

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 866**

51 Int. Cl.:

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2012 PCT/US2012/049987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022966**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2012 E 12748812 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2742135**

54 Título: **Enlace modificado con huecos de compuestos oligoméricos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

11.08.2011 US 201161522659 P
08.02.2012 US 201261596723 P
24.02.2012 US 201261603196 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US

72 Inventor/es:

OESTERGAARD, MICHAEL;
PRAKASH, THAZHA P.;
SETH, PUNIT P. y
SWAYZ, ERIC E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 635 866 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Enlace modificado con huecos de compuestos oligomericos y usos de los mismos****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere en general a los oligonucleótidos modificados químicamente para su uso en la investigación, diagnóstica y/o terapéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los compuestos antisentido se han utilizado para modular los ácidos nucleicos diana. Se ha informado de compuestos antisentido que comprenden una variedad de modificaciones químicas y motivos. En ciertos casos, tales compuestos son útiles como herramientas de investigación, reactivos de diagnóstico, y como agentes terapéuticos. En ciertos casos compuestos antisentido han demostrado que modulan expresión de proteínas mediante la unión a un ARN mensajero diana (ARNm) que codifica la proteína. En ciertos casos, también se ha informado de tal unión de un compuesto antisentido a sus resultados de ARNm diana en la escisión del ARNm. Los compuestos antisentido que modulan el procesamiento de una pre-ARNm. Tales compuestos antisentido alteran empalme, interfieren con la poliadenilación o previenen la formación de la 5'-tapón de un pre-ARNm.

La síntesis y propiedades bioquímicas de oligonucleótidos que contienen fosfonoacetato modificado por fósforo y desoxirribonucleótidos de tio-fosfonoacetato se han descrito en revistas científicas y literatura de patentes (véase Dellinger et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 940,950; *Nucleic Acids Research*, 2003, 31 (14), 41094118); véase también solicitudes de patentes estadounidenses publicadas (US 2004/0116687 y US 2002/0058802) y patente estadounidense US 6.693.187.

ADN o ARN que contienen oligonucleótidos comprenden esqueleto de unión de internucleosídico de alquilfosfonato se han descrito (véase patentes de Estados Unidos 5.264.423 y 5.286.717).

La síntesis de oligodeoxiribonucleótidos que contienen un monómero de timina de ácido nucleico de fosfonato de metilo bloqueado (LNA) ha sido descrita. Los valores de Tm de los dúplex con sus complementos de ADN o ARN también se han reportado (véase Lauritsen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 253-256).

Diversas modificaciones de enlaces de defosfono (enlaces sin el átomo de fósforo) se han sintetizado y estudiado por sus propiedades antisentido., enlaces amida aquirales no iónicos (De Mesmaeker et al., *Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 226-229.; Just et al., *Synlett*, 1994, 137139) se han divulgado. Una relación completa de la síntesis y las propiedades de las cinco modificaciones de amida isoméricas se ha descrito (De Mesmaeker et al., 1994, *Novel Backbone Replacements for Oligonucleotides, In Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580: 2439). Gogoi et al. Presentaron la síntesis de ácidos nucleicos de tioacetamido (TANA) en estudios de cadena principal y estabilidad térmica con secuencias de ADN y ARN complementarias (Gogoi et al., *Chem. Commun.*, 2006, 2373-2375).

Varias modificaciones del esqueleto que contienen nitrógeno similares a las amidas se evaluaron como nucleósidos diméricos (Sanghvi et al., *Nucleósidos Nucleotides*, 1997, 16, pp. 907-916). Peoc'h informó que la síntesis de cuatro dímeros de oligodesoxirribonucleótidos enlazados con metileno (metilimino) (MMI) modificaron la posición 2' con fluoro y/o grupos metoxi y su incorporación en diferentes secuencias (Peoc'h et al., *Nucleósidos, Nucleotides & Nucleic Acids*, 23, 411-438, 2004). Enlaces amino se han sintetizado y estudiado para la absorción celular mejorada (Saha et al, *Tet Lett*, 1993, 34, 6017-6020; De Mesmaeker et al., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 395-398; Caulfield et al, *Bioorg Med Chem Lett* 1993, 3, 2771-2776). Otros esqueletos que contienen nitrógeno incluyen oxima (Sanghvi y A, In *Nucleósidos and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*; C.K. Chu y D.C. Baker Eds.: Plenum Press: Nueva York, 1993, 311-324), metilenimino (ibid), metilenoxi (metilimino) (MOMI) (ibid), metileno (dimetilhidrazo) (MDH) (Sanghvi et al., *Collect. Checa. Chem. Commun.*, 1993, 58, pp. 158-162), hidroxilo (metiliminometileno) (HMIM) (Sanghvi et al., 11° IRT *Nucleósidos & Nucleotides*, Lovaina, Bélgica, 7-11 de septiembre de 1994 (presentación en póster)), carbamato (Dabkowski et al., *J Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1994, 817-829), el enlace de oxiamida (Burgess et al, *J. Chem Soc Chem Commun*, 1994, 20 915-916), guanidina N-sustituida (Vandendrissche et al, *J. Chem Soc*, 1993, 1567-1575; Pannecouque et al, *Tetrahedron*, 1994, 50, 7231-7246), urea (Kutterer et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 3, 435-438) y enlaces de tiourea (Vandendrissche et al., *J. Chem. Soc.* 1993, 1567-1575).

Síntesis de modificaciones del esqueleto que contienen azufre, tales como sulfonamida (McElroy et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1071-1076), sulfamilo (Dewynter et al., *Acad. Sci.*,

1992, 315, 1675-1682), sulfonato (Huang et al., Synlett, 1993, 83-84), sulfuro (Wang et al., Chin Chem Lett, 1993, 4, 101-104; Huang et al., Synlett, 1993, 83-84; Kawai et al., Nucleic Acids Res, 1993, 21, 1473-1479; Meng et al., Angew Chem Int Ed Engl, 1993, 32, 729-731; Just et al. (1994), Synthesis and Hybridization Properties of ADN Oligomers Containing Sulfide-Linked Dinucleósidos. In Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook Eds ACS Symposium Series 580; (pp. 52-65) y enlaces de sulfona (Just et al. (1994), Synthesis and Hybridization Properties of ADN Oligomers Containing Sulfide-Linked Dinucleósidos. In Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; (pp. 62-65)) se han logrado por varios grupos de investigación.

Otra sustitución de columna vertebral es la formacetal y la tioformacetal relacionada (Jones et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 2983-2991). Matteucci informó de la síntesis de análogos de oligonucleótidos con uno o más enlaces fosfodiéster que son reemplazados por un enlace de tipo formacetal/cetal (véase Patente de Estados Unidos 5.264.562).

Los compuestos oligoméricos se han preparado utilizando química Click en la que enlaces de internucleósido de fosfonato de alquínilo en un compuesto oligomérico unido a un soporte sólido se convierten en enlaces de internucleósido 1, 2,3-triazolilfosfonato y luego se escindió del soporte sólido (Krishna et al, J Am Chem Soc, DOI: 101021/ja3026714, publicado en línea el 21 de mayo de 2012).

US 6.624.293 B1 se refiere a oligonucleótidos sintéticos, modificados complementarios a, y que se dicen que son capaces de la regulación negativa de la expresión del ácido nucleico que codifica la quinasa de proteína A subunidad RI_a.

WO 95/14030 A1 se refiere a oligómeros que tienen enlaces de internucleosidilo de fosfonato quiralmente puro mezclados con enlaces de internucleosidilo no fosfonato que se hibridan con secuencias de ARN diana.

Hamma Tomoko *et al.* (BioChemistry, 1999, 38(46), páginas 15333-15342) describe análogos oligonucleótido 15-20 nucleótidos de longitud cuyas secuencias son complementarias a nucleótidos en la horquilla superior de RNA TAR del VIH.

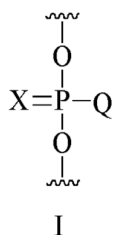
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se prevén en la presente memoria compuestos oligoméricos separados que comprenden al menos un enlace internucleosídico modificado que tiene Fórmula 1 en la región del hueco. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en este documento se hibridan a una porción de un ARN diana que resulta en la pérdida del funcionamiento normal del ARN diana. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos descritos en este documento proporcionan una selectividad mejorada para un ARN diana. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionan potencia mejorada para un ARN diana. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento oligoméricos proporcionan una mejora en el perfil de toxicidad. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en la presente memoria proporcionan una mejora en el perfil proinflamatorio. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionan una mejor potencia y selectividad para un ARN diana. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionan potencia mejorada, selectividad y una mejora en el perfil proinflamatorio.

Las variables se definen de forma individual en mayor detalle en este documento. Es de entenderse que los compuestos oligoméricos proporcionados en este documento incluyen todas las combinaciones de las realizaciones descritas y las variables definidas en el presente documento.

La presente invención proporciona compuestos oligoméricos con huecos que comprenden una secuencia contigua de subunidades monoméricas con enlaces que tienen una región de hueco situada entre una región 5' y una región 3' en la que las regiones 5' y 3', independientemente, tienen de 2 a 8 nucleósidos de furanosilo modificados de tipo ARN contiguos que adoptan una geometría conformacional 3'-endo cuando se colocan en un compuesto oligomérico y la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas contiguas seleccionadas de β-D-2'-deoxiribonucleósidos y nucleósidos modificados que son de tipo ADN que cada adoptan un geometría conformacional 3'-endo cuando se ponen en un compuesto oligomérico y en el que al menos uno de los grupos de enlace internucleosídico en la región de hueco o que enlazan la región de hueco y la región 5' o la región 3' tiene la Fórmula I:



en la que independientemente para cada grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I:

X es O o S;

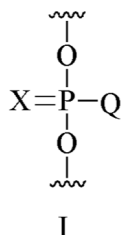
Q es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo sustituido C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ sustituido, C(=O)OH o CH₂C(=O)OH;

cada grupo sustituido comprende uno o más grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, OJ₁, SJ₁ y OC(=O)J₁; y

cada J₁ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆;

dicho compuesto oligomérico interrumpido que tiene sólo un grupo de enlace de internucleósido de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo dos grupos de enlace de internucleósidos de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo tres grupos de enlace de internucleósidos de fórmula I en la región de hueco.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que consisten en una secuencia contigua de subunidades monoméricas con enlaces que tienen una región de hueco situada entre una región 5' y una región 3' en la que las regiones 5' y 3', independientemente, tienen de 2 a 8 nucleósidos de furanosilo modificados de tipo ARN contiguos que adoptan una geometría 3'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas contiguas seleccionadas de β-D-2'-deoxiribonucleósidos y nucleósidos que son de tipo ADN que adoptan una geometría 2'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y modificada en la que al menos uno de los grupos de enlace de internucleósidos en la región de hueco o enlace de la región de hueco, y la región 5' o la región 3' tiene la fórmula I:



en la que independientemente para cada grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I:

X es O o S;

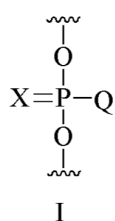
Q es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ sustituido, C(=O)OH o CH₂C(=O)OH;-

cada grupo sustituido comprende uno o más grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, OJ₁, SJ₁ y OC(=O)J₁; y

cada J₁ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆;

dicho compuesto oligomérico de hueco que tiene sólo un grupo de enlace de internucleósido de Fórmula I en la región de hueco, o que tienen sólo dos grupos de enlace internucleosídico de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo tres grupos de enlace internucleosídico de Fórmula I en la región de hueco.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que consisten en una secuencia contigua de subunidades monoméricas con enlaces que tienen una región de hueco situado entre una región 5' y una región 3' en la que las regiones 5' y 3', independientemente, tienen de 2 a 8 nucleósidos de furanosilo contiguos de tipo ARN modificados que adoptan una geometría 3'-endo conformacional cuando se pongan en un compuesto oligomérico y la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas contiguas seleccionadas de β-D-2'-deoxiribonucleósidos y en donde al menos uno de los grupos de enlace internucleosídico en la región de hueco o enlace a la región de hueco, y la región 5' o la región 3' tiene la fórmula I:



en la que independientemente para cada grupo de enlace de internucleósido que tiene la Fórmula I:

5 X es O o S;

Q es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, alquino sustituido C₂-C₆, C(O)OH o CH₂C(=O)OH;

cada grupo sustituido que comprende uno o más grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, OJ₁, SJ₁ y OC(=O)J₁; y

10 cada J₁ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆;

dicho compuesto oligomérico de hueco que tiene sólo un grupo de unión internucleosídico de Fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo dos grupos de enlace de internucleósido de la fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo tres grupos de enlace a internucleósidos de fórmula I de la región de hueco.

15

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que tienen sólo un grupo de enlace de internucleósidos de la Fórmula I en la región de hueco. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos que tienen sólo dos grupos de enlace de internucleósidos de Fórmula I en la región de hueco. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos de huecos que tienen sólo tres grupos de enlace de internucleósidos de Fórmula I en la región de hueco. En ciertas realizaciones, los grupos de enlace internucleosídico que tienen la Fórmula I son contiguos. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos de huecos se proporcionan con al menos dos grupos de enlace de internucleósidos de la fórmula I en la región de hueco que están separados por al menos un grupo de enlace de internucleósidos de fosforotioato o fosfodiéster.

20

25

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos de huecos en los que el grupo de enlaces internucleosídicos que enlazan la región 5' y la región de hueco tiene la Fórmula I. En ciertas formas de realización, se proporcionan compuestos oligoméricos de huecos en los que el grupo de enlace de internucleósido de la región 5' y la región de hueco, y el enlace internucleosídico adyacente en la región de hueco tiene la Fórmula I. En ciertas realizaciones, el grupo de enlace que une el internucleósido la región 3' y la región de hueco tiene la fórmula I. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan en el que el grupo de enlace internucleosídico que une la región 3' y la región de hueco, y el enlace internucleosídico adyacente en la región de hueco tiene la Fórmula I. En ciertas realizaciones, el grupo de enlace de internucleósido que une la región 5' y la región de hueco tiene la Fórmula I y el grupo de enlace internucleosídico que une la región 3' y la región de hueco tiene la Fórmula I. En ciertas formas de realización, sólo un grupo de enlace de internucleósidos de Fórmula I se encuentra en la región de hueco.

30

35

40

En ciertas realizaciones, cada grupo de enlace internucleosídico en las regiones 5' y 3' y cada grupo de enlace de internucleósidos en la región de hueco distinto de los grupos de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I es un fosfodiéster o un fosforotioato internucleósido grupo de unión. En ciertas formas de realización, cada grupo de enlace internucleosídico que se une en las regiones 5' y 3' y cada grupo de enlace internucleosídico en la región de hueco distinta de los grupos de enlace de internucleósidos que tienen la Fórmula I es un grupo de enlace de internucleósidos de fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada grupo de enlace de internucleósidos en regiones 5' y 3' y cada grupo de enlace de internucleósidos en la región de hueco distinta de los grupos de enlace internucleosídico que tienen la Fórmula I es un grupo internucleosídico de fosfodiéster.

45

50

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos, en los que cada subunidad de monómero comprende una base heterocíclica seleccionada independientemente de una purina opcionalmente protegida, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En ciertas realizaciones, cada subunidad de monómeros comprende una base heterocíclica seleccionada independientemente de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-N-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-N-benzoiladenina, guanina o 2-N-isobutirilguanina.

55

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos en los que cada Q es, independientemente, entre alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, C(O)OH y CH₂C(O)OH. En ciertas realizaciones, cada Q es, independientemente, seleccionado entre CH₃, C(=O)OH, CH₂C(=O)OH, (CH₂)₂OCH₃, CH=CH₂, CH₂CHCH₂ y C=CH. En ciertas realizaciones, cada Q es CH₂C(=O)OH. En ciertas realizaciones, cada Q es CH₃. En ciertas realizaciones, cada Q es C=CH.

60

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan en los que cada X es O. En ciertas realizaciones, cada X es S.

65

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos están dentro de la quiralidad de cada grupo de enlace de internucleósidos que tiene la Fórmula I es R_p . En ciertas realizaciones, la quiralidad de cada grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I es S_p .

En ciertas realizaciones, cada nucleósido modificado en regiones 5' y 3' proporciona una mayor afinidad de hibridación para una diana de ARN en comparación con un nucleósido no modificado. En ciertas realizaciones, cada nucleósido modificado en regiones 5' y 3' comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, cada nucleósido modificado en regiones 5' y 3' es, independientemente, un nucleósido bicíclico que comprende un resto de azúcar de furanosilo bicíclico o un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar de furanosilo que tiene al menos un grupo sustituyente.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos en los que las regiones 5' y 3' comprenden uno o más nucleósidos modificados en 2' que tienen cada uno un grupo 2'-sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , $O(CH_2)_2F$, OCH_2CHF_2 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH=CH_2$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2OCF_3$, $O(CH_2)_3N(R_3)(R_4)$, $O(CH_2)_2ON(R_3)(R_4)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(R_3)(R_4)$, $OCH_2C(=O)N(R_4)(R_4)$, $OCH_2C(=O)N(R_5)-(CH_2)_2N(R_3)(R_4)$ y $O(CH_2)_2N(R_5)-C(=NR_6)[N(R_3)(R_4)]$ en la que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno, independientemente, H y alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, cada grupo 2'-sustituyente se selecciona independientemente de F, OCH_3 , OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH=CH_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$, $OCH_2C(=O)N(H)-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ y $OCH_2N(H)-C(=NH)NH_2$. En ciertas realizaciones, cada grupo 2'-sustituyente se selecciona independientemente de F, OCH_3 , $-O(CH_2)_2OCH_3$ y $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$. En ciertas realizaciones, cada grupo 2'-sustituyente es $-O(CH_2)_2OCH_3$.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos en los que el las regiones 5' y 3' comprenden uno o más nucleósidos bicíclicos que tienen cada uno un grupo puente entre los átomos de carbono 4' y 2' del anillo de furanosilo independientemente seleccionado de 4'-(CH_2)-O-2', 4'-(CH_2)-O-2', 4'-(CH_2)₂-O-2', 4'-CH(CH_3)-O-2', 4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2', 4'-C(CH_3)₂-O-2', 4'-CH₂-N(OCH_3)-2', 4'-CH₂-O-N(CH_3)-2', 4'-CH₂NCH₃-O-2', 4'-CH₂C(H)-(CH₃)-2' y 4'-CH₂C(=CH₂)-2'. En ciertas realizaciones, cada uno de los grupos de puente se seleccionan independientemente de 4'-(CH_2)-O-2', 4'-(CH_2)₂-O-2', 4'-CH(CH_3)-O-2', 4'-CH₂-NCH₃-O-2', 4'-CH₂C(H)-(CH₃)-2' y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2'. En ciertas realizaciones, cada grupo de puente es 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2'.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan en los que los restos de azúcar de cada nucleósido modificado en regiones 5' y 3' son los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan comprendiendo al menos dos tipos diferentes de nucleósidos modificados en las regiones 5' y 3' en las que los diferentes tipos de nucleósidos modificados tienen por lo menos diferentes restos de azúcar modificados. En ciertas realizaciones, los diferentes tipos de nucleósidos modificados incluyen nucleósidos bicíclicos que comprenden restos de azúcar de furanosilo bicíclico y nucleósidos modificados que comprenden restos de azúcar de furanosilo que tienen al menos un grupo sustituyente. En ciertas formas de realización, los diferentes tipos de nucleósidos modificados incluyen 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' nucleósidos bicíclicos y 2'-O(CH_2)₂-OCH₃ nucleósidos sustituidos. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' incluyen sólo 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' nucleósidos bicíclicos y 2'-O(CH_2)₂OCH₃ nucleósidos sustituidos.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos en los que uno o más nucleósidos modificados en regiones 5' y 3' comprenden un sustituto de azúcar. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos, en los que cada subunidad de monómero en la región de hueco es un β -D-2'-deoxiribonucleósido. En ciertas realizaciones, al menos una subunidad de monómeros en la región de hueco es un nucleósido modificado que es de tipo ADN. En ciertas realizaciones, cada nucleósido modificado que es de tipo ADN es un nucleósido modificado 2'-(ara)-F.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos en los que las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 2 a 8 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 3 a 6 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, la región de hueco tiene de 8 a 10 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 3 a 6 subunidades monoméricas y la región de hueco tiene de 8 a 14 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 3 a 6 subunidades monoméricas y la región de hueco tiene de 6 a 10 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 3 a 6 subunidades monoméricas y la región de hueco tiene de 6 a 8 subunidades monoméricas. En ciertas realizaciones, las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 4 a 5 subunidades de monómero y la región de hueco tiene de 7 a 8 subunidades monoméricas.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que al menos un nucleósido modificado en regiones 5' y 3' es distinto de un nucleósido 2'-OCH₃ sustituido o un 2'-O-CH₂-4 nucleósido bicíclico puenteado.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan que incluyen un grupo terminal 5'. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que incluyen un grupo terminal 3'. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan que incluyen al menos un grupo terminal 5' o 3'.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados en este documento son distintos de los compuestos oligoméricos con huecos enumerados a continuación:

	SEQ ID NO.	Secuencia	Química de hueco	alas
15	5'/3'	ISIS #		
	05/558257	T _e A _k A _k ATT _p GTCATCA _k C _k C _e	-(P(=O)(CH ₃))-	ekk kke
	05/558256	T _e A _k A _k AT _p TGTCATCA _k C _k C _e	-(P(=O)(CH ₃))-	ekk kke
20	05/558255	T _e A _k A _k A _p TTGTCATCA _k C _k C _e	-(P(=O)(CH ₃))-	ekk kke
	05/571123	T _e A _e A _e A _k T _k T _p GT ^m CAT ^m CA _k ^m C _k ^m C _e	-(P(=O)(CH ₃))-	eeekk kke
	05/571124	T _e A _e A _e A _k ^x TT _p GT ^m CAT ^m C _e A _k ^m C _k ^m C	-(P(=O)(CH ₃))-	eeek kke
	05/579854	T _e A _e A _e A _k TT _p GT ^m CAT ^m CA _k ^m C _k ^m C _e	-(P(=O)(CH ₃))-	eeek kke
25	09/571171	A _e T _k A _e A _k ATT _p GT ^m CAT ^m CA _k ^m C _e ^m C _k A _e	-(P(=O)(CH ₃))-	ekek keke
	09/571041	A _e T _k A _e A _k A ^x TT _p GT ^m CAT ^m CA _k ^m C _e ^m C _k A _e	-(P(=O)(CH ₃))-	ekek keke

30 En donde a menos que se indique lo contrario cada enlace internucleósido es un fosforotioato. Cada "xT" es un nucleósido modificado 2-tio-timidina. Un subíndice "p" indica un enlace internucleosídico de fosfonato de metilo (-(P(=O)(CH₃))-). Nucleósidos no seguidos de un subíndice son desoxirribonucleósidos. Nucleósidos seguidos por un subíndice "e" son nucleósidos modificados 2'-O-metoxietilo (MOE). Nucleósidos seguidos de un subíndice "k" son nucleósidos modificados bicíclicos 6'-(S)-CH₃ (cEt). Cada "mC" es un nucleósido modificado por citosina 5-metilo.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados en este documento son distintos de compuestos oligoméricos de huecos complementarios a al menos una región de un ácido nucleico que es un transcrito del gen de huntingtina. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados aquí son distintos de los compuestos oligoméricos con huecos complementarios a al menos una región de un ácido nucleico que comprende un polimorfismo de nucleótido único. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados en este documento son diferentes de los compuestos oligoméricos con huecos complementarios a al menos una región de un ácido nucleico que comprende un ácido nucleico diana que comprende un polimorfismo de nucleótido único de un transcrito de gen de huntingtina. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados en este documento son distintos de los compuestos oligoméricos con huecos complementaria a al menos una región de un ácido nucleico que comprende un ácido nucleico diana que comprende un polimorfismo de nucleótido único de un transcrito de gen distinto de huntingtina.

50 En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para inhibir la expresión génica que comprende poner en contacto una o más células, un tejido o un animal con un compuesto oligomérico como se proporciona aquí en el que dicho compuesto oligomérico es complementario a un ARN diana. En ciertas realizaciones, las células están en un ser humano. En ciertas realizaciones, el ARN diana es ARNm humano. En ciertas realizaciones, el ARN diana se escinde inhibiendo de este modo su función.

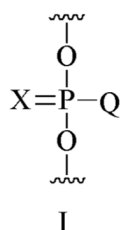
55 En ciertas realizaciones, los métodos in vitro de la inhibición de la expresión génica se proporcionan, comprendiendo la puesta en contacto de una o más células o un tejido con un compuesto oligomérico como se proporciona aquí.

60 En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico como se proporciona aquí se utiliza en un método de inhibición in vivo de la expresión génica dicho método comprendiendo la puesta en contacto de una o más células, un tejido o un animal con un compuesto oligomérico como se proporciona aquí.

65 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos como se proporcionan aquí se utilizan en la terapia médica.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporcionan aquí compuestos oligoméricos con huecos modificados por enlace. Dichos compuestos oligoméricos con huecos comprenden una secuencia contigua de subunidades monoméricas con enlaces que tienen una región de hueco situada entre una región 5' y una región 3' donde las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 2 a 8 nucleósidos de furanosilo contiguos modificados de tipo ARN que adoptan una geometría 3'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas contiguas seleccionadas de β -D-2'-deoxiribonucleósidos y nucleósidos modificados que son de tipo ADN que adoptan una geometría 2'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y en donde al menos uno de los grupos de unión internucleosídico en la región de hueco o entre la región de hueco y la región 5' o la región 3' tiene la fórmula I:



en la que independientemente para cada grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I:

X es O o S;

Q es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

cada grupo sustituido comprende uno o más grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, OJ_1 , SJ_1 y $\text{OC}(=\text{O})\text{J}_1$; y

cada J_1 es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

dicho compuesto oligomérico interrumpido que tiene sólo un grupo de enlace de internucleósido de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo dos grupos de enlace a internucleósido de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo tres grupos de enlace de internucleósidos de Fórmula I en la región de hueco.

Se ha demostrado que los compuestos oligoméricos con huecos proporcionados en este documento tienen propiedades mejoradas. En ciertas realizaciones, la actividad de un compuesto oligomérico de huecos no modificados de otro modo frente a un ácido nucleico diana se mejora mediante la incorporación de al menos un grupo de enlace internucleosídico que tiene una Fórmula I en la región de hueco. En ciertas realizaciones, al menos un grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I se encuentra en la unión de hueco en el lado 5' en el que el enlace internucleosídico separa la región de hueco de la zona del ala. En ciertas realizaciones, al menos un grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I se encuentra en la unión de hueco en el lado 3'. Como se indica en los datos *in vitro* e *in vivo*, proporcionados en la sección de ejemplos en el presente documento, tales propiedades incluyen selectividad, potencia, mejor perfil de toxicidad y o un perfil proinflamatorio mejorado.

En ciertas realizaciones, se identifica un compuesto oligomérico con huecos de interés y luego una serie de compuestos oligoméricos idénticos se preparan con un solo grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I en toda la región de hueco. Si hay 8 subunidades monoméricas en el hueco entonces habrá 8 compuestos oligoméricos preparados, con el grupo de enlace de internucleósido que tiene la Fórmula I situado en una posición diferente en cada uno de los compuestos oligoméricos que se analizan posteriormente en uno o más ensayos como se ilustra en el presente documento para determinar el plomo de la serie.

En ciertas realizaciones, grupos internucleosídicos adicionales que tienen la Fórmula I están incorporados en la región de hueco de compuesto oligomérico de plomo y se ensayaron en uno o más ensayos como se ilustra en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto de plomo se funcionaliza adicionalmente con uno o más grupos terminales tales como, por ejemplo, un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, se identifica un compuesto oligomérico de huecos de interés y luego una serie de compuestos oligoméricos idénticos se preparan con los bloques de al menos dos grupos de enlace internucleosídico que tienen la Fórmula I en toda la región de hueco.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que tienen una respuesta proinflamatoria reducida cuando se compara con compuestos oligoméricos con huecos no modificados. Como se muestra mediante el uso de un ensayo hPBMC *in vitro* (Ejemplo 21), un compuesto oligomérico de hueco que tiene enlaces internucleosídicos de tiofosfonato de metilo alterno ($-\text{P}(\text{CH}_3)(=\text{S})-$) en el hueco redujo la respuesta proinflamatoria en comparación con el compuesto oligomérico idéntico sin los enlaces de internucleósido modificados.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que tienen potencia mejorada (CI_{50}) y la selectividad en comparación con los compuestos oligoméricos con huecos no modificados. Como se muestra mediante el uso de un ensayo in vitro HTT SNP (Ejemplo 23), un compuesto oligomérico con huecos que tiene un único enlace de internucleósido de fosfonato de metilo ($-P(CH_3)(=O)-$) en el hueco, ya sea en la posición 4 o 5 desde el extremo 5', mostró CI_{50} menor y mayor selectividad en comparación con un compuesto idéntico oligomérico sin los enlaces de internucleósido modificados.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que tienen una mejor selectividad con una potencia comparable (CI_{50}) en comparación con compuestos oligoméricos con huecos no modificados. Como se muestra usando un ensayo in vitro HTT SNP (Ejemplo 24), un compuesto oligomérico con huecos que tiene uno o dos fosfonato de metilo ($-P(CH_3)(=O)$) o un enlace de internucleósido de fosfonoacetato ($-P(CH_2CO_2)(=O)$) en el hueco típicamente mostraron una mayor selectividad con una potencia comparable o ligeramente inferior.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que tienen una mejor selectividad con una potencia comparable (CI_{50}) cuando se compara con un compuesto oligomérico con huecos sin modificar. Como se muestra usando un ensayo in vitro HTT SNP (Ejemplo 25), un compuesto oligomérico con huecos que tiene uno o dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo ($-P(CH_3)(=O)$) en el hueco típicamente mostraron una mayor selectividad con una potencia comparable o ligeramente inferior. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos de huecos que tienen perfiles de hepatotoxicidad mejorados en comparación con compuestos oligoméricos con huecos no modificados. Como se muestra en ensayos in vivo PTEN y SRB-1 (Ejemplo 26), un compuesto oligomérico de huecos teniendo dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo ($-P(CH_3)(=O)$) en el extremo 5' del hueco y el enlace al ala 5' bajó la ALT en comparación con los compuestos oligoméricos no modificados. La actividad y pesos de órganos son similares para el ensayo SRB-1. La actividad se reduce para el compuesto oligomérico modificado en el ensayo de PTEN. También para el ensayo de PTEN el hígado está ligeramente elevado para el compuesto oligomérico de hueco modificado mientras que para el compuesto oligomérico no modificado el hígado y los pesos del bazo son elevados.

Es de entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención, según se reivindica. En este documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" y "incluido", no es limitativo. Además, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos y componentes que comprenden una unidad y los elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los encabezados de sección usados en este documento son sólo para fines de organización y no deben interpretarse como limitantes del objeto descrito.

A. Definiciones

A menos que se indiquen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento son aquellos bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. Las técnicas estándar se pueden utilizar para la síntesis química, y análisis químico. Ciertos de tales procedimientos y técnicas se pueden encontrar por ejemplo en "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Editado por Sangvi y Cook, American Chemical Society, Washington DC, 1994; "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 21ª edición, 2005; y "Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications", editado por Stanley T. Crooke, CRC Press, Boca Raton, Florida; y Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning, A Laboratory Manual", 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Tal como se usa en este documento, "modificación química" significa una diferencia química en un compuesto cuando en comparación con un homólogo que se produce de forma natural. Las modificaciones químicas de oligonucleótidos incluyen modificaciones de nucleósidos (incluyendo modificaciones del resto de azúcar y modificaciones de nucleobases) y modificaciones de enlace internucleosídico. En referencia a un oligonucleótido, la modificación química no incluye diferencias sólo en la secuencia de nucleobase.

Tal como se usa en este documento, "furanosilo" significa una estructura que comprende un anillo de 5 miembros que comprende cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar de origen natural" significa un ribofuranosilo como se encuentra en ARN de origen natural o un 2'-deoxiribofuranosilo como se encuentra en ADN de forma natural.

5

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar" significa un resto de azúcar de origen natural o un resto de azúcar modificado de un nucleósido.

10

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar modificado" significa un resto de azúcar sustituido o un sustituto de azúcar.

15

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar sustituido" significa un furanosilo que no es un resto de azúcar natural. Restos de azúcar sustituidos incluyen, pero no se limitan a furanosilos que comprenden sustituyentes en la posición 2', la posición 3', la posición 5' y/o la posición 4'. Ciertos restos de azúcar sustituidos son restos de azúcar bicíclicos.

20

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar 2'-sustituido" significa un furanosilo que comprende un sustituyente en la posición 2' distinto a H u OH. A menos que se indique lo contrario, un resto de azúcar 2'-sustituido no es un resto de azúcar bicíclico (es decir, el 2'-sustituyente de un resto de azúcar 2'-sustituido no forma un puente a otro átomo del anillo de furanosilo).

Tal como se usa en este documento, "MOE" significa $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

25

Tal como se usa en este documento, "nucleósido 2'-F" se refiere a un nucleósido que comprende un flúor que comprende azúcar en la posición 2'. A menos que se indique lo contrario, el flúor en un nucleósido 2'-F se encuentra en la posición ribo (en sustitución del OH de una ribosa natural).

30

Tal como se usa en este documento, "2'-(ara)-F" se refiere a un nucleósido 2'-F sustituido, en el que el grupo fluoro está en la posición de arabino.

35

Tal como se utiliza aquí, el término "sustituto de azúcar" significa una estructura que no comprende un anillo de furanosilo y que es capaz de reemplazar el resto de azúcar de origen natural de un nucleósido, de tal manera que las subunidades de nucleósido resultante o subunidades monoméricas son capaces de vincularse entre sí y/o ligarse a otros nucleósidos u otras subunidades monoméricas para formar un compuesto oligomérico que es capaz de hibridarse a un compuesto oligomérico complementario tal como un ácido nucleico diana. Tales estructuras incluyen anillos que comprenden un número diferente de átomos que furanosilo (por ejemplo, anillos de 4, 6, o 7 miembros); sustitución del átomo de oxígeno de un furanosilo con un átomo sin oxígeno (por ejemplo, carbono, azufre, o nitrógeno, en el que la sustitución del átomo de oxígeno con azufre en furanosa se considera generalmente un nucleósido modificado en lugar de un sustituto de azúcar, pero puede ser considerado); o tanto un cambio en el número de átomos y un reemplazo del oxígeno. Tales estructuras también pueden comprender sustituciones correspondientes a las descritas para restos de azúcar sustituidos (por ejemplo, sustitutos de azúcar bicíclicos carbocíclicos de 6 miembros que comprenden opcionalmente sustituyentes adicionales. Sustitutos de azúcar también incluyen sustituciones más complejas de azúcar (por ejemplo, los sistemas no de anillo de ácido nucleico peptídico). sustitutos de azúcar incluyen, sin limitación, los morfolinis, ciclohexenilos y ciclohexitoles.

45

50

Tal como se usa en este documento, "resto de azúcar bicíclico" significa un resto de azúcar modificado que comprende un anillo de 4 a 7 miembros (incluyendo pero no limitado a un furanosilo) que comprende un puente que conecta dos átomos del anillo de 4 a 7 miembros para formar un segundo anillo, lo que resulta en una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un anillo de azúcar. En ciertas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un furanosilo. En ciertas de dichas realizaciones, el puente conecta la 2'-carbono y 4'-carbono del furanosilo.

55

Tal como se usa en este documento, "nucleósido" se refiere a un compuesto que comprende un resto de nucleobase y un resto de azúcar. Nucleósidos incluyen, pero no se limitan a, los nucleósidos de origen natural (como se encuentra en ADN y ARN) y nucleósidos modificados. Los nucleósidos pueden estar enlazados a un resto fosfato.

60

Tal como se usa en el presente documento, "nucleótido" significa un nucleósido que comprende además un grupo de enlace fosfato. Tal como se usa en este documento, "enlaces de nucleósidos" pueden o no estar unidos por enlaces de fosfato y por lo tanto incluye, pero no se limita a "nucleótidos unidos." Tal como se usa en el presente documento, "nucleósidos ligados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no hay nucleósidos adicionales presentes entre los que están vinculados).

65

Tal como se utiliza aquí, el término "nucleobase" generalmente se refiere a la nucleobase de un nucleósido o nucleósido modificado. El término "resto de base heterocíclica" es más amplio que el término nucleobase en que incluye cualquier base heterocíclica que puede ser unida a un azúcar para preparar un nucleósido de nucleósido o modificado. Tales restos de bases heterocíclicas incluyen, pero no se limitan a nucleobases de origen natural (adenina, guanina, timina, citosina y uracilo) y formas protegidas de nucleobases no modificadas (4-N-benzoilcitosina, 6-N-benzoiladenina y 2-N-isobutirilguanina), así como (citosina 5-metilo) modificado o restos de bases heterocíclicas no naturales y miméticos sintéticos de los mismos (tales como por ejemplo fenoxazinas).

Tal como se utiliza aquí, el término "nucleósido modificado" se refiere a un nucleósido que comprende una base heterocíclica modificada y/o un resto del azúcar distinto de ribosa y 2'-deoxiribosa. En ciertas realizaciones, un nucleósido modificado comprende un resto de base heterocíclica modificada. En ciertas formas de realización, un nucleósido modificado comprende un resto de azúcar que no sea ribosa y 2'-deoxiribosa. En ciertas realizaciones, un nucleósido modificado comprende un resto de base heterocíclica modificada y un resto de azúcar que no sea ribosa y 2'-deoxiribosa. El término "nucleósido modificado" pretende incluir todo tipo de nucleósidos modificados que se pueden incorporar en un compuesto oligomérico utilizando protocolos de síntesis de oligómero estándar. Nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos pero en general un resto de base heterocíclica se incluye para la hibridación con una diana de ácido nucleico complementario.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados incluyen una furanosa o grupo de azúcar de furanosa modificado tal como un análogo 4'S (nucleósido 4'-S modificado y 4'-S-ribonucleósido se refieren a la sustitución del átomo de oxígeno de furanosa con S). Tales nucleósidos modificados incluyen, sin limitación, nucleósidos sustituidos (tales como 2', 5', y/o 4' nucleósidos sustituidos) 4'-S-nucleósidos modificados, (tales como 4'-S-ribonucleósidos, 4'-S-2'-deoxiribonucleósidos y 4'-S-2'-ribonucleósidos sustituidos), nucleósidos bicíclicos modificados (tales como 2'-OCH(CH₃)-4', 2'-O-CH₂-4' o 2'-O(CH₂)₂-4' puenteados análogos de furanosa) y base modificada de nucleósidos. El azúcar puede ser modificado con más de una de estas modificaciones enumeradas tal como por ejemplo un nucleósido bicíclico modificado que incluye además una sustitución 5' o un nucleósido 5' o 4' sustituido que incluye además un sustituyente 2'. El término nucleósido modificado también incluye combinaciones de estas modificaciones tales como base y nucleósidos modificados en el azúcar. Estas modificaciones están destinadas a ser ilustrativas y no exhaustivas como otras modificaciones son conocidas en la técnica y también se contemplan como posibles modificaciones para los nucleósidos modificados descritos en este documento.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados comprenden un sustituto de azúcar en el que el anillo de furanosa ha sido sustituido por un sistema de anillos mono o policíclico o un sustituto de azúcar no cíclico tal como el utilizado en los ácidos nucleicos peptídicos. Ejemplos ilustrativos de restos de azúcar para tales nucleósidos modificados incluyen sin limitación morfolino, hexitol, ciclohexenilo, 2.2.2 y 3.2.1 ciclohexosa y los grupos no cíclicos abiertos.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar no natural y un resto de base heterocíclica modificada. Tales nucleósidos modificados incluyen, sin limitación, nucleósidos modificados en los que el resto de base heterocíclica se reemplaza con un resto de fenoxazina (por ejemplo, el grupo 9-(2-aminoetoxy)-1,3-diazafenoxazina-2-ona, también referido como una pinza G que forma cuatro enlaces de hidrógeno cuando se hibrida con una base de guanosina) y más en sustitución del resto de azúcar con un grupo sustituto de azúcar tal como por ejemplo un morfolino, un ciclohexenilo o un biciclo[3.1.0]hexilo.

Tal como se usa en este documento, "nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico.

Tal como se usa en este documento, "nucleósido de etilo constreñido" o "cEt" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'. En ciertas realizaciones, el cEt comprende un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2'. En ciertas realizaciones, el cEt comprende un puente 4'-CH((R)-CH₃)-O-2'.

Tal como se usa en el presente documento, "nucleósido de ácido nucleico bloqueado" o "LNA" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un 4'-CH₂-O-2' puente.

Tal como se usa en este documento, "2'-nucleósido sustituido" se refiere a un nucleósido de ribofuranosilo que comprende un sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH. A menos que se indique lo contrario, un nucleósido 2'-sustituido no es un nucleósido bicíclico.

Tal como se usa en este documento, "2'-deoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H(H) furanosilo, como se encuentra en desoxirribonucleósidos que se

producen naturalmente (ADN). En ciertas realizaciones, un 2'-deoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o pueden comprender una nucleobase de ARN (por ejemplo, uracilo).

5 Tal como se usa en este documento, "nucleósido de tipo ARN" significa un otro nucleósido modificado que un nucleósido β -D-ribosa que proporciona un duplex A-forma (northern) cuando se incorporan en un compuesto oligomérico y dúplex con un ARN complementario. nucleósidos de tipo ARN se utilizan como sustitutos de los nucleósidos de ARN en los compuestos oligoméricos para mejorar una o más propiedades tal como, por ejemplo, resistencia a la nucleasa y/o afinidad de hibridación. Nucleósidos de tipo ARN incluyen, pero no se limitan a nucleósidos de furanosilo modificados que adoptan una geometría 3'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico. Nucleósidos de tipo ARN también incluyen sustitutos de ARN tales como FHNA. Nucleósidos de tipo ARN incluyen pero no se limitan a nucleósidos modificados que comprenden un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, $O(CH_2)_2OCH_3$ -(MOE) y OCH_3 .

15 Nucleósidos de tipo ARN también incluyen, pero no se limitan a nucleósidos modificados que comprenden resto de azúcar bicíclico de furanosilo que comprende un grupo puente 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-C(H)[(R)-CH₃]-O-2' o 4'-C(H)[(S)-CH₃]-O-2'.

20 Tal como se usa en este documento, "nucleósido de tipo ADN" significa un nucleósido modificado que no sea un β -D-2'-nucleósido de doxiribosa que proporciona un dúplex B-forma (southern) cuando se incorpora en un compuesto oligomérico y dúplex con un ADN complementario. Nucleósidos de tipo ADN proporcionan un duplex intermedio cuando se incorpora en un compuesto oligomérico y dúplex con un ARN complementario que se encuentra entre A-forma y B-forma. Nucleósidos de tipo ADN Tal como se utilizan como sustitutos de los nucleósidos de ADN en los compuestos oligoméricos para mejorar una o más propiedades. Nucleósidos de tipo ADN incluyen, pero no se limitan a nucleósidos modificados que adoptan una geometría 2'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico.

30 Tal como se usa en el presente documento, "oligonucleótido" se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos no modificados (ARN) y/o desoxirribonucleósidos no modificados (ADN) y/o uno o más nucleósidos modificados.

35 Tal como se usa en el presente documento "oligonucleósido" significa un oligonucleótido en el que ninguno de los enlaces de internucleósido contiene un átomo de fósforo. Tal como se usa en el presente documento, los oligonucleótidos incluyen oligonucleósidos.

40 Tal como se usa en este documento, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende al menos un nucleósido modificado y/o al menos un enlace internucleosídico modificado.

Tal como se usa en el presente documento "enlace internucleosídico" significa un enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido.

45 Tal como se usa en el presente documento, "enlace internucleosídico de origen natural" significa un enlace de fosfodiéster 3' a 5'.

Tal como se usa en el presente documento, "enlace internucleosídico modificado" significa cualquier enlace internucleosídico distinto de un enlace internucleosídico de origen natural.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "subunidad de monómero" se entiende que incluye todo tipo de monómeros que son susceptibles de síntesis de oligómeros. En general, una subunidad monomérica incluye al menos un resto de azúcar que tiene al menos dos sitios reactivos que pueden formar enlaces con otras subunidades monoméricas. Esencialmente todas las subunidades de monómero incluyen un resto de base heterocíclica que es hibridable a un sitio complementario en una diana de ácido nucleico. Sitios reactivos en subunidades monoméricas situadas en los extremos de un compuesto oligomérico pueden ser protegidas o no protegidas (generalmente OH) o pueden formar un archivo adjunto a un grupo terminal (conjugado o de otro grupo). Subunidades monoméricas incluyen, sin limitación, nucleósidos y nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, subunidades monoméricas incluyen nucleósidos tales como ribonucleósidos y β -D-2'-deoxiribonucleósidos y nucleósidos modificados incluyen pero no se limitan a nucleósidos sustituidos (tales como nucleósidos sustituidos 2', 5' y bis), 4'-S-nucleósidos modificados (tales como 4'-S-ribonucleósidos, 4'-S-2'-deoxiribonucleósidos y 4'-S-2'-ribonucleósidos sustituido), nucleósidos modificados bicíclicos (tales como nucleósidos bicíclicos en los que el resto de azúcar tiene un grupo puente 2'-O-CH(R_a)-4', en el que R_a es H, alquilo o alquilo sustituido), otros nucleósidos modificados y nucleósidos que tienen sustitutos de azúcar.

Tal como se usa en el presente documento, "conjugado" significa un átomo o grupo de átomos unidos a un oligonucleótido o compuesto oligomérico. En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del compuesto al que están unidos, incluyendo, pero no limitado a farmacodinámica, farmacocinética, unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y/o propiedades de aclaramiento.

Tal como se usa en el presente documento, "grupo de enlace de conjugado" significa cualquier átomo o grupo de átomos usado para enlazar un conjugado de un oligonucleótido o compuesto oligomérico.

Tal como se usa en el presente documento, "compuesto antisentido" significa un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido o un compuesto oligomérico en el que al menos una parte de los cuales es complementaria a una diana de ácido nucleico a la que es capaz de hibridarse, lo que resulta en al menos una actividad antisentido.

Tal como se utiliza aquí, "actividad antisentido" significa cualquier cambio detectable y/o cuantificable atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido a su ácido nucleico diana.

Tal como se usa en este documento, "detectar" o "medir" significa que una prueba o ensayo para detectar o medir se lleva a cabo. Dicha detección y/o medición puede resultar en un valor de cero. Por lo tanto, si una prueba para la detección o medición resulta en una constatación de no actividad (actividad de cero), la etapa de detección o medición de la actividad, sin embargo, se ha realizado.

Tal como se usa en este documento, "actividad detectable y/o medible" significa una actividad estadísticamente significativa que no es cero.

Tal como se usa aquí, "esencialmente sin cambios" significa poco o ningún cambio en un parámetro determinado, en particular con relación a otro parámetro que cambia mucho más. En ciertas realizaciones, un parámetro es esencialmente sin cambios cuando se cambia menos del 5%. En ciertas realizaciones, un parámetro es esencialmente sin cambios si cambia menos del doble, mientras que otro parámetro cambia al menos diez veces. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una actividad antisentido es un cambio en la cantidad de un ácido nucleico diana. En ciertas de dichas realizaciones, la cantidad de un ácido nucleico no diana es esencialmente sin cambios si cambia mucho menos que el ácido nucleico diana, pero el cambio no tiene que ser cero.

Tal como se usa en el presente documento, "expresión" se refiere al proceso por el cual un gen en última instancia resulta en una proteína. La expresión incluye, pero no se limita a, transcripción, modificación postranscripcional (por ejemplo, corte y empalme, de poliadenilación, la adición de 5'-tapón), y el traslado.

Tal como se usa en este documento, "ácido nucleico diana" se refiere a una molécula de ácido nucleico al que se hibrida un compuesto antisentido.

Tal como se usa en este documento, "ARNm" significa una molécula de ARN que codifica una proteína.

Tal como se usa en este documento, "pre-ARNm" significa un transcrito de ARN que no ha sido completamente procesado en ARNm. Pre-ARN incluye uno o más intrón. Tal como se usa en el presente documento, "objeto de ARN" se refiere a una molécula de ARN que no sea un ARN diana, la cantidad, la actividad, el empalme, y/o la función de que se modula, ya sea directa o indirectamente, por un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, un ácido nucleico diana modula empalme de un ARN objeto. En ciertas de dichas realizaciones, un compuesto antisentido modula la cantidad o actividad del ácido nucleico diana, lo que resulta en un cambio en el corte y empalme de un ARN objetivo y en última instancia resulta en un cambio en la actividad o función del ARN objeto.

Tal como se usa en este documento, "microARN" significa un ARN de origen natural, pequeño, no codificante que reprime la expresión de genes de al menos un ARNm. En ciertas realizaciones, un microARN reprime la expresión de genes mediante la unión a un sitio diana dentro de la región no traducida 3' de un ARNm. En ciertas realizaciones, un microARN tiene una secuencia de nucleobase como se expone en miRBase, una base de datos de secuencias publicadas microARN encontradas en <http://microma.sanger.ac.uk/sequences/>. En ciertas realizaciones, un microARN tiene una secuencia de nucleobase como se expone en miRBase versión 12.0 liberado de septiembre de 2008.

Tal como se usa en este documento, "imitador microARN" significa un compuesto oligomérico que tiene una secuencia que es al menos parcialmente idéntica a la de un microARN. En ciertas realizaciones, un imitador microARN comprende la región semilla microARN de un microARN. En

ciertas realizaciones, un imitador microARN modula el traslado de más de un ácidos nucleico diana. En ciertas realizaciones, un imitador de microARN es de doble cadena.

5 Tal como se usa en este documento, "nucleobase diferenciadora" significa una nucleobase que se diferencia entre dos ácidos nucleicos. En ciertos casos, una región diana de un ácido nucleico diana difiere por 1-4 nucleobases de un ácido nucleico no diana. Cada una de esas diferencias se conoce como una base nitrogenada diferenciadora. En ciertos casos, una nucleobase diferenciadora es un polimorfismo singlenucleotide.

10 Tal como se usa en este documento, "nucleósido selectivo de diana" significa un nucleósido de un compuesto antisentido que corresponde a una nucleobase de diferenciación de un ácido nucleico diana.

15 Tal como se usa en este documento, "alelo" significa uno de un par de copias de un gen existente en un locus particular o marcador en un cromosoma específico, o un miembro de un par de nucleobases existentes en un locus particular, o marcador en un cromosoma específico, o un miembro de un par de secuencias de nucleobases existentes en un locus particular, o marcador en un cromosoma específico. Para un organismo diploide o célula o para los cromosomas autosómicos, cada par alélico normalmente ocupa posiciones correspondientes (loci) en un par de cromosomas homólogos, uno heredado de la madre y uno heredado del padre. Si estos alelos son idénticos, el organismo o célula se dice que es "homocigoto" para ese alelo; si difieren, se dice que el organismo o célula es "heterocigoto" para ese alelo. "Alelo de tipo silvestre" se refiere al genotipo normalmente no asociado con la enfermedad o disfunción del producto génico. "Alelo mutante" se refiere al genotipo asociado con la enfermedad o disfunción del producto génico.

25 Tal como se usa en el presente documento, "variante alélica" significa una identidad particular de un alelo, donde se produce más de una identidad. Por ejemplo, una variante alélica puede referirse al alelo mutante o al alelo de tipo silvestre. Tal como se usa en este documento, "polimorfismo de nucleótido único" o "SNP" significa una única variación de nucleótidos entre los genomas de individuos de la misma especie. En algunos casos, un SNP puede ser una única delección o inserción de nucleótidos. En general, los SNPs ocurren con relativa frecuencia en los genomas y, por tanto contribuyen a la diversidad genética. La ubicación de un SNP es generalmente flanqueada por secuencias altamente conservadas. Un individuo puede ser homocigoto o heterocigoto para un alelo en cada sitio de SNP.

30 Tal como se usa en este documento, "sitio de polimorfismo de nucleótido único" o "sitio de SNP" se refiere a los nucleótidos que rodean un SNP contenido en un ácido nucleico diana al que se dirige un compuesto antisentido.

40 Tal como se usa en este documento, "orientación" o "orientado a" se refiere a la asociación de un compuesto antisentido a una molécula diana particular de ácido nucleico o una región particular de una molécula de ácido nucleico diana. Un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico diana si es suficientemente complementario al ácido nucleico diana para permitir la hibridación en condiciones fisiológicas.

45 Tal como se usa en el presente documento, "complementariedad de nucleobase" o "complementariedad", cuando en referencia a nucleobases significa una nucleobase que es capaz de apareamiento de bases con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria de la timina (T). Por ejemplo, en el ARN, la adenina (A) es complementaria a uracilo (U). En ciertas realizaciones, nucleobase complementaria significa una nucleobase de un compuesto antisentido que es capaz de apareamiento de bases con una nucleobase de su ácido nucleico diana. Por ejemplo, si una nucleobase en una cierta posición de un compuesto antisentido es capaz de formar enlaces de hidrógeno con una nucleobase en una cierta posición de un ácido nucleico diana, entonces la posición del enlace de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera que es complementaria a ese par de nucleobase. Las nucleobases que comprenden ciertas modificaciones pueden mantener la capacidad de par con una nucleobase homóloga y, por tanto, son todavía capaces de complementariedad de nucleobase.

55 Tal como se usa en el presente documento, "no complementario" en referencia a nucleobases significa un par de nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí.

60 Tal como se usa en el presente documento, "complementario" en referencia a los compuestos oligoméricos (por ejemplo, nucleósidos vinculados, oligonucleótidos, o ácidos nucleicos) significa la capacidad de tales compuestos o regiones oligoméricas de los mismos para hibridar con otro compuesto oligomérico o zona a través de la complementariedad de nucleobase en condiciones rigurosas. Compuestos oligoméricos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobase en cada nucleósido. Más bien, algunos desajustes son tolerados. En ciertas realizaciones,

los compuestos oligoméricos complementarios o regiones son complementarios en un 70% de las nucleobases (70% complementarias). En ciertas realizaciones, compuestos oligoméricos complementarios o regiones son 80% complementarias. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos complementarios o regiones son 90% complementarias. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos complementarios o regiones son 95% complementarias.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos complementarios o regiones son 100% complementarias.

Tal como se usa en este documento, "desajuste" significa una nucleobase de un primer compuesto oligomérico que no es capaz de aparearse con una nucleobase en una posición correspondiente de un segundo compuesto oligomérico, cuando el primer y segundo compuesto oligomérico están alineados. Cualquiera o ambas del primer y segundo compuesto oligomérico pueden ser oligonucleótidos.

Tal como se usa en el presente documento, "hibridación" significa el apareamiento de compuestos oligoméricos complementarios (por ejemplo, un compuesto antisentido y su ácido nucleico diana). Aunque no se limita a un determinado mecanismo, el mecanismo más común de apareamiento implica enlaces de hidrógeno, que puede ser Watson-Crick, Hoogsteen o enlace de hidrógeno de Hoogsteen inverso, entre nucleobases complementarias.

Tal como se usa en este documento, "hibrida específicamente" significa la capacidad de un compuesto oligomérico para hibridar con un sitio de ácidos nucleicos con mayor afinidad de lo que se hibrida con otro sitio del ácido nucleico. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido hibrida específicamente con más de un sitio de objetivo.

Tal como se usa en este documento, "totalmente complementario" en referencia a un oligonucleótido o parte del mismo, significa que cada nucleobase del oligonucleótido o parte del mismo es capaz de aparearse con una nucleobase de un ácido nucleico complementario o porción contigua de la misma. Por lo tanto, una región totalmente complementaria comprende sin falta de coincidencias o nucleobases no hibridadas en cualquiera de cualquiera de las hebras.

Tal como se usa en este documento, "complementariedad porcentual" significa el porcentaje de nucleobases de un compuesto oligomérico que son complementarios a una porción de igual longitud de un ácido nucleico diana. La complementariedad porcentual se calcula dividiendo el número de nucleobases del compuesto oligomérico que son complementarias a nucleobases en posiciones correspondientes en el ácido nucleico diana por la longitud total del compuesto oligomérico.

Tal como se usa en este documento, "porcentaje de identidad" significa el número de nucleobases en un primer ácido nucleico que son del mismo tipo (independiente de la modificación química) como nucleobases en posiciones correspondientes en un segundo ácido nucleico, dividido por el número total de nucleobases en el primer ácido nucleico.

Tal como se usa en este documento, "modulación" significa un cambio de cantidad o calidad de una molécula, la función, o actividad cuando se compara con la cantidad o calidad de una molécula, la función o actividad antes de la modulación. Por ejemplo, modulación incluye el cambio, ya sea un aumento (estimulación o inducción) o una disminución (inhibición o reducción) en la expresión génica. Como ejemplo adicional, la modulación de la expresión puede incluir un cambio en la selección del sitio de corte y empalme del procesamiento de pre-ARNm, que resulta en un cambio en la cantidad absoluta o relativa de una variante de escisión particular, en comparación con la cantidad en ausencia de modulación.

Tal como se usa en el presente documento, "modificación de motivo" significa un patrón de modificaciones químicas en un compuesto oligomérico o una región del mismo. Los motivos pueden ser definidos por modificaciones en ciertos nucleósidos y/o en ciertos grupos de unión de un compuesto oligomérico.

Tal como se usa en el presente documento, "motivo nucleósido" significa un patrón de modificaciones de nucleósidos en un compuesto oligomérico o una región del mismo. Los enlaces de tal compuesto oligomérico pueden estar modificados o sin modificar. A menos que se indique lo contrario, los motivos en el presente documento que describen sólo nucleósidos se destinan a ser motivos de nucleósidos. Por lo tanto, en tales casos, los enlaces no están limitados.

Tal como se usa en el presente documento, "motivo de azúcar" significa un patrón de modificaciones de azúcar en un compuesto oligomérico o una región del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, "enlace de motivo" significa un patrón de modificaciones de enlace en un compuesto oligomérico o zona del mismo. Los nucleósidos de tal compuesto oligomérico pueden ser modificados o no modificados. A menos que se indique lo contrario, los motivos en el presente documento que describen sólo los enlaces están destinados a ser motivos de enlace. Por lo tanto, en tales casos, los nucleósidos no están limitados.

Tal como se usa en el presente documento, "motivo de modificación de nucleobase" significa un patrón de modificaciones para nucleobases a lo largo de un oligonucleótido. A menos que se indique lo contrario, un motivo de modificación de nucleobases es independiente de la secuencia de nucleobases.

Tal como se usa en este documento, "motivo de secuencia" significa un patrón de nucleobases dispuestas a lo largo de un oligonucleótido o porción del mismo. A menos que se indique lo contrario, un motivo de secuencia es independiente de modificaciones químicas y por lo tanto pueden tener cualquier combinación de modificaciones químicas, incluyendo sin modificaciones químicas.

Tal como se usa en este documento, "tipo de modificación" en referencia a un nucleósido o un nucleósido de un "tipo" significa la modificación química de un nucleósido e incluye nucleósidos modificados y no modificados. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, un "nucleósido que tiene una modificación de una primer "tipo" puede ser un nucleósido no modificado.

Tal como se usa en el presente documento, "modificado de manera diferente" significa modificaciones químicas o sustituyentes químicos que son diferentes una de otra, incluyendo la ausencia de modificaciones. Así, por ejemplo, un nucleósido MOE y un nucleósido de ADN no modificado son "modificados de manera diferente", aunque el nucleósido ADN es sin modificar. Del mismo modo, el ADN y el ARN son "modificados de manera diferente", a pesar de que ambos son nucleósidos no modificados naturales. Los nucleósidos que son iguales pero para comprender diferentes nucleobases no se modifican de manera diferente. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un azúcar modificado 2'-OMe y una nucleobase de adenina no modificada y un nucleósido que comprende un azúcar modificado 2'-OMe y una base nitrogenada de timina no modificada no se modifican de forma diferente.

Tal como se usa en el presente documento, "el mismo tipo de modificaciones" se refiere a modificaciones que son las mismas una de otra, incluyendo la ausencia de modificaciones. Así, por ejemplo, dos nucleósidos de ADN no modificados tienen "el mismo tipo de modificación," a pesar de que el nucleósido de ADN es sin modificar. Tales nucleósidos que tienen la misma modificación de tipo pueden comprender diferentes nucleobases.

Tal como se usa en este documento, "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para uso en la administración a un animal. En ciertas realizaciones, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina estéril. En ciertas realizaciones, tal solución salina estéril es solución salina de calidad farmacéutica.

Tal como se usa en este documento, "sustituyente" y "grupo sustituyente," significa un átomo o grupo que reemplaza el átomo o grupo de un compuesto padre nombrado. Por ejemplo, un sustituyente de un nucleósido modificado es cualquier átomo o grupo que difiere del átomo o grupo que se encuentra en un nucleósido de origen natural (por ejemplo, un 2'-sustituyente modificado es cualquier átomo o grupo en la posición 2' de un otro nucleósido distinto de H o OH). Los grupos sustituyentes pueden estar protegidos o sin proteger. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen sustituyentes en una o en más de una posición del compuesto original. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente con otros grupos sustituyentes y pueden estar unidos directamente o mediante un grupo de enlace tal como un grupo alquilo o hidrocarbilo a un compuesto parental. Del mismo modo, tal como se usa en el presente documento, "sustituyente" en referencia a un grupo funcional químico significa un átomo o grupo de átomos que difiere del átomo o un grupo de átomos que normalmente están presentes en el grupo funcional. En ciertas realizaciones, un sustituyente reemplaza un átomo de hidrógeno del grupo funcional (por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sustituyente de un grupo de metilo sustituido es un átomo o grupo distinto de hidrógeno que reemplaza uno de los átomos de hidrógeno de un grupo metilo no sustituido). A menos que se indique lo contrario, los grupos susceptibles para su uso como sustituyentes incluyen, sin limitación, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo (C(O)R_{aa}), carboxilo (C(O)OR_{aa}), grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, (-O-R_{aa}) oxi sustituido, arilo, aralquilo, radical heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino (-N(R_{bb})(R_{cc})), imino(=NR_{bb}), amido (C(O)N(R_{bb})(R_{cc}) o N(R_{bb})-C(O)R_{aa}), azido (-N₃), nitro (-NO₂), ciano (-CN), carbamido (-OC(O)N(R_{bb})(R_{cc}) o -N(R_{bb})-C(O)OR), ureido (-N(R_{bb})-C(O)N(R_{bb})(R_{cc})), tioureido (-N(R_{bb})C(S)N(R_{bb})(R_{cc})), guanidinilo (-N(R_{bb})C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc})), amidinilo (-C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc}) o N(R_{bb})-C(=NR_{bb})(R_{aa})), tiol (SR_{bb}), sulfínilo (S(O)R_{bb}), sulfonilo (-S(O)₂R_{bb}) y sulfonamidilo (-S(O)₂N(R_{bb})(R_{cc}) o N(R_{bb})S(O)₂R_{bb}). En el que cada R_{aa}, R_{bb} y R es, independientemente, H, un grupo funcional químico opcionalmente unido o un

grupo sustituyente adicional con una lista preferida incluyendo, sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, alifático, alcoxi, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico y heteroarilalquilo. sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos descritos en este documento están presentes en un grado recursivo.

5

Tal como se usa en este documento, "alquilo" significa un radical hidrocarbonado saturado recto o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos de alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexilo, octilo, decilo, dodecilo y similares. Los grupos de alquilo incluyen típicamente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente desde 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂) siendo más preferidos de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo", significa un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos de alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metilo-2-buten-1-ilo, dienos tales como 1,3-butadieno y similares. Los grupos de alquenilo incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono siendo más preferidos de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos de alquenilo tal como se usa en la presente memoria pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes.

20

Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo", significa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos de alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, y similares. Los grupos alquinilo incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono siendo más preferidos de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo tal como se utiliza en la presente memoria pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

25

Tal como se usa en el presente documento, "acilo" significa un radical formado por la eliminación de un grupo hidroxilo de un ácido orgánico y tiene la fórmula general -C(O)X, donde X es típicamente alifático, alicíclico o aromático. Ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, fosfatos aromáticos, fosfatos alifáticos y similares. Los grupos acilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes.

30

Tal como se usa en este documento, "alicíclico" significa un sistema de anillo cíclico en el que el anillo es alifático. El sistema de anillo puede comprender uno o más anillos en la que al menos un anillo es alifático. Alicíclicos preferidos incluyen anillos que tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 átomos de carbono en el anillo. Alicíclico tal como se usa en el presente documento puede incluir opcionalmente grupos sustituyentes.

40

Tal como se usa en este documento, "alifático" significa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono en los que la saturación entre dos átomos de carbono es un enlace único, doble o triple. Un grupo alifático contiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono con de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono siendo más preferido. La cadena lineal o ramificada de un grupo alifático puede interrumpirse con uno o más heteroátomos que incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Dichos grupos alifáticos interrumpidos por heteroátomos incluyen, sin limitación, polialcoxis, tales como polialquilenglicoles, poliaminas, y poliaminas. Los grupos alifáticos como se usan en la presente memoria pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes.

