1100862	2908	2927	47434	47453	TTTTTAAATCTTGAGGGAGT	51	601

1100864	2912	2931	47438	47457	TAGCTTTTTAAATCTTGAGG	11	602
1100865	2913	2932	47439	47458	TTAGCTTTTTAAATCTTGAG	11	603
1100866	2914	2933	47440	47459	TTTAGCTTTTTAAATCTTGA	60	604
1100867	2915	2934	47441	47460	ATTTAGCTTTTTAAATCTTG	84	605
1100868	2916	2935	47442	47461	TATTTAGCTTTTTAAATCTT	96	606
1100869	2924	2943	47450	47469	TCTTAAAATATTTAGCTTTT	87	607
1100870	2925	2944	47451	47470	GTCTTAAAATATTTAGCTTT	45	608
1100871	2926	2945	47452	47471	AGTCTTAAAATATTTAGCTT	58	609
1100872	2927	2946	47453	47472	CAGTCTTAAAATATTTAGCT	85	610
1100873	2928	2947	47454	47473	TCAGTCTTAAAATATTTAGC	7	611
1100874	2929	2948	47455	47474	TTCAGTCTTAAAATATTTAG	78	612
1100875	2930	2949	47456	47475	G TTCAGTCTTAAAATATTTA	26	613
1100876	2932	2951	47458	47477	ATG TTCAGTCTTAAAATATT	47	614
1100877	2935	2954	47461	47480	TAAATG TTCAGTCTTAAAAT	98	615
1100878	2936	2955	47462	47481	ATAAATG TTCAGTCTTAAAA	94	616
1100879	2948	2967	47474	47493	GTAATAATTAACATAAATGT	95	617
1100880	2951	2970	47477	47496	CTGGTAATAATTAACATAAA	110	618
1100881	2952	2971	47478	47497	ACTGGTAATAATTAACATAA	54	619
1100882	2974	2993	47500	47519	CCATGGAAAATATGACAAAC	44	620
1100883	2982	3001	47508	47527	ACAAATATCCATGGAAAATA	76	621
1100884	2983	3002	47509	47528	AACAAATATCCATGGAAAAT	70	622
1100885	2984	3003	47510	47529	GAACAAATATCCATGGAAAA	43	623

1100886	2985	3004	47511	47530	TGAACAAATATCCATGGAAA	49	624
1100887	2987	3006	47513	47532	AATGAACAAATATCCATGGA	50	625
1100888	2988	3007	47514	47533	TAATGAACAAATATCCATGG	43	626
1100889	2989	3008	47515	47534	GTAATGAACAAATATCCATG	27	627
1100890	2990	3009	47516	47535	GGTAATGAACAAATATCCAT	52	628
1100891	2991	3010	47517	47536	AGGTAATGAACAAATATCCA	40	629
1100892	2996	3015	47522	47541	GAAAAAGGTAATGAACAAAT	84	630
1100893	3031	3050	47557	47576	CAAGTGTATGAAAAGTTTAA	75	631
1100894	3038	3057	47564	47583	ATCAATTCAAGTGTATGAAA	83	632
1100895	3040	3059	47566	47585	TCATCAATTCAAGTGTATGA	35	633
1100896	3041	3060	47567	47586	CTCATCAATTCAAGTGTATG	42	634
1100898	3043	3062	47569	47588	AGCTCATCAATTCAAGTGTA	18	635
1100900	3045	3064	47571	47590	GTAGCTCATCAATTCAAGTG	16	636
1100901	3046	3065	47572	47591	GGTAGCTCATCAATTCAAGT	17	637
1100902	3047	3066	47573	47592	AGGTAGCTCATCAATTCAAG	20	638
1100903	3048	3067	47574	47593	TAGGTAGCTCATCAATTCAA	16	639
1100904	3049	3068	47575	47594	TTAGGTAGCTCATCAATTCA	33	640
1100905	3051	3070	47577	47596	TATTAGGTAGCTCATCAATT	36	641
1100906	3060	3079	47586	47605	TCATTTTTATATTAGGTAGC	15	642
1100907	3061	3080	47587	47606	CTCATTTTTATATTAGGTAG	11	643
1100908	3062	3081	47588	47607	TCTCATTTTTATATTAGGTA	112	644
1100909	3069	3088	47595	47614	TTGGTTTTCTCATTTTTATA	23	645

1100910	3070	3089	47596	47615	ATTGGTTTTCTCATTTTAT	21	646
1100911	3071	3090	47597	47616	TATTGGTTTTCTCATTTTA	15	647
1100912	3072	3091	47598	47617	ATATTGGTTTTCTCATTTTT	34	648
1100913	3073	3092	47599	47618	CATATTGGTTTTCTCATTTT	24	649
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	8	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	78	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	4	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	5	45

1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	9	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	4	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	8	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	8	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	6	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	5	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	7	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATT	5	45
1100915	3075	3094	47601	47620	TGCATATTGGTTTTCTCATT	8	650
1100916	3076	3095	47602	47621	ATGCATATTGGTTTTCTCAT	10	651
1100917	3077	3096	47603	47622	AATGCATATTGGTTTTCTCA	8	652
1100918	3079	3098	47605	47624	AAAATGCATATTGGTTTTCT	22	653
1100919	3116	3135	47642	47661	TATATATGAACTTTATAAAC	74	654
1100920	3119	3138	47645	47664	GGGTATATATGAACTTTATA	8	655

1100921	3122	3141	47648	47667	CTAGGGTATATATGAACTTT	21	656
1100922	3123	3142	47649	47668	ACTAGGGTATATATGAACTT	24	657
1100923	3124	3143	47650	47669	AACTAGGGTATATATGAACT	24	658
1100924	3133	3152	47659	47678	AAGTGCTTTAACTAGGGTAT	16	659
1100925	3134	3153	47660	47679	TAAGTGCTTTAACTAGGGTA	19	660
1100926	3135	3154	47661	47680	TTAAGTGCTTTAACTAGGGT	55	661
1100927	3140	3159	47666	47685	TTTTCTTAAGTGCTTTAACT	53	662
1100928	3146	3165	47672	47691	GCCATATTTTCTTAAGTGCT	18	663
1100929	3162	3181	47688	47707	ACTAAAAGTCAAACATGCCA	43	664
1100930	3164	3183	47690	47709	GAACTAAAAGTCAAACATGC	44	665
1100931	3507	3526	48033	48052	GCTCTGCTTTAAAACTCTC	89	666
1100932	3536	3555	48062	48081	CACATTCAAACGCATCCAGT	49	667
1100933	3537	3556	48063	48082	ACACATTCAAACGCATCCAG	39	668
1100935	3540	3559	48066	48085	CAAACACATTCAAACGCATC	85	669
1100937	3542	3561	48068	48087	CACAAACACATTCAAACGCA	69	670
1100938	3544	3563	48070	48089	TACACAAACACATTCAAACG	76	671
1100939	3545	3564	48071	48090	CTACACAAACACATTCAAAC	57	672
1100940	3546	3565	48072	48091	ACTACACAAACACATTCAAA	82	673
1100941	3549	3568	48075	48094	CAAACACACAAACACATTC	76	674
1100942	3550	3569	48076	48095	ACAAACTACACAAACACATT	95	675
1100943	3551	3570	48077	48096	AACAAACTACACAAACACAT	66	676
1100944	3554	3573	48080	48099	CACAACAAACTACACAAACA	65	677

1100945	3555	3574	48081	48100	TCACAACAAACTACACAAAC	92	678
1100946	3556	3575	48082	48101	TTCACAACAAACTACACAAA	88	679
1100947	3558	3577	48084	48103	ATTTTACAACAAACTACACA	78	680
1100948	3559	3578	48085	48104	AATTTACAACAAACTACAC	66	681
1100949	3560	3579	48086	48105	CAATTTACAACAAACTACA	93	682
1100950	3563	3582	48089	48108	TAACAATTTACAACAAACT	89	683
1100951	3564	3583	48090	48109	GTAACAATTTACAACAAAC	38	684
1100952	3565	3584	48091	48110	TGTAACAATTTACAACAAA	52	685
1100953	3566	3585	48092	48111	ATGTAACAATTTACAACAA	35	686
1100954	3567	3586	48093	48112	AATGTAACAATTTACAACA	61	687
1100955	3568	3587	48094	48113	AAATGTAACAATTTACAAC	73	688
1100956	3569	3588	48095	48114	TAAATGTAACAATTTACAA	104	689
1100957	3570	3589	48096	48115	CTAAATGTAACAATTTACA	87	690
1100958	3571	3590	48097	48116	GCTAAATGTAACAATTTCAC	46	691
1100959	3576	3595	48102	48121	TGCCTGCTAAATGTAACAAT	66	692
1100960	3582	3601	48108	48127	TGGATCTGCTGCTAAATGT	42	693
1100961	3616	3635	48142	48161	CAACCCACCAAGATGACAG	68	694
1100962	3621	3640	48147	48166	TAAGCCAACCCACCAAGAT	88	695
1100963	3622	3641	48148	48167	TTAAGCCAACCCACCAAGA	53	696
1100964	3626	3645	48152	48171	AAATTTAAGCCAACCCACC	83	697
1100965	3627	3646	48153	48172	TAAATTTAAGCCAACCCAC	134	698
1100966	3633	3652	48159	48178	GTCAATTAATTTAAGCCAA	41	699
1100967	3636	3655	48162	48181	ACAGTCAATTAATTTAAGC	72	700
1100968	3644	3663	48170	48189	GAATCTAACAGTCAATTAA	75	701
1100969	3648	3667	48174	48193	AATGGAATCTAACAGTCAA	78	702
1100971	3668	3687	48194	48213	TACTGGCCAATCAATTAAGA	73	703
1100973	3672	3691	48198	48217	TTCATACTGGCCAATCAATT	60	704

1100974	3674	3693	48200	48219	TTTTCATACTGGCCAATCAA	64	705
1100975	3676	3695	48202	48221	TCTTTTCATACTGGCCAATC	71	706
1100976	3677	3696	48203	48222	ATCTTTTCATACTGGCCAAT	52	707
1100977	3678	3697	48204	48223	CATCTTTTCATACTGGCCAA	50	708
1100978	3679	3698	48205	48224	GCATCTTTTCATACTGGCCA	35	709
1100979	3680	3699	48206	48225	GGCATCTTTTCATACTGGCC	29	710
1100980	3681	3700	48207	48226	TGGCATCTTTTCATACTGGC	14	711
1100981	3682	3701	48208	48227	CTGGCATCTTTTCATACTGG	104	712
1100982	3684	3703	48210	48229	CACTGGCATCTTTTCATACT	28	713
1100983	3699	3718	48225	48244	TACTATGGTACTTGCACTG	35	714
1100984	3730	3749	48256	48275	TATAGCTTTGAATAATTTTT	121	715
1100985	3740	3759	48266	48285	ATGTATAAACTATAGCTTTG	37	716
1100986	3742	3761	48268	48287	TGATGTATAAACTATAGCTT	53	717
1100987	3747	3766	48273	48292	GTACCTGATGTATAAACTAT	51	718
1100988	3749	3768	48275	48294	CAGTACCTGATGTATAAACT	21	719
1100989	3750	3769	48276	48295	GCAGTACCTGATGTATAAAC	11	720
1100990	3751	3770	48277	48296	GGCAGTACCTGATGTATAAAA	10	721
1100991	3752	3771	48278	48297	TGGCAGTACCTGATGTATAAA	10	722
1100992	3753	3772	48279	48298	ATGGCAGTACCTGATGTATA	16	723
1100993	3754	3773	48280	48299	AATGGCAGTACCTGATGTAT	48	724
1100994	3755	3774	48281	48300	AAATGGCAGTACCTGATGTA	40	725
1100995	3757	3776	48283	48302	GTAAATGGCAGTACCTGATG	15	726
1100996	3764	3783	48290	48309	GTTTACAGTAAATGGCAGTA	18	727
1100997	3766	3785	48292	48311	TGGTTTACAGTAAATGGCAG	16	728
1100998	3768	3787	48294	48313	GGTGGTTTACAGTAAATGGC	25	729
1100999	3769	3788	48295	48314	AGGTGGTTTACAGTAAATGG	17	730
1101000	3771	3790	48297	48316	GCAGGTGGTTTACAGTAAAT	13	731
1101001	3782	3801	48308	48327	CTGACTTTCTTGCAAGTGGT	21	732
1101002	3785	3804	48311	48330	TTCCTGACTTTCTTGCAAGT	102	733
1101003	3786	3805	48312	48331	GTTCTGACTTTCTTGCAAG	45	734
1101004	3788	3807	48314	48333	TTGTTCTGACTTTCTTGCA	27	735
1101005	3791	3810	48317	48336	TAGTTGTTCTGACTTTCTT	50	736

1101007	3793	3812	48319	48338	TTAGTTGTTCTGACTTTC	74	737
1101009	3838	3857	48364	48383	AATGGAAATCTTTAATACAC	64	738
1101010	3854	3873	48380	48399	CCAATTAGTAAACAAAATG	104	739
1101011	3861	3880	48387	48406	GATGTTCCAATTAGTAAAA	29	740
1101012	3863	3882	48389	48408	AAGATGTTCCAATTAGTAA	29	741
1101013	3864	3883	48390	48409	TAAGATGTTCCAATTAGTA	47	742
1101014	3870	3889	48396	48415	AAACATTAAGATGTTCCCAA	35	743
1101015	3871	3890	48397	48416	TAAACATTAAGATGTTCCCA	45	744
1101016	3873	3892	48399	48418	ATTAAACATTAAGATGTTCC	55	745
1101017	3874	3893	48400	48419	TATTAAACATTAAGATGTTTC	90	746
1101018	3875	3894	48401	48420	ATATTAAACATTAAGATGTT	113	747
1101019	3877	3896	48403	48422	AAATATTAACATTAAGATG	86	748
1101020	3878	3897	48404	48423	TAAATATTAACATTAAGAT	90	749
1101021	3884	3903	48410	48429	ATAGTTTAAATATTAACAT	99	750
1101022	3886	3905	48412	48431	CAATAGTTTAAATATTAAC	119	751
1101023	3887	3906	48413	48432	CCAATAGTTTAAATATTAAC	111	752
1101024	3888	3907	48414	48433	ACCAATAGTTTAAATATTAAC	98	753
1101025	3890	3909	48416	48435	ATACCAATAGTTTAAATATT	110	754
1101026	3896	3915	48422	48441	AAAATGATACCAATAGTTTA	78	755
1101027	3897	3916	48423	48442	AAAAATGATACCAATAGTTT	96	756
1101028	3898	3917	48424	48443	GAAAAATGATACCAATAGTT	67	757
1101029	3899	3918	48425	48444	AGAAAAATGATACCAATAGT	61	758
1101030	3900	3919	48426	48445	TAGAAAAATGATACCAATAG	61	759
1101031	3902	3921	48428	48447	ATTAGAAAAATGATACCAAT	75	760
1101032	3903	3922	48429	48448	CATTAGAAAAATGATACCAA	74	761
1101033	3905	3924	48431	48450	TACATTAGAAAAATGATACC	74	762
1101034	3906	3925	48432	48451	ATACATTAGAAAAATGATAC	119	763
1101035	3907	3926	48433	48452	TATACATTAGAAAAATGATA	94	764
1101036	3912	3931	48438	48457	CAAATTATACATTAGAAAAA	138	765
1101037	3913	3932	48439	48458	ACAAATTATACATTAGAAAA	83	766
1101038	3914	3933	48440	48459	TACAAATTATACATTAGAAA	70	767
1101039	3915	3934	48441	48460	ATACAAATTATACATTAGAA	113	768

1101040	3916	3935	48442	48461	AATACAAATTATACATTAGA	105	769
1101041	3917	3936	48443	48462	TAATACAAATTATACATTAG	85	770
1101043	3919	3938	48445	48464	AGTAATACAAATTATACATT	98	771
1101045	3922	3941	48448	48467	CCCAGTAATACAAATTATAC	74	772
1101046	3923	3942	48449	48468	TCCCAGTAATACAAATTATA	50	773
1101047	3924	3943	48450	48469	ATCCCAGTAATACAAATTAT	40	774
1101048	3925	3944	48451	48470	GATCCCAGTAATACAAATTA	47	775
1101049	3929	3948	48455	48474	ACTTGATCCCAGTAATACAA	21	776
1101050	3930	3949	48456	48475	TACTTGATCCCAGTAATACA	30	777
1101051	3931	3950	48457	48476	ATACTTGATCCCAGTAATAC	32	778
1101052	3932	3951	48458	48477	CATACTTGATCCCAGTAATA	29	779
1101053	3935	3954	48461	48480	GTACATACTTGATCCCAGTA	89	780
1101054	3937	3956	48463	48482	CTGTACATACTTGATCCCAG	15	781
1101055	3941	3960	48467	48486	ACCACTGTACATACTTGATC	32	782
1101056	3942	3961	48468	48487	CACCACTGTACATACTTGAT	45	783
1101057	3947	3966	48473	48492	AGCATCACCACTGTACATAC	15	784
1101058	3948	3967	48474	48493	TAGCATCACCACTGTACATA	23	785
1101059	3950	3969	48476	48495	ACTAGCATCACCACTGTACA	79	786
1101060	3951	3970	48477	48496	TACTAGCATCACCACTGTAC	74	787
1101061	3960	3979	48486	48505	TTAAACTTCTACTAGCATCA	56	788
1101062	3964	3983	48490	48509	AGGCTTAAACTTCTACTAGC	33	789
1101063	3968	3987	48494	48513	TCCAAGGCTTAAACTTCTAC	27	790
1101064	3977	3996	48503	48522	AGTGGTATTTCCAAGGCTTA	23	791
1101065	3978	3997	48504	48523	AAGTGGTATTTCCAAGGCTT	13	792
1101066	3979	3998	48505	48524	AAAGTGGTATTTCCAAGGCT	18	793
1101067	3989	4008	48515	48534	TGAAAATATGAAAGTGGTAT	30	794
1101068	3990	4009	48516	48535	CTGAAAATATGAAAGTGGTA	47	795
1101069	3993	4012	48519	48538	CATCTGAAAATATGAAAGTG	105	796
1101070	3994	4013	48520	48539	ACATCTGAAAATATGAAAGT	111	797
1101071	3995	4014	48521	48540	GACATCTGAAAATATGAAAG	25	798
1101072	3996	4015	48522	48541	TGACATCTGAAAATATGAAA	84	799
1101073	3997	4016	48523	48542	ATGACATCTGAAAATATGAA	48	800

1101074	4004	4023	48530	48549	TAAATCCATGACATCTGAAA	59	801
1101075	4007	4026	48533	48552	CATTAAATCCATGACATCTG	36	802
1101076	4008	4027	48534	48553	TCATTAAATCCATGACATCT	51	803
1101077	4009	4028	48535	48554	CTCATTAAATCCATGACATC	96	804
1101079	4011	4030	48537	48556	TACTCATTAAATCCATGACA	53	805
1101081	4013	4032	48539	48558	ATTACTCATTAAATCCATGA	60	806
1101082	4015	4034	48541	48560	AAATTACTCATTAAATCCAT	62	807
1101083	4016	4035	48542	48561	TAAATTACTCATTAAATCCA	102	808
1101084	4017	4036	48543	48562	ATAAATTACTCATTAAATCC	71	809
1101085	4018	4037	48544	48563	CATAAATTACTCATTAAATC	75	810
1101086	4019	4038	48545	48564	ACATAAATTACTCATTAAAT	126	811
1101087	4020	4039	48546	48565	AACATAAATTACTCATTAAA	81	812
1101088	4021	4040	48547	48566	AAACATAAATTACTCATTAA	78	813
1101089	4022	4041	48548	48567	AAAACATAAATTACTCATTAA	103	814
1101090	4023	4042	48549	48568	AAAAACATAAATTACTCATT	98	815
1101091	4044	4063	48570	48589	AGATTAACTATTCTGAATTT	89	816
1101092	4045	4064	48571	48590	GAGATTAACTATTCTGAATT	46	817
1101093	4046	4065	48572	48591	AGAGATTAACTATTCTGAAT	47	818
1101094	4047	4066	48573	48592	CAGAGATTAACTATTCTGAA	57	819
1101095	4048	4067	48574	48593	TCAGAGATTAACTATTCTGA	74	820
1101096	4051	4070	48577	48596	AGATCAGAGATTAACTATTC	34	821
1101097	4052	4071	48578	48597	TAGATCAGAGATTAACTATT	42	822
1101098	4057	4076	48583	48602	GGTTTTAGATCAGAGATTAA	22	823
1101099	4058	4077	48584	48603	TGGTTTTAGATCAGAGATTA	17	824
1101100	4059	4078	48585	48604	ATGGTTTTAGATCAGAGATT	23	825
1101101	4061	4080	48587	48606	TGATGGTTTTAGATCAGAGA	8	826
1101102	4079	4098	48605	48624	ACCGTAAAAAACATAGATTG	47	827
1101103	4081	4100	48607	48626	TTACCGTAAAAAACATAGAT	62	828
1101104	4099	4118	48625	48644	ACTGAAATATTTACATGATT	67	829
1101105	4108	4127	48634	48653	GTTTATATTACTGAAATATT	86	830
1101106	4111	4130	48637	48656	ACAGTTTATATTACTGAAAT	116	831
1101107	4112	4131	48638	48657	AACAGTTTATATTACTGAAA	91	832

1101108	4113	4132	48639	48658	AAACAGTTTATATTACTGAA	86	833
1101109	4114	4133	48640	48659	CAAACAGTTTATATTACTGA	116	834
1101110	4115	4134	48641	48660	TCAAACAGTTTATATTACTG	70	835
1101111	4117	4136	48643	48662	TTCAAACAGTTTATATTAC	86	836
1101112	4120	4139	48646	48665	CCTTTTCAAACAGTTTATAT	63	837
1101113	4121	4140	48647	48666	GCCTTTTCAAACAGTTTATA	36	838
1101115	4124	4143	48650	48669	GCAGCCTTTTCAAACAGTTT	31	839
1101117	4126	4145	48652	48671	CAGCAGCCTTTTCAAACAGT	27	840
1101118	4128	4147	48654	48673	TGCAGCAGCCTTTTCAAACA	36	841
1101119	4138	4157	48664	48683	AGAGTTTACCTGCAGCAGCC	36	842
1101120	4140	4159	48666	48685	ATAGAGTTTACCTGCAGCAG	21	843
1101121	4141	4160	48667	48686	TATAGAGTTTACCTGCAGCA	14	844
1101122	4142	4161	48668	48687	GTATAGAGTTTACCTGCAGC	15	845
1101123	4144	4163	48670	48689	TAGTATAGAGTTTACCTGCA	32	846
1101124	4169	4188	48695	48714	ATTGTAAATTATTTGGCCAA	78	847
1101125	4170	4189	48696	48715	AATTGTAAATTATTTGGCCA	84	848
1101126	4171	4190	48697	48716	GAATTGTAAATTATTTGGCC	57	849
1101127	4172	4191	48698	48717	TGAATTGTAAATTATTTGGC	44	850
1101128	4173	4192	48699	48718	GTGAATTGTAAATTATTTGG	26	851
1101129	4178	4197	48704	48723	ATTCTGTGAATTGTAAATTA	42	852
1101130	4191	4210	48717	48736	CCTTAAATAAAATATTCTGT	87	853
1101131	4197	4216	48723	48742	GCACCACCTTAAATAAAATA	62	854
1101132	4200	4219	48726	48745	AAAGCACACCTTAAATAAA	83	855
1101133	4224	4243	48750	48769	ATCAAGTTTTAAGGACAAAA	56	856
1101134	4226	4245	48752	48771	AAATCAAGTTTTAAGGACAA	88	857
1101135	4227	4246	48753	48772	AAAATCAAGTTTTAAGGACA	84	858
1101136	4228	4247	48754	48773	AAAAATCAAGTTTTAAGGAC	94	859
1101137	4236	4255	48762	48781	AAGTTAAGAAAAATCAAGTT	82	860
1101138	4253	4272	48779	48798	CTTTGGCATCATGAATAAAG	35	861
1101139	4330	4349	48856	48875	AATATTAACAATATGGACT	54	862
1101140	4332	4351	48858	48877	TTAATATTAACAATATGGA	88	863
1101141	4334	4353	48860	48879	ACTTAATATTAACAATATG	114	864

1101142	4335	4354	48861	48880	AACTTAATATTAACAATAT	87	865
1101143	4343	4362	48869	48888	TTTTATTCAACTTAATATTA	100	866
1101144	4352	4371	48878	48897	TAAAATTTATTTTATTCAAC	99	867
1101145	4380	4399	48906	48925	CAAAATGTGATTTAGGCTCT	34	868
1101146	4389	4408	48915	48934	TCAGACAATCAAAATGTGAT	44	869
1101147	4397	4416	48923	48942	TCAAAAATTCAGACAATCAA	85	870
1101148	4399	4418	48925	48944	TATCAAAAATTCAGACAATC	74	871
1101149	4400	4419	48926	48945	GTATCAAAAATTCAGACAAT	71	872
1101151	4403	4422	48929	48948	ATAGTATCAAAAATTCAGAC	84	873
1101153	4758	4777	49284	49303	GGTTTTAAGAATTTAGTAGC	26	874
1101154	4759	4778	49285	49304	CGGTTTTAAGAATTTAGTAG	57	875
1101155	4762	4781	49288	49307	GGCCGGTTTTAAGAATTTAG	74	876
1101156	4793	4812	49319	49338	GAATCTATTTTTTATCTGTA	33	877
1101157	4820	4839	49346	49365	AAAATTATCATATTTTGATT	76	878
1101158	4821	4840	49347	49366	TAAAATTATCATATTTTGAT	97	879
1101159	4827	4846	49353	49372	AGATTTTAAAATTATCATAT	79	880
1101160	4831	4850	49357	49376	CTTAAGATTTTAAAATTATC	94	881
1101161	4834	4853	49360	49379	CTACTTAAGATTTTAAAATT	116	882
1101162	4841	4860	49367	49386	TATTTTCTACTTAAGATTT	81	883
1101163	4843	4862	49369	49388	TTTATTTTCTACTTAAGAT	130	884
1101164	4845	4864	49371	49390	GATTTATTTTCTACTTAAG	85	885
1101165	4850	4869	49376	49395	ATCAAGATTTATTTTCTAC	54	886
1101166	4851	4870	49377	49396	CATCAAGATTTATTTTCTA	79	887
1101167	4853	4872	49379	49398	AACATCAAGATTTATTTTTC	90	888
1101168	4859	4878	49385	49404	ATTTAAAACATCAAGATTTA	98	889
1101169	4864	4883	49390	49409	TAAGAATTTAAAACATCAAG	63	890
1101170	4865	4884	49391	49410	GTAAGAATTTAAAACATCAA	76	891
1101171	4887	4906	49413	49432	CAATATTA ACTATTGAATCC	88	892
1101172	5256	5275	49782	49801	ATAAAGTTTTTAATAGGAAG	99	893
1101173	5258	5277	49784	49803	GGATAAAGTTTTTAATAGGA	52	894
1101174	5556	5575	50082	50101	CAAACAAACCTTTAAGATGG	95	895
1101175	5557	5576	50083	50102	ACAAACAAACCTTTAAGATG	93	896

1101176	5575	5594	50101	50120	TTTCCGGATTAAAAAAAAAAC	103	897
1101177	5801	5820	50327	50346	AAAAAAAAACAAATATTCGCC	88	898
1101178	5802	5821	50328	50347	TAAAAAAAAACAAATATTCGC	101	899
1101179	5947	5966	50473	50492	AAACAATTCACCTTGAAAAC	74	900
1101180	5950	5969	50476	50495	AACAAACAATTCACCTTGAA	62	901
1101181	5951	5970	50477	50496	CAACAAACAATTCACCTTGA	67	902
1101182	5952	5971	50478	50497	ACAACAAACAATTCACCTTG	44	903
1101183	5953	5972	50479	50498	TACAACAAACAATTCACCTT	102	904
1101184	5954	5973	50480	50499	ATACAACAAACAATTCACTT	63	905
1101185	5955	5974	50481	50500	GATACAACAAACAATTCACT	56	906
1101187	5958	5977	50484	50503	CTCGATACAACAAACAATTC	63	907
1101189	5960	5979	50486	50505	GACTCGATACAACAAACAAT	54	908
1101190	5961	5980	50487	50506	GGACTCGATACAACAAACAA	63	909
1101191	5962	5981	50488	50507	AGGACTCGATACAACAAACA	41	910
1101192	5963	5982	50489	50508	AAGGACTCGATACAACAAAC	38	911
1101193	5965	5984	50491	50510	TTAAGGACTCGATACAACAA	55	912
1101194	5976	5995	50502	50521	TATATCCATACTTAAGGACT	70	913
1101195	5986	6005	50512	50531	GGGTCACATATATATCCATA	71	914
1101196	5988	6007	50514	50533	TAGGGTCACATATATATCCA	51	915
1101197	5992	6011	50518	50537	TAATTAGGGTCACATATATA	98	916
1101198	5994	6013	50520	50539	CTTAATTAGGGTCACATATA	46	917
1101199	5995	6014	50521	50540	TCTTAATTAGGGTCACATAT	35	918
1101200	5996	6015	50522	50541	TTCTTAATTAGGGTCACATA	45	919
1101201	5997	6016	50523	50542	GTTCTTAATTAGGGTCACAT	20	920
1101202	5998	6017	50524	50543	AGTTCTTAATTAGGGTCACA	18	921
1101203	5999	6018	50525	50544	TAGTTCTTAATTAGGGTCAC	20	922
1101204	6000	6019	50526	50545	GTAGTTCTTAATTAGGGTCA	21	923
1101205	6002	6021	50528	50547	TGGTAGTTCTTAATTAGGGT	25	924
1101206	6018	6037	50544	50563	ATTAGTTGATCCAATCTGGT	52	925
1101207	6019	6038	50545	50564	GATTAGTTGATCCAATCTGG	40	926
1101208	6028	6047	50554	50573	TGCTGACATGATTAGTTGAT	41	927
1101209	6029	6048	50555	50574	TTGCTGACATGATTAGTTGA	51	928

1101210	6032	6051	50558	50577	ACATTGCTGACATGATTAGT	54	929
1101211	6041	6060	50567	50586	AAGTTATTTACATTGCTGAC	34	930
1101212	6044	6063	50570	50589	ATAAAGTTATTTACATTGCT	72	931
1101213	6045	6064	50571	50590	AATAAAGTTATTTACATTGC	86	932
1101214	6056	6075	50582	50601	TGAATATGAAAAATAAAGTT	112	933
1101215	6067	6086	50593	50612	AGTTTTTATTTTGAATATGA	75	934
1101216	6071	6090	50597	50616	AGAAAGTTTTTATTTTGAAT	99	935
1101217	6121	6140	50647	50666	GTCATTTTTTAAAGCAAAAA	110	936
1101218	6124	6143	50650	50669	CAGGTCATTTTTTAAAGCAA	32	937
1101219	6135	6154	50661	50680	AAATACAAAGCCAGGTCATT	64	938
1101220	6141	6160	50667	50686	CTAAAAAATACAAAGCCAG	111	939
1101221	6142	6161	50668	50687	ACTAAAAAATACAAAGCCA	55	940
1101223	6151	6170	50677	50696	ATGTTTAAGACTAAAAAAT	90	941
1101225	6201	6220	50727	50746	GTCAATAATCTTCACTCATG	47	942
1101226	6205	6224	50731	50750	CGATGTCAATAATCTTCACT	71	943
1101227	6214	6233	50740	50759	ATTTACCAACGATGTCAATA	58	944
1101228	6216	6235	50742	50761	GAATTTACCAACGATGTCAA	58	945
1101229	6219	6238	50745	50764	CTAGAATTTACCAACGATGT	49	946
1101230	6223	6242	50749	50768	AATTCTAGAATTTACCAACG	57	947
1101231	6224	6243	50750	50769	AAATTCTAGAATTTACCAAC	63	948
1101232	6225	6244	50751	50770	AAAATTCTAGAATTTACCAA	101	949
1101233	6228	6247	50754	50773	ATCAAATTTCTAGAATTTAC	85	950
1101234	6230	6249	50756	50775	AAATCAAATTTCTAGAATTT	95	951
1101235	6232	6251	50758	50777	CAAATCAAATTTCTAGAAT	107	952
1101236	6301	6320	50827	50846	ACTAATTCTTAAAATGCCAG	66	953
1101237	6302	6321	50828	50847	CACTAATTCTTAAAATGCCA	64	954
1101238	6332	6351	50858	50877	TTACGACAAATTTAGAAGTT	100	955
1101239	6341	6360	50867	50886	ACATGCCAATTACGACAAAT	65	956
1101240	6351	6370	50877	50896	ATGCTATTAACATGCCAAT	52	957
1101241	6353	6372	50879	50898	ATATGCTATTAACATGCCA	28	958
1101242	6354	6373	50880	50899	GATATGCTATTAACATGCC	75	959
1101243	6355	6374	50881	50900	TGATATGCTATTAACATGC	63	960

1101244	6363	6382	50889	50908	ATGTTTTTTGATATGCTATT	60	961
1101245	6364	6383	50890	50909	AATGTTTTTTGATATGCTAT	38	962
1101246	6365	6384	50891	50910	AAATGTTTTTTGATATGCTA	69	963
1101247	6366	6385	50892	50911	AAAATGTTTTTTGATATGCT	75	964
1101248	6376	6395	50902	50921	CCACAGGCTTAAAATGTTTT	87	965
1101249	6384	6403	50910	50929	CTATGAATCCACAGGCTTAA	47	966
1101250	6406	6425	50932	50951	CTAATGTTTCTCATTGCTTT	48	967
1101251	6420	6439	50946	50965	CCATTTATATTTTACTAATG	91	968
1101252	6423	6442	50949	50968	TATCCATTTATATTTTACTA	59	969
1101253	6427	6446	50953	50972	GGAATATCCATTTATATTTT	53	970
1101254	6447	6466	50973	50992	AGAGCTTCCTAAATGCATCA	62	971
1101255	6480	6499	51006	51025	AAAACATTCCTTGAACATG	71	972
1101256	6482	6501	51008	51027	AGAAAACATTCCTTGAACATA	71	973
1101257	6484	6503	51010	51029	TCAGAAAACATTCCTTGAAC	77	974
1101259	6546	6565	51072	51091	GATAATCACATTTAAAATG	82	975
1101261	6552	6571	51078	51097	AAATTAGATAATCACATTTA	107	976
1101262	6553	6572	51079	51098	AAAATTAGATAATCACATTT	95	977
1101263	6554	6573	51080	51099	AAAAATTAGATAATCACATT	112	978
1101264	6555	6574	51081	51100	TAAAAATTAGATAATCACAT	81	979
1101265	6557	6576	51083	51102	TGTAAAAATTAGATAATCAC	103	980
1101266	6560	6579	51086	51105	TGTTGTAAAAATTAGATAAT	119	981
1101267	6561	6580	51087	51106	GTGTTGTAAAAATTAGATAA	73	982
1101268	6562	6581	51088	51107	AGTGTGTGTAAAAATTAGATA	88	983
1101269	6563	6582	51089	51108	CAGTGTGTGTAAAAATTAGAT	81	984
1101270	6571	6590	51097	51116	TAATAGCCCAGTGTTGTAAA	46	985
1101271	6573	6592	51099	51118	CCTAATAGCCCAGTGTTGTA	39	986
1101272	6574	6593	51100	51119	TCCTAATAGCCCAGTGTTGT	48	987
1101273	6575	6594	51101	51120	TTCCTAATAGCCCAGTGTTG	49	988
1101274	6580	6599	51106	51125	AGTTATTCCTAATAGCCCAG	38	989
1101275	6581	6600	51107	51126	AAGTTATTCCTAATAGCCCA	56	990
1101276	6582	6601	51108	51127	AAAGTTATTCCTAATAGCCC	52	991
1101277	6583	6602	51109	51128	AAAAGTTATTCCTAATAGCC	60	992

1101278	6584	6603	51110	51129	AAAAAGTTATTCCTAATAGC	81	993
1101279	6585	6604	51111	51130	TAAAAAGTTATTCCTAATAG	78	994
1101280	6587	6606	51113	51132	TTTAAAAAGTTATTCCTAAT	108	995
1101281	6600	6619	51126	51145	CAGAACAGTAATTTTTAAAA	106	996
1101282	6604	6623	51130	51149	TATACAGAACAGTAATTTTT	64	997
1101283	6605	6624	51131	51150	TTATACAGAACAGTAATTTTT	85	998
1101284	6606	6625	51132	51151	TTTATACAGAACAGTAATTT	95	999
1101285	6607	6626	51133	51152	ATTTATACAGAACAGTAATT	104	1000
1101286	6612	6631	51138	51157	CAAATATTTATACAGAACAG	78	1001
1101287	6614	6633	51140	51159	TTCAAATATTTATACAGAAC	70	1002
1101288	6615	6634	51141	51160	TTTCAAATATTTATACAGAA	42	1003
1101289	6616	6635	51142	51161	ATTTCAAATATTTATACAGA	87	1004
1101290	6618	6637	51144	51163	GAATTTCAAATATTTATACA	97	1005
1101291	6621	6640	51147	51166	CTTGAATTTCAAATATTTAT	94	1006
1101292	6636	6655	51162	51181	CAGATATTTTCTGTACTTGA	32	1007
1101293	6645	6664	51171	51190	TTTTTGTTTCAGATATTTTC	82	1008
1101295	6661	6680	51187	51206	GGCCAAACAACAATGCTTTT	72	1009
1101297	6664	6683	51190	51209	CATGGCCAAACAACAATGCT	83	1010
1101298	6665	6684	51191	51210	TCATGGCCAAACAACAATGC	80	1011
1101299	6667	6686	51193	51212	TATCATGGCCAAACAACAAT	76	1012
1101300	6674	6693	51200	51219	GCACTTGTATCATGGCCAAA	50	1013
1101301	6675	6694	51201	51220	TGCACTTGTATCATGGCCAA	64	1014
1101302	6750	6769	51276	51295	AGCAAATGAACTTAACGAGG	32	1015
1101303	6756	6775	51282	51301	AATAACAGCAAATGAACTTA	64	1016
1101304	6762	6781	51288	51307	GTGTGTAATAACAGCAAATG	52	1017
1101305	6764	6783	51290	51309	GTGTGTGTAATAACAGCAAA	81	1018
1101306	6765	6784	51291	51310	TGTGTGTGTAATAACAGCAA	65	1019
1101307	6798	6817	51324	51343	GCCCGGCTTTTCTAACGACC	77	1020
1101308	6839	6858	51365	51384	CACACTAACAACAGAATCCT	75	1021
1101309	6841	6860	51367	51386	TCCACACTAACAACAGAATC	94	1022
1101310	6842	6861	51368	51387	ATCCACACTAACAACAGAAT	72	1023
1101311	6844	6863	51370	51389	ACATCCACACTAACAACAGA	57	1024

1101312	6845	6864	51371	51390	AACATCCACACTAACAACAG	70	1025
1101313	6846	6865	51372	51391	GAACATCCACACTAACAACA	73	1026
1101314	6848	6867	51374	51393	TTGAACATCCACACTAACAA	73	1027
1101315	6851	6870	51377	51396	TCATTGAACATCCACACTAA	62	1028
1101316	6852	6871	51378	51397	CTCATTGAACATCCACACTA	70	1029
1101317	6853	6872	51379	51398	ACTCATTGAACATCCACACT	69	1030
1101318	6854	6873	51380	51399	AACTCATTGAACATCCACAC	67	1031
1101319	6860	6879	51386	51405	AAATACAACACTCATTGAACAT	66	1032
1101320	6861	6880	51387	51406	AAAATACAACACTCATTGAACA	88	1033
1101321	6862	6881	51388	51407	TAAAATACAACACTCATTGAAC	81	1034
1101322	6863	6882	51389	51408	TTAAAATACAACACTCATTGAA	102	1035
1101323	6865	6884	51391	51410	ATTTAAAATACAACACTCATTG	73	1036
1101324	6867	6886	51393	51412	ATATTTAAAATACAACACTCAT	101	1037
1101325	6868	6887	51394	51413	GATATTTAAAATACAACACTCA	38	1038
1101326	6869	6888	51395	51414	TGATATTTAAAATACAACACTC	83	1039
1101327	6870	6889	51396	51415	TTGATATTTAAAATACAACACT	77	1040
1101328	6871	6890	51397	51416	TTTGATATTTAAAATACAAC	77	1041
1101329	6880	6899	51406	51425	TTAATAATCTTTGATATTTA	129	1042
1101331	6887	6906	51413	51432	TCTTTATTTAATAATCTTTG	80	1043
1101333	6891	6910	51417	51436	ATTATCTTTATTTAATAATC	91	1044
1101334	6895	6914	51421	51440	AAACATTATCTTTATTTAAT	79	1045
1101335	6902	6921	51428	51447	GAAAAGCAAACATTATCTTT	99	1046
1101336	90	109	N/A	N/A	AAAGTGAGCCTTCTTGTTTC	57	1047
1101337	92	111	N/A	N/A	ACAAAGTGAGCCTTCTTGTT	54	1048
1101338	93	112	N/A	N/A	CACAAAGTGAGCCTTCTTGT	62	1049
1101339	94	113	13163	13182	GCACAAAGTGAGCCTTCTTG	11	1050
1101340	95	114	13164	13183	AGCACAAAGTGAGCCTTCTT	35	1051
1101341	96	115	13165	13184	GAGCACAAAGTGAGCCTTCT	102	1052
1101342	97	116	13166	13185	TGAGCACAAAGTGAGCCTTC	75	1053
1101343	98	117	13167	13186	TTGAGCACAAAGTGAGCCTT	60	1054
1101344	100	119	13169	13188	TGTTGAGCACAAAGTGAGCC	45	1055
1101345	116	135	13185	13204	TAAGTTATTCAGGCAATGTT	35	1056

1101346	118	137	13187	13206	AATAAGTTATTCAGGCAATG	34	1057
1101347	136	155	13205	13224	CTAAAATATTCTCCTTGCAA	51	1058
1101348	137	156	13206	13225	GCTAAAATATTCTCCTTGCA	33	1059
1101349	138	157	13207	13226	GGCTAAAATATTCTCCTTGC	12	1060
1101350	152	171	13221	13240	GGATAATTCCACAGGGCTAA	13	1061
1101351	153	172	13222	13241	AGGATAATTCCACAGGGCTA	9	1062
1101352	154	173	13223	13242	GAGGATAATTCCACAGGGCT	12	1063
1101353	155	174	13224	13243	TGAGGATAATTCCACAGGGC	21	1064
1101354	156	175	13225	13244	TTGAGGATAATTCCACAGGG	21	1065
1101355	157	176	13226	13245	ATTGAGGATAATTCCACAGG	46	1066
1101356	158	177	13227	13246	AATTGAGGATAATTCCACAG	53	1067
1101357	183	202	13252	13271	TCTCCTCCTCATCCAGCTGA	54	1068
1101358	184	203	13253	13272	CTCCTCCTCATCCAGCTG	83	1069
1101359	186	205	13255	13274	TCCTCCTCCTCATCCAGC	28	1070
1101360	187	206	13256	13275	ATCCTCCTCCTCATCCAG	44	1071
1101361	189	208	13258	13277	TCATCCTCCTCCTCATCC	41	1072
1101362	193	212	13262	13281	ATTCTCATCCTCCTCCTC	37	1073
1101363	194	213	13263	13282	CATTCTCATCCTCCTCCT	49	1074
1101364	197	216	13266	13285	TGCCATTCTCATCCTCCT	15	1075
1101365	198	217	13267	13286	CTGCCATTCTCATCCTCTCC	26	1076
1101367	211	230	13280	13299	GTAACTCCTCCTTCTGCCAT	31	1077
1101369	214	233	13283	13302	CTAGTAACTCCTCCTTCTGC	35	1078
1101370	215	234	13284	13303	ACTAGTAACTCCTCCTTCTG	22	1079
1101371	217	236	13286	13305	TCACTAGTAACTCCTCCTTC	75	1080
1101372	218	237	13287	13306	TTCCTAGTAACTCCTCCTT	69	1081
1101373	220	239	13289	13308	TCTTCACTAGTAACTCCTCC	67	1082
1101374	225	244	13294	13313	GATAATCTTCACTAGTAACT	66	1083
1101375	227	246	13296	13315	GCGATAATCTTCACTAGTAA	35	1084
1101376	228	247	13297	13316	TGCGATAATCTTCACTAGTA	60	1085
1101377	229	248	13298	13317	GTGCGATAATCTTCACTAGT	97	1086
1101378	230	249	13299	13318	CGTGCATAATCTTCACTAG	74	1087
1101379	248	267	N/A	N/A	AGAAGGCTGCTGTAAAACG	44	1088

1101380	249	268	N/A	N/A	CAGAAGGCTGCTGTAAAAAC	51	1089
1101381	251	270	N/A	N/A	TCCAGAAGGCTGCTGTAAAA	51	1090
1101382	258	277	13863	13882	CCATATTTCCAGAAGGCTGC	35	1091
1101383	259	278	13864	13883	TCCATATTTCCAGAAGGCTG	21	1092
1101384	260	279	13865	13884	ATCCATATTTCCAGAAGGCT	15	1093
1101385	261	280	13866	13885	CATCCATATTTCCAGAAGGC	26	1094
1101386	262	281	13867	13886	TCATCCATATTTCCAGAAGG	56	1095
1101387	263	282	13868	13887	GTCATCCATATTTCCAGAAG	31	1096
1101388	266	285	13871	13890	ACTGTCATCCATATTTCCAG	23	1097
1101389	267	286	13872	13891	CACTGTCATCCATATTTCCA	61	1098
1101390	270	289	13875	13894	AACCACTGTCATCCATATTT	56	1099
1101391	275	294	13880	13899	GAAAAAACCCTGTCATCCA	40	1100
1101392	276	295	13881	13900	AGAAAAAACCCTGTCATCC	60	1101
1101393	278	297	13883	13902	AGAGAAAAAACCCTGTCAT	66	1102
1101394	279	298	13884	13903	TAGAGAAAAAACCCTGTCA	64	1103
1101395	281	300	13886	13905	AATAGAGAAAAAACCCTGT	83	1104
1101396	282	301	13887	13906	GAATAGAGAAAAAACCCTG	62	1105
1101397	283	302	13888	13907	TGAATAGAGAAAAAACCCT	68	1106
1101398	284	303	13889	13908	CTGAATAGAGAAAAAACCAC	115	1107
1101405	291	310	N/A	N/A	TTATAACCTGAATAGAGAAA	111	1108
1101406	293	312	N/A	N/A	GCTTATAACCTGAATAGAGA	39	1109
1101407	294	313	N/A	N/A	TGCTTATAACCTGAATAGAG	41	1110
1101408	295	314	N/A	N/A	TTGCTTATAACCTGAATAGA	57	1111
1101409	296	315	N/A	N/A	ATTGCTTATAACCTGAATAG	63	1112
1101410	298	317	N/A	N/A	GCATTGCTTATAACCTGAAT	43	1113
1101411	299	318	N/A	N/A	GGCATTGCTTATAACCTGAA	11	1114
1101412	N/A	N/A	51448	51467	CACAAATTCAAAAGGAAATA	109	1115
1101413	N/A	N/A	51449	51468	ACACAAATTCAAAAGGAAAT	83	1116
1101414	N/A	N/A	51451	51470	AAACACAAATTCAAAAGGAA	92	1117
1101415	N/A	N/A	51452	51471	TAAACACAAATTCAAAAGGA	91	1118
1101416	N/A	N/A	51459	51478	TTAACAATAAACACAAATTC	79	1119
1101417	N/A	N/A	51464	51483	ATGAATTAACAATAAACACA	155	1120

1101418	N/A	N/A	51465	51484	TATGAATTAACAATAAACAC	101	1121
1101419	N/A	N/A	51466	51485	CTATGAATTAACAATAACA	107	1122
1101420	N/A	N/A	51469	51488	TAGCTATGAATTAACAATAA	99	1123
1101421	N/A	N/A	51471	51490	AATAGCTATGAATTAACAAT	70	1124
1101422	N/A	N/A	51857	51876	AATAGAATATCAATGGACTG	65	1125
1101423	N/A	N/A	51860	51879	TGGAATAGAATATCAATGGA	54	1126
1101424	N/A	N/A	51862	51881	GCTGGAATAGAATATCAATG	52	1127
1101425	N/A	N/A	51943	51962	TCAAATAAAAAATTTGGAATT	108	1128
1101426	N/A	N/A	51944	51963	TTCAAATAAAAAATTTGGAAT	82	1129
1101427	N/A	N/A	52274	52293	TCCTCAATCAGTCTAGGTGG	89	1130
1101428	N/A	N/A	52275	52294	TTCCTCAATCAGTCTAGGTG	92	1131
1101429	N/A	N/A	52281	52300	AATATATTCCTCAATCAGTC	114	1132
1101430	N/A	N/A	52282	52301	CAATATATTCCTCAATCAGT	90	1133
1101431	N/A	N/A	52283	52302	ACAATATATTCCTCAATCAG	112	1134
1101432	N/A	N/A	52338	52357	GTGCCCAATCCTAATTAAG	130	1135
1101433	N/A	N/A	52339	52358	TGTGCCCAATCCTAATTAAG	97	1136
1101434	N/A	N/A	52352	52371	ATGTTTCAAATTTGTGCC	64	1137
1101435	N/A	N/A	52354	52373	TTATGTTTCAAATTTGTGC	89	1138
1101436	N/A	N/A	52355	52374	ATTATGTTTCAAATTTGTG	81	1139
1101437	N/A	N/A	53333	53352	ACCCTAATACAAGAGACTCT	110	1140
1101439	N/A	N/A	53336	53355	TCTACCCTAATACAAGAGAC	100	1141
1101441	N/A	N/A	53779	53798	CCATGTAGTGACATGTGGCT	87	1142
1101442	N/A	N/A	53929	53948	TTTTGGAAAAAATGGATCTG	93	1143
1101443	N/A	N/A	53930	53949	CTTTTGGAAAAAATGGATCT	88	1144
1101444	N/A	N/A	53931	53950	GCTTTTGGAAAAAATGGATC	82	1145
1101445	N/A	N/A	53944	53963	GAATTCAAACACAGCTTTTG	90	1146
1101446	N/A	N/A	53948	53967	TGCAGAATTCAAACACAGCT	82	1147
1101447	N/A	N/A	53951	53970	CTGTGCAGAATTCAAACACA	66	1148
1101574	N/A	N/A	3683	3702	GCCCATACTCCCTCCCGGCT	106	1149
1101575	N/A	N/A	3690	3709	CGGCCCGCCCATACTCCCT	101	1150
1101576	N/A	N/A	3740	3759	AGAAGCAAACCCACTGGGCG	96	1151
1101577	N/A	N/A	3885	3904	GAAAAGTTAATTCTGCCAGG	49	1152

1101578	N/A	N/A	3948	3967	ACAAGACCCCAAAGATCTAC	71	1153
1101579	N/A	N/A	4012	4031	AGTGGGCGAGCCAAGGTCTC	87	1154
1101580	N/A	N/A	4093	4112	GTAATAAAAACCTTTGTGAC	61	1155
1101581	N/A	N/A	4109	4128	CAAACCCAAACATCCCGTAA	135	1156
1101583	N/A	N/A	4113	4132	AAACCAAACCCAAACATCCC	80	1157
1101585	N/A	N/A	4128	4147	TGGGAGTACCAAAGAAACC	71	1158
1101586	N/A	N/A	4165	4184	TACCTAAAAACAAAGCTGGC	86	1159
1101587	N/A	N/A	4166	4185	ATACCTAAAAACAAAGCTGG	69	1160
1101588	N/A	N/A	4168	4187	TAATACCTAAAAACAAAGCT	90	1161
1101589	N/A	N/A	4170	4189	CCTAATACCTAAAAACAAAG	102	1162
1101590	N/A	N/A	4171	4190	TCCTAATACCTAAAAACAAA	95	1163
1101591	N/A	N/A	4172	4191	CTCCTAATACCTAAAAACAA	81	1164
1101592	N/A	N/A	4173	4192	ACTCCTAATACCTAAAAACA	85	1165
1101593	N/A	N/A	4174	4193	CACTCCTAATACCTAAAAAC	83	1166
1101594	N/A	N/A	4175	4194	CCACTCCTAATACCTAAAAA	117	1167
1101595	N/A	N/A	4180	4199	CCAGTCCACTCCTAATACCT	63	1168
1101596	N/A	N/A	4194	4213	ACAACAAAATCATCCCAGTC	77	1169
1101597	N/A	N/A	4195	4214	TACAACAAAATCATCCCAGT	71	1170
1101598	N/A	N/A	4254	4273	AACAGTATCTTCAAGTGCAT	53	1171
1101599	N/A	N/A	4255	4274	AAACAGTATCTTCAAGTGCA	52	1172
1101600	N/A	N/A	4277	4296	GAGGAGTTTCTTTACATATC	13	1173
1101601	N/A	N/A	4357	4376	AACATGATACCATGTGCCAA	27	1174
1101602	N/A	N/A	4375	4394	AACACGAAACTATTATGAAA	88	1175
1101603	N/A	N/A	4415	4434	TCCTCCTATTAATAACAGC	62	1176
1101604	N/A	N/A	4421	4440	CTTGCTCCTCCTATTAAAT	55	1177
1101605	N/A	N/A	4459	4478	TAAATGATCATTTATAAGTA	100	1178
1101606	N/A	N/A	4481	4500	TGTGAATTTTAAATGTCTGG	30	1179
1101607	N/A	N/A	4482	4501	GTGTGAATTTTAAATGTCTG	19	1180
1101608	N/A	N/A	4483	4502	TGTGTGAATTTTAAATGTCT	45	1181
1101609	N/A	N/A	4484	4503	GTGTGTGAATTTTAAATGTC	35	1182
1101610	N/A	N/A	4728	4747	TCTCCCAAAAACATTACCTG	179	1183
1101611	N/A	N/A	4732	4751	CGTCTCTCCCAAAAACATTA	88	1184

1101612	N/A	N/A	4857	4876	GTACTTAACAATTTGTTCCA	46	1185
1101613	N/A	N/A	4858	4877	TGACTTAACAATTTGTTCC	47	1186
1101614	N/A	N/A	4864	4883	AAGCATTGTACTTAACAATT	55	1187
1101615	N/A	N/A	4884	4903	GAGATGTTTTCTACAATGAA	26	1188
1101616	N/A	N/A	4903	4922	GCCTATTTCAAAAGTTTCCG	42	1189
1101617	N/A	N/A	4904	4923	AGCCTATTTCAAAAGTTTCC	59	1190
1101619	N/A	N/A	4949	4968	TAGTGACAACCTATACGACTG	53	1191
1101621	N/A	N/A	5009	5028	CCAAGCAACCAAATCTCTAT	67	1192
1101622	N/A	N/A	5351	5370	ATAACAAAAATATGGCCGGG	91	1193
1101623	N/A	N/A	5352	5371	AATAACAAAAATATGGCCGG	91	1194
1101624	N/A	N/A	5353	5372	TAATAACAAAAATATGGCCG	101	1195
1101625	N/A	N/A	5354	5373	TTAATAACAAAAATATGGCC	85	1196
1101626	N/A	N/A	5355	5374	ATTAATAACAAAAATATGGC	163	1197
1101627	N/A	N/A	5356	5375	AATTAATAACAAAAATATGG	83	1198
1101628	N/A	N/A	5363	5382	CTTTGAAAATTAATAACAAA	115	1199
1101629	N/A	N/A	5365	5384	GCCTTTGAAAATTAATAACA	85	1200
1101630	N/A	N/A	5378	5397	GTCCACACCAAAGCCTTTG	73	1201
1101631	N/A	N/A	5452	5471	ATATTGTTAAAAATCTTGTC	72	1202
1101632	N/A	N/A	5454	5473	CAATATTGTTAAAAATCTTG	79	1203
1101633	N/A	N/A	5959	5978	AAAAACTAAATTGTTGAATC	98	1204
1101634	N/A	N/A	5962	5981	CCAAAAAACTAAATTGTTGA	77	1205
1101635	N/A	N/A	5964	5983	GCCCAAAAACTAAATTGTT	98	1206
1101636	N/A	N/A	5965	5984	CGCCAAAAAACTAAATTGT	87	1207
1101637	N/A	N/A	6050	6069	CACAGTAAGCCCAAACATTC	85	1208
1101638	N/A	N/A	6102	6121	AGCAAGGGTTAAAGGTATAT	68	1209
1101639	N/A	N/A	6121	6140	CTCTCAAACCCAGGACCTA	115	1210
1101640	N/A	N/A	6147	6166	CTTTAGGGCCAAAGTTGGTT	70	1211
1101641	N/A	N/A	6156	6175	ACACAGCTTCTTTAGGGCCA	56	1212
1101642	N/A	N/A	6212	6231	CCAAGGTTCCAAGAGGAAAT	60	1213
1101643	N/A	N/A	6221	6240	AAGAGGAAACCAAGGTTCCA	94	1214
1101644	N/A	N/A	6247	6266	AAGGGTACTCAAAGTGACTA	69	1215
1101645	N/A	N/A	6264	6283	TACATTCTAACTTAATAAAG	93	1216

1101646	N/A	N/A	6269	6288	GTTTTTACATTCTAACTTAA	65	1217
1101647	N/A	N/A	6274	6293	AAACTGTTTTTACATTCTAA	64	1218
1101648	N/A	N/A	6275	6294	GAAACTGTTTTTACATTCTA	58	1219
1101649	N/A	N/A	6348	6367	GCCCCATTCAAATATTTATT	137	1220
1101650	N/A	N/A	6558	6577	TCCATTCAAATATATACATT	74	1221
1101651	N/A	N/A	6561	6580	TTATCCATTCAAATATATAC	90	1222
1101652	N/A	N/A	6565	6584	CTCTTTATCCATTCAAATAT	70	1223
1101653	N/A	N/A	6566	6585	TCTCTTTATCCATTCAAATA	79	1224
1101655	N/A	N/A	6593	6612	CATATATATCTCAGAACTC	62	1225
1101657	N/A	N/A	6597	6616	GCACCATATATATCTCAGAA	15	1226
1101658	N/A	N/A	6598	6617	AGCACCATATATATCTCAGA	25	1227
1101659	N/A	N/A	6599	6618	CAGCACCATATATATCTCAG	21	1228
1101660	N/A	N/A	6601	6620	AACAGCACCATATATATCTC	54	1229
1101661	N/A	N/A	6610	6629	CTTTAGATAAACAGCACCAT	66	1230
1101662	N/A	N/A	6614	6633	TTTACTTTAGATAAACAGCA	56	1231
1101663	N/A	N/A	6639	6658	CCTTAAAATATTTACAGAAA	78	1232
1101664	N/A	N/A	6648	6667	CCTGCAAAGCCTTAAAATAT	92	1233
1101665	N/A	N/A	6667	6686	TGACAGAGACTACAGCTGGC	85	1234
1101666	N/A	N/A	6698	6717	GTTGGGAAAAACATGCACAA	43	1235
1101667	N/A	N/A	6700	6719	TGGTTGGGAAAAACATGCAC	34	1236
1101668	N/A	N/A	6716	6735	ACTTTACATTTTTACATGGT	25	1237
1101669	N/A	N/A	6731	6750	AGTAGCTAAGAATGCACTTT	74	1238
1101670	N/A	N/A	6754	6773	ATGGGCCAAATTCAACCTGC	90	1239
1101671	N/A	N/A	6824	6843	CAACAAAAATCCAGTAGTGG	68	1240
1101672	N/A	N/A	6825	6844	ACAACAAAAATCCAGTAGTG	68	1241
1101673	N/A	N/A	6842	6861	CAGAACTAAAACAAACAACA	78	1242
1101674	N/A	N/A	6844	6863	ACCAGAACTAAAACAAACAA	92	1243
1101675	N/A	N/A	6845	6864	CACCAGAACTAAAACAAACA	106	1244
1101676	N/A	N/A	6847	6866	GGCACCAGAACTAAAACAAA	67	1245
1101677	N/A	N/A	6851	6870	AGCAGGCACCAGAACTAAAA	74	1246
1101678	N/A	N/A	6903	6922	TAACTGCACCAAGAAACATC	93	1247
1101679	N/A	N/A	6924	6943	GCACCAATACAAATGGCACA	60	1248

1101680	N/A	N/A	6926	6945	AAGCACCAATACAAATGGCA	69	1249
1101681	N/A	N/A	6941	6960	TTTGCATTACATTAAGCA	64	1250
1101682	N/A	N/A	6955	6974	GATATTATTACCAGTTTGCA	17	1251
1101683	N/A	N/A	6977	6996	ATGTACAACCCAGCAAGTT	41	1252
1101684	N/A	N/A	6978	6997	TATGTACAACCCAGCAAGT	73	1253
1101685	N/A	N/A	6989	7008	TTCAATAATTTTATGTACAA	95	1254
1101686	N/A	N/A	7037	7056	GGGCATAATGAATGCCACAG	75	1255
1101687	N/A	N/A	7062	7081	TGGCTAAAATCCAGCAATCA	68	1256
1101688	N/A	N/A	7093	7112	GGCTTCTCCTAAAGCTCAA	73	1257
1101689	N/A	N/A	7110	7129	TCATTTATACAGAATTTGGC	21	1258
1101691	N/A	N/A	7120	7139	GCACTTCAAGTCATTTATAC	57	1259
1101693	N/A	N/A	7304	7323	ACTATCTGCCAGGGAGCCTT	76	1260
1101694	N/A	N/A	7328	7347	GGCAATGGCCAGTACTTCTA	79	1261
1101695	N/A	N/A	7377	7396	TCTCCGAGCCCTTACTATGA	74	1262
1101696	N/A	N/A	7462	7481	AGGTATAAACCTAAGGTGCT	58	1263
1101697	N/A	N/A	7474	7493	ACAACACAAATCAGGTATAA	93	1264
1101698	N/A	N/A	7477	7496	ACTACAACACAAATCAGGTA	80	1265
1101699	N/A	N/A	7479	7498	TAACTACAACACAAATCAGG	73	1266
1101700	N/A	N/A	7485	7504	CACTACTAACTACAACACAA	70	1267
1101701	N/A	N/A	7486	7505	ACACTACTAACTACAACACA	91	1268
1101702	N/A	N/A	7491	7510	CAGAGACACTACTAACTACA	66	1269
1101703	N/A	N/A	7502	7521	GTTCAAATTACCAGAGACAC	75	1270
1101704	N/A	N/A	7504	7523	TAGTTCAAATTACCAGAGAC	60	1271
1101705	N/A	N/A	7505	7524	CTAGTTCAAATTACCAGAGA	66	1272
1101706	N/A	N/A	7508	7527	AAACTAGTTCAAATTACCAG	84	1273
1101707	N/A	N/A	7521	7540	CAAGACCAACCTGAACTAG	70	1274
1101708	N/A	N/A	7526	7545	GTTTTCAAGACCAACCTGAA	108	1275
1101709	N/A	N/A	7549	7568	TCATTTACCCCAACCTCCC	78	1276
1101710	N/A	N/A	7552	7571	AAATCATTTACCCCAACCT	81	1277
1101711	N/A	N/A	7556	7575	TACCAAATCATTTACCCCA	53	1278
1101712	N/A	N/A	7558	7577	GCTACCAAATCATTTACCCC	82	1279
1101713	N/A	N/A	7559	7578	TGCTACCAAATCATTTACCC	80	1280

1101714	N/A	N/A	7562	7581	AACTGCTACCAAATCATTTA	53	1281
1101715	N/A	N/A	7600	7619	GCAGTTCTACAAAGATAATG	46	1282
1101716	N/A	N/A	8424	8443	ATTGAAATCTCATGATTTGG	92	1283
1101717	N/A	N/A	8425	8444	TATTGAAATCTCATGATTTG	86	1284
1101718	N/A	N/A	8447	8466	TGCCATAATCAAAGTTCAGC	29	1285
1101719	N/A	N/A	8449	8468	TTTGCCATAATCAAAGTTCA	69	1286
1101720	N/A	N/A	8453	8472	TCACTTTGCCATAATCAAAG	52	1287
1101721	N/A	N/A	8455	8474	GTTCACTTTGCCATAATCAA	26	1288
1101722	N/A	N/A	8474	8493	AGCTTTAATCAAAGCAGAAG	86	1289
1101723	N/A	N/A	8477	8496	TCAAGCTTTAATCAAAGCAG	106	1290
1101724	N/A	N/A	8504	8523	TCAAACATCCCCAGCCACC	107	1291
1101725	N/A	N/A	8508	8527	TATCTCAAACATCCCCAGC	108	1292
1101727	N/A	N/A	8510	8529	CTTATCTCAAACATCCCCA	123	1293
1101729	N/A	N/A	8514	8533	TGCCCTTATCTCAAACATC	104	1294
1101730	N/A	N/A	8520	8539	CTGCCTTGCCTTATCTCAA	79	1295
1101731	N/A	N/A	8531	8550	TATGCATTTTCCTGCCTTGC	71	1296
1101732	N/A	N/A	8571	8590	ACCAAAAGAATTGTACAATG	85	1297
1101733	N/A	N/A	8573	8592	GGACCAAAAGAATTGTACAA	106	1298
1101734	N/A	N/A	8578	8597	CACATGGACCAAAAGAATTG	114	1299
1101735	N/A	N/A	8591	8610	ACGGATCAAATCCACATGG	51	1300
1101736	N/A	N/A	8785	8804	TGGTTCATACTATAATCTCA	26	1301
1101737	N/A	N/A	8823	8842	TCAGTACAAATTTAAAAATC	81	1302
1101738	N/A	N/A	8826	8845	TGTTCAAGTACAAATTTAAAA	76	1303
1101739	N/A	N/A	8831	8850	CAAACGTTCAGTACAAATT	71	1304
1101740	N/A	N/A	8837	8856	AAAGGACAAACTGTTCAAGTA	35	1305
1101741	N/A	N/A	8860	8879	TTCTAATATGATTTAATGGA	94	1306
1101742	N/A	N/A	8861	8880	CTTCTAATATGATTTAATGG	62	1307
1101743	N/A	N/A	8882	8901	CAGGAAATATCAAGTTCTGT	47	1308
1101744	N/A	N/A	8883	8902	ACAGGAAATATCAAGTTCTG	81	1309
1101745	N/A	N/A	8903	8922	CAAAGAAAACTGTATTGCT	53	1310
1101746	N/A	N/A	8917	8936	AAATCAAACCTTCATCAAAGA	90	1311
1101747	N/A	N/A	8918	8937	GAAATCAAACCTTCATCAAAG	52	1312

1101748	N/A	N/A	8919	8938	TGAAATCAAACCTTCATCAA	86	1313
1101749	N/A	N/A	8922	8941	ACTTGAAATCAAACCTTCATC	57	1314
1101750	N/A	N/A	8947	8966	TAGCTTTAAATTATGAAAA	97	1315
1101751	N/A	N/A	8948	8967	ATAGCTTTAAATTATGAAAA	64	1316
1101752	N/A	N/A	8950	8969	AAATAGCTTTAAATTATGAA	99	1317
1101753	N/A	N/A	8959	8978	CTCTATAAAAAATAGCTTTA	103	1318
1101754	N/A	N/A	8973	8992	TTGATTAATAATTCTCTCTAT	97	1319
1101755	N/A	N/A	8986	9005	GACATCCAAATATTTGATTA	33	1320
1101756	N/A	N/A	8989	9008	AGTGACATCCAAATATTTGA	49	1321
1101757	N/A	N/A	9010	9029	CTTAATACCATATATAGCAA	71	1322
1101758	N/A	N/A	9012	9031	TACTTAATACCATATATAGC	73	1323
1101759	N/A	N/A	9013	9032	ATACTTAATACCATATATAG	115	1324
1101760	N/A	N/A	9023	9042	TATGGTCACCATACTTAATA	66	1325
1101761	N/A	N/A	9033	9052	GTTTACAAACTATGGTCACC	78	1326
1101763	N/A	N/A	9035	9054	GAGTTTACAAACTATGGTCA	58	1327
1101765	N/A	N/A	9064	9083	CACAAATTTCTGTCTTGCT	59	1328
1101766	N/A	N/A	9068	9087	CTAACACAAATTTCTGTCT	62	1329
1101767	N/A	N/A	9071	9090	TTGCTAACACAAATTTCTG	73	1330
1101768	N/A	N/A	9073	9092	CTTTGCTAACACAAATTTCC	77	1331
1101769	N/A	N/A	9083	9102	AGAAAAAGCCTTTGCTAAC	95	1332
1101770	N/A	N/A	9101	9120	TAAAAAATTCAAACAGTAAG	86	1333
1101771	N/A	N/A	9319	9338	TCAGGCAAAACTCATTTATG	44	1334
1101772	N/A	N/A	9340	9359	TCCAGTCACAAAAGCTCAA	65	1335
1101773	N/A	N/A	9341	9360	TTCCAGTCACAAAAGCTCAA	92	1336
1101774	N/A	N/A	9389	9408	ATGGTAAACTAAAGAGGACA	88	1337
1101775	N/A	N/A	9392	9411	ACAATGGTAAACTAAAGAGG	63	1338
1101776	N/A	N/A	9400	9419	TTTCTCAAACAATGGTAAAC	50	1339
1101777	N/A	N/A	9406	9425	GATAAATTTCTCAAACAATG	102	1340
1101778	N/A	N/A	9447	9466	AATTAACAATAATTAACAGT	79	1341
1101779	N/A	N/A	9450	9469	GTTAATTAACAATAATTAAC	103	1342
1101780	N/A	N/A	9470	9489	ATGAATTAACTACAACAGTA	118	1343
1101781	N/A	N/A	9500	9519	CTCACAAAAGAATACTAGAT	61	1344

1101782	N/A	N/A	9507	9526	GTGTTTACTCACAAAAGAAT	65	1345
1101783	N/A	N/A	9552	9571	GAAACGACCCAAATGGATAG	75	1346
1101784	N/A	N/A	9554	9573	TGGAAACGACCCAAATGGAT	80	1347
1101785	N/A	N/A	9585	9604	ATAGCATTACTATTTGTAAT	68	1348
1101786	N/A	N/A	9597	9616	ATAGCATTACAGATAGCATT	40	1349
1101787	N/A	N/A	9610	9629	GTAGTAATACAAAATAGCAT	85	1350
1101788	N/A	N/A	9625	9644	ATAGCATTACTATTTGTAGT	68	1351
1101789	N/A	N/A	9746	9765	ATCTCCTATGATCTAGCAAT	68	1352
1101790	N/A	N/A	9761	9780	AAGCTTAATATATACATCTC	81	1353
1101791	N/A	N/A	9763	9782	TAAAGCTTAATATATACATC	115	1354
1101792	N/A	N/A	9788	9807	ACTAATAATTATGTAATGCA	98	1355
1101793	N/A	N/A	9790	9809	TAATAATAATTATGTAATG	126	1356
1101794	N/A	N/A	9791	9810	ATAACTAATAATTATGTAAT	84	1357
1101795	N/A	N/A	9792	9811	AATAACTAATAATTATGTAA	109	1358
1101796	N/A	N/A	9797	9816	CCAATAATAACTAATAATTA	88	1359
1101797	N/A	N/A	9798	9817	ACCAATAATAACTAATAATT	111	1360
1101799	N/A	N/A	9806	9825	TTGGTATAACCAATAATAAC	85	1361
1101801	N/A	N/A	9882	9901	CACAACTCTAAAATGGCTA	72	1362
1101802	N/A	N/A	9997	10016	GGCAAGACAAACAAGCACTT	77	1363
1101803	N/A	N/A	10199	10218	CTTGAGCCCCAAAAAGGTCG	93	1364
1101804	N/A	N/A	10409	10428	TGAAAAATAGCCAAGGCTGG	96	1365
1101805	N/A	N/A	10424	10443	CTACTTATATCCTTTTGAAA	65	1366
1101806	N/A	N/A	10439	10458	GGATATACAGATGTTCTACT	25	1367
1101807	N/A	N/A	10441	10460	AGGGATATACAGATGTTCTA	39	1368
1101808	N/A	N/A	10443	10462	GAAGGGATATACAGATGTTC	27	1369
1101809	N/A	N/A	10463	10482	TACTGAATAATATGCAAATT	99	1370
1101810	N/A	N/A	10468	10487	ACTCTTACTGAATAATATGC	75	1371
1101811	N/A	N/A	10489	10508	TATTTCTACTACCAGAGTGC	38	1372
1101812	N/A	N/A	10505	10524	CTTTCTCCTCCTTATATATT	67	1373
1101813	N/A	N/A	10605	10624	AAGTTTATCTTCAACTTTTC	59	1374
1101814	N/A	N/A	10606	10625	TAAGTTTATCTTCAACTTTT	101	1375
1101815	N/A	N/A	10676	10695	GTGAAAAAATATGGGTTAT	55	1376