50

Tal como se usa en este documento, "alcoxi" significa un radical formado entre un grupo alquilo y un átomo de oxígeno en el que el átomo de oxígeno se usa para unir el grupo alcoxi a una molécula parental. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, véase butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similares. Los grupos alcoxi, tal como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes.

55

Tal como se usa en este documento, "aminoalquilo" significa un radical alquilo C₁-C₁₂ sustituido por amino. La porción de alquilo del radical forma un enlace covalente con una molécula parental. El grupo amino puede situarse en cualquier posición y el grupo aminoalquilo puede estar sustituido con un grupo sustituyente adicional en las partes de alquilo y/o amino.

60

Tal como se usa en el presente documento, "aralquilo" y "arilalquilo" significa un grupo aromático que está unido covalentemente a un radical alquilo C₁-C₁₂. La porción radical alquilo del aralquilo resultante (o arilalquilo) grupo forma un enlace covalente con una molécula parental. Ejemplos incluyen, sin limitación, bencilo, fenetilo y similares. Los grupos aralquilo tal como se utilizan en la presente memoria pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes unidos a los grupos alquilo, el arilo o ambos grupos que forman el grupo radical.

65

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" y "aromático" significa radicales de sistema de anillo mono o carbocíclico policíclicos que tienen uno o más anillos aromáticos. Ejemplos de grupos de arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. Sistemas de anillo de arilo preferidos tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono en uno o más anillos. Los grupos arilo tales como se usa en la presente memoria pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" y "halógeno", significa un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en este documento, "heteroarilo" y "heteroaromático", quiere decir que comprende un radical de un anillo aromático mono- o policíclico, sistema de anillo o sistema de anillo condensado en el que al menos uno de los anillos es aromático e incluye uno o más heteroátomos. Heteroarilo también pretende incluir sistemas de anillos condensados, incluyendo sistemas en los que uno o más de los anillos condensados no contienen heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen típicamente un átomo de anillo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo y similares. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos a una molécula de matriz directamente o a través de un resto de unión tal como un grupo alifático o heteroátomo. Los grupos heteroarilo, tal como se usa en el presente documento pueden opcionalmente incluir además grupos sustituyentes.

B. Compuestos oligoméricos

Tal como se utiliza aquí, el término "compuesto oligomérico" se refiere a una secuencia contigua de subunidades monoméricas unidas. Cada subunidad de monómeros enlazada normalmente incluye un resto de base heterocíclica pero subunidades monoméricas también incluyen aquellas sin un resto de base heterocíclica tal como subunidades monoméricas abásicas. Al menos algunas y en general la mayoría si no esencialmente todas las bases heterocíclicas en un compuesto oligomérico son capaces de hibridarse con una molécula de ácido nucleico, normalmente un ARN diana preseleccionado. El término "compuesto oligomérico" incluye por lo tanto los oligonucleótidos, análogos de oligonucleótidos y oligonucleósidos. También incluye polímeros que tienen uno o una pluralidad de nucleósidos que tienen grupos sustitutos de azúcar. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden una pluralidad de subunidades monoméricas seleccionadas independientemente entre nucleósidos que se producen naturalmente, nucleósidos no naturales, nucleósidos modificados y nucleósidos que tienen grupos sustitutos de azúcar. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos son monocatenarios. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos son de cadena doble que comprende un dúplex de doble cadena. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos, tal como se prevé en este documento, pueden ser modificados por la unión covalente de uno o más grupos de terminales a los grupos terminales 5' o 3'. Un grupo terminal también puede estar unido a cualquier otra posición en uno de los extremos terminales del compuesto oligomérico. Tal como se usa en el presente documento, los términos grupo terminal "5", grupo terminal "3", y combinaciones de los mismos están destinados a incluir grupos útiles conocidos por el experto en la técnica que se puede colocar en uno o ambos de los extremos terminales, incluyendo, pero no limitado a los extremos 5' y extremos 3' de un compuesto oligomérico, respectivamente, para diversos fines tales como habilitar el seguimiento del compuesto oligomérico (un marcador fluorescente u otro grupo informador), la mejora de la farmacocinética o la farmacodinámica del compuesto oligomérico (tales como por ejemplo: captación y/o entrega) o la mejora de una o más propiedades deseables del compuesto oligomérico (un grupo para mejorar la estabilidad de nucleasa o afinidad de unión) En ciertas realizaciones, grupos terminales 5' y 3' incluyen, sin limitación, nucleósidos modificados o no modificados, dos o más enlaces de nucleósidos que son independientemente, modificados o no modificados; grupos conjugados, grupos de tapado; restos de fosfato; y grupos protectores La presente invención proporciona compuestos oligoméricos. Tales compuestos oligoméricos comprenden oligonucleótidos que comprenden opcionalmente uno o más conjugados y/o grupos terminales. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico se compone de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una o más modificaciones químicas. Tales modificaciones químicas incluyen modificaciones de uno o más de los nucleósidos (incluyendo modificaciones en el resto de azúcar y/o la nucleobase) y/o modificaciones a uno o más enlaces internucleosídicos.

a. Nucleósidos modificados determinados

Previstos en este documento son compuestos oligoméricos que comprenden nucleósidos modificados. Tales nucleósidos modificados comprenden un resto modificado de azúcar, una base nucleotídica modificada, o tanto un resto de azúcar modificado como una nucleobase modificada.

5 i. Restos de azúcar modificados determinados

Compuestos de la invención comprenden uno o más modifed nucleósidos que comprenden un resto de azúcar modifed. Tales compuestos que comprenden uno o más nucleósidos modificados por azúcar pueden tener propiedades deseables, tales como la estabilidad de nucleasa mejorada o mayor afinidad de unión con un ácido nucleico diana con relación a un oligonucleótido que comprende sólo nucleósidos que comprenden restos de azúcar de origen natural. En ciertas realizaciones, restos de azúcar modificados son restos de azúcar sustituidos. En ciertas realizaciones, restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Tales sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de restos de azúcar sustituidos. En ciertas realizaciones, restos de azúcar modificados son restos de azúcar sustituidos que comprenden uno o más sustituyentes de azúcar no enlazantes, incluyendo, pero no limitado a los sustituyentes en las posiciones 2' y/o 5'. Los ejemplos de sustituyentes de azúcar adecuados para la posición 2', incluyen, pero no se limitan a: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" o "O-metilo"), y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas realizaciones, los sustituyentes de azúcar en la posición 2' se seleccionan de alilo, amino, azido, tio, O-alilo, alquilo O-C₁-C₁₀, alquilo O-C₁-C₁₀ sustituido; OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), y OCH₂C(=O)N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Los ejemplos de sustituyentes de azúcar en la posición 5', incluyen, pero no se limitan a: 5'-metilo (R o S); 5'-vinilo y 5'-metoxi. En ciertas realizaciones, azúcares sustituidos comprenden más de un sustituyente de azúcar no enlazante, por ejemplo, restos de azúcar 2'-F-5'-metilo (véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional PCT WO 2008/101157, para restos de azúcar 5', 2'-bis sustituidos y nucleósidos adicionales).

Los nucleósidos que comprenden restos de azúcar 2'-sustituidos se conocen como nucleósidos 2'-sustituidos. En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O, S, o N(R_m-alquilo; O, S, o N(R_m)-alqueno; O, S o N(R_m)-alquino; O-alqueno-O-alquilo, alquino, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) o OCH₂C(=O)N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Estos grupos 2'-sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tior, tioralcoxi (S-alquilo), halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

En ciertas realizaciones, un nucleósido sustituido 2' comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de 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, y acetamida N-sustituida (OCH₂C(=O)N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R es, independientemente, H, un grupo amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido protector.

En ciertas realizaciones, una nucleósido sustituido 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado entre F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O-(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂ON (CH₃)₂, O-(CH₂)(CH₂)₂N(CH₃)₂, y OCH₂C(=O)N(H)CH₃.

En ciertas realizaciones, un nucleósido sustituido 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado entre F, OCH₃, y OCH₂CH₂OCH₃.

Ciertos restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente azúcar de puente que forma un segundo anillo que resulta en un resto de azúcar bicíclico. En ciertas de dichas realizaciones, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente entre átomos en el anillo de furanosa 4' y 2'. Ejemplos de tales 4' a 2' sustituyentes de azúcar, incluyen, pero no se limitan a: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R)(R_b)]_nO-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- o, -C(R_aR_b)-O-N(R); 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt) y 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 7.399.845, expedida el 15 de julio de 2008); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de los mismos, (véase, por ejemplo, WO2009/006478, publicada el 8 de enero de, 2009); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, WO2008/150729, publicado en diciembre 11, 2008); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, US 2004/0171570, publicado el 2 de septiembre del 2004); 4'-CH₂-O-N(R)-2', y 4'-CH₂N(R)-O-2', en donde cada R es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂; 4'-CH₂N(R)-O-2', en donde R es H, alquilo C₁-C₁₂, o un grupo protector (véase, Patente de Estados Unidos 7.427.672, expedida el 23 de septiembre, 2008); 4'-CH₂C(H)-(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Chattopadhyaya, et al, J. Org Chem, 2009, 74, 118,134); y 4'-CH₂C(=CH₂)-2' y análogos de los mismos (véase, la Solicitud Internacional PCT publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre, 2008).

En ciertas realizaciones, tales puentes 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos vinculados (generalmente formando un anillo de 4 a 6 miembros con el resto de azúcar

parental) independiente seleccionados de $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n$ -, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_b)-$ -, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}$ -, $-\text{C}(=\text{NR}_a)-$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{S})$ -, $-\text{O}-$ -, $-\text{Si}(\text{R}_a)_2$ -, $-\text{S}(=\text{O})_x$ -, y $-\text{N}(\text{R}_a)-$;

donde:

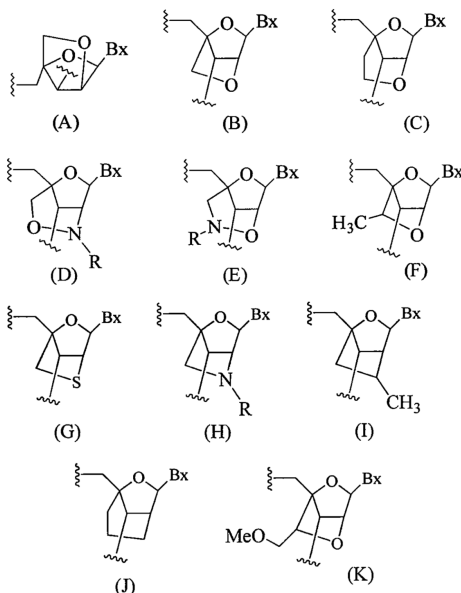
x es 0, 1, o 2;

n es 1, 2, 3, o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido, alquenoilo C_2 - C_{12} , alquenoilo C_2 - C_{12} sustituido, alquinoilo C_2 - C_{12} , alquinoilo C_2 - C_{12} sustituido, arilo C_5 - C_{20} , arilo C_5 - C_{20} sustituido, heterociclo radical, heterociclo sustituido radical, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical C_5 - C_7 alicíclico, radical C_5 - C_7 sustituido alicíclico, halógeno, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , acilo ($\text{C}(=\text{O})\text{H}$), acilo sustituido, CN, sulfonylo ($\text{S}(=\text{O})_2\text{J}_1$), o sulfoxilo ($\text{S}(=\text{O})\text{J}_1$); y

cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido, alquenoilo C_2 - C_{12} , alquenoilo C_2 - C_{12} sustituido, alquinoilo C_2 - C_{12} , alquinoilo C_2 - C_{12} sustituido, arilo C_5 - C_{20} , arilo C_5 - C_{20} sustituido, acilo ($\text{C}(=\text{O})\text{H}$), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1 - C_{12} , aminoalquilo C_1 - C_{12} sustituido, o un grupo protector.

Los nucleósidos que comprenden restos de azúcares bicíclicos se refieren a nucleósidos como bicíclicos o BNAs. Nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, (A) α -L-Metilenoxi ($4'\text{-CH}_2\text{-O-}2'$) BNA, (B) β -D-Metilenoxi ($4'\text{-CH}_2\text{-O-}2'$) BNA (también referido como ácido nucleico bloqueado o LNA), (C) Etilenoxi ($4'\text{-(CH}_2)_2\text{-O-}2'$) BNA, (D) Aminooxi ($4'\text{-CH}_2\text{-O-N(R)-}2'$) BNA, (E) Oxiamino ($4'\text{-CH}_2\text{-N(R)-O-}2'$) BNA, (F) Metilo(metilenoxi) ($4'\text{-CH(CH}_3\text{)-O-}2'$) BNA (también denominado etilo constreñido o cEt), (G) metilendio ($4'\text{-CH}_2\text{-S-}2'$) BNA, (H) metilenamino ($4'\text{-CH}_2\text{-N(R)-}2'$) BNA, (I) metilo carbocíclico ($4'\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-}2'$) BNA, (J) propileno carbocíclico ($4'\text{-(CH}_2)_3\text{-}2'$) BNA, y (K) Etileno (metoxi) ($4'\text{-CH(CH}_2\text{OMe)-O-}2'$) BNA (también conocido como MOE constreñido o cMOE) tal como se representa a continuación.



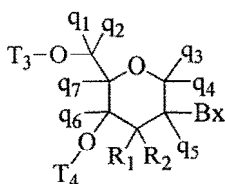
en donde Bx es un resto de nucleobase y R es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C_1 - C_{12} . restos de azúcares bicíclicos adicionales son conocidos en la técnica, por ejemplo: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455,456.; Koshkin et al, Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630.; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU, 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Medicina. Chem. Lett, 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem, 1998, 63, 10035-10039.; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 129 (26) 8362-8379 (jul 4, de 2007.); Elayadi et al., Curr. Invens opinión. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol, 2001, 8, 1-7.; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther, 2001, 3, 239-243.; Patente de EE.UU. n° 7.053.207, 6.268.490, 6.770.748, 6.794.499, 7.034.133, 6.525.191, 6.670.461, y 7.399.845.; WO 2004/106356, WO 1994/14226, WO 2005/021570, y WO 2007/134181; Publicación de patentes de EE.UU. n° US2004/0171570, US2007/0287831, y US2008/0039618; Patente de Estados Unidos n° de Serie 12/129.154 (US2009/0012281), 60/989.574, 61/026.995, 61/026.998, 61/056.564, 61/086.231, 61/097.787 y 61/099.844.; y las solicitudes internacionales PCT Nos. PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154, y PCT/US2008/068922.

En ciertas realizaciones, restos de azúcares bicíclicos y nucleósidos que incorporan tales restos de azúcares bicíclicos se definen adicionalmente por la configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente $4'\text{-}2'$ metilenoxi, puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D. Anteriormente, α -L-Metilenoxi ($4'\text{-CH}_2\text{-O-}2'$) nucleósidos bicíclicos que se han

incorporado en oligonucleótidos antisentido que mostraban actividad antisentido (Frieden *et al.*, Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

En ciertas realizaciones, restos de azúcar sustituidos comprenden uno o más sustituyentes de azúcar no enlazantes y uno o más de puente sustituyente de azúcar (por ejemplo, azúcares puenteados 5'-sustituidos y 4'-2'). (véase, la Solicitud Internacional PCT WO 2007/134181, publicada el 11/22/07, en el que LNA está sustituido con, por ejemplo, un 5'-metilo o un grupo 5'-vinilo). En ciertas realizaciones, restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En ciertas de dichas realizaciones, el átomo de oxígeno del azúcar de origen natural está sustituido, por ejemplo, con un sulfuro, carbono o átomo de nitrógeno. En ciertas de dichas realizaciones, tales restos de azúcar modificados también comprenden sustituyentes de puente y/o no enlazantes como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, ciertos sustitutos de azúcar comprenden un átomo de 4'-sulfuro y una sustitución en la posición 2' (véase, por ejemplo, Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada US2005/0130923, publicada el 16 de junio, 2005) y/o la posición 5'. A modo de ejemplo adicional, se han descrito nucleósidos bicíclicos carbocíclicos que tienen un puente 4'2' (véase, por ejemplo, Freier *et al.*, Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443 y Albaek *et al.*, J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740).

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen otros de 5-átomos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano de seis miembros. Tales tetrahidropiranos pueden ser modificados o sustituidos adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, pero no se limitan a, ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico de anitol (ANA), ácido nucleico de manitol (MNA) (véase Leumann, C.J. Bioorg. Y Med. Chem. (2002) 10: 841-854), fluoro HNA (F-HNA), y aquellos compuestos que tienen la Fórmula VII:



VII

en el que de forma independiente para cada uno de dicho al menos un análogo de nucleósido de tetrahidropirano de fórmula VII:

Bx es un resto de nucleobase;

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que une el análogo nucleosídico de tetrahidropirano al compuesto antisentido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace de internucleósido que une el análogo nucleosídico de tetrahidropirano al compuesto antisentido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado unido o a o grupo 5' o 3'-terminal;

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ y CN, en donde X es O, S o NJ₁, y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones, se proporcionan los nucleósidos THP modificados de Fórmula VII en los que q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas realizaciones, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es distinto de H. En ciertas realizaciones, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de THP de fórmula VII se proporcionan en donde uno de R₁ y R₂ es F. En ciertas realizaciones, R₁ es flúor y R₂ es H, R₁ es metoxi y R₂ es H, y R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

Muchos otros sistemas de anillo de sustituto de azúcar biciclo y triciclo también son conocidos en la técnica que se pueden utilizar para modificar los nucleósidos para su incorporación en compuestos antisentido (véase, por ejemplo, el artículo de revisión: Leumann, J. C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10, 841-854).

Las combinaciones de modificaciones también se proporcionan sin limitación, tales como nucleósidos sustituidos de 2'-F-5'-metilo (véase la solicitud internacional PCT WO 2008/101157 Publicada el 8/21/08 por otros nucleósidos 5', 2'-bis sustituidos descritos) y la sustitución del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S y sustitución adicional en la posición 2' (véase la solicitud de patente publicada de EE.UU. US2005-0130923, publicada el 16 de junio, 2005) o, alternativamente, 5'-

sustitución de ácido nucleico bicíclico (véase la Solicitud Internacional PCT WO 2007/134181, publicada en 11/22/07 en el que un nucleósido bicíclico 4'-CH₂-O-2' está sustituido adicionalmente en la posición 5' con un 5'-metilo o un grupo 5'-vinilo). La síntesis y la preparación de nucleósidos bicíclicos carbocíclicos junto con su oligomerización y estudios bioquímicos también se han descrito (véase, por ejemplo, Srivastava *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379).

La presente invención proporciona oligonucleótidos que comprenden nucleósidos modificados. Esos nucleótidos modificados pueden incluir azúcares modificados, nucleobases modificadas, y/o enlaces modificados. Las modificaciones específicas se seleccionan de tal manera que los oligonucleótidos resultantes poseen características deseables. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más nucleósidos de tipo ARN. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más nucleósidos de tipo ADN.

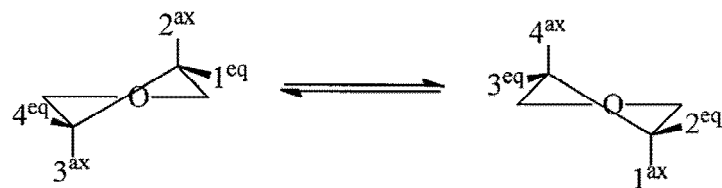
En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en la presente memoria incluyen nucleósidos de tipo ARN que han sido modificados para influir en la conformación del azúcar para tener geometría predominantemente 3'-endo conformacional. En ciertas realizaciones, dichos nucleósidos modificados incluyen modificaciones sintéticas del resto de base heterocíclica, el resto de azúcar o ambos para inducir una conformación de azúcar 3'-endo. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de tipo ARN se seleccionan a partir de sustitutos de ARN tales como incluyendo, pero no limitados a, F-HNA o ácido nucleico de ciclohexenilo. Nucleósidos de tipo ARN se utilizan para reemplazar e imitar nucleósidos de ARN en un compuesto oligomérico de modo que las propiedades particulares del compuesto oligomérico pueden ser mejoradas. Típicamente nucleósidos de tipo ARN se utilizan en las regiones 5' y 3' (alas) de compuestos oligoméricos de huecos para mejorar la estabilidad en presencia de nucleasas y también para aumentar la afinidad por una diana de ácido nucleico. Otras propiedades que también se pueden mejorar mediante el uso de nucleósidos de tipo ARN incluyen, pero no se limitan a la modulación de las propiedades farmacocinéticas a través de la modificación de la proteína de unión, proteína, la absorción y aclaramiento, así como estabilidad química y la especificidad del compuesto oligomérico (afinidad y especificidad para las enzimas, así como para secuencias complementarias); y el aumento de la eficacia de la escisión de RNA.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de tipo ARN incluyen nucleósidos modificados que comprenden uno o más grupos sustituyentes 2', 3', 4' y 5', nucleósidos bicíclicos y sustitutos ARN. En ciertas realizaciones, nucleósidos de tipo ARN incluyen, pero no se limitan a nucleósidos modificados que comprenden grupos 2'-ribo-sustituyente seleccionados de: F, OCH₃, alquilo O-C₂-C₄, OCH₂CH=CH₂, O-(CH₂)₂OCH₃ (MOE), O-(CH₂)₃-NH₂, O-(CH₂)₂-O-N(R₁)₂, OCH₂C(=O)-N(R₁)₂, O-(CH₂)₂O-(CH₂)₂N(R₁)₂, -O-(CH₂)-3NHR₁ y OCH₂N(H)-C(=NR₁)[N(R₁)₂] en la que cada R₁ es, típicamente H, alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector. Nucleósidos de tipo ARN también incluyen pero no se limitan a los nucleósidos modificados que tienen un resto de azúcar de furanosilo bicíclico (nucleósidos bicíclicos) que comprende un grupo de puente entre átomos de carbono 4' y 2'. Tales nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a grupos de puente que consisten en de 1 a 3 grupos birradicales enlazados seleccionados entre O, S, NR, -C(R_b)(R_c), C=O, -C(R_b)=C(R_c) y C[=C(R_b)(R_c)] en la que C(R_b)=C(R_c) cuenta como 2 de dichos grupos birradicales en la que cada R_a, R_b y R_c es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆. En ciertas realizaciones, los grupos puente incluyen, pero no se limitan a 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', 4'-C(CH₃)₂-O-2', 4'-CH₂N(OCH₃)-2', 4'-CH₂ON(CH₃)-2', 4'-CH₂NCH₃-O-2', 4'-CH₂C(H)-(CH₃)-2' y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2'. En ciertas realizaciones, los grupos puente incluyen, pero no se limitan a 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-C(H)[(R)-CH₃]-O-2' y 4'-C(H)[(S)-CH₃]-O-2'.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en la presente memoria incluyen nucleósidos de tipo ADN que han sido modificados para influir en la conformación de azúcar para tener predominantemente geometría conformacional 2'-endo. Tales nucleósidos modificados pueden incluir modificaciones sintéticas del resto de base heterocíclica, el resto de azúcar o ambos para inducir la conformación de azúcar 2'-endo deseada. Estos nucleósidos modificados se utilizan para imitar nucleósidos de ARN de modo que propiedades particulares de un compuesto oligomérico se puede mejorar manteniendo la geometría conformacional 2'-endo deseable.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de tipo ADN incluyen, pero no se limitan a nucleósidos de furanosilo 2'-sustituidos comprenden: 2'=CH₂, 2'-ara-CN, 2'-ara-F, 2'-ara-Br o 2'-ara-Cl, 2'-ara-N₃, 2'-ara-OH, 2'-ara-O-CH₃ o 2'-dehidr-O-2'-ara-CH₃.

Las geometrías conformacionales C3'-endo y C2'-endo se muestran a continuación:



C2'-endo/Meridional

C3'-endo/Septentrional

ii Ciertas nucleobases modificadas

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de la presente invención comprenden una o más nucleobases no modificadas. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de la presente invención comprenden una o más nucleobases modificadas (restos de bases heterocíclicas).

En una realización, un resto de base heterocíclica es cualquier sistema heterocíclico que contiene uno o más átomos o grupos de átomos capaces de formar enlaces de hidrógeno a una base heterocíclica de un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, nucleobase se refiere a purinas, purinas, pirimidinas modificadas y pirimidinas modificadas. En ciertas realizaciones, nucleobase se refiere a nucleobases no modificadas o naturales que incluyen, pero no se limitan a las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de timina pirimidina (T), citosina (C) y uracilo (U) y análogos de los mismos tales como 5-metilo citosina. Los términos de nucleobase y resto de base heterocíclica también incluyen la protección opcional para cualesquiera grupos funcionales reactivos, tales como 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoil-5-metilcitosina, 6-N-benzoiladenina o 2-N-isobutirilguanina.

En ciertas realizaciones, restos de bases heterocíclicas incluyen sin limitación nucleobases modificadas tales como 5-metilcitosina (5-me-C), citosina 5-hidroximetilo, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-tiuracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinilo ($-C\equiv C-CH_3$) uracilo y citosina y otros derivados de alquilo de bases de pirimidina, uracilo 6-azo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiuracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tiolalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos 5-sustituidos y citosinas, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-deazaguanina y 7-deazaadenina, 3-deazaguanina y 3-deazaadenina, bases universal, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño ampliado, y bases fluoradas como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, restos de bases heterocíclicas incluyen sin limitación pirimidinas tricíclicas tales como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (pinza G). Restos de bases heterocíclicas también incluyen aquellos en los que la base de purina o pirimidina se reemplazan con otros heterociclos, por ejemplo 7-deazaadenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otros restos de bases heterocíclicas incluyen sin limitación los conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, n° de Patente de Estados Unidos 3,687,808; Swayze *et al.*, *The Medicinal Chemistry of Oligonucleotides* en Antisense a Drug Technology, Capítulo 6, páginas 143-182, Crooke, S.T., ed, 2008); The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed, John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*, *Angewandte Chemie*, Edición Internacional, 1991, 30, 613.; Sanghvi, YS, capítulo 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-302).

Compuestos heterocíclicos policíclicos modificados útiles como restos de bases heterocíclicas se describen en los anteriormente mencionados U.S. 3.687.808, así como los US: 4,845,205; 5.130.302; 5.134.066; 5.175.273; 5.367.066; 5.432.272; 5.434.257; 5.457.187; 5.459.255; 5.484.908; 5.502.177; 5.525.711; 5.552.540; 5.587.469; 5.594.121, 5.596.091; 5.614.617; 5.645.985; 5.646.269; 5.681.941; 5.750.692; 5.763.588; 5.830.653; 6.005.096; y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 20030158403.

b. Ciertos enlaces entre nucleósidos

En ciertas realizaciones, los nucleósidos pueden unirse entre sí utilizando cualquier enlace internucleosídico para formar oligonucleótidos. Las dos clases principales de grupos de enlaces internucleosídicos son definidas por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Enlaces de

internucleósido que contienen fósforo representativo que incluyen, pero no se limitan a, fosfodiésteres (P=O), fosfotriésteres, metilofosfonatos, fosforamidoato, y fosforotioato (P=S). Grupos de enlace de internucleósidos que contienen aditivos reforzantes representativos incluyen, pero no se limitan a, metiloenometiloiimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), tiodiéster (-O-C(O)-S-), tionocarbamato (-O-C(O)-(NH)-S-); siloxano (-O-Si(H)₂-O-); y N,N'-dimetilohidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces modificados, en comparación con los enlaces de fosfodiéster natural, se pueden utilizar para alterar, normalmente aumentar, la resistencia a nucleasa del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, enlaces de internucleósido que tienen un átomo quiral se pueden preparar como una mezcla racémica, o los enantiómeros separados. Enlaces quirales representativos incluyen, pero no se limitan a, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Métodos de preparación de enlaces de internucleósido que contienen fósforo y no fósforo son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los oligonucleótidos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden estar definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), α o β tal como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L), tales como los aminoácidos, etc., incluidos en los compuestos antisentido proporcionados en el presente documento son todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras.

Enlaces de internucleósido neutros incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilofosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂C(=O)N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂N(H)C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), y tioformacetal (3'-S-CH₂O5'). Otros enlaces de internucleósido neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster, carboxamida, éster de sulfuro, y amidas (véase, por ejemplo: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook, Eds, ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otros enlaces de internucleósido neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes N, O, S y CH₂ mixtas.

c. Ciertos motivos

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, dichos oligonucleótidos comprenden una o más modificaciones químicas. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos químicamente modificados comprenden uno o más azúcares modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden una o más nucleobases modificadas. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden uno o más enlaces de internucleósido modificados. En ciertas realizaciones, las modificaciones químicas (modificaciones de azúcares, modificaciones de nucleobases y/o modificaciones de enlace) definen un patrón o motivo. En ciertas realizaciones, los patrones de modificaciones químicas de restos de azúcar, enlaces de internucleósido, y nucleobases son cada uno independientes uno de otro. Por lo tanto, un oligonucleótido puede ser descrito por su modificación de motivo de azúcar, motivo de enlace internucleosídico y/o motivo de modificación de nucleobase (tal como se usa en el presente documento, motivo de modificación de nucleobase describe las modificaciones químicas a las nucleobases independientes de la secuencia de nucleobases).

i. Ciertos motivos de azúcar

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos de azúcar modificado y/o restos de azúcar de origen natural dispuestos a lo largo de un oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de azúcar. Tales motivos de azúcar incluyen pero no se limitan a cualquiera de las modificaciones de azúcar descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en el presente documento comprenden un motivo de azúcar de gámpero, que comprende dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o "hueco" (también conocida como región 5' y región 3'). Las tres regiones de un motivo de azúcar gámpero (el ala 5', el hueco, y ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en la que al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco. Específicamente, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cerca del hueco (el nucleósido más 3' del ala 5' y el nucleósido más 5' del ala 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos de hueco adyacentes, definiendo por lo tanto el límite entre las alas y el hueco. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar dentro de la separación son los mismos que el uno al otro. En ciertas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto de azúcar que difieren del resto de azúcar de uno o más otros nucleósidos del hueco. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gámpero de azúcar simétrico). En ciertas realizaciones, los restos de azúcar del ala 5' difieren de los restos de azúcar del ala 3' (gámpero de azúcar asimétrico). En ciertas realizaciones, los restos de azúcar en las dos alas se seleccionan a partir de al menos dos tipos diferentes que son diferentes a partir de los restos de azúcar en el hueco y al menos uno de cada uno están en cada ala.

En ciertas realizaciones, el término "compuesto oligomérico con huecos" se refiere a un oligómero compuesto que tiene dos regiones o alas externas y una región interna o espacio de separación (también denominado como región 5' y región 3'). Las tres regiones forman una secuencia contigua de subunidades monoméricas con los restos de azúcar de las regiones externas (alas) siendo diferentes de los restos de azúcar de la región interna (GAP). En ciertas realizaciones, los restos de azúcar de cada subunidad de monómero dentro de una región particular, son esencialmente iguales.

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar de cada subunidad de monómero dentro de cada zona del ala se seleccionan independientemente de 2 tipos diferentes de nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar de cada subunidad de monómero dentro de cada zona del ala se seleccionan independientemente de 3 tipos diferentes de nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar de cada subunidad de monómero dentro de cada zona del ala se seleccionan independientemente entre 4 diferentes tipos de nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar de esencialmente cada subunidad de monómero dentro de la región interna es esencialmente el mismo.

En ciertas realizaciones, el resto de azúcar de cada subunidad de monómero dentro de la región interna es un D2'-deoxiribonucleósido, un nucleósido que es de tipo ADN y/o un nucleósido que soporta RNasaH cuando en la región de hueco.

En ciertas realizaciones, cada subunidad de monómero dentro de una región particular tiene el mismo resto de azúcar. Cuando los restos de azúcar de las regiones externas son los mismos del gámpero es un gámpero simétrico y cuando el resto de azúcar utilizado en la región externa 5' es diferente del resto de azúcar utilizado en la región externa 3', el gámpero es un gámpero asimétrico. En ciertas formas de realización, las regiones externas son pequeñas (cada una independientemente 2, 3, 4, 5 o aproximadamente 6 subunidades monoméricas) y las subunidades monoméricas comprenden restos de azúcar no naturales comprendiendo la región interna β -D-2'-deoxiribonucleósidos. En ciertas realizaciones, las regiones externas cada una, independientemente, comprenden de 2 a aproximadamente 8 subunidades monoméricas que tienen restos de azúcar no naturales y la región interna comprende de 6 a 14 nucleósidos modificados. La región interna o el hueco comprenden generalmente β -D-2'-deoxiribonucleósidos pero pueden comprender restos de azúcar no naturales. La base heterocíclica y enlace internucleosídico es independientemente variable en cada posición de un compuesto oligomérico con huecos. Un compuesto oligomérico de hueco puede incluir además uno o más grupos incluyendo pero no limitado a grupos de tapado, grupos conjugados y otros grupos terminales 5' o 3'.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos comprenden una región interna de β -D-2'-deoxiribonucleósidos con un solo enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos comprenden una región interna de β -D-2'-deoxiribonucleósidos que tiene dos enlaces de internucleósido que tienen la Fórmula I. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos comprenden una región interna de β -D-2'-deoxiribonucleósidos que tiene tres enlaces de internucleósido que tienen la Fórmula I.

En ciertas realizaciones, las regiones de ala 5' y 3' de compuestos oligoméricos con huecos comprenden nucleósidos modificados en los que todos los restos de azúcar tienen el mismo tipo de modificación tal como cEt o MOE. En ciertas realizaciones, regiones de ala 5' y 3' de compuestos oligoméricos con huecos comprenden dos tipos de nucleósidos modificados que tienen restos de azúcar independientemente seleccionados de restos de azúcar 2'-sustituídos y restos de azúcares bicíclicos de furanosilo. En ciertas formas de realización, la regiones de ala 5' y 3' de compuestos oligoméricos con huecos comprenden dos tipos de nucleósidos modificados que tienen restos de azúcar seleccionados independientemente de restos de azúcar 2'-MOE sustituidos y restos de azúcares bicíclicos de furanosilo teniendo cada uno un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2'.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan que son de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 subunidades monoméricas de longitud. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos están dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 subunidades monoméricas de longitud. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos con huecos se proporcionan que son de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 subunidades monoméricas de longitud. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos oligoméricos con huecos que son de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 subunidades monoméricas de longitud.

ii. Motivos de modificación nucleobásicos determinados

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden modificaciones químicas a nucleobases dispuestas a lo largo del oligonucleótido o zona de la misma en un patrón definido o

motivo de modificación de nucleobases. En ciertas realizaciones, se modifica cada nucleobase. En ciertas realizaciones, ninguna de las nucleobases se modifica químicamente.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En ciertas de dichas realizaciones, el bloque está en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones el bloque está dentro de de 3 nucleótidos del extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas de dichas realizaciones, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones el bloque está dentro de 3 nucleótidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, las modificaciones de nucleobases son una función de la base natural en una posición particular de un oligonucleótido. Por ejemplo, en ciertas realizaciones se modifican cada purina o pirimidina cada una en un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, se modifica cada adenina. En ciertas realizaciones, se modifica cada guanina. En ciertas realizaciones, se modifica cada timina.

En ciertas realizaciones, se modifica cada citosina. En ciertas realizaciones, se modifica cada uracilo. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de azúcar gápmo comprenden un nucleósido que comprende una nucleobase modificada. En ciertas de dichas realizaciones, un nucleósido que comprende una nucleobase modificada está en el hueco de un oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar de gápmo. En ciertas realizaciones, el azúcar es un 2'-deoxinucleósido sin modificar. En ciertas formas de realización, la nucleobase modificada se selecciona de: una pirimidina 2-tio y una pirimidina de 5-propin

En ciertas realizaciones, algunos, todos o ninguno de los restos de citosina en un oligonucleótido son restos de citosina 5-metilo. En este documento, citosina 5-metilo no es una "base nitrogenada modificada." Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, nucleobases no modificadas incluyen tanto los residuos de citosina que tienen un 5-metilo y los que carecen de un 5 metilo. En ciertas realizaciones, el estado de metilación de todas o algunas nucleobases de citosina se especifica.

iii. Ciertos motivos de nucleósidos

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden nucleósidos modificados que comprenden restos de azúcar y/o nucleósidos que comprenden nucleobases modificadas. Tales motivos pueden ser descritos por su motivo de azúcar y su motivo de nucleobase por separado o por su motivo de nucleósido, que proporciona posiciones o patrones de nucleósidos modificados (ya sea azúcar modificado, nucleobase, o tanto el azúcar como la base nitrogenada) en un oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en una región que tiene un motivo gápmo nucleósido, que comprende dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o el "hueco". Las tres regiones de un motivo gápmo nucleósido (el ala 5', el hueco, y el ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en el que al menos algunos de los restos de azúcar y/o nucleobases de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar y/o nucleobase de los nucleósidos del hueco. Específicamente, al menos los nucleósidos de cada ala que están más cerca del hueco (el más nucleósido 3' de el ala 5' y el nucleósido más 5' del ala 3') difieren de los nucleósidos de huecos vecinos, definiendo así el límite entre la las alas y el hueco. En ciertas realizaciones, los nucleósidos dentro de la separación son los mismos que el uno al otro. En ciertas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que difieren de uno o más otros nucleósidos del hueco. En ciertas realizaciones, los motivos de nucleósidos de las dos alas son los mismos que los otros (gápmo simétrico). En ciertas realizaciones, los motivos de nucleósidos del ala 5' difieren del motivo nucleósido del ala 3' (gápmo asimétrico).

1. Ciertas alas 5'

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 2 a 8 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 5' de un gápmo consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consiste en 3 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 4 o 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 1 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 5' de un gápmo consta de 1 a 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 1 o 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 2 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consiste en 2 o 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consiste en 3 o 4 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 5' de un gápmo consta de 1 nucleósido. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gápmo consta de 5 nucleósidos enlazados.

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 a 8 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 3 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 4 o 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 a 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 3 o 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 6 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 7 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero consta de 8 nucleósidos enlazados.

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido bicíclico. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos dos nucleósidos bicíclicos. En ciertas formas de realización, el ala 5' de un gámpero comprende al menos tres nucleósidos bicíclicos. En determinadas formas de realización, el ala 5' de un gámpero comprende al menos cuatro nucleósidos bicíclicos. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido LNA. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido bicíclico. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido acetato restringido.

En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido LNA. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido no bicíclico modificado. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos nucleósido 2' sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido 2'-OMe. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido no bicíclico modificado. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 5' de un gámpero es un nucleósido 2'-OMe.

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un no nucleósido bicíclico modificado. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-OMe.

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende acetato de al menos un nucleósido constreñido y al menos un nucleósido modificado no bicíclico. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende nucleósido acetato de al menos un constreñido y al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido constreñido de etilo y al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido y al menos un nucleósido 2'-OMe.

En ciertas realizaciones, el ala 5' de un gámpero tiene un motivo de nucleósido seleccionado de entre los siguientes: ABBA; abb; ABAA; AABAA; AAABAA; AAAABAA; AAAABAA; AAABAA; AABAA; ABAB; AAABB; AAAAA; ABBC; AA; AAA; AAAA; AAAAB; AAAAAA; AAAAAA; ABAB; AB; ABAB; AAAAB; AABBB; AAAAB; y AABBB, en donde cada A es un nucleósido modificado de un primer tipo, cada B es un nucleósido modificado de un segundo tipo y cada C es un nucleósido modificado de un tercer tipo. En ciertas realizaciones, tal compuesto oligomérico es un gámpero. En ciertas de dichas realizaciones, el ala 3' del gámpero puede comprender cualquier motivo nucleósido.

2. Ciertas alas 3

En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gámpero consta de 2 a 8 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 3 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 4 o 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 1 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 1 a 3 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 1 o 2 con nucleósidos enlazados. En formas de realización, el ala 3' de un gámpero consta de 2 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas

formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 2 o 3 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo se compone de 3 o 4 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 1 nucleósido. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consiste de 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 2 a 8 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 2 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 3 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 4 o 5 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 2 a 4 nucleósidos enlazados. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo consta de 2 a 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consiste en 3 o 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 2 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 3 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 4 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 5 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 6 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 7 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo consta de 8 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido bicíclico.

En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido LNA. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido bicíclico. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido de etilo constreñido. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido LNA. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido no bicíclico modificado. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos dos nucleósidos no bicíclicos modificados. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos tres nucleósidos modificados no bicíclicos. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos cuatro nucleósidos modificados no bicíclicos. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido 2'-OMe. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido modificado no bicíclico. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de ala 3' de un gápmo es un nucleósido 2'-OMe. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un no nucleósido bicíclico modificado. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido bicíclico y al menos un nucleósido 2'-OMe.

En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende acetato de al menos un nucleósido constreñido y al menos un nucleósido modificado no bicíclico. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido y al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido y al menos un nucleósido 2' MOE. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido de etilo constreñido y al menos un nucleósido 2'-OMe. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido LNA y al menos un nucleósido modificado no bicíclico. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido LNA y al menos un nucleósido 2'-sustituido. En ciertas formas de realización, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido LNA y al menos un nucleósido 2'-MOE. En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo comprende al menos un nucleósido LNA y al menos un nucleósido 2'-OMe.

En ciertas realizaciones, el ala 3' de un gápmo tiene un motivo de nucleósido seleccionado de entre los siguientes: ABB; ABAA; AAABAA; AAAABAA; AABAA; AAAABAA; AAABAA; ABAB; AAAAA; AAABB; AAAAAAAAA; AAAAAA; AAAAAA; AAAAB; AAAA; AAA; AA; AB; ABAB; AABBB; en la que cada A es un nucleósido modificado de un primer tipo, cada B es un nucleósido modificado de un segundo tipo. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido comprende cualquier motivo de ala 3' proporcionado en el presente documento. En ciertas de dichas realizaciones, el ala 5' del gápmo puede comprender cualquier motivo nucleósido.

3. Ciertas regiones centrales (regiones de hueco)

En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 20 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 14 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 12 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 10 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 9 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 a 8 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 6 o 7 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 7 a 10 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero se compone de 7 a 9 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 7 u 8 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 8 a 10 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 8 o 9 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consiste de 6 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 7 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 8 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 9 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 10 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consiste de 5 de 11 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 12 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 13 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el hueco de un gápmero consta de 14 nucleósidos enlazados.

En ciertas realizaciones, cada nucleósido del hueco de un gápmero es un 2'-deoxinucleósido. En ciertas realizaciones, el hueco comprende uno o más nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, cada nucleósido del hueco de un gápmero es un 2'-desoxinucleósido o es un nucleósido modificado que es 'de tipo ADN'. En ciertas realizaciones, "de tipo ADN" significa que el nucleósido tiene características similares a ADN, de manera que un dúplex que comprende el gápmero y una molécula de ARN es capaz de activar la RNasa H. En ciertas realizaciones, los nucleósidos que son de tipo ADN modificado son 2'-endo. Por ejemplo, bajo ciertas condiciones, 2'-(ara)-F se ha demostrado para apoyar la RNasa H de activación, y por lo tanto es de tipo ADN y tiene además geometría 2'-endo conformacional. En ciertas realizaciones, uno o más nucleósidos del hueco de un gápmero no es un 2'-deoxinucleósido y no es de tipo ADN. En ciertas de dichas realizaciones, el gápmero, no obstante, compatible con la activación de la RNasa H (por ejemplo, en virtud del número o colocación de los nucleósidos no ADN).

En ciertas realizaciones, el hueco comprende un tramo de 2'-deoxinucleósidos no modificados interrumpidos por uno o más nucleósidos modificados, lo que resulta en tres subregiones (dos tramos de uno o más 2'-deoxinucleósidos y un tramo de uno o más nucleósidos modificados interrumpidos). En ciertas realizaciones, ningún esfuerzo de 2'-desoxinucleósidos no modificados es más de 5, 6, o 7 nucleósidos. En ciertas realizaciones, dichos tramos cortos se logran mediante el uso de regiones cortas de huecos. En ciertas realizaciones, tramos cortos se consiguen mediante la interrupción de una región de hueco más largo.

4. Ciertos motivos de gápmero

En ciertas realizaciones, un gápmero comprende un ala 5', un hueco que comprende al menos un enlace internucleosídico de Fórmula I, y un ala 3', en el que el ala 5', hueco, y ala 3' están seleccionados independientemente de entre los descritos anteriormente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un gápmero tiene un ala 5', un hueco, y un ala 3' que tiene características seleccionadas de entre las enumeradas en la siguiente tabla no limitativa:

Tabla 1

Ciertos motivos de nucleósidos de gápmero

	Región de ala 5'	Región de Gap	Región ala 3'
5	AAAAAAA	dddddddddd	AAA
	AAAAABB	DDDDDDDD	BBAAAAA
	TEJIDO	DDDDDDDD	BBA
	AABAA	DDDDDDDD	AABAA
10	TEJIDO	DDDDDD	AABAA
	AAABAA	DDDDDDDD	AAABAA
	AAABAA	DDDDDDDD	AAB
	ABAB	DDDDDDDD	ABAB
15	AAABB	DDDDDD	BBA
	ABAB	DDDDDDDD	BBA
	AA	DDDDDDDD	BBBBBBBB
	ABB	DDDDDD	ABADB
20	AAAAB	DDDDDD	BAAAA
	ABBB	DDDDDDDD	AB
	AB	DDDDDDDD	BBBA
25	ABBB	DDDDDDDD	BBBA
	AB	DDDDDDDD	ABA

30 en la que cada A es un nucleósido modificado de un primer tipo, cada B es un nucleósido modificado de un segundo tipo y cada D es un β -D-2'-deoxiribonucleósido o un nucleósido que es de tipo ADN. Cada región de hueco incluye al menos un enlace internucleósido de Fórmula I.

35 En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar 2'-sustituido seleccionado entre F, OCH₃, OCH₂-C(=O)N(H)-(CH₃) y O(CH₂)₂-OCH₃. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar bicíclico. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar bicíclico seleccionado de entre cEt, cMOE, LNA, α -L-LNL, ENA y 2'-tio LNA. En ciertas realizaciones, cada A comprende una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, cada A comprende una nucleobase modificada seleccionada de entre - nucleósido de 2'-tio-timidina y nucleósido de uridina 5-propin.

40 En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido seleccionado entre F, OCH₃, OCH₂-C(=O)-N(H)-(CH₃) y O-(CH₂)₂-OCH₃. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar bicíclico. En ciertas formas de realización, cada B comprende un resto de azúcar bicíclico seleccionado de entre los cEt, cMOE, LNA, α -L-LNL, ENA y 2'-tio LNA. En ciertas realizaciones, cada B comprende una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, cada B comprende una nucleobase modificada seleccionada de entre nucleósido de 2'-tio-timidina y nucleósido de uridina 5-propin.

50 En ciertas realizaciones, al menos uno de A o B comprende un resto de azúcar bicíclico, y el otro comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas formas de realización, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido α -L-LNL y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas formas de realización, uno de A o B es un nucleósido LLNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido α -L-LNL y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F.

65 En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de

azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2' sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido α -L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido.

- 5 En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido α -L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE.
- 10 En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas formas de realización, A es un nucleósido α -L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-F.
- 15 En ciertas realizaciones, B comprende un resto de azúcar bicíclico, y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido LNA y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido cEt y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido α -L-LNL y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE.
- 20 En ciertas realizaciones, B comprende un resto de azúcar bicíclico, y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido LNA y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido cEt y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas formas de realización, B es un nucleósido α -L-LNL y A comprende un resto de azúcar 2'-F.
- 25 En ciertas realizaciones, cada A y B es, independientemente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE). En ciertas realizaciones, cada A y B es, de forma independiente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃ (MOE). En ciertas realizaciones, cada A y B es, independientemente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH[(R)-(CH₃)]-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE). En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido que comprende una (MOE) grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃ y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2' se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'. En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃ (MOE) y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' que se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'. En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃ (MOE) y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH[(R)-(CH₃)]-O-2' se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'.
- 30
- 35
- 40

iv. Ciertos motivos de enlaces internucleosídicos

- 45 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden enlaces modificados internucleosídicos dispuestos a lo largo del compuesto oligomérico o zona en un patrón definido o motivo de enlaces modificado internucleosídico siempre que al menos un enlace internucleosídico tenga la Fórmula I. En ciertas realizaciones, los enlaces de internucleosídico están dispuestos en un motivo de huecos BLAST, como se describe anteriormente por motivo de nucleósido. En tales realizaciones, los
- 50 enlaces de internucleosídico en cada una de dos regiones de alas son diferentes de los enlaces de internucleosídico en la región de hueco. En ciertas realizaciones los enlaces entre nucleósidos en las alas son fosfodiéster y enlaces de internucleosídico en el hueco son fosforotioato. El motivo de nucleósido se selecciona independientemente, por lo que tales compuestos oligoméricos que tienen un motivo de enlaces de huecos internucleosídicos puede o no puede tener un motivo nucleosídico con huecos y si no tiene un motivo de nucleosídico con huecos, las longitudes de las alas y huecos pueden o pueden no ser iguales.
- 55

- 60 En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos que comprenden una región que tiene una motivo de enlace entre nucleósidos alterno. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos de la presente invención comprenden una región de enlaces de internucleosídico modificados uniformemente. En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende una región que está uniformemente ligado por enlaces de fosforotioato internucleosídicos. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido es uniformemente unido por fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico del compuesto oligomérico se selecciona de entre fosfodiéster y fosforotioato. En ciertas
- 65 ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico del compuesto oligomérico se selecciona de entre fosfodiéster y fosforotioato y al menos un enlace internucleosídico es fosforotioato. En ciertas

realizaciones, se selecciona al menos un enlace internucleosídico del compuesto oligomérico de otro que de fosfodiéster y fosforotioato.

En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos 6 enlaces de internucleósido de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos 8 enlaces de internucleósido de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos 10 enlaces de internucleósido de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos un bloque de al menos 6 enlaces de internucleósido de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos un bloque de al menos 8 enlaces de internucleósido de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos un bloque de al menos 10 enlaces de internucleósido de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende al menos un bloque de al menos 12 enlaces de internucleósido de fosforotioato consecutivos. En ciertas de dichas realizaciones, al menos uno de tales bloques se encuentra en el extremo 3' del compuesto oligomérico. En ciertas de dichas realizaciones, al menos uno de tales bloques se encuentra dentro de los 3 nucleósidos del extremo 3' del compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico a un enlace de internucleósido de fosforotioato.

v. Ciertos motivos de modificación

Motivos de modificación definen oligonucleótidos por motivo de nucleósido (motivo de azúcar y motivo nitrogenado) y el motivo de enlace. Por ejemplo, ciertos oligonucleótidos tienen el siguiente motivo de la modificación:

AAADDDDDDDDBBB;

en donde cada A es un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar 2'-sustituido; cada D es un β -D-2-deoxiribonucleósido o un nucleósido modificado que tiene geometría de conformación de forma B que tiene y cada B es un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico en el que al menos un enlace internucleosídico tenía Fórmula I. La siguiente Tabla no limitante ilustra adicionalmente ciertos motivos de modificación:

Tabla 2

Motivo de modificación determinado

	Región de ala 5'	Región de hueco	Región de ala 3'
5	BB	DDDDDDDDDD	AAAAAAA
	ABB	DDDDDDDDDD	BBA
	ABB	DDDDDDDDDD	BBA
	ABBB	DDDDDDDDDD	BBABB
	ABB	DDDDDDDDDD	BBABB
10	BBABB	DDDDDDDDDD	BBA
	ABB	DDDDDDDDDD	BBABBBB
	AABAA	DDDDDDDDDD	BBA
	AAABAA	DDDDDDDDDD	BBA
15	AABAA	DDDDDDDDDD	AABAA
	AAABAA	DDDDDDDDDD	AABAAA
	AAAABAA	DDDDDDDDDD	BBA
20	ABAB -	DDDDDDDDDD	BABA
	ABAB	DDDDDDDDDD	AABAA
	ABB	DDDDDDDDDD	BABA
	BBABBBB	DDDDDDDDDD	BABA
25	AAAAA	DDDDDDDDDD	AAAAA
	AAAAA	DDDDDDDD	AAAAA
	AAAAA	DDDDDDDDDD	BBABBBB
	AAABB	DDDDDDDD	BBA
30	ABAB	DDDDDDDDDD	BBA
	ABAB	DDDDDDDD	AAABB
	AAAAB	DDDDDDDD	BAAAA
	BB	DDDDDDDDDD	AA
35	AA	DDDDDDDD	AAAAAAA
	AAA	DDDDDDDD	AAAAAAA
	AAA	DDDDDDDD	AAAAAA
	AB	DDDDDDDD	BBBA
40	ABBB	DDDDDDDDDD	BA
	AB	DDDDDDDDDD	BBBA
	AAABB	DDDDDDDD	BBAAA
	AAAAB	DDDDDDDD	BAAAA
45	AABBB	DDDDDDDD	BBBAA
	AAAAB	DDDDDDDD	AAAAA
	AAABB	DDDDDDDD	AAAAA
50	AABBB	DDDDDDDD	AAAAA
	AAAAA	DDDDDDDD	BAAAA
	AAAAA	DDDDDDDD	BBAAA
	AAAAA	DDDDDDDD	BBBAA

55

en la que cada A es un nucleósido modificado de un primer tipo, cada B es un nucleósido modificado de un segundo tipo y cada D es un β -D-2'-deoxiribonucleósido o un nucleósido que es de tipo ADN. Cada región de hueco incluye al menos un enlace internucleosídico de Fórmula I.

60

En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar 2'-sustituido seleccionado entre F, OCH₃, OCH₂C(=O)-N(H)-(CH₃) y O-(CH₂)₂OCH₃. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar bicíclico. En ciertas realizaciones, cada A comprende un resto de azúcar bicíclico seleccionado de entre los cEt, cMOE,

65

LNA, α -L-LNA, ENA y 2'-tio LNA. En ciertas realizaciones, cada A comprende una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, cada A comprende una nucleobase modificada seleccionada de entre nucleósido de timidina 2'-tio y nucleósido de uridina 5'-propin.

En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido seleccionado entre F, OCH₃, OCH₂-C(=O)-N(H)-(CH₃) y O-(CH₂)₂OCH₃. En ciertas realizaciones, cada B comprende un resto de azúcar bicíclico seleccionado de entre los cEt, cMOE, LNA, α-L-LNA, ENA y LNA 2'-tio. En ciertas realizaciones, cada B comprende una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, cada B comprende una nucleobase modificada seleccionada de entre nucleósido de timidina 2'-tio y nucleósido uridina de 5'-propin.

En ciertas realizaciones, al menos uno de A o B comprende un resto de azúcar bicíclico, y el otro comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido α-L-LNL y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido L-LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido cEt y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, uno de A o B es un nucleósido α-L-LNA y el otro de A o B comprende un resto de azúcar 2'-F.

En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido α-L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-sustituido.

En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido α-L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-MOE.

En ciertas realizaciones, A comprende un resto de azúcar bicíclico, y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido LNA y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido cEt y B comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, A es un nucleósido α-L-LNL y B comprende un resto de azúcar 2'-F.

En ciertas realizaciones, B comprende un resto de azúcar bicíclico, y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido LNA y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido cEt y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido α-L-LNL y A comprende un resto de azúcar 2'-MOE. En ciertas realizaciones, B comprende un resto de azúcar bicíclico, y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido LNA y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En 5 ciertas realizaciones, B es un nucleósido cEt y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, B es un nucleósido α-L-LNL y A comprende un resto de azúcar 2'-F. En ciertas realizaciones, cada A y B es, independientemente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE). En ciertas realizaciones, cada A y B es, independientemente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE). En ciertas realizaciones, cada A y B es, independientemente, un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH[(R)-(CH₃)]-O-2' o un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE). En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE) y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2' se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'. En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE) y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'. En ciertas realizaciones, al menos un nucleósido modificado que comprende un grupo sustituyente 2'-O-CH₂CH₂OCH₃-(MOE) y al menos un nucleósido modificado que comprende un puente 4'-CH[(R)-(CH₃)]-O-2' se encuentra en cada uno de las alas 3' y 5'.

d. Ciertas longitudes generales

La presente invención proporciona compuestos oligoméricos que incluyen oligonucleótidos de cualquiera de una variedad de gamas de longitudes. La invención proporciona compuestos oligoméricos u oligonucleótidos que constan de nucleósidos enlazados X a Y, donde X representa el menor número de nucleósidos en el intervalo e Y representa el mayor número de nucleósidos de la gama. En ciertas de dichas realizaciones, X e Y se seleccionan cada uno independientemente de entre 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30; siempre y cuando $X \leq Y$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos que constan de 10 a 11, 10 a 12, 10 a 13, 10 a 14, 10 a 15, 10 a 16, 10 a 17, 10 a 18, 10 a 19, 10 a 20, 10 a 21, 10 a 22, 10 a 23, 10 a 24, 10 a 25, 10 a 26, 10 a 27, 10 a 28, 10 a 29, 10 a 30, 11 a 12, 11 a 13, 11 a 14, 11 a 15, 11 a 16, 11 a 17, 11 a 18, 11 a 19, 11 a 20, 11 a 21, 11 a 22, 11 a 23, 11 a 24, 11 a 25, 11 a 26, 11 a 27, 11 a 28, 11 a 29, 11 a 30, 12 a 13, 12 a 14, 12 a 15, 12 a 16, 12 a 17, 12 a 18, 12 a 19, 12 a 20, 12 a 21, 12 a 22, 12 a 23, 12 a 24, 12 a 25, 12 a 26, 12 a 27, 12 a 28, 12 a 29, 12 a 30, 13 a 14, 13 a 15, 13 a 16, 13 a 17, 13 a 18, 13 a 19, 13 a 20, 13 a 21, 13 a 22, 13 a 23, 13 a 24, 13 a 25, 13 a 26, 13 a 27, 13 a 28, 13 a 29, 13 a 30, 14 a 15, 14 a 16, 14 a 17, 14 a 18, 14 a 19, 14 a 20, 14 a 21, 14 a 22, 14 a 23, 14 a 24, 14 a 25, 14 a 26, del 14 al 27, 14 a 28, 14 y 29, 14 a 30, 15 a 16, 15 a 17, 15 a 18, 15 a 19, 15 a 20, 15 a 21, 15 a 22, 15 a 23, 15 a 24, 15 a 25, de 15 a 26, 15 a 27, 15 a 28, 15 a 29, 15 a 30, 16 a 17, 16 a 18, 16 a 19, 16 a 20, 16 a 21, 16 a 22, 16 a 23, 16 a 24, 16 a 25, 16 a 26, 16 a 27, 16 a 28, 16 a 29, 16 a 30, 17 a 18, 17 a 19, 17 a 20, 17 a 21, 17 a 22, 17 a 23, 17 a 24, 17 a 25, 17 a 26, 17 a 27, 17 a 28, 17 a 29, 17 a 30, 18 a 19, de 18 a 10 20, 18 a 21, 18 a 22, 18 a 23, 18 a 24, 18 a 25, 18 a 26, 18 a 27, 18 a 28, 18 a 29, 18 a 30, 19 a 20, 19 a 21, 19 a 22, 19 a 23, 19 a 24, 19 a 25, 19 a 26, 19 a 29, 19 a 28, 19 a 29, 19 a 30, 20 a 21, 20 a 22, 20 a 23, 20 a 24, 20 a 25, 20 a 26, 20 a 27, 20 a 28, 20 a 29, 20 a 30, 21 a 22, 21 a 23, 21 a 24, 21 a 25, 21 a 26, 21 a 27, de 21 a 28, 21 a 29, 21 a 30, 22 y 23 de, de 22 a 24, 22 a 25, 22 a 26, 22 a 27, de 22 a 28, 22 a 29, 22 a 30, de 23 a 24, 23 a 25, 23 a 26, 23 a 27, 23 a 28, 15 23 a 29, 23 a 30, 24 a 25, 24 a 26, 24 a 27, 24 a 28, 24 a 29, 24 a 30, 25 a 26, 25 a 27, 25 a 28, 25 a 29, 25 a 30, de 26 a 27, 26 a 28, 26 a 29, 26 a 30, de 27 a 28, 27 a 29, de 27 a 30, de 28 a 29, 28 a 30, o 29 a 30 nucleósidos enlazados.

En realizaciones en las que el número de nucleósidos de un compuesto oligomérico o un oligonucleótido es limitado, ya sea a un rango o a un número específico, el compuesto oligomérico o oligonucleótido puede, sin embargo comprender además otros sustituyentes adicionales. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende 8-30 nucleósidos excluye oligonucleótidos que tienen 31 nucleósidos, pero, a menos que se indique otra cosa, un oligonucleótido de este tipo puede comprender además, por ejemplo uno o más conjugados, grupos terminales, u otros sustituyentes. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido gápmo tiene alguna de las longitudes anteriores.

Además, cuando un oligonucleótido se describe mediante un rango de longitud total y por regiones que tienen longitudes especificadas, y donde la suma de las longitudes especificadas de las regiones es menor que el límite superior del rango de longitud total, el oligonucleótido puede tener nucleósidos adicionales, más allá de los de las regiones determinadas, siempre que el número total de nucleósidos no excede el límite superior del rango de longitud total.

e. Ciertos oligonucleótidos

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos de la presente invención se caracterizan por su motivo de modificación y la longitud total. En ciertas realizaciones, dichos parámetros son cada uno independientes uno de otro. Por lo tanto, cada enlace internucleosídico de un oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar gápmo puede ser modificado o no modificado y puede o no seguir el patrón de modificación de gápmo de las modificaciones de azúcar. Por ejemplo, los enlaces de internucleósido dentro de las regiones de ala de un sugargápmo pueden ser iguales o diferentes uno del otro y pueden ser iguales o diferentes de los enlaces de internucleósido de la región de hueco. Del mismo modo, tales oligonucleótidos de sugargápmo pueden comprender uno o más nucleobases modificadas independientes del patrón de gápmo de las modificaciones de azúcar. Un experto en la técnica apreciará que tales motivos se pueden combinar para crear una variedad de oligonucleótidos.

En este documento, si una descripción de un oligonucleótido o compuesto de oligómero descrito con respecto a uno o más parámetros, tal parámetro no está limitado. Por lo tanto, un compuesto oligomérico descrito por tener sólo un motivo de azúcar gápmo sin descripción adicional puede tener cualquier longitud, motivo de enlace internucleosídico, y el motivo de modificación de nucleobase. A no ser que se indique lo contrario, todas las modificaciones químicas son independientes de la secuencia de nucleobase.

F. Ciertos grupos de conjugado

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos son modificados por unión de uno o más grupos conjugados. En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del compuesto oligomérico adjunto incluyendo pero no limitado a la farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y despacho. Los grupos

conjugados se usan rutinariamente en las técnicas químicas y están enlazados directamente o a través de un resto de unión de conjugado opcional o grupo de enlace conjugado a un compuesto original tal como un compuesto oligomérico, tales como un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesteroles, tiocolesteroles, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes. Ciertos grupos conjugados se han descrito anteriormente, por ejemplo: resto de colesterol (Letsinger et al, Proc Natl Acad Sci EE.UU., 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), atioether, por ejemplo, hexilo-S-tritilitol (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 25 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Medicina. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, dodecanodiol o residuos de undecilo (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), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o trietilamonio 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicerol-3-H-fosfonato (Manoharan et al, Tetrahedron Lett, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al, Nucl Acids Res, 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleósidos & Nucleótidos, 1995, 14, 969-973), o ácido acético adamantano (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654), un resto de palmitilo (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), o un resto octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937).

En ciertas realizaciones, un grupo conjugado comprende una sustancia de farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, 2,3,5-ácido triiodobenzoico, ácido flufenámico, ácido folínico, benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, internucleósido, un barbitúrico, una cefalosporina, un fármaco de sulfa, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

En ciertas realizaciones, grupos conjugados están unidos directamente a los oligonucleótidos en compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, grupos conjugados se unen a oligonucleótidos por un grupo conjugado de enlace. En ciertas de dichas realizaciones, grupos de enlace de conjugado, incluyendo, pero no limitado a, restos de unión bifuncionales, tales como los conocidos en la técnica son susceptibles a los compuestos proporcionados en el presente documento. Grupos de unión conjugados son útiles para grupos de enlace de conjugado, tales como grupos estabilizadores químicos, grupos funcionales, grupos indicadores y otros grupos para sitios selectivos en un compuesto parental, tales como por ejemplo un compuesto oligomérico. En general, un resto de enlace bifuncional comprende un resto de hidrocarbilo que tiene dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a una molécula parental o compuesto de interés y el otro se selecciona para unirse esencialmente cualquier grupo seleccionado, tal como grupo funcional químico o un grupo conjugado. En algunas realizaciones, el enlazador conjugado comprende una estructura de cadena o un oligómero de unidades de repetición tales como glicol de etileno o unidades de ácido amino. Ejemplos de grupos funcionales que se usan de forma rutinaria en un resto de unión bifuncional incluyen, pero no se limitan a, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En algunas realizaciones, restos de unión bifuncionales incluyen amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, insaturaciones (por ejemplo, dobles o triples enlaces), y similares.

Algunos ejemplos no limitativos de restos de conjugado de enlace incluyen pirrolidina, 8-amino-3,6-ácido dioxaoctanoico (ADO), succinimidilo 4-(N-maleimidometilo) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC) y 6-ácido aminohexanoico (AHEx o AHA). Otros grupos de unión incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₁₀ sustituido, alquenilo sustituido o C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o, alquinilo C₂-C₁₀ no sustituido, en el que una lista no limitante de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

Los grupos conjugados pueden estar unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido (grupos conjugados terminales) y/o en cualquier posición interna.

En ciertas realizaciones, grupos conjugados se encuentran en el extremo 3' de un oligonucleótido de un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, grupos conjugados están cerca del extremo 3'. En ciertas formas de realización, los conjugados se unen en el extremo 5' de un compuesto oligomérico, pero antes de uno o más grupos terminales de nucleósidos. En ciertas realizaciones, grupos conjugados se colocan dentro de un grupo terminal.

La presente invención proporciona compuestos oligoméricos. Tales compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido y uno o más conjugados y/o grupos terminales. Tal conjugado y/o grupos terminales pueden añadirse a oligonucleótidos que tienen cualquiera de los motivos discutidos anteriormente. Así, por ejemplo, un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido que tiene una región de nucleósidos alternos pueden comprender un grupo terminal.

C. Compuestos antisentido

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos proporcionados en el presente documento son compuestos antisentido. Tales compuestos antisentido son capaces de hibridarse a un ácido nucleico diana, lo que resulta en al menos una actividad antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido se hibridan específicamente con una o más dianas de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido de hibridación específica tiene una secuencia de nucleobase que comprende una región que tiene suficiente complementariedad a un ácido nucleico diana para permitir la hibridación y resultar en actividad antisentido e insuficiente complementariedad a cualquier no diana a fin de evitar la hibridación no específica a cualquiera de las secuencias de ácido nucleico no diana bajo condiciones en las que se desea la hibridación específica (por ejemplo, en condiciones fisiológicas para usos *in vivo* o terapéuticos, y bajo condiciones en las que los ensayos se realizan en el caso de ensayos *in vitro*).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos antisentido que comprenden oligonucleótidos que son completamente complementarios al ácido nucleico diana sobre toda la longitud del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, oligonucleótidos son 99% complementario al ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son 95% complementarios al ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son 90% complementarios al ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son 85% complementarios al ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son 80% complementarios al ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido comprende una región que es completamente complementaria a un ácido nucleico diana y es al menos 80% complementario con el ácido nucleico diana sobre toda la longitud del oligonucleótido. En ciertas de dichas realizaciones, la región de plena complementariedad es de 6 a 14 nucleobases de longitud.

a. Ciertas actividades antisentido y mecanismos

En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto antisentido da como resultado el reclutamiento de una proteína que escinde un ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido resultan en escisión mediada de RNasa H de ácido nucleico diana. RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la hebra de ARN de un dúplex ARN:ADN. El "ADN" en tal dúplex ARN:ADN, no necesitan ser ADN sin modificar. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos antisentido que son suficientemente "de tipo ADN" para provocar la actividad de RNasa H. Tales compuestos de antisentido de tipo ADN, incluyen, pero no se limitan a gápmers que tienen restos de azúcar de deoxifurano no modificados en los nucleósidos del hueco y restos de azúcar modificados en los nucleósidos de las alas.

Actividades antisentido pueden ser observadas directamente o indirectamente. En ciertas realizaciones, observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico diana o la proteína codificada por tal ácido nucleico diana; un cambio en la proporción de variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína; y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

En ciertas realizaciones, los compuestos que comprenden oligonucleótidos que tienen un motivo de nucleósido gápmero descrito aquí tienen propiedades deseables en comparación con oligonucleótidos no gápmers o para gápmers que tienen otros motivos. En ciertas circunstancias, es deseable identificar los motivos que resultan en una combinación favorable de actividad antisentido potente y relativamente baja toxicidad. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen un índice terapéutico favorable (medida de la potencia dividida por medida de la toxicidad).

b. Compuestos antisentido selectivos

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en este documento son selectivos para una diana con relación a un ácido nucleico no diana. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleobases de la diana y los ácidos nucleicos no diana difieren en no más de 4 nucleobases diferenciadoras en la región de diana. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleobases de la diana y los ácidos nucleicos no diana difieren por no más de 3 nucleobases diferenciadoras en la región de diana. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleobases de la diana y los ácidos nucleicos no diana difieren en no más de 2 nucleobases diferenciadoras en la región de diana. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleobase de la diana y los ácidos nucleicos no de diana difieren por una sola nucleobase diferenciadora en la región diana. En ciertas realizaciones,

los ácidos nucleicos de diana y no de diana y son transcritos de diferentes genes. En ciertas realizaciones, los ácidos nucleicos diana y no diana son alelos diferentes para el mismo gen.

Se consigue selectividad de los compuestos antisentido, principalmente, por complementariedad de nucleobase. Por ejemplo, si un compuesto antisentido no tiene desajustes para un ácido nucleico diana y uno o más desapareamientos de un ácido nucleico no diana, resultará una cierta cantidad de selectividad para el ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, proporcionadas en este documento son compuestos antisentido con selectividad mejorada (es decir, la relación de la actividad para la diana a la actividad para no diana es mayor). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un nucleósido selectivo comprende una característica particular o combinación de características (por ejemplo, modificación química, motivo, colocación de nucleósido selectiva, y/o región auto-complementaria) que aumenta la selectividad de un compuesto antisentido en comparación con un compuesto antisentido que no tiene esa característica o combinación de características. En ciertas realizaciones, tales características o combinación de características aumentan la actividad antisentido para la diana. En ciertas realizaciones, tal característica o combinación de características disminuye la actividad de la diana, pero disminuye la actividad para la no diana por una cantidad mayor, lo que resulta en un aumento en la selectividad.

Sin estar limitado por el mecanismo, una mejor selectividad puede resultar de una mayor diferencia en la afinidad de un compuesto antisentido por su diana en comparación con su afinidad por la no diana y/o una mayor diferencia en la actividad de RNasa H para los dúplex resultantes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un compuesto antisentido selectivo comprende un nucleósido modificado en esa misma posición como una nucleobase de diferenciación (es decir, el nucleósido selectivo se modifica). Esa modificación puede aumentar la diferencia en la afinidad del compuesto antisentido de unión para la diana con respecto a la no diana. Además, o en la alternativa, la modificación química puede aumentar la diferencia en la actividad RNasa H para el dúplex formado por el compuesto antisentido y su diana en comparación con la actividad de RNasa para el dúplex formado por el compuesto antisentido y la no diana. Por ejemplo, la modificación puede exagerar una estructura que es menos compatible para la RNasa H para unirse, escindirse y/o liberarse de la no diana.

Los compuestos antisentido que tienen ciertos motivos especificados han mejorado la selectividad, incluyendo, pero no limitado a los motivos descritos anteriormente. En ciertas realizaciones, se consigue una mayor selectividad por oligonucleótidos que comprenden uno cualquiera o más de:

- un motivo de modificación que comprende un ala larga 5' (más de 5, 6, o 7 nucleósidos);
- un motivo de modificación que comprende un ala larga 3' (más de 5, 6, o 7 nucleósidos);
- un motivo de modificación que comprende una región de hueco corto (menos de 8, 7, o 6 nucleósidos); y
- una modificación de motivo que comprende una región de hueco interrumpido (que no tiene tramo ininterrumpido de 2'-deoxinucleósidos no modificados de más de 7, 6 o 5).

i. Ciertos elementos de secuencia de nucleobase selectivos

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido selectivos comprenden elementos de secuencia de nucleobase. Tales elementos de la secuencia de nucleobases son independientes de los motivos de modificación. En consecuencia, los oligonucleótidos que tengan cualquiera de los motivos (motivos de modificación, motivos de nucleósidos, motivos de azúcar, motivos de modificación de nucleobase, y/o motivos de enlace) también puede comprender uno o más de los siguientes elementos de secuencia de nucleobases.

1. Alineación de Nucleobase diferenciadora/nucleósidos de selección de diana

En ciertas realizaciones, una región diana y una región de un ácido nucleico no diana difieren por 1-4 nucleobase diferenciadora. En tales realizaciones, los compuestos antisentido selectivos tienen una secuencia de nucleobases que se alinea con el ácido nucleico no diana con 14 desajustes. Un nucleósido del compuesto antisentido que corresponde a una nucleobase de diferenciación del ácido nucleico diana se denominan en este documento como un nucleósido de selección de diana. En ciertas realizaciones, compuestos de antisentido selectivos que tienen un motivo de gápmo se alinean con un ácido nucleico no diana, de tal manera que un nucleósido de selección de diana se coloca en el hueco. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el nucleósido del hueco desde el extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 2º nucleósido del hueco desde el extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 3º nucleósido del hueco del extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 4º nucleósido del hueco del extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 5º nucleósido del hueco del extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 6º nucleósido del hueco del extremo 5'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 8º nucleósido del hueco del extremo 3'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de

selección de diana es el 7º nucleósido del hueco del extremo 3'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 6º nucleósido del hueco del extremo 3'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 5º nucleósido del hueco del extremo 3'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 4º nucleósido del hueco del extremo 3'. En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 3º nucleósido del hueco desde el extremo 3'.

En ciertas realizaciones, un nucleósido de selección de diana es el 2º nucleósido del hueco del extremo 3'.

2. Desajustes en el ácido nucleico diana

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido selectivos comprenden una o más nucleobases desajustadas en relación con el ácido nucleico diana. En ciertas de dichas realizaciones, la actividad antisentido contra la diana se reduce en tal desajuste, pero la actividad en contra de la no diana se reduce en una cantidad mayor. Por lo tanto, en ciertas realizaciones se mejora la selectividad. Cualquier otra base nitrogenada de la nucleobase diferenciadora es adecuada para una falta de coincidencia. En ciertas realizaciones, sin embargo, el desajuste se coloca específicamente dentro del hueco de un oligonucleótido que tiene un motivo gápmero. En ciertas realizaciones, un desajuste en relación con el ácido nucleico diana está en las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 desde el extremo 5' de la región de hueco. En ciertas realizaciones, un desajuste en relación con el ácido nucleico de diana está en las posiciones 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 de los compuestos antisentido del extremo 3' de la región de hueco. En ciertas realizaciones, un desajuste en relación con el ácido nucleico diana está en las posiciones 1, 2, 3, o 4 de los compuestos antisentido del extremo 5' de la región de ala. En ciertas realizaciones, un desajuste en relación con el ácido nucleico diana está en las posiciones 4, 3, 2, o 1 de los compuestos antisentido desde el extremo 3' de la región de ala.

3. Regiones auto complementarias

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido selectivos comprenden una región que no es complementaria a la diana. En ciertas realizaciones, tal región es complementaria a otra región del compuesto antisentido. Tales regiones se denominan aquí como regiones auto complementarias. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una primera región en un extremo que es complementario a una segunda región en el otro extremo. En ciertas realizaciones, una de las regiones primera y segunda es complementaria al ácido nucleico diana. A menos que el ácido nucleico diana incluye también una región auto complementaria, la otra de la región primera y segunda del compuesto antisentido no será complementario al ácido nucleico diana. Para fines ilustrativos, ciertos compuestos antisentido tienen el siguiente motivo de nucleobase:

ABCXXXXXXXXXC'B'A';

ABCXXXXXXXX(X/C')(X/B')(X/A');

(X/A)(X/B)(X/C)XXXXXXXXXC'B'A'

donde cada uno de A, B, y C son cualquier nucleobase; A 'B', y C' son las bases complementarias a A, B, y C, respectivamente; cada X es una nucleobase complementaria al ácido nucleico diana; y dos letras entre paréntesis (por ejemplo, (X/C')) indica que la nucleobase es complementaria al ácido nucleico diana y al nucleósido designado dentro del oligonucleótido antisentido.

Sin estar enlazados a ningún mecanismo, en ciertas realizaciones, se espera que tales compuestos antisentido para formar auto-estructura, que está interrumpida al entrar en contacto con un ácido nucleico diana. El contacto con un ácido nucleico no diana se espera que interrumpa la auto-estructura en un grado menor, aumentando así la selectividad en comparación con el mismo compuesto antisentido que carece de las regiones auto complementarias.

4. Combinaciones de características

Aunque es evidente para un experto en la técnica, los motivos anteriores y otros elementos para incrementar la selectividad se pueden usar solos o en combinación. Por ejemplo, un único compuesto antisentido puede incluir uno cualquiera, dos, tres, o más de: regiones auto complementarias, un desajuste en relación con el ácido nucleico de diana, un hueco de nucleósido corto, una hueco interrumpido, y la colocación específica del nucleósido selectivo.

D. Ciertos ácidos nucleicos de diana

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es una molécula de ARN endógeno. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante. En ciertas de dichas realizaciones, el ARN de diana no codificante se selecciona de: un ARN no codificante largo, un ARN no codificante corto, una molécula de ARN intrónica, un ARNsno, un ARNsca, un microARN (incluyendo premicroARN y madurar

microARN), un ARN ribosomal, y ARN dirigida a promotor. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana codifica una proteína. En ciertas de dichas realizaciones, el ácido nucleico diana se selecciona de: un ARNm y pre-ARNm, incluyendo las regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos están al menos parcialmente complementarios a más de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, compuestos antisentido de la presente invención pueden imitar microARNs, que normalmente se unen a múltiples dianas.

En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ácido nucleico distinto de ARNm maduro. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ácido nucleico que distinto de ARNm maduro o un microARN. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante distinto de un microARN. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante distinto de un microARN o una región intrónica de un pre-ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante de longitud. En ciertas realizaciones, el ARN diana es un ARNm. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico diana es un pre-ARNm. En ciertas de dichas realizaciones, la región diana es del todo dentro de un intrón. En ciertas realizaciones, la región diana se extiende por una unión intrón/exón. En ciertas realizaciones, la región diana es de al menos 50% dentro de un intrón. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico diana se selecciona de entre el ARN no codificante, incluyendo las regiones exónicas de pre-ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN ribosomal (ARNr). En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante asociado con la unión de otros preARNms. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante de retención nuclear.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido descritos en este documento son complementarios a una

diana de ácido nucleico que comprende un polimorfismo de nucleótido único. En ciertas de dichas realizaciones, el compuesto antisentido es capaz de modular la expresión de un alelo del ácido nucleico diana que contiene polimorfismo de nucleótido único en un grado mayor o menor de lo que modula otro alelo. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido hibrida con un ácido nucleico diana que contiene polimorfismo de nucleótido único en el sitio de polimorfismo de nucleótido único. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico diana es un transcrito de gen de la huntingtina. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ácido nucleico diana que contiene polimorfismo de nucleótido único de un transcrito de gen de la huntingtina. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana no es un transcrito de gen de huntingtina. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un ácido nucleico diana que contiene polimorfismo de nucleótido único de un transcrito de gen distinto de huntingtina. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es cualquier ácido nucleico que no sea un transcrito de gen de huntingtina.

a. Polimorfismo de nucleótido único

Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos, compuestos y composiciones para inhibir selectivamente ARNm y la expresión de proteínas de una variante alélica de un gen particular o secuencia de ADN. En ciertas realizaciones, la variante alélica contiene un polimorfismo de nucleótido (SNP). En ciertas realizaciones, un SNP se asocia con un alelo mutante. En ciertas realizaciones, un SNP mutante está asociado con una enfermedad. En ciertas realizaciones, un SNP mutante está asociado con una enfermedad, pero no es causal de la enfermedad. En ciertas realizaciones, el ARNm y la proteína de expresión de un alelo mutante está asociado con la enfermedad.

En ciertas realizaciones, el producto génico expresado de un mutante resulta de los alelos en la agregación de las proteínas mutantes que causa la enfermedad. En ciertas realizaciones, el producto génico expresado de un mutante resulta de los alelos en la ganancia de la función de causar la enfermedad. En ciertas realizaciones, los genes con una mutación autosómica dominante que resulta en una ganancia tóxica de función de la proteína son el gen que codifica la proteína precursora de amiloide APP involucrada en la enfermedad de Alzheimer (Gene, 371: 68, 2006); la proteína prión que codifica gen PrP implicada en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en el insomnio familiar fatal; (Nat Med 1997, 3 1009.). Proteína glial fibrilar ácida que codifica gen GFAP implicada en la enfermedad Alexander (J. Neurosci 2006, 26 111-623). Gen alfa-sinucleína que codifica la proteína de alfa-sinucleína implicada en la enfermedad de Parkinson (J. Clin Invest 2003, 111: 145); gen SOD1 que codifica la proteína SOD1 implicado en la esclerosis lateral amiotrófica (Science 1998, 281: 1851); gen de atrofina-1 que codifica proteína de atrofina-1 implicada en la atrofia dentatorubral y palidoluisiana (DRPA) (Trends Mol. Med 2001, 7: 479); proteína ataxina-1 de codificación de gen SCA1 involucrada en espinocerebelosa de ataxia-1 (SCA1); (Protein Sci 2003, 12: 953). Proteína proteolipídica que codifica gen PLP implicada en la enfermedad Pelizaeus-Merzbacher; (NeuroMol Med 2007, 4: 73). Gen DYT1 que codifica la proteína torsinA involucrada en la distonía de torsión; (Brain Res 2000, 877: 379). y gen cristalino alfa-B que codifica proteína cristalina alfa-B implicada en enfermedades de agregación de proteínas, incluyendo cardiomiopatía (Cell 2007, 130: 427); gen de alfa1-antitripsina que codifica la

proteína alfa1-antitripsina implicada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular (New Engl J Med 2002;346: 45); gen Ltk que codifica la proteína de quinasa de tirosina de leucocitos involucrada en eritematoso de lupus sistémico sistémico (Hum Mol Gen. 2004, 13: 171); gen PCSK9 que codifica la proteína PCSK9 involucrada en la hipercolesterolemia; (Hum Mutat 2009, 30: 520). Proteína receptora de prolactina que codifica el gen receptor de prolactina implicada en tumores de mama (Proc Natl Assoc Sci 2008, 105: 4533); gen CCL5 que codifica la CCL5 de quimiocinas implicadas en la EPOC y el asma (Eur Respir J. 2008, 32: 327); gen PTPN22 codifica la proteína PTPN22 involucrado en la diabetes de tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Graves, y SLE (Proc Natl Assoc Sci 2007, 104: 19767); gen receptor de andrógenos que codifica la proteína del receptor de andrógenos involucrado en la atrofia muscular espinal y bulbar o la enfermedad de Kennedy (J Steroid Biochem Mol Biol 2008, 108: 245); proteína-4B modificadora de cromatina que codifica gen de CHMP4B involucrada en cataratas subcapsulares posteriores progresivas de la infancia (Am J. Hum Genet 2007, 81: 596); proteína receptora de farnesoide X que codifica gen FXR/NR1H4 implicada en enfermedad de colesterol de cálculo biliar, arteriosclerosis y diabetes (Mol Endocrinol 2007, 21: 1769); gen ABCA1 que codifica la proteína ABCA1 implicada en la enfermedad cardiovascular (Transl Res 2007, 149: 205); gen CaSR que codifica la proteína receptora sensora de calcio implicada en hipercalcemia primaria (Kidney Int 2007, 71: 1155); proteína alfa-globin que codifica gen alfa-globina implicada en alfa-talasemia (Science 2006, 312: 1215); proteína HTTLPR que codifica gen htllpr involucrada en el trastorno obsesivo compulsivo (Am J. Hum Genet 2006, 78: 815); proteína de vasopresina de arginina que codifica gen AVP en trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de ansiedad y depresión concomitante (CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2006, 5: 167); proteínas G que codifican gen GNAS implicadas en defectos visuales congénitos, hipertensión, síndrome metabólico; (Trends Pharmacol Sci 2006, 27: 260); proteína APAF1 que codifica gen APAF1 involucrada en una predisposición a la depresión mayor (Mol. Psychiatry 2006, 11: 76); proteína TGF-beta1 que codifica gen TGF-beta1 implicada en el cáncer de mama y cáncer de próstata (Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004, 13: 759); receptor de acetilcolina que codifica gen AChR implicada en el síndrome miasténico congénito (Neurología 2004, 62: 1090); proteína receptora de difosfato de adenosina (ADP) que codifica gen P2Y12 involucrada en el riesgo de enfermedad arterial periférica (Circulation 2003, 108: 2971); proteína LQT1 que codifica gen LQT1 involucrada en la fibrilación auricular (Cardiología 2003, 100: 109); proteína RET que codifica protooncogén RET implicada en el feocromocitoma esporádico (J. Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4911); proteína de filamina A que codifica gen de filamina A implicada en varias malformaciones congénitas (Nat Genet 2003, 33: 487); proteína TDP43 que codifica gen TARDBP implicada en la esclerosis lateral amiotrófica (Hum Mol Gene.t 2010, 19: 671); proteína de ataxina-3 que codifica gen SCA3 implicada en la enfermedad Machado-Joseph (PLoS One 2008, 3: e3341); proteína ataxina-7 que codifica gen SCA7 implicada en ataxia-7 espinocerebelosa (PLoS One 2009, 4: e7232); y proteína huntingtina que codifica el gen de HTT implicada en la enfermedad de Huntington; (Neurobiol Dis 1996, 3: 183); y la proteína de anhidrasa carbónica 4 que codifica el gen CA4, proteína factor de transcripción homeobox de varilla cónica que codifica gen CRX, proteína homólogo 2 de fascina retinal que codifica el gen FSCN2, proteína de deshidrogenasa de monofosfato de inosina 1 que codifica el gen IMPDH1, proteína de grupo E3 subfamilia 2 de receptor nuclear que codifica gen NR2E3, proteína de cremallera de leucina de retina neural que codifica gen de NRL, proteína de factor de empalme 3 de pre-ARNm que codifica gen de PRPF3 (RP18), proteína de factor de empalme 8 de pre-ARNm que codifica gen de PRPF8 (RP13), proteína de factor de empalme 31 de pre-ARNm que codifica gen de PRPF31 (RP11), proteína de periferina 2 que codifica el gen de RDS, proteína de proteína de membrana de barra externa 1 que codifica gen ROM1, proteína rodopsina que codifica gen RHO, proteína de RP1 que codifica gen RP1, proteína reguladora de GTPasa de pigmentosa de retinitis que codifica el gen de RPGR, todos los cuales están involucrados en la enfermedad de Pigmentosa de Retinitis Dominante Autosómica (Adv Exp Med Biol. 2008, 613:203).

En ciertas realizaciones, el alelo mutante está asociado con cualquier enfermedad del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad Creutzfeldt-Jakob, insomnio fatal familiar, enfermedad de Alexander, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, dentatorubral y DRPA de atrofia de palidoluisiana, ataxia espinocerebelosa, la distonía de torsión, cardiomiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad hepática, carcinoma hepatocelular, lupus eritematoso sistémico, la hipercolesterolemia, cáncer de mama, asma, diabetes de tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Graves, LES, atrofia muscular espinal y bulbar, enfermedad de Kennedy, cataratas subcapsulares posteriores progresivas de la niñez, enfermedad de cálculos biliares de colesterol, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipercalcemia primaria, alfa-talasemia, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, depresión comórbida, defectos visuales congénitos, hipertensión, síndrome metabólico, cáncer de próstata, síndrome miasténico congénito, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, feocromocitoma esporádico, malformaciones congénitas, enfermedad de Machado-Joseph, enfermedad de Huntington y enfermedad pigmentosa de retinitis autosómica dominante.

i. Ciertas dianas de Huntingtin

En ciertas realizaciones, una variante alélica de la huntingtina se reduce selectivamente. Secuencias de nucleótido que codifican la huntingtina incluyen, sin limitación, los siguientes: n° de acceso GENBANK NT_006081.18, truncado de los nucleótidos 1.566.000 a 1.768.000 (reemplazado por n° de acceso GENBANK NT_006051), incorporado aquí como SEQ ID NO: 8, y NM_002111.6, incorporado en este documento como SEQ ID NO: 10.

La Tabla 3 proporciona SNPs encontrados en las célula líneas GM04022, GM04281, GMO2171, y GMO2173B. También se proporcionan las variantes alélicas que se encuentran en cada posición de SNP, el genotipo para cada una de las líneas celulares, y el porcentaje de pacientes en HD que tienen una variante alélica particular. Por ejemplo, dos variantes alélicas para SNP rs6446723 son línea de células T y C. La línea celular GM04022 es TC homocigótico, la línea celular GM02171 es CC homocigótico, la línea celular GMO2173 es TC homocigótico, y la línea celular GM04281 es TT homocigótico. El cincuenta por ciento de los pacientes con EH tiene una posición rs6446723 T en SNP.

Tabla 3

Variaciones alélicas para SNIP asociados con HD

	SNP	Variación	GM04022	GM02171	GM02173	GM04281	POP diana	alelo
5	rs6446723	T/C	TC	CC	TC	TT	0,50	T
	rs3856973	A/G	AG	AA	AG	GG	0,50	G
	rs2285086	A/G	AG	GG	AG	AA	0,50	A
	rs363092	A/C	AC	AA	AC	CC	0,49	C
	rs916171	C/G	GC	GG	GC	CC	0,49	C
10	rs6844859	T/C	TC	CC	TC	TT	0,49	T
	rs7691627	A/G	AG	AA	AG	GG	0,49	G
	rs4690073	A/G	AG	AA	AG	GG	0,49	G
	rs2024115	A/G	AG	GG	AG	AA	0,48	A
	rs11731237	T/C	CC	CC	TC	TT	0,43	T
15	rs362296	A/C	CC	AC	AC	AC	0,42	C
	rs10015979	A/G	AA	AA	AG	GG	0,42	G
	rs7659144	C/G	CG	CG	CG	CC	0,41	C
	rs363096	T/C	CC	CC	TC	TT	0,40	T
	rs362273	A/G	AA	AG	AG	AA	0,39	A
20	rs16843804	T/C	CC	TC	TC	CC	0,38	C
	rs362271	A/G	GG	AG	AG	GG	0,38	G
	rs362275	T/C	CC	TC	TC	CC	0,38	C
	rs3121419	T/C	CC	TC	TC	CC	0,38	C
	rs362272	A/G	GG	-	AG	GG	0,38	G
25	rs3775061	A/G	AA	AG	AG	AA	0,38	A
	rs34315806	T/C	CC	TC	TC	CC	0,38	C
	rs363099	T/C	CC	TC	TC	CC	0,38	C
	rs2298967	T/C	TT	TC	TC	TT	0,38	T
30	rs363088	A/T	AA	TA	TA	AA	0,38	A
	rs363064	T/C	CC	TC	TC	CC	0,35	C
	rs363102	A/G	AG	AA	AA	AA	0,23	G
	rs2798235	A/G	AG	GG	GG	GG	0,21	A
	rs363080	T/C	TC	CC	CC	CC	0,21	T
35	rs363072	A/T	TA	TA	AA	AA	0,13	A
	rs363125	A/C	AC	AC	CC	CC	0,12	C
	rs362303	T/C	TC	TC	CC	CC	0,12	C
	rs362310	T/C	TC	TC	CC	CC	0,12	C
40	rs10488840	A/G	AG	AG	GG	IR	0,12	G
	rs362325	T/C	TC	TC	TT	TT	0,11	T
	rs35892913	A/G	GG	GG	IR	IR	0,10	A
	rs363102	A/G	AG	AA	AA	AA	0,09	A
	rs363096	T/C	CC	CC	TC	TT	0,09	C
45	rs11731237	T/C	CC	CC	TC	TT	0,09	C
	rs10015979	A/G	AA	AA	AG	IR	0,08	A
	rs363080	T/C	TC	CC	CC	CC	0,07	C
	rs2798235	A/G	AG	GG	00	IR	0,07	0
	rs1936032	C/G	GC	CC	CC	CC	0,06	C
50	rs2276881	A/G	00	GG	00	IR	0,06	G
	rs363070	A/G	AA	AA	AA	AA	0,06	A
	rs35892913	A/G	OG	IR	IR	GG	0,04	G
	rs12502045	T/C	CC	CC	CC	CC	0,04	C
55	rs6446723	T/C	TC	CC	TC	TT	0,04	C
	rs7685686	A/G	AG	GG	AG	AA	0,04	G
	rs3733217	T/C	CC	CC	CC	CC	0,03	C
	rs6844859	T/C	TC	CC	TC	TT	0,03	C
	rs362331	T/C	TC	CC	TC	TT	0,03	C

60

E. Ciertas composiciones farmacéuticas

65 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos antisentido. En ciertas formas de realización, dicha composición farmacéutica comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador adecuado. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica consiste en una

solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es solución salina de calidad farmacéutica. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se compone de uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es agua de calidad farmacéutica. En ciertas realizaciones, una composición de producto farmacéutico comprende uno o más compuestos antisentido y solución salina con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se compone de uno o más compuestos antisentido y solución salina con fosfato estéril (PBS). En ciertas realizaciones, la solución salina estéril de grado farmacéutico es PBS.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido se pueden mezclar con sustancias farmacéuticamente activas y/o inertes aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas o formulaciones. Composiciones y métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas que dependen de un número de criterios, incluyendo, pero no limitados a, vía de administración, extensión de la enfermedad, o la dosis a administrar.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualesquier sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, o sales de tales ésteres. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antisentido comprenden uno o más oligonucleótidos que, tras la administración a un animal, incluyendo un humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o residuo del mismo. En consecuencia, por ejemplo, la divulgación también se señala a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales de potasio, y sodio. Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto oligomérico que se escinde por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto oligomérico activo antisentido.

Restos lipídicos se han utilizado en terapias de ácidos nucleicos en una variedad de métodos. En ciertos de tales métodos, el ácido nucleico se introduce en liposomas preformados o lipoplexos hechos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, complejos de ADN con lípidos mono o policationicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En ciertas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico a una célula o tejido particular. En ciertas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico para el tejido de grasa. En ciertas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico para el tejido muscular.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención comprenden uno o más oligonucleótidos modificados y uno o más excipientes. En ciertas de dichas realizaciones, los excipientes son seleccionados de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento comprende un sistema de administración. Ejemplos de sistemas de administración incluyen, pero no se limitan a, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de liberación son útiles para preparar ciertas composiciones farmacéuticas que incluyen las que comprenden compuestos hidrófobos. En ciertas realizaciones, se utilizan ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento comprende uno o más moléculas de administración de tejido específico diseñadas para ofrecer uno o más agentes farmacéuticos de la presente invención a tejidos específicos o tipos de células. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo de tejido específico.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento comprende un sistema de codisolvente. Ciertos de dichos sistemas de codisolvente comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. En ciertas realizaciones, dichos sistemas de codisolvente se usan para compuestos hidrófobos. Un ejemplo no limitante de dicho sistema co-disolvente es el sistema de codisolvente de VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del Polysorbate 80™ de tensioactivo no polar y 65% p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de dichos sistemas de codisolvente se pueden variar considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes se puede variar: por ejemplo, otros agentes tensioactivos se pueden utilizar

en lugar de Polysorbate 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, pirrolidona de polivinilo; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

5 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se prepara para la administración oral. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal.

10 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se prepara para administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En ciertas de dichas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un vehículo y se formula en solución acuosa, tal como agua o tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. En ciertas realizaciones, se incluyen otros
15 ingredientes (por ejemplo, ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En ciertas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan usando vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Ciertas composiciones farmacéuticas para la inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis.

20 Ciertas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Ciertos disolventes adecuados para su uso en productos farmacéuticos.

25 Las composiciones para inyección incluyen, pero no se limitan a, disolventes lipófilos y aceites grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, y liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, dichas suspensiones también pueden contener estabilizantes o agentes
30 adecuados que aumentan la solubilidad de los agentes farmacéuticos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se prepara para administración transmucosal. En ciertas de dichas realizaciones penetrantes apropiadas para que la barrera se penetre se utilizan en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

35 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento comprende un oligonucleótido en una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

45 En ciertas realizaciones, uno o más oligonucleótidos modificados proporcionados en el presente documento se formulan como un profármaco. En ciertas realizaciones, tras la administración in vivo, un profármaco es químicamente convertido a la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente más activa de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los profármacos son útiles porque son más fáciles de administrar que la forma activa correspondiente. Por ejemplo, en ciertos casos, un profármaco puede ser más biodisponible (por ejemplo, a través de la administración oral) que es la forma activa correspondiente. En ciertos casos, profármacos pueden haber mejorado la
50 solubilidad en comparación con la correspondiente forma activa. En ciertas realizaciones, los profármacos son menos solubles en agua que la forma activa correspondiente. En ciertos casos, dichos profármacos poseen transmisión superior a través de las membranas celulares, en donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad. En ciertas realizaciones, un profármaco es un éster. En ciertas de dichas realizaciones, el éster se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico tras la administración. En ciertos casos, el compuesto ácido que contiene carboxílico es la correspondiente forma activa. En ciertas realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido. En ciertas de dichas realizaciones, el péptido se escinde tras la administración para formar la forma activa correspondiente.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones útiles para los métodos para reducir la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en una célula. En ciertas realizaciones, la célula está en un animal. En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el animal es un roedor. En ciertas realizaciones, el animal es un primate. En ciertas realizaciones, el animal es un primate no humano. En ciertas realizaciones, el animal es un humano.

65 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en métodos de administración de dicha composición, comprendiendo dicho método la

administración de un compuesto oligomérico de la presente invención a un animal. Vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, rectal, transmucosa, intestinal, enteral, tópica, de supositorio, por inhalación, intratecal, intracerebroventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral, y parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular y subcutánea). En ciertas realizaciones, intratecales farmacéuticas se administran para alcanzar exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden inyectar directamente en el área de efecto deseado (por ejemplo, en el hígado).

10 Divulgación no limitante

Mientras que ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar los compuestos descritos en este documento y no a modo de limitación.

Aunque la lista de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" según se requiera, en realidad, las secuencias pueden modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que tal designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OH y una base de citosina se podría describir como un ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH para la 2'-H natural de ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) para uracilo natural de ARN).

En consecuencia, las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en este documento, incluyendo, pero no limitadas a las de la lista de secuencias, pretenden abarcar ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de los recursos naturales o modificados ARN y/o ADN, incluyendo, pero no limitado a tales ácidos nucleicos que tienen nucleobases modificadas. A modo de otro ejemplo y sin limitación, un compuesto oligomérico que tiene la secuencia de nucleobase "ATCGATCG" abarca todos los compuestos oligoméricos que tienen tal secuencia de nucleobases, ya sea modificada o no modificada, incluyendo, pero no limitado a, tales compuestos que comprenden bases de ARN, tales como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y aquellos que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN tales como "AUCGATCG" y compuestos oligoméricos que tienen otras bases modificadas o de origen natural, tales como AT^mCGAUCG, en el que ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

40 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran ciertas realizaciones de la presente invención y no son limitantes. Además, cuando se proporcionan formas de realización específicas, los inventores han contemplado aplicación genérica de esas realizaciones específicas. Por ejemplo, la divulgación de un oligonucleótido que tiene un motivo particular proporciona apoyo razonable para los oligonucleótidos adicionales que tienen el mismo o similar motivo. Y, por ejemplo, donde aparece una modificación de afinidad alta en particular en una posición particular, otras modificaciones de afinidad alta en la misma posición se consideran adecuadas, a menos que se indique lo contrario.

50 **Ejemplo 1**

Síntesis de fosforamiditas de nucleósidos

La preparación de fosforamiditos de nucleósidos se realiza mediante los procedimientos que se ilustran en este documento y en la técnica tales como, pero no limitado a la patente de EE.UU. 6.426.220 y PCT WO 02/36743 publicada.

60 **Ejemplo 2**

Síntesis de compuestos oligoméricos

Los compuestos oligoméricos usados de acuerdo con esta invención pueden ser convenientemente y rutinariamente mediante la técnica bien conocida de síntesis en fase sólida. El equipo para dicha síntesis es vendido por varios vendedores incluyendo, por ejemplo, Applied Biosystems (Foster City, CA). Cualquier otro medio para dicha síntesis conocida en la técnica puede

adicional o alternativamente emplearse. Es bien conocido el uso de técnicas similares para preparar oligonucleótidos tales como los derivados alquilados y los que tienen enlaces de fosforotioato.

5 Compuestos oligoméricos: compuestos oligoméricos de fosfodiéster (P=O) no sustituidos y sustituidos, incluyendo, sin limitación, los oligonucleótidos pueden ser sintetizados en un sintetizador de ADN automático (Applied Biosystems modelo 394) utilizando la química estándar de la fosforamidita con la oxidación por yodo.

10 En ciertas realizaciones, los enlaces de internucleósido de fosforotioato (P=S) se sintetizan similarmente a enlaces de internucleósido de fosfodiéster con las siguientes excepciones: la tiación se efectúa mediante la utilización de una solución 10% p/v de 3,4-dihidro-2H-benzotiazol-3-ona 1,1-dióxido en acetonitrilo para la oxidación de los enlaces fosfito. El tiempo de la etapa de tiación de reacción se aumenta a 180 seg y se precede por la etapa de protección terminal normal. Después de la escisión de la columna y el desbloqueo de la GPC en hidróxido de amonio concentrado a 55°C (12-16 h), los
15 compuestos oligoméricos son recuperados por precipitación con más de 3 volúmenes de dimetilol a partir de una solución 1 M NH₄OAc. Enlaces de internucleósido de fosfinato se pueden preparar como se describe en la patente US 5.508.270. Enlaces de internucleósido de fosfonato de alquilo se pueden preparar como se describe en la patente US 20 4.469.863.

20 Enlaces de internucleósido de fosfonato de 3'-Deoxi-3'-metileno se pueden preparar como se describe en las Patentes US 5.610.289 o 5.625.050.

25 Enlaces de internucleósido de fosforamidita se pueden preparar como se describe en la Patente US, 5.256.775 o en la Patente US 5.366.878.

 Enlaces de internucleósido de alquilfosfonotioato se pueden preparar como se describe en solicitudes PCT publicadas PCT/US94/00902 y PCT/US93/06976 (publicada como WO 94/17093 y WO 94/02499, respectivamente).

30 Enlaces de internucleósido de fosforamidato 3'-Deoxi-3'-amino se pueden preparar como se describe en la patente US 5.476.925.

35 Enlaces de internucleósido de fosfotriéster se pueden preparar como se describe en la patente US 5.023.243.

 Enlaces de internucleósido de fosfato de borano se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. 5.130.302 y 5.177.198.

40 Los compuestos oligoméricos que tienen uno o más aditivos reforzantes que contienen enlaces internucleosídicos incluyendo, sin limitación, oligonucleósidos enlazados a metilenoamino, también identificados como oligonucleósidos enlazados a MMI, oligonucleósidos enlazados a metileno dimetilhidrazo, también identificados como oligonucleósidos enlazados a MDH, oligonucleósidos enlazados a metileno carbonilamino, también identificados como oligonucleósidos enlazados a amida-3, y oligonucleósidos enlazados a metileno amino-carbonilo, también identificados
45 como oligonucleósidos enlazados a amida-4, así como compuestos oligoméricos de columna vertebral mixtos que tienen, por ejemplo, enlaces alternantes MMI y P=O o P=S se pueden preparar como se describe en EE.UU. Las patentes 5,378,825, 5,386,023, 5,489,677, 5.602.240 y 5.610.289.

50 Enlaces de internucleósido formacetal y tioformacetal se pueden preparar como se describe en patentes de EE.UU 5.264.562 y 5.264.564.

 Enlaces de óxido de etileno internucleósido se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. 5.223.618.

55

Ejemplo 3

Aislamiento y purificación de compuestos oligoméricos

60 Después de la escisión del soporte sólido de vidrio de poro controlado o de otro medio de soporte y desbloqueo en hidróxido de amonio concentrado a 55°C durante 12-16 horas, los compuestos de oligómero, incluyendo, sin limitación de oligonucleótidos y oligonucleósidos, se recuperan por precipitación de 1 M NH₄OAc con >3 volúmenes de dimetilol. Compuestos oligoméricos sintetizados se analizan mediante espectroscopia de masas por electropulverización (determinación del peso molecular) y por electroforesis en gel capilar. Las cantidades relativas de fosforotioato y enlaces
65 de fosfodiéster obtenidos en la síntesis está determinado por la relación del peso molecular correcto en relación con el producto -16 amu (+/-32 +/-48). Para algunos estudios los compuestos oligoméricos se

purifican mediante HPLC, como se describe por Chiang *et al.*, J. Biol. Chem. 1991, 266, 18162-18171. Los resultados obtenidos con material purificado HPLC son generalmente similares a los obtenidos con material purificado no HPLC.

5

Ejemplo 4

Síntesis de compuestos oligoméricos utilizando el formato de la placa de 96 pocillos

10

Los compuestos oligoméricos, incluyendo, sin limitación de oligonucleótidos, se pueden sintetizar a través de química de fosoramidita de fase sólida P(III) en un sintetizador automático capaz de ensamblar 96 secuencias simultáneamente en un formato de 96 pocillos. Enlaces de fosfodiéster internucleósido son proporcionados por oxidación con yodo acuoso. Se generan enlaces de internucleósido de fosforotioato por sulfuración utilizando 3,4-dihidro-2H-pyran-2-tión (reactivo Beaucage) en acetonitrilo de anhidro. Fosoramiditas beta-cianoetilo-diiso-propilo protegidas por base estándar se pueden adquirir de proveedores comerciales (por ejemplo PE-Applied Biosystems, Foster City, CA, o Pharmacia, Piscataway, NJ). nucleósidos no estándar se sintetizan de acuerdo con métodos estándar o patentados y se pueden funcionalizar como fosoramiditas de betacianoetildiiso-propilo de base protegida.

15

20

Los compuestos oligoméricos pueden ser escindidos de soporte y se desprotegeron con NH_4OH concentrado a temperatura elevada (55-60°C) durante 12-16 horas y el producto liberado después se secó a vacío. El producto seco se resuspendió entonces en agua estéril para proporcionar una placa maestra a partir de la cual todas las muestras de placas analíticas y de ensayo se diluyen a continuación utilizando pipetas robóticas.

25

Ejemplo 5

30

Análisis de compuestos oligoméricos utilizando el formato de placa de 96 pocillos

La concentración de compuestos oligoméricos en cada pocillo se puede evaluar mediante la dilución de muestras y espectroscopia de absorción UV. La integridad de longitud completa de los productos individuales se puede evaluar por electroforesis capilar (CE), ya sea en el formato de 96 pocillos (Beckman P/ACE™ MDQ) o, para muestras preparadas individualmente, en un aparato de CE comercial (por ejemplo, Beckman P/ACE™ 5000, ABI 270). La composición de base y columna vertebral se confirmó por análisis de masas de los compuestos oligoméricos utilizando espectroscopia de electropulverización-masa. Todas las placas de prueba de ensayo se diluyen a partir de la placa maestra usando pipetas robóticas individuales y multicanales. Las placas se consideraron aceptables si al menos el 85% de los compuestos oligoméricos de la placa es al menos un 85% de longitud completa.

35

40

Ejemplo 6

45

El tratamiento *in vitro* de células con compuestos oligoméricos

El efecto de los compuestos oligoméricos sobre la expresión de ácido nucleico diana se prueba en cualquiera de una variedad de tipos celulares siempre que el ácido nucleico diana está presente en niveles medibles. Esto puede determinarse de forma rutinaria usando, por ejemplo, PCR o análisis de transferencia Northern. Las líneas celulares derivadas a partir de múltiples tejidos y especies pueden obtenerse de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA).

50

Se proporciona el siguiente tipo de células con fines ilustrativos, pero otros tipos de células se pueden utilizar de forma rutinaria, siempre que la diana se expresa en el tipo celular elegido. Esto puede fácilmente determinarse por métodos rutinarios en la técnica, por ejemplo análisis de transferencia Northern, ensayos de protección de ribonucleasa o RT-PCR.

55

Células b.END: La línea de células endoteliales de cerebro de ratón b.END se obtuvo de Dr. Werner Risau en el Instituto Max Plank (Bad Nauheim, Alemania). Células b.END son rutinariamente cultivadas en DMEM, alto contenido de glucosa (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Las células se pasaron rutinariamente por tripsinización y dilución cuando alcanzaron aproximadamente el 90% de confluencia. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Falcon-Primaria # 353872, BD Biosciences, Bedford, MA) a una densidad de aproximadamente 3.000 células/pocillo para usos que incluyen, pero no se limitan a los experimentos de transfección de compuestos oligoméricos.

60

65

Los experimentos que implican el tratamiento de células con compuestos oligoméricos:

Cuando las células alcanzan la confluencia apropiada, se tratan con compuestos oligoméricos utilizando un método de transfección como se describe.

LIPOFECTIN™

5

Cuando las células alcanzaron 65-75% de confluencia, se tratan con uno o más compuestos oligoméricos. El compuesto oligomérico se mezcla con LIPOFECTIN™ (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) en suero medio reducido Opti-MEM™-1 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) para alcanzar la concentración deseada del compuesto oligomérico y una concentración de LIPOFECTIN™ de 2,5 o 3 pg/ml por 100 nM de compuesto oligomérico. Se incuba esta mezcla de transfección a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas. Para las células cultivadas en placas de 96 pocillos, los pocillos se lavaron una vez con 100 µL OPTI-MEM™-1 y luego tratados con 130 µL de la mezcla de transfección. Las células cultivadas en placas de 24 pocillos u otras placas de cultivo tisular estándar son tratados de manera similar, utilizando volúmenes apropiados de compuesto medio y oligomérico. Las células se trataron y los datos se obtuvieron por duplicado o triplicado. Después de aproximadamente 47 horas de tratamiento a 37°C, el medio que contiene la mezcla de transfección se reemplazó con medio de cultivo fresco. Las células se cosechan 16-24 horas después del tratamiento con el compuesto oligomérico.

20

Otros reactivos de transfección adecuados conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, CYTOFECTIN™, LIPOFECTAMINE™, OLIGOFECTAMINA™ y FUGENE™. Otros métodos de transfección adecuados conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a electroporación.

25

Ejemplo 7

Análisis de PCR cuantitativa en tiempo real de niveles de ARNm de diana

30

35

40

45

50

55

La cuantificación de los niveles de ARNm diana se logra mediante la PCR en tiempo real cuantitativa usando el ABI PRISM™ 7600, 7700, o 7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) según las instrucciones del fabricante. Se trata de un sistema de detección de fluorescencia de tubo cerrado, no basado en gel, que permite la cuantificación de alto rendimiento de productos de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. A diferencia de la PCR estándar en la que los productos de amplificación se cuantifican después de que la PCR se haya completado, los productos en la PCR cuantitativa en tiempo real se cuantifican a medida que se acumulan. Esto se logra incluyendo en la reacción PCR una sonda de oligonucleótido que se hibrida específicamente entre cebadores de PCR de avance y retroceso, y contiene dos colorantes fluorescentes. Un colorante indicador (por ejemplo, FAM o JOE, obtenidos a partir de cualquiera de PE-Applied Biosystems, Foster City, CA, Operon Technologies Inc., Alameda, CA or Integrated DNA Technologies Inc., Coralville, IA) está unido al extremo 5' de la sonda y un colorante extintor (por ejemplo, TAMRA, obtenido a partir de cualquiera de PE-Applied Biosystems, Foster City, CA, Operon Technologies Inc., Alameda, CA o Integrated DNA Technologies Inc., Coralville, IA) está unido al extremo 3' de la sonda. Cuando la sonda y los colorantes están intactos, la emisión de colorante indicador se sofoca por la proximidad del extintor colorante 3'. Durante la amplificación, la hibridación de la sonda a la secuencia diana crea un sustrato que puede ser escindido por la actividad 5'-exonucleasa de Taq polimerasa. Durante la fase de extensión del ciclo de amplificación PCR, la escisión de la sonda por la polimerasa Taq libera el colorante indicador del resto de la sonda (y por lo tanto desde el resto atenuador) y se genera una señal fluorescente de de secuencia específica. Con cada ciclo, moléculas de tinte reportero adicionales se escinden de sus respectivas sondas, y la intensidad de fluorescencia se monitoriza a intervalos regulares por óptica láser integrada en el ABI PRISM™ Sequence Detection System. En cada ensayo, una serie de reacciones paralelas que contienen diluciones en serie de ARNm a partir de muestras de control no tratadas genera una curva estándar que se utiliza para cuantificar el porcentaje de inhibición después del tratamiento oligonucleótido antisentido de muestras de prueba.

60

65

Antes del análisis cuantitativo PCR, conjuntos de sonda de cebador específicos para el gen objetivo que se está midiendo se evalúan por su capacidad de ser "multiplexados" con una reacción de amplificación GAPDH. En la multiplexación, tanto el gen diana como el gen GAPDH interno estándar se amplifican al mismo tiempo en una sola muestra. En este análisis, el ARNm aislado de células no tratadas se diluye en serie. Cada dilución se amplifica en presencia de conjuntos de sonda de cebador específicos para GAPDH solamente, gen diana solamente ("plexado único"), o ambos (multiplexación). Después de la amplificación PCR, curvas estándar de GAPDH y señal de ARNm diana como una función de la dilución se generan a partir tanto de las muestras de plexado único y multiplexads. Si tanto el coeficiente de la pendiente y correlación de la GAPDH y señales de diana generadas a partir de las muestras multiplexadas caen dentro del 10% de sus valores correspondientes generados a partir de las muestras de plexado único, el conjunto de sonda de cebador específico para ese objetivo se considera multiplexable. También se conocen otros métodos de PCR en la técnica.

Reactivos RT y PCR se obtuvieron de Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA). RT, PCR en tiempo real se lleva a cabo mediante la adición de mezcla de 20 µL PCR (tampón de PCR 2.5x menos MgCl₂, 6,6 mM MgCl₂, 375 µM cada uno de dATP, dCTP, dGTP y dTTP, 375 nM de cada uno de cebador directo y cebador inverso, 125 nM de sonda, 4 Unidades de inhibidor de RNasa, 1,25 unidades de PLATINUM® Taq, 5 Unidades MuLV transcriptasa inversa, y 2,5x tinte ROX) a placas de 96 pocillos que contienen 30 µL solución de ARN total (20-200 ng). La reacción RT se lleva a cabo mediante incubación durante 30 minutos a 48°C. Después de una incubación durante 10 minutos a 95°C para activar la PLATINUM® Taq, 40 ciclos de un protocolo de PCR de dos etapas se llevan a cabo: 95°C durante 15 segundos (desnaturalización) seguido de 60°C durante 1,5 minutos (hibridación/extensión).

Cantidades de diana de gen obtenidas por RT, PCR en tiempo real se normalizan utilizando ya sea el nivel de expresión de GAPDH, un gen cuya expresión es constante, o mediante la cuantificación del ARN total utilizando RIBOGREEN™ (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). La expresión de GAPDH se cuantifica por RT-PCR en tiempo real, al ejecutarse simultáneamente con la diana, la multiplexación, o por separado. El ARN total se cuantificó usando reactivo de cuantificación de ARN RiboGreen™ (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR). Los métodos de cuantificación del ARN por RIBOGREEN™ se enseñan en Jones, L.J., et al, (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374).

En este ensayo, 170 µL de reactivo de trabajo RIBOGREEN™ (reactivo RIBOGREEN™ diluido 1: 350 en 10 mM de Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7,5) se pipetea en una placa de 96 pocillos que contiene 30 µL de ARN purificada, ARN celular. La placa se lee en un CytoFluor 4000 (PE Applied Biosystems) con excitación a 485 nm y emisión a 530 nm.

Ejemplo 8

Análisis de la inhibición de la expresión diana

Modulación antisentido de una expresión diana puede ensayarse en una variedad de formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, un nivel de ARNm diana se puede cuantificar mediante, por ejemplo, análisis de transferencia Northern, reacción competitiva en cadena de polimerasa (PCR), o PCR en tiempo real. PCR cuantitativa en tiempo real es actualmente deseada. El análisis de ARN puede llevarse a cabo en el ARN celular total o poli(A)+ ARNm. Un método de análisis de ARN de la presente descripción es el uso de ARN celular total como se describe en otros ejemplos de esta memoria. Los métodos de aislamiento de ARN son bien conocidos en la técnica. El análisis de transferencia Northern también es rutinario en la técnica. (PCR) cuantitativa en tiempo real puede realizarse convenientemente usando el ABI PRISM™ 7600, 7700, or 7900 Sequence Detection System, disponible en el mercado, disponible de PE-Applied Biosystems, Foster City, CA y se utiliza de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los niveles de proteína de una diana se pueden cuantificar en una variedad de maneras bien conocidas en la técnica, tales como inmunoprecipitación, análisis de transferencia Western (inmunotransferencia), ensayo inmunoenzimático enlazado a enzima (ELISA) o separación de células activadas por fluorescencia (FACS). Los anticuerpos dirigidos a una diana pueden ser identificados y obtenidos a partir de una variedad de fuentes, como el catálogo MSRS de anticuerpos (Aerie Corporation, Birmingham, MI), o se puede preparar a través de métodos de generación de anticuerpos convencionales monoclonales o policlonales bien conocidos en la técnica. Los métodos para la preparación de antisueros policlonales se enseñan en, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Volumen 2, pp. 11.12.1-11.12.9, John Wiley & Sons, Inc., 1997. La preparación de anticuerpos monoclonales se enseña en, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Volumen 2, pp. 11.4.1-11.11.5, John Wiley & Sons, Inc., 1997.

Métodos de inmunoprecipitación son estándar en la técnica y se pueden encontrar en, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Volumen 2, pp. 10.16.1-10.16.11, John Wiley & Sons, Inc., 1998. transferencia Western (inmunotransferencia) es estándar en la técnica y se puede encontrar a, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Volumen 2, pp. 10.8.1-10.8.21, John Wiley & Sons, Inc., 1997. Los ensayos de inmunoabsorción enlazada a enzimas (ELISA) son estándar en la técnica y se pueden encontrar en, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Volumen 2, pp. 11.2.1-11.2.22, John Wiley & Sons, Inc., 1991.

Ejemplo 9

Diseño de ensayos fenotípicos y estudios *in vivo* para el uso de inhibidores de la diana

Ensayos fenotípicos

Una vez que los inhibidores de diana han sido identificados por los métodos descritos en el presente documento, los compuestos oligoméricos son investigados adicionalmente en uno o más ensayos fenotípicos, teniendo cada uno de los puntos finales mensurables predictivos de la eficacia en el tratamiento de un estado de enfermedad particular, o condición.

Ensayos fenotípicos, kits y reactivos para su uso son bien conocidos para los expertos en la técnica y se utilizan en el presente documento para investigar el papel y/o de la asociación de una diana en la salud y la enfermedad. Ensayos fenotípicos representativos, que se pueden comprar a partir de cualquiera de varios vendedores comerciales, incluyen aquellos para la determinación de la viabilidad celular, la citotoxicidad, la proliferación o la supervivencia celular (Molecular Probes, Eugene, OR; PerkinElmer, Boston, MA), ensayos a base de proteína incluyendo ensayos enzimáticos (Panvera, LLC, Madison, WI; BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ; Oncogene Research Products, San Diego, CA), regulación celular, transducción de señales, la inflamación, procesos oxidativos y apoptosis (Assay Designs Inc., Ann Arbor, MI), acumulación de triglicéridos (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ensayos de angiogénesis, ensayos de formación de tubo, ensayos de citoquinas y hormonas y ensayos metabólicos (Chemicon International Inc., Temecula, CA; Amersham Biosciences, Piscataway, NJ).

En un ejemplo no limitante, las células determinadas para ser apropiadas para un ensayo particular fenotípico (es decir, células MCF7 seleccionadas para estudios de cáncer de mama; adipocitos para estudios de obesidad) se tratan con un inhibidor de destino identificado a partir de los estudios *in vitro*, así como compuestos de control en concentraciones óptimas que son determinadas por los métodos descritos anteriormente. Al final del período de tratamiento, células tratadas y no tratadas se analizaron mediante uno o más métodos específicos para el ensayo para determinar los resultados fenotípicos y puntos finales.

Criterios de valoración fenotípicos incluyen cambios en la morfología celular en el tiempo o la dosis de tratamiento, así como los cambios en los niveles de los componentes celulares tales como proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, hormonas, sacáridos o metales. Las mediciones de estado celular que incluyen el pH, la etapa del ciclo celular, la ingesta o la excreción de indicadores biológicos por la célula, también son puntos finales de interés.

La Medición de la expresión de uno o más de los genes de la célula después del tratamiento también se utiliza como un indicador de la eficacia o potencia de los inhibidores de la diana. Genes de sello, o aquellos genes sospechosos de estar asociados con un estado específico de la enfermedad, afección o fenotipo, se miden tanto en las células tratadas como no tratadas.

Estudios in vivo

Los sujetos individuales de los estudios *in vivo* descritos en este documento son animales vertebrados de sangre caliente, que incluyen a los humanos.

Ejemplo 10

Aislamiento de ARN

Poli(A)+ aislamiento ARNm

Poli(A)+ ARNm se aísla de acuerdo con Miura *et al.*, (Clin. Chem., 1996, 42, 1758-1764). Otros métodos para la poli(A)+ de aislamiento de ARNm son de rutina en la técnica. En resumen, para células cultivadas en placas de 96 pocillos, medio de crecimiento se retira de las células y cada pocillo se lava con 200 μ L de PBS frío. 60 μ L de tampón de lisis (10 mM de Tris-HCl, pH 7,6, 1 mM EDTA, 0,5 M NaCl, 0,5% de NP-40, 20 mM de complejo vanadilo-ribonucleósido) se añade a cada pocillo, la placa se agitó suavemente y luego se incubó a temperatura ambiente durante cinco minutos. 55 μ L de lisado se transfiere a placas de 96 pocillos recubiertas de Oligo d(T) (AGCT Inc., Irvine CA). Las placas se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, se lavaron 3 veces con 200 μ L de tampón de lavado (10 mM Tris-HCl pH 7,6, 1 mM de EDTA, 0,3 M de NaCl). Después del lavado final, la placa se transfirió sobre toallas de papel para eliminar el exceso de tampón de lavado y luego se secó al aire durante 5 minutos. 60 μ L de tampón de elución (5 mM Tris-HCl pH 7,6), precalentado a 70°C, se añade a cada pocillo, la placa se incubó en una placa caliente a 90°C durante 5 minutos, y el eluato se transfiere después a una placa de 96 pocillos fresca. Las células cultivadas en 100 mm u otras placas estándar pueden tratarse de manera similar, utilizando volúmenes apropiados de todas las soluciones.

Aislamiento ARN total

ARN total se aisló utilizando un kit RNEASY 96™ y tampones adquiridos de Qiagen Inc. (Valencia, CA) siguiendo los procedimientos recomendados por el fabricante. En resumen, para células cultivadas en placas de 96 pocillos, el medio de crecimiento se retira de las células y cada pocillo se lava con 200 µL de PBS frío. 150 µL de RLT de tampón se añade a cada pocillo y la placa se agitó vigorosamente durante 20 segundos. 150 µL de 70% de etanol se añade a cada pocillo y se mezclaron los contenidos mediante pipeteo tres veces hacia arriba y hacia abajo. Las muestras se transfieren a la placa de pocillos RNEASY 96™ conectada a un colector QIAVAC™ equipado con una bandeja de recogida de residuos y unido a una fuente de vacío. Se aplica vacío durante 1 minuto. 500 µL de Tampón RW1 se añade a cada pocillo de la placa RNEASY 96™ y se incubaron durante 15 minutos y el vacío se aplicó de nuevo durante 1 minuto. Un 500 µL adicional de Tampón RW1 se añade a cada pocillo de la placa RNEASY 96™ y se aplica el vacío durante 2 minutos. 1 ml de tampón RPE se añade a continuación a cada pocillo de la placa RNEASY 96™ y el vacío aplicado durante un período de 90 segundos. El tampón de lavado RPE se repite entonces y se aplica el vacío durante 3 minutos adicionales. La placa se retira a continuación del colector QIAVAC™ y secó con papel secante sobre toallas de papel. La placa entonces se vuelve a conectar al colector QIAVAC™ equipado con un bastidor de tubo de recogida que contiene 1,2 ml de tubos de recogida. ARN se eluye a continuación pipeteando 140 µL de RNasa libre de agua en cada pocillo, incubándose durante 1 minuto, y después aplicándose el vacío durante 3 minutos. Las etapas de pipeteo y elución repetitivas pueden ser automatizadas usando un BioRobot QIAGEN 9604 (Qiagen, Inc., Valencia CA). Esencialmente, después de lisar las células en la placa de cultivo, la placa se transfiere a la cubierta de robot en el que el pipeteo, tratamiento con DNasa y etapas de elución se llevan a cabo.

Ejemplo 11

Cebadores y sondas de diana específica

Las sondas y cebadores pueden ser diseñados para hibridarse a una secuencia diana, utilizando la información de secuencia publicada.

Por ejemplo, para PTEN humano, el siguiente conjunto de sonda de cebador fue diseñado usando la información de secuencia publicada (número de acceso GENBANK™ U92436.1, SEQ ID NO: 1).

Cebador delantero: AATGGCTAAGTGAAGATGACAATCAT (SEQ ID NO: 2)

Cebador inverso: TGCACATATCATTACACCAGTTCGT (SEQ ID NO: 3)

Y la sonda de PCR:

FAM-TTGCAGCAATTCACCTGTAAAGCTGGAAAGG-TAMRA (SEQ ID NO: 4), donde FAM es el tinte fluorescente y TAMRA es el colorante inactivador.

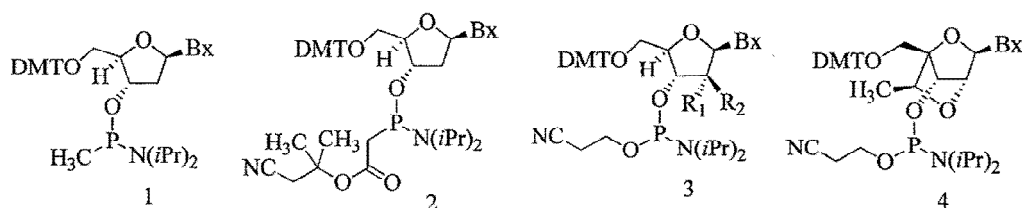
Ejemplo 12

El análisis de transferencia Western de los niveles de proteína diana

El análisis de transferencia Western (análisis de inmunotransferencia) se lleva a cabo utilizando métodos estándar. Las células se cosecharon 16-20 h después del tratamiento con oligonucleótido, se lavaron una vez con PBS, se suspendieron en tampón de Laemmli (100 µl/pocillo), se hirvieron durante 5 minutos y se cargaron en un gel de SDS-PAGE al 16%. Los geles se ejecutan durante 1,5 horas a 150 V, y se transfirieron a membrana de transferencia de Western. El anticuerpo primario apropiado dirigido a un objetivo se utiliza, con un anticuerpo secundario marcado radiactivamente o marcado fluorescentemente dirigido contra la especie de anticuerpo primario. Las bandas se visualizaron utilizando un PHOSPHORIMAGER™ (Molecular Dynamics, Sunnyvale CA).

Ejemplo 13

Método general para la preparación de fosforamiditas, compuestos 1-4



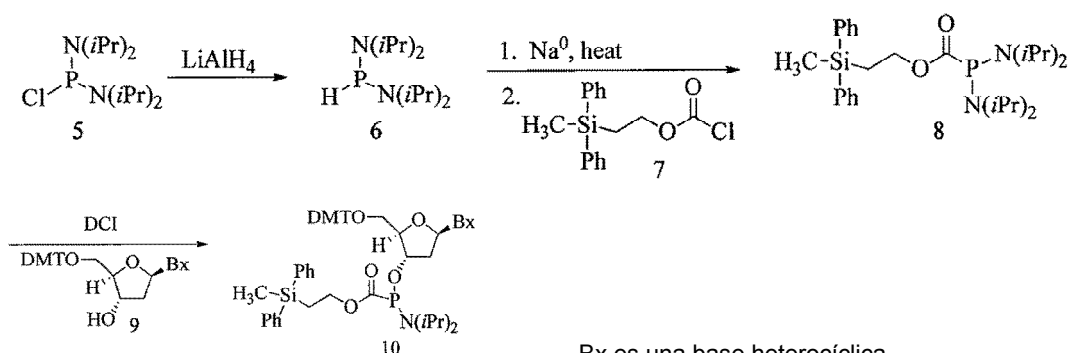
Bx es una base heterocíclica;

R₁ y R₂ son cada uno H, OH, o un grupo sustituyente 2'-azúcar independientemente

Los compuestos 1 y 2 están disponibles comercialmente de Glen Research. Los compuestos 3 y 4 se preparan según los procedimientos bien conocidos en la técnica como se describe en la especificación en este documento (véase Seth *et al.*, Bioorg. Medicina. Chem., 2011, 21 (4), 1122-1125, J Org. Chem., 2010, 75 (5), 1569-1581, Nucleic Acids Symposium Series, 2008, 52-(1), 553-554); y también véase PCT Internacional Aplicaciones publicada (WO 2011/115818, WO 2010/077578, WO2010/036698, WO2009/143369, WO 2009/006478 y WO 2007/090071), y patente de EE.UU. 7.569.686).

Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 10



Bx es una base heterocíclica

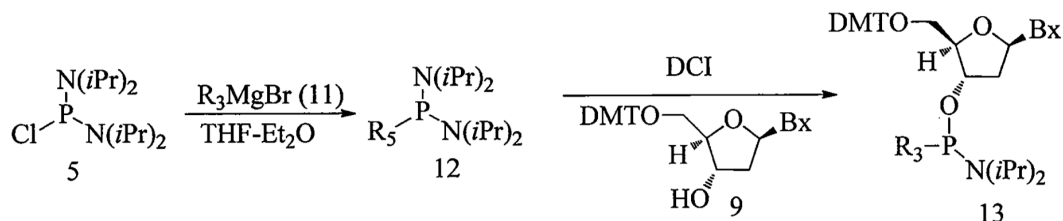
Ph es un grupo fenilo

Bis(diisopropilamino) clorofosfina, el Compuesto 5 y desoxirribonucleósido protegido por DMT, el Compuesto 9 están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, y BOC Biosciences.

Los compuestos 7 y 10 se preparan usando procedimientos similares a los publicados en la literatura (Yamada *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (15), 5251-5261).

Ejemplo 15

Preparación del Compuesto 13



R₃ es -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OPG o -CH₂CH₂OCH₂F;

PG es un grupo protector;

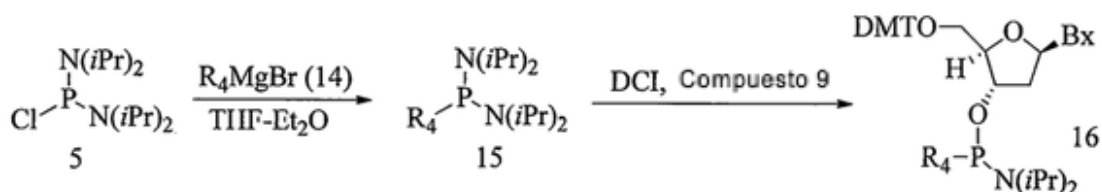
Bx es una base heterocíclica

Bis(diisopropilamino) clorofosfina, el Compuesto 5 y desoxirribonucleósido protegido por DTM, el Compuesto 9 están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, y BOC Biosciences. El reactivo de Grignard, el Compuesto 11 está disponible comercialmente de varias fuentes o pueden prepararse usando procedimientos similares a los publicados en la literatura (Oppolzer *et al.*, Tet. Let., 1982, 23-(38), 3901-3904).

Ejemplo 16**Método general para la preparación del compuesto 16**

5

10



15

Bx es una base heterocíclica;

R₄ es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo o acilo sustituido; donde los grupos sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, amino, tio, azido, ciano o carboxilo;

20

Bis(diisopropilamino) clorofosfina, el Compuesto 5 y desoxirribonucleósido protegido por DTM, el Compuesto 9 están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, y BOC Biosciences. El reactivo de Grignard, el Compuesto 14 está disponible comercialmente de diversas fuentes o se pueden preparar según los procedimientos ilustrados en el Ejemplo 15.

25

El Compuesto 15 utilizado en la etapa de fosfitilación sólo sirve para ilustrar los compuestos descritos en este documento y no se pretende que sean limitantes. Reactivos fosfitilantes adicionales conocidos en la técnica como se describe en la especificación en este documento también pueden emplearse para generar diversos análogos de fosforamidita del Compuesto 16 y se utilizan como bloques de construcción para síntesis de oligonucleótido.

30

Ejemplo 17**Preparación de fosforamiditas diméricas, compuestos 20 y 21**

35

40

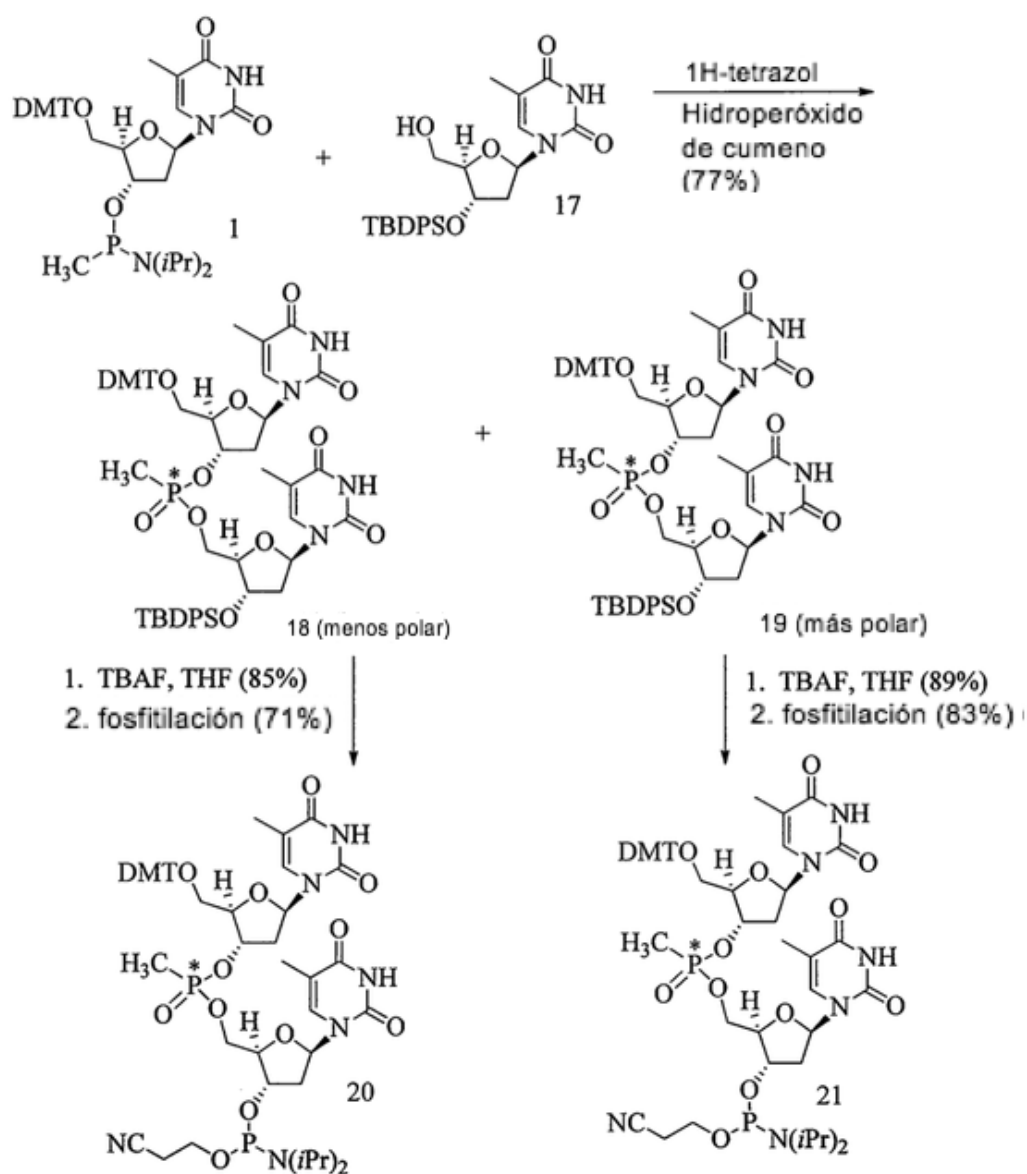
45

50

55

60

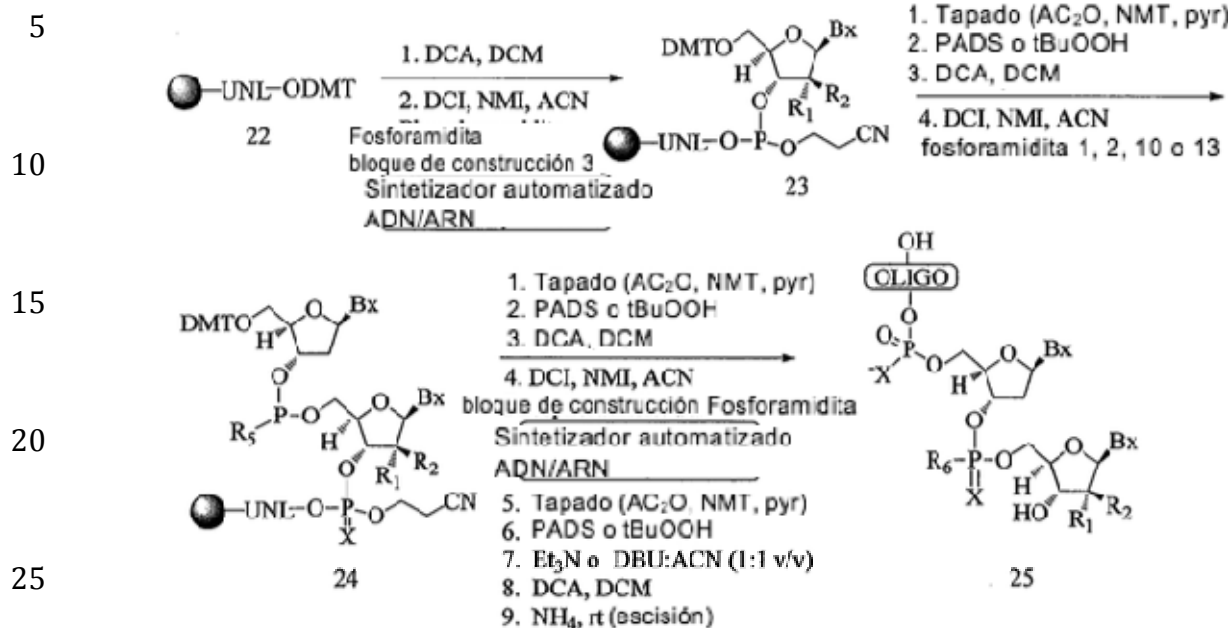
65



Los compuestos 1 y 17 están comercialmente disponibles en Glen Research y Chemexpress. Los compuestos 18 y 19 se separaron mediante cromatografía en columna. Aunque uno de los enlaces de metilofosfonato de internucleósido en dímero de fosforamidita DMT 20 o 21 es Rp y el otro es Sp, la estereoquímica absoluta en el centro quiral de fósforo (P*) de los dímeros no ha sido determinada. El análisis espectral de los Compuestos 20 y 21 fue coherente con las estructuras.

Ejemplo 18

Método General para la Preparación de Compuesto Oligomérico 25



Bx es una base heterocíclica

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, OH o un grupo sustituyente 2'-azúcar;

R₅ es CH₃, CH₂-(C=O)OC(CH₃)₂CH₂CN, -(C=O)O(CH₂)₂Si(Ph)₂CH₃, CH₂CH₃,

-CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂OPG o CH₂CH₂OCH₂F

R₆ es CH₃, CH₂-(C=O) o, -(C=O)O⁻, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OPG o -CH₂CH₂OCH₂F

X es O o S

-UNL =soporte sólido Unylinker

El Unylinker™ 22 está disponible comercialmente. El compuesto oligomérico 25 que comprende un enlace modificado internucleósido (por ejemplo, fosfonato de metilo, fosfonoacetato o fosfonoformiato) se prepararon usando procedimientos estándar en la síntesis ADN/ARN automatizado (véase Dupouy *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 3623-3627). Bloques de construcción de fosforamidita, los compuestos 1, 2, 3, 10 y 13 se preparan según los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 13 a 15. Las etapas sintéticas ilustradas están destinadas a ser representativas y no pretenden ser limitativas como otros bloques de construcción de fosforamidita que se describen en los Ejemplos 13 a 16a se pueden utilizar en lugar del Compuesto 1, 2, 3, 10 o 13 para preparar un compuesto oligomérico que tiene una secuencia y composición predeterminada. El orden y la cantidad de fosforamiditas añadido al soporte sólido se pueden ajustar para preparar compuestos oligoméricos con huecos como se describe en el presente documento. Tales compuestos oligoméricos con huecos pueden tener una composición predeterminada y la base de secuencia según lo dictado por cualquier diana dada.

Ejemplo 19

Método general para la preparación de compuestos oligoméricos que comprenden un fósforo modificado que contienen enlace internucleósido a través de técnicas de fase sólida (preparación de 460209, 558255, 573815, 560221, A01 y A02)

A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos y soluciones utilizadas para la síntesis de compuestos oligoméricos se adquirieron de fuentes comerciales. Bloques de construcción de fosforamidita estándar y soporte sólido se utilizan para los residuos de incorporación de nucleósidos que incluyen, por ejemplo, residuos T, A, U, G, C y ^mC. Una solución de fosforamidita de 0,1 M en acetonitrilo anhidro se utilizó para β-D-2'-deoxiribonucleósido, fosfonato de metilo y fosfonoacetato. Para (R)- o (S)-metilo fosforamidita dimérica de fosfonato, se utilizó una solución de 0,1 M en acetonitrilo. Para fosforamidita de 2'-O-MOE, se utilizó una solución de 0,2 M en acetonitrilo. Para

fosforamidita BNA de etilo constreñido (cEt), se utilizó una solución de 0,2 M en una mezcla 1:1 (v/v) de acetonitrilo y tolueno.

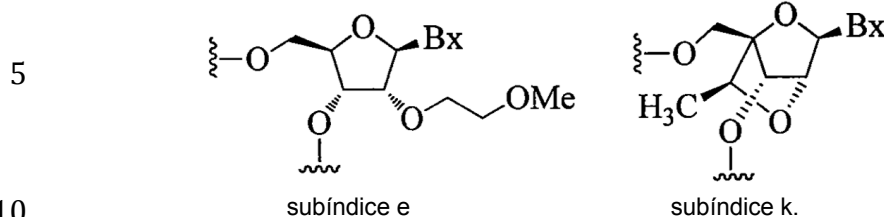
El compuesto oligomérico se sintetizó sobre un soporte sólido VIMAD UnyLinker™ y las cantidades apropiadas de soporte sólido se envasaron en la columna para la síntesis. El ácido dicloroacético (3%) en DCM se utilizó como reactivo detritilante. 4,5-Dicianoimidazol en presencia de *N*-metilo-imidazol o 1H-tetrazol en CH₃CN se utilizó como activador durante la etapa de acoplamiento. La síntesis de compuestos oligoméricos se realizó en un sintetizador de ABI394 (Applied Biosystems) en una escala 2 μmol utilizando los procedimientos establecidos a continuación. Un soporte sólido precargado con el UnyLinker se cargó en una columna de síntesis después de cerrar la salida de fondo de la columna y se añadió CH₃CN para formar una suspensión. El Unylinker™ de soporte hinchado se trató con un reactivo que contiene ácido detritilante dicloroacético 3% en DCM para proporcionar los grupos de hidroxilo libres. Durante la etapa de acoplamiento, cuatro a catorce equivalentes de soluciones de fosforamidita fueron entregados con acoplamiento durante 6 minutos para fosforamiditas de desoxirribonucleósidos no modificadas y 13 minutos para otras modificaciones. Todas las demás etapas siguieron los protocolos estándar. Enlaces de fosfodiéster se introdujeron por oxidación con solución tBuOOH al 10% en CH₃CN durante un tiempo de contacto de 10 minutos. Enlaces de fosforotioato se introdujeron por sulfuración con PADS (0,2 M) en 1:1 de piridina/CH₃CN durante un tiempo de contacto de 5 minutos.

Después de ensamblarse la secuencia deseada, los grupos protectores de fosfato de cianoetilo se desprotegieron utilizando una mezcla 1:1 (v/v) de trietilamina y acetonitrilo. Para fosfonoacetato que contiene compuesto oligomérico, se utilizó solución de DBU al 1,5% en CH₃CN. El compuesto oligomérico de soporte sólido unido se lavó con acetonitrilo y se secó a alto vacío. El compuesto oligomérico de soporte sólido unido se suspendió en amoníaco (2,830% en peso) a temperatura ambiente durante 48 h para eliminar grupos protectores de nucleobases y para escindir del soporte sólido.

Se filtró entonces el compuesto oligomérico no unido y el soporte se enjuagó y se filtró con agua:dimetilol (1:1) seguido de agua. El filtrado se combinó y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC de intercambio iónico catiónico (resina Fuente 30Q, un bicarbonato de sodio - 50 mM en CH₃CN:H₂O 3:7 (v/v), bicarbonato de sodio B - 50 mM, 1,5 M de bromuro de sodio en CH₃CN:H₂O 3:7 (v/v), 0-30% en 110 min, flujo 6 mL/min, λ =260 nm). Las fracciones que contenían compuesto oligomérico de longitud completa se agruparon (evaluadas por análisis LC/MS >95%). El residuo se desaló por HPLC en un cartucho de fase inversa para producir el compuesto oligomérico deseado.

SEQ ID NO.	Composición (5' a 3')	Química de hueco (motivo)
/ISIS NO.		
05/460209	T _e A _k A _k A _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e	Control positivo (3/9/3)
05/558255	T _e A _k A _k A _{dx} T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/573815	T _e A _k A _k A _d T _{dy} T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e	Individual -P(CH ₂ CO ₂)(=O) (3/9/3)
06/560221	T _e ^m C _e ^m C _e C _{dw} A _d T _{dw} T _d T _d ^m C _d A _{dw} G _d G _{dw} A _d G _{dw} A _d C _{dw} ^m C _d T _e G _e G _e	Alternante -P(CH ₃)(=S)- motivo diferente (3/14/3)
05/A01	T _e A _k A _k A _d T _{dz} T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e	Individual -P((R)-CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/A02	T _e A _k A _k A _d T _{dq} T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e	Individual -P((S)-CH ₃)(=O)- (3/9/3)

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico que tiene un subíndice "x", "y", "w", "z" o "q". Cada nucleósido seguido por un subíndice "x" indica un enlace internucleosídico de fosfonato de metilo (-P(CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "y" indica un enlace internucleosídico fosfonoacetato (-P(CH₂CO₂)(=O)). Cada nucleósido seguida por un subíndice "w" indica un enlace internucleosídico de tiofosfonato de metilo (-P(CH₃)(=S)-). Cada nucleósido seguido de un subíndice "z" indica un enlace internucleosídico de fosfonato (R)-metilo (-P(R)-CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "q" indica un enlace internucleosídico de fosfonato (S)-metilo (-P(S)-CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un β-D-2'-deoxirribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada nucleósido seguido de un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2' también se conoce como un nucleósido modificado (S)-cEt. Cada "mCt" es un nucleósido modificado de citosina 5-metilo. Nucleósidos seguidos por subíndices "e", o "k" se ilustran más adelante.



Ejemplo 20

Protocolo de ensayo de células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMC)

El ensayo hPBMC se realizó utilizando el método de tubo BD Vautainer CPT. Una muestra de sangre entera de donantes voluntarios con consentimiento informado en la clínica US HealthWorks (Faraday & El Camino Real, Carlsbad) se obtuvo y se recogió en 4-15 BD Vacutainer CPT de tubos de 8 ml (VWR Cat. n° BD362753). El volumen total de sangre entera de partida aproximado en los tubos CPT para cada donante se registró usando la hoja de datos del ensayo de PBMC.

La muestra de sangre fue remezclada inmediatamente antes de la centrifugación invirtiendo suavemente los tubos 8-10 veces. Tubos CPT se centrifugaron a temperatura ambiente (18-25°C) en un rotor horizontal (hacia fuera) durante 30 min. a 1500-1800 RCF con freno (2700 RPM Beckman Allegra 6R). Las células se recuperaron de la interfaz de la capa leucocitaria (entre Ficoll y capas de gel de polímero); se transfirieron a un tubo cónico estéril de 50 ml y se agruparon hasta 5 tubos CPT/50 ml tubo cónico/donante. Después, las células se lavaron dos veces con PBS (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ libre; GIBCO). Los tubos se reponían a 50 ml y se mezclaron mediante la inversión varias veces. A continuación, la muestra se centrifugó a 330 xg durante 15 minutos a temperatura ambiente (1215 RPM en Beckman Allegra 6R) y se aspiró tanto sobrenadante como sea posible sin perturbar el granulado.

El granulado celular se desprendió girando suavemente el tubo y las células se resuspendieron en RPMI+10% de FBS+pen/strep (~1 ml/10 ml de volumen de sangre entera de partida). Una muestra de 60 µl se pipeteó en un vial de muestra (Beckman Coulter) con 600 µL de reactivo VersaLyse (Beckman Coulter Cat n° A09777) y se agitó con vórtex suavemente durante 10-15 seg. La muestra se dejó incubar durante 10 min. a ta y se mezcló de nuevo antes de cómputo. La suspensión de células se contó con analizador de la viabilidad celular Vicell XR (Beckman Coulter) utilizando el tipo de células PBMC (factor de dilución de 1:11 se almacenó con otros parámetros). Se registraron la célula viva/ml y viabilidad. La suspensión celular se diluyó a 1 x 10⁷ PBMC vivo/ml en RPMI+ 10% de FBS+pen/strep.

Las células se sembraron a 5 x 10⁵ en 50 µl/pocillo de placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon Microtest). 50 µl/pocillo de 2x concentración oligos/controles diluidos en RPMI+10% FBS+pen/strep. Se añadió de acuerdo con la plantilla de experimento (100 µL/pocillo total). Las placas se colocaron en el agitador y se mezclaron durante aprox. 1 min. Después de incubarse durante 24 horas a 37°C; 5% de CO₂, las placas se centrifugaron a 400 x g durante 10 minutos antes de retirar el sobrenadante para el ensayo de citoquinas de MSD (es decir, IL-6, IL-10, IL-8 y MCP1 humanas).

Ejemplo 21

Evaluación de los efectos proinflamatorios en el ensayo hPBMC para un oligonucleótido modificado comprendiendo enlaces internucleosídicos de tiofosfonato de metilo - *ensayo in vitro*

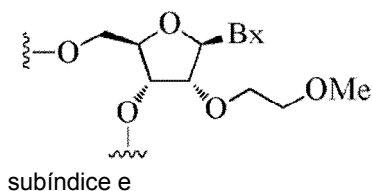
Un oligonucleótido modificado fue diseñado sobre la base del gápmo 3/14/3 MOE, ISIS 353512. Este oligonucleótido modificado fue creado por tener enlaces de internucleósido de tiofosfonato de metilo alterno (-P(CH₃)(=S)-) por la región de hueco. El efecto proinflamatorio del oligonucleótido modificado de orientación HCRP se evaluó en el ensayo de hPBMC utilizando el protocolo descrito en el Ejemplo 20.

Los hPBMCs se aislaron de donantes frescos, voluntarios y se trataron con oligonucleótidos modificados en concentraciones de 0, 0,0128, 0,064, 0,32, 1,6, 8, 40 y 200 µM. Después de un tratamiento de 24 h, se midieron los niveles de citoquinas.

Los niveles de IL-6 se utilizaron como la lectura primaria y en comparación con el control positivo, oligonucleótido, ISIS 353512 y control negativo, ISIS 104838. Los resultados de dos donantes denotados como "Donante 1" y "Donante 2" se presentan a continuación.

5	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Composición (5' a 3')
	06/353512	T _e ^m C _e ^m C _e ^m C _d A _d T _d T _d T _d ^m C _d A _d G _d G _d A _d G _d A _d ^m C _d ^m C _d T _e G _e G _e
10	06/560221	T _e ^m C _e ^m C _e ^m C _{dw} A _d T _{dw} T _d T _{dw} ^m C _d A _{dw} G _d G _{dw} A _d G _{dw} A _d C _{dw} ^m C _d T _e G _e G _e
	07/104838	G _e ^m C _e T _e G _e A _e T _d T _d A _d G _d A _d G _d A _d G _d A _d G _d G _e T _e ^m C _e ^m C _e ^m C _e

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción de nucleósidos seguidos de un subíndice "w". Cada nucleósido seguido por un subíndice "w" indica un grupo metilo tiofosfonato enlace internucleosídico (-P(CH₃)(=S)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un desoxirribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada "TMC" es un nucleósido modificada 5-metilo citosina. Nucleósidos seguidos por subíndices "e" se ilustran más adelante.



	SEQ ID NO.	Conc.	IL-6 (Donante 1)	IL-6 (Donante 2)	Hueco
35	Química				
	/ISIS NO.	(uM)	(pg/mL)	(pg/mL)	(motivo de hueco)
	06/353512	0	6.3	7.8	Control positivo
		0.0128	8.3	10.2	(3/14/3)
40		0.064	77.2	118.2	
		0.32	151.9	394.3	
		1.6	152.4	395.3	
		8	147.6	337.2	
45		40	122.5	228.4	
		200	119.7	193.5	
	06/560221	0	5.6	7.6	Alternante
		0.0128	6.4	6.9	P(CH ₃)(=S)-
		0.064	6.7	7.6	(3/14/3)
50		0.32	7.6	8.9	
		1.6	9.1	11.8	
		8	17.5	24.3	
		40	65.8	50.2	
		200	60.0	100.4	
55	07/104838	0	5.8	7.3	Control negativo
		0.0128	7.7	7.9	(5/10/5)
		0.064	7.5	11.6	
		0.32	15.1	22.0	
60		1.6	73.1	112.8	
		8	29.6	51.5	
		40	41.6	69.5	
		200	55.4	4018.	

Ejemplo 22

Polimorfismos de nucleótido único (SNP) de la secuencia del gen de huntingtina (HTT)

Posiciones de SNP (identificadas por Hayden et al, WO/2009/135322) asociadas con el gen *HTT* fueron asignadas a la secuencia genómica *HTT*, designada aquí como SEQ ID NO: 08 (NT_006.081,18 truncado de los nucleótidos 1566000 a 1768000). La siguiente tabla proporciona las posiciones de SNP asociadas con el gen *HTT* y un número de referencia de SNP ID de la base de datos Entrez SNP en el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/-entrez?db=snp>). La tabla a continuación proporciona más detalles sobre cada SNP. El 'número de referencia de SNP ID' o 'número RS' es el número designado para cada SNP de la base de datos Entrez SNP en el NCBI. 'Posición SNP' se refiere a la posición del nucleótido del SNP en SEQ ID NO: 08. 'Polimorfismo' indica que las variantes de nucleótido en esa posición SNP. 'Major alelo' indica que el nucleótido asociado con el alelo principal, o el nucleótido presente en una proporción estadísticamente significativa de los individuos en la población humana. 'Alelo menor' indica el nucleótido asociado con el alelo menor, o el nucleótido presente en una proporción relativamente pequeña de individuos en la población humana.

Polimorfismos nucleares individuales (SNPs) y sus posiciones en la SEQ ID NO: 08

	Nº RS .	Posición SNP	Polimorfismo	Alelo mayor	Alelo menor
	rs2857936	1963	C/T	C	T
	rs12506200	3707	A/G	G	A
	rs762855	14449	A/G	G	A
	rs3856973	19826	G/A	G	A
	rs2285086	28912	G/A	A	G
	rs7659144	37974	C/G	C	G
	rs16843804	44043	C/T	C	T
	rs2024115	44221	G/A	A	G
	rs10015979	49095	A/G	A	G
	rs7691627	51063	A/G	G	A
	rs2798235	54485	G/A	G	A
	rs4690072	62160	G/T	T	G
	rs6446723	66466	C/T	T	C
	rs363081	73280	G/A	G	A
	rs363080	73564	T/C	C	T
	rs363075	77327	G/A	G	A
	rs363064	81063	T/C	C	T
	rs3025849	83420	A/G	A	G
	rs6855981	87929	A/G	G	A
	rs363102	88669	G/A	A	G
	rs11731237	91466	C/T	C	T
	rs4690073	99803	A/G	G	A
	rs363144	100948	T/G	T	G
	rs3025838	101099	C/T	C	T
	rs34315806	101687	A/G	G	A
	rs363099	101709	T/C	C	T
	rs363096	119674	T/C	T	C
	rs2298967	125400	C/T	T	C
	rs2298969	125897	A/G	G	A
	rs6844859	130139	C/T	T	C
	rs363092	135682	C/A	C	A
	rs7685686	146795	A/G	A	G
	rs363088	149983	A/T	A	T
	rs362331	155488	C/T	T	C
	rs916171	156468	G/C	C	G
	rs362322	161018	A/G	A	G
	rs362275	164255	T/C	C	T
	rs362273	167080	A/G	A	G
	rs2276881	171314	G/A	G	A
	rs3121419	171910	T/C	C	T
	rs362272	174633	G/A	G	A
	rs362271	175171	G/A	G	A
	rs3775061	178407	C/T	C	T
	rs362310	179429	A/G	G	A
	rs362307	181498	T/C	C	T
	rs362306	181753	G/A	G	A
	rs362303	181960	T/C	C	T
	rs362296	186660	C/A	C	A
	rs1006798	198026	A/G	A	G.

Ejemplo 23

Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlace internucleosídico de fosfonato de metilo que se destina a HTT SNP - estudio *in vitro*

Una serie de oligonucleótidos modificados se diseñaron basándose en ISIS 460209 en el que la región de hueco contiene nueve β -D-2'-deoxiribonucleósidos. Los oligonucleótidos modificados fueron diseñados mediante la introducción de un enlace internucleósido de fosfonato de metilo dentro de la región de hueco. Los oligonucleótidos con fósforo modificados que contienen columna vertebral se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir selectivamente mutante (mut) alcanzaron niveles de expresión de ARNm de orientación a rs7685686, dejando la expresión del tipo silvestre (en peso) intacto. La potencia y la selectividad de los oligonucleótidos modificados se evaluaron y se compararon con ISIS 460209. La posición en los oligonucleótidos opuestos a la posición SNP, contados a partir del extremo 5' es la posición 8.

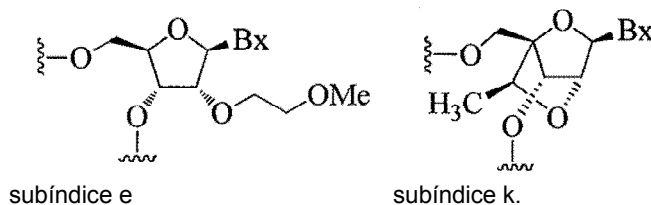
La línea celular de fibroblastos heterocigóticos GM04022 se utilizó para el ensayo *in vitro* (de Coriell Institute). Células cultivadas GM04022 a una densidad de 25.000 células por pocillo se transfectaron usando electroporación con 0.12, 0.37, 1.1, 3.3 y 10 μ M de concentraciones de los oligonucleótidos modificados. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, las células se lavaron con tampón DPBS y se lisaron. El ARN se extrajo usando purificación Qiagen RNeasy y los niveles de ARNm se midieron por PCR cuantitativa en tiempo real usando el ensayo de ABI C_2229297_10 que mide en dbSNP rs362303. Método RT-PCR en corto; Se preparó una mezcla usando 2.020 μ L de tampón 2X PCR, 101 μ L de cebadores (300 μ M desde ABI), 1000 μ L de agua y 40,4 μ L RT MIX. A cada pocillo se añadió 15 μ L de esta mezcla y 5 μ L de ARN purificado. Se midieron los niveles ARNm *HTT* mutantes y de tipo silvestre simultáneamente mediante el uso de dos fluoróforos diferentes, FAM para el alelo mutante y VIC para alelo de tipo silvestre. Los niveles de ARNm de PITT se ajustaron de acuerdo con el contenido total de ARN, medido por RIBOGREEN.

Análisis de CI_{50} y Selectividad

La concentración media máxima inhibidora (CI_{50}) de cada oligonucleótido se presenta a continuación y se calculó representando gráficamente las concentraciones de oligonucleótidos utilizados frente al porcentaje de inhibición de la expresión de *HTT* ARNm lograda en cada concentración, y tomando nota de la concentración de oligonucleótido a la que 50% de inhibición de la expresión *HTT* ARNm fue lograda en comparación con el control. El CI_{50} en el que cada oligonucleótido inhibe la expresión *HTT* ARNm mutante se denomina como ' CI_{50} mut'. El CI_{50} en el que cada oligonucleótido inhibe la expresión de *HTT* ARNm de tipo silvestre se denomina 'peso CI_{50} '. Selectividad tal como se expresa en "pliegue" se calculó dividiendo el CI_{50} para la inhibición de la *HTT* de tipo silvestre frente al CI_{50} para inhibir la expresión del *HTT* ARNm mutante y los resultados se presentan a continuación.

SEQ ID NO. ISIS NO.	Composición (5' a 3')
05/460209	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
05/558255	T _e A _k A _k A _{dx} T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
05/558256	T _e A _k A _k A _d T _{dx} T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e

Cada enlace internucleósido es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico, teniendo un subíndice "x", que indica un enlace internucleosídico de fosfonato de metilo (-P(CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un β -D-2'-deoxiribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado de 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada nucleósido seguido de un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2' también conocido como un nucleósido modificado (S)-cEt. Cada "mC" es un nucleósido modificado por citosina de 5-metilo. Nucleósidos seguidos por subíndices "e" o "k" se ilustran más adelante.



5

	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Cl ₅₀ (μM)	Selectividad de pliegue (mut vs. peso)	Química de hueco
	05/460209	0,30	3,3	Control positivo (3/9/3)
10	05/558255	0,19	6,8	Individual -P(CH ₃)(=O)-(3/9/3)
	05/558256	0,20	6,5	Individual -P(CH ₃)(=O)-(3/9/3)

Ejemplo 24**15 Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleosídicos de fosfonato de metilo o de fosfonoacetato que se destinan a *HTT* SNP - estudio *in vitro***

Una serie de oligonucleótidos modificados fueron diseñados sobre la base de ISIS 460209 en el que la región de hueco contiene nueve D2'-deoxiribonucleósidos. Los oligonucleótidos modificados se sintetizaron para incluir una o más modificaciones de enlace internucleosídico de fosfonato de metilo o fosfonoacetato dentro de la región de hueco. Los oligonucleótidos con fósforo modificados que contienen columna vertebral se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir selectivamente la expresión de niveles de *HTT* ARNm mutante (mut) que se destinan rs7685686, dejando intacta la expresión de tipo silvestre (peso). La potencia y selectividad de los oligonucleótidos modificados se evaluaron y se compararon con ISIS 460209.

La posición en los oligonucleótidos opuesta a la posición SNP, contada a partir del extremo 5' es la posición 8.

Los oligonucleótidos modificados se ensayaron *in vitro*. La línea celular de fibroblastos heterocigotas GM04022 se utilizó (de Coriell Institute). Las células GM04022 cultivadas a una densidad de 25.000 células por pocillo se transfectaron usando electroporación con 0,12, 0,37, 1,1, 3,3 y 10 μM concentraciones de oligonucleótidos modificados. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, las células se lavaron con tampón DPBS y se lisaron. El ARN se extrajo usando purificación Qiagen RNeasy y los niveles de ARNm se midieron por PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el ensayo ABI C_2229297_10 que se mide en dbSNP rs362303. El método de RT-PCR en corto; Se preparó una mezcla usando tampón 2X PCR 2020 μL, cebadores 101 μL (300 μM de ABI), 1000 uL de agua y 40,4 μL de RT MIX. A cada pocillo se añadieron 15 μL de esta mezcla y 5 μL de ARN purificado. Los niveles *HTT* ARNm mutantes y de tipo silvestre se midieron simultáneamente mediante el uso de dos fluoróforos diferentes, FAM para el alelo mutante y VIC para el alelo de tipo silvestre. Los niveles de *HTT* ARNm se ajustaron de acuerdo con el contenido total de ARN, medido por RIBOGREEN.

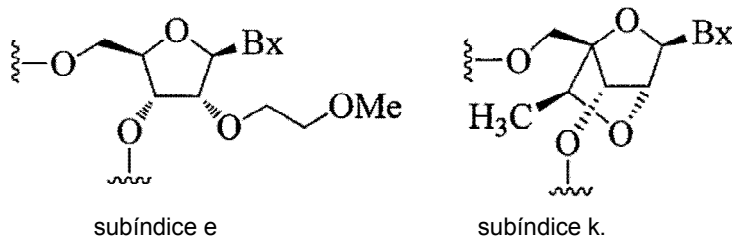
Los Cl₅₀ y selectividades como se expresan en "pliegue" se midieron y se calcularon utilizando métodos descritos previamente en el Ejemplo 23. Los resultados se presentan a continuación.

	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Composicioón (5' a 3')
50	05/460209	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/566276	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _{dx} T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/566277	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _{dx} ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
55	05/566278	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _{dx} A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/566279	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _{dx} T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/566280	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _{dx} ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/566283	T _e A _k A _k A _d T _{dx} T _{dx} G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
60	05/573815	T _e A _k A _k A _d T _{dy} T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/573816	T _e A _k A _k A _d T _{dy} T _{dy} G _d T _d ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/573817	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _{dy} ^m C _d A _d T _d ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e
	05/573818	T _e A _k A _k A _d T _d T _d G _d T _d ^m C _d A _d T _{dy} ^m C _d A _k ^m C _k ^m C _e

65

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico que tiene un subíndice "x" o "y". Cada nucleósido seguido por un subíndice "x" indica un enlace

internucleosídico de metilo de fosfonato ($-P(CH_3)(=O)-$). Cada nucleósido seguido por un subíndice "y" indica un enlace internucleosídico de fosonoacetato ($-P(CH_2CO_2)(=O)-$). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un β -D-2'-deoxiribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado por 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada nucleósido seguido por un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH ((S)-CH₃)-O-2' también denominado nucleósido modificado (S)-cEt. Cada "mC" es un nucleósido modificado citosina 5-metilo. Nucleósidos seguidos por subíndices "e" o "k" se ilustran más adelante.



SEQ ID NO. / ISIS NO.	Cl ₅₀ (μM)	Selectividad de pliegue (mut vs. peso)	Química de hueco
05/460209	0,15	9,4	Control positivo (3/9/3)
05/566276	0,76	12,8	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/566277	0,20	17	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/566278	0,25	8,9	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/566279	0,38	--	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/566280	0,27	47	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/566283	0,8	>100	Dos -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
05/573815	0,16	18,8	Individual -P(CH ₂ CO ₂)(=O)- (3/9/3)
05/573816	0,55	18,1	Individual -P(CH ₂ CO ₂)(=O)(3/9/3)
05/573817	0,17	22,5	Individual -P(CH ₂ CO ₂)(=O)(3/9/3)
05/573818	0,24	13,5	Individual -P(CH ₂ CO ₂)(=O)(3/9/3)

Ejemplo 25

Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlace internucleosídicos de fosfonato de metilo que se destinan a HTT SNP - estudio *in vitro*

Una serie de oligonucleótido modificado fue diseñada con base en ISIS 460209 o ISIS 476333, en la que la región de hueco contiene nueve β -D-2'-deoxiribonucleósidos. Los oligonucleótidos modificados fueron diseñados mediante la introducción de enlace internucleosídico de metilo de fosfonato dentro de la región de hueco en una posición fija y el uso de diferentes motivos de ala para motivos de gámpero 3/9/3 y 4/9/4. Los oligonucleótidos modificados se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir selectivamente niveles de expresión de *HTT* ARNm mutante (mut) de orientación a rs7685686, dejando la expresión de tipo silvestre (peso) intacta. La potencia y selectividad de los oligonucleótidos modificados se evaluaron y se compararon con ISIS 460209 o ISIS 476333.

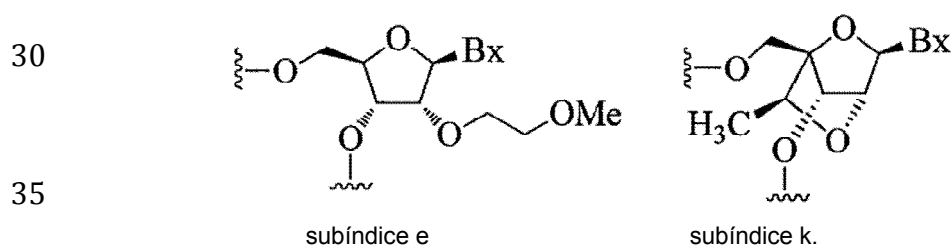
La posición en los oligonucleótidos opuesta a la posición SNP, contada desde el terminal 5' es la posición 8 para ISIS 460209 o la posición 9 para ISIS 476333.

Los oligonucleótidos modificados se ensayaron *in vitro*. La línea celular de fibroblastos heterocigotas OM04022 fue utilizada (de Coriell Institute). Células GM04022 cultivadas a una densidad de 25.000 células por pocillo se transfectaron usando electroporación con 0,1, 0,4, 1,1, 3,3 y 10 concentraciones de 10 μM de oligonucleótidos modificados. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, las células se lavaron con tampón DPBS y se lisaron. El ARN se extrajo usando purificación Qiagen RNeasy y los niveles de ARNm se midieron por PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el ensayo ABI C_2229297_10 que se mide a dbSNP rs362303. El método de RT-PCR en corto; Se preparó una mezcla usando el tampón 2X PCR de 2020 μL, cebadores de 101 μL (300 μM de ABI), 1000 μL de agua y 40,4 μL de RT MIX. A cada pocillo se le añadió 15 μL de esta mezcla y 5 μL de ARN purificado. Los niveles de *HTT* ARNm mutantes y de tipo silvestre se midieron simultáneamente mediante el uso de dos fluoróforos diferentes, FAM para el alelo mutante y VIC para el alelo de tipo silvestre. Los niveles de *HTT* ARNm se ajustaron de acuerdo con el contenido total de ARN, tal como se mide por RIBOGREEN.

Las Cl_{50} y selectividades como se expresan en "pliegue" se midieron y se calcularon utilizando métodos descritos previamente en el Ejemplo 23. Los resultados se presentan a continuación.

	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Composición (5' a 3')
5	05/460209	$T_e A_k A_k A_d T_d T_d G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_k^m C_e$
10	05/558257	$T_e A_k A_k A_d T_d T_{dx} G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_k^m C_e$
	05/571123	$T_e A_e A_e A_k T_k T_{dx} G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_k^m C_e$
	05/579854	$T_e A_e A_e A_k T_d T_{dx} G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_k^m C_e$
	05/566282	$T_e A_k A_k A_{dx} T_{dx} T_d G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_k^m C_e$
15	09/476333	$A_e T_k A_e A_k A_d T_d T_d G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_e^m C_k A_e$
	09/571171	$A_e T_k A_e A_k A_d T_d T_{dx} G_d T_d^m C_d A_d T_d^m C_d A_k^m C_e^m C_k A_e$

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico que tiene un subíndice "x", que indica un enlace internucleosídico de metilo de fosfonato (-P(CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un D2'-deoxiribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado de 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada nucleósido seguido por un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2' también se conoce como un nucleósido modificado de (S)-cEt. Cada "mC" es un nucleósido modificado de citosina 5-metilo. Nucleósidos seguidos por subíndices "e" o "k" o se ilustran más adelante.



	SEQ ID NO. / ISIS NO.	Cl_{50} (μM)	Mut	Cl_{50} Peso (μM)	Selectividad de pliegue (mut vs. peso)	Química de hueco
40	05/460209	0,56	3,8		6,8	Control positivo (3/9/3)
45	05/558257	1,7	> 10		> 5,9	Individual -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
	05/571123	0,96	> 10		> 10,4	Individual -P(CH ₃)(=O)- (5/7/3)
	05/579854	0,63	> 10		> 15,9	Individual -P(CH ₃)(=O)- (4/8/3)
	05/566282	0,51	6,3		12,4	Dos -P(CH ₃)(=O)- (3/9/3)
	09/476333	0,56	3,4		6,1	Control positivo (4/9/4)
50	09/571171	0,54	> 10		> 18,5	Individual -P(CH ₃)(=O)- (4/9/4)

Ejemplo 26

55 Oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleosídicos de fosfonato de metilo que se destinan a PTEN y SRB-1 - estudio *in vivo*

Oligonucleótidos modificados adicionales se diseñaron basándose en ISIS 482050 y 449093 en los que la región de hueco contiene diez β -D-2'-deoxiribonucleósidos. Los oligonucleótidos modificados fueron diseñados mediante la introducción de dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo en el extremo 5' de la región de hueco con un motivo de 3/10/3. Se evaluaron los oligonucleótidos para la reducción en niveles de expresión *in vivo* de ARNm PTEN y SRB-1. Los gámperos parentales, ISIS 482050 y 449093 fueron incluidos en el estudio para la comparación.

65 *Tratamiento*

Ratones de BALB/C de seis semanas de edad (comprados de Charles River) fueron inyectados por vía subcutánea dos veces a la semana durante tres semanas a la dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg con los oligonucleótidos modificados mostrados a continuación o con control de solución salina. Cada grupo de tratamiento consistió en 3 animales. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última administración, y los órganos y el plasma se recogieron para su análisis posterior.

Análisis de ARNm

Los tejidos hepáticos se homogeneizaron y los niveles de ARNm se cuantificaron utilizando PCR en tiempo real y se normalizaron a RIBOGREEN como se describe en el presente documento. Los resultados se enumeran a continuación como expresión del ARNm de PTEN o SRB-1 para cada grupo de tratamiento en relación al control tratado con salina (% UTC). Como se ilustra, la reducción en niveles de expresión de ARNm de PTEN o SRB-1 se consiguió con los oligonucleótidos que comprenden dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo en el extremo 5' de la región de hueco, ISIS 582073 y 582074.

Marcadores de química de plasma

Los marcadores de química de plasma, tales como los niveles de transaminasas hepáticas, aminotransferasa de alanina (ALT) en suero se midieron con respecto a los ratones inyectados con solución salina y los resultados se presentan a continuación. El tratamiento con los oligonucleótidos dio como resultado una reducción en el nivel de ALT en comparación con el tratamiento con el gámpero parental, ISIS 482050 o 449093. Los resultados sugieren que la introducción de enlace internucleosídico de fosfonato de metilo pueden ser útiles para la reducción de perfil de hepatotoxicidad de gámperos de origen no modificado.

Pesos de cuerpo y órganos

Los pesos corporales, así como el peso de hígado, riñones y bazo se midieron al final del estudio. Los resultados a continuación se presentan como el porcentaje promedio de los pesos corporales y de órganos para cada grupo de tratamiento en relación al control tratado con salina. Tal como se ilustra, el tratamiento con ISIS 582073 resultó en una reducción en el peso del hígado y el bazo en comparación con el tratamiento con el gámpero parental, ISIS 482050. El oligonucleótido restante, ISIS 582074 no causó ningún cambio en los pesos corporales y de órganos fuera del rango esperado, en comparación con ISIS 449093.

SEQ ID NO. /ISIS NO.

Composición (5' a 3')

11/482050

A_kT_k^mC_kA_dT_dG_dG_d^mC_dT_dG_d^mC_dA_dG_d^mC_kT_kT_k

11/582073

A_kT_k^mC_kA_{dx}T_{dx}G_dG_d^mC_dT_dG_d^mC_dA_dG_d^mC_kT_kT_k

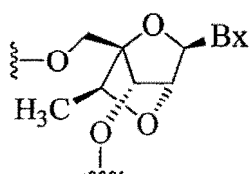
12/449093

T_kT_k^mC_kA_dG_dT_d^mC_dA_dT_dG_dA_d^mC_dT_dT_k^mC_k^mC_k

12/582074

T_kT_k^mC_kA_{dx}G_{dx}T_d^mC_dA_dT_dG_dA_d^mC_dT_dT_k^mC_k^mC_k

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico que tiene un subíndice "x". Cada nucleósido seguido por un subíndice "x" indica un enlace internucleosídico de fosfonato de metilo (-P(CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un β-D-2'-deoxiribonucleósido. Cada nucleósido seguido de un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH((S)-CH₃)-O-2' también se conoce como un nucleósido modificado (S)-cEt. Cada "mC" es un nucleósido modificado de citosina 5-metilo. Nucleósidos seguidos de subíndice "k" se ilustran adicionalmente a continuación.



subíndice k.

5	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Diana	Dosificación (Mg/kg/semana)	% UTC	ALT (calma)	Química	
	SalinA	--	0	100	30	--	
	11/482050	PTEN	10	50	228	Completa (P=S)	
	11/482050		20	36,1	505		
10	11/582073		10	72,2	47,7	Dos P (CH ₃)(=O)-	
	11/582073		20	57,4	46		
	12/449093	SRB-1	10	48	543	Completa (P=S)	
	12/449093		20	18,5	1090		
	12/582074		10	51,3	58,3	Dos -P(CH ₃)(=O)-	
15	12/582074		20	30,3	126,3		
20	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Diana	Dosis (Mg/kg/ sem)	Peso corporal antes de dosis (%)	Peso hígado/cuerpo (%)	Peso bazo/cuerpo (%)	Peso riñón/cu erpo (%)
	Salina	--	- 0	108,4	100	100	100
	11/482050	PTEN	10	107,4	154,9	141,8	115,7
	5 11/482050		20	111,3	176,7	142,3	112,5
	11/582073		10	108,9	122,9	111,7	100,0
25	11/582073		20	107,9	133,8	114,6	102,9
	12/449093	SRB-1	10	101,3	105,9	117,9	89,3
	12/449093		20	95,3	118,6	129,6	93,0
	12/582074		10	107,1	92,2	116,4	89,2
	12/582074		20	103,8	95,5	128,8	91,9
30							

Ejemplo 27

Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo que se destinan a Diana-Y - estudio *in vivo*

Oligonucleótidos modificados adicionales fueron diseñados de la misma manera que los oligonucleótidos antisentido descritos en el Ejemplo 25, en el que dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo se introducen en el extremo 5' de la región de hueco. Los oligonucleótidos modificados se diseñaron sobre la base de ISIS 464917, 465178, 465984 y 466456 con un motivo de 3/10/3. Los oligonucleótidos se evaluaron para la reducción en Diana-Y de ARNm de los niveles de expresión *in vivo*. Los gámpmeros parentales, ISIS 464917, 465178, 465984 y 466456 se incluyeron en el estudio para la comparación.

45

Tratamiento

Ratones Balb/c de seis semanas de edad (comprados de Charles River) por vía subcutánea dos veces a la semana durante tres semanas a la dosis 10 mg/kg o 20 mg/kg con los oligonucleótidos modificados se muestran a continuación o con control de solución salina. Cada grupo de tratamiento consistió en 3 animales. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última administración, y los órganos y el plasma se recogieron para su posterior análisis.

Análisis de ARNm

Los tejidos hepáticos se homogeneizaron y los niveles de ARNm se cuantificaron utilizando PCR en tiempo real y se normalizaron a RIBOGREEN como se describe en el presente documento. Los resultados siguientes se enumeran como expresión de ARNm de Diana-Y para cada grupo de tratamiento en relación al control tratado con salina (% UTC). Tal como se ilustra, la reducción en los niveles de expresión de ARNm de Diana-Y se consiguió con los oligonucleótidos que comprenden dos enlaces de internucleósido de fosfonato de metilo en el extremo 5' de la región de hueco, ISIS 582.071, 582.072, 582.069 y 582.070.

65

Marcadores de química del plasma

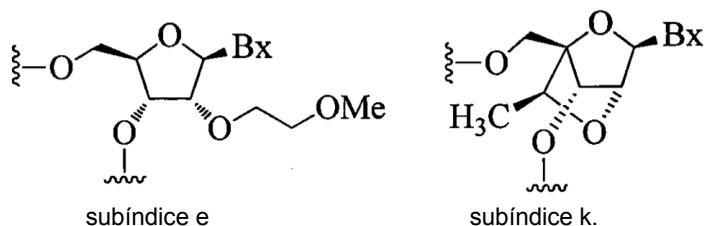
Los marcadores de química del plasma, tales como los niveles de transaminasas hepáticas, aminotransferasas de alanina (ALT) en suero se midieron con respecto a los ratones tratados con solución salina y los resultados se presentan a continuación. El tratamiento con los oligonucleótidos dio como resultado una reducción en el nivel de ALT en comparación con el tratamiento con el gámpero parental, ISIS 464917, 465178, 465984 o 466456. Los resultados sugieren que la introducción de enlace internucleosídicos de fosfonato de metilo puede ser útil para reducir el perfil de hepatotoxicidad de gámperos parentales no modificados de otro modo.

Pesos de cuerpo y de órganos

Los pesos corporales, así como pesos de hígado, riñón y bazo se midieron al final del estudio. Los resultados a continuación se presentan como el porcentaje promedio de los pesos corporales y de órganos para cada grupo de tratamiento en relación al control tratado con salina. Como se ilustra, el tratamiento con ISIS 582070 resulta en una reducción en el peso del hígado y el bazo en comparación con el tratamiento con el gámpero parental, ISIS 466456. Se observó un aumento en los pesos corporales y de órganos para ISIS 582071, en comparación con ISIS 464917. Los restantes oligonucleótidos, ISIS 582072 y 582069 no causó ningún cambio en los pesos corporales y de órganos fuera del rango esperado, en comparación con ISIS 465178 y 465984.

SEQ ID NO. /ISIS NO.	Composición (5' a 3')
13/464917	N _k N _k N _k N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _k N _k N _k
13/582071	N _k N _k N _k N _{dx} N _{dx} N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _k N _k N _k
14/465178	N _k N _k N _k N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _k N _k N _k
14/582072	N _k N _k N _k N _{dx} N _{dx} N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _k N _k N _k
15/465984	N _k N _k N _k N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _e N _e N _e
15/582069	N _k N _k N _k N _{dx} N _{dx} N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _k N _k N _k
16/466456	N _k N _d N _k N _d N _k N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _e N _e
16/582070	N _k N _d N _k N _{dx} N _{dx} N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _d N _e N _e

Cada enlace internucleosídico es un fosforotioato (P=S) a excepción del enlace internucleosídico que tiene un subíndice "x". Cada nucleósido seguido por un subíndice "x" indica un enlace internucleosídico de metilo de fosfonato (-P(CH₃)(=O)-). Cada nucleósido seguido por un subíndice "d" es un β-D-2'-deoxiribonucleósido. Cada nucleósido seguido por un subíndice "e" indica un nucleósido modificado 2'-O-metoxietilo (MOE). Cada nucleósido seguido por un subíndice "k" indica un nucleósido bicíclico que tiene un puente 4'-CH ((S)-CH₃)-O-2' también denominado nucleósido modificado (S)-cEt. Cada 'n' es una nucleobase modificada o de origen natural (A, T, C, G, U, o 5-metilo C). Nucleósidos seguidos por subíndices "e" o "k" se ilustran más adelante.



	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Dosis (mg/kg/sem)	% UTC	ALT (IU/L)	Química	
5	Salina	0	100	30	--	
	13/464917	10	29	1244	Completo (P=S)	
	13/464917	20	30.1	2335		
10	13/582071	20	10.2	274	Dos -P(CH ₃)(=O)-	
	14/465178	10	4.9	1231	Completo (P=S)	
	14/465178	20	10.6	6731		
	14/582072	10	36.7	44.7	Dos -P(CH ₃)(=O)-	
15	14/582072	20	23.6	43.7		
	15/465984	10	4.7	61	Completo (P=S)	
	15/465984	20	0.9	57		
	15/582069	10	11.1	39.7	Dos -P(CH ₃)(=O)-	
20	15/582069	20	3.3	27.7		
	16/466456	10	9.5	692	Completo (P=S)	
	16/466456	20	10.5	2209		
	16/582070	10	73.9	24	Dos -P(CH ₃)(=O)-	
25	16/582070	20	51.3	36.7		
	SEQ ID NO. /ISIS NO.	Diana (mg/kg/sem)	Peso corporal rel a predosis (%)	Peso hígado/cuerpo (%)	Peso bazo/cuerpo (%)	Peso riñon/cu erpo (%)
30	Saline	0	108	100	100	100
	13/464917	10	92.9	125	106.2	102.3
	13/464917	20	71.1	110.9	67.2	107.3
35	13/582071	20	104.6	135.2	142.8	89.8
	14/465178	10	94.9	131.3	108.1	85.3
	14/465178	20	79.5	147.5	112	95.3
	14/582072	10	109.2	117.3	111.7	104.8
40	14/582072	20	107.1	130.1	107.2	99.8
	15/465984	10	111.4	117.6	110.1	98.8
	15/465984	20	111.3	122.6	134.5	96.1
45	15/582069	10	107.8	106.2	97	100.6
	15/582069	20	105.4	115.8	106.2	100.4
	16/466456	10	109.7	148.6	198.7	105.9
	16/466456	20	101.2	182.3	213.7	101.9
50	16/582070	10	111.2	100.3	116.7	100.8
	16/582070	20	111.1	108.9	115.6	95.7.