1101816	N/A	N/A	10677	10696	GGTGAAAAAATATGGGTTA	37	1377
1101817	N/A	N/A	10678	10697	TGGTGAAAAAATATGGGT	21	1378
1101818	N/A	N/A	10679	10698	CTGGTGAAAAAATATGGGT	57	1379
1101819	N/A	N/A	10681	10700	AGCTGGTGAAAAAATATGG	90	1380
1101820	N/A	N/A	10683	10702	TCAGCTGGTGAAAAAATAT	93	1381
1101821	N/A	N/A	10694	10713	AGGAGCAAATTCAGCTGGT	49	1382
1101822	N/A	N/A	10745	10764	AAAGAGAACCACCTTGCAAG	87	1383
1101823	N/A	N/A	10747	10766	CTAAAGAGAACCACCTTGCA	68	1384
1101824	N/A	N/A	10809	10828	TTCCTTAACCCAACCTATCT	107	1385
1101825	N/A	N/A	10810	10829	ATTCCTTAACCCAACCTATC	80	1386
1101826	N/A	N/A	10815	10834	GGTCTATTCCTTAACCCAAC	53	1387
1101827	N/A	N/A	10816	10835	AGGTCTATTCCTTAACCCAA	77	1388
1101828	N/A	N/A	10817	10836	AAGGTCTATTCCTTAACCCA	42	1389
1101829	N/A	N/A	10833	10852	TCTCTTTTCCCAATAAGG	75	1390
1101830	N/A	N/A	10872	10891	AGAACATTCCTTCTCCTGC	66	1391
1101831	N/A	N/A	11044	11063	TGAATCCAAGTCCAGGGTGC	79	1392
1101832	N/A	N/A	11071	11090	GGGCAGTTTCTCACACAACT	48	1393
1101833	N/A	N/A	11185	11204	CCTGGACAAGCCAGCAAGAG	110	1394
1101835	N/A	N/A	11215	11234	GAACTGTCCCAAACAACCT	66	1395
1101837	N/A	N/A	11258	11277	GGAACTCTACAGATAATGTA	66	1396
1101838	N/A	N/A	11303	11322	GTTCCATGTTAAACTTGCA	146	1397
1101839	N/A	N/A	11308	11327	ATTCTGTTCCATGTTAAAC	103	1398
1101840	N/A	N/A	11317	11336	GTGAGAAAAATTCTGTTCCA	55	1399
1101841	N/A	N/A	11320	11339	CAGGTGAGAAAAATTCTGTT	126	1400
1101842	N/A	N/A	11370	11389	CACACAATCTAAATGCTTGT	102	1401
1101843	N/A	N/A	11703	11722	CATTTATTCTTTAACATGA	86	1402
1101844	N/A	N/A	11707	11726	AGAACATTTATTCTTTAAC	106	1403
1101845	N/A	N/A	11711	11730	CCCTAGAACATTTATTCTTT	88	1404
1101846	N/A	N/A	11870	11889	GAAAGGAAATTTAGTCCCT	48	1405
1101847	N/A	N/A	11879	11898	ACTAATGGTGAAAGGAAATT	89	1406
1101848	N/A	N/A	11887	11906	AGTAAATTACTAATGGTGAA	51	1407
1101849	N/A	N/A	11888	11907	CAGTAAATTACTAATGGTGA	63	1408

1101850	N/A	N/A	11889	11908	ACAGTAAATTACTAATGGTG	59	1409
1101851	N/A	N/A	11890	11909	TACAGTAAATTACTAATGGT	86	1410
1101852	N/A	N/A	11925	11944	TTCAGTACCTAAAATAAGTT	86	1411
1101853	N/A	N/A	11933	11952	CCCTCATTTCAGTACCTAA	36	1412
1101854	N/A	N/A	11951	11970	GTATAAACATTTAGTCTCC	49	1413
1101855	N/A	N/A	11952	11971	TGTATAAACATTTAGTCTC	70	1414
1101856	N/A	N/A	11953	11972	CTGTATAAACATTTAGTCT	82	1415
1101857	N/A	N/A	11954	11973	ACTGTATAAACATTTAGTC	78	1416
1101858	N/A	N/A	11977	11996	AATCTCATATTTTACTAAAA	127	1417
1101859	N/A	N/A	11988	12007	CAAATGCATCAAATCTCATA	59	1418
1101860	N/A	N/A	11997	12016	ATCATCTATCAAATGCATCA	38	1419
1101861	N/A	N/A	12011	12030	TATTTTAAACAAACATCATC	107	1420
1101862	N/A	N/A	12016	12035	AGAATTATTTTAAACAAACA	102	1421
1101863	N/A	N/A	12017	12036	AAGAATTATTTTAAACAAAC	87	1422
1101864	N/A	N/A	12027	12046	TCAAAAATTTAAGAATTATT	80	1423
1101865	N/A	N/A	12028	12047	ATCAAAAATTTAAGAATTAT	130	1424
1101866	N/A	N/A	12030	12049	TGATCAAAAATTTAAGAATT	73	1425
1101867	N/A	N/A	12031	12050	ATGATCAAAAATTTAAGAAT	135	1426
1101868	N/A	N/A	12032	12051	CATGATCAAAAATTTAAGAA	87	1427
1101869	N/A	N/A	12034	12053	TACATGATCAAAAATTTAAG	120	1428
1101871	N/A	N/A	12050	12069	TTAATGAACTATAATTACA	96	1429
1101873	N/A	N/A	12092	12111	CATGCATTTTCATTTGGTAA	21	1430
1101874	N/A	N/A	12137	12156	TTGAACTGAACTTTCAGCTT	60	1431
1101875	N/A	N/A	12268	12287	ATACGGTTTCACAATGTTAG	42	1432
1101876	N/A	N/A	12770	12789	CTAAATAATTTAATCATTA	91	1433
1101877	N/A	N/A	12772	12791	CCCTAAATAATTTAATCATT	104	1434
1101878	N/A	N/A	12774	12793	TCCCCTAAATAATTTAATCA	128	1435
1101879	N/A	N/A	12778	12797	CGGCTCCCCTAAATAATTTA	81	1436
1101880	N/A	N/A	13087	13106	ATCTTCCCCTAAATAATTTT	82	1437
1101881	N/A	N/A	13129	13148	AGAAAAAATTTAAATGTGAC	106	1438
1101882	N/A	N/A	13145	13164	TGCTAATATTTCCAAAAGAA	75	1439
1101883	N/A	N/A	13146	13165	TTGCTAATATTTCCAAAAGA	61	1440

1101884	N/A	N/A	13159	13178	AAAGTGAGCCTTCTTGCTAA	74	1441
1101885	N/A	N/A	13328	13347	AGTGAGTTTAAAATCAGTAC	76	1442
1101886	N/A	N/A	13329	13348	TAGTGAGTTTAAAATCAGTA	84	1443
1101887	N/A	N/A	13664	13683	TATCCACATTTTTAAAAGAA	91	1444
1101888	N/A	N/A	13709	13728	CAGTCAGATCCCTATAGGAA	31	1445
1101889	N/A	N/A	13714	13733	TTCACCAGTCAGATCCCTAT	50	1446
1101890	N/A	N/A	13718	13737	ATAATTCACCAGTCAGATCC	59	1447
1101891	N/A	N/A	13720	13739	TTATAATTCACCAGTCAGAT	53	1448
1101892	N/A	N/A	13721	13740	GTTATAATTCACCAGTCAGA	44	1449
1101893	N/A	N/A	13722	13741	AGTTATAATTCACCAGTCAG	46	1450
1101894	N/A	N/A	13723	13742	CAGTTATAATTCACCAGTCA	50	1451
1101895	N/A	N/A	13724	13743	ACAGTTATAATTCACCAGTC	47	1452
1101896	N/A	N/A	13746	13765	TCCCATTTCCAAAGTTAACA	62	1453
1101897	N/A	N/A	13775	13794	GTGCATATTTAAAACAATAT	110	1454
1101898	N/A	N/A	13796	13815	AGGATACAAACTGTCATTAG	141	1455
1101899	N/A	N/A	13799	13818	AGAAGGATACAAACTGTCAT	106	1456
1101900	N/A	N/A	13844	13863	CTGTTAATTTTGACAGGTAG	65	1457
1101901	N/A	N/A	13847	13866	CTGCTGTTAATTTTGACAGG	96	1458
1101902	N/A	N/A	13899	13918	GACTACTTACCTGAATAGAG	84	1459
1101903	N/A	N/A	13904	13923	CTTGTGACTACTTACCTGAA	97	1460
1101904	N/A	N/A	13926	13945	TGTAAGCAACACATAGTACA	98	1461
1101905	N/A	N/A	14015	14034	GAGTATAATCTATACTCTGT	131	1462
1101907	N/A	N/A	14331	14350	TATATAAAAATCTAGTACTC	111	1463
1101909	N/A	N/A	14334	14353	ATCTATATAAAAATCTAGTA	75	1464
1101910	N/A	N/A	14335	14354	TATCTATATAAAAATCTAGT	96	1465
1101911	N/A	N/A	14343	14362	TTCATGTTTATCTATATAAA	82	1466
1101912	N/A	N/A	14350	14369	CAATCCTTTCATGTTTATCT	25	1467
1101913	N/A	N/A	14354	14373	TCTACAATCCTTTCATGTTT	47	1468
1101914	N/A	N/A	14355	14374	TTCTACAATCCTTTCATGTT	43	1469
1101915	N/A	N/A	14356	14375	ATTCTACAATCCTTTCATGT	41	1470
1101916	N/A	N/A	14389	14408	AGGAATTTTTAAATGCCCCA	48	1471
1101917	N/A	N/A	14390	14409	AAGGAATTTTTAAATGCCCC	104	1472

1101918	N/A	N/A	14391	14410	GAAGGAATTTTTAAATGCC	20	1473
1101919	N/A	N/A	14392	14411	AGAAGGAATTTTTAAATGCC	52	1474
1101920	N/A	N/A	14434	14453	TAAGGTTATTATTAGCATCC	8	1475
1101921	N/A	N/A	14436	14455	ATTAAGGTTATTATTAGCAT	89	1476
1101922	N/A	N/A	14792	14811	CTCAAATTTACCCAACAGAT	96	1477
1101923	N/A	N/A	14796	14815	TTTTCTCAAATTTACCCAAC	77	1478
1101924	N/A	N/A	14830	14849	GGCTGATTTAAAAGGATGGT	48	1479
1101925	N/A	N/A	14831	14850	AGGCTGATTTAAAAGGATGG	57	1480
1101926	N/A	N/A	14834	14853	GGTAGGCTGATTTAAAAGGA	25	1481
1101927	N/A	N/A	14849	14868	AAGGAAATCCAGTCTGGTAG	27	1482
1101928	N/A	N/A	14851	14870	ATAAGGAAATCCAGTCTGGT	78	1483
1101929	N/A	N/A	14864	14883	GCCACAAACCATAATAAGGA	56	1484
1101930	N/A	N/A	14873	14892	AAATCAAAGCCACAAACCA	73	1485
1101931	N/A	N/A	14895	14914	AGAGCTATACATTAATAAAAA	69	1486
1101932	N/A	N/A	14909	14928	CAAAGAATTCAAAGAGAGCT	89	1487
1101933	N/A	N/A	14914	14933	ACCACCAAAGAATTCAAAGA	119	1488
1101934	N/A	N/A	14918	14937	TATAACCACCAAAGAATTCA	81	1489
1101935	N/A	N/A	14921	14940	ATATATAACCACCAAAGAAT	84	1490
1101936	N/A	N/A	14923	14942	ATATATATAACCACCAAAGA	95	1491
1101937	N/A	N/A	14928	14947	TACATATATATATAACCACC	71	1492
1101938	N/A	N/A	14930	14949	AGTACATATATATATAACCA	96	1493
1101939	N/A	N/A	14949	14968	CAGATAAAAGAATCTTGCGA	84	1494
1101940	N/A	N/A	14972	14991	TTAGAAAAAGAATGAAAGAC	27	1495
1101941	N/A	N/A	14991	15010	CTGGATACAACCTCACAGTGT	63	1496
1101943	N/A	N/A	15141	15160	TGCAGTAGCCATTACCTGTT	87	1497
1101945	N/A	N/A	15217	15236	AACAGGCACCAAGAGCAGCA	82	1498
1101946	N/A	N/A	15292	15311	GGTAGCCAACAAAGAAGCAA	64	1499
1101947	N/A	N/A	15295	15314	CAAGGTAGCCAACAAAGAAG	85	1500
1101948	N/A	N/A	15297	15316	TCCAAGGTAGCCAACAAAGA	72	1501
1101949	N/A	N/A	15318	15337	CTGAAAATTCACTATCTGCC	67	1502
1101950	N/A	N/A	15321	15340	TTTCTGAAAATTCACTATCT	79	1503
1101951	N/A	N/A	15324	15343	AAATTTCTGAAAATTCACTA	76	1504

1101952	N/A	N/A	15367	15386	AAATGCAAACCTGTTTATTT	68	1505
1101953	N/A	N/A	15441	15460	CTGGGCATTTAAACTGAAGG	72	1506
1101954	N/A	N/A	15461	15480	TCTACCAAATAAGTTCTCC	99	1507
1101955	N/A	N/A	15465	15484	CATATCTACCAAATAAGTT	76	1508
1101956	N/A	N/A	15503	15522	AAAATTATATTCAACTTGCT	93	1509
1101957	N/A	N/A	15519	15538	TGGGTGCTACTTTAGAAAAA	58	1510
1101958	N/A	N/A	15552	15571	GTCTACTATATACATCTGAT	48	1511
1101959	N/A	N/A	15555	15574	CTAGTCTACTATATACATCT	59	1512
1101960	N/A	N/A	15556	15575	ACTAGTCTACTATATACATC	77	1513
1101961	N/A	N/A	15561	15580	TTAAACTAGTCTACTATAT	85	1514
1101962	N/A	N/A	15585	15604	ATATTCTACCCATAAGTGCT	34	1515
1101963	N/A	N/A	15588	15607	TGTATATTCTACCCATAAGT	66	1516
1101964	N/A	N/A	15601	15620	TCAAAAATCCAGATGTATAT	98	1517
1101965	N/A	N/A	15603	15622	CCTCAAAAATCCAGATGTAT	82	1518
1101966	N/A	N/A	15604	15623	GCCTCAAAAATCCAGATGTA	98	1519
1101967	N/A	N/A	15624	15643	CACAATTCCTAAATAAACT	106	1520
1101968	N/A	N/A	15626	15645	CACACAATTCCTAAATAAAA	89	1521
1101969	N/A	N/A	15635	15654	CCAGAAAACCCACACAATTCC	87	1522
1101970	N/A	N/A	15636	15655	TCCAGAAAACCCACACAATTC	83	1523
1101971	N/A	N/A	15637	15656	TTCCAGAAAACCCACACAATT	79	1524
1101972	N/A	N/A	15640	15659	ATGTTCCAGAAAACCCACACA	66	1525
1101973	N/A	N/A	15643	15662	GAGATGTTCCAGAAAACCCAC	43	1526
1101974	N/A	N/A	15666	15685	AGTGCTTTTCATACCAGGTC	6	1527
1101975	N/A	N/A	15667	15686	GAGTGCTTTTCATACCAGGT	6	1528
1101976	N/A	N/A	15704	15723	CACTAAATCCATAAAAAAAAAA	110	1529
1101977	N/A	N/A	15706	15725	ATCACTAAATCCATAAAAAAAAA	101	1530
1101979	N/A	N/A	15712	15731	AGATATATCACTAAATCCAT	51	1531
1101981	N/A	N/A	15714	15733	ATAGATATATCACTAAATCC	63	1532
1101982	N/A	N/A	15715	15734	TATAGATATATCACTAAATC	103	1533
1101983	N/A	N/A	15719	15738	TGTGTATAGATATATCACTA	76	1534
1101984	N/A	N/A	15720	15739	GTGTGTATAGATATATCACT	54	1535
1101985	N/A	N/A	15739	15758	TATAGGTTTTAAAAAGTGTG	42	1536

1101986	N/A	N/A	16063	16082	TATAAATTTCTCTAGAAGGC	58	1537
1101987	N/A	N/A	16064	16083	ATATAAATTTCTCTAGAAGG	78	1538
1101988	N/A	N/A	16068	16087	TCATATATAAATTTCTCTAG	102	1539
1101989	N/A	N/A	16110	16129	CCATTCCAAATTTAGGAAGT	74	1540
1101990	N/A	N/A	16113	16132	ACTCCATTCCAAATTTAGGA	60	1541
1101991	N/A	N/A	16136	16155	AGCAACTTTTCATAAGCTAA	75	1542
1101992	N/A	N/A	16160	16179	TGCTTATAACCTGTTAAGAA	28	1543
1101993	N/A	N/A	16258	16277	GAAATGCAAAACAGAATCTT	70	1544
1101994	N/A	N/A	16297	16316	TTACAACHTTAAAAATCAA	72	1545
1101995	N/A	N/A	16306	16325	TTTAAGAAATTACAACHTTA	89	1546
1101996	N/A	N/A	16330	16349	AGTATTCAAATGTATTTCT	80	1547
1101997	N/A	N/A	16345	16364	GAACATCAAAACAAAAGTAT	86	1548
1101998	N/A	N/A	16385	16404	CACAAAGGTGAAATAGGAAA	66	1549
1101999	N/A	N/A	16529	16548	ATCACACAACCATATGAACG	70	1550
1102000	N/A	N/A	16538	16557	TTTTAAAAGATCACACAACC	86	1551
1102001	N/A	N/A	16540	16559	GTTTTTAAAAGATCACACAA	60	1552
1102002	N/A	N/A	16543	16562	GATGTTTTTAAAAGATCACA	61	1553
1102003	N/A	N/A	16546	16565	ACTGATGTTTTTAAAAGATC	45	1554
1102004	N/A	N/A	16547	16566	CACTGATGTTTTTAAAAGAT	53	1555
1102005	N/A	N/A	16571	16590	AAGATTATATTTATAGTTAA	121	1556
1102006	N/A	N/A	16572	16591	TAAGATTATATTTATAGTTA	94	1557
1102007	N/A	N/A	16581	16600	GTGATAATTTAAGATTATAT	51	1558
1102008	N/A	N/A	16584	16603	TTTGTGATAATTTAAGATTA	125	1559
1102009	N/A	N/A	16588	16607	AAAATTTGTGATAATTTAAG	136	1560
1102010	N/A	N/A	16601	16620	GCAAATATTATATAAAATTT	85	1561
1102011	N/A	N/A	16603	16622	TGGCAAATATTATATAAAAT	84	1562
1102012	N/A	N/A	16627	16646	TGAATTCATATTTATGTTGT	54	1563
1102013	N/A	N/A	16637	16656	CTTGAAATATTGAATTCATA	85	1564
1102015	N/A	N/A	16655	16674	GAAAACAGACAATATTAACHT	89	1565
1102017	N/A	N/A	16680	16699	TAAATGATCTTTCATTTCTA	57	1566
1102018	N/A	N/A	16732	16751	ACCTGTTTTCTAATTTTCT	68	1567
1102019	N/A	N/A	16748	16767	AAGGGTAAGAAATGTTACCT	113	1568

1102020	N/A	N/A	16768	16787	TATAAGAAAAAAGACAAGG	114	1569
1102021	N/A	N/A	16771	16790	CAATATAAGAAAAAAGACA	85	1570
1102022	N/A	N/A	16800	16819	TGGCCCACATTTTAGTTTTA	91	1571
1102023	N/A	N/A	17168	17187	AATTTTAAAGTCAGCAATCC	43	1572
1102024	N/A	N/A	17172	17191	TCCTAATTTTAAAGTCAGCA	8	1573
1102025	N/A	N/A	17173	17192	TTCCTAATTTTAAAGTCAGC	102	1574
1102026	N/A	N/A	17174	17193	TTTCCTAATTTTAAAGTCAG	88	1575
1102027	N/A	N/A	17175	17194	GTTTCCTAATTTTAAAGTCA	26	1576
1102028	N/A	N/A	17180	17199	GGTCAGTTTCCTAATTTTAA	4	1577
1102029	N/A	N/A	17237	17256	AATGACAATTTCTATCTATC	64	1578
1102030	N/A	N/A	17252	17271	GATATTATCTTTTAAAATGA	88	1579
1102031	N/A	N/A	17277	17296	CACAAATAAATTTATAAGGA	108	1580
1102032	N/A	N/A	17283	17302	ACTTGTCACAAATAAATTTA	113	1581
1102033	N/A	N/A	17284	17303	TACTTGTCACAAATAAATTT	77	1582
1102034	N/A	N/A	17300	17319	ATAGTTAAATTGCATATACT	57	1583
1102035	N/A	N/A	17304	17323	TGATATAGTTAAATTGCATA	51	1584
1102036	N/A	N/A	17312	17331	TTTTCTTATGATATAGTTAA	70	1585
1102037	N/A	N/A	17318	17337	TAGAATTTTTCTTATGATAT	78	1586
1102038	N/A	N/A	17319	17338	ATAGAATTTTTCTTATGATA	83	1587
1102039	N/A	N/A	17323	17342	TAATATAGAATTTTTCTTAT	94	1588
1102040	N/A	N/A	17335	17354	TTGTATTATCTTTAATATAG	66	1589
1102041	N/A	N/A	17365	17384	ACATAAAAACCCACTTAAAA	89	1590
1102042	N/A	N/A	17369	17388	CATCACATAAAAACCCACTT	59	1591
1102043	N/A	N/A	17378	17397	GAACATAGTCATCACATAAA	25	1592
1102044	N/A	N/A	17380	17399	CAGAACATAGTCATCACATA	47	1593
1102045	N/A	N/A	17417	17436	TGCTAAATACAAATCTATAA	97	1594
1102046	N/A	N/A	17419	17438	TATGCTAAATACAAATCTAT	116	1595
1102047	N/A	N/A	17420	17439	CTATGCTAAATACAAATCTA	94	1596
1102048	N/A	N/A	17421	17440	ACTATGCTAAATACAAATCT	70	1597
1102049	N/A	N/A	17446	17465	ACACTATTTTCAGGCTTTGTG	15	1598
1102051	N/A	N/A	17464	17483	ATGCTTTATTCATGCTTGAC	29	1599
1102053	N/A	N/A	17494	17513	ATAATCTTACACTAAAGCAA	85	1600

1102054	N/A	N/A	17497	17516	TGAATAATCTTACACTAAAG	86	1601
1102055	N/A	N/A	17498	17517	ATGAATAATCTTACACTAAA	81	1602
1102056	N/A	N/A	17505	17524	AATCATAATGAATAATCTTA	85	1603
1102057	N/A	N/A	17576	17595	AGACATATTCATGTTTTAT	40	1604
1102058	N/A	N/A	17577	17596	AAGACATATTCATGTTTTA	64	1605
1102059	N/A	N/A	17578	17597	CAAGACATATTCATGTTTT	56	1606
1102060	N/A	N/A	17583	17602	TTGCTCAAGACATATTCAT	30	1607
1102061	N/A	N/A	17584	17603	CTTGCTCAAGACATATTTCA	84	1608
1102062	N/A	N/A	17599	17618	TGTTTCTTAAAATAGCTTGC	33	1609
1102063	N/A	N/A	17632	17651	TTCAAAATTCTAATAACAAG	104	1610
1102064	N/A	N/A	17635	17654	AGATTCAAAATTCTAATAAC	121	1611
1102065	N/A	N/A	17644	17663	CTCTTCAAAGATTCAAAAT	72	1612
1102066	N/A	N/A	17647	17666	ACCCTCTTCAAAGATTCAA	64	1613
1102067	N/A	N/A	17654	17673	TTCAATAACCCTCTTTCAAA	89	1614
1102068	N/A	N/A	17779	17798	TAAATGATACCATACAGCAG	69	1615
1102069	N/A	N/A	17783	17802	TTAATAAATGATACCATACA	79	1616
1102070	N/A	N/A	17794	17813	TTTCTAGACTTTTAATAAAT	91	1617
1102071	N/A	N/A	17941	17960	TACTACAACCAAGATAGTGA	93	1618
1102072	N/A	N/A	17963	17982	TACTGTACTCCCATGAAACC	61	1619
1102073	N/A	N/A	17971	17990	CATTTGTATACTGTACTCCC	28	1620
1102074	N/A	N/A	18368	18387	TTGGCTTGTATTTACATTTT	6	1621
1102075	N/A	N/A	18406	18425	AGATTTAATTCAATATATTT	79	1622
1102076	N/A	N/A	18413	18432	CTCTTACAGATTTAATTCAA	49	1623
1102077	N/A	N/A	18427	18446	TGTTTTTGAATTATCTCTTA	19	1624
1102078	N/A	N/A	18448	18467	AAAAGATAACAATAGGGTTT	53	1625
1102079	N/A	N/A	18449	18468	TAAAAGATAACAATAGGGTT	57	1626
1102080	N/A	N/A	18452	18471	ACTTAAAAGATAACAATAGG	85	1627
1102081	N/A	N/A	18454	18473	TGACTTAAAAGATAACAATA	88	1628
1102082	N/A	N/A	18458	18477	TGGGTGACTTAAAAGATAAC	81	1629
1102083	N/A	N/A	18461	18480	ATTTGGGTGACTTAAAAGAT	83	1630
1102084	N/A	N/A	18478	18497	GACTTTTCCCAAATTTGATT	11	1631
1102085	N/A	N/A	18480	18499	GTGACTTTTCCCAAATTTGA	18	1632

1102087	N/A	N/A	18833	18852	TTAAGAAAGAACCAACTTAG	92	1633
1102089	N/A	N/A	18844	18863	CAGGAAGAACTTTAAGAAAG	52	1634
1102090	N/A	N/A	18875	18894	GTTACATCTCCTTAACCTGTC	14	1635
1102091	N/A	N/A	18903	18922	CCAGCTAGCCTCCACTGTAA	76	1636
1102092	N/A	N/A	18905	18924	ACCCAGCTAGCCTCCACTGT	168	1637
1102093	N/A	N/A	19119	19138	TTAAATAATCTCAGCAGTAC	43	1638
1102094	N/A	N/A	19123	19142	GAGGTTAAATAATCTCAGCA	82	1639
1102095	N/A	N/A	19124	19143	AGAGGTTAAATAATCTCAGC	67	1640
1102096	N/A	N/A	19125	19144	CAGAGGTTAAATAATCTCAG	95	1641
1102097	N/A	N/A	19126	19145	CCAGAGGTTAAATAATCTCA	98	1642
1102098	N/A	N/A	19127	19146	CCCAGAGGTTAAATAATCTC	69	1643
1102099	N/A	N/A	19135	19154	AAATAAAACCCAGAGGTAA	79	1644
1102100	N/A	N/A	19136	19155	TAAATAAAACCCAGAGGTAA	81	1645
1102101	N/A	N/A	19137	19156	ATAAATAAAACCCAGAGGTT	85	1646
1102102	N/A	N/A	19192	19211	GCTTACTTTATACAAAAAAA	65	1647
1102103	N/A	N/A	19194	19213	GTGCTTACTTTATACAAAAA	17	1648
1102104	N/A	N/A	19196	19215	CAGTGCTTACTTTATACAAA	4	1649
1102105	N/A	N/A	19207	19226	CCTTAAAATTCAGTGCTTA	31	1650
1102106	N/A	N/A	19208	19227	ACCTTAAAATTCAGTGCTT	29	1651
1102107	N/A	N/A	19216	19235	TTAATACAACCTTAAAATTT	87	1652
1102108	N/A	N/A	19222	19241	TGCAAATTAATACAACCTTA	17	1653
1102109	N/A	N/A	19232	19251	GACATTTATTTGCAAATTAA	30	1654
1102110	N/A	N/A	19238	19257	AAGATAGACATTTATTTGCA	12	1655
1102111	N/A	N/A	19239	19258	TAAGATAGACATTTATTTGC	27	1656
1102112	N/A	N/A	19241	19260	AATAAGATAGACATTTATTT	112	1657
1102113	N/A	N/A	19246	19265	AAAATAATAAGATAGACATT	100	1658
1102114	N/A	N/A	19249	19268	CTCAAATAATAAGATAGAC	108	1659
1102115	N/A	N/A	19250	19269	TCTCAAATAATAAGATAGA	71	1660
1102116	N/A	N/A	19251	19270	CTCTCAAATAATAAGATAG	100	1661
1102117	N/A	N/A	19265	19284	AAAATTTTTTAAATCTCTCA	97	1662
1102118	N/A	N/A	19296	19315	TCAAATGTGAAAATGCAAT	81	1663
1102119	N/A	N/A	19340	19359	AACCAAATTTGACATCTTC	23	1664

1102120	N/A	N/A	19343	19362	ATAAACCCAAAATTTGACATC	75	1665
1102121	N/A	N/A	19346	19365	AAAATAAACCCAAAATTTGAC	126	1666
1102123	N/A	N/A	19393	19412	ATAGTGAAAAATATAGTTTT	91	1667
1102125	N/A	N/A	19395	19414	CTATAGTGAAAAATATAGTT	92	1668
1102126	N/A	N/A	19397	19416	GTCTATAGTGAAAAATATAG	90	1669
1102127	N/A	N/A	19430	19449	TTCATTATACAGGGACCTCG	60	1670
1102128	N/A	N/A	19437	19456	CTTCTTTTTTTCATTATACAGG	11	1671
1102129	N/A	N/A	19453	19472	TAATACTTTTTTCCAGCCTTC	17	1672
1102130	N/A	N/A	19455	19474	GTTAATACTTTTTTCCAGCCT	9	1673
1102131	N/A	N/A	19457	19476	ATGTTAATACTTTTTTCCAGC	10	1674
1102132	N/A	N/A	19458	19477	AATGTTAATACTTTTTTCCAG	63	1675
1102133	N/A	N/A	19460	19479	ACAATGTTAATACTTTTTTCC	108	1676
1102134	N/A	N/A	19468	19487	GGATTTTGACAATGTTAATA	20	1677
1102135	N/A	N/A	19498	19517	CGATCAATATCATGACCAAC	46	1678
1102136	N/A	N/A	19517	19536	AAAAAGTTTCTAAAGTTAAC	187	1679
1102137	N/A	N/A	19527	19546	CACAAGATACAAAAAGTTTC	107	1680
1102138	N/A	N/A	19530	19549	ACCCACAAGATACAAAAAGT	87	1681
1102139	N/A	N/A	19531	19550	AACCCACAAGATACAAAAAG	101	1682
1102140	N/A	N/A	19532	19551	TAACCCACAAGATACAAAAA	88	1683
1102141	N/A	N/A	19537	19556	TAATTTAACCCACAAGATAC	65	1684
1102142	N/A	N/A	19538	19557	CTAATTTAACCCACAAGATA	75	1685
1102143	N/A	N/A	19542	19561	AATCCTAATTTAACCCACAA	58	1686
1102144	N/A	N/A	19544	19563	GTAATCCTAATTTAACCCAC	39	1687
1102145	N/A	N/A	19548	19567	CATAGTAATCCTAATTTAAC	94	1688
1102146	N/A	N/A	19564	19583	TCATTTATCACTACCACATA	64	1689
1102147	N/A	N/A	19567	19586	ACATCATTTATCACTACCAC	27	1690
1102148	N/A	N/A	19571	19590	ATTAACATCATTTATCACTA	80	1691
1102149	N/A	N/A	19574	19593	CTAATTAACATCATTTATCA	109	1692
1102150	N/A	N/A	19575	19594	CCTAATTAACATCATTTATC	88	1693
1102151	N/A	N/A	19576	19595	CCCTAATTAACATCATTTAT	91	1694
1102152	N/A	N/A	19577	19596	GCCCTAATTAACATCATTTA	88	1695
1102153	N/A	N/A	19579	19598	CGGCCCTAATTAACATCATT	118	1696

1102154	N/A	N/A	19580	19599	TCGGCCCTAATTAACATCAT	76	1697
1102155	N/A	N/A	19581	19600	CTCGGCCCTAATTAACATCA	88	1698
1102156	N/A	N/A	19585	19604	TGCACTCGGCCCTAATTAAC	55	1699
1102157	N/A	N/A	19685	19704	GGTCTTACACTATGTTGTAC	73	1700
1102159	N/A	N/A	19881	19900	CACATATAACATATAAACAC	99	1701
1102161	N/A	N/A	19883	19902	ATCACATATAACATATAAAC	108	1702
1102162	N/A	N/A	19887	19906	CACTATCACATATAACATAT	45	1703
1102163	N/A	N/A	19918	19937	GTCTCTATAATTTAAAAATG	95	1704
1102164	N/A	N/A	20063	20082	CAGCTCAGTTTTTTAAAAATC	55	1705
1102165	N/A	N/A	20074	20093	TTTATAATTACCAGCTCAGT	36	1706
1102166	N/A	N/A	20077	20096	GAATTTATAATTACCAGCTC	23	1707
1102167	N/A	N/A	20084	20103	AGGAAGAGAATTTATAATTA	98	1708
1102168	N/A	N/A	20105	20124	TGTGAGAAAGTCAGAAGTTC	61	1709
1102169	N/A	N/A	20122	20141	TGTCAAAGATTCCAATTGT	118	1710
1102170	N/A	N/A	20124	20143	TTTGTCAAAGATTCCAATT	77	1711
1102171	N/A	N/A	20128	20147	AATTTTTGTCAAAGATTCC	68	1712
1102172	N/A	N/A	20147	20166	AAGTTTTCCCATTACTGATA	49	1713
1102173	N/A	N/A	20163	20182	AAATGACAACACTACACAAAGT	96	1714
1102174	N/A	N/A	20204	20223	CAACATAACTCCAATCATAT	97	1715
1102175	N/A	N/A	20222	20241	TTTTTCAAATATCAGTCCA	45	1716
1102176	N/A	N/A	20223	20242	TTTTTTCAAATATCAGTCC	55	1717
1102177	N/A	N/A	20238	20257	AGCTATAATTAATCTTTTT	67	1718
1102178	N/A	N/A	20253	20272	AATGTCTTTATTAATAGCTA	47	1719
1102179	N/A	N/A	20254	20273	AAATGTCTTTATTAATAGCT	70	1720
1102180	N/A	N/A	20264	20283	TCAGTAGTTTTAAATGTCTTT	18	1721
1102181	N/A	N/A	20289	20308	CTCCCAAAGAATAAAAATG	97	1722
1102182	N/A	N/A	20294	20313	AAACCCTCCCAAAGAATAA	92	1723
1102183	N/A	N/A	20299	20318	ACATTAAACCCTCCCAAAG	83	1724
1102184	N/A	N/A	20300	20319	AACATTAAACCCTCCCAAAA	90	1725
1102185	N/A	N/A	20304	20323	TATAAACATTAAACCCTCCC	102	1726
1102186	N/A	N/A	20306	20325	ACTATAAACATTAAACCCTC	117	1727
1102187	N/A	N/A	20307	20326	AACTATAAACATTAAACCCT	86	1728

1102188	N/A	N/A	20311	20330	TTTAAACTATAAACATTAAA	87	1729
1102189	N/A	N/A	20314	20333	TGCTTTAAACTATAAACATT	72	1730
1102190	N/A	N/A	20315	20334	TTGCTTTAAACTATAAACAT	84	1731
1102191	N/A	N/A	20316	20335	TTTGCTTTAAACTATAAACA	91	1732
1102192	N/A	N/A	20318	20337	AGTTTGCTTTAAACTATAAAA	75	1733
1102193	N/A	N/A	20976	20995	TATCACTATTAAATACTTTT	70	1734
1102195	N/A	N/A	20988	21007	ATACTGCAGATTTATCACTA	26	1735
1102197	N/A	N/A	21022	21041	GACTGAATAATATGATCTTA	27	1736
1102198	N/A	N/A	21051	21070	GAAATATTTCAAGTTGAGCT	15	1737
1102199	N/A	N/A	21053	21072	TGGAAATATTTCAAGTTGAG	27	1738
1102200	N/A	N/A	21054	21073	CTGGAAATATTTCAAGTTGA	15	1739
1102201	N/A	N/A	21055	21074	TCTGGAAATATTTCAAGTTG	43	1740
1102202	N/A	N/A	21069	21088	AAGATTGTTTAAACTCTGGA	16	1741
1102203	N/A	N/A	21093	21112	AGATACAACCCATCAAAGCT	89	1742
1102204	N/A	N/A	21094	21113	TAGATACAACCCATCAAAGC	145	1743
1102205	N/A	N/A	21101	21120	TTAAGAATAGATACAACCCA	99	1744
1102206	N/A	N/A	21106	21125	ACATGTTAAGAATAGATACA	86	1745
1102207	N/A	N/A	21116	21135	AGGAAGTTTCACATGTTAAG	71	1746
1102208	N/A	N/A	21152	21171	TGTCAATATTTAAGTTAGTG	93	1747
1102209	N/A	N/A	21153	21172	TTGTCAATATTTAAGTTAGT	77	1748
1102210	N/A	N/A	21154	21173	ATTGTCAATATTTAAGTTAG	84	1749
1102211	N/A	N/A	21178	21197	TTCAAGTTAAACCACTGGAA	77	1750
1102212	N/A	N/A	21180	21199	AATTCAAGTTAAACCACTGG	67	1751
1102213	N/A	N/A	21260	21279	TTACTTACCTTCCTGTTGTA	73	1752
1102214	N/A	N/A	21284	21303	GTAACATTACAAAATGTTCA	78	1753
1102215	N/A	N/A	21304	21323	TTATTTAACTACTTCGAAAG	84	1754
1102216	N/A	N/A	21311	21330	TGCCTGGTTATTTAACTACT	27	1755
1102217	N/A	N/A	21398	21417	CAAATCACAGCCTATCACCA	93	1756
1102218	N/A	N/A	21402	21421	CACCCAAATCACAGCCTATC	82	1757
1102219	N/A	N/A	21403	21422	TCACCCAAATCACAGCCTAT	62	1758
1102220	N/A	N/A	21404	21423	GTCACCCAAATCACAGCCTA	46	1759
1102221	N/A	N/A	21495	21514	AGAAAAAGCCATTACTIONAGA	51	1760

1102222	N/A	N/A	21497	21516	AAAGAAAAAGCCATTACTTA	89	1761
1102223	N/A	N/A	21604	21623	CATGTATTTCAAAGAACTG	62	1762
1102224	N/A	N/A	21955	21974	CAAGGGATAGTTTAATCTAG	70	1763
1102225	N/A	N/A	22004	22023	GATCCTAAAATCACTGATGA	85	1764
1102226	N/A	N/A	22005	22024	AGATCCTAAAATCACTGATG	64	1765
1102227	N/A	N/A	22007	22026	TCAGATCCTAAAATCACTGA	83	1766
1102228	N/A	N/A	22008	22027	GTCAGATCCTAAAATCACTG	47	1767
1102229	N/A	N/A	22009	22028	AGTCAGATCCTAAAATCACT	64	1768
1102231	N/A	N/A	22067	22086	GACGATACAGAAATAATTAA	73	1769
1102233	N/A	N/A	22204	22223	AACATGGTTTTAAGATAGGA	85	1770
1102234	N/A	N/A	22213	22232	AACAGACAAAACATGGTTTA	75	1771
1102235	N/A	N/A	22240	22259	GGGTTTAAAGAATGGCTGGA	64	1772
1102236	N/A	N/A	22244	22263	AGTAGGGTTTTAAGAATGGC	65	1773
1102237	N/A	N/A	22330	22349	CAATGGAGTGATTATGATGA	63	1774
1102238	N/A	N/A	22381	22400	TTTGTCAATCAAGTATGATG	41	1775
1102239	N/A	N/A	22403	22422	TGGTTTAAACCAGGGTTGAGA	18	1776
1102240	N/A	N/A	22462	22481	TATGTTATTTTTAGCCACG	61	1777
1102241	N/A	N/A	22464	22483	TTTATGTTATTTTTAGCCA	89	1778
1102242	N/A	N/A	22480	22499	AAACCAATCATCATGTTTTA	55	1779
1102243	N/A	N/A	22481	22500	AAAACCAATCATCATGTTTT	56	1780
1102244	N/A	N/A	22482	22501	TAAAACCAATCATCATGTTT	47	1781
1102245	N/A	N/A	22486	22505	AAAGTAAAACCAATCATCAT	84	1782
1102246	N/A	N/A	22505	22524	GGATAGATCATTTAAGAAAA	38	1783
1102247	N/A	N/A	22589	22608	ATGAGCTGTGATTATGCTGC	82	1784
1102248	N/A	N/A	22691	22710	AAAGTAAAACCTTAGCTAGG	74	1785
1102249	N/A	N/A	22692	22711	TAAAGTAAAACCTTAGCTAG	105	1786
1102250	N/A	N/A	22695	22714	ATTTAAAGTAAAACCTTAGC	110	1787
1102251	N/A	N/A	22701	22720	TAATAAATTTAAAGTAAAC	111	1788
1102252	N/A	N/A	22706	22725	GATTATAATAAATTTAAAGT	76	1789
1102253	N/A	N/A	22710	22729	TTGTGATTATAATAAATTTA	77	1790
1102254	N/A	N/A	22711	22730	TTTGTGATTATAATAAATTT	109	1791
1102255	N/A	N/A	22713	22732	ATTTTGTGATTATAATAAAT	97	1792

1102256	N/A	N/A	22715	22734	GAATTTTGTGATTATAATAA	112	1793
1102257	N/A	N/A	22748	22767	GTAGAAATATCAGACAGCAC	82	1794
1102258	N/A	N/A	22752	22771	CATAGTAGAAATATCAGACA	108	1795
1102259	N/A	N/A	22754	22773	AACATAGTAGAAATATCAGA	86	1796
1102260	N/A	N/A	22762	22781	ACTAAGAAAACATAGTAGAA	81	1797
1102261	N/A	N/A	22794	22813	TTTTTTATAAACACCTTGGA	73	1798
1102262	N/A	N/A	22860	22879	GTGAAATTAGTCACCTTGGA	18	1799
1102263	N/A	N/A	22865	22884	AAGCTGTGAAATTAGTCACC	41	1800
1102264	N/A	N/A	22867	22886	ATAAGCTGTGAAATTAGTCA	58	1801
1102265	N/A	N/A	22883	22902	TTAAAGGTTTAAAGACATAA	109	1802
1102267	N/A	N/A	22965	22984	AACATAATTTAATTGCTTC	62	1803
1102269	N/A	N/A	22967	22986	AGAACATAATTTAATTGCT	75	1804
1102270	N/A	N/A	22997	23016	ATAAGCAAATTGATAAATTT	91	1805
1102271	N/A	N/A	23008	23027	CAGGTGAAGATATAAGCAAA	66	1806
1102272	N/A	N/A	23010	23029	CACAGGTGAAGATATAAGCA	78	1807
1102273	N/A	N/A	23012	23031	AGCACAGGTGAAGATATAAG	68	1808
1102274	N/A	N/A	23037	23056	CATTCATCTATTTAAATAGG	64	1809
1102275	N/A	N/A	23150	23169	GAACTGATTATATAAGAGAG	74	1810
1102276	N/A	N/A	23175	23194	GGAATATTACAAAAAAGGG	102	1811
1102277	N/A	N/A	23289	23308	AGAGACAATCCTAAGGAAAA	93	1812
1102278	N/A	N/A	23290	23309	TAGAGACAATCCTAAGGAAA	52	1813
1102279	N/A	N/A	23293	23312	CACTAGAGACAATCCTAAGG	69	1814
1102280	N/A	N/A	23603	23622	ATGGAGAAACCCCTTCCATC	74	1815
1102281	N/A	N/A	23874	23893	ATACCATTACTAAAAGATGG	79	1816
1102282	N/A	N/A	23879	23898	TCCAAATACCATTACTAAAA	49	1817
1102283	N/A	N/A	23880	23899	CTCCAAATACCATTACTAAA	41	1818
1102284	N/A	N/A	23883	23902	GATCTCCAAATACCATTACT	42	1819
1102285	N/A	N/A	23900	23919	GCCAGCACTCAAATTGTGAT	53	1820
1102286	N/A	N/A	23927	23946	CATAACAAACCCAGCAGCAA	91	1821
1102287	N/A	N/A	23933	23952	TAACTACATAACAAACCCAG	85	1822
1102288	N/A	N/A	23936	23955	CAATAACTACATAACAAACC	81	1823
1102289	N/A	N/A	23937	23956	ACAATAACTACATAACAAAC	96	1824

1102290	N/A	N/A	23939	23958	TCACAATAACTACATAACAA	74	1825
1102291	N/A	N/A	23940	23959	TTCACAATAACTACATAACA	78	1826
1102292	N/A	N/A	23941	23960	ATTCACAATAACTACATAAC	85	1827
1102293	N/A	N/A	23945	23964	GTGAATTCACAATAACTACA	61	1828
1102294	N/A	N/A	23946	23965	TGTGAATTCACAATAACTAC	88	1829
1102295	N/A	N/A	23947	23966	ATGTGAATTCACAATAACTA	89	1830
1102296	N/A	N/A	23959	23978	CTATATTCCTAAATGTGAAT	85	1831
1102297	N/A	N/A	23964	23983	AAACCCTATATTCCTAAATG	107	1832
1102298	N/A	N/A	23970	23989	AATTA AAAACCCTATATTCC	91	1833
1102299	N/A	N/A	23971	23990	GAATTA AAAACCCTATATTC	93	1834
1102300	N/A	N/A	23984	24003	ATCTAAAATCAAAGAATTAA	93	1835
1102301	N/A	N/A	23985	24004	TATCTAAAATCAAAGAATTA	127	1836
1102303	N/A	N/A	23987	24006	AGTATCTAAAATCAAAGAAT	93	1837
1102305	N/A	N/A	23990	24009	ACAAGTATCTAAAATCAAAG	83	1838
1102306	N/A	N/A	23991	24010	TACAAGTATCTAAAATCAAA	124	1839
1102307	N/A	N/A	23998	24017	AAAAAGATACAAGTATCTAA	113	1840
1102308	N/A	N/A	24001	24020	AGAAAAAGATACAAGTATC	82	1841
1102309	N/A	N/A	24017	24036	AGGTTTTAAATATAAAAGAA	94	1842
1102310	N/A	N/A	24020	24039	CCAAGGTTTTAAATATAAAA	75	1843
1102311	N/A	N/A	24070	24089	GCTGAAGGCCAAAGGTAGAC	72	1844
1102312	N/A	N/A	24092	24111	TAGGAAAACCCACAGCATGGT	85	1845
1102313	N/A	N/A	24093	24112	TTAGGAAAACCCACAGCATGG	80	1846
1102314	N/A	N/A	24094	24113	GTTAGGAAAACCCACAGCATG	94	1847
1102315	N/A	N/A	24145	24164	ACAGATGATATTTAAGATCC	66	1848
1102316	N/A	N/A	24158	24177	ATAGATCTTATTTACAGATG	103	1849
1102317	N/A	N/A	24194	24213	CAAGACTAAAGATAAAAGTT	85	1850
1102318	N/A	N/A	24197	24216	TGTCAAGACTAAAGATAAAA	82	1851
1102319	N/A	N/A	24199	24218	GATGTCAAGACTAAAGATAA	76	1852
1102320	N/A	N/A	24229	24248	GGAGTTAGTCAAAGCTAGGT	47	1853
1102321	N/A	N/A	24231	24250	TAGGAGTTAGTCAAAGCTAG	62	1854
1102322	N/A	N/A	24246	24265	TGGAGATGCCAAAGCTAGGA	28	1855
1102323	N/A	N/A	24292	24311	TCTTTCATAGACATGTTCCAG	64	1856

1102324	N/A	N/A	24297	24316	ATAAGTCTTTCATAGACATG	98	1857
1102325	N/A	N/A	24337	24356	AATGGAAAACCTGATGGATA	84	1858
1102326	N/A	N/A	24355	24374	AAGAGTCACCCTTATGGAAA	68	1859
1102327	N/A	N/A	24382	24401	CGGTATAATATATAGGAACC	48	1860
1102328	N/A	N/A	24384	24403	GTCGGTATAATATATAGGAA	23	1861
1102329	N/A	N/A	24819	24838	GGTTTTATTCAAGACTTCAC	9	1862
1102330	N/A	N/A	24823	24842	CTTGGGTTTTATTCAAGACT	54	1863
1102331	N/A	N/A	24892	24911	ACCATGGTATTCTATGAAGA	70	1864
1102332	N/A	N/A	24909	24928	AATAAATATGCCAGCTCACC	39	1865
1102333	N/A	N/A	24914	24933	TGTATAATAAATATGCCAGC	23	1866
1102334	N/A	N/A	24915	24934	TTGTATAATAAATATGCCAG	31	1867
1102335	N/A	N/A	24936	24955	GCCAGTAAAATTGTTTCTGT	41	1868
1102336	N/A	N/A	24994	25013	TGAACATTTTTTATGAGGAC	8	1869
1102337	N/A	N/A	24995	25014	TTGAACATTTTTTATGAGGA	26	1870
1102339	N/A	N/A	25019	25038	AATGGAAAACCTCAAATAG	75	1871
1102341	N/A	N/A	25438	25457	ATCTAACTGATTTAAGTTTC	112	1872
1102342	N/A	N/A	25449	25468	TACCTAAAACAATCTAACTG	103	1873
1102343	N/A	N/A	25453	25472	GCTATACCTAAAACAATCTA	68	1874
1102344	N/A	N/A	25454	25473	GGCTATACCTAAAACAATCT	55	1875
1102345	N/A	N/A	25455	25474	GGGCTATACCTAAAACAATC	55	1876
1102346	N/A	N/A	25457	25476	ATGGGCTATACCTAAAACAA	101	1877
1102347	N/A	N/A	25473	25492	CACACAAAACCAAGGATGG	59	1878
1102348	N/A	N/A	25499	25518	CCAGGGTTTCCCAAGCTAG	54	1879
1102349	N/A	N/A	25507	25526	CCAGAAATCCAGGGTTTCCC	73	1880
1102350	N/A	N/A	25509	25528	TTCCAGAAATCCAGGGTTTC	56	1881
1102351	N/A	N/A	25513	25532	ATGATTCCAGAAATCCAGGG	18	1882
1102352	N/A	N/A	25515	25534	ATATGATTCCAGAAATCCAG	41	1883
1102353	N/A	N/A	25521	25540	GTCTAAATATGATTCCAGAA	6	1884
1102354	N/A	N/A	25545	25564	ATTACATTAGTCTAGTGTGA	51	1885
1102355	N/A	N/A	25550	25569	AAAGAATTACATTAGTCTAG	64	1886
1102356	N/A	N/A	25551	25570	AAAAGAATTACATTAGTCTA	87	1887
1102357	N/A	N/A	25554	25573	CCCAAAGAATTACATTAGT	60	1888

1102358	N/A	N/A	25555	25574	TCCCAAAGAATTACATTAG	67	1889
1102359	N/A	N/A	25556	25575	ATCCCAAAGAATTACATTA	95	1890
1102360	N/A	N/A	25561	25580	TTTGCATCCCAAAGAATTA	75	1891
1102361	N/A	N/A	25590	25609	AAAAGCTATTTAAGGTGTCA	26	1892
1102362	N/A	N/A	25591	25610	TAAAAGCTATTTAAGGTGTC	56	1893
1102363	N/A	N/A	25592	25611	CTAAAAGCTATTTAAGGTGT	67	1894
1102364	N/A	N/A	25600	25619	CCAAATACCTAAAAGCTATT	84	1895
1102365	N/A	N/A	25601	25620	GCCAAATACCTAAAAGCTAT	108	1896
1102366	N/A	N/A	25602	25621	AGCCAAATACCTAAAAGCTA	86	1897
1102367	N/A	N/A	25603	25622	AAGCCAAATACCTAAAAGCT	71	1898
1102368	N/A	N/A	25604	25623	GAAGCCAAATACCTAAAAGC	54	1899
1102369	N/A	N/A	25605	25624	GGAAGCCAAATACCTAAAAG	44	1900
1102370	N/A	N/A	25632	25651	ACCCCTTGTAATAAAAATA	93	1901
1102371	N/A	N/A	25689	25708	TGGCTAAAATAATCATCTG	71	1902
1102372	N/A	N/A	25690	25709	ATGGCTAAAATAATCATCT	70	1903
1102373	N/A	N/A	25691	25710	CATGGCTAAAATAATCATC	98	1904
1102375	N/A	N/A	25805	25824	CATTACCCTTCATATATACA	73	1905
1102377	N/A	N/A	25814	25833	TCCTTAATACATTACCCTTC	62	1906
1102378	N/A	N/A	25822	25841	GTCGATACTCCTTAATACAT	23	1907
1102379	N/A	N/A	26243	26262	CTACAAATTATTGTTTCTGG	17	1908
1102380	N/A	N/A	26245	26264	GGCTACAAATTATTGTTTCT	25	1909
1102381	N/A	N/A	26246	26265	AGGCTACAAATTATTGTTTC	58	1910
1102382	N/A	N/A	26247	26266	AAGGCTACAAATTATTGTTT	50	1911
1102383	N/A	N/A	26249	26268	TGAAGGCTACAAATTATTGT	40	1912
1102384	N/A	N/A	26311	26330	ACTGTAAACATATGATACT	73	1913
1102385	N/A	N/A	26322	26341	TCTTGGTTTCTACTGTAAA	78	1914
1102386	N/A	N/A	26455	26474	AAAGGGCCCTACTAATATAG	107	1915
1102387	N/A	N/A	26475	26494	TGAGAAATAAATATGTCTGT	79	1916
1102388	N/A	N/A	26525	26544	CCTCACTTTCTCCATTGTAA	47	1917
1102389	N/A	N/A	26577	26596	TCTTATACTTACTAGTAAAG	77	1918
1102390	N/A	N/A	26580	26599	GATTCTTATACTTACTAGTA	70	1919
1102391	N/A	N/A	26581	26600	TGATTCTTATACTTACTAGT	92	1920

1102392	N/A	N/A	26584	26603	TAATGATTCTTATACTTACT	59	1921
1102393	N/A	N/A	26585	26604	ATAATGATTCTTATACTTAC	87	1922
1102394	N/A	N/A	26593	26612	TAGTCCAAATAATGATTCTT	50	1923
1102395	N/A	N/A	26629	26648	TGGAAAAAATACAAGCTGA	88	1924
1102396	N/A	N/A	26630	26649	CTGGAAAAAATACAAGCTG	68	1925
1102397	N/A	N/A	26631	26650	ACTGGAAAAAATACAAGCT	84	1926
1102398	N/A	N/A	26632	26651	CACTGGAAAAAATACAAGC	99	1927
1102399	N/A	N/A	26680	26699	GATTCAAATTGATGTAAAA	95	1928
1102400	N/A	N/A	26681	26700	AGATTCAAATTGATGTAAA	91	1929
1102401	N/A	N/A	26684	26703	AAGAGATTCAAATTGATGT	124	1930
1102402	N/A	N/A	26685	26704	AAAGAGATTCAAATTGATG	86	1931
1102403	N/A	N/A	26707	26726	AAAATCAACCTAACCTAGTTA	87	1932
1102404	N/A	N/A	26708	26727	AAAAATCAACCTAACCTAGTT	109	1933
1102405	N/A	N/A	26714	26733	AAAGGCAAAAATCAACCTAA	102	1934
1102406	N/A	N/A	26733	26752	ATAGAATAACCTAAAAA	78	1935
1102407	N/A	N/A	26734	26753	TATAGAATAACCTAAAAA	131	1936
1102408	N/A	N/A	26737	26756	AAATATAGAATAACCTAAAA	102	1937
1102409	N/A	N/A	26739	26758	ACAAATATAGAATAACCTAA	95	1938
1102411	N/A	N/A	26870	26889	GGCCTCATTTTACCTTTGC	85	1939
1102413	N/A	N/A	26898	26917	GAAATACTACCATATATTCC	89	1940
1102414	N/A	N/A	26923	26942	AGCATGAAAATTTAATTCTC	91	1941
1102415	N/A	N/A	26986	27005	TTCACATAAATATAAGGTCC	73	1942
1102416	N/A	N/A	26995	27014	CTAATAAACTTCACTAAAAT	111	1943
1102417	N/A	N/A	26996	27015	ACTAATAAACTTCACTAAAA	70	1944
1102418	N/A	N/A	27008	27027	ATTCAAGTTTAACTAATAA	85	1945
1102419	N/A	N/A	27027	27046	TAAGTATTTCAAAGAGTTGA	37	1946
1102420	N/A	N/A	27029	27048	TTTAAGTATTTCAAAGAGTT	110	1947
1102421	N/A	N/A	27036	27055	TAATATATTTAAGTATTTCA	82	1948
1102422	N/A	N/A	27043	27062	ACTAAGTTAATATATTTAAG	119	1949
1102423	N/A	N/A	27064	27083	AGGAATATACCATACCAGCT	34	1950
1102424	N/A	N/A	27066	27085	CTAGGAATATACCATACCAG	19	1951
1102425	N/A	N/A	27391	27410	CTAGTAATATAATGATTGTG	37	1952

1102426	N/A	N/A	27394	27413	GCTCTAGTAATATAATGATT	35	1953
1102427	N/A	N/A	27407	27426	TTCTGGCAAATAAGCTCTAG	44	1954
1102428	N/A	N/A	27470	27489	TTAGACATAACATAAAGGCA	68	1955
1102429	N/A	N/A	27481	27500	AATCTTCTATTTTAGACATA	93	1956
1102430	N/A	N/A	27486	27505	CAACCAATCTTCTATTTTAG	84	1957
1102431	N/A	N/A	27487	27506	GCAACCAATCTTCTATTTTA	83	1958
1102432	N/A	N/A	27492	27511	TAACTGCAACCAATCTTCTA	114	1959
1102433	N/A	N/A	27518	27537	ACTCTAAAGAACAAAAGCAC	85	1960
1102434	N/A	N/A	27523	27542	TATGGACTCTAAGAACAAA	75	1961
1102435	N/A	N/A	27690	27709	GTCTTTACCTTGCATACTTA	65	1962
1102436	N/A	N/A	27697	27716	TCAGAATGTCTTTACCTTGC	104	1963
1102437	N/A	N/A	27712	27731	TGAATACAACACACATCAGA	81	1964
1102438	N/A	N/A	27718	27737	CAGCAATGAATACAACACAC	84	1965
1102439	N/A	N/A	27720	27739	TTCAGCAATGAATACAACAC	75	1966
1102440	N/A	N/A	27729	27748	AATCAATTCTTCAGCAATGA	100	1967
1102441	N/A	N/A	27730	27749	GAATCAATTCTTCAGCAATG	70	1968
1102442	N/A	N/A	27748	27767	GAAATCTAAGAATAATTGGA	108	1969
1102443	N/A	N/A	27763	27782	TACATTAACTTCCATGAAAT	91	1970
1102444	N/A	N/A	27770	27789	CTAAGAGTACATTAACTTCC	68	1971
1102445	N/A	N/A	27786	27805	AATTGTCAAAACACCTCTAA	77	1972
1102447	N/A	N/A	27824	27843	AAAGGGAAAGCCCACTATAT	118	1973
1102449	N/A	N/A	27848	27867	AGTGATTTCCATTATAAGAA	71	1974
1102450	N/A	N/A	27849	27868	AAGTGATTTCCATTATAAGA	69	1975
1102451	N/A	N/A	27872	27891	CCTAATAAAATATAGGTTGT	82	1976
1102452	N/A	N/A	27873	27892	TCCTAATAAAATATAGGTTG	108	1977
1102453	N/A	N/A	27874	27893	CTCCTAATAAAATATAGGTT	86	1978
1102454	N/A	N/A	27875	27894	ACTCCTAATAAAATATAGGT	166	1979
1102455	N/A	N/A	27882	27901	TATAACTACTCCTAATAAAA	82	1980
1102456	N/A	N/A	27885	27904	AAATATAACTACTCCTAATA	109	1981
1102457	N/A	N/A	27887	27906	AAAAATATAACTACTCCTAA	120	1982
1102458	N/A	N/A	27893	27912	AGGAGTAAAAATATAACTAC	117	1983
1102459	N/A	N/A	27894	27913	CAGGAGTAAAAATATAACTA	109	1984

1102460	N/A	N/A	27895	27914	CCAGGAGTAAAAATATAACT	91	1985
1102461	N/A	N/A	27903	27922	TAAAATAACCAGGAGTAAAA	88	1986
1102462	N/A	N/A	27908	27927	CCAAATAAAATAACCAGGAG	86	1987
1102463	N/A	N/A	27910	27929	AACCAAATAAAATAACCAGG	89	1988
1102464	N/A	N/A	27916	27935	TGTTGAAACCAAATAAAATA	108	1989
1102465	N/A	N/A	27943	27962	CCACAATTTACTATTGTGTT	96	1990
1102466	N/A	N/A	27947	27966	AAAACCACAATTTACTATTG	94	1991
1102467	N/A	N/A	27953	27972	AAGATTA AAAACCACAATTTA	89	1992
1102468	N/A	N/A	27966	27985	ACTGATACCCACAAAGATTA	77	1993
1102469	N/A	N/A	27974	27993	AAGGGTCAACTGATACCCAC	89	1994
1102470	N/A	N/A	28007	28026	ATGGCACATATTTATGTAAC	51	1995
1102471	N/A	N/A	28083	28102	AGTTGCATAGCCAATAAATG	54	1996
1102472	N/A	N/A	28126	28145	TATCACTAAAAAACTGGGCC	100	1997
1102473	N/A	N/A	28127	28146	ATATCACTAAAAAACTGGGC	79	1998
1102474	N/A	N/A	28128	28147	TATATCACTAAAAAACTGGG	94	1999
1102475	N/A	N/A	28129	28148	TTATATCACTAAAAAACTGG	102	2000
1102476	N/A	N/A	28131	28150	GTTTATATCACTAAAAAACT	90	2001
1102477	N/A	N/A	28132	28151	AGTTTATATCACTAAAAAAC	146	2002
1102478	N/A	N/A	28133	28152	TAGTTTATATCACTAAAAAA	87	2003
1102479	N/A	N/A	28134	28153	ATAGTTTATATCACTAAAAA	101	2004
1102480	N/A	N/A	28136	28155	TGATAGTTTATATCACTAAA	99	2005
1102481	N/A	N/A	28138	28157	ATTGATAGTTTATATCACTA	94	2006
1102483	N/A	N/A	28195	28214	TGTCTTAACATTTTTCTTTG	47	2007
1102485	N/A	N/A	28229	28248	CACTTCAAAC TTTTAATTAA	94	2008
1102486	N/A	N/A	28230	28249	CCACTTCAAAC TTTTAATTA	80	2009
1102487	N/A	N/A	28233	28252	AACCCACTTCAAAC TTTTAA	75	2010
1102488	N/A	N/A	28235	28254	AAAACCCACTTCAAAC TTTT	83	2011
1102489	N/A	N/A	28271	28290	AAGCAAATACATATGAGTTA	59	2012
1102490	N/A	N/A	28273	28292	AGAAGCAAATACATATGAGT	24	2013
1102491	N/A	N/A	28274	28293	TAGAAGCAAATACATATGAG	83	2014
1102492	N/A	N/A	28288	28307	ATTCATTAGAAAGTAGAAG	98	2015
1102493	N/A	N/A	28293	28312	AAATAATTCATTAGAAAGT	97	2016

1102494	N/A	N/A	28297	28316	TGATAAATAATTTTCATTAGA	95	2017
1102495	N/A	N/A	28340	28359	TTAATGAAATTTCAATTTTA	110	2018
1102496	N/A	N/A	28351	28370	TAATCTTCCCATTAATGAAA	85	2019
1102497	N/A	N/A	28355	28374	AAAATAATCTTCCCATTAAT	83	2020
1102498	N/A	N/A	28360	28379	GGATAAAAATAATCTTCCCA	79	2021
1102499	N/A	N/A	28361	28380	AGGATAAAAATAATCTTCCC	62	2022
1102500	N/A	N/A	28378	28397	AGAGGCAAGAAAAGTTCAGG	54	2023
1102501	N/A	N/A	28414	28433	GATTGCACACCATATGGAGT	63	2024
1102502	N/A	N/A	28431	28450	CTATTAATCAAAAATGGGAT	119	2025
1102503	N/A	N/A	28432	28451	TCTATTAATCAAAAATGGGA	79	2026
1102504	N/A	N/A	28434	28453	ACTCTATTAATCAAAAATGG	80	2027
1102505	N/A	N/A	28437	28456	AGGACTCTATTAATCAAAAA	77	2028
1102506	N/A	N/A	28439	28458	GCAGGACTCTATTAATCAAA	105	2029
1102507	N/A	N/A	28452	28471	CCCTGCTAATCCAGCAGGAC	130	2030
1102508	N/A	N/A	28477	28496	AAAGAAATCTAAAGCTGATT	115	2031
1102509	N/A	N/A	28810	28829	AGAATATTCTACTCTTCTGG	111	2032
1102510	N/A	N/A	28813	28832	TTAAGAATATTCTACTCTTC	103	2033
1102511	N/A	N/A	28817	28836	CTCTTTAAGAATATTCTACT	65	2034
1102512	N/A	N/A	28818	28837	TCTCTTTAAGAATATTCTAC	80	2035
1102513	N/A	N/A	28872	28891	TTCAAGCAACAATATGTTTG	86	2036
1102514	N/A	N/A	28880	28899	TTTACCAATTCAAGCAACAA	109	2037
1102515	N/A	N/A	28881	28900	ATTTACCAATTCAAGCAACA	128	2038
1102516	N/A	N/A	28883	28902	GTATTTACCAATTCAAGCAA	67	2039
1102517	N/A	N/A	28886	28905	ACTGTATTTACCAATTCAAG	86	2040
1102519	N/A	N/A	28895	28914	AAACCAATCACTGTATTTAC	126	2041
1102521	N/A	N/A	28902	28921	ACAACAAAAACCAATCACTG	100	2042
1102522	N/A	N/A	28903	28922	CACAACAAAAACCAATCACT	78	2043
1102523	N/A	N/A	28922	28941	ACCTGAAAACAAAACACAAC	95	2044
1102524	N/A	N/A	28923	28942	TACCTGAAAACAAAACACAA	25	2045
1102525	N/A	N/A	28926	28945	AACTACCTGAAAACAAAACA	78	2046
1102526	N/A	N/A	29022	29041	TTTACTTTTCAAAGTAGGCT	82	2047
1102527	N/A	N/A	29023	29042	CTTACTTTTCAAAGTAGGC	109	2048

1102528	N/A	N/A	29025	29044	TACTTTACTTTTCAAAGTAG	109	2049
1102529	N/A	N/A	29028	29047	AACTACTTTACTTTTCAAAG	99	2050
1102530	N/A	N/A	29032	29051	TACCAACTACTTTACTTTTC	85	2051
1102531	N/A	N/A	29035	29054	TTGTACCAACTACTTTACTT	88	2052
1102532	N/A	N/A	29051	29070	AACATGCTACTTTAACTTGT	78	2053
1102533	N/A	N/A	29062	29081	AGCAAATATTAAACATGCTA	109	2054
1102534	N/A	N/A	29074	29093	CAAAATAGCCAAAGCAAATA	82	2055
1102535	N/A	N/A	29076	29095	GACAAAATAGCCAAAGCAAA	62	2056
1102536	N/A	N/A	29085	29104	TTACAAATAGACAAAATAGC	76	2057
1102537	N/A	N/A	29091	29110	AACCATTTACAAATAGACAA	63	2058
1102538	N/A	N/A	29096	29115	GCAGTAACCATTTACAAATA	42	2059
1102539	N/A	N/A	29119	29138	ATTCAAATATTCACAGGATT	55	2060
1102540	N/A	N/A	29125	29144	AAATACATTCAAATATTCAC	89	2061
1102541	N/A	N/A	29476	29495	GCCGTAAATTTTTATTTTAA	16	2062
1102542	N/A	N/A	29477	29496	TGCCGTAAATTTTTATTTT	40	2063
1102543	N/A	N/A	29529	29548	GTTTAAAAAATTTATCCAGT	82	2064
1102544	N/A	N/A	29530	29549	AGTTTAAAAAATTTATCCAG	88	2065
1102545	N/A	N/A	29531	29550	CAGTTTAAAAAATTTATCCA	109	2066
1102546	N/A	N/A	29535	29554	CACTCAGTTTAAAAAATTTA	78	2067
1102547	N/A	N/A	29548	29567	ATAAGGTTTCCTTCACTCAG	22	2068
1102548	N/A	N/A	29561	29580	TAAATGAAATTTTATAAGGT	109	2069
1102549	N/A	N/A	29585	29604	GTCCTAATTTCAATTTTCTT	30	2070
1102550	N/A	N/A	29587	29606	TTGTCCTAATTTCAATTTTC	58	2071
1102551	N/A	N/A	29645	29664	AGGGTTAATCAGGTAAGCAA	8	2072
1102552	N/A	N/A	29647	29666	GCAGGGTTAATCAGGTAAGC	17	2073
1102553	N/A	N/A	29807	29826	TTGATCCAGATTTATGGTTT	28	2074
1102555	N/A	N/A	29812	29831	AGGAGTTGATCCAGATTTAT	28	2075
1102557	N/A	N/A	29881	29900	AATGTATTTTCATATGGTGG	10	2076
1102558	N/A	N/A	29901	29920	AATGATAGTTACTTGAAAAG	87	2077
1102559	N/A	N/A	30269	30288	TCTTGTAATCTTTAACATGA	84	2078
1102560	N/A	N/A	30280	30299	CTGATTATTTATCTTGTAAT	34	2079
1102561	N/A	N/A	30281	30300	TCTGATTATTTATCTTGTAAT	34	2080

1102562	N/A	N/A	30282	30301	GTCTGATTATTTATCTTGTA	14	2081
1102563	N/A	N/A	30283	30302	GGTCTGATTATTTATCTTGT	15	2082
1102564	N/A	N/A	30350	30369	TGGATGAAATACAGCAAATA	42	2083
1102565	N/A	N/A	30354	30373	AGAATGGATGAAATACAGCA	82	2084
1102566	N/A	N/A	30376	30395	AATGTGAAACTATGTGCATC	57	2085
1102567	N/A	N/A	30378	30397	GAAATGTGAAACTATGTGCA	29	2086
1102568	N/A	N/A	30380	30399	TTGAAATGTGAAACTATGTG	58	2087
1102569	N/A	N/A	30398	30417	TTCTCAATTTTCAGAGACATT	46	2088
1102570	N/A	N/A	30399	30418	CTTCTCAATTTTCAGAGACAT	38	2089
1102571	N/A	N/A	30400	30419	GCTTCTCAATTTTCAGAGACA	37	2090
1102572	N/A	N/A	30436	30455	GTGCTGCTAATATACTGTCA	26	2091
1102573	N/A	N/A	30452	30471	GAGCCAATATTTATAGGTGC	21	2092
1102574	N/A	N/A	30453	30472	TGAGCCAATATTTATAGGTG	7	2093
1102575	N/A	N/A	30473	30492	TTATACCATCAAATGTAAAA	83	2094
1102576	N/A	N/A	30475	30494	CATTATACCATCAAATGTAA	59	2095
1102577	N/A	N/A	30477	30496	TTCATTATACCATCAAATGT	53	2096
1102578	N/A	N/A	30478	30497	CTTCATTATACCATCAAATG	30	2097
1102579	N/A	N/A	30479	30498	TCTTCATTATACCATCAAAT	9	2098
1102580	N/A	N/A	30490	30509	GGTAAATATTTTCTTCATTA	9	2099
1102581	N/A	N/A	30495	30514	AAAAAGGTAAATATTTTCTT	84	2100
1102582	N/A	N/A	30520	30539	GTTGTGACTTAAAAACAAAA	74	2101
1102583	N/A	N/A	30523	30542	TGAGTTGTGACTTAAAAACA	49	2102
1102584	N/A	N/A	30546	30565	CAGAATTTTCCTTCATCTAC	89	2103
1102585	N/A	N/A	30547	30566	TCAGAATTTTCCTTCATCTA	42	2104
1102586	N/A	N/A	30548	30567	ATCAGAATTTTCCTTCATCT	34	2105
1102587	N/A	N/A	30574	30593	ATCTCACATTAAGAGGATGT	69	2106
1102588	N/A	N/A	30576	30595	ATATCTCACATTAAGAGGAT	69	2107
1102589	N/A	N/A	30577	30596	AATATCTCACATTAAGAGGA	41	2108
1102591	N/A	N/A	30582	30601	CTAGAAATATCTCACATTAA	88	2109
1102593	N/A	N/A	30587	30606	AAAGACTAGAAATATCTCAC	46	2110
1102594	N/A	N/A	30588	30607	TAAAGACTAGAAATATCTCA	65	2111
1102595	N/A	N/A	30600	30619	ATCTATACTGAATAAAGACT	72	2112