LISTADO DE SECUENCIAS

55

[0386]

<110> ISIS Pharmaceuticals, Inc. Michael Oestergaards Thazha P. Prakash Punit E. Swayze

60

<120> COMPOSICIONES OLIGOMÉRICAS CON HUECO MODIFICADAS EN ENLACES Y USOS DE LAS MISMAS

<130> CHEM0084WO

65

<150> 61/522.659

<151> 2011-08-11

ES 2 635 866 T3

<150> 61/596,723
<151> 2012-02-08

5 <150> 61/603,196
<151> 2012-02-24

<160> 16

10 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 3160
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15 <400> 1

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 635 866 T3

	cctccccctcg	cccgggcgcg	tcccgtccgc	ctctcgtctcg	cctccccgcct	ccccctcggtc	60
	ttcccgaggcg	cccgggctcc	cgccgcggcg	gcggaggggg	cgggcaggcc	ggcgggcggt	120
	gatgtggcag	gactctttat	gcgctcgggc	aggatagcg	ctcggcgctg	ggacgcgact	180
	gcgctcagtt	ctctcctctc	ggaagctgca	gccatgatgg	aagtttgaga	gttgagccgc	240
	tgtcaggcgca	ggccggggtc	aggcgaggga	gatgagagac	ggcgggcgcc	gcggcccgga	300
	gccccctctca	gcgcctgtga	gcagccgcgg	gggcagcgcc	ctcggggagc	cgcccgccct	360
	gcggcgggcg	cagcgggcg	gtttctcgcc	tcctcttcgt	cttttctaac	cgtgcagcct	420
	cttctctggc	ttctcctgaa	agggaaggtg	gaagccgtgg	gctcgggcg	gagccggctg	480
5	aggcgggcg	gcggcgggcg	cgccacctcc	cgctcctgga	gcggggggga	gaagcgggcg	540
	cgccggcgcc	cgccggcgct	gcagctccag	ggagggggtc	tgagtcgcct	gtcaccattt	600
	ccaggggcg	gaacgcggga	gagttggtct	ctccccttct	actgcctcca	acacggcgcc	660
	ggcgggcgcg	gcacatccag	gggcccgggc	cggttttaaa	cctcccgctc	gccgcccgcg	720
	caccccccg	ggccccggct	ccggaggccg	ccggcgagg	cagccgttcg	gaggattatt	780
	cgtcttctcc	ccattccgct	gccgcccgtg	ccaggcctct	ggctgctgag	gagaagcagg	840
	cccagtcgct	gcaaccatcc	agcagccgcc	gcagcagcca	ttacccggct	gcggctccaga	900
10	gccaagcgcc	ggcagagcga	ggggcatcag	ctaccgccaa	gtccagagcc	atttccatcc	960
	tgacagaaga	gccccgccac	cagcagcttc	tgccatctct	ctcctccttt	ttcttcagcc	1020
	acaggctccc	agacatgaca	gccatcatca	aagagatcgt	tagcagaaac	aaaaggagat	1080
	atcaagagga	tggattcgac	ttagacttga	cctatattta	tccaaacatt	attgctatgg	1140
	gatttctctg	agaaagactt	gaaggcgtat	acaggaacaa	tattgatgat	gtagtaaggt	1200
	ttttggattc	aaagcataaa	aaccattaca	agatatacaa	tctttgtgct	gaaagacatt	1260
	atgacaccgc	caaatttaat	tgcagagttg	cacaatatcc	ttttgaagac	cataaccac	1320
	cacagctaga	acttatcaaa	cccttttgtg	aagatcttga	ccaatggcta	agtgaagatg	1380
15	acaatcatgt	tgcagcaatt	cactgtaaa	ctggaaagg	acgaactggt	gtaatgatat	1440
	gtgcataatt	attacatcgg	ggcaaatttt	taaaggcaca	agaggcccta	gatttctatg	1500
	gggaagtaag	gaccagagac	aaaaaggag	taactattcc	cagtcagagg	cgctatgtgt	1560
	attattatag	ctacctgtta	aagaatcatc	tggattatag	accagtggca	ctgttggttc	1620
	acaagatgat	gtttgaaact	attccaatgt	tcagtgccgg	aacttgcaat	cctcagtttg	1680
	tggctctgcca	gctaaaggtg	aagatatatt	cctccaattc	aggaccacaa	cgacgggaag	1740
20							
	acaagttcat	gtactttgag	ttccctcagc	cgttacctgt	gtgtggtgat	atcaaagtag	1800
	agttcttcca	caaacagaac	aagatgctaa	aaaaggacaa	aatgtttcac	ttttgggtaa	1860
	atacattctt	cataccagga	ccagaggaaa	cctcagaaaa	agtagaaaat	ggaagcttat	1920
	gtgatcaaga	aatcgatagc	atttgacgta	tagagcgtgc	agataatgac	aaggaatatc	1980
	tagtacttac	tttaacaaaa	aatgatcttg	acaaagcaaa	taaagacaaa	gccaacccgat	2040
	acttttctcc	aaattttaag	gtgaagctgt	acttcacaaa	aacagtagag	gagccgtcaa	2100
	atccagaggc	tagcagttca	acttctgtaa	caccagatgt	tagtgacaat	gaacctgatc	2160
25	attatagata	ttctgacacc	actgactctg	atccagagaa	tgaacctttt	gatgaagatc	2220
	agcatacaca	aattacaaaa	gtctgaattt	ttttttatca	agagggataa	aacaccatga	2280
	aaataaactt	gaataaactg	aaaatggacc	tttttttttt	taatggcaat	aggacattgt	2340
	gtcagattac	cagttatag	aacaattctc	ttttcctgac	caatcttggt	ttaccctata	2400
	catccacagg	gttttgacac	ttgttgccta	gttgaaaaaa	ggttgcgtat	ctgtgctatg	2460
	tatatacctt	tttgtgtcaa	aaggacattt	aaaattcaat	taggattaat	aaagatggca	2520
	ctttcccggt	ttattccagt	tttataaaaa	gtggagacag	actgatgtgt	atacgttaga	2580
30	attttttcct	tttgtgttct	gtcaccaact	gaagtggcta	aagagctttg	tgatatactg	2640
	gttcacatcc	tacccctttg	cacttctggc	aacagataag	tttgacgttg	gctaagagag	2700
	gtttccgaaa	ggttttgcta	ccatttcaat	gcatgtattc	gggttagggc	aatggagggg	2760
	aatgctcaga	aaggaaataa	ttttatgctg	gactctggac	catataccat	ctccagctat	2820
	ttacacacac	ctttcttttag	catgctacag	ttattaatct	ggacattcga	ggaattggcc	2880
	gctgtcactg	cttggtgttt	gcgcattttt	ttttaagca	tattggtgct	agaaaaggca	2940
	gctaaaggaa	gtgaatctgt	attggggta	aggaatgaac	cttctgcaac	atcttaagat	3000
	ccacaaatga	agggatataa	aaataatgtc	ataggtaaga	aacacagcaa	caatgactta	3060
35	accatataaa	tgtggaggct	atcaacaaag	aatgggcttg	aaacattata	aaaattgaca	3120
	atgattttatt	aaatatgttt	tctcaattgt	aaaaaaaaa			3160

<210> 2

<211> 26

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

40

45

	<220>		
	<223> Primer		
5	<400> 2		
	aatggctaag tgaagatgac aatcat	26	
	<210> 3		
	<211> 25		
	<212> DNA		
10	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Primer		
	<400> 3		
15	tgacatatc attacaccag ttcgt	25	
	<210> 4		
	<211> 30		
	<212> DNA		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Probe		
	<400> 4		
25	ttgcagcaat tcactgtaa gctggaaagg	30	
	<210> 5		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> Secuencia Artificial		
30	<220>		
	<223> Oligonucleótico sintético		
	<400> 5		
	taaattgtca tcacc	15	
35	<210> 6		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
40	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 6		
	tcccattca ggagacctgg	20	
	<210> 7		
45	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		

5

10

<400> 7
gctgattaga gagaggtccc 20

15

<210> 8
<211> 202001
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8

20

25

30

35

40

45

```

gccacgcagg tgtcagcctc attttaccoc gccoctattc aagatgaagt tgttctgggt 60
ccaaacgcctc tgacatatta gctgcacatc tttacatttc tttttttttt ttccttttaa 120
atgggggtctt gctctgtcac ccaggctgga gtgctgtggg atgatctcgg ctcactgcaa 180
tctccacctc cgagggtcca gcgattctct tgcctcagcc tcccagtag ctgggaactac 240
aggcaccac catcatactg ggctaatttt tgtgttttta gtagagatgg ggtttcccca 300
tgttgcccag gctgatctca aactcctggg ctttaagcaat acagcccggt tggcctccca 360
aagtgttggg attacaagca tgagctaccc caccagctc attttacatt tccacttgtt 420
aaactgaaaa ctggcccagag aaagcttctg tactgccatc cttgcgtcct tgcagatgaa 480
tcgtaacctc gcatagtagg taggcagact gaaaacctaa cttagcagta ggcttctgta 540
acaacagctg tgtctcagcc agttcctgca gccagacttc aaccactcac aggccgcaaa 600
ctgttcaaac tgtgttcgga gaaggcgaat tcatctggct gttaacgtgc ctcacttctg 660
ctttctgtgg ccactttccc ttttctgtcc ataaatttgc tttgaccaca cagcatccct 720
agagtctccc tgaatctgct gtgattctgg gacctgcacc atttgtgaat tgtttttttt 780
ttccttgatc agctaaactc tgttcaattc aatttggttg aagtttttaa cataccaatg 840
gtgcaccaag gttccaattt ctccacttcc tcataaataa gtcattttta atggcttttc 900
agtattccaa tatttggaag tattaatgtt tctaccaatt ttctattttt ggacattgag 960
gttgtttcat tttttttttc tttttttgag acagagtctc gctccgtcac ccaggctgga 1020
gtgcagtggc ctgatcccg ccactgcaa cctccacctc cctcctcagc ctctgagta 1080
gctgggatta cagggtgatg caccaccaca ccagctaatt ttttgatatt ttagtagaga 1140
tggggtttca ccatgttggg caggctgggc tcaaaactct gaacctcagg ggtccacctg 1200
ccttggcctc ccaaaatgct gggattacag gcctgagcca ctgcgcctgg cctcatcttc 1260
ttgatattaa tgttgcttta acatctttgt ccctgtgttt tttgtttttt tttttgagac 1320
ggagtctcat tcattctgtc acccaggctg gaggtcagtg gcgtgatctc agctcactgc 1380
aacctctgtc tcctgggttc cagtgattct cctgcgtcgg tctcctgagt agctgtgttc 1440
ctgggtcttt cgatggttat ttaatacttc cctacagtaa tgcctgtgct gtacatgcta 1500
agtgtgatga aatggttggc acagttaaat cttttgaaag acattgccaa gtcactcttc 1560
agaaaagtga taggaggtca tagcaatttt aagaagtcct catttctaca tttccttact 1620
aatctcggtt ggtgtctctt caatctttcc tcacactttt cttgggtttt tccctgaatca 1680
tgagtctact acatttacac attttaaagc atctttagaa acaggatctc attttgttgc 1740

```

5							
	ccaggctaga	gtttggtggc	atgattatag	ctcctcatat	tcctgggctc	aagtgatcct	1800
	tccacctctg	aaaccccaaa	atgtgagaaa	gggtctcattt	aatttagaaa	gtttatatttg	1860
	ccaaggttga	gggtgcacac	ctgtgatgat	atacgagtta	aaaagaaatt	athtaggcag	1920
	atactgaggg	taagaaagtc	ctcgtaagg	ttttcttttc	aatgaaaagc	agcccccaag	1980
	cattttcttt	tctaacaaaag	agcagcctgt	aaaatcgagc	tgcagacata	cacaagcaag	2040
10	ctggaagctt	gcacaggtga	atgctggcag	ctgtgccaat	aagaaaaggc	tacctggggc	2100
	caggcagatc	caacatggcg	gctccatctt	ccctttcctt	gtcaaccatg	tgcacagtaa	2160
	ggagcaggca	acatagtgtc	ccccgagtag	agaccaattt	gcataataaa	aggtgagggg	2220
	aggggtgggca	gcttctttgc	atgctatgta	aacattatgc	ctgggtccaac	caatctttgg	2280
	gccctgtgta	aattagacac	cacctcctca	agcctgtcta	taaaaccctg	tccattctgc	2340
	cgcaggctgg	aagacccact	ggggcaccac	tctctctcta	taggagacag	ctattcattt	2400
	ttctctttct	ttcacctatt	aaagctccac	tcttaacccc	actccgtgtg	tatctatggt	2460
15	cttgatttcc	ttggcatgag	gcaatgaacc	ttgggtatta	cccagaacc	ttgggtatta	2520
	tggcaacttca	gtgacacagc	ctcaggaaat	cctgatgaca	tgttcccaag	atggctgggg	2580
	cacagcttgg	ttttatacat	tttagggaga	catgagacgt	caattcatat	atgtaagaag	2640
	tacattgggt	ccgtccagaa	aggcggggac	aacttgaggc	aggagagag	cttctaggtc	2700
	acaggtagac	aaatgggttg	attcttttga	atctccgata	agcctttcca	aaggaggcaa	2760
	tcagaatatg	cgtctattga	ctgggcgcag	tggctcatgc	ctgtaatgcc	agcaactttg	2820
	gaggcggagg	tgggtggatc	acctgaggtc	aggagtttga	gagcagcccg	gccaacatgg	2880
20	tgaaccctg	tctctactaa	aaatacaaaa	aattagctgg	gcgtgggtgg	ggcgccctgt	2940
	aatcccagct	actcgggagg	ctgaggcagg	agaatagctt	gaaccagaa	ggaagaggtt	3000
	gcagtgagct	gagatgggtg	cattgcactc	cagcctgggc	aacaagagtg	aaactccatc	3060
	tcagaaaaaa	aaaaaaaaag	cctgggcaaa	gtggctcacg	cctgtaatcc	cagcactttg	3120
	ggaagccgag	gcgggcagg	cacaaagtca	ggagattgag	accatcctgg	ctaacatgat	3180
	gaaaccccat	ctctactaaa	aaatacaaaa	aactagctgg	gtgtgggtgg	gagcacctgt	3240
	agtcccagct	actcggcagg	ctgaggcagg	agaatggcgt	gaaccgggga	ggcgagctt	3300
25	gcagtgagcc	gagatcacac	cactgcactc	cagcccgagc	gacaggggca	gactctatct	3360
	caaattaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagagagag	agaatatgca	tctatctcag	3420
	tgagcagaag	gatgactttg	aatggaatgg	gagcagttcc	tagcttgaac	ttccccctta	3480
	gcttcagtg	tttgggggct	caaggtatgt	tcctttcaca	tacctcagcc	tcccaagtag	3540
	ctgggaccac	aagtgcattg	caccacacgt	ggctaattgt	ttattttttt	tgtaggaata	3600
	gggtctcact	atgtgtccag	gctggtctaa	aaccctgag	ctcaaatggt	cctccgcctt	3660
	cagcctcccg	aaatgctggg	attacaggca	tgagccagca	tgcccggcct	agtctacatt	3720
30	tttataaatt	gctaattcaa	agttccctct	ccaaaacctc	atggttttcc	ctgttctcat	3780
	cccctgcacc	ctcccttccc	ctggagtact	cacctggcct	tggaggtctg	gtgtgagccc	3840
	ggacttcgat	tctaggcaca	gcattgtgat	agcgcgccca	gggtcaaacac	ctccctctct	3900
	cggcctgtgc	ttcacccgct	tgcagtgag	aaaggtctcc	cttcgggtca	ttctcgaagt	3960
	ctcaaaactc	acttctctct	tgcgtgatt	ctgaattcag	cccccgctca	aggtctctgg	4020
	ccctttctct	tctgcttggc	tggttgttca	tcaccactgt	gcactgtgga	gggtcaagtgc	4080
	gggtctctct	acctctgctt	tatcattaga	acagactctt	gcgggtttcc	acgacattcc	4140
35	tttcaacttct	caattggaag	atgagccgtg	aggaaatcct	gtgttgtgtg	gtatgtgggc	4200
	tgtgcttctg	cttgacttga	gggcacaagc	gcattgcaag	ccatggtttt	aaataagaaa	4260
	gaacatttct	aaccttcatc	ttctagtaag	gaaacaagtg	ggcttttagag	ttcttgctca	4320
	ggaaagaccc	atgtcccagt	ccaaccggac	cttttactaa	agagatcttc	ctgctccctc	4380
	tccccaggcc	aggggagggg	tcctccctgg	ggttggagcc	tttagtaggg	ggctcgggac	4440
	acgacgtagc	cttcatgaca	ttcatagtct	agttacacga	tcctgtgaag	ggctcagttg	4500
	agtaagtgtc	acaaagggaag	ggaggtgctc	agtgagagag	gctctctttt	atgtattata	4560
40	tttctttcat	ggggagggat	atggatcagg	gatcagcaga	gggtgtttcag	tcccagggga	4620
	aagaaagtca	gcgtggcttg	ggagttggga	gcagcaagac	agtggtctca	gatattctta	4680
	gactagtgg	gtacaccttg	catgttaaaa	gccttgctca	gggtgtcctg	gttcttgtag	4740
	gacgacagat	atggcctagc	tctgcatact	gcacccccag	gggtctcaga	cagtgcaaat	4800
	gtcagtcagt	ctgtcagttg	cagagccagc	cttggagcag	gggtgcaagg	aggtctctgc	4860
	actggccagg	catgcagaac	attctgttca	gtagcactgg	acagaaggcc	ccatctagat	4920
	gagacagagc	tgggtggggca	ggacaaagac	tcctggcagc	tcaaaccggc	tggcagatgc	4980
45	ttggagagag	ggggcttctt	gagacagcac	catttctggg	aagagagtca	cctggggagg	5040
	atgaggccac	gctccggctt	ggaggtgaag	agaggggctg	ctgcaagaaa	gaattagaga	5100
	catgccagcc	tttgctgtgt	tgccaggctt	ggctcatgaac	tcttggcctc	aagcaatctt	5160
	cccacctcag	cctccccaaag	cgctgggatt	atagacatga	gcccccatgc	tggccaataa	5220
	aagatgattt	tatggagggg	atgggtgtga	aggttgtggg	tgggtatgaa	tagtaagaaa	5280
	tatatatttg	tctgcaccca	gttcctgcc	cagagctcct	aaaatcctga	gaacttctct	5340
	ggtgagcatc	ttttgttcta	atgaggtgac	tcttgggtgc	tcctggatag	gagtgaatca	5400
	ccagaaagat	caagccagag	ttagaagcag	aaagtgtctg	ctataacaca	ggaaagctgt	5460
	aacacaaata	ataaagtttt	tttttttttt	tttgagatgg	agcctcactc	tgttgcccag	5520

	gctggagtgc	aatggtgcaa	tctcagctca	ctacaagctc	tgcctcccag	gttcaagtga	5580
	ttctcctgcc	tcagcctcct	gagcagttgg	gactacaggt	gtgtgccacc	acatctggct	5640
	aatttttcta	tttttagcag	agacggggtt	tcacatatt	aaccaggctg	gcctcaaaat	5700
5	ccttaaccttg	tgatccgcct	gcctcagcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcatgagcc	5760
	accgtgcctg	gccaaaagac	attgttctta	aaagaatcaa	ctaactaacc	aaataaataa	5820
	aaatctaacc	taattaagaa	actaaaaata	cacaaaaatt	aatttcaagg	ggagaaaaat	5880
	catgtaaaga	gagaaagata	atgaatactt	tgcagaaatt	tatgaacata	aacataaaaac	5940
	ttggatgaaa	tgcatttota	ggaaaacata	atztatcaaa	actaaccaca	agtaaaatag	6000
	aagcctaaat	aggatatttt	caagagaaga	agtaaagttg	tcaaagtgtc	acccttcaaa	6060
	aaaacaccag	gctcaaacaa	tctgacatgg	gaatgttagc	acaccttaga	gagcaataaa	6120
10	aactttgaat	gggcttgaat	tattccagac	tctagaaaaa	caaaacttcc	caattctttt	6180
	tataaagcaa	gtataaattg	ataccaaaat	cttataaaga	ccttatataa	aacttcatac	6240
	caatctcttt	tatgaatata	aaacccttaa	taaagtatta	ccagacagaa	cccaacaata	6300
	cataaaaaatg	tcacatcata	acatagtggg	gtttattttca	ataatgcattg	gatgggtcaa	6360
	tacaaaggaaa	ttcagtaaca	caatataata	gatcatgtga	atatacccaa	agaaaaataa	6420
	gattatttttc	atagatgctg	taaaggcatt	tgaccaaatt	caacacctac	tttttaggtg	6480
	gtcaataaaaa	taaattagtt	actccttctt	tagcatgata	aaatatattt	atcagcccag	6540
15	aaggcatcat	tttaccgat	aagggcacac	gctggaggga	ataatgttaa	aattaggaat	6600
	aagaggatag	ctagtttctt	tcttcttttt	tttttttgag	acggagtctt	gctctgttgc	6660
	caggctggag	tgcatgtgtg	caatgttggc	tactgcaacg	ccccccgcct	cccaggttca	6720
	agcatttctc	ctgcctcagc	ctcccgagta	gctgggacta	caggcgcgca	ccaccatgcc	6780
	cggctaattt	ttttttgtat	tttagtagag	atgggttttc	accatgttgg	tcaggctggg	6840
	cttgaactcc	caacctcacg	tactgggatt	accggtgtga	gccaccacgc	cagcccaact	6900
	actttcaaca	ttatccttaa	tactgatgct	tattgactta	ctatggggtt	acctctagat	6960
20	aaatccataa	taagttgaaa	atataagtaa	aaaaatgcc	taatacacct	aacctaccaa	7020
	acatcatagc	tgagcccagc	ctgccttagc	tatgctcaga	cactgacgtc	agcctacaa	7080
	tggcaaaaatc	acacagcagc	acagtctact	gcagagcatt	tgctgtttgc	ccttctgact	7140
	gcgtggctgc	ctgggagctt	cccagcttca	caagacagta	ttacgtagca	catcactagc	7200
	ctggggaaag	atcaaagttg	aaaatttgaa	gtgtgggttc	cattgaatgt	gtactgcttt	7260
	tgcaccatca	tcaaagtc	aaattttagt	tgaaccagcc	taagtttggg	accatcttta	7320
	ttttcaggag	gaacttccat	gtacattgat	gacggacgat	agaatccgtt	tctatcatcc	7380
25	taatgaacat	aatgaataaa	tcagacaaa	cataaacatt	aacagagtaa	gcagctttcg	7440
	gggttggaag	ccagaagagg	gtgggagcgc	agagagagag	gccaaacacc	agggtgctt	7500
	ctgctttgog	ggtattttgt	gatctggaca	aggtatctgg	aaggctgagc	taagcctcct	7560
	ttttttttga	ggtggogtct	cactctgttg	ccaggctgga	gtgcaatggt	gcgatctcag	7620
	ctcactgcaa	cctccacctc	cctggttcaa	gcgattctcc	tgcctcagcc	tcccagtag	7680
	ctgggattaca	aggctccgcg	cactacaccc	agctgatttt	tgtaattttt	gtagagacgg	7740
	ggtttccaca	tggtggccag	gatggtctcg	atctcttgac	gtcatgatct	gtccacctcg	7800
30	gcctcccaaa	gtgctgggat	tataggcgtg	acccaccgtg	ccccgtctga	gctaagcctc	7860
	ttgagcatag	gggactaaaa	atgaaatcta	gcgcatgcca	agtttagggg	cccaggcaat	7920
	tcctttccac	tttggggtcc	actttggggt	ccaccccacc	caagaagaag	gatgacttgg	7980
	aagtaaacca	gctctgaaat	atggatggtc	ctctgggacc	ataccaatcc	cttcatatca	8040
	accacatcca	gttcctcaaa	actggaactt	ggattaagat	ggcctaggac	ttctagtgtc	8100
	ccaggagcct	ggcattgcaa	acaaaaatcc	tctccggaag	aagataatac	cttaagcttc	8160
	aaatgactct	ctaataaatt	tcaaatataa	tgtccagcac	acaaacacaa	attaccagga	8220
35	acgtgatatg	aggcctgatg	gatgggaatt	agcagaaact	tcaggcatga	gaaacatacc	8280
	ctcagaggcc	tagaatctat	ctagtgtcta	gataatggag	atatgaaata	cagacactta	8340
	aacaactatg	tttcccatgt	tcaaagagga	aatttgcaaa	acttgaaagt	gttggcagga	8400
	aatcagaaac	tataaaatgt	gacaacagca	tacttttagag	tcagtataaa	ttacggtccc	8460
	gaaaactgca	gaattccaga	acttaattgt	aaagcaaggg	tttaacagca	gaatagaaat	8520
	agccagagag	aactaggaag	taagtcagat	gacactaccc	agaataaggc	actgagaggc	8580
	caaggaatgg	aaaatgcaga	agaaaggata	tggtgagagg	atctaataata	catttatattg	8640
40	gagtaccagg	gagagagaga	aggagaagaa	cagaagccgt	gtttcaagga	cggtgactga	8700
	gaggcttcga	aactgatgaa	agccatcagt	tcacaaattc	aaagcccagt	gaattccaag	8760
	gagaaaaaaa	gaaatccata	ctgtgaaagc	aagtccagac	aatgacaaac	accatcaaca	8820
	atacacagga	caggcataag	atgcatttaa	tggggacact	cagaggcaga	gggttatcag	8880
	aaggaggcac	ttctctccca	agttctcatc	atcccagggc	cagggacagc	tggtcacacc	8940
	ttagggagtt	cactaggaga	gggatctggc	ttcttgtcat	tctgggtatt	tgtagggaaa	9000
	ttggaaggga	accgagagca	cctagccaat	cgcatagcaa	tgggagattt	caggctgtgg	9060
	ggaatgtctt	tgctggtgaa	agaacatcc	tgaccttaga	aatctttcac	cgagggggat	9120
45	ctgcgttcca	gaacttctgg	agctggtata	ggttaaggctt	tgagctttcc	tactgagcca	9180
	gcctggtgct	aggttaccaa	aggggacctc	gaggccctac	tggccaacaa	cgagacttgt	9240
	ctctccttac	acccccagac	gtatcactgc	aaaactacag	aaaaccacaa	acagagaaaa	9300

ES 2 635 866 T3

	tottaaaagc	agccagattt	aaaaaatggc	atattagttt	caaagcagca	gccatgaaat	9360
	tgacagctga	tgtctcaaca	gcaagaatga	aaagtggag	acaggccagg	tgtgggtggt	9420
5	caggcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcgggt	ggatcacgag	gtcaggagac	9480
	caagaccatc	ctggctaaca	tggtgaaacc	ccgtctctac	taaaaataca	aaaaaattag	9540
	tcgggcatgg	tggtgggtgc	ctgtagtcct	agctactcgg	gaggctgagg	caggagaatg	9600
	gcgtgaaccc	gggagggcga	gcttcgagtg	agccgagatt	gtgccactgc	actccagcct	9660
	gggtgacaga	gcaagactct	gtctcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaggtgac	9720
	gaagcttcaa	tctcctgaaa	ggaaagcaact	gccgcctttg	attcgatacc	caccaaatac	9780
	cgtgaagaag	gaaggcaaaa	taaaaacact	tcttgattga	actggaaaga	tttccgcaat	9840
	agaagaccca	ctgtccaagg	aattctaaag	gatgctttcc	aggcagaaga	aatgaccccc	9900
10	agaggaagat	cagagattca	ggaaagaaat	ggagagtgat	aaaaatggaa	aattcggggg	9960
	ccaattttaa	caaaagctga	ctgctctaca	actgttgtgt	ctctatcttt	tgtaacatat	10020
	atgtgtgtgt	agcttttttt	tttttttttg	tcaagatgga	ttctcactct	gtcgccagg	10080
	ctacagtga	atggcacgg	ctcggctcac	tgcaacctct	gccctttggg	ctcaaataat	10140
	tctcttgct	cagcctcctg	agtagctgag	attacagggt	cctggcacaa	tgccctggct	10200
	atctttgtat	ttttactaga	gatgggattt	ctccatgttg	gccaggctgg	ctctgaacac	10260
	ctgacctcag	gtgatccacc	tgctggggcc	tcccaaagtg	ctaggattac	aggcgagagc	10320
15	cactgcatct	ggcctatgtg	tgtgtttata	tggaaataaa	acacatggca	ataataacct	10380
	ccaaattggg	agaaacccaa	aatagcattt	aaatgttgta	agctccctgc	ataatcaaga	10440
	agagaataga	tttacgttag	atcttgatag	ctggaggatg	aatgttgtaa	tttctagggt	10500
	gacctgaaa	agaggagaca	acgctgtatg	tttttttttt	tttgagatgg	agtcacactt	10560
	tgtcaccacg	gctggagtgt	tgtgtgtgta	tcttggtctc	ctgcaacctc	ctcctcttgg	10620
	gttcaggcca	tcctcccacc	taggcctcca	gagtaggtgg	gatcacaggc	acctgccacc	10680
	acacctggct	aatttttttt	tttttttaaa	tatttagtag	agatgggggt	tcaccatgtt	10740
20	ggccaggctg	gtcttgaact	ctgacctca	ggcgatctgc	ctacctctgc	ctctcaaatg	10800
	gctgggatta	caggtgtgag	ccatcgcgcc	cgcccaacag	tgatcacttt	caaactaaca	10860
	gaggttcaaa	aataaaatca	gacttaacca	aaaaccaggt	aacagagctg	gtaggatata	10920
	cagaaagact	gacctcacgt	atatcaacga	ttacagttaa	tattaatgaa	ggaaatgctc	10980
	tagtttaaaa	acgaggggtg	tcaaaagacc	cacataagaa	gctccttacc	agcgggtgac	11040
	ctagaaccta	aggaacacag	acagatgaag	gaggacgcgc	ccccgcgcgt	gtcctgcgcc	11100
	tcagccatcc	tatgagacgg	gaaaggtttc	tgtctgcagc	tgggcccggt	ctctttacca	11160
	gctcctggct	ttcttctctg	gaaggttcct	gcctgttttg	ccctcacacc	tgctcctctc	11220
25	tcagccctct	caggggtggg	gctggaggcc	accaaagagc	ctcctctgct	ctccagtgtg	11280
	tcgactgctc	ctcatttccc	cctggggtct	gcgtcagggt	ttccttcttt	tcagcccca	11340
	ccccgcgtgc	atcccacctg	gtctcgggtc	ggggctgctc	ccgcttactg	ccccctgccc	11400
	aggctgggtg	gaaccccctc	tggctgcttt	caaggcctct	tctctcttct	oggcaggaca	11460
	ggcacaggca	ggtggccagg	tgtcatgctt	agctccccgc	ccagtggagt	tctttcattt	11520
	aacaatcttc	ccctgaatag	ttcatgttca	ttgctgaaaa	tttgaaaaat	atggaaaaag	11580
	acaaagatta	agatataaac	cgccctcaat	tccctgccc	agagagagtc	actgctatga	11640
30	cttggtgact	aggaacctta	tttctctctc	gctctttttt	ttttttttga	gacagagtct	11700
	tgtctgtca	cccaggctgg	agtgcagtgg	ctgatctca	gctcactgca	acctccgctt	11760
	cctgggttca	agcgattctc	ctgcctcagc	ctcttgagta	gctgggatta	caggcacctg	11820
	ccaccatgcc	cggtcaattt	ttgtattttt	agttgagaga	gggtttcatc	ttgttggtca	11880
	ggcggaactg	aactcctgac	ctcaggtgat	cagccacact	cgccctccca	aagtgtctgg	11940
	attacagggt	tgagccactg	cgccttcac	tctcttctgt	gtatgtgtac	gctgtttttt	12000
	ctttagaatg	ggggacgtta	tcaggctcta	catggtgtgt	agtccgctag	catgttgtaa	12060
	gcctttccct	gtgtcacaag	tgctcatctg	gaacaggatt	ctaatactg	cctgtggcta	12120
35	tgttgggatt	cctttaactc	agtccttct	gcccagcatc	tatctttttt	ccatcttttg	12180
	tcctaagtgt	tgctataata	aatcattgat	cacacatgcc	tgactgtttg	cataggataa	12240
	attacgggaa	atgttttttg	tgttcaggga	ctgtgcccat	ttttaggcct	cagagacacc	12300
	atgccagact	gcccagttat	gatctttact	cttttttagt	gatgccaac	ttttctgtga	12360
	actttaaaaa	cctgtgtctt	gacagtcact	ttctgtaagt	ctttcacatt	agatttctctg	12420
	tcaggatgat	agtcaattct	aggcagatga	tgttttctca	gccatggctg	aagcagttgt	12480
	gatttgttgt	ggccatgtaa	agtcccgatg	atocattgoc	tccctggatg	ggttggaata	12540
40	atttggtttg	ggagcatata	acagaatgac	ctggagtcac	agcagctcag	acggaagtgt	12600
	atcttccct	tacagatgaa	agaattccag	aatgacaact	gcacacagtc	gcacacagtc	12660
	atctgggccc	cctccttcca	gctcccatca	ccccaggatg	tggtttttat	gcagatgatc	12720
	caaaatggct	gctcaagtcc	cagccaacac	atocattcc	agggagcagg	aaaaagggtg	12780
	gtctttccct	tcatttttatg	tgattccttt	ctagaagtac	tactcattac	ttctgcttgc	12840
	atctccctgg	ctagcactta	cttagttata	tggccatagc	tagctgaagg	aaggacaggg	12900
	actgtcatag	actagctaag	aggcaaacctg	cttagatata	aaggtctcta	aagaaggtca	12960
	gagcggtgct	taggggtgcaa	ctctattact	tattgttatg	ggacgaactg	tgtccctcat	13020
45	tcaggttgat	gtcctaagcc	ccagaacctc	agaatgggat	tgtatttgga	gacaggttct	13080

ES 2 635 866 T3

5	tt aaggagggt	aaggaggcta	aaatgagatc	attagggttg	gccataatcc	gactgatgtc	13140
	ttacaagaag	agattaggac	acggacatgc	tcagagggac	ggccacgtga	ggacaccaag	13200
	aaaggcgagct	gtctgcaagt	caaggacagg	gctcagggga	aaccaacctt	gccaacacct	13260
	tcattctcgga	cttctagcct	ctaggaccat	gagaagatca	atttctgttg	tttaagctgc	13320
	ccggtctgtg	gctactttgt	atggcagccc	aagtaataca	atacagtcac	ctcgtcgtgg	13380
10	aacaaatcac	cccagcactg	tggcttggca	gcacacatgt	ctagtcatag	agttatatgt	13440
	agttacgtgt	agagcccatat	gtatcgtcac	acgttctctg	ggtcaggaat	ttggaccocag	13500
	cttaaccagc	tccactttctc	gccagggttc	agtcaaatac	cagctgcctc	ccacctgaga	13560
	gctcagccgg	ggaacgggtcc	ctttccaatc	tcacgtggtg	ttggcaggat	ccagttctctc	13620
	atggcctgct	ggactgagaa	cctcagttct	cactgcctgt	tggccagagg	ccgcctttat	13680
15	gtcctcgcca	tgtgggcctc	tccaacatgg	cagctgactt	catcagagca	tccatgccaa	13740
	gaaggcaaca	gagagggcca	gggagactga	agtcataccc	ttttgcgacc	tagtcatggg	13800
	gtgacattcc	atacactttg	cccattgggt	agaagcaggc	caccaggtae	agcccaagct	13860
	cacggggagg	ggtcatacaa	gggtgtcaat	accaggaggt	gaggggtgct	ggggccatct	13920
	tatgagtcgt	ccactgagg	taactaacia	ccttgaggcc	tgacacagt	gacaaaggcc	13980
20	cttattaaca	gcagagaact	gggaacttta	tttatttatt	tatttttgag	acagagttctc	14040
	actcttgtca	ccagagctgg	agtgaatgg	catgatcttg	gctcactgca	acctccacct	14100
	cccaggttca	agcaatttct	cctcagcttc	cggaatagtc	ggcatcacag	ggccacacca	14160
	ctacacccgg	ctaatttttg	tatttttagt	agagacaggg	tttcgccatg	ttggccaggc	14220
	tgggtctgaa	ctcctgacct	ctggtgatct	gctcgccttg	gcctcccaa	gtgctgggat	14280
25	tacagccgtg	agccaccgca	cctcgtcgga	acttaatttt	tttagagaca	gtgtcgctct	14340
	atcacccca	ctggagtgca	tggttgcaat	cctaagtcac	ttgcagcctc	aaattctctg	14400
	gttcaggtga	tctctccaca	tcagcctccc	aagaacttgg	aactaacagc	tgtttctctg	14460
	ctgtccttct	caagaaaagg	gaggctactg	ctaccccact	ggggacaatg	ctgggtttcc	14520
	ctttaggaca	ggctctgaga	caaggcggag	gtgctgtttg	tgccacaga	gcaggggact	14580
30	ctggggttgc	ggtgtggcct	ggctaagta	ggctttactg	ggctcctctc	tgctctgcatc	14640
	accccctggc	tggcggttg	tctctgaggc	caaccttact	cctcgtggg	caggctggac	14700
	agctgccttc	tccgtttgcc	cctctaccac	ccaaaaggca	ggaggctctg	gagaccagga	14760
	cctcgcctgc	cacggcctgt	gtcccaggcg	tgagggggtg	cccacagac	ctctgctgag	14820
	ctgtcgtqga	atgacgcccc	ttgggggtcc	tgccggaaag	tcagagcagg	ggtgcactcc	14880
35	cataaagaaa	gcgcccccag	tcgggactca	ttctctgggg	ggcacttg	tggccatagc	14940
	tgcttctcgc	tgcaactaat	acagtgccct	tgtgggcagc	aggcgctgac	caccacaggc	15000
	tgccccagac	cctctcctcc	cttcgggggc	gctgcgctgg	gaccgatggg	ggggcgccagg	15060
	cctgtggaca	ccgccttgca	ggggcctctc	cagctcaactg	ggggtggggt	gggggtcaca	15120
	cttgggggtc	tcaggtcgtg	ccgaccacgc	gcattctctg	cgctctgcgc	aggagctcgc	15180
40	ccaccctctc	cccgctcaga	gagccccgca	gctggctccc	cgcagggtcg	tcgggtgtgag	15240
	tatggctctg	gccacggggc	agtgtggcgg	gagggcaaac	cccaaggcca	cctcggctca	15300
	gagtcacagg	ccggtgtctg	ccccgctcca	ggcgtcggcg	ggggatcctt	tccgcatggg	15360
	cctgcgcctg	cgtctggcgc	cccctccacg	gccccgcctc	gtccatggcc	ccgtccttca	15420
	tgggcgagcc	ctcccatggc	cctgcctctc	cgcgcctccg	cctccctcg	ccccacctct	15480
45	caccttctctg	ccccgcctcc	agcctcccca	ccctcaacg	gcagtcctcc	tcccttatcc	15540
	cgctccgccc	ctcagccgcc	ccgccccctc	gcgggcctgc	ctaagtctcc	cgtccccagc	15600
	atcgccccgc	cccgcccccg	tctcgccccg	ccctcaggc	ggctcctctg	ctgtgccccg	15660
	ccccggcctc	gccacgcccc	tacctcacca	cgccccccgc	atcgccacgc	ccccgcgcatc	15720
	gccacgcctc	ccttaccatg	cgtcccgcc	cgtcccttc	ctcgtcccg	ctcgcgcgca	15780
50	cacttcacac	acagcttcgc	ctcaccccat	tacagtctca	ccacgccccg	tccctctctc	15840
	gttgagcccc	gcgccttcgc	ccgggtgggg	cgtcgcctg	tcagcggcct	tgtgtgtgta	15900
	ggcagaacct	gcgggggcag	gggcgggctg	gttcctctgg	cagccatttg	cagagtccgc	15960
	aggctatagg	tgtcaatcat	gctgcgcggc	gtggccccgc	ctccgcggc	gcggccccgc	16020
	ctccgcggcg	gcacgctctg	ggacgcagg	cgccgtgggg	gctgcgggga	ggggtccaag	16080
55	atggacggcc	gctcaggttc	tgtttttacc	tgcggcccag	agccccattc	attgccccgg	16140
	tgtgtgacgg	cgcgcgcagt	cggcccgagg	cctccgggga	ctgcctgccc	gggcgggaga	16200
	ccgcatggc	gaccctggaa	aagctgatga	aggccttoga	gtccctcaag	tccctccagc	16260
	agcagacgca	gcacgacgag	cagcagcagc	agcagcagca	gcagcagcag	cagcaacagc	16

5	ttggaggagc	cgagatttgc	tcagtgccac	ttccctcttc	tagtctgaga	gggaagaggg	16920
	ctgggggccc	gggacacttc	gagaggaggc	ggggtttgga	gctggagaga	tgtgggggca	16980
	gtggatgaca	taatgctttt	aggacgcctc	ggcgggagtg	gcggggcagg	gggggggccc	17040
	ggagttaggg	cgcgccaat	gggagatttc	ttttcctagt	ggcacttaaa	acagcctgag	17100
	atgttaggct	cttcctacat	tgtcaggaca	tttcatttag	ttcatgatca	cggtaggtag	17160
	aacacgattt	taagcaccac	ctaagagatc	tgctcatcta	agcctaagtt	ggtctgcagg	17220
	cgtttgaatg	agttgtggtt	gccaagttaa	gtggtgaact	tacgtggtga	ttaatgaaat	17280
10	tatcttaaat	attaggaaga	gttgattgaa	gttttttgcc	tatgtgtgtt	gggaataaaa	17340
	ccaacacggt	gctgatgggg	aggtttaattg	ccgagggatg	aatgaggtgt	acattttacc	17400
	agtattccag	tcaggcttgc	cagaatacgg	ggggtccgca	gactccgtgg	gcattctcaga	17460
	tgtgccagtg	aaagggtttc	tgtttgcttc	attgctgaca	gcttgttaact	ttttggaagc	17520
	taggggtttc	tgttgcctgt	tcttggggag	aatttttgaa	acaggaaaag	agagaccatt	17580
	aaaacatcta	gcggaacccc	aggactttcc	ctggaagtct	gtgtgtcgag	tgtacagtag	17640
	gagttaggaa	gtactctggt	gcagttcagg	cctttctcct	acotctcagt	attctatttc	17700
	cgatctggat	gtgtcccaga	tggcatttgg	taagaatatc	tctgttaaga	ctgattaatt	17760
15	tttagtaata	tttcttggtc	tttgtttctg	ttatgatcct	tgtctcgtct	tcaagtttta	17820
	attagaaaat	gattcggaga	gcagtggttag	cttatttgtt	ggaataaaaat	ttaggaataa	17880
	attattctaa	aggatggaaa	aactttttgg	atatttggag	aaattttaaa	acaatttggc	17940
	ttatctcttc	agtaagtaat	ttctcatcca	gaaatttact	gtagtgtctt	tctaggaggt	18000
	agggtgcata	aaagtccaca	cattgcatgt	atcttgtgta	aacactaaac	agggtcctgt	18060
	atgggaagca	agacotttct	gctgggctgc	ttcagacact	tgatcattct	aaaaatatgc	18120
	cttctctttc	ttatgctgat	ttgacagAAC	ctgcatttgc	ttatcttcaa	aatatgggta	18180
20	tcaagaaatt	tcctttgctg	ccttgacaaa	ggagatagat	tttgtttcat	tactttaagg	18240
	taatatatga	ttaccttatt	taaaaaattt	aatcaggact	ggcaaggtgg	cttacacctt	18300
	taatccgagc	actttgggag	gcctaggtgg	acgaatcacc	tgaggtcagg	agtttgagac	18360
	cagcctggct	aacatggtga	aaccctgtct	ctactaaaaa	tacaaaaaatt	agctggtcat	18420
	gggtggcacgt	gcctgtaatc	caagctacct	gggaggttga	ggcaggaaaa	tcgcttgAAC	18480
	ccgggaggca	gagctgagc	tgagttgaga	tcacgcccact	gcactccagc	ctgggtgaca	18540
	gagcgagact	ctatctcaaa	aaaaattttt	tttaagtgtat	tatttttgca	taagtaatac	18600
25	attgacatga	tacaaattct	gtaattacaa	aagggaataa	attaaaaat	cttcttcca	18660
	cccctttcct	ctgagtacct	aactttgtcc	ccaagaacaa	gcactatttc	agttcctcat	18720
	gtatcctgcc	agatataaacc	tgttcatatt	gtaagataga	tttaaaatgc	tctaaaaaca	18780
	aaagtagttt	agaataatat	atatctatat	atlttttgag	atgtagtctc	acattgtcac	18840
	ccaggctgga	gtgcagtgat	acaattctcg	ctcactgcag	tctctgcctc	ccaggttcaa	18900
	atgcttctcc	tgccctagcc	ttctgagtag	ctgggattac	aggcgcccac	cacctgtctc	18960
	agctaatttt	tgtattttta	gtagagatgg	ggtttcacca	tgttgggcag	gctggtcttg	19020
	aactcctgac	cttgtgatct	gtccacctcg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacagggtgtg	19080
30	agccaccatg	cctggctaga	ataataactt	ttaaagggtt	ttagcatgct	ctgaaatcaa	19140
	ctgcatttag	tttatttata	tttttatagt	tattttaaat	aaaatgcata	tttctcatat	19200
	ttctctgtat	tttgctgttg	agaaaggagg	tattcactaa	ttttgagtaa	caaacactgc	19260
	tcacaaagtt	tggatttttg	cagttctgtt	cacgtgcttc	agccaaaaaa	tcctcttctc	19320
	aaagtaagat	tgatgaaagc	aatttagaaa	gtatctgttc	tgtttttatg	gctcttgctc	19380
	tttgggtggt	aactgtggtg	tcacgcccct	agtttatgag	gttttggtct	tgtttggtct	19440
	ctgctcagca	tacaggatgc	aggagttcct	tatggggctg	gctgcaggct	cagcaaatct	19500
	agcatgcttg	ggagggtcct	cacagtaatt	aggaggcaat	taatacttgc	ttctggcagt	19560
35	ttcttattct	ccttcagatt	cctatctggt	gtttccctga	ctttattcat	tcatcagtaa	19620
	atatttacta	aacatgtact	atgtgcctgg	cactgttata	ggtgcagggc	tcagcagtga	19680
	gcagacaaag	ctctgccctc	gtgaagcttt	cattctaattg	aaggacatag	acagtaagca	19740
	agatagataa	gtaaaatata	cagtacgtta	atcgtggag	gaacttcaaa	gcagggaagg	19800
	ggatagggaa	atgtcagggt	taatcgagtg	ttaacttatt	tttattttta	aaaaaattgt	19860
	taagggcttt	ccagcaaaac	ccagaaagcc	tgctagacaa	attccaaaag	agctgtagca	19920
	ctaagtgttg	acatttttat	tttattttgt	tttgttttgt	tttttttgag	acagtttctg	19980
40	ctctatcagc	caggctggag	tgcaactagt	tgatcttggc	tcactgcaac	ctctgctctt	20040
	tgggttcaag	tgattctcat	gcctcagcct	cctgtttagc	tgggattata	gacatgcact	20100
	gccatgcctg	ggttaattttt	tttttttccc	ccgagacgga	gtcttgctct	gtcgcccagg	20160
	ctggagtgca	gtggcgcgat	ctcagctcac	tgcaagctcc	gcttcccagg	ttcacgccat	20220
	tctcctgcct	cagtctocca	agtagctggg	actacaggcg	cctgccacca	cgtccagcta	20280
	atltttttgt	atlttttaata	gagacggggt	ttcacctgtt	tagccaggat	gatcttgatc	20340
	tcttgacctc	gtcatccgcc	gaccttgtga	tccgcccacc	tccgcccctc	aaagtgtctg	20400
	gattacaggc	atgagccact	gtgcccggcc	acgcctgggt	aatttttgta	tttttagtag	20460
45	agatgggggt	ttgcoatgat	gagcaggctg	gtctcgaact	cccggcctca	tgtgatctgc	20520
	ctgccttggc	ctcccaaagt	gctaggatta	caggcatgag	ccaccatacc	tggccagtgt	20580
	tgatattttta	aatacgggtg	tcagggaagg	tccactgaga	agacagcttt	tttttttttt	20640

	ttttttgggg	ttggggggca	aggtcttgc	ctttaaccca	ggctggaatg	cagtatcact	20700
	atcgtagctc	acttcagcct	tgaactcctg	ggctcaagtg	atcctccac	ctcaacctca	20760
	caatgtgttg	ggactatagg	tgtgagccat	cacacctggc	cagatgatgg	cttttgagta	20820
5	aagacctcaa	gcgagttaag	agtctagtgt	aagggtgtat	gaagtagtgg	tattccagat	20880
	gggggggaaca	ggtccaaaat	cttcctgttt	caggaatagc	aaggatgtca	ttttagttgg	20940
	gtgaattgag	tgagggggac	atltgtagta	agaagtaagg	tccaagaggt	caagggagtg	21000
	ccatatcaga	ccaatactac	ttgccttgta	gatggaataa	agatattggc	atltatgtga	21060
	gtgagatggg	atgtcactgg	aggattagag	cagaggagta	gcatgatctg	aatttcaatc	21120
	ttaagtgaac	tctggctgac	aacagagtga	aggggaacac	cggcaaaagc	agaaaccagt	21180
	taggaagcca	ctgcagtgct	cagataagca	tgggtgggttc	tgtcagggtta	cgggctgtcg	21240
	gctgtgggca	gtgtgaggaa	tgactgactg	gattttgaat	gcggaaccaa	ctgcacttgt	21300
10	tgaactctgc	taagtataac	aatttagcag	tagcttgctg	tatcagggtt	gtattcagct	21360
	gcaagtaaca	gaaaatcctg	ctgcaatagc	ttaaactggg	aacaagcaag	agcttatcag	21420
	aagacaaaaa	taagtctggg	gaaattcaac	aataagttaa	ggaacccagg	ctctttcttt	21480
	tttttttttt	tgaacaggag	tttcgctctt	gtcaccggg	ctggagtgca	atgatgtgat	21540
	ctcagctcac	taaaacctct	acctcctggg	ttcaagtgat	tcttctgcct	cagcctccca	21600
	agtaactggg	attacaggcg	tataccacca	tgcccagcta	atltttgtgt	ttttagttaga	21660
	gatgggggtt	caccatgttg	gccaggctgg	tctcgaactt	ctgacctcag	gtgatccact	21720
15	cgcctcagcc	tgccaaagtg	ctgggattac	aggtttgggc	cactgcaccc	ggtcagaacc	21780
	caggctcttt	cttataactta	ccttgcaaac	cctgtttctc	atlttttccc	tttgatattt	21840
	tattgttgaa	ttgtaatagt	tctttatata	ttctggatac	tggattctta	tcagatagat	21900
	gatttgtaaa	aactctccct	tcttttggtt	tgtcttttta	ctttcttgat	agtgctcttt	21960
	gaagtgtaaa	agtttttaat	tttgatgaag	tcgagtttat	ctatltttgtc	tttggttgtc	22020
	gtgcttcaag	tgtcatatct	aagaaatcat	tgtctaattc	aaagtcaaaa	aggtttactc	22080
	ctatgttttc	ttctaagaat	tttagagttt	tacatttaag	tctgatccat	tttgagttaa	22140
	tttttatata	tggttcaggt	agaagttcaa	ctttattctt	ttccatgtgg	ttattcagtt	22200
20	gtcccagcac	gtttgttgta	agagactatt	ctttcccat	ggaattatct	tagtaccctt	22260
	gttgaaaatt	aatcgtcctt	aattgtataa	atltatttct	agactgtcag	ttctacctgt	22320
	tggtctttat	gtcgatcctg	tgccagtagc	atacagctct	gattactgaa	gtttgtgtca	22380
	cagtttaaat	tcatgaaatg	tgagttctcc	aactttgttc	cttttcaaga	ttgatttggc	22440
	catgctgggt	cccttgcat	tccgtacgaa	ttgtaggatc	agcttgtcag	tttcaacaaa	22500
	gaagccaagt	aggattctga	gagggttgt	gttgaatctg	tagatcaact	tgggaggtat	22560
	tcgcatctta	acaatattgt	cttccacctt	tgaacatggg	caaacctttgt	gtaaatgggtc	22620
25	agattgtaag	tatttcgggc	tgtgtgggca	cagtgctctc	gtcacagcta	cgcggctctg	22680
	ccattgtagc	atgaaagtag	ccataagcaa	tatgtatgag	tgtctgtgtt	ccaatagaat	22740
	tttattaatg	acaaggaagt	ttgaatttca	tataattttc	acctgtcatg	agatagtatt	22800
	tgattatttt	ggtcaaccat	ttaaaaatgt	taaaaacattt	cttagcttgt	gaactagcca	22860
	aaaatatgca	ggttatagtt	ttccctactc	taggttaaaa	tatgatagga	ccacatttgg	22920
	aaagcatttc	tttttttttt	tttttttttt	tttttgagac	ggagtttcac	tcttgttgcc	22980
	caggctggag	tgacgtggcg	cgatctcggc	tcactgcaac	ctctgcctcc	caggttcaag	23040
	acattctcct	gcacggcctc	ccttagagct	gggattacag	gcatgcgcca	ccacacccag	23100
30	ctaattttgt	atlttttagta	gagacgggtt	ttctccatgt	tggctcaggct	ggctctgaac	23160
	tcttgacctc	aggtgatcca	ccgcctcag	cctcccaaag	tgtctgggatt	acagggtgtg	23220
	agccaccaca	ccctgctgga	aagcatttct	tttttggtcg	tttttggttt	ttttttaaac	23280
	tagttttgaa	aattataaaa	gttacacata	tacattataa	aaatatcttc	aagcagcaca	23340
	gatgaaaaac	aaagcccttc	ttgcaagtc	gtcatctttg	tctaacttcc	taagaacaaa	23400
	agtgtttctt	gtgtcttctt	ccagattttt	aatatgcata	tacaagcatt	taaatgtgtc	23460
	atlttttgtt	tgcttgactg	agatcacatt	acatatgtat	ttttttactt	aacaatgtgt	23520
35	catagatatt	gttccatagc	agtacctgta	attcttatta	attgctatgt	aatatttttag	23580
	aatttctttt	taaaagagga	cttttgagga	tgtaaaggca	aaggctctac	atltttgtgg	23640
	ctgtagaatg	tgctgggtgac	atattctctc	taccttgaga	agtcacctc	cccatcact	23700
	ccatttctctg	taaaataagt	aacctactga	taaactacct	ttgaatggat	ccacactcaa	23760
	aacatttagt	cttattcaga	caacaaggag	gaaaaataaa	ataccttata	aagcactgtt	23820
	taatattgta	ttaaattgga	tcaatttggg	ggctagaatg	tatgttagag	acatgatatg	23880
	tccataggtc	cttgctatca	cagtgaagtc	tcagggacag	tcgttttggt	tcattttggg	23940
40	tctcataagc	agactctctc	tgcttgacct	gacaaatcag	agtcgtgtgt	ttaacaggtt	24000
	cagtgaagtga	cttacatgca	cattggagtt	tgggaagctc	cactgtaggt	gcttagacct	24060
	tacctttgtt	gttgctaata	acaatgcaag	catttgggag	gaagacctgt	gttgctcata	24120
	tgtgtccagg	tgtagctgag	gtggccttgc	ttatctgctg	tagggccggt	gagcatttct	24180
	gtagctgtga	tgagtgaact	gaggtgagcc	tgccggagagc	tcccagccat	tggtagtggg	24240
	actcgttag	atgaactgga	aggacctttt	catctgagca	gccactatgg	agaaaaacaa	24300
	ccgaatgagg	ggagagacaa	tgtgcaattt	tatttagggc	acaaaggaga	gctgtggtta	24360
45	gaaggtgaca	tttgagtgga	aagggggcaa	gccatgtgta	tagcgggaga	agagaggtcc	24420

ES 2 635 866 T3

	aggcagagtt	aacagaaggc	agaaatgctt	tccatgtttg	agaaccagta	aggaggccag	24480
	tggctgaagt	aaggtgaagg	gcagaaataa	ggatgaggct	gcgagagatg	agagggttaga	24540
	gacgagcgtc	ttgtgcacca	agataagctt	gtgtgggtcaa	aacaagtagt	ttaattttatg	24600
	tttttaaaag	atcatttttg	ctgggcacaa	tggttcattgc	ctgtaatacc	agtagtttga	24660
5	gacggtgtgg	tgggaggatt	gcctgaggcc	agacgaccag	catagccaac	atagcagcac	24720
	ctataaggtc	tctacaaaaa	actttaaaaa	attagctggg	catagtgggtg	tgtgcctgta	24780
	gtcccagcta	ctcaggaggc	tgaggaggct	ggaggattgc	ttgagtccag	gagtttgagg	24840
	ctgcagttag	ctatgattat	gccactacac	tacaacctgg	gcaagagagt	gagaccctgt	24900
	ctctaaatat	acacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	24960
	acacacatat	atatgtatat	atatgcattt	agatgaaaag	atcactttga	caataaccaca	25020
	tgctggttag	gatttagaaa	aactaggctc	cttattgctg	gtgggaatat	aatatagtac	25080
10	ggccactctg	gaaaacagtt	tggcagtttg	tcataaaaact	gaacataccg	ttagtataca	25140
	gcccagcagc	aactacaatc	ctgggcatta	atcctagaga	aatgaaacct	taatgttcac	25200
	ataaaaacct	atactcaagt	atgcatagca	gctttaccca	taatatctaa	gaactggaat	25260
	cagctcagat	gtccttcaac	aggtgaatgg	ttaaactact	cagtaataaa	aaggaatgag	25320
	ctactgatag	catgcaacag	tttaggtgaa	gttatgctaa	tgaaaaaagc	caatcccaaa	25380
	aggttatata	tactgtatga	ttctatgttt	ttttgcaatg	gcacagtttt	agggatggag	25440
	aatagattag	tggttgcctg	gggttagaga	tggggtagta	gagtaggttt	gtggtggcag	25500
15	aggagagaaa	agagaggagg	gtgaatgtgg	ttataaaaagg	acaacacagg	ggaataacttg	25560
	taatggaaat	gctttgtcct	tttttttttt	tttttttttt	tggcgacaga	gtcttgctct	25620
	gttgcccagg	ctggagtgca	gtggcatgat	cttttctcac	tgcacacctc	gcctcctggg	25680
	ttcaagtgat	acttgtgtct	cagtcctcca	tggttcagagt	gaaacaaacc	agaggtaaatg	25740
	ttcatccaaa	taatccaaca	cacatgacat	taaaacatca	agatcaggtc	ggacgtgggtg	25800
	gctcactcct	gtaatccacg	cacttttggtg	aggccaaggt	gggcagatca	cttgaggtca	25860
	ggagttcgag	accagccggg	ccaacatgat	gaaaccccat	cttgactaaa	aatacaaaaaa	25920
20	ttagccgggc	atgggtggtg	gcacctgtag	tcccagctac	ttgggaggct	gaggcaagag	25980
	aactgcttga	acccgagggg	cagaggttgc	agtgagctga	gagtgcgcga	ttgcacttca	26040
	gcctgtgtga	cagagtaaga	ctccatctcc	aaaaaaaaaa	aaccaagatc	aattaaaaata	26100
	cagcattact	gggcccgggtg	tgggtggctca	cacctgtaat	cccagcactt	tgggaggccc	26160
	agatgggcag	atcacgaggt	caggagatcc	agacctccc	ggctaacacg	gtgaaacccc	26220
	gtctctacta	aaaaatacaa	aaaattagcc	gggtatagt	gtgggtgcct	gtagtcccag	26280
	ctacttgga	ggctgaagca	ggagaatggt	gtgaacccgg	gaggcagagc	tggcagttag	26340
25	ctgagatcgc	gccactgcac	tccagcctgg	gcgacagagc	aagactccgt	ctcgggggaa	26400
	aaaaaaaaat	aaataaatag	aatgctgtag	tgtccttgag	tttacctgcc	cctccttacg	26460
	cttgtgtgcc	cgtgcagatt	gcttgattac	acaattagag	gaggctggcg	gaggattggt	26520
	tttaattttt	tttttttgag	acagtcctggc	tctgttcccc	aggctagagt	gcaatggcgc	26580
	aatcttggtg	cactgcaacc	tctgcctcct	gggttcaagc	agttcttctg	ccgcagcctc	26640
	ccgagtagct	gggattatag	gcgcccgcga	ccacgcccga	ctattttttg	tattttttagt	26700
	agagcagcgt	ttcaccatgc	tggccaggct	ggtctcgaac	tcctgacctc	agatgatctg	26760
30	ctgccccagc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgtgag	ccacacctgg	ccgtttgttt	26820
	taattttgaa	ggtgaagtga	aagtgactac	attttaccaa	agtgattgaa	aagccaggac	26880
	tgttcttacc	ctgtttttcc	agttcttgct	cagagcaagg	tggtttcttt	ttcacttaat	26940
	caccatactt	acttttcatg	tagaacaagt	cagtttgagt	tatcagttca	tcatcttaac	27000
	taaattccat	gggggaagga	attagtttta	gtttcttaaa	cttccaggtt	tgtttatttg	27060
	acaaaatgag	atagcaaggc	agtgttttta	agtttagattt	tttatttctt	tggtaataca	27120
	attttctcag	aaacttagta	gtcttttagt	ttagttgttt	ttagttggtc	ctatgttttg	27180
35	gatcaccctt	ctctacttta	ttttgatagt	gccaaactgtg	aagacatctg	aagccatagg	27240
	tttggtggg	aaggaggcat	ctttagcctg	atcatcttcg	ccaggctgtt	tatctccttt	27300
	tgcttggtcg	agaagtctta	ataggaggct	tattcccagc	tatttgggga	catagaagca	27360
	gttagccatt	gcttatat	tactgaggtc	tgtgtggtat	gttgattgta	gtcagttaac	27420
	gattttgaga	actgaaggca	gcctggtata	tatagagtag	gtattagact	gtgtttcttc	27480
	taattgaatt	tcccatctct	tgtaatctat	gccatcatct	tctgtactgc	tgagaaagaa	27540
	agaaagtttc	taatcaaaact	ataccactgg	ttgtaagatg	cagtttggct	ttagtgtatg	27600
40	taacacatga	ttcaaactg	aaattgattg	agtattggtg	aaatacacag	gagattttaa	27660
	gccagaagac	ctgggtttta	atgctggctg	tatgacttca	tatctgtgtg	atcttgggca	27720
	tgtcatgggt	ggcacttcaa	tttcttctct	ctataatggg	ggaagtgagg	ccagtcattg	27780
	tggctcatac	ctataatccc	agtgtcttgg	gaggccaaga	tgggaagatc	gcttgaggcc	27840
	aggagtttga	gcaattgggc	aacatcgtga	ggccccgtct	ctacaaaata	ttttgaaaaa	27900
	attagccagg	cccagtggtg	cgtgcctgtg	gtccgcgcga	ctcaggaggg	tgagacggga	27960
	ggatctcttc	agcctaggag	tttaaggcta	aagtgaagcca	tgattgtgct	actgtactcc	28020
45	agcctgggca	gcagagcaag	atcctgactc	taaaaaaaag	taaaataaag	taaaatgggg	28080
	gaaatgaact	gcttttagtaa	catcatctgt	tttttctgtg	agcagcgtag	cttgacagcc	28140
	attggtgaac	tcgtgccctg	tgcttccctg	tccagatccc	cattctgccc	gcaacatgga	28200

	gtataacggt	ttattcatag	tagtcgagaa	acactcactg	aatgaatgaa	tgaggtgtag	28260
	aactaagtgg	agtgggtaat	tcaacacata	ttaatttcct	tctttttttt	attttttagaa	28320
	agaaagaact	ttcagctacc	aagaaagacc	gtgtgaatca	ttgtctgaca	atatgtgaaa	28380
	acatagtggc	acagtctgtc	aggtaattgc	actttgaact	gtctagagaa	aataagaact	28440
5	ttgtatatatt	tcagtcttaa	tgggctagaa	tattctttgt	gtcccagcta	ttttaaatgg	28500
	attcagaaat	ccattttaaga	tgaagaagga	cccttttccc	atattttctgg	ctatatacaa	28560
	ggatatccag	acactgaaat	gaataatgtt	ccctttttgt	aatcttttat	gcaaaaatta	28620
	aaaccattat	ggtaattgaa	caacatgttt	atgttttagtt	aacaccctta	gcaactatag	28680
	ttatttttaa	accatctatg	gtttgatatt	tttgcatattg	ttgcaatagt	aggaacagca	28740
	caagacagtt	cagtttgtct	ctcttatttg	ctttttcttg	gcagtttgct	gtcctattgt	28800
	acctctgctc	ctagcagtg	ctggagccca	ctcctctgtg	cttcgggatt	agtggggatc	28860
10	gtggggcatt	gactgtaggt	cagctttcct	tgcttgatct	ttctcactgg	gatgaactag	28920
	cagcaccttc	ttttgtagct	gctttgcttt	tgactatctt	tctgaccggt	gttcctagta	28980
	gctgtagatg	gtaaatatat	ttaggcctgt	ttccaatggc	tcagtaggag	acataattcac	29040
	ctatgatata	tgaattctgt	taccacatg	ggcatgcgtg	aaatagttgc	cttgcccttac	29100
	tttcccttg	aataaataat	tcagtgttatt	ctcctggtag	aagctagaaa	aagcctttat	29160
	agtcagtcag	aaaaaaattt	ttagacaaat	aatcttgatt	ttagtactga	caaaaacgtg	29220
15	tggtgattct	tttttttaatt	tttttttgag	acggagtttc	actcttggtg	cccaggctgg	29280
	agtgcaatgg	cgtgatctcg	gctcactgca	acctctgcct	cctgggttca	agtgattctc	29340
	ctgcctcagc	ctcccaagta	gctggagtta	caggcatgtg	ctactgtgcc	cagctaattt	29400
	tgtattttta	gtagagatgt	tggtcaggct	gatctcgaac	tcccaacctt	aggtgatctg	29460
	cccgcctcag	cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga	gccaggggcg	ccggtgattc	29520
	atltgttttt	tcaaaaaatt	tcctcttgge	cattgctttt	cacttttggt	tttttttttt	29580
	ttttgagacg	gagtcacgat	ctgtcaccca	ggctggagtg	cagtggcatg	atcttggett	29640
20	actgcaagct	ctgcctccca	ggttcacgcc	attctcctgc	ttcagcctgg	cgagtagctg	29700
	ggactacagg	tgctcgccac	cacaccgggc	taattttttg	tatttttagt	agagatgggg	29760
	tttcacogtg	gtcttgatct	cctgacctca	tgaccgcctc	aactcagcct	cccaaagtgc	29820
	tggtgattaca	ggcgtgagcc	accgcgccc	gccctctctt	gtctttttat	tgtgggtaaaa	29880
	tgacataaaa	attgactgtc	ttaaccattt	ttaggggtac	agttcagtat	atataattcgt	29940
	aatgttgtag	agccatcact	gccatctact	tcataagttt	ttcttctgtc	aaaactgaac	30000
25	atctgtcttc	attaaactcc	ctatcatcca	ttctttcctg	tagtcccttt	ctactttctg	30060
	tctgtatgag	tgtaactgct	ctggagacct	catgtaagtg	gattcctaca	ggatttggtg	30120
	tttttttttg	gtgatctgct	tatttttaat	gcctctgtgc	atltgtatta	tatactttca	30180
	aagtgatttc	acaaaaccgt	ttcatttttag	gttaactcat	ttctgttggt	tgtgaaatac	30240
	tgtgtatgat	tctgttctgt	ttctgtctaa	tttgtggaaa	tggtgtggga	agaaaatgaa	30300
	ataacaaatg	agcatatgtc	ctgaaaataa	aaatataaaa	attctaagtt	agcatgctat	30360
30	tgtagaatac	aacgctatga	taaaagtagg	aaaaaaaag	gtttgaattc	tatctctgct	30420
	acctgtgtaa	gctgggtgac	tttagataag	ctgtaacgtg	tttgagcctt	actggctcat	30480
	ttttgaaatg	taatccctag	ttacacagtt	cttgtgggat	cagatggtag	atgtgaaaca	30540
	ctgtgaaaaa	gcaactgcat	agatatgttc	attagccacc	tgagcgggaa	gcgtatccca	30600
	ttgcgatgcc	catcatccaa	agctatatgt	tatctttact	tttttttttt	tgagacagag	30660
	tcttgctctg	ttgcccaggc	tagagtgcag	tggtgcaatc	tcagctcact	gcaagctcca	30720
	cctcccgggt	tcacgctatt	ctcctgcccc	agcctcccaa	gtagctggga	ctacaggcac	30780
35	ccgccaccat	gcctggctaa	atltttgtat	tttttagtaga	gatgggggtt	caccgtgtta	30840
	gccaggatgg	tcttgatctc	ctgacctcgt	gatccgccc	cctcggcctc	ccaaagtgct	30900
	gggattacag	gcgtgagcca	ctgcccctgg	ccatctttac	tttttttgtg	aaatgacttt	30960
	aaatacttgg	caaacatttg	gtcattgttc	atctgatctc	caccatccag	gtctcagaga	31020
	acataatttc	tctctgaaa	cttattgacc	caggaaataa	gatctctttc	aatctgagtg	31080
	cgtcaggctt	tattcttgct	atltttgtct	ttgataattt	tcaaatggaa	ttcatggaat	31140
40	gttggcttat	attcatatat	tagtaaagta	tggttagaca	tcttaagatt	gatttggtgt	31200
	tctatatgcc	atattaaatc	aaaataatag	ctgttaatgg	ttttcacatt	agtctgtctc	31260
	ttgtttttat	ggagtaatgc	tgagagttca	ttatgcttgt	tctacagaag	agcatgttaa	31320
	aaggagtttt	tgagtcagaa	gaggttattc	ttgggttcat	aggatacact	ctatactttt	31380
	tagggatttc	agagtatata	gctgaagggt	atattttatg	taaatatgtt	ttatggaaac	31440
	ttattgctca	tcgctgtttc	ctgttaactc	tcctaaaata	taattaaact	tttggaaact	31500
45	ttttatagct	tttgtgctag	actaattttt	gtctctaatg	aggttatata	aatggcagct	31560
	tctgacgttt	tcaatgtagg	aagtcattta	aaacttcatg	tatattgtga	aatgttagtc	31620
	tgctttaagc	tctctaaagt	ggtctaagtt	actggttcct	aagtatggat	gagcatcaaa	31680
	atcatctgga	aaatttggtt	aaaatacagt	aatgaaggca	cctcactgtc	ctttttccca	31740
	aacatacttc	tgcatctgtt	ttgagtaggt	agggactaca	catttttcac	aagtatcctc	31800
	ttgggaatac	ccaggaatgc	ttacttgagc	aacctcttac	taatatgtac	cttgataagg	31860
	tggttaggta	aacataaata	tacaaaaatc	catagatctc	ccatatatta	gcataaatca	31920
	gctagaaaat	ataacgttta	aagatctagt	tcacagtagc	accaatatat	cgaactctaa	31980