1102596	N/A	N/A	30605	30624	CATTAATCTATACTGAATAA	98	2113
1102597	N/A	N/A	30606	30625	CCATTAATCTATACTGAATA	64	2114
1102598	N/A	N/A	30607	30626	GCCATTAATCTATACTGAAT	19	2115
1102599	N/A	N/A	30608	30627	AGCCATTAATCTATACTGAA	7	2116
1102600	N/A	N/A	30609	30628	TAGCCATTAATCTATACTGA	25	2117
1102601	N/A	N/A	30610	30629	TTAGCCATTAATCTATACTG	80	2118
1102602	N/A	N/A	30611	30630	ATTAGCCATTAATCTATACT	65	2119
1102603	N/A	N/A	30613	30632	TAATTAGCCATTAATCTATA	66	2120
1102604	N/A	N/A	30614	30633	ATAATTAGCCATTAATCTAT	69	2121
1102605	N/A	N/A	30616	30635	ATATAATTAGCCATTAATCT	63	2122
1102606	N/A	N/A	30625	30644	AAATTTAACATATAATTAGC	89	2123
1102607	N/A	N/A	30632	30651	TACTTTGAAATTTAACATAT	92	2124
1102608	N/A	N/A	30651	30670	AAAAAGCACTAATAAGCACT	59	2125
1102609	N/A	N/A	30659	30678	TTAAAAGTAAAAGCACTAA	91	2126
1102610	N/A	N/A	30675	30694	AAGTTAATTTTGAACTTAA	118	2127
1102611	N/A	N/A	30697	30716	TTTGGAGTTTATTATAATAA	55	2128
1102612	N/A	N/A	30723	30742	TGCTAGTTTTTCTACTTTTG	13	2129
1102613	N/A	N/A	31103	31122	ATGGGAGTATTATAAAACGA	38	2130
1102614	N/A	N/A	31121	31140	CAGTGGAAGAATGGGAGAT	48	2131
1102615	N/A	N/A	31147	31166	AAAATAATCCAACTTGCAG	36	2132
1102616	N/A	N/A	31150	31169	TACAAAATAATCCAACTTG	84	2133
1102617	N/A	N/A	31152	31171	GTTACAAAATAATCCAACT	71	2134
1102618	N/A	N/A	31153	31172	TGTTACAAAATAATCCAAAC	82	2135
1102619	N/A	N/A	31154	31173	TTGTTACAAAATAATCCAAA	80	2136
1102620	N/A	N/A	31179	31198	TATAGAATAATATGATGATT	81	2137
1102621	N/A	N/A	31197	31216	GACACATATTAATAATGGTTA	25	2138
1102622	N/A	N/A	31237	31256	GCATTTAACTATGTAAAAA	77	2139
1102623	N/A	N/A	31238	31257	AGCATTTAACTATGTAAAAA	88	2140
1102624	N/A	N/A	31240	31259	ATAGCATTTAACTATGTAA	85	2141
1102625	N/A	N/A	31251	31270	ATTTTATGACAATAGCATT	28	2142
1102627	N/A	N/A	31285	31304	TGATATAGAATTACAATTAA	112	2143
1102629	N/A	N/A	31647	31666	AAGTAGATTTAAGTTATTTT	118	2144

1102630	N/A	N/A	31650	31669	ATTAAGTAGATTTAAGTTAT	136	2145
1102631	N/A	N/A	31657	31676	TTTTCTAATTAAGTAGATTT	95	2146
1102632	N/A	N/A	31659	31678	GTTTTTCTAATTAAGTAGAT	103	2147
1102633	N/A	N/A	31660	31679	AGTTTTTCTAATTAAGTAGA	72	2148
1102634	N/A	N/A	31662	31681	TTAGTTTTTCTAATTAAGTA	123	2149
1102635	N/A	N/A	31664	31683	TGTTAGTTTTTCTAATTAAG	73	2150
1102636	N/A	N/A	32030	32049	TGCTTTAATTTCTATATTTT	71	2151
1102637	N/A	N/A	32676	32695	GCCAAAATACTAACATCAGT	110	2152
1102638	N/A	N/A	32677	32696	TGCCAAAATACTAACATCAG	42	2153
1102639	N/A	N/A	32678	32697	GTGCCAAAATACTAACATCA	26	2154
1102640	N/A	N/A	32679	32698	TGTGCCAAAATACTAACATC	52	2155
1102641	N/A	N/A	32680	32699	ATGTGCCAAAATACTAACAT	42	2156
1102642	N/A	N/A	32682	32701	GAATGTGCCAAAATACTAAC	36	2157
1102643	N/A	N/A	32683	32702	AGAATGTGCCAAAATACTAA	47	2158
1102644	N/A	N/A	32691	32710	ACAGAAAAAGAATGTGCCAA	48	2159
1102645	N/A	N/A	32726	32745	GAGTACAACACTTACAAGGT	24	2160
1102646	N/A	N/A	32750	32769	AGACTATTTACTGTCATAGG	15	2161
1102647	N/A	N/A	32752	32771	AAAGACTATTTACTGTCATA	54	2162
1102648	N/A	N/A	32754	32773	ACAAAGACTATTTACTGTCA	44	2163
1102649	N/A	N/A	32762	32781	AGCCTGTTACAAAGACTATT	64	2164
1102650	N/A	N/A	32777	32796	TATGAAATATCATGCAGCCT	47	2165
1102651	N/A	N/A	32778	32797	TTATGAAATATCATGCAGCC	63	2166
1102652	N/A	N/A	32786	32805	CATTCATTTTATGAAATATC	93	2167
1102653	N/A	N/A	32807	32826	ACATATAAATTATGCCACAT	49	2168
1102654	N/A	N/A	32826	32845	AGCAGAATTCAAAAGGCTCA	65	2169
1102655	N/A	N/A	32864	32883	GCAATATAAGAATTGTTTCAT	19	2170
1102656	N/A	N/A	32933	32952	TCCTTTAACCCAATAATCTG	91	2171
1102657	N/A	N/A	32940	32959	GTTTCATATCCTTTAACCCAA	8	2172
1102658	N/A	N/A	32975	32994	AGCAATTTAGAAATCTGTTC	68	2173
1102659	N/A	N/A	32993	33012	ATGGGAATTATTCTGGAAAG	40	2174
1102660	N/A	N/A	33005	33024	TGAAAGTATCACATGGGAAT	39	2175
1102661	N/A	N/A	33013	33032	AAACATGGTGAAAGTATCAC	33	2176

1102663	N/A	N/A	33370	33389	GATGTATGTCTTTAGACCAT	25	2177
1102665	N/A	N/A	33447	33466	GCAGTTTATTTTTATGCTTT	40	2178
1102666	N/A	N/A	33492	33511	GTTTCATATTTTAAATCCAG	7	2179
1102667	N/A	N/A	33497	33516	TGGAAGTTTCATATTTTTAA	14	2180
1102668	N/A	N/A	33498	33517	TTGGAAGTTTCATATTTTTA	18	2181
1102669	N/A	N/A	33875	33894	ACTTACTTAGTCATTATTGG	27	2182
1102670	N/A	N/A	33880	33899	TTATAACTTACTTAGTCATT	55	2183
1102671	N/A	N/A	33882	33901	TGTTATAACTTACTTAGTCA	27	2184
1102672	N/A	N/A	33884	33903	CTTGTTATAACTTACTTAGT	48	2185
1102673	N/A	N/A	33921	33940	TGTTTACTAAAAAGCACTAG	94	2186
1102674	N/A	N/A	33922	33941	CTGTTTACTAAAAAGCACTA	102	2187
1102675	N/A	N/A	33923	33942	CCTGTTTACTAAAAAGCACT	105	2188
1102676	N/A	N/A	33925	33944	ACCCTGTTTACTAAAAAGCA	110	2189
1102677	N/A	N/A	33956	33975	GAACATTTTTAAAAGGGTAC	13	2190
1102678	N/A	N/A	33957	33976	CGAACATTTTTAAAAGGGTA	15	2191
1102679	N/A	N/A	33959	33978	TTCGAACATTTTTAAAAGGG	22	2192
1102680	N/A	N/A	33973	33992	GAGGTATATCGATATTCGAA	41	2193
1102681	N/A	N/A	33993	34012	ATCCTCCACCAAGTAGGAAG	78	2194
1102682	N/A	N/A	34001	34020	CTCAATCAATCCTCCACCAA	97	2195
1102683	N/A	N/A	34014	34033	GCACACTTTCCTCCTCAATC	15	2196
1102684	N/A	N/A	34030	34049	GCTGGTAACCATCACTGCAC	12	2197
1102685	N/A	N/A	34031	34050	AGCTGGTAACCATCACTGCA	79	2198
1102686	N/A	N/A	34051	34070	AAGTCAAGCCAAGAGGCTGA	88	2199
1102687	N/A	N/A	34053	34072	CAAAGTCAAGCCAAGAGGCT	83	2200
1102688	N/A	N/A	34058	34077	ATTTGCAAAGTCAAGCCAAG	55	2201
1102689	N/A	N/A	34071	34090	AATTCTCACCAGTATTTGCA	45	2202
1102690	N/A	N/A	34082	34101	AGCTCTTCCAAATTCTCAC	24	2203
1102691	N/A	N/A	34095	34114	TAAGATATTCTCAAGCTCTT	40	2204
1102692	N/A	N/A	34097	34116	TGTAAGATATTCTCAAGCTC	29	2205
1102693	N/A	N/A	34100	34119	CTATGTAAGATATTCTCAAG	58	2206
1102694	N/A	N/A	34102	34121	GACTATGTAAGATATTCTCA	31	2207
1102695	N/A	N/A	34111	34130	GCAACATGTGACTATGTAAG	16	2208

1102696	N/A	N/A	34130	34149	TAGTTCCTTAACTCTTCTCAG	34	2209
1102697	N/A	N/A	34133	34152	AGTTAGTTCTTAACTCTTCT	39	2210
1102699	N/A	N/A	34147	34166	AATGAACATCAAGAAGTTAG	54	2211
1102701	N/A	N/A	34228	34247	AATTTTAGTGAAAGGCAAAT	84	2212
1102702	N/A	N/A	34235	34254	AATCAGGAATTTTAGTGAAA	53	2213
1102703	N/A	N/A	34241	34260	CTAAGTAATCAGGAATTTTA	106	2214
1102704	N/A	N/A	34277	34296	AAAGACAGAACCTAGAGAGA	83	2215
1102705	N/A	N/A	34287	34306	CCAAGCTCCCAAAGACAGAA	52	2216
1102706	N/A	N/A	34304	34323	GCTTGATAACCTTAGACCCA	37	2217
1102707	N/A	N/A	34402	34421	CAAATACTCAAAAAGGGAAA	47	2218
1102708	N/A	N/A	34403	34422	TCAAATACTCAAAAAGGGAA	75	2219
1102709	N/A	N/A	34405	34424	CTTCAAATACTCAAAAAGGG	107	2220
1102710	N/A	N/A	34406	34425	GCTTCAAATACTCAAAAAGG	45	2221
1102711	N/A	N/A	34407	34426	AGCTTCAAATACTCAAAAAG	69	2222
1102712	N/A	N/A	34411	34430	ATGAAGCTTCAAATACTCAA	71	2223
1102713	N/A	N/A	34424	34443	TACTATATTCAGTATGAAGC	33	2224
1102714	N/A	N/A	34425	34444	TTACTATATTCAGTATGAAG	59	2225
1102715	N/A	N/A	34427	34446	GATTACTATATTCAGTATGA	48	2226
1102716	N/A	N/A	34429	34448	ATGATTACTATATTCAGTAT	52	2227
1102717	N/A	N/A	34431	34450	CTATGATTACTATATTCAGT	31	2228
1102718	N/A	N/A	34432	34451	ACTATGATTACTATATTCAG	38	2229
1102719	N/A	N/A	34433	34452	TACTATGATTACTATATTC	65	2230
1102720	N/A	N/A	34436	34455	GAATACTATGATTACTATAT	37	2231
1102721	N/A	N/A	34437	34456	TGAATACTATGATTACTATA	89	2232
1102722	N/A	N/A	34440	34459	GCATGAATACTATGATTACT	6	2233
1102723	N/A	N/A	34455	34474	TATGATTTTCTTTATGCATG	9	2234
1102724	N/A	N/A	34456	34475	TTATGATTTTCTTTATGCAT	29	2235
1102725	N/A	N/A	34465	34484	GCAATTACTTTATGATTTTC	12	2236
1102726	N/A	N/A	34467	34486	ATGCAATTACTTTATGATTT	15	2237
1102727	N/A	N/A	34468	34487	TATGCAATTACTTTATGATT	62	2238
1102728	N/A	N/A	34469	34488	TTATGCAATTACTTTATGAT	72	2239
1102729	N/A	N/A	34470	34489	TTTATGCAATTACTTTATGA	100	2240

1102730	N/A	N/A	34486	34505	ATGATTACTTTTATGCATTTA	91	2241
1102731	N/A	N/A	34488	34507	CTATGATTACTTTTATGCATT	57	2242
1102732	N/A	N/A	34493	34512	GAAAACATGATTACTTTAT	83	2243
1102733	N/A	N/A	34494	34513	TGAAAACATGATTACTTTA	65	2244
1102735	N/A	N/A	34498	34517	TGCATGAAAACATGATTAC	59	2245
1102737	N/A	N/A	34511	34530	CTAGTTTTTTTAAATGCATGA	34	2246
1102738	N/A	N/A	34512	34531	ACTAGTTTTTTTAAATGCATG	76	2247
1102739	N/A	N/A	34513	34532	AACTAGTTTTTTTAAATGCAT	74	2248
1102740	N/A	N/A	34851	34870	ATAAATTATGAATCTGTAAT	108	2249
1102741	N/A	N/A	34855	34874	ACTCATAAATTATGAATCTG	53	2250
1102742	N/A	N/A	34856	34875	GACTCATAAATTATGAATCT	86	2251
1102743	N/A	N/A	34857	34876	TGACTCATAAATTATGAATC	99	2252
1102744	N/A	N/A	34861	34880	TTAATGACTCATAAATTATG	101	2253
1102745	N/A	N/A	34877	34896	GGCTTGAAAATATTATTTAA	83	2254
1102746	N/A	N/A	34894	34913	GCTGGAAAAAATGTCATGGC	40	2255
1102747	N/A	N/A	34895	34914	TGCTGGAAAAAATGTCATGG	45	2256
1102748	N/A	N/A	34917	34936	GTAAAACAGATTTAGAGACT	68	2257
1102749	N/A	N/A	34919	34938	TGGTAAAACAGATTTAGAGA	36	2258
1102750	N/A	N/A	34971	34990	GGTTTTACAGTGACACAGCT	19	2259
1102751	N/A	N/A	35004	35023	TTGCTTAATTTTCATGCTTCT	71	2260
1102752	N/A	N/A	35021	35040	AAATAGTTTCACACACATTG	27	2261
1102753	N/A	N/A	35023	35042	TAAAATAGTTTCACACACAT	63	2262
1102754	N/A	N/A	35025	35044	TATAAAATAGTTTCACACAC	69	2263
1102755	N/A	N/A	35061	35080	AACTGCCAACATGTATGTAT	42	2264
1102756	N/A	N/A	35094	35113	CATTTCAAAGCCACACCTAG	106	2265
1102757	N/A	N/A	35098	35117	CATCCATTTCAAAGCCACAC	44	2266
1102758	N/A	N/A	35174	35193	TGTCCATGAAGATATTTGTG	31	2267
1102759	N/A	N/A	35185	35204	ATAGCAATCCATGTCCATGA	10	2268
1102760	N/A	N/A	35186	35205	CATAGCAATCCATGTCCATG	22	2269
1102761	N/A	N/A	35187	35206	TCATAGCAATCCATGTCCAT	38	2270
1102762	N/A	N/A	35203	35222	TTAGGCAATCAAACACTCAT	73	2271
1102763	N/A	N/A	35240	35259	TAAATTATACCATATCACTG	88	2272

1102764	N/A	N/A	35243	35262	TGATAAATTATACCATATCA	110	2273
1102765	N/A	N/A	35247	35266	TGTTTGATAAATTATACCAT	79	2274
1102766	N/A	N/A	35264	35283	TTTCTGTTTCTCAACACTGT	77	2275
1102767	N/A	N/A	35286	35305	CTCTTAAAACATCCCCAGT	95	2276
1102768	N/A	N/A	35290	35309	TTTCCTCTTAAAACATCCC	37	2277
1102769	N/A	N/A	35321	35340	TATGTAAACCCCTAATTTCT	100	2278
1102771	N/A	N/A	35332	35351	TTTCTTAAGATTATGTAAAC	146	2279
1102773	N/A	N/A	35440	35459	TTTAATATCCTCATTACCCA	52	2280
1102774	N/A	N/A	35441	35460	ATTTAATATCCTCATTACCC	77	2281
1102775	N/A	N/A	35442	35461	AATTTAATATCCTCATTACC	71	2282
1102776	N/A	N/A	35446	35465	CTTAAATTTAATATCCTCAT	67	2283
1102777	N/A	N/A	35448	35467	TTCTTAAATTTAATATCCTC	75	2284
1102778	N/A	N/A	35450	35469	TGTTCTTAAATTTAATATCC	50	2285
1102779	N/A	N/A	35484	35503	GCTTTCTATGCCAAGGATCA	36	2286
1102780	N/A	N/A	35562	35581	AGTCCCAAATTCTGCTTCA	127	2287
1102781	N/A	N/A	35566	35585	TGCCAGTCCCAAATTCTGC	94	2288
1102782	N/A	N/A	35588	35607	GCAAGCAAAGCCATTTGGGA	80	2289
1102783	N/A	N/A	36442	36461	CTAAAATACAAACCTTGTC	73	2290
1102784	N/A	N/A	36582	36601	CATGAGCTTTAAAAGCAGA	153	2291
1102785	N/A	N/A	36603	36622	TGGTTACAAATTAAGTGCTC	79	2292
1102786	N/A	N/A	36604	36623	CTGGTTACAAATTAAGTGCT	64	2293
1102787	N/A	N/A	36606	36625	TTCTGGTTACAAATTAAGTG	37	2294
1102788	N/A	N/A	36624	36643	ATTATTTTACAAGTAGGATT	86	2295
1102789	N/A	N/A	36627	36646	TAGATTATTTTACAAGTAGG	15	2296
1102790	N/A	N/A	36628	36647	TTAGATTATTTTACAAGTAG	65	2297
1102791	N/A	N/A	36629	36648	CTTAGATTATTTTACAAGTA	55	2298
1102792	N/A	N/A	36634	36653	CATGTCTTAGATTATTTTAC	38	2299
1102793	N/A	N/A	36658	36677	TAGAGGTTACAAAGCTAAAA	31	2300
1102794	N/A	N/A	36670	36689	CCATCAATATTATAGAGGTT	7	2301
1102795	N/A	N/A	36734	36753	TCCAGCTGTGAAGACTGA	103	2302
1102796	N/A	N/A	36757	36776	ACCTTGAAACAATGTAGACA	71	2303
1102797	N/A	N/A	36797	36816	ACTTTTAGTTTATGAAAAAT	96	2304

1102798	N/A	N/A	36799	36818	CTACTTTTAGTTTATGAAAA	105	2305
1102799	N/A	N/A	36804	36823	TTATTCTACTTTTAGTTTAT	75	2306
1102800	N/A	N/A	36807	36826	CCTTTATTCTACTTTTAGTT	53	2307
1102801	N/A	N/A	36808	36827	GCCTTTATTCTACTTTTAGT	22	2308
1102802	N/A	N/A	36811	36830	ATAGCCTTTATTCTACTTTT	17	2309
1102803	N/A	N/A	36815	36834	AGGAATAGCCTTTATTCTAC	57	2310
1102804	N/A	N/A	36817	36836	AGAGGAATAGCCTTTATTCT	51	2311
1102805	N/A	N/A	36830	36849	AGATAGCAATTTTAGAGGAA	30	2312
1102807	N/A	N/A	36973	36992	CCCATTAGCAAATCCTGATG	72	2313
1102809	N/A	N/A	37096	37115	AGAAAGTTCAACTAATGAGA	87	2314
1102810	N/A	N/A	37124	37143	TTTTGTGTTTTAAACTGTG	61	2315
1102811	N/A	N/A	37153	37172	TGGCACATTTTTTATAGAGT	4	2316
1102812	N/A	N/A	37171	37190	CAACAATTATTAATAGAATG	81	2317
1102813	N/A	N/A	37172	37191	GCAACAATTATTAATAGAAT	77	2318
1102814	N/A	N/A	37173	37192	AGCAACAATTATTAATAGAA	109	2319
1102815	N/A	N/A	37174	37193	CAGCAACAATTATTAATAGA	48	2320
1102816	N/A	N/A	37176	37195	ACCAGCAACAATTATTAATA	55	2321
1102817	N/A	N/A	37177	37196	TACCAGCAACAATTATTAAT	106	2322
1102818	N/A	N/A	37185	37204	TTTTAAATTACCAGCAACAA	71	2323
1102819	N/A	N/A	37187	37206	ATTTTTAAATTACCAGCAAC	52	2324
1102820	N/A	N/A	37191	37210	AAGGATTTTTAAATTACCAG	35	2325
1102821	N/A	N/A	37194	37213	AACAAGGATTTTTAAATTAC	81	2326
1102822	N/A	N/A	37317	37336	GCTGACAATCTCAGTGAGAA	76	2327
1102823	N/A	N/A	37321	37340	AACAGCTGACAATCTCAGTG	58	2328
1102824	N/A	N/A	37330	37349	AAACTTACAAACAGCTGACA	66	2329
1102825	N/A	N/A	37332	37351	CAAACTTACAAACAGCTGA	58	2330
1102826	N/A	N/A	37341	37360	ACCAAAAACCAAACTTACA	89	2331
1102827	N/A	N/A	37342	37361	AACCAAAAACCAAACTTAC	84	2332
1102828	N/A	N/A	37437	37456	CTAAAAAACCCCAAATCTAA	87	2333
1102829	N/A	N/A	37438	37457	CCTAAAAAACCCCAAATCTA	104	2334
1102830	N/A	N/A	37439	37458	TCCTAAAAAACCCCAAATCT	75	2335
1102831	N/A	N/A	37448	37467	ATTCACAAATCCTAAAAAAC	92	2336

1102832	N/A	N/A	37454	37473	GCAAATATTCACAAATCCTA	30	2337
1102833	N/A	N/A	37456	37475	GTGCAAATATTCACAAATCC	30	2338
1102834	N/A	N/A	37457	37476	AGTGCAAATATTCACAAATC	27	2339
1102835	N/A	N/A	37459	37478	ATAGTGCAAATATTCACAAA	33	2340
1102836	N/A	N/A	37535	37554	CATGATACTCAAAGAGGTG	85	2341
1102837	N/A	N/A	37597	37616	CATCCTAAATCCGAGAATCA	100	2342
1102838	N/A	N/A	37601	37620	CAAGCATCCTAAATCCGAGA	90	2343
1102839	N/A	N/A	37618	37637	AATCTGAAATTACAGGTCAA	89	2344
1102840	N/A	N/A	37620	37639	TAAATCTGAAATTACAGGTC	90	2345
1102841	N/A	N/A	37633	37652	TTCTGCTTTTATGTAAATCT	20	2346
1102843	N/A	N/A	37711	37730	CATATTATCCCAAATGGTT	53	2347
1102845	N/A	N/A	37762	37781	ACTTAGAAAATATACACTGA	82	2348
1102846	N/A	N/A	37764	37783	GTACTIONAGAAAATATACACT	43	2349
1102847	N/A	N/A	37779	37798	TAGGAATATATTCTTGACT	37	2350
1102848	N/A	N/A	37783	37802	TATGTAGGAATATATTCTTG	25	2351
1102849	N/A	N/A	37816	37835	TAAAATGTTTAAACATGACG	78	2352
1102850	N/A	N/A	37825	37844	TCCCCATTTTAAAATGTTTA	79	2353
1102851	N/A	N/A	37834	37853	TAATACAAATCCCCATTTTA	78	2354
1102852	N/A	N/A	37838	37857	AATGTAATACAAATCCCCAT	58	2355
1102853	N/A	N/A	37900	37919	ATCAGATTTTAAAGTAATACT	85	2356
1102854	N/A	N/A	37903	37922	ATTATCAGATTTTAAAGTAAT	87	2357
1102855	N/A	N/A	37906	37925	CACATTATCAGATTTTAAAGT	69	2358
1102856	N/A	N/A	37907	37926	ACACATTATCAGATTTTAAAG	48	2359
1102857	N/A	N/A	37908	37927	CACACATTATCAGATTTTAA	67	2360
1102858	N/A	N/A	37913	37932	TTTAACACACATTATCAGAT	67	2361
1102859	N/A	N/A	37917	37936	ACTATTTAACACACATTATC	85	2362
1102860	N/A	N/A	37919	37938	CTACTATTTAACACACATTA	65	2363
1102861	N/A	N/A	37922	37941	AAACTACTATTTAACACACA	60	2364
1102862	N/A	N/A	37923	37942	AAAACTACTATTTAACACAC	107	2365
1102863	N/A	N/A	37927	37946	AATGAAACTACTATTTAAC	84	2366
1102864	N/A	N/A	38009	38028	TATCTTACTCATCTATTCC	70	2367
1102865	N/A	N/A	38053	38072	TATTCCTCTTTATGGCAT	36	2368

1102866	N/A	N/A	38116	38135	CCCATTATTTTCATCACTTCA	42	2369
1102867	N/A	N/A	38123	38142	TGACATTCCCATTATTTTCAT	64	2370
1102868	N/A	N/A	38146	38165	CCATCCCACCAAAAAGTAGCC	86	2371
1102869	N/A	N/A	38183	38202	AGCTTAAAATTTATCTCCCC	69	2372
1102870	N/A	N/A	38184	38203	GAGCTTAAAATTTATCTCCC	60	2373
1102871	N/A	N/A	38225	38244	ATAATGTTTCCATGGCTGGC	69	2374
1102872	N/A	N/A	38234	38253	TGAGTTAACATAATGTTTCC	45	2375
1102873	N/A	N/A	38236	38255	TGTGAGTTAACATAATGTTT	53	2376
1102874	N/A	N/A	38247	38266	TCAAACCTACCATGTGAGTTA	93	2377
1102875	N/A	N/A	38251	38270	CATTTCAAACCTACCATGTGA	101	2378
1102876	N/A	N/A	38252	38271	GCATTTCAAACCTACCATGTG	46	2379
1102877	N/A	N/A	38255	38274	AAAGCATTTCAAACCTACCAT	48	2380
1102879	N/A	N/A	38286	38305	AGTCACCAAAAATAAGTACC	66	2381
1102881	N/A	N/A	38294	38313	TTGTTGAAAGTCACCAAAAA	65	2382
1102882	N/A	N/A	38304	38323	ACCCTTAATATTGTTGAAAG	54	2383
1102883	N/A	N/A	38306	38325	AGACCCTTAATATTGTTGAA	53	2384
1102884	N/A	N/A	38311	38330	TTTATAGACCCTTAATATTG	82	2385
1102885	N/A	N/A	38357	38376	TACAAAAAGATTCACTGGTA	59	2386
1102886	N/A	N/A	38359	38378	CATACAAAAAGATTCACTGG	93	2387
1102887	N/A	N/A	38362	38381	TATCATACAAAAAGATTACAC	70	2388
1102888	N/A	N/A	38364	38383	CCTATCATACAAAAAGATTC	76	2389
1102889	N/A	N/A	38368	38387	AAAACCTATCATACAAAAAG	92	2390
1102890	N/A	N/A	38374	38393	AAACAAAAAACCTATCATAC	105	2391
1102891	N/A	N/A	38681	38700	AATAACCTATCATGGCCAGG	66	2392
1102892	N/A	N/A	38686	38705	CACAAAATAACCTATCATGG	94	2393
1102893	N/A	N/A	38687	38706	TCACAAAATAACCTATCATG	70	2394
1102894	N/A	N/A	38689	38708	CATCACAAAATAACCTATCA	75	2395
1102895	N/A	N/A	38690	38709	TCATCACAAAATAACCTATC	81	2396
1102896	N/A	N/A	38691	38710	TTCATCACAAAATAACCTAT	65	2397
1102897	N/A	N/A	38692	38711	TTTCATCACAAAATAACCTA	64	2398
1102898	N/A	N/A	38715	38734	CAGACAAATTAAGAGGTAGG	21	2399
1102899	N/A	N/A	38717	38736	ATCAGACAAATTAAGAGGTA	47	2400

1102900	N/A	N/A	38718	38737	TATCAGACAAATTAAGAGGT	48	2401
1102901	N/A	N/A	38724	38743	TAAATTTATCAGACAAATTA	106	2402
1102902	N/A	N/A	38726	38745	TTTAAATTTATCAGACAAAT	90	2403
1102903	N/A	N/A	38727	38746	ATTTAAATTTATCAGACAAA	62	2404
1102904	N/A	N/A	38730	38749	AAAATTTAAATTTATCAGAC	102	2405
1102905	N/A	N/A	38732	38751	ATAAAATTTAAATTTATCAG	115	2406
1102906	N/A	N/A	38736	38755	AGACATAAAATTTAAATTTA	106	2407
1102907	N/A	N/A	38738	38757	CTAGACATAAAATTTAAATT	89	2408
1102908	N/A	N/A	38773	38792	TACTTTAAAATATGGAAGTG	85	2409
1102909	N/A	N/A	38777	38796	AGATTACTTTAAAATATGGA	108	2410
1102910	N/A	N/A	38785	38804	TCTGATACAGATTACTTTAA	66	2411
1102911	N/A	N/A	38787	38806	AGTCTGATACAGATTACTTT	54	2412
1102912	N/A	N/A	38812	38831	GTATTAAGAATGCAAGAG	57	2413
1102913	N/A	N/A	38817	38836	CACTGGTATTAAGAATGC	66	2414
1102915	N/A	N/A	38852	38871	TAAGGAAAATACATTGTTTC	80	2415
1102917	N/A	N/A	38868	38887	TGAGAAAACTATTCATAAG	86	2416
1102918	N/A	N/A	38869	38888	ATGAGAAAACTATTCATAA	97	2417
1102919	N/A	N/A	38872	38891	ACCATGAGAAAACTATTCA	64	2418
1102920	N/A	N/A	38879	38898	TAAATACCCATGAGAAAA	101	2419
1102921	N/A	N/A	38880	38899	ATAAATACCCATGAGAAAA	68	2420
1102922	N/A	N/A	38882	38901	GAATAAATACCCATGAGAA	98	2421
1102923	N/A	N/A	38884	38903	AAGAATAAATACCCATGAG	98	2422
1102924	N/A	N/A	38885	38904	AAAGAATAAATACCCATGA	81	2423
1102925	N/A	N/A	38886	38905	AAAAGAATAAATACCCATG	109	2424
1102926	N/A	N/A	38890	38909	ACTTAAAAGAATAAATACAC	83	2425
1102927	N/A	N/A	38913	38932	GTGAAGTATTTAAAAAAC	74	2426
1102928	N/A	N/A	38927	38946	TGAAACATTCAAAGTGAAG	87	2427
1102929	N/A	N/A	38933	38952	GCTGTCTGAAACATTCAAAA	79	2428
1100520*	986	1005	38992	39011	ACTCTGCTGATAGGTCCC	17	2429
1100521*	988	1007	38994	39013	GAAGTCTGCTGATAGGTCC	12	2430
1100522*	1030	1049	39036	39055	CCAAGTCTCCTGAACTGGT	19	2431
1100523*	1040	1059	39046	39065	TAGATCACTCCCAAGTGCTC	17	2432

1100524*	1043	1062	39049	39068	ACCTAGATCACTCCCAAGTG	16	2433
1100525*	1044	1063	N/A	N/A	CACCTAGATCACTCCCAAGT	18	2434
1100526*	1046	1065	N/A	N/A	ATCACCTAGATCACTCCCAA	20	2435
1100527*	1047	1066	N/A	N/A	CATCACCTAGATCACTCCCA	12	2436
1100528*	1049	1068	N/A	N/A	AGCATCACCTAGATCACTCC	10	2437
1100529*	1050	1069	N/A	N/A	TAGCATCACCTAGATCACTC	24	2438
1100530*	1052	1071	N/A	N/A	CATAGCATCACCTAGATCAC	21	2439
1100531*	1082	1101	45608	45627	CACAGCTGCCTGAAGCATGT	70	2440
1100532*	1083	1102	45609	45628	TCACAGCTGCCTGAAGCATG	19	2441
1100533*	1084	1103	45610	45629	GTCACAGCTGCCTGAAGCAT	15	2442
1100534*	1085	1104	45611	45630	GGTCACAGCTGCCTGAAGCA	4	2443
1100535*	1086	1105	45612	45631	TGGTCACAGCTGCCTGAAGC	6	2444
1100536*	1087	1106	45613	45632	ATGGTCACAGCTGCCTGAAG	13	2445
1100538*	1089	1108	45615	45634	ACATGGTCACAGCTGCCTGA	20	2446
1100540*	1091	1110	45617	45636	AGACATGGTCACAGCTGCCT	7	2447
1100541*	1092	1111	45618	45637	AAGACATGGTCACAGCTGCC	11	2448
1100542*	1093	1112	45619	45638	AAAGACATGGTCACAGCTGC	10	2449
1100543*	1094	1113	45620	45639	TAAAGACATGGTCACAGCTG	19	2450
1100544*	1095	1114	45621	45640	CTAAAGACATGGTCACAGCT	15	2451
1100545*	1098	1117	45624	45643	TTTCTAAAGACATGGTCACA	50	2452
1100546*	1099	1118	45625	45644	GTTTCTAAAGACATGGTCAC	19	2453
1100547*	1102	1121	45628	45647	ACAGTTTCTAAAGACATGGT	35	2454
1100548*	1103	1122	45629	45648	GACAGTTTCTAAAGACATGG	81	2455
1100549*	1104	1123	45630	45649	TGACAGTTTCTAAAGACATG	47	2456
1100550*	1105	1124	45631	45650	CTGACAGTTTCTAAAGACAT	34	2457
1100551*	1106	1125	45632	45651	TCTGACAGTTTCTAAAGACA	36	2458
1100552*	1111	1130	45637	45656	TCATTTCTGACAGTTTCTAA	24	2459
1100553*	1114	1133	45640	45659	AAATCATTCTGACAGTTTC	29	2460
1100554*	1115	1134	45641	45660	CAAATCATTCTGACAGTTT	27	2461
1100555*	1118	1137	45644	45663	TTTCAAATCATTCTGACAG	28	2462
1100556*	1119	1138	45645	45664	TTTTCAAATCATTCTGACA	53	2463
1102930*	N/A	N/A	39053	39072	CCTTACCTAGATCACTCCCA	52	2464