	ggaatcgata	aatatgcaaa	aactttataa	aaactttctgt	taatgtttct	gaaagatata	32040
	ggtgaccact	ttctagatag	gaagattttta	tattactaag	ttgaatttttc	tctaaatttaa	32100
	cacagaaatt	taaaataatc	ttgatcaaaa	ttctagtaga	ggtattttttg	aacttggttca	32160
	ctgcaagaat	aaatacatata	ttgcaaaagaa	tatctcaaaa	tcatcaccag	gcctgggttg	32220
5	gtggcccatg	cctgtaatcc	cagcactttg	ggaggctgag	gcaggcagat	cacctgaggt	32280
	caagagtttg	agaccagctg	gaccagtgcg	gtgaaacact	gcctctacta	aaaatacaaaa	32340
	aattagctgg	gtgtggtggt	gcatgcctgt	agtcacagct	acttgggagg	ctgaggcagg	32400
	agaattgtct	gaaccagga	ggtacaggtt	gcggtagcc	tagatcgac	cactgattc	32460
	cagcctgggc	gacaagagca	aaattctgtc	tcaagaaaaa	agagaaaaaa	gaaaaagaaa	32520
	tcaacactaa	tatggtgaga	cttaatgtat	gtgacattaa	aatagtgatt	ggatgttaaa	32580
	acagggtatg	aacagaaaga	agagtgtatg	tgtgtatctg	tatgaattta	tgatgggtgt	32640
	aacatattatg	tattaggga	atgaggga	tgatacattt	ctctgacttt	gggagaacat	32700
10	tatatctcta	cctcatattg	caaacaaaca	taaagttcag	attaattacc	taaatgtgaa	32760
	aaaatgaaat	aatttcttta	aaaaatgtaa	tcttagtttg	aggaaggtta	acattataaa	32820
	ggaaaaaaat	gttttgagtg	gaatatagtt	caatatgtca	aaatccacct	tcaacaaaat	32880
	tgaaagttaa	ttgaacttgg	ggaaagtatt	gacagcatat	agatcaaaag	ttactgattc	32940
	gtgtaagag	cagttataaa	tatcgtaaag	aaaaacactg	tcgacctgtc	ggcaccttgt	33000
	tctccgactc	ccagcctcca	gaactgtgac	gagtaagtgc	ttattgttta	aaccacccag	33060
	tctgtatgtg	gtattttgtt	atagaaactc	aagctgatta	ggacactagt	aatcagtaga	33120
	ctgaaactaa	aacaaaaata	agaacctttt	ttacctgtca	aattggcaca	cattagaata	33180
15	attcagattt	ttgtcagagg	tgatacaacc	ttctaagaag	gcaatttggg	aaaatataaa	33240
	gcttttagatt	attatatgtc	tgacctagca	gtttttacctc	taggggtgctt	accocctagga	33300
	aagtgtgtaa	tgatattggt	gcagtgccct	tcatccatt	agaaaattaa	aaataacctt	33360
	aatggcctac	cactaaaagg	ggattgaaaa	tttaagatat	atttatttat	gtgtttattg	33420
	agatggagtc	ttgcaactgtc	cgccctgggcc	agagtgcaat	ggtgcatct	cggctcactg	33480
	caacctctgc	ttcccgggtt	catgtgattc	tccctgcctca	gcctcctgag	tagctgggat	33540
	tacaggctca	caccacccga	cccggcta	tttttgtatt	tttagtagag	atggggtttc	33600
20	actgtgttgg	ccagactggt	ctcgaaactcc	tgacctcatg	atccgcgccc	ctcggctccc	33660
	cagtggttggg	attacaggtg	tgagccactg	cgccctggcca	gatacattta	tacaagagaa	33720
	tggttagttaa	cattcataga	tatttatatt	ttgtttactt	tttattaaaa	aaattttttt	33780
	tagagacagg	atcttactct	gtcaccagg	caggatgcag	ttgcacaatc	atagccact	33840
	gcagcctgaa	ctcctgggtg	taagtgatcc	ttctgctca	gccttttgag	tacotggggg	33900
	actttaggca	gtgctactat	acctggctaa	tttttaaatg	ttttatagat	gagatcttgc	33960
	tgtattgccc	aggctggtct	agaattcctg	ggcccaagtg	atcctccac	cttggcctcc	34020
	caaagcgctg	agattacagg	catgagccac	cacttctgac	caatagatat	ttatatttgt	34080
25	gactgtgttg	tataattaaca	atgtgttaaa	aaatttcagtt	aaaaaataat	gaaagatttt	34140
	tgcttctggc	taagatagaa	taacaaggac	agcatttatc	ttottgcctt	gaaatagttg	34200
	aaaacggaag	aaatatatgt	aacagtgtgt	ttcaagttat	tgggcatcag	gcaagaaga	34260
	atagttatcc	caggaaaaatg	aatgtggaga	gccctacaat	ttccttacat	tactgcctgg	34320
	tcattgggaaa	aggaaaaaact	gagagagac	tgaggctgag	ccagtgggtt	gctgggttga	34380
	ggaggcgagag	ctgggagtg	agagatgcaa	ggtggtgaga	gcccataatg	aagaatacca	34440
	gggaagagag	ctgcagaggg	agctccggag	acctgcaccc	tgccctctca	gtacccctgc	34500
	atgtgtgtag	ctgagtagctg	acgagcactt	gcttgtgcgg	aaatgaccca	gggctggagg	34560
	tagagccacc	tgaaaaggatt	agaaggaaac	gttgctgaaa	gtcacacagg	gccaggaaga	34620
30	atttctaatac	acaccagttg	gagtggaata	cctcagctct	catagagcag	gtagggtact	34680
	cagaagggtt	tgcccaccta	gccccagact	aagtttctgt	actctgaccc	tacctaatat	34740
	taaaaagaga	ttaattaaat	tgctcgcaac	aaaaataata	tatttcagtg	tttgtaaac	34800
	gtagaagtga	attgtatgac	aatagcataa	aggctggaag	agcagaaatt	gacatgtatt	34860
	tgccgtgggc	agaataatgc	tcccctcttt	ccccaaaaga	tatcaagtc	taatccctgg	34920
	agcctgtaaa	tattacttta	tatgaaaaat	tgttttatga	tgtgattaaa	ttcaggatct	34980
	tgagatgagg	gggctatctt	ggatgatctg	ggtaggcact	aaatgcaatc	acatatatat	35040
35	aaaaaggagg	cagagggaga	ttttacacac	agagagaagg	ccctgtgaag	atggaacaga	35100
	aagatttgaa	ggtgctggcc	ttgaaaattg	gagtgtgaa	gctataagcc	aaggaatgca	35160
	gcagccacca	aagctggaag	aggcacggag	cagttctcat	ttagagccta	ctccagagg	35220
	aatgtggtgc	tgccaattcc	tttttttttt	ttttttttta	gatatacatt	acccttttaa	35280
	ggttggttttt	tttttttttt	tttttttttt	gtattttattg	atcattcttg	ggtgtttctt	35340
	ggagaggggg	atttgccagg	gtcataggac	aatagtgagg	ggaaggtcag	cagataaaca	35400
	tgtaaacaaa	ggtctctggt	tttccctaggc	agagggccct	gccacgttct	gcagtgtttg	35460
	tgtccctggg	tacttgagat	tagggagtg	tgatgactct	taacgagtat	gctgccttca	35520
40	agcatctgtt	taacaaagca	catcttgcac	cgcccttaat	ccatttaacc	cttagtgag	35580
	acagcacatg	tttcagagag	caoggggtt	ggggtaaggt	tatagattaa	cagcatccca	35640
	aggcagaaga	atttttctta	gtacagaaca	aatggagtg	tcctatgtct	acttctttct	35700
	acgcagacac	agtaacaatc	tgatctctct	ttcttttccc	acatttctct	cttttctatt	35760

	cgacaaaact	gccaccgtca	tcattggactg	ttctcaatga	gctattgggt	acacctccca	35820
	gatgggggtg	cggccgggca	gaggggctcc	tcacttccca	gatggggcgg	ccgggagag	35880
	ggcccccca	acctccaga	cggggcgggc	gctggggcgg	ggctgcccc	cacctcccg	35940
	acggggcggg	tgcccgggcg	ggggctgccc	accacctccc	ggacggggcg	gctggccggg	36000
5	cgggggctgc	ccccacctc	ccggacgggg	cggttgcccg	ggcgggggct	gccccccacc	36060
	tcccgagcgg	ggcggtctgc	cggggcgggg	ctgcccccca	cctcccgagc	ggagcggtcg	36120
	ccggggcgag	gggctcctca	cttcccgagc	ggggcggtcg	ctggggcgag	gggctcctca	36180
	cttctcagac	ggggcggtcg	gtcagagcag	ctcctcacct	cccagacggg	gtggcagtg	36240
	ggcagagaca	ttcttaagtt	cccagacgga	gtcacggccg	ggcagaggtg	ctcttcacat	36300
	ctcagacggg	gcgggcgggc	agaggtgctc	cccacttccc	agacgatggg	cggccgggca	36360
	gagatgctcc	tcacttccta	gatgggatga	cagccgggaa	gagggcgctcc	tcacttccca	36420
	gactgggcag	ccaggcagag	gggctcctca	catcccagac	gatggggcgg	caggcagaaa	36480
	cgctcctcac	ttcctagacg	gggtggcggc	tgggcagagg	ccgcaatctt	ggcacttttg	36540
10	gagggccaa	gagggcggtg	ggaggtgaag	gttgtagtga	cccgagatca	cgcactgca	36600
	ctccagcctg	ggcaacactg	agcactgagt	gagcgagact	ccgtctgcaa	tcccgccacc	36660
	tcgggagggc	gaggtctgca	gatcacttgc	agtccaggagc	tgagagaccag	cccggccaac	36720
	acggcgaaac	ccggtctcca	ccaaaaaaca	cgaaaaccag	tcagacatgg	cgggtcggtgc	36780
	ctgcaatccc	aggcaacttg	caggctgagg	caggagaatc	aggtaggagg	gttgcaatga	36840
	gtagagatgg	tggcagtaca	gtccagcctt	ggctcggcat	cagagggaga	ctgtgcgagg	36900
	gcgagggcga	gggcgagggg	attccttaat	ttcagtttag	tgaatactaat	tttgagactct	36960
	ggcctctaaa	actgtgaaag	aaaaaatttt	ttgtttgttt	gtttctttta	agccacatag	37020
15	tttgtggtaa	tttgttacag	cagctgcagg	aaactaattt	atgctgcatg	tgaatgggtg	37080
	taataaggtg	gatttgtgatg	aagatacata	gtataaaca	ttaagcaaca	actaaaagca	37140
	caacaaggaa	ttatagctaa	tgaacaaaa	aaggagatta	gaataataaa	aatgggtga	37200
	cccaagaaag	ccagaaatag	gggaagaggc	aaataaaagg	aagaaaagac	ttgatgctag	37260
	atttcaacct	aactatgtca	aaaaggacat	tacatgtaaa	aggcagcgat	ttttcagatt	37320
	gaatggaaaa	gtaagactcg	gtatatgctg	ctgcctgcaa	gaaacacatt	ctaaatataa	37380
	aggcaaaaa	aacctacagg	taacagaagc	gaaagaagtt	cactgtgctt	acaagaatta	37440
	gatgcaagct	agactgggtc	tgtaaatatc	agacaaagt	gattttcaag	caaaggctct	37500
20	tgcccaggat	gagatgttca	tttcataatg	atgaagggga	ttcggttcac	agcctggcat	37560
	agcaagctga	aatgtttatg	caccggacta	cagagctaaa	atacatgaag	caaagcctga	37620
	cagaactaca	agtagaaaca	gacaaatcca	cagtgataga	gatttcagta	gccgtctca	37680
	atgatattgt	gaacacgtag	ccataaatatc	tggtcttaga	acacttgacc	aacactgtcc	37740
	cctgtgcaac	ctcattggca	tttacaggac	actccaccca	gcaccagcag	aagagacact	37800
	ctctcaagt	ctcacagaat	gtttgccaa	atagagcaga	tgctgggcca	taaaacaagt	37860
	ctctaaatta	aaagcattca	aattattcag	agtatgtttt	ctgacctcag	tatcatatag	37920
	ttggaatata	ttataggaag	ataacctgga	aaagcctcag	atatgtggaa	aaaccatttt	37980
25	ccacatggcc	catgggtcag	aagtgaagtc	aaaagggaaa	tttgaaagtc	tttggtattg	38040
	actgatatga	aaacaataga	tttctaaact	tggtgggtgc	tggtacagca	tagtaaatgg	38100
	aaattttctag	cattaaatgc	ctgttttagg	aaagaaagat	ttcaaatcaa	tgacctcagc	38160
	ttctaccttt	ggaaacttga	aatgacaag	caaatggaat	ccagagttac	cagaaggggc	38220
	aggtacgggt	gcttatgcct	gcagttctgc	cacttttgga	ggccgaggca	gggtgattgt	38280
	ttgagactgg	cagttgaaga	ccagcctggg	cagcctaggg	agaccccata	tctacaaaaa	38340
	acaaaaaaat	tagccaggtg	tggtggcatg	tgctgtagt	ccagctaac	caggagtcta	38400
	aggtgggagg	attgcttgag	tctgggaggt	tgaggctgca	gtgaactgtg	attgtgccac	38460
30	tgtgttccat	cctgggcaac	agaatgagac	cctgtctcaa	aaacaaaaac	agttactaga	38520
	agaatggaca	tcataaagat	aggagcagaa	gtcagtaaaa	tagaaaaaaa	aaatacatag	38580
	gaaatcaata	aaacaaaaag	ctggttcatc	aagaacatca	ataaattggg	aaagtctgata	38640
	ggaaaaacag	tgaagtcaac	aattagcaat	atcaggaatg	aggagatga	cagtagtata	38700
	gattatatag	atattaaaag	gactgtatga	ggcagggtgtg	gtggttcacg	cctgtaatcc	38760
	cagcaccttg	ggaggccgag	gtggacagat	cacctgaggt	caggagtgtt	ggaccagcct	38820
	ggccaacatg	gtgaaactct	gtctctacta	aaaatacaaa	aattagtgtg	tcgtgggtgt	38880
	gtgtgcctgt	aatcccagct	acttgggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	gaacctggga	38940
	ggcgagggtt	gcagtgagct	gagattgtgc	cgttgcaact	cagcctgggt	gacagagcaa	39000
35	gactccatct	caaaacaaat	aaataataaa	aaaggactat	atggtaatat	tatgaacaac	39060
	tttatgccaa	taaatttgac	aacttataga	tgaatggat	gagttccttg	aaagacacag	39120
	aaactattaa	agctctctca	agaagatata	gataagctga	ttagccctat	atctatttta	39180
	ttgaatttaa	atgtaaaaa	caatatattag	ttactggaaa	acttttaagt	gtgggtggaa	39240
	atggtatacg	aactttttca	actgaatttt	atgaagtcta	atcacaggta	aaggttttct	39300
	gatgaaaatt	tagtgtctga	attgagatat	actgtaaaaa	atgttatata	tcttaattat	39360
	ttcttcacat	taattacatg	ttgaaataat	actttgggtg	tattgggtta	aattaaatat	39420
	tatgaaaatc	ttgcctgttt	tctttttact	tttgatgcgt	cagctaggaa	atataaaagt	39480
40	gtagctcaca	ttctgtttct	gttgacagta	ctgctttgga	gcacagtgtt	tgaatgatct	39540

ES 2 635 866 T3

	atcatttcaa	agacotttcc	tcagttcgtt	attcatggct	gtctgtattc	cacatagata	39600
	aggctctgaa	tactgctaag	tggcatgttt	tgttttatgc	ttttataagt	ttgttgatca	39660
5	ttactgatgt	ggacttttgg	tgccctcttag	gctcattgct	atcttccaac	cattgtttgc	39720
	aatttttacc	tagagataaa	gagaaagaga	cattttggtt	cagagtagtt	agattgggat	39780
	catgaaagag	caacctcatt	ttgatgcttc	aaaaatagca	catccccctg	attactggga	39840
	tttgctattc	ttgggattac	ttcaagaaca	tccttgtgtt	actgggtttg	atgcttctga	39900
	atgctgtgaa	gtcagtttca	tgtacatggc	tcacagtttt	agctctctct	tggctttgtt	39960
	tagacagttg	gagcatgatg	gcttaaacag	cttctttcaa	ttaaacattt	taaaatagtt	40020
	tacaaatagt	aaacaaactc	cagtttttgt	gactctttgt	ctgcacacac	aaaaacacaa	40080
	tctgaccatg	atcatctggc	atcttagggg	gaaatatggg	tatacttttg	cccataccga	40140
10	aagcaagatt	aaaaaggggc	aggagagata	gactgctgaa	ctgattttca	aggttccaa	40200
	aatattgtag	gttaagagta	aaagtaaaact	tttggtagaa	agcagtggtg	tgtctaggat	40260
	tgaagtatct	gaagttttta	aacgaaaatt	taaaaaagaa	aatgagaatt	gccttacaa	40320
	tacaatctct	tcttttttaa	aaaataaaact	ttattttgaa	atagtttttag	atztatagaa	40380
	aaaaattaga	tagggtagga	agttttcata	taccctacat	ccagttaccc	cagttattat	40440
	catcctaatt	tagtgtgaga	cattttcatg	tttaatgaat	caatattgat	atgctattaa	40500
	cttaagtcca	gactttattc	agattttctt	aatcttatg	taatgtcctt	ttctctgtcc	40560
15	agaattccat	gcaggacacc	ggataacctc	ttacatttca	ttgtcatgtc	accttaggct	40620
	cctcttgaca	gtttctcttc	tttttttgc	tagaaattct	ccagaatttc	agaaacttct	40680
	gggcatcgct	atggaacttt	ttctgctgtg	cagtgtgac	gcagagtcag	atgtcaggat	40740
	ggtggctgac	gaatgcctca	acaaagttaa	caaagtaaga	accgtgtgga	tgatgttctc	40800
	ctcagagcta	tcattgttgt	aggctgagag	aagaagcgat	cattgagtgt	tcttctgttt	40860
	tgagtccctg	aggatgtctg	cacttttttc	ctttctgatg	tatggtttgg	agggtgctctg	40920
	ttgtatgggt	tggaggtgct	ctgttgtatg	gtttggagg	gctctattgt	atggtttggg	40980
	ggtgctctgt	tgtatgggtt	ggaggtgctc	ttgtatgggt	tggaggtgct	cttgtatggg	41040
20	ttggaggtgc	tctgttgtat	ggtttggagg	tggtcttgta	tggtttgcag	gtgctctatt	41100
	gcattggtttg	cagggtgctc	attgtatggt	ttggaaagtgc	tcttgtatgg	tttggagggtg	41160
	ctcttgtatg	gtttggagat	gctctattgt	atggtttgca	ggtgctctat	tgtatgggtt	41220
	ggaagtgcct	ttgtatgggt	tggaggtgct	cttgtatggg	ttggaggtgc	tctgttgtat	41280
	ggtttggagg	tgctctgttg	tatggtttgg	agggtgctct	gtatggtttg	gaggtgctct	41340
	attgtatggg	ttggagatgc	tctggtatct	gcctgcattg	cttgccacac	ctgcccggct	41400
	agaaggcgct	atgttgacaa	ttgtgcctgc	acgggtccta	ggtcaatgaa	gggaaccgat	41460
25	ggtagccaact	ggatgctcct	gggaaaatgt	cactacaggc	accagagaag	ccagagctat	41520
	gccccaaattt	ctatgagttc	cagttttctt	aaccataaaa	tgggatcaat	gtttttgtgg	41580
	catgtgtatg	agtgtgtgtc	tgtgtatgtg	tgaggattaa	attgtgtatg	tgtgaggact	41640
	aattgccact	actggatcct	caaagtggta	agaagtgttc	ttattaataa	tgacatcctt	41700
	acactcttac	ccagcaagat	tgtatgggtg	ggcactgctt	ctctttttcc	atcacatggg	41760
	ttccatggta	tccttttgcc	cagggaatct	ttgctttgtg	gctagcactt	tgttgtttgg	41820
	ctaatacagc	tttctgtggg	caggacgctg	gcttctctgg	agccatggga	ttctagctcc	41880
	ctgtcttgct	cctagagttg	tcactgtctt	ctctctccgc	ttgcaattcc	tgttttgctc	41940
30	gcactctact	tatgcagtga	cgtatatcag	tttcaacttg	ttctccgtgc	ctgctgacaa	42000
	ttggcaccac	ttgcatgggt	ccatttaggg	cctgcttcca	gttaagcttg	cttctccaca	42060
	ggcctaataa	tccttgcctg	cttcttttat	tctcactggc	aggaccaggg	cgggtctgtc	42120
	ttgcatgaga	cagggtctcg	ctcagtcacc	caggctggag	tgcatgggct	gatcacggct	42180
	cattgcagcc	ttgagctacc	gggctcaagc	tatcctcctg	gcttggcccc	ttgagtagct	42240
	gggactacag	gcgtgcacca	ccatgccag	ctaattttta	aaattatttg	tagagatggg	42300
	atctcgccag	gttgcccagg	ctggctctga	acgcctgggc	tcaagtgatc	ctccctcctt	42360
35	ggtttcccaa	agtgtcggga	tcacaggtgt	gagccactgt	gcctggccct	tgatgtttca	42420
	gttcttgata	tttgatcctc	agagtcagaa	aatctaaaaa	gagggctatc	ccaggttgcc	42480
	ttggttcatg	gcaaatggga	cgtttaagagg	gcagagagaa	tatgaacaga	aactgttcta	42540
	atatttgtca	tttaattgtg	aagtattgtt	ctttttttaa	cctccttcat	tttttttcca	42600
	ggaattgtcg	gacacagtgg	cttggtgtgt	gtctgaggac	tgtaggccat	ggccctaggg	42660
	tgtggtttta	ggtctcaggt	gctcttctcg	gctgtctcct	tgcttcttct	ccatgtcctc	42720
	ttctttgttt	ccagccattt	ctcccttatg	cttaagtttg	gtgcagcagg	gtttggctgc	42780
40	tctcagattc	ctgcttcttc	gttgctcagg	cttgctcagg	ccagcgggct	ggcagcggga	42840
	tcaggatctg	gctaggtttg	ctctcactgt	ggcagagtag	ggggaggcgt	gggagagcac	42900
	gtgtgacccc	aggccagctg	tagggagcat	aggcatgggc	acgtagcctt	caggtcctag	42960
	actttgtctt	ctcatgagta	tggctgtgtg	tgtatgggtg	aaactagggt	ctacttagcc	43020
	caagaaaaatg	ggcacatttt	gcattgtggt	tctgtagaga	aatgcactgg	gtatctgaca	43080
	tagcctggca	gcattgcctcc	ctcaggtagg	ttagtctcag	gcgggtgaagc	acgtgtgtcc	43140
	agcaagaact	tcatatgtgg	cataaaagtct	ccgttctgtg	aggtgctggc	aaatcaccac	43200
	caccgtcaag	aggctgaagt	gatttttgtc	tagggaggca	ggaaaggcct	cctggagtca	43260
45	gcagccagta	ggtgaaagag	tagattggag	accttcttaa	tcacaccgc	ctcttgtctc	43320

	aaggggtgccc	aggaagctgt	ggaggctgaa	cccatcttat	gctgccagag	agtgggacac	43380
	catgaggggtc	agggtcaaggg	gttgtacctt	gttttgtaga	gaattagggg	ctcttgaaaga	43440
5	cttttgatgt	gggtcagggga	gtgtatcatt	taggaagagt	gacccggtga	ggacgtgggg	43500
	tagagggagga	caggtgggag	ggagtccagg	tgggagttag	tagaccagc	aggagtgcag	43560
	ggcctcgagc	caggatgggtg	gcagggtgt	gaggagaggg	agccacctgt	gtgtctgcgg	43620
	aagcagggggc	aagaggggaag	aggccagcag	cgtgctgcca	tcacccagcg	actggcgtag	43680
	attgtgagag	accattccct	gctcttagga	ggggctgagt	tttagttttc	tcttggtata	43740
	caataagctt	ggtatttgtt	tacaaaacat	ttgtaaagct	aaatcaaggt	ttgataaagg	43800
	ttctagtttt	atttaagaag	taatgttgaa	ataaatgttt	gtccaattcg	ctttgctcat	43860
10	ttaaggactt	tcagtacaaa	ctgcaacaac	aggattagga	tttaaacgtt	tctgagatgt	43920
	ttttactcct	cagaattttcc	cagaatgtga	tctgggtttg	attttcaagc	ttgctgaccc	43980
	aataggttaa	cccacaagtt	ttacgaagac	catctcagtc	cacttacatc	aactgcccat	44040
	gccacgggta	aagagatcat	cgaactgatgt	ttggcacagc	ttcctccctc	ttgggtgggc	44100
	aagcatttgg	acagagacata	tcctatgggt	gagagtgggg	caccaaagtc	ttccctgtcc	44160
	catccccctag	cttgagaagc	ccttctctaa	tgtggacttt	gtgccgttag	catcgttact	44220
	agcctgaagt	tgaccatctg	gacgtacttt	ctgggttagc	ctcacaagtg	agcaaggagg	44280
	gttgagagat	gtgctgtgag	gaatgtgggg	ccccagctgg	cagcaggctc	tgggtcaggg	44340
15	gggcaggggac	cacgggcata	cctgacagtg	aggaggggcc	acacctgcag	aaaagtgagg	44400
	aggactccgc	cttgggaagt	gttctagggc	agagcgaggg	tctgtgggtt	ataagtaaac	44460
	ccacagtgct	cgggaccctg	cagatgtcca	gggtgccgtc	tgagcccgta	tcataccaaca	44520
	gaatgttctg	ctagtgaaga	ttaaagattt	actccagggg	ctttaggatt	tattatata	44580
	atataaatcc	tatatata	attttttttt	tttttttttt	tgagatggag	tttcggtatt	44640
	gttgcccagg	ctggagtgc	atggcgatg	cttggctcac	tgcaacctcc	gcctcccggg	44700
	ttcaaaactat	tctcctgcct	cagcctctcg	agtagctggg	attacagggc	cccaccacca	44760
20	cacccgggcta	atttttgtat	tttttagtag	agacggagtt	tctccatgtt	ggtcaggctg	44820
	gtccttgaact	cctgacctca	ggtgatctgc	ccgccttggc	ctoccaaagt	gctgggatta	44880
	caggcatgag	ccaccccacc	tggccaggat	ttattgtatt	tgaacctct	accattttta	44940
	ttttgatgtt	atgtagtatt	tgatgataat	gaaagttaaa	ttgtttttct	ttccattttt	45000
	ctgtttaagt	gaatgacctg	tatctagttt	attcagtaac	ttcctgcata	tatttgttct	45060
	tttcatttct	aatgaatata	ttcttaattt	agttgtctatt	atgttttgc	ttgcccacaa	45120
	attgaaatct	tagtttctct	ttagctcgtt	ttagaactag	tgatgggatg	tgtcttccat	45180
	aaatctcttg	tgattttgtg	taggctttga	tggattctaa	tcttccaaag	ttacagctcg	45240
25	agctctata	ggaaattaaa	aaggtgggccc	tgtcctttct	tttttaaaaa	tgtttttaaa	45300
	tttaaatttt	tataggtaca	cgtattttgt	aggtacatgt	aaatgtatat	atttatgggg	45360
	tacatgagat	attttgatac	aggtatacaa	tacataataa	tcacaccatg	gaaagttgga	45420
	tatccatgcc	ctcaagcatt	tatcctttgt	gttacaacaa	atccagttac	atgctttact	45480
	tattttattt	tatttttgag	acagagtctt	gctttcaacc	atgctagagt	acagtggcag	45540
	gaccttggct	cactgcaacc	tcgcctccc	gggttcaacc	gaactttggg	ctggtctcaa	45600
	actcctgacc	tcagggtgatc	cgcccgccct	ggcctcccaa	agtgttggga	ttacaggcgt	45660
	gagccactgt	gccggggcctg	attgtacatt	ttaaaataac	taaaacagtc	agggcacagt	45720
30	ggctcatgcc	tgtaatccca	gcattttggg	aggctgaggg	agggtatcac	ctgagatcac	45780
	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatggag	aaacccctgtc	tctactaaaa	atacaaaaa	45840
	tagccaagtg	tgggtggcggg	cgcctgtaat	cctggctact	cgggaggctg	aggtagggga	45900
	atcgcttgaa	cctgggggtg	gaggttgtag	tgagccgaga	tcacgccact	gcattccagc	45960
	ctgagcgaca	gagtgagact	ttgtctcaaa	aaataaaaa	gaaataaaa	tgggcccggg	46020
	gtggtggctc	acaccttagt	cccagcactt	tgggaacctg	aggcagggtg	atgcttgaga	46080
	ccaggagttt	gagaccagca	tgggcaacat	ggcaaaacgc	tgtctgtaca	gaaattagct	46140
	gggtgtgggtg	gtgcacaact	atagtctcag	ctacttgagg	gattgaggtg	ggaggattaa	46200
35	ttgagcctgg	aaggttgaat	ctataggtag	ctgagattgt	gccactgccc	ttcagcctgg	46260
	gcgaccaagt	gagaccctgt	ctcaaaagaa	aaacaaaaaa	acaaaaaaca	aaccactatt	46320
	atcgactata	tattattgtc	tatgatccct	ctgctgtgct	gtogaatacc	aggctctggg	46380
	cccttatttc	catcactgag	caaacttcac	tctgttaagc	agcagggtgtg	ggattttcatc	46440
	gttatttcagt	aattcacaat	gttagaagga	aatgctgttt	ggtagacgat	tgctttactt	46500
	ttcttcaaaa	ggttactctt	tattagatga	gatgagaatt	aaaaatggtg	acttacttta	46560
	tatctttata	attgaagccc	actagacctt	aaagtagtta	ccagatgttt	tatgcattta	46620
	aatggccttt	tctctaaaa	tagaaagtaa	caaggaaaag	aaatgcttgc	tttctatgca	46680
40	acctcttgg	tgactagtat	gtgactctta	atgcaaccc	cattgcaccc	cctcagaatg	46740
	gtgcccctcg	gagtttgctg	gctgccctgt	ggagggttgc	tgagctggct	cacctggttc	46800
	ggcctcagaa	atgcaggtaa	gttgtacact	ctggatgttg	gtttttgtcg	ggggccagct	46860
	gctactgatc	ctttatgtct	cagctcagat	gtcatttcaa	aagtctgctc	tgccctctcc	46920
	aaattgcagt	cgaccttgcc	ctgtttatgt	ttccctcata	gcactaatcc	atgtcagaaa	46980
	ttgtcacgta	cagtctatct	gtgtgcttgt	ttattttcta	tcccaccctt	ccgcaagaga	47040
	cttatgggat	gtgtgcccc	ggacagcagg	ggtcttactg	tcttatgctc	tgttgacgac	47100

ES 2 635 866 T3

	cagcagcgat	aacagtgtct	gcacatagta	cttgcttaaa	agatacttgc	caaattgttg	47160
	aagggttgagg	taccaatttc	attattgtctg	actataggag	ttatagcaaa	atatccattt	47220
5	gtctgttaca	tgagttaaaa	atatgggtgt	tgcactgtga	atagtttggg	ttagtcaaaa	47280
	cagttgtatc	ttaacggatt	gagaaacaaa	agcaggacca	cttttcatca	gctccctcct	47340
	tctccttaac	cagcaataca	tgctgatgct	gatatcccat	agaccctcag	ctccatcctg	47400
	agtcactggg	aatgtggtct	aaaccctcac	tattaatatg	aactgagttt	caataagaat	47460
	cttatatggg	tcgggcatag	tggtcctac	ctttgatccc	agcacttcag	gaggccaagg	47520
	caggtggatt	gcttgaccca	gactaggcaa	catggtgaaa	cgcgcctct	acaaaaata	47580
	caaaacttag	ccaggcatgg	tggtgcgtgc	ctgtggtcac	agccactcga	gaggctgagg	47640
10	tgaggaggatc	acttgagcct	gggagggtgga	ggtcgtgttg	agccaagatc	gcaccactgc	47700
	actccagcct	gggcaacaga	gtgagacctg	tctcaaaaaa	accaaatacc	agaaaagaac	47760
	ttatatggct	gcagaggtat	aatcactaag	gaaatttcct	tttgtataat	ottttttctt	47820
	ttactatcat	ttaaaaaaat	gtgttatatt	tctgaagcaa	cacatccagg	ttctgcacat	47880
	agcagccaaa	gtgaccttaa	agaatataac	tggtgtctgt	cattccctta	tttaactct	47940
	tgtacccatt	tccagtgcc	gtttagatag	agattccaga	ctcgtcaatg	gctctgtcac	48000
	ctcagacacc	ctgcattgac	tatttagtct	gattagagtc	aggtttttct	tcctcctgat	48060
	ggtttttttt	tccccttag	ttctcagcgg	aacagtcaact	tccttaggga	ggtttcccca	48120
15	gccaccctct	gaggccgtgc	ttgttgccag	actctgccac	tagagggcag	ggctgcacca	48180
	ctcctggcac	ctcgcacccg	gcctgccctg	tcaactctgtg	tggtgggtga	attcctgtga	48240
	tctgtgactc	actgctctgt	gtcctacaca	ttcggtcttt	cttctctccc	cacaacccca	48300
	ttttataatt	ctcctttttc	aggaaagctt	tattccatt	taaaaatttt	tgttttttaa	48360
	atgggtatttt	cttacactta	ttttctaatt	aaaaatgagt	gttttaagaa	gtattatgat	48420
	ttactgcaaa	taatttttaa	accagcctt	ttagatcctc	tgtgatcata	agagaaatga	48480
	aggatgtctc	ccaacacttg	agcttcatcc	acatttcatc	ctcctgttct	ttcagctgag	48540
20	ttttcccat	cccattaggg	actgttgga	tataaaactg	gcttttccct	aacagggaat	48600
	gaattgcttc	tgtttctcct	gaaggagagc	tggaagaatg	acttgcgctc	ttttgcatac	48660
	acaggcctta	cctggtgaac	cttctgccgt	gcctgactcg	aacaagcaag	agaccogaag	48720
	aatcagttcca	ggagaccttg	gctgcagctg	ttcccaaaat	tatggcttct	tttggaatt	48780
	ttgcaaatga	caatgaaatt	aaggatgat	tggtgcctca	ggtcacaaac	atgagagtg	48840
	tgctgtgagt	gagtctgtgg	agggtagggg	cttctgaaca	gggagtcctg	tgaggagtgt	48900
	tcttggtgta	tggtgtatgt	cgtaatttag	actaccatca	tttgtgttat	ttttgaggca	48960
25	cctaaggact	tctttccact	tctcatttct	tactgtgggg	tgaagagttg	aattgggaga	49020
	tggttttctag	atgcaaatag	aaaaggcatt	ttccagagc	agatttgggt	tcggcgtaact	49080
	agagtgtact	tttaaccctag	ctgcgggaag	atgactgtgc	caagactgca	ggtaggagaa	49140
	agctcactga	cgaggcccttg	tggtgtctgaa	cgctctgcag	ctatcagagc	ctggttgctt	49200
	cctgtttgtgc	attccaacaa	atcatcttca	aacccacttt	agtgttttgt	ttataatgtc	49260
	cagaaatagt	gaccctgtca	catgctctac	agattacagg	attcttagcc	tcttcccttt	49320
	tggttagtca	gtcctgggtt	tgagcccaag	tgaccctcct	gggagggtag	gatacacact	49380
30	gggtagagtg	gaatcagatg	gacttggatt	agaaattctgt	cctctttact	agttattttc	49440
	ctctaggcaa	actgcccaac	agctctaagc	tatttccctc	gtattctgaa	aaataagcct	49500
	taatgggacc	catatagggc	aactctgaga	gtaaaataaa	ggaatatgtg	ttagagtgt	49560
	gcatagtac	ccacgggaag	ggcttagatg	ttagctgtca	ctgctcttat	tagctgaatg	49620
	atltggaata	aactgttagc	ctctctcatg	tttttctct	tgagcttcga	agtttctgtg	49680
	tttaactaa	ggagatattc	aaactagtca	tggggttttg	gaatgacgaa	gggagatgat	49740
	gaatctaaag	aatttagtgt	aatatttctt	catgctcagt	aaatggtagt	ttctgctgct	49800
35	gttattttta	ttaccatctc	tttggaaatg	gagtaggtgc	tcctttgttg	tcagaggctg	49860
	tgagagctcc	acagcgccag	tttgcccatc	tgtacactgg	ggtctgttga	aggcagctcc	49920
	ctctgtgata	tctctggctg	tcagagctca	gatgatagat	ggtatttttg	tactcttagt	49980
	tctcatcatt	ttcatgattt	cgatcaccat	ttgagtatga	tgatgctaac	actttgttga	50040
	acgtagaatc	cgtaatttac	ttccttctct	aacctttggc	attaaaaaaa	atctattctg	50100
	ctacctctct	gctcatttat	ggttattcaa	atttattatc	aagagcctgg	tacagtggct	50160
	tgtgcctata	attgtagcta	cttgggaggc	tgaggtagga	ggattgcttg	aggccaggag	50220
40	tttgagacca	gcctgggcaa	gatagtgaga	ccctatctct	aaaaaaactg	aaaaaaaatt	50280
	agctggacat	gatggcatgt	gcctgtggtc	ctagctactc	aggaggctga	gacaggaggc	50340
	tcgggttagc	ccaggagttg	gagttcgagg	ctacactgag	ctgtgattgt	gccaccacac	50400
	tcagcatgg	gtggtaaaac	aagatgccat	ttcttaaaaa	aaaaaaatat	atatatatat	50460
	attatcaatg	aaattcagta	gtaccaacag	gattataaac	aaagatagta	gttcccttcc	50520
	tactttttct	cttaatcctt	gtgtctcaca	ggcaaacata	actcttagta	tttcttccaa	50580
	tatttacttt	catgtttctt	tcttcttctt	tttttttttc	tttgagatgg	agttttgtct	50640
	ttgttgccaa	ggctggagtg	caatgacgca	atcttggtct	accacaacct	ctgtctcccg	50700
45	ggttcaagcg	attctcctgc	ctcagcctcc	tagtagctgg	gattacaggc	atgcatcacc	50760
	acgctcggct	aattttgtac	ttttagtaga	gatggggttt	ctcggggttg	gtcaggctgg	50820
	tctcgaactc	ctgacctcag	gtgatcctcc	cacctcagcc	tcccaaagtg	ctgggattac	50880

	aggcgtgagc	cactgcgcgc	agcaacttcc	acattttctaa	ataacatgct	tctactgcta	50940
	tttttttttt	caatttttaga	catttttttta	cttttactat	agttctatca	gaattcagtg	51000
	tgtacgttat	tatgcctaag	taaatagtca	tggttgctta	cgtattatat	ttcttttgatt	51060
5	gtgtttctta	tttgatgaga	aagctgtgtt	ttttgctctg	ggttgaaact	ggagagagga	51120
	cctggggagg	aggaggagga	cagatgaagt	tggtgactgt	accttcoatg	ccatagctgg	51180
	gttctcagca	cccggggatc	tgctgatcac	ctactcatag	gccaggcccc	tatogaagtt	51240
	ctaggtgacc	cagtgcctgg	gacggggggg	ccacotgcaa	ggtctaatac	tggaggtggg	51300
	ggctacagtg	ttggcttgtg	ctggggccag	catccttagg	aaggcatctt	ggaggtggag	51360
	gagacagccg	cccacttctt	gattggggcc	ttcagcagca	ccagcttctt	gggcaggctg	51420
	gtgctggctt	tcacacccat	gtcgtgttca	atcttcttcc	agatcctgac	ttctaggttc	51480
	agcttttctc	agaccctggg	tcctttcaga	ggccattgct	gctgccttgc	tccttgctgg	51540
10	cttgtgcctt	gattatatgt	ctttgtacaa	ctttttgttt	tcctggagtt	aatcttcaca	51600
	tctgttttct	tggagttaat	cgttacctct	atatcgcttg	cttattattc	tttggccttt	51660
	ttgtcttctc	acaccttcca	acttctttgt	aatatgtgtt	tagtacaatt	tttcatgaca	51720
	ggtagtttac	tgaatcagtt	tttccccagt	gtggtcatcc	aacttgagtt	atccagctct	51780
	ctgccccagt	ctgggcaggt	tgatcttcag	gtctgtagta	cacttgatc	ctaggacttc	51840
	tcttttgcct	tagcctggaa	tttcttttgc	agttctcccg	ttggatgcc	agttcttaca	51900
	tgcataatgt	ttttctatcg	tctagtagct	tcctgagaga	agatgaatgg	gagggaaatt	51960
	gtatgaggtt	ttgcattcat	aaaaatgcca	ttttttttcc	tgtacacttg	gctgggtatg	52020
15	gtgttctggg	gtagaaatca	ttttccctca	gaaatgcaa	gtctttgccc	tgttgtctta	52080
	aaatctccaa	cgtgaccoga	ttccttaacc	tatgaatgta	cttttctttg	gaagctttcc	52140
	atttttgggg	aggtgaagtg	ctaggtaact	agtaggcctt	ttaatttgga	aacttacatc	52200
	ccttcagttc	tgggaaaatt	ttcttaacat	ttctctgaga	agttcttgcc	ttttattttc	52260
	tgtgttctct	cctgaaattg	gttagtttga	tggttggtct	cctagattga	ctcacatctt	52320
	acctttttct	tttctttttc	tggtactttt	tagatatcca	tctcaaaact	ttctattctat	52380
	tgttatgttt	tttaacttct	ttttttcttt	gtctcttgat	ggggtcttgc	cctgttgccc	52440
20	aggtttggtt	gcagtgtgct	gatcatagct	cactgcagcc	tcaaattcct	gggtccaagc	52500
	agctgttctg	cctcacctct	ccaagtagtt	gggactacag	gtatgcacca	ccacgtccag	52560
	ctattttctt	tacttttttt	tttttttttt	tgagatggag	tcctactctg	tcgccccagg	52620
	tagagtgcgg	tggtgggatt	ttggctcact	taagcctctg	cctcccaggt	tcaagcagtt	52680
	ctcctgcctc	agcctctcaa	gtagctggga	ttacaggtgt	gcaccaccat	gcccggtcaa	52740
	ttttttgtatt	tttagtagag	ccagagtttc	accatgttgg	ccaggtggtt	ctcgaacgcc	52800
	tgacctcagg	tgatccgcct	gccttgccct	ccgaaagtgc	cgggattaca	ggcgtgagcc	52860
	catcattaga	tctttaaata	ccagtatcta	taagtctttt	cctcttgagt	cagctagtat	52920
25	ccctggaagg	aaattactca	ttttcctgct	tggaggtctat	aagcttggtt	atgtttatcc	52980
	tgcaaccggg	gactggaagg	gaggggactg	acagtgttgc	tggtcagggt	gccctcttac	53040
	ttttttgttt	ctgtgtgcat	ctcacgtctg	tcctcagcct	atgtaaaacac	gctctgagct	53100
	tatccctctc	aatctttgcc	ggaggtgggg	gaggggctgc	ttcctgggct	gccttggttt	53160
	ggaggggaag	cctcaggtga	gtgggtggga	atttgcccaa	ggagccatga	gaccagccac	53220
	tatttcaccc	tctccatccc	tcacttttca	gatgtatgtg	gcgcctccaa	agcccgagct	53280
	cttcttggcg	tctgtgctct	caataagctt	gcttttttgc	ggtatccctc	ctaccctccc	53340
	ctgtcccccag	caaagcttgc	atttgaactt	cttccctacg	gctaacaaat	cagtcagtta	53400
30	tgtagctctt	gttacttttt	agcttccgaa	gttttggtga	caccctgagt	ctgctaattg	53460
	ccctgttctg	ttctttctgt	tcgtgtaaat	atatgcttta	tacaacttct	ttacatgatt	53520
	tttgtggggt	ttctgggtag	cagagcttca	caagttcaat	ccagcgtgtt	ggattagaaa	53580
	tctcccaccc	tctgggttat	tcttattctc	aaaattacct	gccaaacact	gatactccct	53640
	tgtttttctt	tttctgaca	ggaaatgtac	ataccatata	ggacagaaat	cattagtgtt	53700
	tcctcttggtg	aataaccaca	aagtgaactt	aacccttgta	accgccaccc	aggtcaagac	53760
	agaatattac	caagcactca	gaagcctctc	ccctattccc	ccgtcactgc	tcctgccttc	53820
	ctccccagg	tcagtactgc	tggcttctaa	ttccagagtc	tgttttttaa	ttctgtgtac	53880
35	atagaccatg	gattaagtgt	tctttttgtc	tggtttattt	tggtcgacat	taagttcatg	53940
	agagtcttct	atattatcgt	gtgtattagt	attcctgtag	ttttaggagc	ttcatagcat	54000
	tccattgtag	ggatatacca	cagtttattc	attgtattat	cactgggttg	tttctagttc	54060
	ttggctattg	cgagcagtg	tactgtgacc	actcttaggt	gtgtcttttg	gagtacatgt	54120
	gcaggtttcc	atcttgacaa	gctagaggtg	gagttgttgg	gtgatagggt	gtgtgcattc	54180
	cagctgcagt	agaaaactgc	aaatagcttt	ccttgagtgc	ttgtaccagc	tcaccctttt	54240
	gccactgtgt	atggggattc	caggagctct	ggtcctcgct	agcacttgga	attgctgatg	54300
40	cttttactct	tagccttcc	gatgggtgtt	ttctggaatc	acattatgat	tttaatttcc	54360
	attccttaaa	gtacccttgg	ctctgaagtt	taatgattca	tgcattctct	cccttttgaa	54420
	gtactcttac	aggtatgttg	tgcattgtgt	gaaaagtggc	actatctatt	ctaaaaatca	54480
	gtatgcctcc	tctgtgtttg	aacagtttga	gcgtggcctt	ggggcctcct	gttagctggc	54540
	ttggagaagg	gattcttggg	attgtagaga	ttagacctga	ggaggccctc	tggagctctc	54600
	tgactaaaatt	ttattcttta	ttattccaaa	ctatttaagc	tcaccgtgtg	ctgactcatc	54660

45

	ataataatga	gtagctctca	ttgtgcttgt	ctatttggac	tcatacaatg	atTTTTTTTT	54720
	tttctttgag	acagagtctt	gctctgttgc	ctaggctgga	gtgcagtggc	acaatctcgg	54780
	ctcactgcag	cctccacctc	ccaggttcaa	gtgattcttg	tgcctcagct	tctcaagtag	54840
5	ctgagactgc	aggtgcgtac	caccatgcct	ggctaattgt	tgtattttta	gtagagacgg	54900
	ggtttcacca	tgttggccag	gttggctctc	aactcctgac	ctcaagtgat	ctgccttctt	54960
	cagcctccca	aagtgtctgg	attacaggtg	tgagccactg	agcttggcca	aagtagtttt	55020
	ttaagatgtt	agtatctttt	cttgacgtta	aaaaagtttg	tcagagatga	ttctactttg	55080
	ttctccaggt	gttttctcag	ggagaaattg	gaggcagtaa	gccactgggg	gagtctctgt	55140
	gctggggggg	ggggtagtcc	tgtggctcct	tgtcagggag	tcctgtggct	ggcaaggaga	55200
	gaagtccctg	ggctgggttg	ggagggagtc	ctgtggctgg	ggtctcatcc	tgtgcctaac	55260
10	agtgtccaga	ggtgccgaga	ccagctcagt	cggggagacc	ctaaccagc	agcgctagag	55320
	gaattaaaga	cacacacaca	gaaatataga	gggtgtgaag	gggaaatcag	gggtctcaca	55380
	gccttttagag	ctgagagccc	tgaacagaga	tttaccacac	tatttattaa	tagcaaacca	55440
	gtcattagca	ttgtttctat	agatgttaa	ttactaaaa	gtatccctta	tgggaaacga	55500
	ggggatgggc	cgaattaaaa	gaagaggttg	ggctagttaa	ccgcagcagg	agcatgtcct	55560
	taaggcacag	atcgctcatg	ctattgtttg	tggcttaaga	atgcctttta	gcggttttcc	55620
	accctgggtg	ggccaggtgt	tccttgccct	cattctctgt	aaccacaca	cttccagtgt	55680
15	gggcatttag	gccattatga	acatgttaca	gtgcttcaga	gattttgttt	atggccagtt	55740
	ttggggccag	tttatggcca	gattttgggg	ggcctgctcc	caatacacag	gtctcgtgta	55800
	aattccctgg	gaggcgataa	gcctctgaga	aacagactat	gctaaccacg	ccatgaaaga	55860
	gaaacttatt	tataaatcag	atgccagtta	ctagtttact	gcttatttgc	ccaggcgtag	55920
	ctctgacaga	gtccccgact	catagtgcct	gctcagtcca	tgctgaacaa	tgatttgaat	55980
	caagtcatgg	ctcagagcat	agttttgaat	aatgggaaat	ggatgttctt	aagtaacata	56040
	gtcaccaagg	taatgcgact	agctgggtca	ccccttttca	atTTTtaggt	atTTTtata	56100
20	agatttaaat	ggccatcatt	agagttatag	cactttctcc	tttggtattg	cctagaggcc	56160
	catgagaaa	tattccctaa	tttcttagga	gaacagtttg	tgggtagtat	gcggctcatgt	56220
	ccagttaaat	tgcagatatt	tcgatcgaa	gatgttccag	tcctgagaac	ttcgtgacat	56280
	tagcaggact	tctacaagcc	atctcttagg	gtggggcatt	tactgcagtt	ggctagtagt	56340
	cttttctcct	taactttgtc	atTTTgtgat	ttttttttaa	ctgtccccaa	atactgtggg	56400
	cagagtgtat	ctagaattga	ggcctccact	attgcggaga	ggacatggat	gctgagcagt	56460
	cccctgagtg	aaggttataa	agaagcaaat	agactacaca	tgtctgtaaa	ctgctcttga	56520
25	gtgtcccaaa	tttgggttac	ttcagttcag	ctgtaggaaa	agcctcaaac	tgtttatact	56580
	ttgcaagaat	tggaaacttc	taattcacgt	taagttttat	gtaatacatg	ataagcttca	56640
	taggagcttc	atcttttata	tacttggact	tttgcttccg	taggttttgt	taaaggcctt	56700
	catagcgaac	ctgaagtcaa	gctccccac	cattcggcgg	acagcggctg	gatcagcagt	56760
	gagcatctgc	cagcaactca	gaaggacaca	atatTTTctat	agttggctac	taaatgtgct	56820
	cttaggtaag	gtggaggcat	atgagtggaa	gagttccag	catgtactca	agatgacact	56880
	ttgaaataaaa	taaaaccaga	tgatccctca	gcttctagac	caggctatTT	ggcaactgggt	56940
30	gattgaatgt	gaactgcact	ggggctgctg	tgagcccgca	tgggtctctg	tgaccctgca	57000
	gatgcagccg	tgcccaggga	ctgggcagtg	ggtgtgggct	ggtgtgagcc	ctgtctgccca	57060
	cccagggcct	ggccctctgt	ctgtgtcggc	catgactatg	gtgagtcttg	taggcttgag	57120
	actgtgcctc	gggttctctg	gggttctctg	taggtcagtt	gacagtttct	cctgttgttt	57180
	gggttaactgt	ggaacggaac	actggcaagt	ctggaagcga	gcatgtggac	gtgcgatatg	57240
	aaataacgac	ctggctttca	aaggcagtg	ggctctctgg	aaaggacctt	gctgagctag	57300
	ggatgtgggt	gtgtagccat	tcccagtggt	cctcatggcg	tactcgttca	tgatcatgtt	57360
35	tgtgccatct	tgatctctca	ggatctcttc	ttttttaaca	gattaagccg	ggaatctcca	57420
	aacagttagt	cagatgttaa	gatgtcttgc	ttccaccccc	acaggcttac	tcgttcctgt	57480
	cgaggatgaa	cactccaact	tgctgattct	tggcgtgctg	ctcaccctg	ggtatttgggt	57540
	gcccttgctg	cagcagcagg	tcaaggacac	aagcctgaaa	ggcagcttcg	gagtgacaag	57600
	gaaagaaatg	gaagtctctc	cttctgcaga	gcagcttgct	caggtaggag	cacagggttt	57660
	actctaggcc	ctgcatgtga	atgactgaca	ttcaaagaac	cgattaattt	ggaagagaag	57720
	cggcagaacc	gagagttaga	ggtgtggact	ctggagctgc	gctgctcgtt	tccaacccta	57780
40	ggtgctgacc	tctagctgtc	ttccctctgt	atgtccctgt	caccgtgagt	caaatgcggg	57840
	tgatgcctcc	tcaggtgcog	tgttacctaa	gcctctcaga	gaccactgct	accctgtttc	57900
	taaaaccaga	ggtcacgata	tgtgttcac	caccagtaa	atactgattg	agcaccactt	57960
	gtgtgctagg	ctctgggata	ggggctgggt	atacaatggt	gagtatttca	gctgcagctt	58020
	ctgccccgtg	gaggctgtgg	cctagcacac	tggcttaggc	acgggtggat	atgctcactc	58080
	aaggagatag	ggacgtggto	gtttggggtg	tcggaacaaa	atgtcggaac	ttctctttcc	58140
	aatgcagaga	aaccttgca	taattcta	gtactgtgat	tggcagttga	cttcagttct	58200
45	ttgtagcacg	cttactcagg	ttatttca	aactatgtaa	ccatgcagcc	tcatttttaag	58260
	caattggatt	ttttgaactt	tacttaaa	gttatgtcag	gggttttatt	gtgcttaagt	58320
	tgtgccattt	agctaagttt	tgtaggatac	gaaattgtaa	gtggcttaaa	atgattctta	58380
	atagaatcat	gaattgaaga	taatgtctaat	aatttaagca	ctgagttagg	tagtgtttgt	58440

5	aaaatgctta	gaatgcttcc	tggcacatgt	taaggccatg	taagtgcctg	gtgttgataa	58500
	acagctgagc	aaaagtggac	tcttaagaaa	gtattggggc	tgagagttct	gttccaacca	58560
	gctgcccttt	ggttattttt	cagaataaaa	gcagagtctc	atgggatatg	acattttatat	58620
	ttccttcaca	aaaaacactg	ctgagtggtt	tgttgagtaa	aaagggtgta	gccatggtaa	58680
	taatacattt	aaaatatagt	ttatttcctc	tttaccttgc	cttgtttttt	ttttaagcta	58740
	gctttttatt	gagaattcca	cacatacaaa	agtatcaact	catgaccagt	tatatttcat	58800
	ttataatcct	acttctccct	ttttttatta	tttgaaagca	aaccccaatt	atcctcttat	58860
	ttcatctata	agtatttcag	tatctctata	gatgaggact	cttcttttatt	tttaaaactt	58920
	tatttttaaa	atgatgggtc	gatgcagtg	tcatgcctgt	aatcccagaa	ctttgggagg	58980
10	ccaagctggg	cggatcactt	gaacctggga	gtttgagacc	agcccgggaa	acatggcgaa	59040
	acccccgtc	ttaaagaaaa	aaatcagcca	agtgtggtga	tgcatgcctg	tagtcccagc	59100
	tacttggggg	gctgagatgg	gagggtcaca	tgagcctgga	agatcaaggc	tgcagtgatc	59160
	catgattgta	ccactgcact	ccatcctggg	tgatggagca	agattctgtc	tcaaaaaaac	59220
	aaaactgcaa	aacaacgtca	caaaacagtg	ccattgttag	acctgaaaat	attaaacatt	59280
	tccatcacca	aatacccacc	aactcattat	caatttttct	ctctactctt	ttggaatcag	59340
	catctaaata	aaattgggtc	ataaggattg	taaatctctt	tgatgaactg	gttcccctcc	59400
15	atcccagttt	ttttccctta	gagttcattt	attgagaaac	cagattgttt	gtcttctaag	59460
	ttttcctgtg	gtctgatata	ctgcttccat	ctccactgtg	taaattaaca	cctttttctc	59520
	ttctctgtat	ttcctgtaaa	tcaataattg	gaggaaaagc	cttgtcagat	ttagtgataa	59580
	tttttatatc	gagtccagta	tttcttatat	aatattttaa	gataagtgtg	ctcttttaaa	59640
	aagtattgaa	actatatgct	caattttttt	taactgatgc	ttttaagaag	gctgcttgat	59700
	cataaaaagt	tagagatcat	tgggtctgat	ggaaaagcaa	ataattacta	aaccgttttag	59760
	caaggttgag	gtgcacatgg	tggggcctgg	agaagttcag	tcatgagccg	tcacttatgg	59820
20	gcacgtggaa	tctgacccgg	cacagagttg	ggagaagaca	ggagctttat	agacagaaaa	59880
	tgtgtgtctt	gctaagtcct	aggagtgaag	gggtgagaca	gtgctcacag	cacacgagtg	59940
	tgggtgcgta	gcacagcaaa	gggtgggtcc	tgaaaaaggc	tgacggcttt	ctcatagatt	60000
	agcaagagtg	ctggttacgg	aggtttctaa	catttgtgaa	cagatcgaaa	ctgtgttaaa	60060
	ttgggattgc	agtaatcctg	gaaggacagg	gatagagggt	gaaggggaaa	aaagggtatg	60120
	gatgtgagac	ttaattgctg	attttcttaa	gacctttctc	caaagtaaat	aatgatgtg	60180
	gcacattttt	gaactggcaa	attctaaact	ctagatatga	ttatctctat	aacatatctt	60240
25	actccatctt	cttttgacta	aaaactgttc	ttaattaaat	taccatgaga	cgttcaattc	60300
	agcaaatgta	gtttggctaa	ccatatttaa	ttagaattta	atataatcct	aggcctggcc	60360
	aaactattaa	gcaagtgtgg	gcaaaatatt	gataatttta	gatatgcagg	aacttagttt	60420
	gctttccatg	tgtgcttttc	gaaaaaggaa	taaattgaaa	aataaggagg	gccctgaaat	60480
	ccaagaagca	aactctctca	cagttaaagc	aattctagga	tgattgtcgt	tgattgtcgt	60540
	ttggcgcgta	gttcgtatta	gaaaccattc	ttcttgaata	aatagtatgt	ttaagaagct	60600
	gggcagaggg	aaggcatatg	catatattat	caacaaggag	ggagaaaaag	gcaattagta	60660
	accatccata	ggagggtcag	caagatttat	aaaggaaatt	tgtgatccaa	gtatgaagca	60720
30	taataagggt	cagaataaat	tttaagcaag	taatatagta	gagtaagaga	acccatttga	60780
	ccattaacct	tgggacattc	tctttcaaat	gacatggagt	agtactgaaa	tctttctttc	60840
	tttctgagtc	taggttattg	tgactggact	cagaaagaaa	tatttcatta	ttgcagtgaa	60900
	taacattttg	gaacattatt	gttcataaat	tatgcagtga	ataacattta	tgaacacgtg	60960
	atgtgtaaga	tacatactgt	ttatttttag	ttaagttttt	tggctcaact	tctaggcaga	61020
	gaacattaaa	tgtaaatagt	gttacctagg	agcatgtaaa	tggaaatctc	catagttatg	61080
	aagcagtgtc	gttgctaaca	gaatttagga	gggggcagat	gagggtgaagg	aaatgtgggt	61140
35	gctgatttcc	ttattacatt	gagaggagcc	aggagattct	ttgttcaaaa	tggatggcct	61200
	aagaagtcaa	agtataagct	gattacgtag	agcaggtacc	caaaaatggt	ttgtgtaagg	61260
	ggccagatag	taaatatttt	cagtccttgc	ggccatccca	agtctgtggc	agctactcaa	61320
	cactaccttt	gtagcatgaa	agcagccaca	ggcagcccat	aaatgtggct	ctgttccggt	61380
	gaaactttag	gtacaaaagc	aggtgcaggc	cagacctgac	ctgtgcactg	tgggtttgctg	61440
	acctgggatt	caggggtata	gaagttacca	tcagaagagc	taaaagttag	actttttact	61500
	ttatactctt	ctacactgtc	tgattttgaa	aaaaagaaac	atgtatttta	taataattaaa	61560
	gatagggttg	gcaaatagca	aataaaaaata	cagaataacca	gtgaaatttg	aacttcagat	61620
40	acattatgag	taattttatg	gtgtaagtat	attccaaatc	atgtgggaca	tacttacact	61680
	acaaaattat	ttgttggttg	tttacagttt	aaatttgagt	gccttgattt	ttatctggca	61740
	actgtaatta	aagggaaaaa	gaataaattc	attatgttca	tataatgtga	tatagcaggg	61800
	gtccccaacc	cccaggctgc	agagtggatc	tgggtccatg	gtccccaacc	cccaggctgc	61860
	agagcggtat	tgggtccatg	cctgttagga	accaggctgc	ccagcaggaa	gtgagcagca	61920
	ggtgagctgg	cattcccacc	tgagcaccgc	ctcctgtcag	atcagtggca	gcatttagatt	61980
	cccataggag	tgcaaacctc	attgtgaact	gcacatgtga	ggggtctagg	ttgtgcgctc	62040
	cttatgagaa	tctaattgct	gatgatctga	ggtggaacag	tctcgtcttg	aaaccatccc	62100
45	ctggccctgt	ggaaaaattg	tgtcccatga	aaccagtctc	tgggtgccaga	aagggttggt	62160
	agcactgtga	tatagtatta	aaagtgtctaa	taaatatggc	atactgcctt	taaaatgtct	62220

5	ggtagctctt	tctcagtgge	actcataata	gtgttttttg	atttttaaat	gtgtgtcaag	62280
	ctgactctcc	cctccgtgta	tgctgggctt	tattttccct	ttcctagtca	ccagtttttg	62340
	gaaatagaga	tcttcattct	catgctgctc	ctctagtga	agtgtccat	ttatttttaa	62400
	ggaattaata	taacaaaaaa	tcatgggaat	ttagaaaaca	acatggaagc	taatgatcac	62460
	attgggtgga	gtgataggga	aatatattag	gggagaagtt	aaggtataaa	ctttgtcaat	62520
	gaagtcctat	taaaaaaca	aaaaaagtga	agcttaggat	gcattttata	aactctgacc	62580
	agaacacctg	tgtttctctg	tttctagggt	tatgaactga	cgttacatca	tacacagcac	62640
	caagaccaca	atggttgtag	cggagccctg	gagctgttgc	agcagctctt	cagaacgcct	62700
10	ccacccgagc	ttctgcaaac	cctgaccgca	gtcgggggca	ttgggcagct	caccgctgct	62760
	aaggaggagt	ctggtggccg	aagccgtagt	gggagtattg	tggaaacttat	aggcaagtta	62820
	ttagcaagg	ctactcttac	aattaacttt	gcagtaatac	tagttacact	ctattgatta	62880
	tgggcctgcc	ctgtgctaag	cagtctgcat	tccactctcc	ttgccaacac	ttataatata	62940
	aatttcacat	ttattttata	aataggggag	ttgggctggg	tgtggtggct	cacgcctgta	63000
	atttcagcac	tttggaagga	tcgcttcagc	ccaggagttt	gagacaacct	ggccaagtga	63060
	gacctgtct	ctacaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaattag	ctgggcatgg	tggcacatgc	63120
	ctgtagtccc	agctgctttg	gaggctgagg	tggtaggatt	gcttaagccc	aagaggttga	63180
15	ggctgcagtg	aatcttgatg	gcagctgcac	tgagcctggg	gacagagcaa	gatgcctgtc	63240
	caaaataaat	ttaaaaataa	aataagagaa	ttaaagttaa	gcaggttggg	tggcaaaatg	63300
	aggccacaca	tttaaagccc	ctcctcctga	ttcttttctc	tgccttggct	gcctcctgtg	63360
	gcatttttag	tgctgagaaa	tgaaaacagt	agggaaaaata	gttccaggat	cctcatgtta	63420
	atttgccaga	aatggcatct	tcaagtgcgc	agagggatct	gagagttcct	tcctggcctg	63480
	acttgagaaa	atccgtctgt	ccccagctct	gcgtctgcct	ccactgcccc	gtcacctcct	63540
	ctccatgctc	ttggggctgg	gccctacccc	accatgcagt	gctgccctgg	agcagtgagc	63600
20	ttggtgggtc	ctgtctggca	tgagagctgc	ctttggggagc	tggatcccag	cctctaccac	63660
	tgggtctggg	gcctagcagg	ctatggataa	acttctgtcg	actccggcct	ctcctaagcc	63720
	actgcaacgt	ggtcgggtga	gtgcacagtg	tgtgtgcagc	gtggccttac	tcacagcttc	63780
	cacattagag	agaatctgac	tgaagtctta	ctgtgcctc	gtgtgaacat	aaatgtttgc	63840
	cagaacctag	agcaggaaat	gttaatctgc	cttgtttcct	gtcctttaca	cggagaattt	63900
	ttttctctga	tgggaatcgt	gccttacaaa	taatgagtgg	aaatacccat	cgctaataaa	63960
	aagtataact	tgactgttag	tcagctaaat	aatctgagat	ttctaatact	tttaatttgg	64020
25	cttttacaat	gcaattttat	ttagcttttt	tgattttcta	ggtcatatct	ttagaactat	64080
	atatttgaat	gttaatgtaa	ttttcatatt	gaaattaaaa	tgttgaactg	cgatgttaag	64140
	tgtttctctg	ggaaaaacgt	tcacattttc	tctagtttta	aagttgaatc	aagctgtttg	64200
	aagattttca	cattttctct	agattttatc	agcttgttac	tttatctgtc	actttctgtg	64260
	atttgcagct	ggaggggggt	cctcatgcag	ccctgtcctt	tcaagaaaac	aaaaagggtga	64320
	ttatttccaga	aatcagagtc	ttgtgttgaa	tcttactgat	tttctgtgat	ttctgtaatg	64380
	taatgtatct	tgtatttctt	gtaatactgt	attggactct	gtgtatatct	cttctcagat	64440
	gagtatttat	atgtgtgaat	gttgctggaa	tctgataacc	aggcctgaat	agttttgtag	64500
30	ggtggtcttt	aaaaattact	ttcatatcag	aattgctttg	tcataaattt	tgaacgcata	64560
	ataaatttct	aatgttcggg	gtcagcagac	tttttttgta	aaggacagca	gtgtaaacat	64620
	cttagcttta	tgggccatat	ggtctctttt	gcaacattca	gctctgccct	gtgacaggaa	64680
	tgcagttgta	aagacatgag	ctactggcca	gctatgttcc	agtagaactt	tacttacaga	64740
	aacagacagg	ctgtagtttg	ccaataacct	ccttagggaa	tgtgttgtta	tattttgtga	64800
	gttaccttct	cagtaaat	tatttagtat	tagtcaggaa	tattattaag	tagcttcttt	64860
	tccagcctgg	tcaacatagt	gagaccgggt	ctctaccaa	acaaaaacaa	acaaaaaaac	64920
35	agccacgcat	gtggcatgtg	cctgtagcct	cagctgctgc	tcagggggct	gaggcaagag	64980
	gattgtttga	gcccaggagt	ttgaggtcac	agtgcagctg	agtcatgcca	ctgcactcca	65040
	gcctaggcaa	cagaatgaga	ccttgtgtct	taaaaaaaaa	aagtttccct	tgttgggtta	65100
	ttttaatttg	gacctgggtt	tcatttttca	gccatattta	actttgtaca	tatcagaatg	65160
	ttctgataaa	acttaacttt	tattaaagtg	tttgtgatat	aatctgctag	ttttggtaca	65220
	cattatcttt	tgcaatgcca	gttattttct	tttccagtgt	gggtttgcat	aggaaaagaa	65280
	ttgtctgcac	tttctatttt	gaaatcttaa	aagactgatc	cttttttgtg	tcattgattg	65340
40	agtatttaat	tgagagccta	atgctaata	ttatttgcag	tattaaatgg	gatcttaaca	65400
	ggaatagcat	tctagccttc	attgaattaa	gtaaacattt	cttaagagaa	cttggaatct	65460
	ataatatttg	cgtcatacata	gtatgagata	cttaatacaag	tttgagattt	tagtgaaaca	65520
	ttgttttagaa	gccccaaagga	ttctaggaaa	aattaatgtc	tatattcttg	aattaggaga	65580
	gattttggga	cgtgtgacta	agttacgctg	acacttgttt	gtttcttagt	cgctttttcc	65640
	agtggcggtg	agaacgaaga	tgactgattc	acattgctca	gatgagttta	tcctctcttg	65700
	gctgggacat	gggatatatc	ctgtctcttt	taagcctttt	tggtattttt	ccccatttga	65760
	gagctgtgtc	ttcaaaactct	tctgttatag	ctggaaaaatc	ctttttaagt	gaaatctgcc	65820
	caaattataa	gacagatgaa	ggtagagttg	tgttgatat	aggattaggg	tgaaagtagt	65880
45	gggggtgtcc	tggagcctct	cttctggtgg	cagcctagct	cttgtgcctt	tgaggaaatt	65940
	accctgggga	cggctctgtg	gaacatattt	gcaaacact	gatttgggaag	atagagatgg	66000