1102931*	N/A	N/A	39126	39145	AAAGCAAAAATCACATGGAG	58	2465
1102932*	N/A	N/A	39144	39163	GGGAATGAAGAATAATGTAA	24	2466
1102933*	N/A	N/A	39162	39181	TCTTAATATGATTAAAGAGG	61	2467
1102934*	N/A	N/A	39163	39182	TTCTTAATATGATTAAAGAG	100	2468
1102935*	N/A	N/A	39184	39203	AGATTACAAATTTACTTAAG	54	2469
1102936*	N/A	N/A	39185	39204	TAGATTACAAATTTACTTAA	116	2470
1102937*	N/A	N/A	39187	39206	AGTAGATTACAAATTTACTT	94	2471
1102938*	N/A	N/A	39192	39211	AATTTAGTAGATTACAAATT	85	2472
1102939*	N/A	N/A	39200	39219	TCCAGGGAAATTTAGTAGAT	16	2473
1102940*	N/A	N/A	39207	39226	TCCTTAATCCAGGGAAATTT	75	2474
1102941*	N/A	N/A	39213	39232	AACTGCTCCTTAATCCAGGG	22	2475
1102942*	N/A	N/A	39215	39234	GTAAGTCTCCTTAATCCAG	36	2476
1102943*	N/A	N/A	39307	39326	TTCTAGCAATCCTCTCCTGC	74	2477
1102944*	N/A	N/A	39339	39358	TTAAATTATTATGTTAAAGT	100	2478
1102945*	N/A	N/A	39340	39359	TTTAAATTATTATGTTAAAG	87	2479
1102946*	N/A	N/A	39341	39360	GTTTAAATTATTATGTTAAA	96	2480
1102947*	N/A	N/A	39342	39361	AGTTTAAATTATTATGTTAA	114	2481
1102948*	N/A	N/A	39343	39362	AAGTTTAAATTATTATGTTA	92	2482
1102949*	N/A	N/A	39344	39363	GAAGTTTAAATTATTATGTT	86	2483
1102951*	N/A	N/A	39347	39366	TGTGAAGTTTAAATTATTAT	98	2484
1102953*	N/A	N/A	39362	39381	GACTGTACAAATTACTGTGA	48	2485
1102954*	N/A	N/A	39364	39383	GAGACTGTACAAATTACTGT	67	2486
1102955*	N/A	N/A	39704	39723	TACTAATATTCATGATTTCT	66	2487
1102956*	N/A	N/A	39705	39724	CTACTAATATTCATGATTTT	76	2488
1102957*	N/A	N/A	39710	39729	TTCACCTACTAATATTCATG	35	2489
1102958*	N/A	N/A	39711	39730	TTTCACCTACTAATATTCAT	82	2490
1102959*	N/A	N/A	39713	39732	TTTTTCACCTACTAATATTC	82	2491
1102960*	N/A	N/A	39714	39733	ATTTTTACCTACTAATATT	104	2492
1102961*	N/A	N/A	39753	39772	CTCAAGTATTTTTCATTTTC	72	2493
1102962*	N/A	N/A	39760	39779	GATTATACTCAAGTATTTTT	66	2494
1102963*	N/A	N/A	39762	39781	TAGATTATACTCAAGTATTT	66	2495
1102964*	N/A	N/A	39763	39782	TTAGATTATACTCAAGTATT	62	2496

1102965*	N/A	N/A	39764	39783	TTTAGATTATACTCAAGTAT	72	2497
1102966*	N/A	N/A	39767	39786	TTATTAGATTATACTCAAG	79	2498
1102967*	N/A	N/A	39769	39788	TGTTATTTAGATTATACTCA	56	2499
1102968*	N/A	N/A	39774	39793	CCCATTGTTATTTAGATTAT	55	2500
1102969*	N/A	N/A	39815	39834	AGACATATTTAAACCGAGAC	15	2501
1102970*	N/A	N/A	39816	39835	AAGACATATTTAAACCGAGA	8	2502
1102971*	N/A	N/A	39817	39836	TAAGACATATTTAAACCGAG	16	2503
1102972*	N/A	N/A	39818	39837	TTAAGACATATTTAAACCGA	71	2504
1102973*	N/A	N/A	39833	39852	CTAATTGGCCAAAGTTTAAG	57	2505
1102974*	N/A	N/A	39844	39863	AACTTCTACTACTAATTGGC	37	2506
1102975*	N/A	N/A	39850	39869	TCTCTCAACTTCTACTACTA	39	2507
1102976*	N/A	N/A	39851	39870	TTCTCTCAACTTCTACTACT	60	2508
1102977*	N/A	N/A	39860	39879	AGTTACTTTTTCTCTCAACT	11	2509
1102978*	N/A	N/A	39883	39902	TGCTTATAATTTCTTTGTCA	10	2510
1102979*	N/A	N/A	39884	39903	CTGCTTATAATTTCTTTGTC	10	2511
1102980*	N/A	N/A	39885	39904	TCTGCTTATAATTTCTTTGT	11	2512
1102981*	N/A	N/A	39944	39963	CCTTCACCTTTTTATTGAGT	37	2513
1102982*	N/A	N/A	39952	39971	TTTCAAATCCTTCACCTTTT	43	2514
1102983*	N/A	N/A	39954	39973	CTTTCAAATCCTTCACCTT	121	2515
1102984*	N/A	N/A	39958	39977	ATATCTTTCAAATCCTTCA	44	2516
1102985*	N/A	N/A	40088	40107	TTCATTAAGCCATACCTAC	88	2517
1102987*	N/A	N/A	40171	40190	TACACTTTTACATTCCCATT	16	2518
1102989*	N/A	N/A	40206	40225	TTATCAAAAAAATGCCAAAC	103	2519
1102990*	N/A	N/A	40207	40226	TTTATCAAAAAAATGCCAAA	111	2520
1102991*	N/A	N/A	40208	40227	ATTTATCAAAAAAATGCCAA	71	2521
1102992*	N/A	N/A	40210	40229	ACATTTATCAAAAAAATGCC	84	2522
1102993*	N/A	N/A	40211	40230	TACATTTATCAAAAAAATGC	80	2523
1102994*	N/A	N/A	40216	40235	AAGTATACATTTATCAAAAA	86	2524
1102995*	N/A	N/A	40284	40303	TATGTGAACCTAAGTTTTCT	61	2525
1102996*	N/A	N/A	40296	40315	GATATAAGTTTTTATGTGAA	34	2526
1102997*	N/A	N/A	40957	40976	AAGGTCTACATTTAGGCAGT	75	2527
1102998*	N/A	N/A	40979	40998	TTGTGCATTCATTAACATAA	14	2528

1102999*	N/A	N/A	41041	41060	AGGAATAGAAAAAAGTACCA	58	2529
1103000*	N/A	N/A	41058	41077	GGCTGTA CT TAAACAGGAGG	31	2530
1103001*	N/A	N/A	41083	41102	TTTTATACAAATGTTGAGGT	14	2531
1103002*	N/A	N/A	41085	41104	TGTTTTATACAAATGTTGAG	91	2532
1103003*	N/A	N/A	41089	41108	CTCATGTTTTATACAAATGT	64	2533
1103004*	N/A	N/A	41486	41505	AAGAAAATCCAGTCCACTCC	64	2534
1103005*	N/A	N/A	41488	41507	AAAAGAAAATCCAGTCCACT	56	2535
1103006*	N/A	N/A	41609	41628	TCTAAAGGTTTTTATCTTGC	31	2536
1103007*	N/A	N/A	41616	41635	CTTATTATCTAAAGGTTTTT	68	2537
1103008*	N/A	N/A	41731	41750	AGAAGTGTACCTTATGACTT	50	2538
1103009*	N/A	N/A	41812	41831	AGTGTTATCACCTCCTGGAG	106	2539
1103010*	N/A	N/A	41814	41833	GGAGTGTTATCACCTCCTGG	63	2540
1103011*	N/A	N/A	41881	41900	CAGAGAGATGCCTATGTATT	42	2541
1103012*	N/A	N/A	42140	42159	GGAGTGAAAGTCCAGGTTTC	30	2542
1103013*	N/A	N/A	42220	42239	CATCTCCAATTTAGCAAGC	82	2543
1103014*	N/A	N/A	42232	42251	GAATCTTATTTACATCTTCC	12	2544
1103015*	N/A	N/A	42233	42252	TGAATCTTATTTACATCTTC	27	2545
1103016*	N/A	N/A	42234	42253	GTGAATCTTATTTACATCTT	28	2546
1103017*	N/A	N/A	42236	42255	ATGTGAATCTTATTTACATC	79	2547
1103018*	N/A	N/A	42280	42299	ATTTTCAATTAATCCTGAA	66	2548
1103019*	N/A	N/A	42283	42302	GTGATTTTCAATTAATCCT	70	2549
1103020*	N/A	N/A	42579	42598	CTGACACAAATTTAGATGGA	64	2550
1103021*	N/A	N/A	42764	42783	CAGTGTT CAGAAATCTGACT	87	2551
1103023*	N/A	N/A	42864	42883	CCTTCTGGCCTTTATGATCT	69	2552
1103025*	N/A	N/A	43501	43520	GAGAAATTCCTTTAGCCATT	16	2553
1103026*	N/A	N/A	43502	43521	AGAGAAATTCCTTTAGCCAT	28	2554
1103027*	N/A	N/A	43503	43522	TAGAGAAATTCCTTTAGCCA	19	2555
1103028*	N/A	N/A	43504	43523	TTAGAGAAATTCCTTTAGCC	30	2556
1103029*	N/A	N/A	43537	43556	CCAAAATTACTTCTTTTATC	46	2557
1103030*	N/A	N/A	43539	43558	TTCCAAAATTACTTCTTTTA	67	2558
1103031*	N/A	N/A	43540	43559	GTTCCAAAATTACTTCTTTT	15	2559
1103032*	N/A	N/A	43541	43560	TGTTCCAAAATTACTTCTTT	43	2560

1103033*	N/A	N/A	43542	43561	ATGTTCCAAAATTACTTCTT	95	2561
1103034*	N/A	N/A	43545	43564	CTGATGTTCCAAAATTACTT	52	2562
1103035*	N/A	N/A	43576	43595	TTTTACTCTTTTTATTGTTTC	37	2563
1103036*	N/A	N/A	43582	43601	CCCATATTTTACTCTTTTTA	30	2564
1103037*	N/A	N/A	43584	43603	TACCCATATTTTACTCTTTT	50	2565
1103038*	N/A	N/A	43620	43639	TAGAAAATTCAAAGGAGGG	90	2566
1103039*	N/A	N/A	43632	43651	CATCATACAATTTAGAAAAT	112	2567
1103040*	N/A	N/A	43642	43661	TTGCTTCAACCATCATACAA	56	2568
1103041*	N/A	N/A	43651	43670	CTATAATTCTTGCTTCAACC	19	2569
1103042*	N/A	N/A	43670	43689	ACTGAAAACCAAATCAGTGC	91	2570
1103043*	N/A	N/A	43672	43691	ATACTGAAAACCAAATCAGT	98	2571
1103044*	N/A	N/A	43675	43694	TATATACTGAAAACCAAATC	156	2572
1103045*	N/A	N/A	43693	43712	CCTTAAATATTTCCAATATA	73	2573
1103046*	N/A	N/A	43699	43718	ATAATGCCTTAAATATTTCC	33	2574
1103047*	N/A	N/A	43734	43753	CCCTTTATATCCTTTGACCC	46	2575
1103048*	N/A	N/A	43741	43760	GTTACCTCCCTTTATATCCT	32	2576
1103049*	N/A	N/A	43744	43763	AAGGTTACCTCCCTTTATAT	69	2577
1103050*	N/A	N/A	43746	43765	GAAAGGTTACCTCCCTTTAT	82	2578
1103051*	N/A	N/A	43747	43766	AGAAAGGTTACCTCCCTTTA	73	2579
1103052*	N/A	N/A	43755	43774	AGAAATATAGAAAGGTTACC	93	2580
1103053*	N/A	N/A	43768	43787	GCATCAGTACAAAAGAAATA	86	2581
1103054*	N/A	N/A	43795	43814	ATAGTGAAATTATTTTCCAA	53	2582
1103055*	N/A	N/A	43807	43826	GTTTTTAAACAAATAGTGAA	95	2583
1103056*	N/A	N/A	43811	43830	TTCAGTTTTTAAACAAATAG	91	2584
1103057*	N/A	N/A	43812	43831	G TTCAGTTTTTAAACAAATA	48	2585
1103059*	N/A	N/A	44052	44071	TTCAGCAATTAAAGACTTTT	48	2586
1103061*	N/A	N/A	44073	44092	CAAATATTAGCCAAAGAGGC	90	2587
1103062*	N/A	N/A	44396	44415	ATAATGATCTTCCAGGCTGG	138	2588
1103063*	N/A	N/A	44400	44419	CTAAATAATGATCTTCCAGG	105	2589
1103064*	N/A	N/A	44404	44423	AGGACTAAATAATGATCTTC	45	2590
1103065*	N/A	N/A	44548	44567	ATATAAATTTCTATTTTGG	81	2591
1103066*	N/A	N/A	44549	44568	AATATAAATTTCTATTTTGG	112	2592

1103067*	N/A	N/A	44674	44693	CAGTAGAGTATTACATGCTA	29	2593
1103068*	N/A	N/A	44688	44707	CTTTTTAATCCTGACAGTAG	63	2594
1103069*	N/A	N/A	44693	44712	GGTTTCTTTTAATCCTGAC	89	2595
1103070*	N/A	N/A	44695	44714	TGGGTTTCTTTTAATCCTG	76	2596
1103071*	N/A	N/A	44733	44752	CCCCTGAGATCCAGCCACGG	90	2597
1103072*	N/A	N/A	44809	44828	AGCTGTCATTTTTAGTTGAA	31	2598
1103073*	N/A	N/A	44826	44845	GTTCTCTATCTCTATACAGC	19	2599
1103074*	N/A	N/A	44844	44863	AGTGGAACCCTAATATGT	79	2600
1103075*	N/A	N/A	44861	44880	ACCCACTTTCTCTAACTAGT	69	2601
1103076*	N/A	N/A	44897	44916	CTGCTATCGATTTATATTCC	99	2602
1103077*	N/A	N/A	44920	44939	GTTATAATACCACAAAGATC	26	2603
1103078*	N/A	N/A	44921	44940	TGTTATAATACCACAAAGAT	80	2604
1103079*	N/A	N/A	44923	44942	AGTGTTATAATACCACAAAG	52	2605
1103080*	N/A	N/A	44924	44943	AAGTGTTATAATACCACAAA	76	2606
1103081*	N/A	N/A	44925	44944	GAAGTGTTATAATACCACAA	33	2607
1103082*	N/A	N/A	44932	44951	AGACATAGAAGTGTTATAAT	61	2608
1103083*	N/A	N/A	44940	44959	TACAATCAAGACATAGAAGT	76	2609
1103084*	N/A	N/A	44984	45003	TACATGGCATTTTATCACAC	32	2610
1103085*	N/A	N/A	44997	45016	TTATATGTAGTTCTACATGG	62	2611
1103086*	N/A	N/A	45032	45051	CAAACCTAAAACCTAGATATT	90	2612
1103087*	N/A	N/A	45035	45054	GATCAAACCTAAAACCTAGAT	76	2613
1103088*	N/A	N/A	45036	45055	AGATCAAACCTAAAACCTAGA	91	2614
1103089*	N/A	N/A	45038	45057	AAAGATCAAACCTAAAACCTA	74	2615
1103090*	N/A	N/A	45041	45060	ACTAAAGATCAAACCTAAAAC	101	2616
1103091*	N/A	N/A	45043	45062	TAACTAAAGATCAAACCTAAA	113	2617
1103092*	N/A	N/A	45044	45063	GTAACCTAAAGATCAAACCTAA	100	2618
1103093*	N/A	N/A	45077	45096	TTGCCCAATTTACCCAAT	46	2619
1103095*	N/A	N/A	45114	45133	AGTTGTAAAGATATTTAAGA	86	2620
1103097*	N/A	N/A	45155	45174	AAACCCAACCTTTCTATTTTG	57	2621
1103098*	N/A	N/A	45161	45180	TTACAAAAACCCAACCTTTCT	86	2622
1103099*	N/A	N/A	45162	45181	TTTACAAAAACCCAACCTTTC	79	2623
1103100*	N/A	N/A	45165	45184	GTATTTACAAAAACCCAACCT	45	2624

1103101*	N/A	N/A	45167	45186	ATGTATTTACAAAAACCCAA	57	2625
1103102*	N/A	N/A	45172	45191	AATTCATGTATTTACAAAAA	76	2626
1103103*	N/A	N/A	45184	45203	GTGTATATCAACAATTCATG	8	2627
1103104*	N/A	N/A	45186	45205	TTGTGTATATCAACAATTCA	65	2628
1103105*	N/A	N/A	45313	45332	GATAGCCACCAGTATATTCT	75	2629
1103106*	N/A	N/A	45316	45335	CCAGATAGCCACCAGTATAT	41	2630
1103107*	N/A	N/A	45332	45351	TCCCCATTTCTAATCCCAG	96	2631
1103108*	N/A	N/A	45370	45389	CCCCAGAAAATCCCCCATG	85	2632
1103109*	N/A	N/A	45390	45409	GATACACAACCATTCCATTG	68	2633
1103110*	N/A	N/A	45395	45414	ATCAAGATACACAACCATTC	63	2634
1103111*	N/A	N/A	45410	45429	TTTGACAAATACACCATCAA	68	2635
1103112*	N/A	N/A	45421	45440	GTTCTATATATTTTGACAAA	47	2636
1103113*	N/A	N/A	45423	45442	TAGTTCTATATATTTTGACA	38	2637
1103114*	N/A	N/A	45426	45445	TTATAGTTCTATATATTTTG	73	2638
1103115*	N/A	N/A	45430	45449	ACTTTTATAGTTCTATATAT	104	2639
1103116*	N/A	N/A	45473	45492	CACGAGTTTCTTTTTTTGAT	20	2640
1103117*	N/A	N/A	45491	45510	AATGTATTTCTATTTGAGCA	40	2641
1103118*	N/A	N/A	45520	45539	CAAAGTCATCAAAGGCAAG	86	2642
1103119*	N/A	N/A	45525	45544	ATTCTCAAAGTCATCAAAG	84	2643
1103120*	N/A	N/A	45529	45548	GAAAATTCTCAAAGTCATCA	99	2644
1103121*	N/A	N/A	45534	45553	TTCCAGAAAATTCTCAAAGT	95	2645
1103122*	N/A	N/A	45548	45567	CATTTCTTTAAAATTTCCAG	92	2646
1103123*	N/A	N/A	45552	45571	ACCACATTTCTTTAAAATTT	88	2647
1103124*	N/A	N/A	45559	45578	AAACAAAACCACATTTCTTT	102	2648
1103125*	N/A	N/A	45560	45579	GAAACAAAACCACATTTCTT	100	2649
1103126*	N/A	N/A	45561	45580	GGAAACAAAACCACATTTCT	108	2650
1103127*	N/A	N/A	45562	45581	GGGAAACAAAACCACATTTTC	80	2651
1103128*	N/A	N/A	45564	45583	TTGGGAAACAAAACCACATT	100	2652
1103129*	N/A	N/A	45565	45584	GTTGGGAAACAAAACCACAT	94	2653

Таблица 3

Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3 (% от контроля)	SEQ ID NO
1100368	312	331	16178	16197	CCCAAACCTTCAAGGCATTG	31	169
1100368	312	331	16178	16197	CCCAAACCTTCAAGGCATTG	30	169
1100404	407	426	16700	16719	GTGTTCCCTTATAATTGCATA	32	203
1100404	407	426	16700	16719	GTGTTCCCTTATAATTGCATA	31	203
1100440	515	534	21242	21261	TAATTGAGCCAAGAAAAGTG	96	237
1100440	515	534	21242	21261	TAATTGAGCCAAGAAAAGTG	130	237
1100476	711	730	27568	27587	TTCCTGAGCCATCATTTGCT	62	271
1100476	711	730	27568	27587	TTCCTGAGCCATCATTTGCT	71	271
1100512	886	905	28981	29000	TCTGAAGTAAGATTTGTACC	57	305
1100512	886	905	28981	29000	TCTGAAGTAAGATTTGTACC	95	305
1100548	1103	1122	45629	45648	GACAGTTTCTAAAGACATGG	62	2455
1100584	1244	1263	45770	45789	AAGTCTTATTTCCCTCATCTC	18	338
1100584	1244	1263	45770	45789	AAGTCTTATTTCCCTCATCTC	16	338
1100620	1619	1638	46145	46164	GAACCATTA CTATTATCAAC	31	372
1100620	1619	1638	46145	46164	GAACCATTA CTATTATCAAC	35	372
1100656	1807	1826	46333	46352	AGTCATGAAATAATGATCCC	76	406
1100656	1807	1826	46333	46352	AGTCATGAAATAATGATCCC	59	406
1100692	2047	2066	46573	46592	TAGTCTTCTAACAGAAGGAG	81	440
1100728	2236	2255	46762	46781	TCATGTTCCAGATCACCATC	38	474
1100728	2236	2255	46762	46781	TCATGTTCCAGATCACCATC	34	474
1100764	2386	2405	46912	46931	AATTAAGAGAATATTTATC	95	508
1100764	2386	2405	46912	46931	AATTAAGAGAATATTTATC	96	508
1100800	2570	2589	47096	47115	GAAGTTGTCAGCTGAAATTT	35	542
1100800	2570	2589	47096	47115	GAAGTTGTCAGCTGAAATTT	38	542
1100836	2744	2763	47270	47289	AATGACTTAAAAAATCTGTT	84	576
1100836	2744	2763	47270	47289	AATGACTTAAAAAATCTGTT	85	576
1100872	2927	2946	47453	47472	CAGTCTTAAAAATATTTAGCT	19	610
1100872	2927	2946	47453	47472	CAGTCTTAAAAATATTTAGCT	14	610

1100908	3062	3081	47588	47607	TCTCATTTTTATATTAGGTA	31	644
1100908	3062	3081	47588	47607	TCTCATTTTTATATTAGGTA	20	644
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	8	45
1100914	3074	3093	47600	47619	GCATATTGGTTTTCTCATTT	9	45
1100945	3555	3574	48081	48100	TCACAACAAACTACACAAC	77	678
1100945	3555	3574	48081	48100	TCACAACAAACTACACAAC	70	678
1100981	3682	3701	48208	48227	CTGGCATCTTTTCATACTGG	37	712
1100981	3682	3701	48208	48227	CTGGCATCTTTTCATACTGG	33	712
1101017	3874	3893	48400	48419	TATTAACATTAAGATGTTC	78	746
1101017	3874	3893	48400	48419	TATTAACATTAAGATGTTC	88	746
1101053	3935	3954	48461	48480	GTACATACTTGATCCCAGTA	20	780
1101053	3935	3954	48461	48480	GTACATACTTGATCCCAGTA	16	780
1101089	4022	4041	48548	48567	AAAACATAAATTACTCATTA	102	814
1101089	4022	4041	48548	48567	AAAACATAAATTACTCATTA	100	814
1101125	4170	4189	48696	48715	AATTGTAAATTATTTGGCCA	78	848
1101125	4170	4189	48696	48715	AATTGTAAATTATTTGGCCA	62	848
1101161	4834	4853	49360	49379	CTACTTAAGATTTTAAAATT	96	882
1101161	4834	4853	49360	49379	CTACTTAAGATTTTAAAATT	137	882
1101197	5992	6011	50518	50537	TAATTAGGGTCACATATATA	70	916
1101197	5992	6011	50518	50537	TAATTAGGGTCACATATATA	113	916
1101233	6228	6247	50754	50773	ATCAAATTCTAGAATTTAC	92	950
1101233	6228	6247	50754	50773	ATCAAATTCTAGAATTTAC	72	950
1101269	6563	6582	51089	51108	CAGTGTTGTAAAATTAGAT	81	984
1101269	6563	6582	51089	51108	CAGTGTTGTAAAATTAGAT	78	984
1101305	6764	6783	51290	51309	GTGTGTGTAATAACAGCAAA	75	1018
1101305	6764	6783	51290	51309	GTGTGTGTAATAACAGCAAA	89	1018
1101341	96	115	13165	13184	GAGCACAAAGTGAGCCTTCT	60	1052
1101341	96	115	13165	13184	GAGCACAAAGTGAGCCTTCT	91	1052
1101377	229	248	13298	13317	GTGCGATAATCTTCACTAGT	82	1086
1101377	229	248	13298	13317	GTGCGATAATCTTCACTAGT	85	1086
1101413	N/A	N/A	51449	51468	ACACAAATTCAAAAGGAAAT	91	1116
1101413	N/A	N/A	51449	51468	ACACAAATTCAAAAGGAAAT	85	1116

1101593	N/A	N/A	4174	4193	CACTCCTAATACCTAAAAAC	97	1166
1101593	N/A	N/A	4174	4193	CACTCCTAATACCTAAAAAC	119	1166
1101629	N/A	N/A	5365	5384	GCCTTTGAAAATTAATAACA	89	1200
1101629	N/A	N/A	5365	5384	GCCTTTGAAAATTAATAACA	86	1200
1101665	N/A	N/A	6667	6686	TGACAGAGACTACAGCTGGC	91	1234
1101665	N/A	N/A	6667	6686	TGACAGAGACTACAGCTGGC	76	1234
1101701	N/A	N/A	7486	7505	ACACTACTAACTACAACACA	87	1268
1101701	N/A	N/A	7486	7505	ACACTACTAACTACAACACA	117	1268
1101737	N/A	N/A	8823	8842	TCAGTACAAATTTAAAAATC	84	1302
1101737	N/A	N/A	8823	8842	TCAGTACAAATTTAAAAATC	102	1302
1101773	N/A	N/A	9341	9360	TTCCAGTCACAAAAGCTCAA	59	1336
1101773	N/A	N/A	9341	9360	TTCCAGTCACAAAAGCTCAA	57	1336
1101809	N/A	N/A	10463	10482	TACTGAATAATATGCAAATT	107	1370
1101809	N/A	N/A	10463	10482	TACTGAATAATATGCAAATT	98	1370
1101845	N/A	N/A	11711	11730	CCCTAGAACATTTATTCTTT	84	1404
1101845	N/A	N/A	11711	11730	CCCTAGAACATTTATTCTTT	86	1404
1101881	N/A	N/A	13129	13148	AGAAAAAATTTAAATGTGAC	80	1438
1101881	N/A	N/A	13129	13148	AGAAAAAATTTAAATGTGAC	105	1438
1101917	N/A	N/A	14390	14409	AAGGAATTTTTAAATGCCCC	70	1472
1101917	N/A	N/A	14390	14409	AAGGAATTTTTAAATGCCCC	72	1472
1101953	N/A	N/A	15441	15460	CTGGGCATTTAAACTGAAGG	59	1506
1101953	N/A	N/A	15441	15460	CTGGGCATTTAAACTGAAGG	46	1506
1101989	N/A	N/A	16110	16129	CCATTCAAATTTAGGAAGT	92	1540
1101989	N/A	N/A	16110	16129	CCATTCAAATTTAGGAAGT	73	1540
1102025	N/A	N/A	17173	17192	TTCCTAATTTTAAAGTCAGC	33	1574
1102025	N/A	N/A	17173	17192	TTCCTAATTTTAAAGTCAGC	43	1574
1102061	N/A	N/A	17584	17603	CTTGCTCAAGACATATTTCA	60	1608
1102061	N/A	N/A	17584	17603	CTTGCTCAAGACATATTTCA	52	1608
1102097	N/A	N/A	19126	19145	CCAGAGGTTAAATAATCTCA	56	1642
1102097	N/A	N/A	19126	19145	CCAGAGGTTAAATAATCTCA	47	1642
1102133	N/A	N/A	19460	19479	ACAATGTTAATACTTTTTCC	50	1676
1102133	N/A	N/A	19460	19479	ACAATGTTAATACTTTTTCC	63	1676

1102169	N/A	N/A	20122	20141	TGTCAAAAGATTCCAATTGT	65	1710
1102169	N/A	N/A	20122	20141	TGTCAAAAGATTCCAATTGT	62	1710
1102205	N/A	N/A	21101	21120	TTAAGAATAGATACAACCCA	80	1744
1102205	N/A	N/A	21101	21120	TTAAGAATAGATACAACCCA	89	1744
1102241	N/A	N/A	22464	22483	TTTATGTTATTTTTAGCCA	86	1778
1102241	N/A	N/A	22464	22483	TTTATGTTATTTTTAGCCA	77	1778
1102277	N/A	N/A	23289	23308	AGAGACAATCCTAAGGAAAA	83	1812
1102277	N/A	N/A	23289	23308	AGAGACAATCCTAAGGAAAA	90	1812
1102313	N/A	N/A	24093	24112	TTAGGAAAACACAGCATGG	84	1846
1102313	N/A	N/A	24093	24112	TTAGGAAAACACAGCATGG	78	1846
1102349	N/A	N/A	25507	25526	CCAGAAATCCAGGGTTTCCC	62	1880
1102349	N/A	N/A	25507	25526	CCAGAAATCCAGGGTTTCCC	92	1880
1102385	N/A	N/A	26322	26341	TCTTGTTTCTACTGTAAA	21	1914
1102385	N/A	N/A	26322	26341	TCTTGTTTCTACTGTAAA	22	1914
1102421	N/A	N/A	27036	27055	TAATATATTTAAGTATTCA	77	1948
1102421	N/A	N/A	27036	27055	TAATATATTTAAGTATTCA	115	1948
1102457	N/A	N/A	27887	27906	AAAAATATAACTACTCCTAA	83	1982
1102457	N/A	N/A	27887	27906	AAAAATATAACTACTCCTAA	59	1982
1102493	N/A	N/A	28293	28312	AAATAATTTATTAGAAAGT	89	2016
1102493	N/A	N/A	28293	28312	AAATAATTTATTAGAAAGT	80	2016
1102529	N/A	N/A	29028	29047	AACTACTTTACTTTTCAAAG	81	2050
1102529	N/A	N/A	29028	29047	AACTACTTTACTTTTCAAAG	104	2050
1102565	N/A	N/A	30354	30373	AGAATGGATGAAATACAGCA	53	2084
1102565	N/A	N/A	30354	30373	AGAATGGATGAAATACAGCA	81	2084
1102601	N/A	N/A	30610	30629	TTAGCCATTAATCTATACTG	34	2118
1102601	N/A	N/A	30610	30629	TTAGCCATTAATCTATACTG	32	2118
1102637	N/A	N/A	32676	32695	GCCAAAATACTAACATCAGT	25	2152
1102637	N/A	N/A	32676	32695	GCCAAAATACTAACATCAGT	33	2152
1102673	N/A	N/A	33921	33940	TGTTTACTAAAAGCACTAG	65	2186
1102673	N/A	N/A	33921	33940	TGTTTACTAAAAGCACTAG	98	2186
1102709	N/A	N/A	34405	34424	CTTCAAATACTCAAAAAGGG	63	2220
1102709	N/A	N/A	34405	34424	CTTCAAATACTCAAAAAGGG	63	2220

1102745	N/A	N/A	34877	34896	GGCTTGAAAATATTATTTAA	83	2254
1102745	N/A	N/A	34877	34896	GGCTTGAAAATATTATTTAA	89	2254
1102781	N/A	N/A	35566	35585	TGCCAGTCCCAAATTCTGC	83	2288
1102781	N/A	N/A	35566	35585	TGCCAGTCCCAAATTCTGC	95	2288
1102817	N/A	N/A	37177	37196	TACCAGCAACAATTATTAAT	67	2322
1102817	N/A	N/A	37177	37196	TACCAGCAACAATTATTAAT	68	2322
1102853	N/A	N/A	37900	37919	ATCAGATTTTAAGTAATACT	66	2356
1102853	N/A	N/A	37900	37919	ATCAGATTTTAAGTAATACT	94	2356
1102889	N/A	N/A	38368	38387	AAAACCTATCATACAAAAG	95	2390
1102889	N/A	N/A	38368	38387	AAAACCTATCATACAAAAG	108	2390
1102925	N/A	N/A	38886	38905	AAAAGAATAAATACACCATG	84	2424
1102925	N/A	N/A	38886	38905	AAAAGAATAAATACACCATG	102	2424
1102961	N/A	N/A	39753	39772	CTCAAGTATTTTCATTTTC	45	2493
1102997	N/A	N/A	40957	40976	AAGGTCTACATTTAGGCAGT	38	2527
1103033	N/A	N/A	43542	43561	ATGTTCCAAAATTACTTCTT	52	2561
1103069	N/A	N/A	44693	44712	GGTTTCTTTTAATCCTGAC	13	2595
1103105	N/A	N/A	45313	45332	GATAGCCACCAGTATATTCT	32	2629
1100548*	1103	1122	45629	45648	GACAGTTTCTAAAGACATGG	47	2455
1100692*	2047	2066	46573	46592	TAGTCTTCTAACAGAAGGAG	58	440
1102961*	N/A	N/A	39753	39772	CTCAAGTATTTTCATTTTC	46	2493
1102997*	N/A	N/A	40957	40976	AAGGTCTACATTTAGGCAGT	34	2527
1103033*	N/A	N/A	43542	43561	ATGTTCCAAAATTACTTCTT	50	2561
1103069*	N/A	N/A	44693	44712	GGTTTCTTTTAATCCTGAC	14	2595
1103105*	N/A	N/A	45313	45332	GATAGCCACCAGTATATTCT	35	2629

Таблица 4

Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 3, старт-сайт	SEQ ID NO: 3, стоп-сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3 (% от контроля)	SEQ ID NO
1100366	88	107	GCATTGCTTATAACTTTCTC	63	2654

1100367	89	108	GGCATTGCTTATAAСТТТСТ	49	2655
---------	----	-----	----------------------	----	------

Таблица 5

Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 4, старт-сайт	SEQ ID NO: 4, стоп-сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3 (% от контроля)	SEQ ID NO
1101399	291	310	TAAACCACTGAATAGAGAAA	91	2656
1101400	294	313	AGTTAAACCACTGAATAGAG	76	2657
1101401	295	314	AAGTTAAACCACTGAATAGA	107	2658
1101402	297	316	TCAAGTTAAACCACTGAATA	65	2659
1101403	298	317	TTCAAGTTAAACCACTGAAT	90	2660
1101404	300	319	AATTCAGTTAAACCACTGA	89	2661

5

Таблица 6

Процентный контроль РНК АТХN3 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 5, старт-сайт	SEQ ID NO: 5, стоп-сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN3 (% от контроля)	SEQ ID NO
1101448	9782	9801	CAAAGCAGTTAAATCTGGCC	96	2662
1101449	10192	10211	TGGGTTTATATATTTTTCTT	72	2663
1101449	10192	10211	TGGGTTTATATATTTTTCTT	100	2663
1101449	10192	10211	TGGGTTTATATATTTTTCTT	111	2663
1101450	10194	10213	TGTGGGTTTATATATTTTC	78	2664
1101451	10235	10254	TAATCCAATGAATGCATCTC	79	2665
1101452	10588	10607	AAGTCACTGTTATATTAGTT	201	2666
1101453	10595	10614	GCATGTAAGTCACTGTTAT	121	2667
1101454	10609	10628	AAAAAAAAACCCATAGCATGT	109	2668
1101455	10610	10629	GAAAAAAAAACCCATAGCATG	89	2669
1101456	10611	10630	AGAAAAAAAAACCCATAGCAT	81	2670
1101457	10615	10634	GAGGAGAAAAAAAAACCCATA	95	2671

1101458	10630	10649	ATTTCTTGAAGATGAGAGGA	99	2672
1101459	10683	10702	AGCAGATTCCTGACACTGTG	110	2673
1101460	10684	10703	GAGCAGATTCCTGACACTGT	118	2674
1101461	10697	10716	AATTATACAGAAAGAGCAGA	84	2675
1101462	10699	10718	ACAATTATACAGAAAGAGCA	127	2676
1101463	10701	10720	TAACAATTATACAGAAAGAG	95	2677
1101464	10702	10721	GTAACAATTATACAGAAAGA	99	2678
1101465	10703	10722	TGTAACAATTATACAGAAAG	109	2679
1101466	10704	10723	CTGTAACAATTATACAGAAA	124	2680
1101467	10705	10724	CCTGTAACAATTATACAGAA	71	2681
1101468	10706	10725	TCCTGTAACAATTATACAGA	90	2682
1101469	11124	11143	AGGATGAGATACAAGGTCAA	108	2683
1101470	11556	11575	ACATAAAGCCATTATGTCAG	91	2684
1101471	11557	11576	TACATAAAGCCATTATGTCA	96	2685
1101472	11558	11577	GTACATAAAGCCATTATGTC	74	2686
1101473	11564	11583	AGCCATGTACATAAAGCCAT	105	2687
1101474	12097	12116	AAAAACCACCTTGTAGCTAG	107	2688
1101475	12100	12119	AATAAAAACCACCTTGTAGC	86	2689
1101476	12101	12120	GAATAAAAACCACCTTGTAG	79	2690
1101477	12102	12121	AGAATAAAAACCACCTTGTA	77	2691
1101478	12103	12122	CAGAATAAAAACCACCTTGT	77	2692
1101479	12105	12124	CCCAGAATAAAAACCACCTT	72	2693
1101480	12106	12125	ACCCAGAATAAAAACCACCT	89	2694
1101481	12113	12132	CATGGCAACCCAGAATAAAA	88	2695
1101482	12114	12133	GCATGGCAACCCAGAATAAAA	94	2696
1101483	12502	12521	CTGGAACACTTTTAAAAAAT	87	2697
1101484	12535	12554	TTTCTTACTCCCCTATGCC	95	2698
1101485	12541	12560	TTCCACTTTCTTACTCCCCT	87	2699
1101485	12541	12560	TTCCACTTTCTTACTCCCCT	110	2699
1101485	12541	12560	TTCCACTTTCTTACTCCCCT	93	2699
1101486	12542	12561	TTCCACTTTCTTACTCCCC	79	2700
1101487	12626	12645	ATGTGAATATCCTGCCTCCA	111	2701
1101488	12688	12707	ACCTTATTCAGCCAGAGTTG	92	2702