5

10

15

20

25

30

35

40

45

```

cttttgtaa gatctgaatt cacctttttg gcatttttatt tgattttctca aggtaaagaa 66060
cttattttgt aataaagttt cctattattt agtagatagg ccaagttgct gtgttaattc 66120
catgtagatt ttgggtttcc tttgctcatt ttttctactc taatctcaca tcattgtaag 66180
tttatggaag ttatcatact tctgactttt tctttgaaga gcagaaatta gaaattccca 66240
ataattattt tgatagtgtc atttaatgac actcacatgt gatgtagcca caaagattta 66300
atgagttcag ttttaaatca tattaagact gttgggttca tttgttctca ttaatgtaat 66360
tctgaagatg aacaataaaa tgtattttta gaactttcaa atgaaatatt atttcatcct 66420
tccagatcat ataatgctta agttctgatt gttaatcata aagtctagaa aattaaaaga 66480
taataaaatg aaagtgactt ttaggtatta gagttttatt ataaattctg gtgtgtcatt 66540
ggagctatga catgaatatt tcaaaggcca atagcattgg atctttacag ttataactta 66600
ccatttttaa gtttaagtag taatatagat tatttaataa tcaaaatcaa taaatattaa 66660
ttattaaaaa gtttttggtt atagtttgag aatcattgct ttttaactttt tccatatagg 66720
ttatttgact ttaatagcat tctaacata acatctctac attcctttgt ttttaacttg 66780
tggaggata aaaatactta tatatgatga taaactatat tagagtaaat taaatattct 66840
tatgagtttc atttttagagt gcatttactt aattttgaag tccttatttt tagcaacta 66900
aaaggaaatg ttgtacatta tttactaggc aaagtgtctt taggagaaga agaagccttg 66960
gaggatgact ctgaatcgag atcggatgtc agcagctctg ccttaacagg tagttctcac 67020
tagttagccg ctgggtgtga ccttcactgt ctgccttcca ccccttgccc ttccgtgtcg 67080
tccccctgca cctggtggac agcacgactg ggggcagcag tggagccagg ttgcttaaat 67140
ggggcatatt cgggcttctt ttataaact tactctgaag ctgtgtgtc tgtgtgtgtt 67200
gcacatataa tttgttgttt tccatggttt aggcgtgttt aaaattaggt ttatggcttg 67260
agcatagggc tttgtgagta ggggatggca ggtcgaaaca tctcatgagt tggatgggtt 67320
atgctggggg ttgggaaatg ggatgaaaaa ttatgggatg aaaaattgcc tatggatagt 67380
ttaacttgaa agaactctgc tttgtttaca gatagttatc ttttttcttt tttgagatag 67440
agtctcacac tgtcacccag tgcagatacc cagtgtcact ggagtgacgt ggtgtgctct 67500
tgggtgactg cagcctccgc cttctgggtt ccagcgattc tcctgcctca gcctcccaag 67560
tagctgggac tacagtgccc cgccaccacg cttggctaatt ttttgtattt tttgtggag 67620
acgggttttt gccatgttgg tcaggctggg cttgaactcc tgacctcaag tgatctgcct 67680
gcctcagcct cccacagtgc cgggattaca ggagtgagcc actgtgcccg gccagttaca 67740
gatacttata taatgaaatt ctctgtgtac tttataaaaag atgaggatta actgaaggta 67800
ctaataactg gattatatga ggggtgtttt ggttgtataa tcctatctaa aagaatattt 67860
tagctataac tgaaagtaag acttaaatat tttagagagga aaatctgaat aattctagta 67920
gtaattattt atttacaata taaaaataga tttttttttg attacacaaa ttaaacaca 67980
ataaaacatc acagcaatcc ggatactata aagctcacat gcttacccag ccaactgccc 68040
caggagtgc cactgccaac agcttcatgt cgaccttttt gccataattt ttatatagcc 68100
ttttttgttt ttaaatgtta atttagaaag tcaactagga aaatgtgta caggtttatc 68160
ttccaggaga ataggactgg agtcgagatc ttgaatgtgg cttggaagaa ggcaagccca 68220
ccccagagag atgagttgac agttgtttct gacctgtct tgccttagagg gcctgcgtgt 68280
ctgtgaccgc ctagctttgc gccctgact aggcgtgccc ttaattacaa atgtctttat 68340
atatgtctcc agctaaggct ttgagtagtc ggttaagaac ttgaacttcg gttttgcag 68400
tgaaacagca tttgagaata tcaccttctg ataagcctta ttttataagg tgggtactgt 68460
agtgggaggg agtgtgagag atgcttgaag gatgcactgc tgtcctgcat ttcagcatct 68520
tcaggatgct gtgcagctga aacatttgat aacggtggaa ctgttcgta ttttgcaagc 68580
ctgtgattcc ctattgaatg ttttctctcg ccatttgaca aatgagtggt tctctgtctt 68640
cagcctcagt gaaggatgag atcagtggag agctggctgc ttcttcaggg gtttccactc 68700
cagggtcagc aggtcatgac atcatcacag aacagccacg gtcacagcac acactgcagg 68760
cggactcagt ggatctggcc agctgtgact tgacaagctc tgccactgat ggggatgagg 68820
aggatatctt gagccacagc tccagccagg tcagcgccgt cccatctgag cctgccatcg 68880
acctgaatga tgggaccacg ccctcgtcgc ccactcagca cagctcccag accaccacg 68940
aagggcctga ttcagctgtt accccttcag acagttctga aattgtaagt gggcagaggg 69000
gcctgacatc ttttttttta ttttttattt gagacagagt ctactccat agtgacgtgg 69060
aggccgggca caggggtcoa tgcctgtaat ccagcactt tgggagactg aggcagggcg 69120
atcaactgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ctgtctctac 69180
taaaaaataca aaaattagtt gggcgtggtg gcacatgtct gtagtcccag ctgttaggga 69240
ggctgaggca ggagaattgc ttgagcctgg gaggcagagg ttgcaatgag ccgagatcgt 69300
gacactgcac tccagcccg gcaacagagc aagactccat ttcaaaaaaa ataaaaaaat 69360
aaagtgcagt ggctcgttct cagcccactg caacttctgc ctcccaggct cgagcgattc 69420
tcccgcctca gccctctgag taggtgggat tacaggtggg caccaccaca ctacgctaact 69480
gtttgtattt tcagtagaga cagggtttca coactgttggc caggctgttc tcaaaactcct 69540
gaccttagat gatccacca ccttggcctc ctaaaagtatt gggattatag ttgtgagcca 69600
ccatgcccgg ccctgccacc tgcctatctt tgagtctctc cctggagacc tagacctgaa 69660
ccctcctgct tgttctcttg ttatctaata cccctattga cagcgcagct tagatcatta 69720
atggagagct tgacctcatc tgataccttc actgaaggaa acaacttagt gtcctttgtg 69780

```

5	ttgaacactg	aggtaaaaaa	ttggaatagt	tgattatatg	aactctgcta	aaattgagtg	69840
	cattttacat	tttttaaggc	cttggtgggc	cctggttaaa	taattatfff	taaaaatcct	69900
	taaggagcct	attataaaca	gatctgtggt	cttaatgaaa	tgtgattaat	actgtgcatt	69960
	attttaagaa	cttttgactt	ttcaaaaaac	ttttacaaca	tttcccatff	gatagcggca	70020
	taggtttaag	caottctcat	ctotaagtta	gtggacaaaa	aacctcatg	gatagtctaa	70080
	taatgtttgc	tacaagtcca	tgttgagttt	tatactccat	tttatffttca	gttttaaaaa	70140
	ctgtgggttaa	atatgtgtaa	cataaaatff	atgttcttaa	ccattfftttg	cgtataacagt	70200
10	tcgctgggtat	taaatacatt	taaataatgt	catggaatca	ttgctaccac	ccatctctgt	70260
	aacctffttga	tcatgtaaca	ctgaagctct	gttcccatff	aactctatff	ctcctffttcc	70320
	gccaaagtccc	tggcaaccac	gattcttctt	tctgtcttct	gaatttgact	actfftggtt	70380
	ctcatataact	ttaggagtca	cacagtatff	gttttactta	gcataaatgtc	cccaaagctc	70440
	atgcatgttg	tagcctatgt	tagaacttcc	taatgtffca	ggccaaatcc	tattccattg	70500
	tagtgatagg	ccacattffg	cttttccatt	cctctgtcca	tggacacttg	tattgtctca	70560
	tgttttagcc	attgtgaatc	atgctgttat	gaacgtgggt	gtacagatag	ctcctggaga	70620
	ctctgctfftc	cattfftttg	gctaaatacc	cagaaatgga	gttgctffta	cattccaatt	70680
15	ttaatfftaaa	acattcatat	cattgagtg	tttacttaat	agtatagtag	ttaaaaact	70740
	taataaaaata	gtattfftg	aataatffgc	tggtagtcca	ttgttcagtt	tttttaggta	70800
	aattacacag	gacatttcaa	gtggacatga	aacatcttgt	gatgtggaat	catgccccaa	70860
	gctgatggct	aaacatgatga	aataccatac	cctaaatffta	gtagatttag	tctfftgcaat	70920
	ttaggagata	acctgttata	ttgttaggtt	tttgtcgaaa	agctffgtcc	tcatatfftc	70980
	aacttgctgt	aaaattffgt	tgtgaagaca	aatatffttg	tatgggtff	ttctffttcca	71040
	tattaaaaag	aaatgtccac	attggaatff	ttttggagtt	tttagagcta	atagagctff	71100
20	tcataatgta	gtgggaatga	gtgatcagta	agctcttagc	agtttccatg	cgtgcattff	71160
	tgtgcttga	aataaatgac	agatgagtag	atffgtgttc	tgtgtgtaaa	atgtgctctt	71220
	tctctatttg	acttccatgt	tggagggtct	gtctcttggt	gatcacactt	caaaattctc	71280
	acagccccc	ttgaaccgtt	taggtgttag	acggtaaccga	caaccagtat	ttgggcctgc	71340
	agattggaca	gccccaggat	gaagatgagg	aagccacagg	tattcttcct	gatgaagcct	71400
	cggaggcctt	caggaactct	tccatgggta	tgtggaactac	agggtgatgcg	ctcaaaagtg	71460
	gtttgtatto	agacctggac	atcttaatta	tatctffgtc	tccaagaaga	agtcctfftg	71520
	tactgtfftc	tgagttctga	atagctgatg	aaaatgacca	attgagggaat	aatcataactt	71580
25	tttcttgatc	taaatcttat	actfftgagt	tatcttagca	taaatgtata	attgtatff	71640
	aagtggaaat	ttgtcactta	atcttgatff	ctctgtfftt	aaagcccttc	aacaggcaca	71700
	tttattgaaa	aacatgagtc	actgcaggca	gccttctgac	agcagtgttg	ataaattff	71760
	ggttagagag	gaagctactg	aaccgggtga	tcaagaaaaac	aagggtgagg	acataggctt	71820
	gagacgactt	ggtgtffctg	agcttgtgtg	aggatttaaa	atcgccctgg	ctactgtcta	71880
	ctttattgct	ttcccatccc	tgggcctffta	aatttccctt	ttaaatacca	gctcttccca	71940
	ggcctgttgt	tttctgcctt	tccaggtaact	acccacagcc	ttgagaattg	cctgagttct	72000
30	gcctcctffg	agagtgtgcc	ccagacaaat	ctattctgta	ctgaatgtff	ccttgtctga	72060
	tttcttggtt	cattcatffg	atggttgctg	atggcctgca	acgtffcttg	ttttggtff	72120
	actgaactgt	tctaaaagtc	tctcttcata	ttatctfftt	acatgtaaat	gtaactgtct	72180
	tcactffttaa	ttcctcaagg	acaaggaata	gcgtffcaaca	gttgcgtcca	tcaatcagaa	72240
	ttatagcctt	tggcatctcc	ctatctacca	ggcccacttc	ctcttagatt	tgggcttccc	72300
	cagctgtgtg	cctffcccca	agtagctff	gcttgtcctg	tagaagacct	ttcatgctff	72360
	gcttctgcag	cagccgttcc	tgaatgccta	gtgtcaactg	ccttcttacc	acgcccaccc	72420
	tccctgcatg	ctgcatttat	ccctgcccac	agccctgtga	ccctgtgtcc	tgtgcctct	72480
35	gacttgtctg	tttctgcttg	gccatggtct	ctgtgaggtc	agggtgtcat	atgggcacaa	72540
	accagggcat	ctctfftatcc	ccagcacctg	gcttaagtgc	tgctctggaa	ctatctgffg	72600
	aatgaactaa	tgcattgaatg	tattgttgag	tatgagacaa	acaagtgtca	ttgtctcctt	72660
	tctagccttg	cgcattcaaa	ggtgacattg	gacagtccac	tgatgatgac	tctgcacctc	72720
	ttgtccattg	tgtccgcctt	ttatctgctt	cgtffttgct	aacaggggga	aaaaatggtg	72780
	agtacaaaa	gggatgtgca	cagttgaagg	aaataactag	gtttcagagg	tcagcttgg	72840
	ggcctgtff	tgccttgctg	gcagcagagg	aagtagaatc	tgaggatgag	tttggffttc	72900
40	actagccgag	gggaggagg	aaatgatggg	agcaggtagg	ttattgggtc	tggffttgtt	72960
	catttgaaaa	caatctgttg	tttgaggctg	aagggtgctt	gggtgatttc	ttggcagtg	73020
	tggffccgga	cagggatgtg	agggtcagcg	tgaaggccct	ggccctcagc	tgtgtgggag	73080
	cagctgtggc	cctccaccgg	gaatctffct	tcagcaaaact	ctataaaagt	cctcttgaca	73140
	ccacggaata	ccctggtatg	ttaaaagttc	acatcttatt	ttctcagatt	taatcattat	73200
	tgtaaaaact	atttcagtat	tgactatff	agttfftagag	cagtaagtgt	tttgagffca	73260
	tttgggatat	ttgacctgctg	ttgtagctct	tcagaaaaaca	catgaatagt	gaagttctff	73320
	gtttcatggg	ttcccttag	atgaaaccca	tagaggagaa	aagtagaaac	ctcagcagct	73380
45	aagagccaac	atatatacac	atcggtatff	aacctaaagc	acaaattgtg	cctggtcgca	73440
	gtggcgctga	gtcgcactca	gccaggccag	gcattcacac	tcagggtgag	tgggaaccag	73500
	gactggctga	ggcagcagtg	gacccaagtc	tccatcgctc	ccatgcttac	tatggagcct	73560

5	tctcgttctc	tcttttttctt	tgggtgagag	ggtacacttg	tgttttttgaa	tttatatgag	73620
	gtaagtgtgt	aatagggttt	tttctaactc	tttttaagt	gaatctggaa	ttttaatcag	73680
	atttattatc	tgacaaccta	gaattataat	ccagaaaagtc	tgtggtattg	aggacatatt	73740
	ggcaatatga	tgaatctcta	attcttaaat	cctgaaactt	tttttttttt	aatcacttag	73800
	ggttattata	gtgaagtcac	ttctgaattt	ggatcttctc	ttcacacctc	tttttctctt	73860
	tcctgagaat	taagcttttg	tttcgagtta	gaaagttgat	agtagggaat	tgttccatgg	73920
10	ctgagcaatt	tatctccaca	gaggaacagt	atgtctcaga	catcttgaac	tacatcgatc	73980
	atggagaccc	acaggttcga	ggagccactg	ccattctctg	tgggaccctc	atctgctcca	74040
	tcctcagcag	gtcccgcctc	cacgtgggag	attggatggg	caccattaga	accctcacag	74100
	gtaacggcca	gtttttcagc	tgtgtttttt	ctagttagtc	ttactaaggt	ttaaagtttag	74160
	atgatgatgt	ttgttgcttg	ttcttctggg	taggaaatac	attttctttg	gcggattgca	74220
	ttcctttgct	gcggaaaaa	ctgaaggatg	agtcttctgt	tacttgcaag	ttagctttga	74280
	cagctgtgag	ggtagagcata	atcttctgtg	gaaccatttc	ttcacttagt	ggacatttta	74340
15	tcattgctac	aattaaaaat	ggagcttaat	aggaaatatt	tccatgcact	ctaaagctgt	74400
	aaccagtaat	accoaccatg	tatccatctc	tcagctttag	aaagaaaacg	ttgccagtaa	74460
	agttaatgct	tcataaactt	cagtttaagt	tctaattctc	agaatatttg	tttgaaatag	74520
	acctcttcct	aaaggatata	tttagaaaata	acctatcatt	aagtgtaaag	tctgttgaat	74580
	atgctgggca	cgggtgactca	cacctgtaat	ctgaccactt	tgggaggcca	aggtggaagg	74640
	attgcttgag	ccagggagt	caagactatg	ggcaacatag	ttgacctgt	ccctacagaa	74700
	aattaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagtagctg	ggtatggtgg	tgcatacctg	tagtctcagc	74760
20	tactcgggaa	gctgaggtgg	aggggggatt	gcttgagccc	cagagatcaa	ggctgcagta	74820
	aggcgtgggt	acaccactgc	cctctagcct	gggcaacaga	gtgagactgt	ctcaaaaata	74880
	atagtaataa	taatcagttg	aattaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaccactgt	gctaggccca	74940
	tagtatggta	agagttaaag	tgagccttag	ggattattta	ctcaacctct	gtttctgtat	75000
	aaagtggaat	aggctcaatt	ctttaagtga	tagcatgttg	aacctttcca	taccaactgg	75060
	ctcataagtc	acaactggcc	agtcacaag	agtaaaaatt	aactggtaaa	aatcaaaaca	75120
	aaaaacctac	aattgtcaaa	tttgtgggat	aaactcccct	tttaaaatgt	catgcctgac	75180
	agtaatttct	ctctagtttc	caggttttca	gtcagttgtg	tcttttttga	gcagaaggaa	75240
25	gcatgctaag	agctcaatct	tgtggtcagc	tgggggtctt	tgtgtcagcc	atgcatgtga	75300
	tgggtccccct	gggtgcttgg	ggctgcaggg	gaggggtaca	gcagtagggg	cctgttctgt	75360
	tctctcgtgc	tgtggagtac	atagtacat	agtggggtgg	tccttggtgt	aggtcccttg	75420
	ttcctacccc	tgggtctgag	atttatattg	aagtgggtgt	ggggctgtgc	ggcaggcccc	75480
	tctgtaactg	atcaatgttt	gtgaagttgc	tgtttgagag	ttgaaacct	gacataagca	75540
	gaaatggaag	gaagaaagaa	ccagttatgt	gaaagggaca	catttacttt	taagcttgta	75600
	tttactgaga	taaagtattc	ttaatcaatg	ttcttgagag	gtgtgggaaa	aatgcaacat	75660
30	cctggttgca	gttaaaccca	gaacattgtg	tgttgaaag	tgacggttct	caaaccgtca	75720
	agacgcgggt	actgagtggt	actaacctgc	tgtcctcttg	ccttggaact	tgtgttccag	75780
	aactgtgtca	tgagtctctg	cagcagcagc	tacagtgaat	taggaactgca	gctgatcatt	75840
	gatgtgctga	ctctgaggaa	cagttcctat	tggctggtga	ggacagagct	tctggaaaacc	75900
	cttgacagaga	ttgacttcag	gtaagtgaat	cacatccatt	agatttcatg	aactaagctc	75960
	aattgaaagt	tctgggatca	cttgatgcaa	ggaatgatgt	tatcaagtac	cctgtccatc	76020
	agaaatccga	gtggttttag	tagatgacag	tgatttttct	ctcccagtg	ctttttgtct	76080
	aactttgccc	tatgcttgga	attttatttt	attttattat	ttatttagag	acaagatctt	76140
35	gctctgtcgc	ccaggcttga	atgcagtagc	acaatcatag	ctcaotgaag	ctttgaaact	76200
	taggactcaa	gtggtcctcc	tgcctcagcc	tcccagattag	ctaggagaat	aggtgtgtgc	76260
	cgtcacactg	gctaataatt	ttttagaaaa	tgggggtctt	ctatgttgcc	caggctggtc	76320
	tcaaaactcct	gggcttgatt	gatcctccat	cttgccctcc	caaagtgtct	ggattacagg	76380
	catgagccac	tgtgcttgcc	ctagaatttt	aaaatataag	tagaagagta	gatttttttt	76440
	tttggttagtc	ctcgtcattt	aagtattctg	gatagtggga	ataaaagagc	ttagaatttt	76500
	tcatctttgt	cttaaaactt	taaaaaaatg	tagcttatat	taattctgct	tgtttaaaaa	76560
40	gaatatactc	ttcattatac	tgaacctagg	taagacagct	ggtttatatt	ttgttgcaat	76620
	taaaaaacgt	gagctgtggt	tgcagtgagc	caagattgtg	gccattgcac	ttcagcctgg	76680
	caacagagtg	agacttgccc	tcaaaaaaaa	aaaaataaca	tgagctgtgt	tggcactttc	76740
	atttttctaag	agtagttttg	gctggagaag	ttttctttca	gtactttctt	ttagaaggga	76800
	aattttcctt	tataatttag	ggtttgtttt	ttttttttcc	aagccacctt	ttatagagcc	76860
	cttgtgggtt	atttcattta	atccttagaa	tgtttataaa	tctgggcttg	ttctcggctc	76920
	cacccacaga	tagggacgct	gagcgtgcat	gagtgggcag	caagatagca	ggttatggag	76980
45	ggcccagctc	accccttctg	tggcttgagc	caattttata	gggcacttac	agagcttttt	77040
	gaaatagtat	ttattttgaa	gaaaaagaaa	aacagtttac	tgagtactgt	cttattgagt	77100
	ctggaattgt	gagagggaat	ccacctctat	ttattttaaag	ccattggcct	tttttgttgt	77160
	tttgagtaag	tgtgcccaca	ggtccttcca	gggcacctgg	atgagcctgc	tctggagcaa	77220
	gctggcggtg	agtgtttact	gagtaactaa	atgatttcat	tgttaaatgt	gctcttttgt	77280
	taggctgggtg	agcttttttg	aggcaaaagc	agaaaaactta	cacagagggg	ctcatcatta	77340

	tacaggggta	agcgggtttat	ttttgtgaga	tgctgtttta	ccttcaagaa	ggtgaaagt	77400
	aggcttttcc	tgtggaat	ctctaaatgc	attcgtcatg	ttttagatgt	ttatttcaca	77460
	gtttatatca	tgaaagt	aatcttgtca	tatggattta	agtctagtaa	tgttgagttc	77520
	tttctcacta	gctttccaaa	atatcttacc	taaaatttag	tcaaatacaa	gatttatgtt	77580
5	atttttatta	tccttctctc	taaagctttt	aaaactgcaa	gaacgagtgc	tcaataatgt	77640
	tgtcatccat	ttgcttgag	atgaagacc	caggggtgca	catggttgcg	cagcatcact	77700
	aattaggtat	ttaccaatat	tttatctctt	ttcctttttt	ggttgaagta	ctaaaagata	77760
	cgagaatgga	aagagaggga	agaattcaaa	ggatgtagag	cagtattcct	gaatctgagc	77820
	tcatttcagc	cattctattc	ttaaactata	atgaaaaaaa	aatccaaaaa	agtctaaaaa	77880
	tataattaaa	aaaacaacaa	aatactaact	gtccattgta	aaaagtaatg	cactttcatt	77940
	gtaaaaat	tggactatag	agaatagta	taagaagaaa	aaaaaaatca	ccttcaattc	78000
	tgctgccacc	tggaggtaat	cactgttaat	attttgctat	atactctatg	agtttcttgt	78060
10	tcaaaatcag	gtcaaaat	catgcaat	tgtaatctga	caatttccac	ttaatat	78120
	attagcattt	tcctgttatg	aaacagtaat	tttagttatg	ggtcgttggt	ttgctatgcg	78180
	gttgggataa	aattttatat	actttttttg	gcaattactt	attatacata	aatgtttgtg	78240
	tatagttttc	tttttctgag	aattcctgga	agttgagtta	ccaggcccg	ctttgaattt	78300
	ttttttttat	tttttttttg	agacagagtc	ctgctctatt	gtccaggtgc	tatctcggct	78360
	cactgcaacc	tctgtctccc	tggttcaagc	gattctcctg	cctcagcctc	cagagtagct	78420
	gggattacag	gggcacacca	ccaagcccaa	ttaatttttg	tatttttagt	agagacagg	78480
15	tttcacgata	ttggccaggc	tgtctcgaa	cttctgacc	cgtgatccac	ctgcattggc	78540
	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgtgag	ccatggcgcc	tggccaggct	ttaaatttaa	78600
	aacaaatctt	ctaatagctt	tatggagggt	ataatttaca	tttcttgaaa	tgtactcact	78660
	ttgagtgat	agtaaaactc	aattttatca	caattctgtc	acoccaaagt	tatccttgtg	78720
	cccatttgct	gtaacctcgc	gttctgcgcc	caactcctag	gcagccactc	atctattttc	78780
	tgtcccttaa	gatttgtgtt	ttcgccaggc	gctcatgcct	gtaatcccag	cactttggga	78840
	ggccgagggt	ggtggatcac	ttgaggtcag	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatggtg	78900
20	aaaccttgct	tctactaaaa	atacaaaaat	tagtcggatg	tgggtggcaca	cgctgtaat	78960
	cccaggtact	cgggaggctg	aggcaggaga	atcacttgaa	cctgggaggc	ggaggttgca	79020
	gtgagcagag	atcgcgccac	tgccttccaa	cctgggcaac	agagagagac	tgtctcaaaa	79080
	caaacaaaga	tttgtat	ctggacattt	tatagtactg	gggtcatagt	atagatggac	79140
	ttttgcattt	ggcttctttt	acttaattgt	gagattgggt	cttggtgtag	catgtatcag	79200
	tagtttgttc	atttttattg	gcgaaagtat	tctattatat	gaataatacc	atattttatc	79260
	tatccatcag	atggatatta	tagagttcat	gttttggtca	atttatgaat	tatggtactg	79320
	tgaacatttg	cctgcaagat	tttgtgtaga	catgtcttca	tttctcttga	gtagatcacc	79380
25	tagaagtgga	tttttaata	attttggtag	ttactgtgaa	actgctcttc	aaaaacatac	79440
	cattgttctc	tccttctctc	tccttctctc	ttcttctctc	ttcttctctc	gcctgtcttc	79500
	ctcccttccc	tacttccctc	tccttctctc	ttcttctctc	ccttttccct	tccttctctc	79560
	gcctgcctgc	ctgcctgcct	tccttctctc	cttcttctct	ttcttctctc	atatacacat	79620
	ttttttaa	ttcaatggtt	tttgggttac	aagtgggttt	tgggttacatg	gctgaatttt	79680
	ggttacatgg	tgaagtctga	gatttttagta	cacctgtcac	ccgagtagtg	tacctgttac	79740
	ccaatgatga	gttttttgtc	cctcaacctc	cagccttccg	ccttgtagtg	ctccaatgta	79800
30	cattatacca	cactgtatgc	ccttgcgtac	ccacagctca	gctccactt	ctgagaacat	79860
	atagcagaaa	catgccaaag	tatactccca	ctaccagaat	gtgattgtgc	ctgattcttc	79920
	tcaccagtac	aaatatttca	aaaaaagtta	aatatgtatc	agttttttgg	gcagaagtgtg	79980
	atacttctct	ttattttatt	attttttttg	agatagggtc	tcattctatg	atgccaggc	80040
	tggagtgtgg	tgggtgcgatc	tcggctcact	gcagtctctg	cctcccagg	tcaagtgatt	80100
	cccacgtcag	cctcccagg	agctggaatt	acaggcgagg	gccaccactg	ccagctaat	80160
	tttgtat	ttggtagaga	tgggttttca	ccatgttggc	cagactggtc	tcaagctcct	80220
	gacaccaagt	gatccacctg	ccttggcctt	ccaaagtgtc	gggattacag	gcgtgagcta	80280
35	ccacaccogg	ctgatatttc	tttttaaaat	aacttacctt	cttttgaaag	taataacatg	80340
	ttaatgaaca	gaatttaagg	aaaatataaa	aaaacgaaat	aatctttgta	atcaaactac	80400
	tgaaaaagaaa	accaaagtta	catttttggtg	catattcttt	ttcattttca	tcattgtaat	80460
	ttgcattttc	ttgattactt	gtgagacact	cctttcattt	aottaatagg	tttatatgac	80520
	ttgcctattc	agagattttg	cagctttacc	attttctgca	aatgatagca	acttcttttt	80580
	gtttgtttgt	ttgtggagac	agagtctcgc	tctgtcactc	aggcagggaat	gcagtgggtg	80640
	aatcttggct	cattgcaact	attgcctcct	gggttcaagc	gattttcctg	cctcagcctc	80700
	ccaagttagct	gggattacag	gagtgtgcc	ccatgcccg	ctaatttttg	tatcttttagt	80760
40	agagatgggg	ttttgccatg	ttggccgggc	tgatcttgaa	ctcctggcct	caagcgggtc	80820
	ccctgtctcg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcgtg	agccaccgta	cccagccagt	80880
	agttacttct	tatattctag	aaaaaattct	actcatgatc	aagtctccat	gaggaaagag	80940
	actttaattg	aagatcatgg	ggcttgcaga	ccaatatgat	aaaatagtct	attgttttcta	81000
	aaagtattac	tgagtgttga	tggcagatat	gaaccctttt	gtttttgtag	gaaaatgta	81060
	cccgtattct	ccatttgaa	tcagtttaga	tttgttagga	atcgagcctt	aagctttgct	81120

45

	atctgggagt	gtttgggaca	gttttgcaga	caaaattgca	aaagtgccta	aggaatgcag	81180
	ctggcattca	gacctgctct	gtgctcagta	ctctgtggac	agacactgtt	cagcacttgt	81240
	tgatcagaag	gtttagaaag	agaactttca	aagttgggtt	ttaattaaag	catttaatat	81300
	tgtaaataga	aagggattaa	attttatgac	agacaaaaa	aagtacagca	cccagctggg	81360
5	cgtgggggct	cacgcctgta	atccagcact	atggggggct	gaggtgggtg	gatcacgagg	81420
	tcaggagttc	aagagttcaa	gaacagcctg	gccaaaggtg	tgaaccctg	tctctactaa	81480
	aactacaaaa	attagccggg	cgcggtggca	ggcgccctga	atcccagcta	ctcaggaggc	81540
	tgaggcagga	gaatcacttg	aacctggacg	gcagaggttg	cagtgagcca	agattgcacc	81600
	attgtactcc	ggcctgggcc	acagagtgac	attctgtctc	aaaaaaaaa	aaaaaagaaa	81660
	aaaagaaagt	acagcaccca	gttatgtccg	agtgggtgca	tgagagtga	cctgagattg	81720
	gagacaacgc	tgtcacgtgc	ttgaagaacg	ccacctgaga	aagggggcga	gaagtgggtg	81780
	ccgctggtaa	ccagaggtgt	tggcttagcc	atctgcaggg	aggaggggtg	tctatcacag	81840
10	gtgagtttca	tctactttct	taagcaaat	aaccttactt	ttgtgttagg	ctgtcccaa	81900
	agctgtttta	taaatgtgac	caaggacaag	ctgatccagt	agtggccgtg	gcaagagatc	81960
	aaagcagtgt	ttacctgaaa	cttctcatgc	atgagacgca	gcctccatct	catttctccg	82020
	tcagcacaat	aaccaggtat	gctgaccag	tggcatcttc	acattgtcgg	gaaaatgcc	82080
	tttctgtatg	cctttcttta	ggctttaatt	gaaaacattt	tattttctag	aaaaaagctt	82140
	cagctcagga	tggttgagtg	taggtcagtc	ctttgatagg	atattatcat	tttgaggatt	82200
	gaccacacca	cctctgtatt	taagctctgc	cacaatcact	cagctgtgac	actgtaaatc	82260
	tcttaatatg	ttattacatt	ccatgtgctg	acagttgtat	ttttgtttgt	gacacttacg	82320
15	tattatctgt	taaaaacatt	tcactttaagt	tgtgttaact	ttaaagagga	ttgtattcta	82380
	tcatgcctgt	tgattttttg	gtgagcgggc	tattaaagtc	agtgttattt	agggttatcc	82440
	actagttcag	tgattttgcg	gattatcatt	cacatttatt	gtggagcttt	tgaatatcgt	82500
	gtcaaatggc	cacatataac	ccattcttat	ctgcttctta	ggtgagtggg	acacagtgtc	82560
	ttaatgaagc	tataatcttc	agaattctag	cttgacagga	agattgcaga	agtgataaga	82620
	cttgtgcttt	ttaatttttg	cttttaaatg	ttatttttaa	aattggcttt	atatgatact	82680
	ctttttttct	gctgagtaac	agtgttttac	aaaaacttga	ctaaatgact	tctaagctta	82740
	aatgatcact	tgaatgcttt	ttctgaatt	aggaactcag	cttatcaaat	atcaaatgca	82800
20	taattcctga	ataaataacg	tcttttttca	tgtaaagact	gctttaaaaa	acacatggaa	82860
	ggctgggtgc	ggtggctcac	gcctgtaate	ctaactcttt	gggaggccca	ggtgggcagg	82920
	tcgcttgagc	tcagggggtc	aagaccaccc	agggaacat	ggcaaaaacc	acctctactc	82980
	aaatacaaaa	aattagccag	gcgtgggtgc	gggccctgt	aatccagct	actcgggagg	83040
	ctgagggatg	agaatcactt	gagccccgga	ggcagaggtt	gcagtgagcc	aagattgtgc	83100
	cattgcactc	ccagcttggg	ctacagagtg	agactctgtc	tcaaaaaaag	acacacacac	83160
	aaacaaaaaa	aacatggaga	catttttttg	gccaccttaa	tatttccctt	cagataattt	83220
	cctttgttta	aactcagaac	tggcattttc	tctcttgagg	aagattcagg	acaaatcttc	83280
25	ctttaagata	agtagaagca	gtgaaagagg	atttgattat	caggaatttg	ataagcttag	83340
	aataaattgt	tgcttcttaa	tgtcatttca	gaagatgaat	atttattaat	agatgcaaac	83400
	tgagatatca	ttaaaattga	ttactaacta	ctacttggaa	aagtctccca	gttccaaact	83460
	tcagcagccc	ccttgacaat	tcagctgtgg	tcaattgggt	cttgctgtat	agatacaatg	83520
	accaattgtg	cagcagagtg	tgtgcttag	ctgcctatcc	tgttagcatt	catgtgttaa	83580
	cttaaaatca	taatctcctt	agttttgttg	agtgtctccg	tggacaagac	actgtgaggg	83640
	atacaaaatc	agattggcct	tattcaaac	actggggtat	tataattcat	ttataattta	83700
	ttttattttt	tgctttttt	ccatgtgttc	taaaggaatt	agagtttgta	tataactata	83760
30	atgggggata	gaaattgaca	tgtgccatga	agggaatgca	aaaaagtgc	gtgggagatg	83820
	agaagtggag	aaaggaattt	cttttttctt	ggaagcagga	ataacttcat	gaagcatgta	83880
	tttcaactta	aacagatagt	aggcaacgct	gtaaggggag	tatggctgca	gcaaaagtgt	83940
	tcggggcgaga	ctgggaggaa	gggagggaat	aaattcagcc	attgttatgg	aataatgatc	84000
	aaaattttat	ttcagcccg	ttcacttaaa	agttgagact	gcttaacttt	ttttaactct	84060
	taatcttaaa	cttttaaatg	ccatttgatc	tttaaaaaata	tatgttttaa	tagtgtattt	84120
	taagtctcta	tatttttgtt	attagaatat	atagaggcta	taacctacta	ccaagcataa	84180
	cagacgtcac	tatggaaaat	aacctttcaa	gagttattgc	agcagtttct	catgaactaa	84240
35	tcacatcaac	caccagagca	ctcacagtaa	gtctctttct	tgatcggtct	tactgacatt	84300
	gtaatatgtt	ttggtagctt	gtatggccag	ttagttgtat	ggtcatctta	cggtgaggtg	84360
	cttgtcttac	agctcttact	tatccatgag	gcttgctaag	aaattgtgct	tctgtgaaaa	84420
	gaatctcagc	ttactccagg	aatgtaaatg	actatgtttt	ttctgattat	taaagtaata	84480
	cacgccccaa	ataaaaaaat	tcagccaatt	taggaagaca	caacaattaa	aataagccag	84540
	gcatgggtgc	tcatgcctgt	aatcccagca	ctttgggagg	ccaaggttgg	gggctcaott	84600
	gaggtcagga	gtcggatacc	agcctggcca	acgtgggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	84660
	acaaaaatta	gctgggctgt	gtggcgggcg	cctgtaatcc	cagctactca	ggaggctgag	84720
40	gcaggagaat	cgcttgaacc	tgggaggtag	aggttgacgt	gagctgaggt	caagccactg	84780
	cactccagcc	tgtgcaaatg	agcgagactc	tgtctcaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaagaaa	84840
	gaaaaaagta	aactactgtc	acctgcattg	gtaatgtatc	agaagtttaa	aatgtctaga	84900

	ttataattaa	ctcagtgacc	tggtaatata	tactaaggga	aaaatattta	taattttacat	84960
	ttttacattt	ttattttttt	aattttatta	tttttttttt	gagacagagt	tttgctcttg	85020
	ttgcccaggc	tggagtgcaa	tggcatgac	tcagctcacc	acaacctcca	cctcccgggt	85080
	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcctga	gtagctggga	ttacaggcat	gcaccaccat	85140
5	gcccggctaa	ttttgtattt	ttagtagaga	cagggtttct	ccatgttgg	caggctggct	85200
	tcaaactccc	aacctcaggt	gatccgccct	cctcgacccc	ccaaagtgt	gggattacag	85260
	gtgtgagcca	ccatgcctgg	ccttacattt	ttataataag	aatttatgtt	gctgacatta	85320
	gaaaagaacc	ataatatcca	agaatccaag	aataattaa	ttatgtacat	atgctagtat	85380
	atagtgtgat	gctttggaga	atttttaaca	atatggagat	gtataatctg	gattgtaata	85440
	ttgagtga	aaaggcagaa	tacaaacctg	gtgggggtat	agtcggattt	cagttaagaa	85500
10	aaataatatt	tacatatata	cattttctcac	actggcagat	aatcaccaag	ataaattttg	85560
	ggattgtgga	tgattttttt	cttctttata	tttttcagat	attctcaa	tttctaaa	85620
	gagcaagtat	aacttttgtt	atcagaaaa	aataatatac	aaaagta	ttaatgtct	85680
	ggtgaccagg	ttaaaccttt	ttatttttat	tttttgagat	ggaatctcac	tctgttgccc	85740
	aggctagagc	acagtggcat	gatcttggct	cactgcagcc	tccgcttcct	gggttcaaat	85800
	gattctctgg	ccccagcctc	ctgagtggct	ggaattacag	gcgtgtggca	ccacacctgg	85860
	ctaatttttg	tatttttagt	agaggtagg	tttcaccagg	ttggtcaggc	tggtctcgaa	85920
15	ctcctgacct	cgtgatccac	ccacctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgtgag	85980
	ctactgcgcc	cagccagacc	tttttatttt	atttgacaaa	agaaatactt	ccatgttata	86040
	gaagactaaa	tattgttttg	gctgtctgca	gtatggtctt	cccttgattt	gttcaaaa	86100
	tcgtaaactt	tgcttattta	tttttattgt	ggccgactgt	gtcgggcact	gttgtaggct	86160
	tgggatggaa	aaacaggatt	cctgccctta	gggtttctgc	aggctggtca	gggagacgat	86220
	gtggtaagct	ggagctcagc	tcctaaggat	gtgcaggggc	agttgagagg	cggagggtg	86280
20	ggagatcatt	ccagggtgtg	ggcagcacag	gaacctctct	tcattgggat	ataattgcca	86340
	ttctgataac	acgtgtttga	ggtgtctaaa	gtagggaagt	gtaccatgg	gggacagata	86400
	tcctgtgggt	atcatacaca	gatctcagtt	ttcttctcat	tgtttgtact	ttttataaag	86460
	ggtaacagga	gatataattc	aataaacctt	tgtggtgttt	gggtgtgatt	ttattgtttc	86520
	tttcttctca	gtttggatgc	tgtgaagctt	tgtgtcttct	ttccactgcc	ttcccagttt	86580
	gcatttgagg	tttaggttgg	cactgtgggt	atgtattttc	ctcagtatat	attaatagtt	86640
25	gtctacaaca	gtatgacata	aacatagtta	ttaggatgcc	ctttttcttt	ctttttaagt	86700
	cttttatcaa	tttggttttt	tggaaaaata	tctgatggaa	tacttgtttc	tgctatatta	86760
	gctgtgtgag	actagtgaca	ggagctgtgg	gaaatgaatg	ccaaatgttc	ttaggcattg	86820
	atgggaattt	cagggtgtgg	tcttcaagtt	catttaagg	aattttcata	tgctggcaaa	86880
	aggcttttct	cattagcttg	actctttcca	aaattatttg	ctgtgaatta	gaagtttagg	86940
	aacctttttt	cacttaattg	tgacctagca	tacgaaatgg	tgatgattta	ggaactactg	87000
	ttcttgtatt	aacagctttt	atttaaaaat	gattttctct	cagtagatgg	ccctactagc	87060
30	atctgggaaa	taatttcaag	tcttctccag	cattcaggaa	taggctttca	ttttgtgtat	87120
	caattactga	gaatgatttt	ggtgactcac	atcacatttg	agaagtaaac	ctgcagattt	87180
	cttgtgtgtg	tcagcaaatg	accaactgat	atttgcttga	agtggattac	attatctgct	87240
	ctagaatgat	tgcttttcca	ccttctctac	atacagactg	agcagctacg	gtttctaata	87300
	ataggtctgg	cactagactt	cacttctggg	caactttggc	attggagtaa	aatgtattaa	87360
	tttaaagaaa	gttaaaaatc	cgttcaagta	aacatacagt	tctaataactt	tttacaattt	87420
35	aaaatataga	tttaaatgat	aaaataaaaa	agaaaatatg	ggtagacacc	ataatcctcg	87480
	tttctgcatc	tgttcacaa	gggttgatat	ttatgagttc	tattctccat	atccattcta	87540
	tgttctctta	atgctcagtc	agcacctcag	gtggttgagg	ttcaatgctt	ggtagtttga	87600
	cttactctgt	cttttctagg	ggattgagcc	ctgggtagtc	ctgcttattt	gaggttgcaa	87660
	tttgcctttc	aataactttt	actacaagat	atggcgtgtt	aaaggatacc	attggggaac	87720
	caacataata	atatcaggaa	aactaaccac	gtcagacctg	cccatttg	tatcaagtac	87780
40	actatttttc	catagtaata	aagagttcac	cccagccaat	tctcttttat	tttgtgcctg	87840
	tttactcaat	ggcattaaca	tgcccaaatg	tctgggtagc	tgtctcatct	ccagttcagc	87900
	agaaccattg	tcatatgccc	tagtaaaaagc	attccttcat	tggacactta	ggccccaata	87960
	ctttcattca	gatctactac	ctgatttcat	ttctcaaatg	atttttatgg	agctctgatt	88020
	tataggaaag	atgttagttg	attaaaaata	aaacaatttc	tgagctggta	taaaatgtat	88080
	tgtgacatgc	cttctctctg	gaattgcaag	agaaaggaag	actgttgttt	gcttaaaaat	88140
	tgtctataat	ttgactttgc	aaatgtctgc	ttccagagtg	cctccactga	gtgcctcaga	88200
45	tgagtctagg	aagagctgta	ccgttgggat	ggccacaatg	attctgaccc	tgctctcgct	88260
	agcttgggtc	ccattggatc	tctcagccca	tcaagatgct	ttgattttgg	ccggaaactt	88320
	gcttgcagg	actggtactg	agttgaaaca	gggactccag	gacttggatt	ttgatttctt	88380
	tagggggaat	gggggtggtg	agcatatgag	gggaaaatac	tataaggtca	ttgccagtga	88440
	tggttgttcc	tttagtcaa	atttcagatg	ttacctatat	gcataaacac	atgcagttgg	88500
	cagctgttct	gtgctgagta	ttttaagta	gcctcttccc	aatatagccc	ctcagttaac	88560
	tacaagtaaa	ctcattttga	atttcatttt	aatgggcacc	atatgccagt	actccctcgg	88620
	gcactgggat	gttaagaaag	tataatgtat	ggacttcatt	ctcaagttag	ttttagatta	88680

	gaggggggata	cacgtaaaca	aaagtgcagt	gggtcacacag	agtggcccta	atcactctcc	88740
	ttgggcagat	ttatgggctg	gtaggaaaga	gcacaacacg	gagagggtgt	agcaccttgg	88800
5	cgatgataat	ggaggatgtg	gccagcaagg	aagacggagt	ccattgaaat	tgatttttgg	88860
	agaagttgcc	aatctccatg	aaagaatttg	ggcctgtgct	atttgcttca	gggggctata	88920
	ggagagtttc	gtgaaagga	ctaaaagatg	agtattttta	taagatcatt	catccaactt	88980
	gaacatgggc	tggaggagaa	ggtaggggaga	ctcaggagat	taatgttgat	gctaaggcaa	89040
	gataatggct	ttgggactgt	aggggaagaca	ctgattgtaa	gagaatgaag	gaggcagaat	89100
	tgccaggcct	ggttcaccaa	ctgaacttcg	gttgtaaga	caaagaaacc	tgggatgact	89160
	tcacatcctg	ggcaggtgtg	tgggtgtgac	agtcattggaa	attgggaaca	cagattttgtg	89220
10	cgggaaacat	cagtttcagt	ttgagtttgg	cttatcagtt	gaatatcagg	cacagatgtc	89280
	tggccaactc	tcaacatagg	gtcttaaatg	acttcagttc	cccaagcaat	ttgtccttcc	89340
	catgctattg	gggtggagag	gtaatgtctg	tgcccatatc	acagccagtg	ctcccaaatc	89400
	tctgagaagt	tcatgggcct	ctgaagaaga	agccaaccca	gcagccacca	agcaagagga	89460
	ggctctggca	gcccctggggg	accgggcccct	ggtgcccattg	gtggagcagc	tcttctctca	89520
	cctgctgaag	gtgattaaca	tttgtgccc	cgtcctggat	gacgtggctc	ctggaccctg	89580
	aataaaggt	atgtcccact	tgggtgctgg	attcatacag	ccttaatgac	tatgggtttc	89640
	cagactacct	ttgttttagta	atctgtccct	tctttattct	ctttttgctt	taaatgaaca	89700
15	aaattgctca	gattgtgaca	ctaaatttaa	catcaaaatg	tgaccatgtg	gatgggtgca	89760
	gtggctcgtg	cctgttattc	cagcactttg	ggagactgag	gcaagtggat	cacttgaggc	89820
	caagagttcg	agaccagcct	gggcaacatc	acgaaacccc	ctctctacta	aaaatacaaa	89880
	aaattagatg	ggttgggccc	ggcgtggtgg	ctcaagcctg	taatcccagc	actttgggag	89940
	gccgaggtgg	gcggtacacg	aggtcaagag	atcaagacca	tcctggctaa	cacagtga	90000
	cccgctctct	actaaaaata	caaaaaaatt	atctgagcat	gggtggcggc	gcctgtagtc	90060
	ccagctgctc	gggaggtcga	ggcaggagaa	tggcgtgaat	ccgggaggcg	gagcttgca	90120
20	tgagccgaga	tcgtgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gagcgagact	ccgtctcaaa	90180
	aaaaaaatta	gatgggcatg	tggtgtgctg	cctgtaatcc	cagctacttg	ggaggctgag	90240
	gcaagagagt	tgcttgaacc	tgggagggcg	agtttgagct	aagccttgat	tgtgcccgtg	90300
	cactccagcc	tgggtgacag	agtcagactc	tttccaaaag	aagaaaaaaa	tgtgaccatg	90360
	tgttttatag	ctcttttagt	atcatcagtc	actgttatcc	ctaagaggga	aatacctagc	90420
	tttagtttta	ggtttccagc	attagccaag	aaagctcaga	attgatgttc	ctggccaagt	90480
	acctcattgc	tgtctcctta	aatcttgggt	aatggctact	gtcctggcta	gcatagttat	90540
25	ggagcatttc	catggttgta	gaatgttctg	ccaatctcag	ggacagtttt	gcttttctgt	90600
	gaagcaataa	aatcaacttc	aaaacaaatg	ttaaactattt	gtacaatgga	tttaagatag	90660
	accagttcac	atactttttt	tttttttttt	ttttgagatg	gagtttcatt	cttgttgccct	90720
	gggtcggagt	gcaatggtgt	gatctcagct	cactgcaact	tctgcctcct	gggttcaaac	90780
	gattcttctg	cctcagcctc	tcgagggcaga	ttacagctgg	gattacaggc	atgcaccacc	90840
	acacccagct	aatttttttg	tagtttttagt	agagacgggg	tttcaccatg	ttggtcaggt	90900
	tgggtctcaa	ctcctgacct	gaagtgtatc	atccgcttcg	gcctcccaaa	gtgttgggat	90960
	tacggggcatg	agccaccacg	cccagccctaa	gatagaccag	ttcacttaact	gtttatatct	91020
30	gattactctc	tctttgcctt	gtcttctacc	tttaaaaaatc	tcctacttaa	cttcccattc	91080
	tctcttagatg	gccatcagtc	ttctcccttc	tctgcaaaaca	tctctggaga	gtcccagcct	91140
	cagcccacag	agcttccac	tgtctcagag	tggaccttgt	ttgcaaggct	tctttggctc	91200
	tcttggcctg	gacctgtct	actacttcag	ccatccttcc	tttaacccctg	ctggtgggtt	91260
	ctgttgccac	actccatagc	agcgtttccc	gcccagatca	tgtctttaca	tctctgggca	91320
	ctgctctggt	cctgcctgcc	tttccctctt	tgtatcctgc	aggctgctac	ccccatcttg	91380
	agtgtcctct	tcagtggct	ttcagagggc	ctcctgggtg	ttcccttacc	cacttgccac	91440
	tccccagtc	ctgggttcag	tccttctctg	ccaccagcac	atgctttcta	ggctctgtcc	91500
35	tagggcgtct	tctctctttg	tagtctctgg	gccagtgctg	ttctagagag	tggcagaatt	91560
	ttctataacc	atggcagtc	tccatagcta	tgccaggcaa	gacagtagcc	actaaacaca	91620
	tatagctgtt	gagcccttga	aatgcagcta	gtgtgactga	agaactgaac	cccagattcgg	91680
	tttaattttc	attaaattta	aatttaaata	accttatgtg	ggtagtggct	ccagtatttg	91740
	gcagggcagc	ctgagagtcg	gggctgttct	cctgtcttca	gtgtctagat	gagggacctc	91800
	agaggacctg	tctctggagc	tgcagttcaa	tgtagccagc	tgcccctgta	cacttacata	91860
	tagctgattt	gtggatatgt	cagacacggg	gtgatgagct	cagctttctg	tcctcctccc	91920
40	cacatctgoc	cctgccccat	ttacccccat	ttgtgtctta	tcaagctaga	aacaggctcac	91980
	cacaagtctt	catttccact	caccaagtct	tttgtttccc	ctactaaata	ttttgcgaga	92040
	agaaagtgtg	taccttttga	ttcacatata	tgtacatgca	catatacatg	cacatatgca	92100
	ggggtcccca	acctctgtta	aaaaccggac	tgcagggcctg	gcgtgggtggc	tcacgcctgt	92160
	aattccagaa	ctttgggagg	ccgagaccag	tgcatcacaa	ggtcaggaga	tcgagacctc	92220
	tccggctcac	acggtgaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aaaaaaaaaat	tagccgggtg	92280
	tgggtggcggg	cgcccatagt	cccagctacc	tgggaggctg	atgcaggaga	acggcgtgaa	92340
	cctgggaggc	ggagcttgca	gtgagccgag	attgtgccat	tgcactccag	cctgggcgac	92400
45	agagcgagac	tctgtctcaa	aaacaaaaca	aaacaaaaaa	aaaaaaaaacc	aggctgcaca	92460

5	ggaagaagtg	agcaagcatt	accatctgag	ctctatctcc	tctcaggcca	gtggtggcat	92520
	tagattctca	taggagcgtg	tatgagttcg	ttctcacact	tctgtaaaga	catacctgag	92580
	acataataag	aaaagaggtt	taattggctc	acagttctgc	aggctgtaca	ggcttctggt	92640
	tctgggaagg	cctcaggaaa	cttgcagtc	tggcagaagg	tgaaggggaa	gtaggcacat	92700
	cttcacatgg	cccacaggaa	aaagagagaa	ggagagagag	agagagacag	agagagagag	92760
	agaaaaagaa	agattgagag	ggagagagga	gggagaaaagg	agagtgcctg	tagggggagt	92820
	tgctacacaa	aggagcacca	gggggatggg	gctcaacccat	tagaaactac	ccccatgate	92880
10	caatcacctc	ccaccaggcc	ccacctccga	caactggagat	tacaattcag	catgagattt	92940
	gggtggggac	acagagccaa	accatatcag	agcatgaacc	ctattgtgaa	ctgcacattt	93000
	gagggatcta	ggttgcatgc	tccttatgag	aatctaagtc	ctgatgatga	tttgaggtgg	93060
	aacagtttca	tcccgaaacc	atccccgcc	aacctggtt	tgtggaaaaa	ttgtcttcca	93120
	cagaaccggg	ccctggtgcc	aaaaagtttg	gggacctctg	cacatatgca	tgcacctgta	93180
	catggacaca	taatacatgt	acatatgcat	actttatatt	ctctgccact	tctggtccag	93240
	actgatatac	tatctcattt	tgattactgc	actagccttt	tgttttgga	acagcatttt	93300
15	ttaaaaaatt	taatttaatt	tttttgagat	agggtgtcat	tctgttgccc	agcttgaggt	93360
	gcagtgtcat	gatcatagct	cactgcggcc	tcgatctccc	aggctcaagt	gatccttctg	93420
	cctcagcctt	ctcagtagtt	gggactacag	gcataccccc	catgcccagc	taattttttg	93480
	attttttttt	ttttttgaga	cagagtctca	gcctgtcgcc	caggctggag	tgggttggcg	93540
	cgatctcagc	tcactgcaac	ttctgcctcc	caggttcaag	tgattctcct	gcctcagcct	93600
	cccagtagtg	tgggattaca	ggcgctgcc	accacaccca	gctaactttt	tgtattttta	93660
	gtagagacgg	ggtttcacca	tgttgccag	gctggtctcg	aacttgtgac	ctcgtgatta	93720
	gcccgcctcg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcgtg	agctaccgct	cccagccagg	93780
20	aaacagcatt	cttgagataa	ttcatataat	tcacccattt	aaagtatata	attcattctc	93840
	tttagtatgc	ccacagagtt	gtacagccat	caccagaatc	agtttttagaa	cccataaagg	93900
	aactctgtac	tctttaccca	aaacctccat	gcctccagct	gcaggcagcc	actaacctgc	93960
	cttctgtctc	tgtgactcta	cgtcttctgg	acattactgt	ggatgggctc	atacagtcat	94020
	tgagcttgtg	actggtgcct	tctaccaagc	agggttttca	gtgtagcagc	ctctctgttt	94080
	ttcttttttt	tttaattgt	gacggaactt	ctgcctcccg	ggttcaagcg	attctcctgc	94140
	ctcagcctcc	cgagtggctg	ggactacagg	cccatgtcac	catgcctggc	taattttttt	94200
25	tttttttttt	tttagtagag	atgggtttca	acatgttagc	cagggtggtc	tcgatctcct	94260
	gacttcatga	tccgcctgcc	tcggcctccc	aaagtgcctg	gattacagge	gtgagccacc	94320
	atgcccggtc	aacctttcat	ttactgtctg	catttcttcc	ctgatgcctt	ccagtcctatg	94380
	cacccgattg	tagccattca	tcctattatg	gtttaagggtg	actgtcttag	tcagcatggg	94440
	ttgccataac	aaaataccat	agcctgggtg	gcttcaacaa	cagaatttac	ttctcacact	94500
	tctggagggt	gggaagtcca	agatccagga	ctttcgctt	gcccctcatgt	ggtgaggggg	94560
	tgaggaagct	ctgtggggcc	tcttatatat	ggatgctaag	ctcattcatg	aggggtctgc	94620
	cctcatgacc	cagtcacctc	ccaaaggccc	cacctcctaa	taccatcacc	ctggttaatta	94680
30	agtttcagtg	tataaatttg	ggggactata	gacattgaaa	ccataacaag	cacttttcta	94740
	agatcaggga	gtgagtaagt	agcagagcta	ggacctcaat	tccacatgtc	agtcattctt	94800
	ccttccactc	gtcccatgat	ggctgcctcc	tagagcattg	ggagtctcga	tgttctatat	94860
	gctctcatgt	gttgtgtatt	ggagatagtt	gaggctttat	gaatacatct	ggatttggtg	94920
	acttctagct	ttgctggtaa	ccagctgtga	ccttgaataa	gttacttcat	ctctgagcct	94980
	gtttcctctt	ttagaaacag	gagtttaaaa	tgctgctttg	ggttgggcac	ggtggtcat	95040
	gcctgtaatt	ccagcacttt	gggaggtga	gatgggagga	tcactggagc	ttggagttcg	95100
	agaccagcct	gggcatcata	gtgtgagatc	ctgtctcctc	aagaaattaa	aaaattagct	95160
35	gggtgatgtg	gcgtgtgcct	gtggtcccat	ctactctgga	ggctgaggtg	ggaggattgc	95220
	ttgagcccag	gaggttgagg	ctacaatgaa	atatgattgc	accccatcct	gggtgacgag	95280
	tgagaccctg	tctcaaaaaa	gaaaaaaaaa	atgctgcttt	gtaccccttt	catgtcatgg	95340
	cgctatggcc	aacatagaat	gcctgggttg	tttgctggtg	gagggcatgg	gcctgggggc	95400
	tccttgaggg	ctccttccat	cttcaactca	ttctctgtgc	acctgttagg	aagttgtggg	95460
	ccagtcctca	ccatgtatca	ttgtgtgggt	aaaagttaa	aaaatgtgta	cagtgtctga	95520
	actgtacata	tcagggtcca	agaacaaaat	gagtgcacatg	ggttagctct	ttttaataaa	95580
40	tggtaaaacc	aaatattcta	attttcagtt	ttgttatact	tccatcacat	gtttttgttt	95640
	ttttgttttt	tgtttttgtt	tttctatttt	aggcagcctt	gccttctcta	acaaaccccc	95700
	cttctctaag	tccatccga	cgaaggggga	aggagaaaga	accaggagaa	caagcatctg	95760
	taccgttgag	tcccaagaaa	ggcagtgagg	ccagtgacag	taggaaacag	cgtggggaag	95820
	ggagggacat	gagtgacaga	tctgtcatgt	agaaacatag	gatttaagta	acttgggtgt	95880
	ttagagaaat	aaatataata	cacatcagta	aagtgagaga	aagtttctcc	aggtgcgggt	95940
	caagatatta	gaaactaatg	actgatgtac	acagaccacc	ttttggtctg	aagcatttct	96000
	aagtgcacat	ggctgacatg	cagcccttac	agcctccagg	cttcagccc	tagcatggag	96060
45	catcactctc	ctatgcttcc	ctggttgacg	gtgatggctg	gagaggcctc	ctgattttca	96120
	gtaagggaag	tgtgtagatg	gcttaggaat	agatgtagtg	agtgaaaaaa	ctgattctga	96180
	tatgtcaaaa	attctgattg	gaaatggaat	atttacattt	ggaagagcta	aaggcgagag	96240

	aaagtgggga	taaagtcatc	tgagttggag	gagctttaa	cattcacaa	tttggaggac	96300
	ctttttttac	ccatgaaaag	gtcagaacag	aaggggctag	gatttaggtg	tgactgcagt	96360
5	ttattgaatt	cccatccata	ctgctctcgg	tgggcagtg	caggggcagg	agaggagcct	96420
	ggcaaaagcat	gaagtgaact	ctgctgcctc	tgctatctgg	gacgcctggc	cacctgtctg	96480
	tacagtctcc	ctocagaccc	attctcacgc	tgtctcttgg	caccagggg	ccagtgatgg	96540
	ttctccatt	tgttttgtgt	atatagcatt	tatatcaagg	ctatttattt	atattttat	96600
	tttatttatt	tatttttttg	agacagagtc	tcactctgtc	acccaggtcg	gagtgcagt	96660
	gtgcaatctc	ggctcagtg	aagctctgcc	tcctgggttc	aagcaattct	cctgcctcag	96720
	cctcctgagt	agctgggact	acaggtgtgc	accaccacac	ctggctaatt	ttttgtattt	96780
10	tttatttagt	gagacggggt	ttcaccttgt	tggccaggat	ggtcttgatc	tcctgacctc	96840
	gtgatccgtc	cacctcagcc	tctcaaatgt	ctgggattac	aggcatgagt	cactgtaccc	96900
	ggcctatttta	tttattttta	attgacaaaa	ttgtatatat	ctgtaataata	caacatgatg	96960
	tttgaaatat	gtgtacattg	gccaggcgtg	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcactttg	97020
	ggaggctgag	tggggcggat	cacgaggtcg	ggagttcaag	accaaactgg	ccagcatggc	97080
	gaaatcctgt	ctctactaaa	aataccacaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agccgggcat	97140
	gggtggctcgc	gccagtcgtc	ccagctactt	gggaggtcga	ggcaggagaa	ttgcttgaat	97200
	ctggcaggtg	gaggttgacg	tgagctgagt	tcactgccact	gcactctagc	ctgggcgata	97260
15	gagcgagact	cogtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaagaagaaa	tacatatgca	ttgtggaatg	97320
	gctaattaac	ctgtgcacat	cctcacgtat	cattgttttg	tggtgagaac	acttaaaatc	97380
	tactctttca	gtgattttct	tgcatatggt	acattgctat	taactgcagt	cacctatgta	97440
	tacagttagat	ctcttgaaact	cattcctcct	gtctataaat	gaaattttgt	atccttgacc	97500
	aacacattca	aggttttttt	tgagatggag	tcctcttcac	ccaggctgga	gtaccatggc	97560
	acgatctcat	ctcactgcaa	cctcogcctc	ccaggttcaa	gcaattctcc	tgctcagctc	97620
	tcctgagtag	ctgggattac	aggcacatgc	tactgcacct	ggctaatttt	tgtattttta	97680
20	gtagaagtgg	agttttacca	tgttggccag	gctggtctcg	aactcctgac	ctcaagtgat	97740
	ccgcctgcct	tgccctgcca	aagtgtctgg	attacaggtg	tgagccactg	cacccggcct	97800
	caagcggtttt	aaaagatgct	cttttctaag	gattgactgt	agtagaggag	gaagattgac	97860
	ctgttgaaaa	gcctcagcct	ttacaagtgt	aaaattatca	gtatattact	atcatctttc	97920
	tgatgaatta	aataaaactaa	ggactccaag	tcaaaagtct	tcaaaactga	gtagaatagt	97980
	tgtatatagt	gcttggcact	ttaatatatta	gtatcggttt	aatgataatg	tttgtgcctt	98040
	tgccgtcctt	aaaacatttt	tacatcatcc	ctgtttgatt	acttggtgtg	ctcatgagct	98100
25	tgttggccac	taaggaaatc	taggtctcga	gaggttctgg	aatggccag	tggctcctga	98160
	atcagctgct	cctatgattc	tctaactgat	ttctcacaaa	gcaaacaagc	aatcataaca	98220
	aaacaactgt	gcacactgct	cttcttattt	tgtattttaa	aaagtactta	ggctctactt	98280
	atgtttgtta	gtcaatttct	cattacttct	agttaatcaa	aaggtcagag	gaaatacttg	98340
	aatattttta	tctatagaata	ctttaaaaaa	tcatgatttc	cagtaactct	tttaaaactt	98400
	ggcaagttat	tttgatctaa	aagtttatct	tttgtgtgca	tattttttaa	gcttctagac	98460
	aatctgatac	ctcaggtcct	gttacaacaa	gtaaaatcct	atcactgggg	agtttctatc	98520
	atcttctctc	atacctcaaa	ctgcatgatg	tcctgaaagc	tacacacgct	aactacaagg	98580
30	tatgggcctc	tgcatctttt	aaaaatatat	atgcacacat	acttaactgt	aatggatagt	98640
	tgatgttttt	cttatgattt	gtaggatgta	taagcccttt	gagatatgag	ttacatttag	98700
	ttttttcaag	tttgtttgtc	tttcagcttt	gtttatgata	gcttctatca	tacagggtgt	98760
	ttggattttt	atattgtttg	tactcacagc	taagattgat	tacagtgaca	gagctaggat	98820
	gtgcagccag	gttatagggg	gaagtggccc	tggtagagtc	tggagggatc	cgtgtacagg	98880
	cttctctccc	tcccgtaggg	ctcacacaaa	aatacagcaa	catgctgggt	ctgcagggtac	98940
	cctctgccta	acatgagcca	caattccaga	ctcacagaag	aaaagcaggt	gttcggcata	99000
	aacctatgtg	ttcaaatagt	ctgggcagtg	tgagccactt	gttatcagct	agggaaagtt	99060
35	tatgtcagcg	taagaaactg	ttcaccagat	acccccaaga	gccagccttt	ctgtctaggg	99120
	atgttttagt	tttttagttc	attttttttt	ttacttttaa	aattttctgt	tcactctgaa	99180
	tttgtagat	atgaagtatg	tgtctaattt	aatttttgtt	tttggttgct	cccaataatg	99240
	tttacagaag	aatttttctg	cactaattgg	cttgagttac	ttacattctc	atagttctct	99300
	agtttcagta	gttttcattta	ttatttttgt	atatcaatct	atctgtctgc	tcactctatta	99360
	gaagcatcct	tgtttttttt	ttttcttttt	tagacagagt	cttgctctgt	ccccaggttg	99420
	gagtgacagt	gtgcaacat	gcctccctgc	agtctcaggg	ctcaagtgat	cctcccacct	99480
	cagctcctga	gtacctggga	ctaccggcat	gtgccaccac	acccagctaa	tttttacatt	99540
40	ttttgtagag	acagggctct	cctaagttgc	ctgggctggt	ctcaagctcc	tggcttaagt	99600
	aatcctccct	ccttgccctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gtgtgagcaa	ctgcacccgg	99660
	ctacaagtat	acttcttaat	tattgtagct	taatgggtatt	tatgagggga	tcagttcccc	99720
	tgttgttctt	tagaattttc	tggatattct	tctttattga	ttttgggatg	tgaacaatag	99780
	aatcaacttc	tactttaga	ttgatttagg	gagaacttat	acctcagatg	ttaagtcacc	99840
	ctgtccagaa	tgtgggatgc	ttctcatttt	gttcagaact	ttttaaatta	cctcagaagc	99900
	acatgaaatt	taaaggattt	taaaaaaac	ttaaagatta	tttcacatag	ctcttgca	99960
45	tttcttgata	aatgaatcct	caggtattcc	tctgtttttg	ttactaatag	ttacttctta	100020