1101489	12691	12710	GCAACCTTATTCAGCCAGAG	79	2703
1101490	12725	12744	GCCCATACTTTCCAGGTGCC	77	2704
1101491	12727	12746	GAGCCCATACTTTCCAGGTG	102	2705
1101492	12732	12751	TACTGGAGCCCATACTTTCC	98	2706
1101493	12785	12804	CCCTTTACCACTTTTGTGCA	70	2707
1101494	12788	12807	CATCCCTTTACCACTTTTGT	81	2708
1101495	12827	12846	CATGACAGCCAAGATGCCAG	87	2709
1101496	12938	12957	TTAGCATTCTCTTCTGTTG	78	2710
1101497	13356	13375	TGTTGCTTTCCTTTCCTGCA	97	2711
1101498	13395	13414	GATTCAGTCTACATCTAAC	111	2712
1101499	13399	13418	TCCTGATTCAGTCTACATC	88	2713
1101500	13402	13421	ACCTCCTGATTCAGTCTAC	96	2714
1101501	13414	13433	AGTTTTAACCACACCTCCTG	91	2715
1101502	13418	13437	AAAGAGTTTTAACCACACCT	92	2716
1101503	13428	13447	AGCCTCTTCAAAGAGTTTT	90	2717
1101504	13917	13936	TCTGAAATTAATAATGGTGT	117	2718
1101505	13919	13938	GCTCTGAAATTAATAATGGT	89	2719
1101506	13968	13987	GCCTTGTTTTCTTCCAAGAA	119	2720
1101507	14062	14081	ACAAAACATCAAGAATTCTA	92	2721
1101508	14064	14083	CAACAAAACATCAAGAATTC	101	2722
1101509	14065	14084	TCAACAAAACATCAAGAATT	125	2723
1101510	14066	14085	TTCAACAAAACATCAAGAAT	86	2724
1101511	14069	14088	GTTTTCAACAAAACATCAAG	143	2725
1101512	14070	14089	TGTTTTCAACAAAACATCAA	86	2726
1101513	14074	14093	CTTCTGTTTTCAACAAAACA	94	2727
1101514	14076	14095	TGCTTCTGTTTTCAACAAAA	90	2728
1101515	14111	14130	GAATCTTCTAAAACCTACC	62	2729
1101516	14112	14131	AGAATCTTCTAAAACCTAC	81	2730
1101517	14115	14134	TACAGAATCTTCTAAAACCT	80	2731
1101518	14207	14226	GTACCAAGATTATATTGCCT	90	2732
1101519	14208	14227	TGTACCAAGATTATATTGCC	84	2733
1101520	14209	14228	TTGTACCAAGATTATATTGC	102	2734

1101521	14212	14231	ATGTTGTACCAAGATTATAT	116	2735
1101521	14212	14231	ATGTTGTACCAAGATTATAT	70	2735
1101521	14212	14231	ATGTTGTACCAAGATTATAT	130	2735
1101522	14214	14233	AAATGTTGTACCAAGATTAT	76	2736
1101523	14239	14258	AAGTCTTATTCATTGCAGCT	80	2737
1101524	14240	14259	TAAGTCTTATTCATTGCAGC	95	2738
1101525	14430	14449	TCTGAATTTCTAAGCATTAG	99	2739
1101526	14431	14450	TTCTGAATTTCTAAGCATT	95	2740
1101527	14432	14451	TTTCTGAATTTCTAAGCATT	98	2741
1101528	14456	14475	GACTTTAAAATTTAGTCTGA	83	2742
1101529	14459	14478	GTAGACTTTAAAATTTAGTC	78	2743
1101530	14460	14479	AGTAGACTTTAAAATTTAGT	92	2744
1101531	14461	14480	AAGTAGACTTTAAAATTTAG	81	2745
1101532	14507	14526	TCAAATGAATTTATTTATG	91	2746
1101533	14509	14528	CATCAAATGAATTTATTTA	87	2747
1101534	14515	14534	GAAAACCATCAAATGAATT	120	2748
1101535	14518	14537	TGAGAAAACCATCAAATGA	63	2749
1101536	14519	14538	CTGAGAAAACCATCAAATG	102	2750
1101537	14520	14539	TCTGAGAAAACCATCAAAT	114	2751
1101538	14523	14542	TGTTCTGAGAAAACCATCAA	150	2752
1101539	14850	14869	TTTCCATTACTCAAGCAGTG	74	2753
1101540	15114	15133	AAAGACATACAAGTTTGATA	127	2754
1101541	15119	15138	AGTTAAAAGACATACAAGTT	83	2755
1101542	15120	15139	AAGTTAAAAGACATACAAGT	104	2756
1101543	15189	15208	TGGTGGGTACATAAGGTTCA	105	2757
1101544	15215	15234	AGGAACTGATAATTGTTGAA	86	2758
1101545	15232	15251	GTGAAACAAGAATTGTCAGG	91	2759
1101546	15333	15352	GCTTCAAATAATGGAAGTT	107	2760
1101547	15334	15353	TGCTTCAAATAATGGAAGT	107	2761
1101548	15335	15354	GTGCTTCAAATAATGGAAG	106	2762
1101549	15336	15355	TGTGCTTCAAATAATGGAA	90	2763
1101550	15337	15356	ATGTGCTTCAAATAATGGA	75	2764

1101551	15379	15398	CTTAATAAATAATGTGATAA	94	2765
1101552	15381	15400	AACTTAATAAATAATGTGAT	100	2766
1101553	15382	15401	AACTTAATAAATAATGTGA	124	2767
1101554	15441	15460	CTATGTCCTAAAAGTTTCTC	77	2768
1101555	15442	15461	GCTATGTCCTAAAAGTTTCT	136	2769
1101556	15455	15474	AATTAACATAAAAAGCTATGT	84	2770
1101557	15457	15476	GTAATTAACATAAAAAGCTAT	96	2771
1101557	15457	15476	GTAATTAACATAAAAAGCTAT	79	2771
1101557	15457	15476	GTAATTAACATAAAAAGCTAT	114	2771
1101558	15459	15478	AAGTAATTAACATAAAAAGCT	86	2772
1101559	15472	15491	TAGTGCAGAAATTAAGTAAT	98	2773
1101560	15479	15498	GGATGGCTAGTGCAGAAATT	104	2774
1101561	15507	15526	CTAGTGCAGAAAATTAGAAG	96	2775
1101562	15513	15532	GGATAGCTAGTGCAGAAAAT	88	2776
1101563	15619	15638	AGAATGAGACATGTAAGTAT	107	2777
1101564	15627	15646	GGTGAAAAAGAATGAGACAT	69	2778
1101565	15631	15650	CCTGGGTGAAAAAGAATGAG	70	2779
1101566	15633	15652	CACCTGGGTGAAAAAGAATG	106	2780
1101567	16440	16459	AACAAAAATTATCTAGATCC	94	2781
1101568	16913	16932	GTTGAGTTTTTATATTTGAT	69	2782
1101569	16915	16934	GGGTTGAGTTTTTATATTTG	90	2783
1101570	19195	19214	AAGATACTACTATAGCATAG	88	2784
1101571	19196	19215	GAAGATACTACTATAGCATA	78	2785
1101572	19197	19216	GGAAGATACTACTATAGCAT	107	2786
1101573	19198	19217	TGGAAGATACTACTATAGCA	84	2787

Пример 2. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN3 человека *in vitro*, многократные дозы

5 Модифицированные олигонуклеотиды, отобранные из примеров выше, исследовали в различных дозах в клетках А431 методом свободного поглощения. Также исследовали соединение № 650528, описанное в WO 2018/089805. Соединение № 650528 представляет собой 5-8-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (от 5' к 3') GCATCTTTTCATACTGGC (SEQ ID NO: 2788), в которой каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь или тиофосфатную межнуклеозидную связь, а мотив межнуклеозидных связей

представляет собой ssssssssssooss, где «s» представляет тиофосфатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1–5 и 14–18 содержит 2'-О-метоксиэтильную группу.

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 109,4 нМ, 437,5 нМ, 1750,0 нМ и 7000,0 нМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 48 часов, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN3 методом РВ-кПЦР. Набор зондов и праймеров АТХN3 человека RTS38920 (описанный выше в примере 1) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN3 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблице ниже в виде процента уровней РНК АТХN3 относительно необработанных контрольных клеток. Как проиллюстрировано в таблице ниже, уровни РНК АТХN3 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле «зависимость log(ингибитор) – ответ – переменный наклон (4 параметра)», используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 7

Дозозависимое снижение РНК АТХN3 человека при применении модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Уровень АТХN3 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	109,4 нМ	437,5 нМ	1 750,0 нМ	7,000.0 нМ	
650528	100	57	39	30	1.3
1100379	77	66	37	23	0.9
1100384	86	64	35	25	1.0
1100397	68	49	25	15	0.4
1100398	63	46	26	14	0.3
1100399	81	39	39	22	0.6
1100403	61	48	32	20	0.3
1100405	60	41	25	16	0.2
1100406	85	45	24	12	0.5
1100407	56	27	15	8	0.1
1100408	61	45	21	13	0.3
1100409	56	34	19	12	0.1
1100410	69	64	38	27	0.8
1100429	89	65	38	24	1.1
1100430	90	72	53	30	1.9
1100434	77	51	30	18	0.6
1100468	72	61	44	36	1.3

1100475	68	52	28	21	0.5
1100479	89	89	56	34	2.9
1100557	77	63	47	36	1.5
1100559	76	53	29	18	0.6
1100560	56	45	27	20	0.2
1100566	64	34	13	7	0.2
1100567	68	50	31	22	0.5
1100568	97	71	41	30	1.6
1100571	97	79	38	25	1.5
1100572	79	74	45	30	1.5
1100574	78	68	46	24	1.2
1100580	102	74	43	27	1.6
1100583	54	46	26	12	0.2
1100584	61	42	23	10	0.2
1100585	67	48	25	15	0.4
1100589	74	53	32	20	0.6
1100590	78	39	17	6	0.4
1100591	71	46	26	16	0.4
1100592	82	86	56	57	> 7.0
1100597	73	47	26	18	0.4
1100641	121	95	78	66	> 7.0
1100666	71	48	31	20	0.5
1100667	80	53	38	25	0.8
1100668	78	62	39	26	1.0
1100669	75	41	23	14	0.4
1100673	55	25	15	10	< 0.1
1100697	59	49	27	20	0.3
1100719	72	60	28	15	0.6
1100725	53	30	17	10	< 0.1
1100729	86	70	44	38	1.9
1100730	58	41	25	16	0.2
1100732	62	43	23	22	0.3

1100753	60	52	33	30	0.4
1100756	60	48	35	29	0.3
1100768	76	52	32	19	0.6
1100788	88	72	48	30	1.7
1100789	90	67	56	40	2.8
1100796	63	48	37	26	0.4
1100802	50	34	23	19	< 0.1
1100809	56	44	21	19	0.2
1100810	65	41	20	14	0.3
1100839	63	36	14	8	0.2
1100846	104	78	54	29	2.2
1100863	44	31	19	15	< 0.1
1100864	67	35	19	16	0.2
1100865	56	34	18	13	0.1
1100872	65	40	23	13	0.3
1100873	46	36	18	12	< 0.1
1100897	74	50	38	33	0.8
1100898	72	57	36	31	0.8
1100899	68	52	30	24	0.5
1100900	58	41	28	23	0.2
1100901	43	32	21	17	< 0.1
1100902	58	35	24	19	0.2
1100903	72	53	32	24	0.6
1100906	56	42	26	16	0.2
1100907	26	26	15	12	< 0.1
1100910	55	40	26	19	0.2
1100911	75	48	30	18	0.5
1100914	27	12	7	5	< 0.1
1100914	26	11	6	5	< 0.1
1100914	26	12	7	7	< 0.1
1100914	29	11	6	5	< 0.1
1100914	38	16	8	5	< 0.1

1100914	34	13	7	5	< 0.1
1100914	28	13	7	5	< 0.1
1100914	27	13	6	5	< 0.1
1100914	33	14	7	5	< 0.1
1100914	33	12	6	6	< 0.1
1100914	30	13	8	6	< 0.1
1100914	28	15	8	6	< 0.1
1100915	51	23	11	6	< 0.1
1100916	35	22	14	12	< 0.1
1100917	48	29	14	10	< 0.1
1100920	46	30	15	9	< 0.1
1100921	70	54	32	20	0.5
1100924	57	34	25	19	0.1
1100925	76	52	33	23	0.6
1100928	39	28	17	14	< 0.1
1100980	51	39	25	16	0.1
1100988	62	41	27	22	0.3
1100989	64	38	22	14	0.2
1100990	36	25	13	12	< 0.1
1100991	55	35	17	13	0.1
1100992	69	49	36	29	0.6
1100995	80	74	46	37	1.9
1100996	60	44	28	18	0.3
1100997	66	40	26	16	0.3
1100998	79	68	41	28	1.2
1100999	70	58	40	34	0.9
1101000	61	39	22	18	0.2
1101001	53	43	25	22	0.2
1101004	73	57	63	41	3.3
1101049	69	47	30	24	0.4
1101053	82	39	22	16	0.4
1101054	62	47	26	21	0.3

1101057	72	57	34	26	0.7
1101058	94	65	44	20	1.2
1101065	60	34	24	20	0.2
1101066	69	47	30	22	0.4
1101099	55	33	21	16	0.1
1101101	40	23	13	12	< 0.1
1101120	66	50	37	30	0.5
1101121	71	54	36	20	0.6
1101122	77	48	33	25	0.6
1101201	60	54	36	34	0.5
1101202	35	21	15	13	< 0.1
1101203	56	40	32	30	0.2
1101204	53	42	30	28	0.1
1101339	77	60	34	24	0.8
1101349	54	42	19	11	0.2
1101350	63	43	33	18	0.3
1101351	79	58	33	24	0.8
1101352	97	55	26	13	0.8
1101364	76	53	35	24	0.7
1101383	62	46	36	27	0.4
1101384	57	44	30	19	0.2
1101411	63	26	22	18	0.1
1101600	72	42	28	15	0.4
1101607	84	66	50	40	2.2
1101657	82	55	28	20	0.7
1101659	88	59	35	20	0.9
1101682	78	58	45	28	1.1
1101689	91	61	54	44	2.9
1101817	111	106	64	38	4.3
1101873	65	49	38	35	0.6
1101918	81	77	40	32	1.6
1101920	52	41	23	11	0.1

1101974	26	7	4	4	< 0.1
1101975	32	15	7	5	< 0.1
1102024	63	44	21	10	0.3
1102028	41	20	9	6	< 0.1
1102049	61	45	30	19	0.3
1102050	61	27	13	8	0.1
1102052	63	51	32	26	0.4
1102074	41	21	12	6	< 0.1
1102077	73	61	37	25	0.8
1102084	59	41	21	18	0.2
1102085	55	43	19	15	0.2
1102090	69	44	27	20	0.4
1102103	83	54	34	19	0.7
1102104	55	28	10	8	< 0.1
1102108	79	67	45	21	1.1
1102110	87	48	26	14	0.6
1102119	109	109	76	60	> 7.0
1102128	77	58	30	16	0.6
1102129	83	58	37	28	1.0
1102130	58	38	20	13	0.2
1102131	73	57	30	16	0.6
1102134	84	73	55	34	2.3
1102180	82	55	42	32	1.1
1102195	83	73	49	36	2.1
1102198	60	41	26	15	0.2
1102200	95	69	47	27	1.6
1102202	91	56	32	19	0.8
1102239	78	64	42	33	1.3
1102262	88	71	48	34	1.9
1102328	60	50	33	21	0.3
1102329	65	37	22	11	0.2
1102336	58	34	20	13	0.2

1102351	66	53	29	28	0.5
1102353	69	50	23	11	0.4
1102374	78	67	53	36	2.0
1102379	67	59	32	21	0.6
1102385	69	38	20	15	0.3
1102424	79	72	46	27	1.4
1102541	63	50	26	17	0.3
1102547	94	78	59	51	> 7.0
1102551	87	50	23	11	0.6
1102552	67	51	30	28	0.5
1102557	74	35	21	10	0.3
1102562	73	60	35	20	0.7
1102563	64	49	36	22	0.4
1102573	82	46	26	18	0.6
1102574	61	43	24	17	0.2
1102579	62	59	32	22	0.5
1102580	67	46	26	16	0.4
1102598	93	54	26	14	0.7
1102599	66	47	23	11	0.3
1102600	77	56	35	22	0.7
1102612	71	51	35	24	0.6
1102637	92	63	37	21	1.1
1102646	75	56	35	30	0.8
1102655	82	83	55	38	3.1
1102657	71	39	18	12	0.3
1102663	63	55	38	27	0.5
1102666	58	30	15	9	0.1
1102667	73	50	26	15	0.5
1102668	88	64	44	32	1.5
1102669	67	68	48	32	1.4
1102677	68	49	27	20	0.4
1102678	65	35	25	17	0.2

1102679	72	58	48	36	1.3
1102683	55	45	31	17	0.2
1102684	82	44	20	12	0.5
1102690	68	60	36	33	0.8
1102695	90	53	27	18	0.7
1102722	67	39	20	9	0.3
1102723	71	48	28	21	0.5
1102725	48	37	23	10	< 0.1
1102726	88	56	40	25	1.0
1102734	81	57	31	19	0.7
1102750	69	61	35	23	0.7
1102759	69	51	26	24	0.4
1102760	73	70	59	47	5.5
1102789	76	65	38	23	0.9
1102794	55	29	13	8	< 0.1
1102801	80	56	36	29	0.9
1102802	77	56	28	23	0.6
1102811	29	16	8	6	< 0.1
1102841	64	39	29	23	0.3

Пример 3. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных АТХN3 человека, у мышей дикого типа

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, исследовали на самках мышей линии C57/Bl6 дикого типа, чтобы оценить переносимость олигонуклеотидов. Каждая самка мыши линии C57/Bl6 дикого типа получала одну и/ц/в дозу 700 мкг модифицированного олигонуклеотида из перечисленных в таблице ниже. Каждая группа обработки состояла из 2 мышей. Группа из 2 мышей получала ФСБ в качестве отрицательного контроля. Через 3 часа после инъекции мышей оценивали по 7 разным критериям. Критерии: (1) мышь была в сознании, активной, реагировала на раздражители; (2) мышь стояла или горбилась без стимулов; (3) мышь демонстрировала любое движение без стимулов; (4) мышь демонстрировала движение вперед после поднятия; (5) мышь демонстрировала любое движение после поднятия; (6) мышь реагировала на защемление хвоста; (7) ровное дыхание. По каждому из 7 критериев мышь получала подоценку 0, если она соответствовала критериям, и 1, если она не соответствовала (оценка батарей стандартных тестов или оценка FOB). После того, как все 7 критериев были оценены, оценки суммировали для каждой мыши и усредняли по каждой группе обработки. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 8

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	3 часа ФСБ
ФСБ	0.00
1100397	0.00
1100405	0.00
1100406	0.00
1100407	1.00
1100528	1.00
1100534	2.00
1100535	2.00
1100540	3.50
1100542	1.50
1100566	3.00
1100585	0.00
1100590	2.00
1100725	3.00
1100873	0.00
1100914	4.50
1100915	5.00
1100920	0.00
1100990	6.50
1100991	5.00
1101101	3.50
1101339	6.00
1101351	1.00
1101974	0.00
1101975	0.00
1102024	0.00
1102028	0.00
1102050	6.50
1102130	0.00
1102131	0.00
1102336	0.00
1102353	0.00
1102551	5.00
1102557	5.50
1102574	0.00
1102580	0.00
1102599	0.00
1102657	0.00
1102811	0.50
1102970	0.00
1102977	0.00
1102978	0.00
1102979	0.00
1103103	2.00

Таблица 9

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	3 часа ФСБ
ФСБ	0.00
1100379	0.00
1100398	1.00
1100399	3.00
1100409	4.00
1100521	4.00
1100527	1.00
1100536	3.00
1100541	4.00
1100544	4.00
1100571	3.00
1100572	2.00
1100667	5.50
1100673	1.00
1100730	3.00
1100732	3.00
1100809	1.00
1100864	2.00
1100865	1.00
1100907	4.00
1100911	1.00
1100980	4.00
1101054	2.00
1101065	4.00
1101121	3.00
1101122	2.00
1101350	3.00
1101352	3.00
1101411	1.00
1101657	1.00
1102084	2.00
1102090	3.00
1102128	3.00
1102198	1.00
1102562	3.00
1102563	3.00
1102612	3.00
1102667	1.00
1102677	3.00
1102683	1.00
1102684	1.00
1102725	2.50
1102980	1.00
1103001	3.00
1103014	1.00
1103069	2.00

Пример 4. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных АТХN3 человека, у трансгенных мышей

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, исследовали в трансгенной мышинной модели YAC АТХN3, которая содержит полноразмерный ген заболевания АТХN3 человека, имеющий экспансию CAG-повторов (CAG₈₄, Q84). Гемизиготные мыши SCA3-Q84.2, обозначены wt/Q84 и описаны в Costa Mdo C., et al., *Toward RNAi Therapy for the Polyglutamine Disease Machado–Joseph Disease*. *Mol Ther*, 2013. 21 (10): 1898-908.” Также исследовали соединение № 650528, описанное выше и в WO 2018/089805.

Трансгенных мышей АТХN3 делили на группы по 3 мыши в каждой. Мышам в каждой группе делали одну и/ц/в болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 300 мкг и умерщвляли через две недели.

Группе из 4–6 мышей вводили ФСБ, и она служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали обработанные олигонуклеотидом группы. Через две недели мышей умерщвляли и выделяли РНК из тканей головного мозга для измерения экспрессии АТХN3 методом ПЦР-анализа в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров RTS39540 (прямая последовательность ССТТСТГССТГСГССТТАТТ, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; обратная последовательность ТСАТGGTGGGTACGTATGTTTAG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13; последовательность зонда АGТАТGCАGGСАAGТСТССТТСТGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14). Результаты представлены в виде процентного изменения РНК относительно ФСБ-контроля с нормализацией на циклофилин А. как показано в таблицах ниже, РНК АТХN3 человека была снижена в различных тканях.

Таблица 10

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	29	43	76	30
1100914	17	24	68	16
1100873	48	82	71	57
1100585	56	77	70	54
1100590	21	34	54	73
1102130	33	54	63	22
1102977	45	61	78	33
1102353	33	48	69	57
1102599	28	54	57	42
1102979	34	53	87	34
1102978	60	76	76	37
1101920	55	79	70	68
1100572	56	87	70	70
1100571	33	55	55	79
1100667	59	86	100	39

Таблица 11
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинальный мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	25	42	71	29
1100914	15	19	56	17
1100528	71	67	80	68
1100915	27	27	46	27
1100397	49	58	60	52
1100406	55	58	69	51
1102050	41	46	67	37
1102024	47	41	72	51
1101101	31	37	71	34
1102551	56	62	76	61
1102574	29	40	60	30
1102970	64	60	85	68
1102336	53	42	68	58
1102811	16	22	40	17
1102028	25	25	59	23
1100434	78	75	84	78
1100559	53	41	76	50
1101121	40	46	61	37
1100992	45	49	56	41
1100468	58	59	74	53
1100544	81	62	88	73
1100810	57	95	65	47
1100379	55	54	66	52
1100673	9	12	67	11
1102669	72	69	81	70
1102725	50	49	76	50
1103014	50	52	70	40
1102667	55	111	72	58

5

Таблица 12
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)
--	-----------------------------------

Номер соединения	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	24	43	80	31
1100914	14	18	59	15
1100429	69	72	80	80
1100542	78	78	84	73
1100991	26	51	71	53
1100725	18	27	67	22
1102084	46	72	88	55
1101351	66	87	92	65
1102131	35	36	76	37
1103103	28	42	75	36
1102557	58	79	87	74
1102657	12	19	59	17
1100839	25	40	54	35
1100864	41	68	67	54
1100907	32	49	63	41

Таблица 13

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	24	37	93	31
1100914	14	22	68	19
1102108	61	54	88	63
1100697	44	48	75	39
1100902	38	45	83	39
1101383	52	65	101	65
1100900	46	62	92	56
1102562	45	54	64	55
1102637	30	29	50	34
1101203	52	65	70	68
1102612	33	47	73	39
1102198	51	75	96	66

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	28	48	69	31
1100914	20	17	52	16
1102677	83	95	88	86
1102998	41	51	82	47
1103069	25	39	67	29
1100753	39	48	51	37

Таблица 15

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	23	38	74	30
1100914	13	15	50	18
1100920	76	86	104	84
1101352	68	84	93	69
1101099	54	68	101	62
1100990	15	41	60	22
1100872	53	65	81	62
1101122	30	23	61	31
1100898	34	37	84	34
1101918	69	93	71	71
1100405	49	58	98	45
1102580	56	79	85	49
1100407	50	63	91	50
1101054	29	31	75	36
1101350	56	74	78	64
1101975	31	58	70	38
1100921	64	86	83	65

Таблица 16
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	25	54	58	26
1100914	13	13	39	15
1100865	37	37	60	36
1100730	19	26	34	20
1100584	47	45	51	45
1101120	49	65	67	47
1100911	36	52	54	38
1102090	38	50	71	36
1102128	34	41	56	31
1100541	57	72	74	68
1100809	40	48	69	37
1102541	51	75	56	56
1102666	34	52	58	31
1100398	60	64	65	64
1100399	46	49	59	47
1100410	52	69	70	48
1100732	55	80	72	58

Таблица 17
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	21	38	67	26
1100914	14	18	43	16
1100557	53	78	78	74
1100980	23	45	80	24
1102600	48	55	86	44
1102980	41	43	67	43
1101657	17	23	57	19
1102684	65	85	110	73
1101202	28	33	66	27

5

1101659	29	39	77	27
1102103	36	43	81	41
1101873	41	49	80	41
1102202	69	78	98	70
1102180	68	72	106	75
1102239	63	68	92	82
1102678	73	79	92	77
1102052	68	83	100	72

Таблица 18

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
ФСБ	100	100	100	100
650528	28	35	83	27
1100914	13	11	46	12
1102129	28	26	56	20
1101053	42	56	97	43
1100430	81	75	76	78
1100666	50	44	70	47
1100756	45	64	71	42
1102598	33	31	56	30
1100863	52	53	77	52
1102646	63	80	87	62
1102750	59	66	70	57
1100802	29	36	61	36
1100906	44	46	69	52
1102379	64	69	94	72
1102663	60	83	63	69
1102679	80	93	92	92

5 Пример 5. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных АТХN3 человека, у мышей дикого типа

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, исследовали на самках мышей линии C57/B16 дикого типа, чтобы оценить переносимость олигонуклеотидов. Каждая самка мыши линии C57/B16 дикого типа получала одну и/ц/в дозу 700 мкг модифицированного олигонуклеотида из перечисленных в таблице ниже. Каждая группа обработки состояла из 4 мышей. Группа из 3–4 мышей получала ФСБ в качестве отрицательного контроля. Также в нескольких исследованиях тестировали сравнительное соединение № 650528, 5-8-5 МОЕ-гэпмер со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями,

комплементарный АТХN3 человека, описанный выше и в WO 2018/089805, и следующие сравнительные ЗНК-соединения: соединение № 1244463 (3-9-3 ЗНК-гэпмер с однородными PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека); соединение № 1244464 (3-10-3 ЗНК-гэпмер с однородными PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека); соединение № 1244465 (3-10-3 ЗНК-гэпмер с однородными PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека); соединение № 1244466 (3-9-3 ЗНК-гэпмер с однородными PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека); и соединение № 1244467 (2-9-3 ЗНК-гэпмер с однородными PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека), описанные в WO2013/138353.

Через 3 часа после инъекции мышей оценивали по 7 разным критериям. Критерии: (1) мышь была в сознании, активной, реагировала на раздражители; (2) мышь стояла или горбилась без стимулов; (3) мышь демонстрировала любое движение без стимулов; (4) мышь демонстрировала движение вперед после поднятия; (5) мышь демонстрировала любое движение после поднятия; (6) мышь реагировала на защемление хвоста; (7) ровное дыхание. По каждому из 7 критериев мышь получала подоценку 0, если она соответствовала критериям, и 1, если она не соответствовала (оценка батареи стандартных тестов или оценка FOB). После того, как все 7 критериев были оценены, оценки суммировали для каждой мыши и усредняли по каждой группе обработки. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 19
Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
650528	0.00
1100559	4.00
1100802	5.75
1100839	4.25
1100898	0.00
1100914	5.25
1101202	5.25
1101659	1.50
1102129	2.75
1102598	0.00
1102637	3.50

20

Таблица 20
Оценки FOB у мышей дикого типа

--	--

Номер соединения	FOB через 3 часа
650528	0.00
1100408	6.25
1100673	0.00
1100725	4.50
1100730	2.75
1100914	4.00
1100917	6.00
1101000	4.75
1101122	3.25
1101657	0.00
1102130	0.00
1102131	0.75
1102574	1.00
1102811	2.25

Таблица 21
Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100369	0.25
1100479	3.25
1100505	5.00
1100508	6.00
1101375	0.00
1101721	5.00
1101853	0.00
1102690*	0.00
1102706	1.00
1102808	1.75

1103041	3.00
---------	------

Таблица 22

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1101736	0.00

5

Таблица 23

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100505	4.00
1100506	1.50
1100672	0.00
1100731	1.25
1102811	2.25
1103041	3.25

10

Таблица 24

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100723	0.00
1100724	1.00
1100728	0.75
1100729	0.50

Таблица 25

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100506	2.00
1100731	3.75

Таблица 26

Оценки FOB у мышей дикого типа

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1244463	7.00
1244464	7.00
1244465	7.00
1244466	7.00
1244467	7.00

5

Пример 6. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных РНК ATXN3 человека, у трансгенных мышей

Модифицированные олигонуклеотиды исследовали в трансгенной мышшиной модели YAC ATXN3, которая содержит полноразмерный ген заболевания ATXN3 человека, имеющий экспансию CAG-повторов (CAG₈₄, Q84). Гемизиготные мыши SCA3-Q84.2, обозначены wt/Q84 и описаны в Costa Mdo C., et al., *Toward RNAi Therapy for the Polyglutamine Disease Machado–Joseph Disease*. *Mol Ther*, 2013. 21 (10): 1898-908.

Трансгенных мышей ATXN3 делили на группы по 2–3 мыши в каждой. Мышам в каждой группе делали одну и/в болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 300 мкг и умерщвляли через две недели. Группе из 2–5 мышей вводили ФСБ, и она служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали обработанные олигонуклеотидом группы. Через две недели мышшей умерщвляли и выделяли РНК из различных областей центральной нервной системы. Уровни РНК ATXN3 измеряли с помощью количественной РВ-ПЦР в реальном времени, используя набор зондов и праймеров человека RTS43981 (прямая последовательность TGACACAGACATCAGGTACAAATC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2798; обратная последовательность TGCTGCTGTTGCTGCTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2799; последовательность зонда AGCTTCGGAAGAGACGAGAAGCCTA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2800). Результаты представлены в виде процентного изменения РНК относительно ФСБ-контроля с нормализацией на циклофилин А мыши, измеренный с использованием набора зондов и праймеров мыши m_cyclo24 (прямая последовательность

TCGCCGCTTGCTGCA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2801; обратная последовательность ATCGGCCGTGATGTGCGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2802; последовательность зонда CCATGGTCAACCCACCGTGTTTC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2803). Также в нескольких исследованиях тестировали сравнительное соединение № 650528, 5-8-5 5 МОЕ-гэпмер со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека, описанный выше и в WO 2018/089805. Как показано в таблицах ниже, РНК АТХN3 человека была снижена в различных тканях.

Таблица 27
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	38	41	79	40
1100408	28	40	68	32
1100409	30	55	59	36
1100521	68	87	83	74
1100527	76	83	79	82
1100534	57	71	97	59
1100535	77	96	100	84
1100536	76	103	80	90
1100540	67	69	89	68
1100566	68	94	85	74
1100673	17	14	53	16
1100914	23	17	50	24
1101000	34	37	69	34
1101065	43	62	66	42
1101339	51	56	78	57
1101411	29	52	56	30
1101974	17	22	50	19
1102329	46	48	73	49
1102563	42	45	78	41
1102657	20	18	52	19
1102683	27	29	60	27
1102811	27	38	66	23

1103001	45	53	71	52
---------	----	----	----	----

Таблица 28

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	30	42	67	34
1100670	61	75	72	54
1100671	60	70	73	45
1100674	64	74	84	58
1100910	34	43	62	37
1100912	55	52	71	53
1100917	38	32	68	35

5

Таблица 29

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	39	61	81	38
1100505	32	38	64	34
1100522	59	85	89	64
1100523	88	103	83	96
1100597	63	85	85	71
1100914	22	29	63	28
1101349	45	70	71	52
1101370	67	107	97	71
1101600	41	47	70	44
1102328	39	57	66	37
1102794	51	71	86	62
1102939	63	63	87	76

1102941	50	80	84	60
1103073	44	73	68	51
1103116	44	63	78	47

Таблица 30

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	32	48	74	34
1100369	22	40	54	30
1100382	64	78	66	53
1100384	56	94	67	53
1100454	44	72	49	45
1101388	58	53	74	48
1101601	56	62	62	58
1101615	81	108	85	82
1101721	21	46	61	29
1101755	53	82	59	60
1101926	67	87	71	63
1101992	93	89	78	79
1102043	71	86	69	60
1102062	45	70	66	55
1102147	58	55	56	48
1102166	72	85	69	56
1102216	39	52	60	42
1102322	71	88	67	62
1102361	66	106	75	80
1102424	52	72	68	61
1102692	62	59	64	54
1102793	64	107	76	81
1103067	61	104	75	86
1103077	64	82	74	66

1103084	37	60	69	53
---------	----	----	----	----

Таблица 31

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	49	30	90	43
1100479	57	34	71	47
1101375	59	45	74	48
1101609	86	84	104	83
1101667	84	68	100	82
1101764	85	68	93	72
1101853	65	45	78	53
1101962	79	59	92	67
1102195	111	65	98	73
1102426	76	61	79	69
1102690	53	33	80	42
1102787	78	65	106	87
1102808	65	47	88	58
1102865	92	72	101	81
1102957	75	58	81	71
1102981	76	56	94	66
1102997	85	62	97	74
1103105	68	49	85	56

5

Таблица 32

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	38	43	84	42
1100514	70	79	87	81
1101616	48	50	75	57

1101683	71	83	90	88
1101689	61	73	85	71
1101786	87	101	113	99
1101811	66	90	90	73
1101817	88	73	98	96
1101828	89	102	97	104
1102097	75	90	100	83
1102144	58	73	86	74
1102162	71	79	90	81
1102220	57	54	84	59
1102228	78	102	108	103
1102283	52	57	84	63
1102335	69	91	100	73
1102589	86	95	101	93
1102648	73	83	84	82
1102706	39	36	69	38
1102746	61	64	94	69
1102757	40	62	74	49
1102761	47	60	73	58
1102792	68	80	92	79
1102876	46	50	81	55
1102974	102	106	109	104

Таблица 33

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	32	42	77	39
1100475	46	51	78	37
1100508	33	28	30	29
1101718	45	40	71	49

1101808	76	87	78	78
1101821	73	75	79	68
1101912	67	74	87	53
1101927	77	80	75	75
1101958	72	66	68	44
1102073	61	68	69	63
1102074	42	47	72	42
1102110	80	88	87	78
1102385	42	58	75	40
1102555*	86	85	79	64
1102722	78	91	80	75
1102734	43	69	77	50
1102789	65	73	82	59
1102848	76	92	96	84
1102953	80	82	81	78
1103012	80	90	79	70
1103041	34	23	61	35

* В группе было только 1 животное

Таблица 34

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	36	47	81	44
1101736	33	32	61	38
1102060	57	53	82	56†
1102106	50	64	78	62
1102134	94	94	98	100
1102334	77	66	85	71
1102374	61	69	104	66
1102567	68	67	81	66
1102695	52	71	88	63

1102758	59	52	78	55
1102779	39	50	86	48
1102805	70	71	84†	75
1102898	63	71	73†	70
1103000	71	82	100	77
1103006	72	63	85	72
1103072	75	73	86	66

†Среднее по 2 точкам ПЦР

Таблица 35

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	28	43	76	32
1101974	13	10	48	15
1102130	21	29	73	23
1102132	86	70	91	70
1102133	85	86	101	85

5

Таблица 36

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	Кора головного мозга	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	40	33	78	44
1101657	28	22	66	32
1102028	33	28	63	30
1102637	40	27	69	42
1102638	39	29	95	43
1102639	34	31	121	37
1102640	56	58	75	57
1102642	67	64	87	65

Таблица 37
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	хвостовая часть коры	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	28	49	68	40
1100723	40†	60	62	53
1100724	45	43	69	52
1100725	28	39	60	34
1100726	57	79	67	60
1100727	58	51	80	57
1100728	38	45	67	50
1100729	37	39	63	48
1102683	31	23	55	27

†Среднее по 2 точкам ПЦР

Таблица 38
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	хвостовая часть коры	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	38	39	80	31
1102574	32	41	70	34
1102595	102	94	98†	72
1102596	103	91	97	92
1102597	89	94	96	78
1102598	39	28	62	35
1102599	40	54	78	34
1102600	37	53	75	33
1102601	50	58	80	43
1102602	70	73	95	60
1102603	94	101	97	84
1102604	108	101	108	80

5

1102605	102	103	106	82
---------	-----	-----	-----	----

†Среднее по 2 точкам ПЦР

Таблица 39

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)			
	Спинной мозг	хвостовая часть коры	Мозжечок	Ствол головного мозга
650528	39	46	39	54†
1100505	46	55	41	49
1100506	57	60	37	62
1100672	37	36	46	32
1100731	35	33	32	33
1102811	19	24	29	23
1103041	36	26	37	29

†Среднее по 2 точкам ПЦР

5

Пример 7. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN3 человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, отобранные из примеров выше, исследовали в различных дозах в клетках А431 методом свободного поглощения. Также тестировали сравнительное соединение № 10 650528, 5-8-5 МОЕ-гэпмер со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека, описанный выше и в WO 2018/089805.

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и обрабатывали концентрациями модифицированного олигонуклеотида 109,4 нМ, 437,5 нМ, 1750,0 нМ и 7000,0 нМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 48 часов, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN3 методом РВ-кПЦР. Набор зондов и праймеров АТХN3 человека RTS38920 (описанный выше в примере 1) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN3 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Кроме того, уровни РНК АТХN3 также нормализовали относительно уровней GAPDH человека, измеренных с использованием набора зондов и праймеров GAPDH человека RTS104 (прямая последовательность 20 GAAGGTGAAGGTCGGAGTC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2804; обратная последовательность GAAGATGGTGATGGGATTTTC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2805; последовательность зонда CAAGCTTCCCCTTCTCAGCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 2806). Результаты представлены в таблице ниже в виде процента уровней РНК АТХN3 относительно необработанных контрольных клеток. IC₅₀ рассчитывали по формуле «зависимость log(ингибитор) – 25 нормализованный ответ – переменный наклон», используя программное обеспечение Prism7.01. В некоторых случаях IC₅₀ невозможно было точно рассчитать, и эти данные обозначены как «Н.Р.»

Таблица 40
Дозозависимое снижение РНК АТХN3 человека при применении модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Уровень АТХN3 (% от контроля), нормализованный к <i>ribogreen</i>				IC ₅₀ (мкМ)
	109,4 нМ	437,5 нМ	1 750,0 нМ	7000,0 нМ	
650528	84	67	48	38	2.03
1100673	50	21	11	9	0.10
1100914	26	12	7	5	<0.10
1101657	93	53	31	17	0.69
1102130	85	46	24	13	0.47

5 Пример 8. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных АТХN3 человека, у крыс, доза 3 мг

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, исследовали на крысах, чтобы оценить переносимость олигонуклеотидов. Каждая крыса линии Спрег — Доули получала одну интратекальную (и/т) дозу 3 мг олигонуклеотида, указанного в таблице ниже. Каждая группа обработки состояла из 4 крыс. 10 Группа из четырех крыс получала ФСБ в качестве отрицательного контроля. Через 3 часа после инъекции для каждой крысы оценивали движение в 7 различных частях тела. 7 частей тела: (1) хвост крысы; (2) задняя сторона крысы; (3) тазовые конечности крысы; (4) задние лапы крысы; (5) передние лапы крысы; (6) передняя сторона крысы; (7) голова крысы. По каждой из 7 разных частей тела каждой крысе присваивали подоценку 0, если часть тела была в движении, или 1, если часть тела была парализована. После оценки 15 каждой из 7 частей тела подоценки суммировали для каждой крысы и затем усредняли по каждой группе. Например, если бы через 3 часа после и/т введения дозы 3 мг хвост, голова и все другие части тела крысы двигались, то суммарная оценка составляла бы 0. Если бы через 3 часа после и/т введения дозы 3 мг у другой крысы не двигался хвост, но все другие оцениваемые части тела двигались, то ей присвоили бы оценку 1. Результаты представлены в виде средней оценки для каждой группы обработки. Также 20 тестировали сравнительное соединение 650528, 5-8-5 МОЕ-гэпмер со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарный АТХN3 человека, описанный выше и в WO 2018/089805.

Таблица 41
Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100397	1.50
1100405	1.50

1100406	1.25
1100407	2.75
1100528	1.50
1100534	2.75
1100535	3.75
1100540	3.00
1100542	1.00
1100566	3.00
1100585	0.25
1100590	2.50
1100725	3.00
1100873	1.50
1100914	3.25
1100915	5.50
1100920	2.25
1100990	4.50
1100991	3.75

Таблица 42

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1101101	4.50
1101339	5.75
1101351	2.25
1101974	2.25
1101975	1.75
1102024	2.00
1102028	0.75
1102050	5.00
1102130	2.00

1102131	2.00
---------	------

Таблица 43

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1102336	2.25
1102353	1.75
1102551	3.00
1102557	2.75
1102574	3.00
1102580	1.75
1102599	0.75
1102657	1.00
1102811	2.00
1102970	3.00
1102977	0.75
1102978	1.50
1102979	1.50
1103103	3.25

5

Таблица 44

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100379	1.50
1100398	2.00
1100399	2.75
1100408	4.00
1100409	2.50

1100521	4.00
1100527	2.00
1100536	4.50
1100541	6.00
1100544	3.00
1100839	3.00
1101000	4.00
1101920	1.75
1102329	3.25
1102666	3.00

Таблица 45

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100571	1.50
1100572	1.25
1100667	0.00
1100730	3.25
1100732	3.25
1100809	1.25
1100864	3.25
1100865	2.75
1100907	3.25
1100911	0.50
1100980	4.00
1101054	4.00
1101065	2.75

5

Таблица 46

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

--	--

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1101121	2.25
1101122	3.25
1101350	4.00
1101352	3.25
1101411	1.00
1101657	0.25
1102084	2.50
1102090	2.50
1102128	2.75
1102198	3.00
1102562	2.00
1102563	3.50
1102612	2.25
1102667	1.75

Таблица 47

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100410	3.50
1100468	0.25
1100557	1.00
1102541	0.75
1102600	0.50
1102637	0.00
1102677	4.00
1102683	0.25
1102725	0.50

1102980	1.25
1103001	2.75
1103014	0.50
1103069	1.00

Таблица 48

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.50
1100584	0.25
1100697	0.25
1100753	0.00
1100810	1.75
1100872	1.50
1100898	2.00
1100900	1.00
1100902	0.25
1100921	0.50
1100992	0.00
1101099	3.25
1101120	2.00
1101203	1.50
1101918	1.00

5

Таблица 49

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100559	0.25
1101053	0.00
1101202	0.00

1101383	0.25
1101659	0.00
1101873	0.75
1102052	0.00
1102103	0.25
1102108	0.00
1102129	0.25
1102180	0.00
1102202	0.00
1102239	0.00
1102678	0.00
1102998	2.00

Таблица 50
Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
650528	0.50
1100429	0.00
1100430	0.00
1100434	0.25
1100666	0.25
1100756	0.00
1100802	0.50
1100863	0.00
1100906	0.25
1102379	0.50
1102598	1.75
1102646	0.00
1102663	0.00

1102669	0.00
1102679	0.00
1102750	0.00

Таблица 51

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100369	4.00
1100479	5.00
1100505	6.00
1100508	6.00
1101375	3.00
1101721	5.75
1101853	4.00
1102690	1.25
1102706	4.50
1102808	5.00
1103041	4.75

5

Таблица 52

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100505	5.00
1100506	2.25
1100729	2.25

Таблица 53

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

--	--

Номер соединения	FOB через 3
ФСБ	0.00
1100672	0.00
1100731	3.00

Таблица 54

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.25
1100731	4.00

5

Таблица 55

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100723	0.50
1100724	2.25
1100728	0.75

Таблица 56

Оценка переносимости у крыс при дозе 3 мг

Номер соединения	FOB через 3 часа
ФСБ	0.00
1100673	0.00

10

Пример 9. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных ATXN3 человека, у трансгенных мышей, многократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, исследовали в трансгенной мышинной модели YAC ATXN3, которая содержит полноразмерный ген заболевания ATXN3 человека, имеющий экспансию CAG-повторов (CAG₈₄, Q84), который был описан в данном документе ранее.

15

Трансгенных мышей АТХN3 делили на группы по 4 мыши в каждой. Мышам в каждой группе делали одну и/ц/в болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 10 мкг, 30 мкг, 100 мкг, 300 мкг или 700 мкг и умерщвляли через две недели. Группе из 3–4 мышей вводили ФСБ, и она служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали обработанные олигонуклеотидом группы. Через две недели мышей умерщвляли и выделяли РНК из коры головного мозга, спинного мозга, ствола головного мозга и/или мозжечка для анализа методом ПЦР в реальном времени для измерения экспрессии РНК АТХN3, используя набор зондов и праймеров RTS43981. Результаты представлены в виде процентного изменения РНК относительно ФСБ-контроля с нормализацией на циклофилин А мыши, измеренный с использованием набора зондов и праймеров мыши *m_cyclo24*, как было описано в данном документе ранее. Как показано в таблицах ниже, РНК АТХN3 человека была снижена в различных тканях. ED₅₀ рассчитывали для соединений, используя формулу «нелинейная аппроксимация преобразования ED50» в GraphPad Prism 7.01. В некоторых случаях ED₅₀ невозможно было точно рассчитать, и она представлена как «Н.Р.» (не рассчитано).

Таблица 57

Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Доза (мкг)	Спинной мозг		Кора головного мозга		Ствол головного мозга		Мозжечок	
		Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)
1100673	10	72	16.3	83	62.9	88	33.6	78	N.C.
	30	39		76		58		76	
	100	23		47		34		65	
	300	14		15		20		50	
	700	12		11		17		42	
1101657	10	71	25.3	93	69.9	91	79.4	94	N.C.
	30	57		76		81		77	
	100	36		45		51		77	
	300	19		23		28		49	
	700	19		17		25		44	
1102598	10	74	28.0	91	65.0	108	113.9	98	N.C.
	30	53		63		71		69	
	100	41		55		60		69	
	300	30		24		39		59	
	700	23		18		32		45	
1102811	10	76		90		93	49.5	92	

	30	47		74		67		75	
	100	30	24.7	51	80.4	41		66	N.C.
	300	17		31		25		67	
	700	11		16		18		62	

Таблица 58
Снижение РНК АТХN3 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Доза (мкг)	Спинной мозг		Кора головного мозга		Ствол головного мозга	
		Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)	Экспрессия hАТХN3 (% от контроля)	ED ₅₀ (мкг)
1102130	10	69	21.0	76	28.6	78	33.2
	30	54		51		58	
	100	31		37		36	
	300	24		14		33	
	700	18		9		23	

5 Пример 10. Эффект модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных АТХN3 человека, у яванских макаков после интратекальной инъекции с повторной дозой, 13-недельное исследование

Яванских макаков обрабатывают модифицированными олигонуклеотидами, чтобы определить местную и системную переносимость и фармакокинетику на уровне 1 дозы с последующими 3 интратекальными люмбарными болюсными инъекциями, вводимыми с интервалом в 4 недели. Яванских макаков в группах по 4 обрабатывают искусственной ЦСЖ или модифицированным олигонуклеотидом. Через 1 неделю после конечной инъекции собирают ткани.

Оценка переносимости основана на клинических наблюдениях, массе тела, потреблении пищи, физикальных и неврологических исследованиях, включая сенсомоторные рефлексы, церебральные рефлексы и спинальные рефлексы, коагуляции, гематологии, клинической биохимии (кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ)), количестве клеток и оценках анатомической патологии. Проводят полное вскрытие с регистрацией любых макроскопических аномалий. Органы взвешивают и проводят микроскопические исследования. Кровь берут для дополнительного анализа. Кроме того берут кровь, ЦСЖ и ткани (после вскрытия) для токсикокинетических оценок.

Активность модифицированных олигонуклеотидов анализируют в тканях головного и спинного мозга путем измерения РНК АТХN3 яванского макака. Получают образцы головного и спинного мозга и быстро замораживают в жидком азоте и хранят замороженными (от -60 °С до -90 °С). Во время получения образцов используют 2 мм иглы для биопсии для получения образцов из замороженных тканей для анализа РНК. Образцы берут из нескольких областей головного и спинного мозга.

25 Пример 11. Клиническое исследование на людях с применением модифицированного олигонуклеотида, комплементарного АТХN3 человека

Возрастающие дозы модифицированного олигонуклеотида оценивают в рандомизированном двойном слепом исследовании для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики, а также клинической эффективности у пациентов с подтвержденной генетической мутацией при SCA3. В ходе исследования безопасность пациентов будут тщательно контролировать.

5. Оценки безопасности и переносимости включают: физикальный осмотр и стандартную неврологическую оценку, показатели жизнедеятельности, ЭКГ, НЯ и сопутствующее лечение, шкалу оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), лабораторные анализы ЦСЖ по безопасности, лабораторные анализы плазмы, анализ мочи и нейровизуализационные исследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

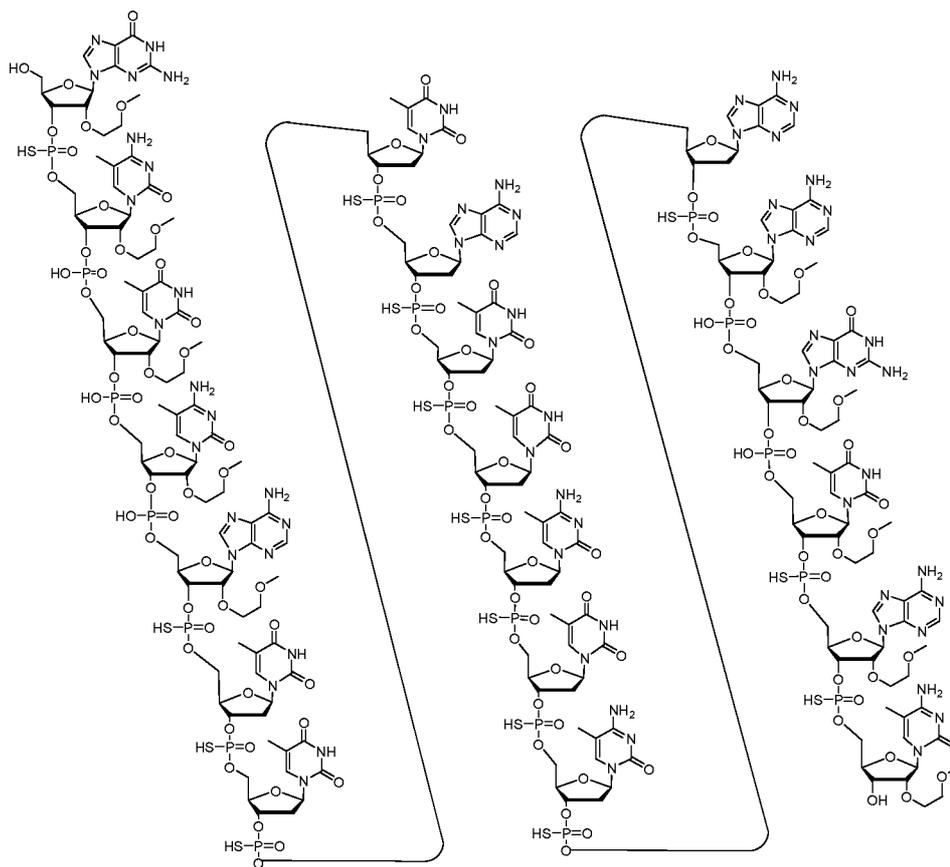
1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов, причем последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 90 % комплементарной части нуклеиновой кислоты АТХN3 эквивалентной длины, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара, заместителя сахара и модифицированной межнуклеозидной связи.
2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 15–2787.
3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую часть из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеоснований, причем указанная часть является комплементарной:
- имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 138–175 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 392–436 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 1120–1146 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 1823–1882 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 3042–3098 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 3749–3801 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 5997–6021 SEQ ID NO: 1;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 19437–19476 SEQ ID NO: 2;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 34440–34486 SEQ ID NO: 2;
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 39883–39904 SEQ ID NO: 2; или
 - имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 6597–6618 SEQ ID NO: 2.
4. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что нуклеиновая кислота АТХN3 имеет последовательность нуклеоснований любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 или 5.
5. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–4, состоящее из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида.

6. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–5, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
7. Олигомерное соединение по п. 6, отличающееся тем, что модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.
8. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–5, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
9. Олигомерное соединение по п. 8, отличающееся тем, что каждая модифицированная межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.
10. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.
11. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–7 и 10, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь или тиофосфатную межнуклеозидную связь.
12. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–11, отличающееся тем, что по меньшей мере одно нуклеосодержащее модифицированное олигонуклеотида содержит модифицированное нуклеосодержащее.
13. Олигомерное соединение по п. 12, отличающееся тем, что модифицированное нуклеосодержащее представляет собой 5-метилцитозин.
14. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент.
15. Олигомерное соединение по п. 14, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.
16. Олигомерное соединение по п. 15, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, содержащий 2'-4' мостик, причем 2'-4' мостик выбран из -O-CH₂- и -O-CH(CH₃)-.
17. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небикалический сахарный фрагмент.

18. Олигомерное соединение по п. 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный небикарбонный сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ или 2'-ОМе.
19. Олигомерное соединение по п. 18, отличающееся тем, что каждый модифицированный нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный небикарбонный сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ или 2'-ОМе.
20. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заместитель сахара.
21. Олигомерное соединение по п. 20, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заместитель сахара, выбранный из морфолино и ПНК.
22. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–18 и 20–21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой гэнмер.
23. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–18 и 20–21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный мотив, содержащий:
5'-область, состоящую из 1–6 связанных 5'-нуклеозидов;
центральную область, состоящую из 6–10 связанных нуклеозидов центральной области; и
3'-область, состоящую из 1–6 связанных 5'-нуклеозидов; причем каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент.
24. Олигомерное соединение по пп. 1–7 или 10–23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет следующий межнуклеозидный мотив: $sooossssssssooss$; где
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.
25. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12–22, 12–20, 14–20, 16–20, 18–20 или 18–22 связанных нуклеозидов.
26. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–23 и 25, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 16, 17, 18, 19 или 20 связанных нуклеозидов.
27. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–26, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.
28. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–26, содержащее конъюгированную группу, содержащую конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер.

29. Олигомерное соединение по п. 28, отличающееся тем, что конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1–3 лиганда GalNAc.
30. Олигомерное соединение по п. 28 или п. 29, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.
- 5 31. Олигомерное соединение по п. 28, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.
32. Олигомерное соединение по п. 28, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1–3 линкерных нуклеозида.
33. Олигомерное соединение по любому из пп. 28–32, отличающееся тем, что конъюгированная группа
10 присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.
34. Олигомерное соединение по любому из пп. 28–32, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.
35. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–26 или 28–34, содержащее концевую группу.
36. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–35, отличающееся тем, что олигомерное соединение
15 представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.
37. Олигомерное соединение по любому из пп. 1–31 или 33–34, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкерных нуклеозидов.
38. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из пп. 1–35 и 37.
39. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из
20 пп. 1–37 или олигомерного дуплекса по п. 38.
40. Модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12–50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по
25 меньшей мере 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 15–2787.
41. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение, по любому из пп. 1–37, олигомерный дуплекс по п. 38, антисмысловое соединение по п. 39 или модифицированный олигонуклеотид по п. 40 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
- 30 42. Фармацевтическая композиция по п. 41, отличающаяся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой натриевую соль.
43. Способ, включающий введение животному фармацевтической композиции по любому из пп. 41–42.
44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что животное является человеком.

45. Способ лечения заболевания, связанного с АТХN3, включающий введение индивиду, имеющему или подверженному риску развития заболевания, связанного с АТХN3, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по пп. 41 и 42, и, таким образом, лечения заболевания, связанного с АТХN3.
- 5 46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что заболевание, связанное с АТХN3, представляет собой нейродегенеративное заболевание.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой SCA3.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что происходит ослабление по меньшей мере одного симптома
10 или признака нейродегенеративного заболевания.
49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что симптом или признак представляет собой атаксию, нейропатию и образование агрегатов.
- 15
50. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO:

423)

или его соль.

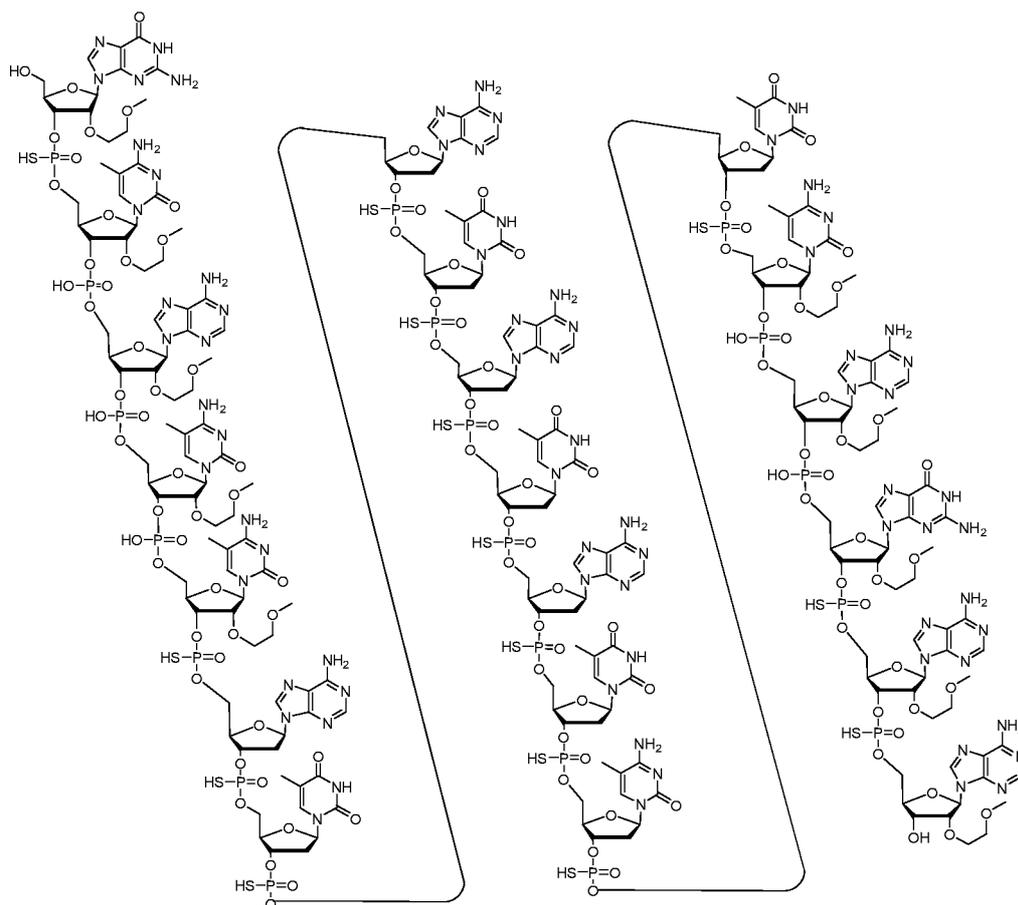
5

10

15

20

51. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1226)

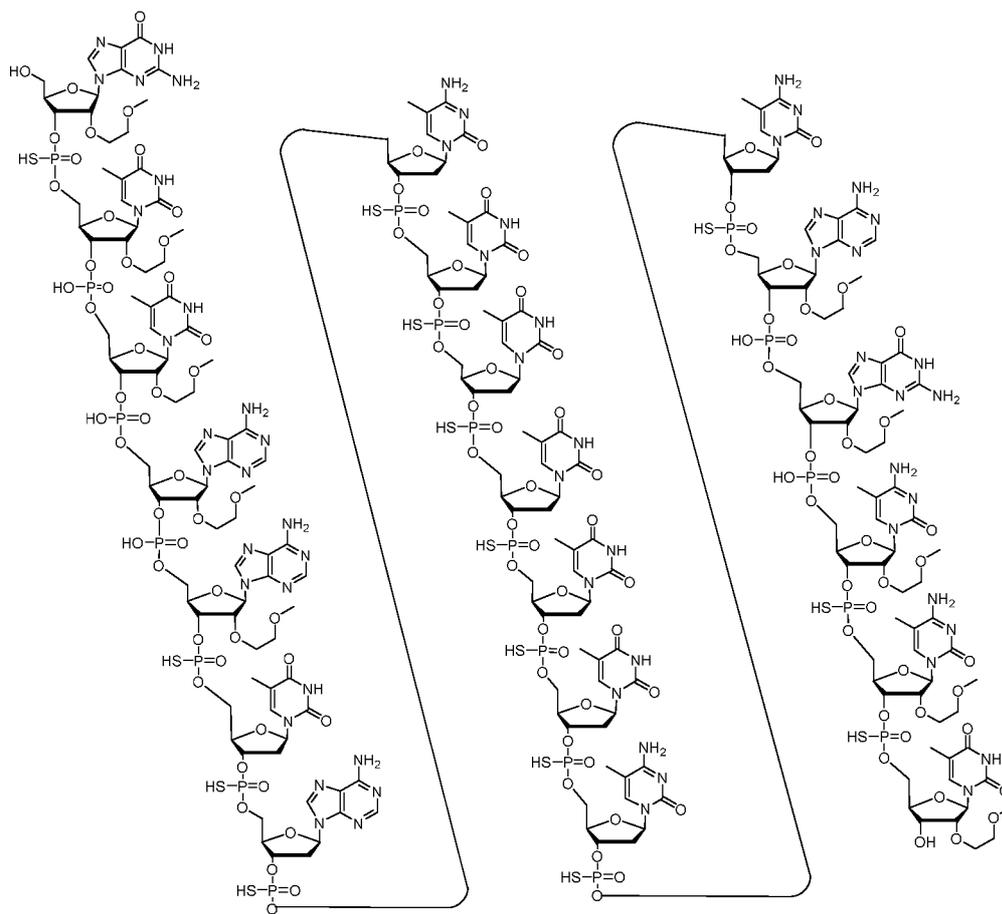
или его соль.

5

10

15

52. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1673)

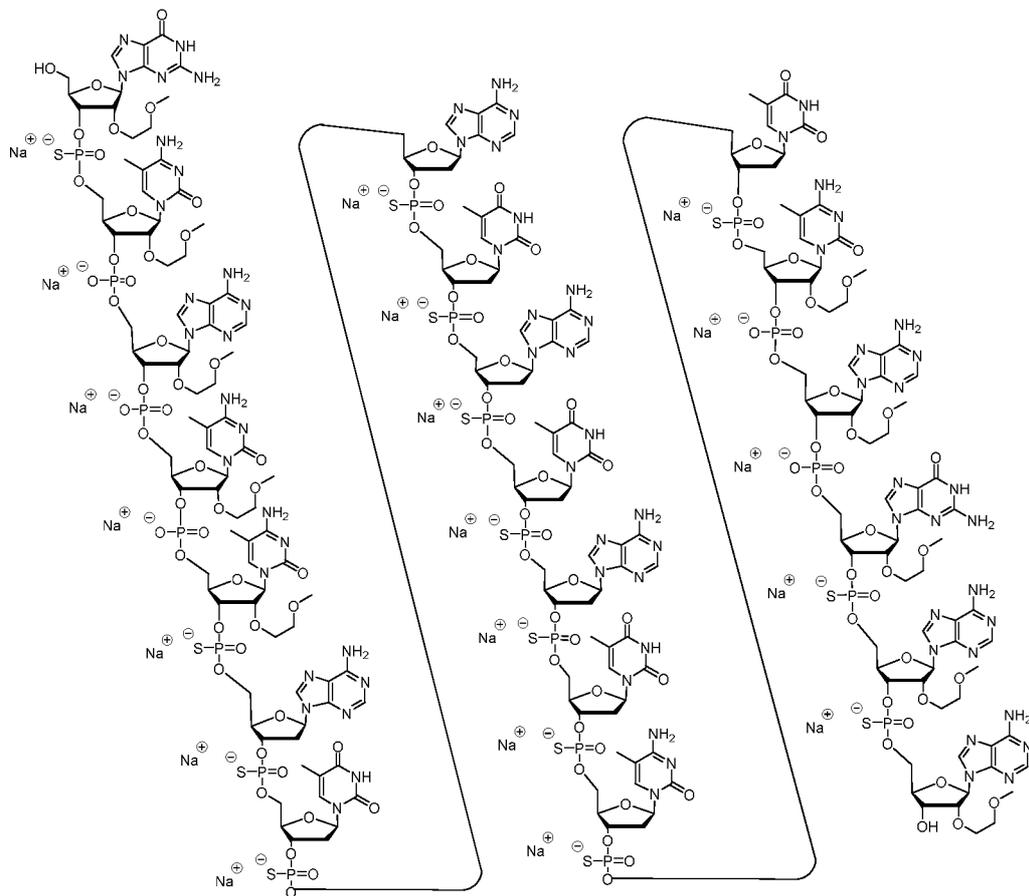
или его соль.

5

10

15

20 53. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1226).

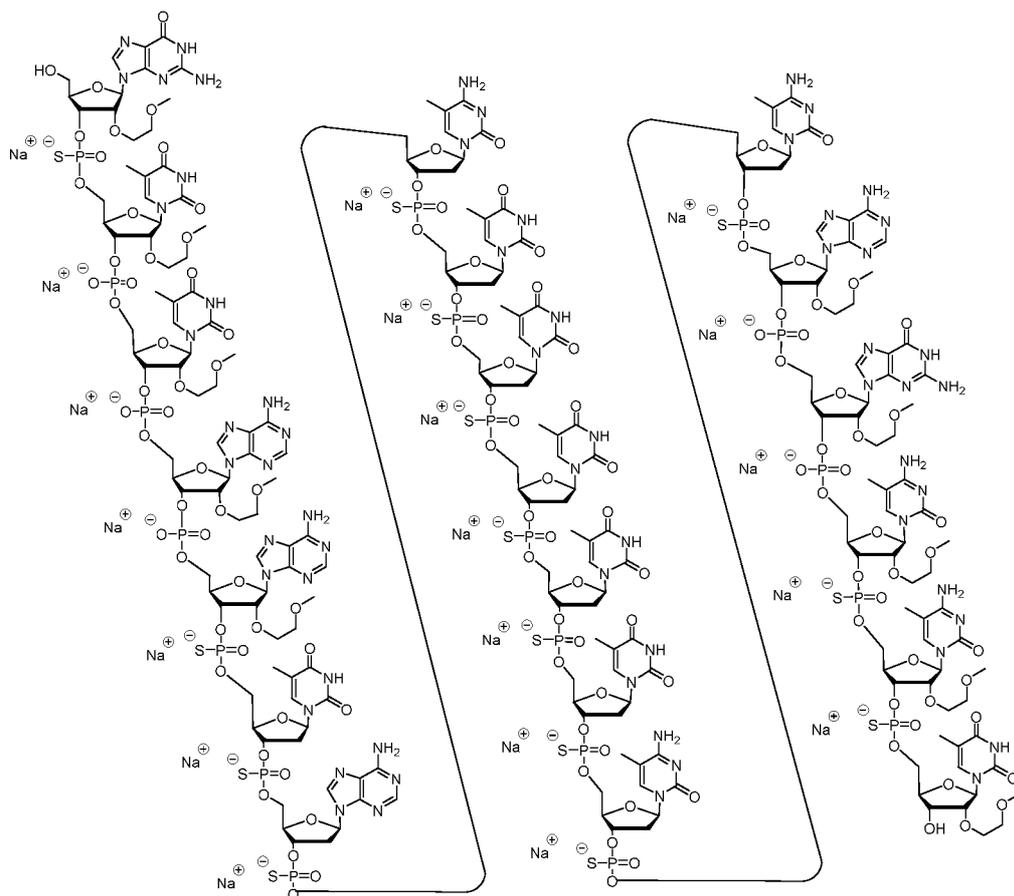
5

10

15

20

55. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1673).

56. Модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 50, 52 или 54, который представляет собой натриевую соль указанной формулы.

57. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 50–56 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

58. Фармацевтическая композиция по п. 57, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.

59. Фармацевтическая композиция по п. 57, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

60. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges ^mCeo Teo ^mCeo Aes Tds Tds Tds Ads Tds Tds ^mCds Tds ^mCds Ads Aeo Geo Tes Aes ^mCe (SEQ ID NO: 423), где

A = адениновое нуклеоснование,

15 ^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

T = тиминное нуклеоснование,

e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

20 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

61. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges ^mCeo Aeo ^mCeo ^mCes Ads Tds Ads Tds Ads Tds Ads Tds ^mCds Tds

^mCeo Aeo Ges Aes Ae (SEQ ID NO: 1226), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

G = гуаниновое нуклеоснование,

5 T = тиминное нуклеоснование,

e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

10 62. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением (от 5' к 3'): Ges Teo Teo Aeo Aes Tds Ads ^mCds Tds Tds Tds Tds Tds ^mCds ^mCds Aeo Geo ^mCes ^mCes Te (SEQ ID NO: 1673), где

A = адениновое нуклеоснование,

^mC = 5-метилцитозин,

15 G = гуаниновое нуклеоснование,

T = тиминное нуклеоснование,

e = 2' МОЕ сахарный фрагмент,

d = 2'-β-D дезоксирибозильный сахарный фрагмент,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь и

20 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

63. Соединение по любому из пп. 60–62, содержащее модифицированный олигонуклеотид, ковалентно связанный с конъюгированной группой.

64. Соединение по любому из пп. 1–63, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида является хирально регулируемой.

25 65. Соединение по любому из пп. 1–64, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида является стереослучайной.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 60–65 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

30 67. Фармацевтическая композиция по п. 66, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.

68. Фармацевтическая композиция по п. 66, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

35 69. Хирально обогащенная популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из пп. 50–55, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную конкретную конфигурацию.

40 70. Хирально обогащенная популяция по п. 69, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

71. Хирально обогащенная популяция по п. 69, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную

межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Rp).

72. Хирально обогащенная популяция по п. 69, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.
- 5 73. Хирально обогащенная популяция по п. 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Sp) в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.
74. Хирально обогащенная популяция по п. 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Rp) в каждой тиофосфатной
10 межнуклеозидной связи.
75. Хирально обогащенная популяция по п. 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Rp) в одной конкретной тиофосфатной межнуклеозидной связи и конфигурацию (Sp) в каждой из оставшихся тиофосфатных межнуклеозидных связей.
- 15 76. Хирально обогащенная популяция по п. 69 или п. 73, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные тиофосфатные межнуклеозидные связи в конфигурациях Sp, Sp, и Rp, в направлении от 5' к 3'.
77. Хирально обогащенная популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из пп. 50–55, отличающаяся тем, что все тиофосфатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида
20 являются стереослучайными.