5

10

15

20

25

30

35

40

45

```

tgggtttttt ttccctgaa aatcatttat caaacgtatg tggcttattt tctgaaggat 100080
gtttgataat tttggaagat atgaaagtct tcatatttta caaggtttga ggtctcttta 100140
agctgcatgg ttctcatgtc agctcccaaa gcagaagacg gcatgttgaa aaatgccgta 100200
gagaagatac ttcttttcca cctgttttca actcatatca tcttgaattt cagggcacct 100260
ttccatgtct ctagtgcttg ctatctgttt attattttcc ttctgaata ccctgaactc 100320
cagcatgttc tgcgtgaatt ctggcctccc tggcatcttg gactcctggt tcctttgctc 100380
tgtcatcccc gcggtcagct cctgctgcgc agcttctcag ctgaagtgcg tttggagtgc 100440
ctggcgtgtc ttgctggatc tttgagtatt gcctctggtt tccttggttc ctctgctga 100500
gttgcctcag gtctccactc cccattttct gtgtggccct tcctgcactc ctctgattcc 100560
ttttgtcttc cctggtttct tgccttggtt tcgagtctcc acagaacttt tgcagctctt 100620
ctgaagacct ggaagctttt tcatcttaat totcatctca tgacctcttt tcccttcttt 100680
gagagctaga acttcccatg gtgaacttct ctttccagaa ttccatgcct tcttttccct 100740
cccacttacc tgttgtccag gagaggtcag attgctgtgc atattggagg agaacccttt 100800
cttccctggg ctcttcatct cacatgacat caccacatca cctcgttctt tggacctca 100860
gtgggtgtcac tgcgtgattt ttctttcctt tggctggcct tagggcacac ccaggttgac 100920
tagcgtagtc atggtaattt gatccactca ctttttcagt ttctgtgtct gtctcttgcc 100980
tgcttctgac ttgcccaga gaaagcttct ctttcacaag ggttcttga tttatgttca 101040
ctgagcacct tcttttctga ggcagtgttt taaccaatatt tattttccta gtcagtctcg 101100
ccttaccttt cttgttatgc atgtcttgg tcctgacctt ttctctgagt ctgtaaaata 101160
gaattgctgt ataatttaat tacatgaaat cctttagaat cttaacacat cttaacacct 101220
atttaatat tttattgtat caaattgaac caaccctatg tgaatttgac agtgatttct 101280
cccagggatc ctagtgtata aggaatagga cttagtattt tctatttttt gatataccac 101340
ataccagata ctgattatga tggacattta accctttttt ctcatattga aagaaagtta 101400
ggaattattt cttccagtag cgcagtgta acctgaaagc ctttgaaaga gtagtttttg 101460
tatagctatc tgaaggaat ttctttccaa aatatttttc cagtgtctgac aacaaacacg 101520
cagacacacc ctgcaaggtg agtgtacggc gccgcacagt ggaggcatct gctgcagccg 101580
tcgattgttg tgccttttgt tgtacattat gagatcgtga cagggccagt aacctgtgtg 101640
tctctccttc accttcccaa ggtcacgctg gatcttcaga acagcacgga aaagtttgga 101700
gggtttctcc gctcagcctt ggaatgttct tctcagatac tagagctggc cacactgcag 101760
gacattggga aggtttgtgt cttgtttttt ctccctgggt tgtggctggc acacttgatg 101820
tgctgtctct ggcctgagtt catctaggat ggagcctggt tctccagggt gcctccggga 101880
gactcctccc tgcctcacgt gcttgcgtca caggacctaa gtctgactct gccttagcca 101940
tgaagttagt gggaagttt ctatttgtat tctatttttg tctgttatca tgtattagct 102000
tagaccagt ttagtttga aaatcagtgg gtttcaaat gtgttttag agtctttat 102060
ttcttaactt gacctttca agtggaaagg ggcacaaacag acgggtaagg gggcgggcg 102120
ggaggtgtga cttgctcttt tbtgcctgag gaagtaacag agctggggtt gacagtcata 102180
ttctctgaca cagatagtct ctgacttata tcacagaaag tcagcggcag agcctgagtt 102240
aaaagtctcg tagattttct ttttctttt tttggtggct aatttcagtt ttatttatat 102300
ttgtttattt atttattata ctttaagttc tgggttacct gtgcagaatg tgcagttttg 102360
ttacataggt atacacgtgc catgatggtt tgcctgaccc atcaacctat cactacatt 102420
aggtatttct cctaattgta tccctccccc agtccctcca ctccccatgg gccccggtgt 102480
gtgatgttct cctccctgtg cccatgtgtt ctcatgtttc aatttccact tgtgagtga 102540
aacatgcggt gtttggtttt ctgatcttgt gatagtttgc tgagaatgat ggtttccagc 102600
atcatccatg tgcctgcaaa ggacatgaac tcatcctttt ttatggctgt atagtattcc 102660
atgggtgtata tbtgccacat tttcttaatc cagtctatca ttgatggaca ttcggttg 102720
ttccaagtct ttgctattgt gactagtccc acaataaaca tacatgtgca tgtgtcttta 102780
tcgtagaatg atttataatc ctttgggtat atgccagta atgggattgc tgggtcaaat 102840
ggtatttcta gttctagacc tttgaggaaat cgcagactgt tcttccacaa tagttgaact 102900
aatttacact cccaccaaca gtgtaaaaat gttcctattt ttccacaacc tctccagcat 102960
ctgttggttc gtgaactttt aacgatcgcc atcctaactg gcgtgagatg gtatctcatt 103020
gtgattttga tctgcatttc tctaataaac agtgggtgat agcatttttt cgtatgtctg 103080
ttggctgcat aaatgtcttc ttttgcaag tgtctgttca tatcctttgt ccattttttg 103140
atggggttgt ttgctttttt ttcgtaaaat tgtttaagtt ctttgtagat tctggatgtt 103200
aatcttttgt cagatgggta gattgcaaaa attttatccc attctgtagg ttgctgttc 103260
actctgatga tagtttcttt tgcctatgcag aagctcttta gtttaattag atcccgtttg 103320
tcaattttgg cttttgttgc cattgctttt ggtgttttag acatgaagtc tttgcctatg 103380
cctatgtctt gaatgttatg gccaggtttt tcttctagga tttttatggt cctaggtctt 103440
atgtttaagt ctttgatcca tcttgagttg attttttgtt aagggtataag gaaggggtcc 103500
agtttcagtt ttctgcatgt gctagccag ttttcccaac accatttatt aaatagggaa 103560
tcttttcccc attgcttatg tgtgtcaggt ttgtcaaaga tcagatgatt gtagatgtgt 103620
ggtgggtatt ctgaggcctc tgttctgttc cattgtctta tatatctgtt ttggtaccag 103680
taccatgcag ttttggttac tgtagtgttg tagtatagtt tgaagtcagg tagtgtgatg 103740
cctccagctt tgttcttcta gcccaggatt gtcttggtca tgcaggtctt tttttggttc 103800

```

	catatgaagt	ttaaaatagt	tttttccaat	tctgtgaaga	aagtcagtga	tagcttgatg	103860
	gggggatagc	attgaatcta	taaattactt	tgggcagcaa	ggccattttc	acgataattga	103920
	ttcgtcctat	ccatgaacat	ggaatgtttt	tctatttggt	tgtgtcctct	cttatttccct	103980
5	tgagcagtg	ttttagattc	tccttgaaga	ggccttcac	atcccttgta	agttgtcttc	104040
	ctaggtgttt	cattccctta	gtagcatttg	tgaatgggag	ttcactcatg	atttggctct	104100
	ctgtttgtct	gttattgggtg	tataggaatg	cttgtgattt	ttgcacattg	attttgtatc	104160
	ctgagacttt	gctgaagttg	ctaatacagc	taaggagatt	ttgagctgaa	ccaatagggt	104220
	tttctaaata	tacaatcatg	tcatactgcaa	acagggacag	ttttacttcc	tctcttcccta	104280
	tttgaataacc	ctttattgct	ttctcttgcc	tgattgctgt	ggccagaact	tccaataacta	104340
10	tggtgaatag	gagtggtgag	agagggcatc	cttgtcttgt	gccgggtttc	gaagggaatg	104400
	cttccagttt	ttgcccattc	agtatgatat	tagctgtggg	tttgtcataa	atagctctta	104460
	ctatgttgag	atacgttcca	tcgataccta	gtttattgag	agtttttagc	atgaaaggct	104520
	gttgaatttt	gtcaaaggcc	ttttctgcat	ctgttgagat	aatcatatgg	tttttgttgt	104580
	tggttctgtt	tatgtgatgg	attacgttta	ttgatttgcg	tatgttgaac	cagccttgca	104640
	ttccagggat	gaagctgact	tgattgtggt	ggataagcct	tttgatgtgc	tgctggattc	104700
	agtttgccag	tattttattg	aggattttca	catcgatgtt	catcagggat	attggcctaa	104760
15	aattctcttt	ttttgttgtg	tctctgccag	gctttgggat	caggatgatg	ctggcctcat	104820
	aaaatgagtt	agggaggatt	ctctcttttt	ctattgattg	gaatagtttc	agaaggaatg	104880
	gtaccatctc	ctctttgtac	ctctggtaga	attcggctgt	gaatccatcc	tggacttttt	104940
	ttggttagta	ggctattaac	tattgcctca	agtttagaac	ctgttatcag	tctattcaga	105000
	gattcagctt	ttttctgggt	tagtcttggg	agggtgatg	tgtccaggaa	tttatccatt	105060
	tcttctagat	tttctagttt	atttgggtag	agatgtttat	agtattctct	gatggtagtt	105120
20	tgtatttctg	tgggatcggt	ggtgatatcc	cctttatcgt	ttttattgag	tctatttgat	105180
	tcttctctct	tttcttcttt	attagtcttg	ctagcggctc	acctatttta	ttgatctttt	105240
	caaaaaacca	gcacctggat	tcattgattt	tttttggagg	gttttttttc	gtgtctctat	105300
	ctccttcagt	tctgctctga	tcttagttat	ttttgtctt	ctgctagctt	ttgaatttgt	105360
	ttgctcttgc	ttttctagtt	cttttaattg	tgatgttagg	gtgttaattt	tagatctttt	105420
	ctgctttctc	ttgtgggcat	ttagtgtctat	aaatttccct	ctacacactg	ctttaaatgt	105480
25	gtcccagaga	ttctggtagt	ttgtgtcttc	gttctcattg	gtttccaaga	aaatttttat	105540
	ttctgccttc	atttcgttat	ttaccagta	gtcattcaag	agcagggtgt	tcagtttcca	105600
	tgtagtgtgt	tgggtttgag	tgagattctc	aatcctgagt	tctaatttga	ttgactgtgt	105660
	gtctgacaga	cagtttggtg	tgatttctgt	tcttttacat	ttgctgagga	gtgttttact	105720
	tccaactatg	tggtcagttt	tagaataagt	gcaatgtggt	gctgagaaga	atgtatgttc	105780
	tgttgatttg	gggtgcagag	ttctgtagat	gtctattagg	tccgcttggt	ccagtgtcga	105840
	gttcaagtcc	tggatatcct	tgtttaattt	ctggctcatt	gatctgccta	atattgacag	105900
30	tggggtgtta	aagtcctcca	ctattaccgg	gtgggagctc	ctttgtaggt	ctctaagaac	105960
	ttgcttcatg	aatctgggtg	ctcctgtatt	gggggcgtgt	atatttagga	tagttagctc	106020
	ttcttggtga	attgatccct	ttaccattat	gtaatggcct	tctttgtctc	ctttgaactt	106080
	tgttgattta	aagtctgttt	tatcagagac	taggattgca	atccctgctt	tttttttgtc	106140
	ttccatttgc	ttgttagatc	ttcctccatc	cctttatttt	gagccaatga	gtgtctttgc	106200
	atgtgagatg	ggtctcctga	atacagcaca	ccaatgggtc	ttgactcttt	atccaatttg	106260
35	ccagtctgtg	tcttttaatt	ggggcattta	gcccatthac	atttaagggt	aatattgcta	106320
	tgtgtgaatt	tgatcctgtc	attatgatcc	tagttgggtta	ttttgcccg	taactgatgc	106380
	agtttcttca	tagcgtcagt	agtctttaca	atttggcatg	tttttgcatg	ggctgggtact	106440
	ggttgttctc	ttccatgttt	agtgttctc	tcaggagctc	ttgtaaggca	ggcctgggtg	106500
40	tgacaaaatc	tctgcatttg	cttgcctgta	aaggatttta	tttctcgttc	actgtgaag	106560
	cttagtttgg	ctggatatga	aattctgggt	tgaaaatact	ttttttaaag	aattgtgaat	106620
	attggctccc	actcttttct	ggctttagtg	atttctgcag	agagatctgc	tgttagtctg	106680
	atgggcttcc	ctttgtgggt	aaccgcacct	ttctctctgg	ctgccctttc	cttcatttca	106740
	atcttgggtg	atctgatgat	tatgtgtctt	ggggtgtctc	ttctcgagga	gtatctttgt	106800
	ggtgttctct	gtatttccctg	aatttgaatg	ttggtctgcc	ttgctaggtt	ggggaagtcc	106860
	tccctggataa	tatcctgaag	agtgttttct	aacttggttc	tattctcccc	atcactttca	106920
	ggtacaccaa	tcaaacgtag	atttggctct	ttcacatagt	cccatatttc	ttggagggtt	106980
	ggttcatttc	ttttcactct	tttttctcta	atcttgtctt	ctcgctttat	ttcattaatt	107040
	tgatcttcaa	tcactgatat	cctttcttct	gcttgattga	atcggtctgc	gaagcttgtg	107100
45	tatacttcac	aaaattctcg	ttctgtggtt	tttagctcca	tcaggtcatt	taagctcttc	107160
	tctacactgg	ttattctagc	cattagtcta	acattttttt	caagggtttt	agcttccctg	107220
	tgatgggtta	gaacatgctc	cttttagctc	gagaagtttg	ttattaccga	ccttctgaag	107280
	cctacttctg	tcaattcatc	aaactcattc	tccatccagt	tttggtccct	tgctgggtgag	107340
	gagttgtgat	cctttggagg	agaagagggt	ttctgggttt	tgggaattttc	agcctttctg	107400
	ctatgggttc	tccccatcat	tgtgtgtttt	tctacctttg	gtctttgatg	ttggtgacct	107460
	acggatgggg	ttttgggtgt	ggtgtccttt	ttgttgatgt	tgatgctatt	cctttctgtt	107520
	tgttagtttt	ccttctaaca	gacaggcccc	tcagctgcag	gtctgttggg	gtttgctgga	107580

ES 2 635 866 T3

	gggtccactcc	aggccctggt	tgcctgggca	tcaccagcag	aggctgcaga	acagcaaata	107640
	ttgctgcctg	atccttcctc	tggaaacatc	gtcccagagc	acgaaggtgt	ctgcctgtat	107700
	gaggtgtttg	ttggccccta	ctgggaggtg	tctcccagtc	aggctacatg	ggggtcaggg	107760
	accacttga	ggcagtctgt	tcattatcgg	agcttgaatg	ccgtaccggg	agaaccactg	107820
	ctctcttcag	agctgtcagg	cacgtatgtt	taaatctgga	gaagctgtct	gctgcctttt	107880
	gttcagatgt	gcccttcccc	cagaggtgga	atctagagag	gcagtaggcc	ttgctgagct	107940
	gcagtgggct	ctgcccagtt	cgagcttccc	tgctgctttg	tttacctgt	gagcatagaa	108000
5	ccacctactc	tagcctcagc	agtgggtggac	acccctcccc	cagccaagct	cctgcatccc	108060
	aggctcgattt	cagagtgtctg	cgctagcagt	gagcaaggcc	ccatgggctg	gggacccgct	108120
	gagccaggca	caggagagaa	tctcctggtc	tgctggttgt	gaagactgtg	ggaaaagtgc	108180
	agtattttggg	caggagtgtg	ctgctccttc	aggtagcagtc	actcatggct	tccttttggt	108240
	tggaaagggg	agtcctccga	ccccttggtg	ttcccagggtg	aggcaacacc	ccgccttgct	108300
	tcggcttgcc	ctccgtgggc	tgccaccact	gtccagcaag	tcccagtgag	atgaactagg	108360
10	tacctcagtt	ggaaatgcag	aaatcacctg	tcttctgtgt	cgatctcact	gggagctgta	108420
	gactggagct	gttcctattc	ggccattttg	gaagcatccc	ttgttttttg	agggtggagt	108480
	ttgctctgtc	gcccaggctg	acgtgcatcg	gcacaatctc	ggcccactgc	aacctttgcc	108540
	tcctgggtttc	aagcgattct	cctacctcag	cctccggagt	agctgggatt	acaggcacct	108600
	gccaccatgc	ctggctaatt	ttttgtattt	ttagtggaga	tgggggtttca	ccacattggc	108660
	caggctagtc	tcgaactcct	gacctgtgta	tccaccacc	tcagcctcct	agagtgtctg	108720
	gatcacaggt	gtcagccacc	acgcccagcc	atattttcag	atctccctct	ccttgcccta	108780
15	aaccactgtg	cttaataagt	agtttttagt	ggccagcagt	ctccatgtat	aacacatttt	108840
	agcaaaatgg	aaaatactat	atgtttttaa	tttgaacgtg	agattatact	gaaataaaaa	108900
	tcactctaact	gggattcttt	aaatagtaag	attttctttt	ttgtatgtgg	gttttttttt	108960
	aaccttatta	ttatgactgt	catatataga	aatggctgtt	tttcagttac	agtcagttaa	109020
	tgtatcaaat	gctgccttat	ccaaataata	aaagtaaatt	attaataagt	cacaatttaa	109080
	tgaagattga	tgtagttga	tctttatat	cttgaaatca	gccatatggg	tgtgtgtgta	109140
20	tgtatatatt	tttaaaggta	cataaagata	ataagctcat	ctctgaaaat	ttttacattt	109200
	ggcataagaa	taactggata	attaagcatc	ttattctctg	gcctgtgtct	ttacagttaa	109260
	aggtagattt	actcacctct	ccttttttgt	ttttctaagt	tcactctttt	tgctgtttca	109320
	agacagaggc	ccatttttagc	tttctcgcat	atccttttgt	ttgtactttg	gaagcctcac	109380
	ctgcttaatt	gttgagtgtt	tatccgtggg	ccttttagagg	gggatatgta	gggtagaagc	109440
	tttcacaggt	tcttggttgc	acttggtccc	tgactgtttt	gaggaatctc	cctcactgac	109500
25	tcacagcatg	gcaagggttc	agatctcttt	ctgccacaca	gcagttctga	ggcagctgga	109560
	aagatatcca	gatgcttaga	ttgtcaggcc	aggcttgaga	tatacaaact	attgagcctt	109620
	atctgtgacc	ttgcttaggt	gaaggcatca	gagcccctgc	accaacatgc	ataggcctct	109680
	gcatgtgtgc	ggggctgggt	gttgaggtct	gagcacaagt	gtagctggag	agggtgagct	109740
	gatgtggcga	cggttatgag	caggtttttc	tcagacttct	gtgagtttac	ctagttccag	109800
	gattttaaagg	cacagagact	ttagaattaa	aatagaatca	ttttcttttt	ctaaatagca	109860
	acactaggaa	taaaaaataa	taattccaca	ttcttgacag	gtaatgtttt	ttcttgtctt	109920
30	ctaatacctta	tttattccat	actcattttt	atacataatt	gaaatgtatt	atgcattgga	109980
	tttttctttt	gcattatatt	atagacgatt	tttcatgtaa	ctccttactg	ttccatttta	110040
	tatgttttgt	ctggtttaag	actttatctg	caaaccggga	aactgtctct	acaaaaagaa	110100
	aaacaaaaat	agttggccgc	agtggcatgc	gtctgtgtgc	ccagctactc	ggggctgagg	110160
	tgggaggatt	gcttgagcct	tgggaggttg	aggctgcaaa	gagccatgat	catgccattg	110220
	cactccagca	tgggtgacag	actttatact	gtctgttttg	gggtatttga	taatgatatg	110280
35	ccctgatgta	gtttttttat	atcttgtgtt	tcttgtgcct	gggtttattg	agggtgggtc	110340
	tgtggcttca	tagtattttt	aaagtttgga	aaatttttagg	ccattctttc	tttctttctt	110400
	tctttttttt	ttttttgaga	cagtgtctcg	ctctgtcgcc	tgcggtggag	tgcagtgaca	110460
	ctatcttggc	tcactgcaag	ctctgcctcc	tgggttcacg	ccattctcct	gcctcagcct	110520
	cctgagtaga	tgggactaca	ggcgctgcc	accacgcctg	gctaattttt	tgtattttta	110580
	gtagagacga	ggtttcactg	tgtagccag	gatggtctca	atctcctgac	ctcgtgatct	110640
40	gcccgcctgg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcgtg	agccactgca	cccagctagg	110700
	ccattattttc	ttcaaagatt	ttttttctgc	cctgcctccc	tccttttttc	cctctcttaa	110760
	aggggctgtg	atttcctgaa	tgattgctta	gtgttgcctc	atagcttact	gatgctcttt	110820
	tcagtgtttg	attgttttat	gtgttttctg	ttttgtatag	tttctattat	tgtgttttca	110880
	agttctctga	tcttttcttc	tacagtgtct	actctgttgt	taatctgtta	atctgttgtt	110940
	aatcctgtcc	agcgtatttt	tttttttgtt	tttgaaacag	tctcactctg	ttgccagggc	111000
	tggagtttag	tgggtgcgata	tcagctcact	gcaacctcca	cctcccaggc	tcaagcaatt	111060
45	cttctgcctc	agcctcccca	gtagctggga	ctataggcac	gtgccaccac	acctggctaa	111120
	tttgtgtatt	tttattagag	atggggtttc	accatgttgg	ccaaactggc	cttgaactcc	111180
	tgacctcagg	tgattcatcc	gcctcggtct	cccaaagtgt	tgggattata	ggcatgagcc	111240
	accgtgtctg	gcccctgttc	agtgtatatc	actaattttg	tttttatctc	tagaagtttg	111300
	atthaggtct	tttaaaaatg	tctccctgtg	tttctgttta	gctttgtgaa	cacaattgta	111360

	ataactggtt	taatatcctt	ctctgctagt	tctaagatct	tctaataact	tcccagttct	111420
	tgggtgttct	cattgggtga	ttgatactcc	tcggtttggg	ttgtattttc	ctgcctcttt	111480
	gtatggctgc	caatttttta	ttggatgccc	aacottgtga	attttacttt	gttggatgct	111540
5	atatattttt	gtgttcccat	agatcttctt	gagctttggt	ctgaggttag	ttgagttaca	111600
	tatagatggt	ttactctttt	gggtcttgct	ttataatttg	tcagatgggt	tggagcagtg	111660
	cttagtttag	gactaatttt	ttttttggac	taattattcc	tctttaggaa	taattaggtg	111720
	ccatgcttag	gaggcaagac	catcctgagt	actctaccta	atgaaccaga	aagtttgggt	111780
	tttccagtc	gctgtctgag	aacagtgcct	ttctagccct	gtgtgagcgc	tgagctctgc	111840
	tccttcta	cctttccaat	gcttctttcc	ctggcctcag	ggagttttct	cacacacata	111900
	tctctgctga	gtactcgaga	gggacottcc	ccagatctcc	agagctctct	ctgtctgtgt	111960
	ttctcttctc	tggtgctctg	tcttatgaac	tgtggctgtc	ttggtctcct	tagattctca	112020
10	gcacctcttc	aattcagagg	gttgccctgtc	cctcctcctt	gtgccacagc	ctaggaactc	112080
	tctcaaagca	gcgagttggg	gcagccatag	ggctgactta	gtctctcgtc	tcccagggat	112140
	cactgtcctt	cattgctcat	gtccagtgct	ttgaggactc	tgggttttgt	ctgttttgtt	112200
	ttttgggttg	ctttgggtgt	ctcaggcgag	agggtaaacc	cagtcctcca	ccctcattgt	112260
	gctcagtagt	ggaagtctca	ctctattaca	ttagatatta	gtattttag	cagagccctg	112320
	gttccctggt	acttggggag	ctcttgaag	gccagaaaca	gcattgctttc	tcaccttttc	112380
	cagggttca	gtttctggtg	cacatcaagc	attccataca	catttggtta	agtcctttgt	112440
	tagacaagta	gtgattcaca	ggttctatct	gtaatttttt	cagttaacat	ctattgggtg	112500
15	tctgctggga	gctagtaaaa	acaaaaagtg	gtgtgtgaca	aattcaattc	tgacaagaac	112560
	aaccttaaac	acttagaata	tactttgagc	atatcagaat	tttaaaaatg	tgtggccctt	112620
	gagtatttga	aaccaacaag	aatctattgc	ttattagtag	aggatatttt	gttaaaccaag	112680
	tggagagaga	ggcattttca	gtctaattgg	tgttggcttt	tagcagctga	tggaaaccag	112740
	ttcgtgatta	gccaggcag	ggtgaaacag	gctgtgcatt	ctgaatgcct	aggtatctag	112800
	gcattcagaa	tgttggcgct	ctttgagtta	gcattctctt	ctttcttgat	tctttttttt	112860
	ttttttttga	gatggacttt	cgctcttggt	gcccaggtaa	caactccagt	ccatggcgcc	112920
	catctcggtc	cactgtaacc	tctgctctcc	tgggtcaagc	gattctcctg	cctcagcctc	112980
20	tcaagtagct	gggattacag	gtgtgcgcca	ccacgcctgg	ctaattttgt	atttttggtg	113040
	gagatggggt	ttcactatat	tggtcaggct	ggtcttgaac	tcccgacctc	aagtgtatga	113100
	ctcgcctcga	tctcccaaaa	tgcctgggatt	acaggcggtg	gccaccaactc	ccagccctct	113160
	cttgattctt	gaaaaggaca	ttgggtgctg	tacatctcgt	tatagatggt	gataaaaatg	113220
	cttgtgagaa	gagtaacatt	aaggtagtta	tttggctcatt	tttgcagatt	attttaagac	113280
	aattctagga	ctgattttgt	gtaaatcaca	cattgctgta	tcattagttgt	gttcactgaa	113340
	catattcagg	ggctctacag	atgcagggct	cttagctgct	ttgcacactt	ctgaattcct	113400
	gcccctgcga	caggactgga	tacctaatag	acaacaggta	cttgataaca	gtttattgaa	113460
25	ttaatgagt	aatgaacaga	tacataaatg	catgaaagaa	tgggtgtaat	gtatataact	113520
	tggatttcaa	gactttttac	tgactgttca	aaataagaaa	ttgaaaactt	tcctctgatt	113580
	ttcctctact	atttacacaa	tttaaatgga	agttatcttg	taccttcaat	ttctgtctag	113640
	gattcgtaca	ataacgggtc	atctctgagt	cgcttaaatgt	ctcacttgct	ttctctacagt	113700
	gtgttgaa	gatcctagga	tacottgaaat	cctgctttag	tcgagaacca	atgatggcaa	113760
	ctgtttgtgt	tcaacaagta	agagcttcat	tcttttctct	ttctgttaag	acgttctgggt	113820
	atgacagcaa	aacgtctgta	ctccttaaga	ggcaggcgct	gttggcataa	tcagctggga	113880
	ggatttgtgg	gtccagcgca	gcactttttg	gctcagtgca	tgatttgagcc	aagaggccat	113940
30	ccttccttcc	actcccccagg	aggacgaggt	ctgtcactgt	ggagggcaga	ggacaccaga	114000
	agctcctctg	caacctcgct	agttaacttc	cagtcctctg	gagtttctgt	ttagaatgct	114060
	caatctcatt	tagaattgca	aggaaaccca	aaacgcctat	ttaaaggtaca	aacagcactt	114120
	catacaatat	ctcatgaggt	attaatagtg	attcacagga	agaatttcac	gctgtgagtc	114180
	tttgctaaca	tatccagtta	tttacagatg	gatttgatat	ttgtgtggga	gattctttaa	114240
	agtggtgttc	acgccacatt	gttgatgcct	cattttttttc	actgtagtgt	ttgaagactc	114300
	tctttggcac	aaacttggcc	tcccagtttg	atggcttctc	ttccaaaccc	agcaagtcc	114360
	aaggccgagc	acagcgctt	ggctcctcca	gtgtgaggcc	aggcttgtag	cactactgct	114420
35	tcatggcccc	gtacacccac	ttcacccagg	ccctcgctga	cgccagcctg	aggaacatgg	114480
	tgcaggcgga	gcaggagaa	gacacctcgg	ggtaacagtt	gtggcaagaa	tgctgtcgtt	114540
	ggtggaagca	cgaagagaca	agcaggaaat	actttgtaaa	agaataaaaa	cgaaaaatgt	114600
	tagcgaacat	cttctaata	tctgctgtat	tcagagaact	ctaggagata	tatatggttg	114660
	atgcaaagat	gatttaaggc	atagcccgcc	cttccaagaa	gtgtgtggcc	agttagtgag	114720
	atgggcttgg	gacttacaca	tctcagaggt	gggggttagag	gaggaggaat	actgagtggt	114780
	ctgagaagca	gccagctctc	attgccaaag	tgtgtcagca	aaccagaaatg	cagttcataa	114840
	tgtccccacc	cattcaaagc	acaggacctg	tagagtgggtg	tggcatgtgt	tgggtggact	114900
	tttcaggcct	gtaacaagga	tgaaagaaca	gcttcatagc	agcacagtag	tgctggtgtt	114960
40	cagaggtgtg	tgaaggocat	agaagcatct	tggatatatt	accttgtgtt	ttgtcagott	115020
	tatgactaga	agtctctttt	cacttaaatt	tgtttttttt	ttttttgaga	cgaggtcttg	115080
	ctctgtcgcc	caggctggag	tgcagtggtg	caatctcagc	tcactgcaag	ctctgcaccc	115140

ES 2 635 866 T3

	tggtggtcatg	ccattctcct	gcctcagcct	cccagtagc	tggtgactaca	ggcgcctgcc	115200
	atcacgcctg	gctaactttt	ttttgtat	tttagtagaga	cggggtttca	ccatgttagc	115260
	caggatgggtc	tcgatctcct	gacctcgtga	tctgcccgtc	ccggcctccc	aaagtgcctg	115320
	gattacaggc	gtgagccacc	gcgcccggcc	tcttttact	taaatttatg	tttgtgtttt	115380
	taatgcctag	tatacaggac	ttcttaaat	gccttaagta	tgaacaggta	tttgagttgc	115440
	taatctgtat	agtagcaata	atagaatccc	ttgtttttcc	ttttataaat	ttagcgatta	115500
5	aatagctaca	attaaaacac	tagagtcagg	agtcaaggaa	aatacccatg	ttccaggctg	115560
	tatgttagtg	atgtacttac	tatatattgg	agtttcagga	gtaagtctgt	ttcaatgctt	115620
	tctgtaacca	tttggggtat	taataagcat	gtgagtgtgt	gcatgtttgg	gttaatttca	115680
	tatatgtttc	ttagaaggga	tatcattgat	gtaaatat	taaaggcttg	tcctccaaaa	115740
	aaatcatgta	atttcttcta	aattactgat	cttttaaatg	accttcacct	ttctctcaaa	115800
	tctcacttaa	gactgggctg	agtagtcagt	ttcctgtagc	agaaaaagc	tcagacttga	115860
	gtagccttct	gcgagtggg	agacttgatg	gctgtcaggc	agctgtaaac	tctaaataga	115920
10	gtgtcattat	ctgaagaggg	cgatgctgcc	acactgagtg	gcctttcaag	ttgtttctca	115980
	atctgacacg	ttctgatcgt	gtgaatgtga	aattgggttg	agcaggagta	tatctgagtg	116040
	cagaggagat	tatttaaa	tattctcatt	ctctgcttcc	cttttattcc	catttggcag	116100
	atggtttgat	gtcctccaga	aagtgtctac	ccagttgaag	acaaacctca	cgagtgtcac	116160
	aaagaaccgt	gcagataagg	taaatgggtgc	cgtttggggc	atgtgaactc	agggctgtca	116220
	gtgctagaga	ggaaactgga	gctgagactt	tccaggtatt	ttgcttgaag	cttttagttg	116280
15	aaggcttact	tatggattct	ttctttcttt	ttttcttttt	tatagaatgc	tattcataat	116340
	cacattcggt	tgtttgaacc	tcttggtata	aaagctttta	aacagtacac	gactacaaca	116400
	tgtgtgcagt	tacagaagca	ggttttagat	ttgctggcgc	agctgggttc	gttacgggtt	116460
	aattactgtc	ttctggattc	agatcagggt	tgtcactttt	atctttcatc	catcatacct	116520
	gttcctaatt	tagtacaat	taccctaaaa	gacactgaaa	tctactttta	agaaatgtgg	116580
	tctgcatggt	tccctcatca	gttgctgctg	cttatctttt	tcatgcacct	agctgggtgca	116640
	gaaggcctgg	ggcatagcca	gcctcagcaa	gtcagcatcc	ttgccccagc	tccttggtact	116700
20	caaggctaac	ctggggttgg	ctgttaggga	tttccaaagg	tttgtcccat	ccacttgctt	116760
	cccctccaaa	ataagtttga	atttaaat	tgagatacaa	ttaagattta	ttgtttgggg	116820
	aacatttttg	caaaatctag	agttagttta	aacagattat	caattattac	cataattgat	116880
	catctgcagt	ttcaagctat	ctaacagggt	cacttacctc	tttaaaaagg	aatggaattt	116940
	agcaggacag	taactgagac	ccgtgctcct	ggagtccatg	tgggagctgt	gtggctctgc	117000
	acaagcattt	gcacgcttcc	cctcttgact	gcattacctt	cctcctatag	ttgctgtggg	117060
25	caccagattc	tggctagtcc	tgtcccttca	tgatgcacat	tttcctcaag	attcgctcca	117120
	gttaaatac	tgcagatgaa	actgcctttt	catcgtcaaa	atttaactgt	catttttgag	117180
	ccgtgatctt	gggctacttt	cttatgtggg	gtaggaatat	ttgtgagttt	gaaatattac	117240
	acttctctat	ttccttctag	acgtaaatct	gttaatcctg	tcagcactgt	tactcacctg	117300
	aaagggtctg	tttccctagg	agaactgagg	gcactcgggt	aacactgatt	ttccacagtg	117360
	ggtattgggg	tggatatctgc	ttgttttttt	tgttgttgtt	gtttgttttt	ttttgttttt	117420
30	tttttgagat	ggagtctcgc	tctgtcaccc	aggctggagt	gcaggggtgc	gatctcggct	117480
	cactgccagc	tccgcctcag	aggttcacgc	cattctcctg	cctcagcctc	ccgagtagct	117540
	gggactacag	gcacccacca	ctacgccagg	ctaatttttt	gtattttttg	tagagacgag	117600
	gtttcactgt	gttagccagg	atggtctcca	tctctgacc	tcgtgatctg	ccgcctcgg	117660
	cctcccaaag	tgctgggatg	acaggcgtga	gccaccgcgc	ccggcctggg	gtctgctttt	117720
	aatgaaggag	gcatcaaggg	gtgggctttg	cggtggcctg	atgctttcat	ctttctttca	117780
35	caaaacctgt	ccgaagaaaa	tccgtctaaa	tgggccattg	ctctcctcag	gaaatagtca	117840
	ttgggaactt	cttttctttt	cctttgacac	taggaggctg	actggggaga	agccctgggt	117900
	tatggctgtg	ggcagcaggg	gctgagagga	gcaggctctc	aggggggcac	gggtacccca	117960
	agggaagcca	gagccctgat	ttgttccatt	ctagtaagaa	caaagactgc	tctgggtttca	118020
	tgtttgttct	gattgccttt	catcaaccgg	tcccctttct	cccagttctt	aagattcagt	118080
	acagtgcacg	ttttatgaac	aagaatagaa	cactagaaca	gacaaaccat	tgaactctat	118140
	gctgataaag	atattattgag	ctcctgctgt	atgtttgcat	tctgcccaga	ggctctgaga	118200
40	aaaccaggcc	atatgctcca	tgttttatcc	atggaagctc	cccgtcagg	tgggaaagct	118260
	gacagctgca	gggaatacag	tgtgacacaa	aactggctcc	catgcagccc	ttacgtgtcg	118320
	cctctcagat	ggttggggga	cgaaggctga	ctcctttggg	tatcttatta	ctaaaccagt	118380
	ttcagggaat	ctgtgccacc	ctatctgcca	ttaacgtgaa	cagatgagtc	cccaagggtg	118440
	aatttgggtg	attgtctgat	gtctcttggg	tttatttatt	tgtttttcca	atgagatttc	118500
	acctcagggt	atagtaaa	tgttgagggg	attcctggat	gtgttctgca	attatctagg	118560
45	ctgatttcag	aatagagtta	tgttatagt	caaatttatc	agctgtcaag	aattttattt	118620
	aaaatttatg	cagataagca	ggaggaaaag	aagcctgggt	tttacatttt	aatcctatta	118680
	ttgatgtgaa	attttatttt	ccttcctgta	ggtgtttatt	ggctttgtat	tgaacagttt	118740
	tgaatacatt	gaagtggg	agttcaggta	atagcatttt	attatttttag	atttttttct	118800
	tcttcttggt	tacttacatg	taatttaggt	tattaagtga	atgtttaaac	tactgttagg	118860
	catttttgct	gttttcttta	aatggaaatc	tgactaacat	actgtgcatt	tttgcctctc	118920

	ttaaaaatta	atgtatatct	caagacttgt	ttggaagtag	ttatgtatct	gaaaattcca	118980
	tatgttgtca	gtattcattg	cacatttcaa	agcattttaat	tgtgttgaca	gatgggtgaa	119040
	tgaaatcttg	tgggtggagca	ctagttttta	aatcttctta	gagaaagcag	ttttatataa	119100
	tgttgtcttt	agtaattatt	atgcatttgt	attctctgca	gctttttctt	gctagatgtt	119160
5	gagggtttta	tacttcttgc	tagtccatta	cagggtttata	attattaaaa	gttaaaattc	119220
	tttttagtacc	taaaatgctt	aataaacatt	gtaattagga	aaatttagtg	cagaaggaaa	119280
	gtgttcccag	attccctggg	gtctggaaac	atagtgttta	ttctaattac	atgacacctc	119340
	cactgtgttt	tggggcaagt	tactgtttct	cttttgagtt	tcaatttctt	caagagcaaa	119400
	gaggcagagg	agagctagga	agatcgtagc	tgtgtgccc	ctgtgccgtc	gggtgccttc	119460
	tacctgctgc	ctccgaacct	ttacacatgt	ccctgctctg	cgcgagggca	cagatgggat	119520
10	gcactgtggc	aggggtgggg	ttagagtaga	tcacggacac	ctgttagctt	gatgtgtgtc	119580
	tgtgtcaag	gttgaatcat	gaattatttt	atgttgctta	tattgatatg	tatcttaatt	119640
	ttaaaagaaa	ggtctaaatg	gatgtttttg	tttttaggga	atcagaggca	atcattccaa	119700
	acatcttttt	cttcttggtg	ttactatctt	atgaacgcta	tcattcaaaa	cagatcattg	119760
	gaattcctaa	aatcattcag	ctctgtgatg	gcatcatggc	cagtgggaagg	aaggctgtga	119820
	cacatggtaa	cgggacacac	ctttcactgt	cgtcttcggt	gtcgtgatgt	gcttggcagt	119880
15	gttcgttttc	atatacccac	tttgaacgtt	gtcagtggca	gccatgtgct	tctcaggctc	119940
	tgcattgtgtg	tctgtgtatg	tgaaggtagt	ggtagagac	gtttcaaaag	agaagagagc	120000
	atattcttta	ctctcagcaa	tttgtaatct	tctcaggga	aaaaattcaa	gaaacagtaa	120060
	gataacctaa	ggtacagata	gattctgaat	ataaagttcc	tgttcattca	catgaaacgc	120120
	taaaagttct	tcacttgatc	ttagccaaaa	ggccaagaag	cgatgcaaca	ctaaaaattc	120180
	ttaaatcgaa	cttgccgtga	attaaatttt	gatctctcat	ccagtgggat	tggagatata	120240
	gtttgacttg	ggttcagggc	tttctgtttt	gcctgatgat	tttgctggag	cttaaaataag	120300
20	gaaccacagga	gatggccagc	tgtgcaagcc	cccagcctgt	ggaaggagct	agtgtggttt	120360
	tatgaatgag	ttgcaaactc	ttcttttgagc	tttttgaact	gatcttcag	cattgcccta	120420
	ttgacccctc	cctgactcct	ttgctggaat	ctgtaggctt	ttgaactttg	acagggacac	120480
	atcctaagac	ccttgcaaac	tcccagatgt	gagaatggca	ctactactta	agagtctttc	120540
	gactcagcgt	gtgtgcagaa	gagcatcaac	cgggctgtgt	tgcgaggcag	ggccttggct	120600
	gacctctcag	tgtttacata	gctaagccag	ttagtgtttg	ccacggcctc	acaagggtct	120660
25	cagattcaca	cagccaaagt	atagattatt	aaaggcatag	gtgtttggtt	tcctggactt	120720
	ggaggggtctt	tggacagaaa	atcagtaggc	aaccacaccc	agtactttgt	gctgggaagc	120780
	ttgggtcatct	gtgagagggg	cagagagtat	acccatgcgt	gcatgccacc	gaagggtcag	120840
	tgagtattcc	tgtgtgtgca	tgtctcaggg	ccggagagag	tatgtgtcac	tgagaggtca	120900
	gagtgtttgt	gtgtgtgtca	aagaggggtg	cattgtgccc	ttcactgagg	ggtcagaggg	120960
	tgcctcgctg	gtgtgtgtgt	gtacgtgtgt	gtgtgtcact	gaggggtcag	agtgtgcctg	121020
30	tgtgtgtgct	tgtgtgtgcg	tacatgtcac	tgaggggtca	gagtgtgcct	ctgtgtgtgt	121080
	gctcatgtgt	gtgcatacgt	gtcactgagg	ggtcagagtg	tgcctctgtg	tgtgtctcatt	121140
	tgtgagcgtg	tgtgtcactg	agggggtcag	agtgtgcctc	tgtgtgtgtg	ctcatgtgtg	121200
	agcgtatgtg	tactgaggg	ggtcagagtg	tgcctctgtg	tgtgtgtctca	gtgtgtgagc	121260
	tatgtgtcac	tgaggggtca	gtgttcctat	gtgctcatga	cattgagggg	cagagtgtgc	121320
	ctgtgtgcca	atgaaaggca	tttcttata	ttttttatat	gtggtcatag	tagaccagtt	121380
	aattttatttt	gactcctgtg	ttagacccaa	ataagacttg	ggggaaagtc	ccttatctat	121440
35	ctaatagacag	agtgaagtta	cttaaaaaag	cataataatc	cagtggcttt	gactaaatgt	121500
	attatgtgga	agtcctttatt	gtcttttcag	atgaatcaag	tagattattc	ttgagaccag	121560
	gaatgttgct	gttttggtta	tttgaaaagt	tttatcattt	tcaaattgac	ttttgaattt	121620
	gagtcacctt	ttttcagaag	tgggtgttaa	ttataggagc	cctaggtttt	ttttcttttt	121680
	ttagaagtca	tcacaaaatg	atcagtgttc	agaggaagag	ctttgacctt	ccacatggta	121740
	taatgattga	taaccttaat	tcatctctta	ccataaacca	agtatgtgta	agggttttct	121800
40	ttattttcttg	aaagcatttt	gtagatgttg	agagcagttt	tccaaatgta	atttccatga	121860
	aatgcctgat	aagggtaccc	ttttgtcccc	acagccatag	cggctctgca	gcccatagtc	121920
	cacgacctct	ttgtattaag	aggaacaaat	aaagctgatg	caggaaaaga	gcttgaaacc	121980
	caaaaagagg	tgggtggtgtc	aatgttactg	agactcatcc	agtaccatca	ggtaagagga	122040
	atgtatgttg	gaactgtcgt	ggatacttta	ttgacctgtg	cagatggaag	gaagtgccat	122100
	gtggtaacgc	tactgtttaa	ctgtgttact	ttgaaccagg	tttgggcttt	ctggggcctg	122160
45	ggtagatgcc	ggtgcagggg	gatggggagg	gaggcggggg	gtgggggggt	gtgggtggagt	122220
	tggggaggtg	cagtggcagg	aggtgttgtt	ggtgtgtatc	cttttttttt	ttttgagatg	122280
	gagtctctct	ccgtcgccca	ggctggagtg	tgggtggcac	atcttggctc	attgcaagct	122340
	ccacctcccg	ggtttaagca	attctcctgc	ctccacctcc	cgagttagctg	ggattacagg	122400
	catgcaccac	catgcccagc	aaattttttt	ttttgtattt	ttagtagaga	tgggggtttca	122460
	ccatgatggc	caagctgttt	cgaactcctg	acctcaagtg	atcctcctgc	cttggcctcc	122520
	caaagtgtca	ggattacagg	cgtgagccac	catgcccagc	ctgggtgttta	tctttaaagt	122580
	gggcacagcc	acaggagttc	acctgactcc	tgggtctgaga	gtcacgagat	cgttcaagat	122640
	agtgaggccc	tcttttccaa	aacgaggacc	aaaaatcaat	tgacagtgtt	ggtcaagatg	122700

ES 2 635 866 T3

	gtagaaacct	taaaatgata	gaaatctcaa	ctctgaaata	aaaactttat	ttgtatattt	122760
	atttaccact	attttgacat	agggctaagg	tctttttctt	tgagctgatt	tctgggtttt	122820
	ttttctttaa	gtggcataag	aattcaaaga	cattttgagg	aaggctgagt	gcagaaatct	122880
	ctctttttta	atgacttctc	ctttctttta	acttgcactg	ttgtctagcc	ctcacttatt	122940
	ttgtcaattc	tttttagctg	tttgtctttg	aatcttcata	aagccatagc	ttttctcata	123000
	agaagcagca	ctttctttgt	tcattcatat	tttaatgaac	ccctgtagta	tttaattaaa	123060
5	tacttaatgc	ctaattaaat	cacataattg	caatgcaaaa	gtacatgtat	cataaagagg	123120
	tctgaaaatg	agcaactggc	aagcaggtgg	tggcaggcag	agctgcttgg	gtgggtgggt	123180
	gtcatggaga	ggagttcatc	agccacatgt	tcagttagct	ctggatatgt	ctgttttagaa	123240
	atgatcacta	ataaacttgt	gctcaaccat	gtatacctct	gggaagcagg	tgctcttcag	123300
	tagattgcct	ctgcagagaa	cacagaattg	aagtgaatgt	ccacaaaggc	aatgagccac	123360
	ctgcagaata	gttttagtcaa	ggctgtgttt	gaagtttgcc	aaagattaat	atacatttga	123420
	ttttcatgtt	gtgccttttc	tctgattgtg	aaatattaca	aattctatac	aaataacaat	123480
	gatggcfaat	cctcctgagc	aaagtgtgca	ccttgatatgt	gccctagagg	aacttgtgtt	123540
10	tcgttctgat	tccctacat	ttctcatgtc	atagagtggg	ggttgcatta	gtgtccccc	123600
	gtcctcgctg	ggatcacatc	tgtttgatc	ctagagtctt	ccagctgaat	tgggacaaat	123660
	ataacagacg	gacacgtagg	gggtggaaagg	cgtctcttgg	cagcagactt	tctaattgtg	123720
	cacgctctta	taggtgttgg	agatgttcat	tcttgcctg	cagcagtgcc	acaaggagaa	123780
	tgaagacaag	tggaagcgac	tgtctcgaca	gatagctgac	atcatcctcc	caatgttagc	123840
	caaacagcag	gtttgtcccc	gcagccttgg	cttgttgttg	catagtgaat	gtagcttaag	123900
	gtccttgtga	aaggtgggtg	gctggcaatc	cctcttcctt	cagctctaag	ctgtgccttg	123960
15	atagcagttc	tccgtgctag	tcattgggaca	gctgacttca	tttcttctca	caatgccatc	124020
	tcaggtttgt	attgcccacc	tactttacag	gggggatccc	acagctccga	gagggttatgg	124080
	aggtgatcag	gcagcacaca	gcttttagagt	gctgggggtga	gggcgggcca	aggctaactc	124140
	taaagccoga	acccttaact	cctacactgc	ctcctgcatt	ctggtaacac	cagtggtttta	124200
	tttggtggtt	agatttttgt	ttttgttacc	ttactgcttg	taatttagca	gttttccctt	124260
	cctttccctt	cctttccctt	ccgacagggt	ctcactctgt	cacccaggct	agagtgcagt	124320
	cgtgtaatct	cactgcaaca	acctctgcct	cccaggttca	accaattctc	ccacctcagc	124380
20	ctcctgagta	gcaaggacca	caggtgtgca	cctctgtagc	tggtcagttt	tttgtatttt	124440
	tagtagagat	gaggtctcgc	tgtgttgccc	aggctgggtt	taaaactcctg	ggcgcaagtg	124500
	atccaccaac	cttgccctgc	caaagtgtg	gcattacagg	tgtgagccac	ctcgcctggc	124560
	ctattcatca	ctaatacaga	tttctatgat	caaatagcat	gaatcattgt	ttccacaact	124620
	gcagtggaa	gaaatggcct	ggcagtgcga	gtttcagaag	cagcctgccc	ccagtgcagg	124680
	acaggccact	gtgcccocag	tgtagcagca	cctctgtagc	tcacagagaa	gggtgggtgg	124740
	gacctccttg	aggcagctct	gccagaaaat	ctcatgagct	gcctggcaca	gcttgagggt	124800
	gccttttaag	tggaactcagc	aaatacatgt	ttgttcatct	tgattataca	caataaacia	124860
25	ctactctgta	tagtacgagt	agtccgtggt	ttttggcatt	tgattttaaac	ttagaggcat	124920
	gtgatattga	tgttactgcc	ttcatgactg	cacccccatt	ctgatttcat	aatggaatgt	124980
	tatcttgaga	ccaggttagac	aacaggacag	ggatcttggc	ttctggtgag	attgacagca	125040
	gttttagtgt	ggtcagggtc	tccctgccta	cagatgggtt	tagaatgggtg	ccctggaagc	125100
	tttatcccat	tcttttctgt	gcgtaatctg	agttagagtgg	agatcgaagg	cctgaataca	125160
	tagtaaaatac	ctgacttaat	atctgcccga	atggaaattg	tgtgatataa	catattgaa	125220
	acgcttagtg	cagcacctgc	caggtagctc	accacaggtg	catgtttgcat	tcagaagttag	125280
	tgctagatac	tatcctgtta	ctggcagtg	atacatcagt	gatcaaaagca	gattaaagaa	125340
30	agaccccttg	ccttcttgga	gtgaagattt	tgttgggatg	cgggttaagg	gacagacaat	125400
	agaaaagcaa	gtgagtgaag	tctataccat	ggcggctgat	caggaacacc	gtacagaaga	125460
	atccaggagg	gaagagagtt	aggtggtgtc	tgccgtggga	gtggcattgt	tcagctggtg	125520
	atgagaagaa	gctttggtga	tctggtgaca	tttgagtga	tttgacagaa	ggaaagatac	125580
	aagcctagga	gatacctggg	gaaggaacat	tccaggcaga	gcaaatagca	gtgcaaaagg	125640
	cctggcgggg	ggcgagacatg	ctgttagggg	acaagcaatg	aggggtggagg	agtggggcag	125700
	ccatggggag	ggaaggaggt	gaggcctggg	gggggtgagg	cagtggtggg	gagccttgag	125760
35	aggggttgcg	ctgatgtggt	gtaggtttta	gcaggatcat	tcttattcct	gagttgagaa	125820
	tagccttgag	ggggaggtga	gggcagagca	gggccaccca	tgtgagaccc	ggcactggag	125880
	tggaatggcc	caagtacagca	tcccttgcca	gcattgaaagc	aaaaccagca	aggtttgctg	125940
	gtggcttaga	tgtggcatgt	gagagagagc	agggtcttgg	gggtgatttc	aggggtgagga	126000
	caggggtggct	gtggacaagg	tagggcagac	attgggggca	gcaggaggtc	agagcctgtc	126060
	tggatgtagc	agttgagacc	ccataggtgc	ctaatagaggt	gaggccagca	tcaggtgtat	126120
	gagcctggag	ttgtcgagag	actgtggggc	agggggtcag	catctgagat	gtccactcac	126180
	agtggaccca	gactggctgg	agaggaggag	gagcttgaat	accgagcctg	ctgagtcacca	126240
40	gtcccaaggt	caggtaggtg	aggggagcca	gtgctggggc	agggggagta	ggcaggtgtg	126300
	gggttcctaa	agccaagatt	ttttttaagg	cattttgtgc	aggaggcgca	catctgctgt	126360
	cagcaccttg	ggaacttggc	ccaggtttgg	cagcaccgag	ggcactgatg	agtgcctttg	126420
	gaggagcaaa	gggagccaaa	ccctaattggg	aatgtgttcc	tgaaaggaca	ggagagagac	126480

5

10

15

20

25

30

35

40

45

```

ttgggaaaag gttttacttg aagaggggaac ggagaaatag ggcagtagcc agaggaggag 126540
aggagtccgc aatgggttaa gttggcagaa atgaaggcct gtttacgcac tgagggcaga 126600
agcaacaggg aggatcagtt catgacacag gagacacaaa tcgccgttgt ggtgttcaca 126660
gacatgggtt aggattggct gcatggatga cagagcactg tgggttctcc cagagttgct 126720
ggggaggagg cagagttggg gagcacaggc gaggggtccag gatgcaggaa tcctggagct 126780
caagtcagtt gttcccttgt tgtaagatgt ggccagtgtt gtgagcttca catctgtgcc 126840
ttgaaaaaca ccacatctgt ttgcagagtt gtttactatg tatacacact cagtagaaac 126900
aaaaattgga aacagtcagt gcccaccatc aataagtaat ggttgaacac actgtggtat 126960
aagcttagac tatttttagct tgggtctattt tgcattgatta aaaatgttct ggccagggtg 127020
ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga ttgcttgagc 127080
tcaggagttt gagaccagcc tgggcaacat ggtgaaaccc tgtctctact agaaatacaa 127140
aaagtagctg ggtgtggttg tgtgcgcctg tagtcctggc taactcagga ggctgaggtg 127200
ggaggatcac ttgagcccat tcgtgcgcca ctgcactcct ggggcacaga gtgagactct 127260
gttagaaaga gagagagaga aagaagagag agggaggagg gaaggaagga aggaaataaa 127320
tggaagaaat ggaaggaggg aaggggaggg aggaaggaag aaaggaagtt cagccagttg 127380
ccttgggagt tctccattgc actgggttaa gtgagaagag cagagacgtt tatgattttt 127440
caaaacaact aaaacaaaac ctctgtgggt gagggggcaa ggatatggct ataggaacat 127500
ggggcagatt aagaaaggga tatacacaca ccacttagca tttgttaca ctgtgtggg 127560
agggatggag tgcagaaaaa gaaaaaaaaa agtgcacacc atcccatgta tgtgtataca 127620
aagggacgct tggaagactg acacttttgt atatttgagt cttttacaga aagcatttat 127740
gtgctagtgt atttttttct ataaaaatct aaatgacaag atttctgtta tgggaaaaat gtagctatac 127800
agtgtgtgtg taaaaatggt tgcttggttc accactgaac ttaaaatgct tttaaatgag 127860
ggaggtgac gatgagatga ttatgatgat ttgcccttga gttacatagc tgggtgtacag 127920
gaagctgtcg tttcttttgg ctacgtaga aatgtttgtg gtgtotaatt ccacagatgc 127980
acattgactc tcatgaagcc cttagagtgt taaatacatt atttgagatt ttggccctct 128040
cctccctccg tccgtagac atgcttttac ggagtatgtt cgtcactcca aacacaatgg 128100
tgagtctctc gcctgggtca gcagatgaat ctggacggct tgttcaggct ctgattactg 128160
ggaccacccc cagaatgtct gagttagtca gtttgggtag ggcttcttga gagtgtgctt 128220
tttttttttt tttttttttt ggtgtggggg tgggtcggaa cagagtctca ctctctgcc 128280
caggttgagg tacagtgtca tgatctcgcc tcaactgcaag ctctgccttc cagcttcaca 128340
ccattctcct gcctcagcct cccgagttgc tgggactaca agcggccacc accacgccc 128400
gctaattttt ttgtattttt agtagagatg gggtttcacc gtgttagcca ggatggtctt 128460
gatctcctga cctcgtgacc cgcccatctc agcctcccaa agtgcaggga ttacaggcgt 128520
gagccaccgc acccggcctt tttatttttt ttggagatgg agccttgctc tgtcaccag 128580
gctggagtag agtgcgctca cctcgactca ctgcaacctc cgctcccggt gttcaagcaa 128640
ttttcctgcc tcagcctccc gagttagctgg gactacaggt gcgtgccact gtgcccggct 128700
aatttttttt atttttagta gagacgggtt ttactgtgt tagccaggat ggtcgcgctc 128760
tcctgacctt gtgatccgcc cgccctcgcc tcccaaagtg ttgggattac aggtggctct 128820
cgaccaagc caagagtttg catttttagc aaattcccag gtgaaactaa tgcctgcttt 128880
tctgggagca cactttggga ctacagtata gagaggttta ttggtaggat agtaaaatag 128940
gtttagtagc ctttcacaaa attggcaatt gggggaatt taactctcct ttttcttca 129000
gctgtgactt atgtattatg tttatttttag gcgtccgtga gcactgttca actgtggata 129060
tcgggaattc tggccatttt gaggttctct atttcccagt caactgaaga tattgttctt 129120
tctcgtattc aggagctctc ctctctccg tatttaactc cctgtacagt aattaatagg 129180
ttaagagatg gggacagtac ttcaacgcta gaagaacaca gtgaaggga acaataaag 129240
aatttgccag aagaaacatt ttcaaggtag gctttctatc tgagcctata actaaccat 129300
gccttttggt aagtcacgtg atgtttcaca gtcagtaagt ctggaataat acctggtctt 129360
gcttcacttc tgagttgggt aaagaagtct gtatcagtg aattttctaa tccgtcctgc 129420
attatctatg gctcttggtt catacctgtc ttgaagttct gtcattgtct gtctctgtc 129480
ctcagtagag atgtcacagc agtggctcgc ctcaggcagg gcagggcagt ggggtggctg 129540
tcctgggggc aggcagtagg ggcacgctga cgtcagggaa gttgaaaccc aagagaagcc 129600
agtaaaagtg agtctcagat tgtcaccatg tgctggcagt tttacacgct gtcagtaata 129660
aaagtcttct cctgcaggg cagcctgcct ccaataaata cgtgtagtat caaatcctgt 129720
cttcctcatc aaattgtttg gaagctcccc atgaggcact cgtaaagtgt 129780
tgctgcctag atgggtccct ctccaccttt gctagattct gagcattcac tgagttagag 129840
ctgcttctgc aaatgtgctg ctctgtctaa gtggctgtga cttcatgcag ccttcacttg 129900
gtttgtcatc agtgagatg cctgtgttg togaaggaga taagcccagt aagcctgctg 129960
ggcacccttt ggtttgcagg ttcagcaggc agcccattgg tttccctgtg tcgcattgaa 130020
gcagctggct aaaaattgat atacattaaa ttccgtgtgac agatgatcag cttgtatttg 130080
tgtaatggtg tacagttcac aaagcttaaa aaaatgctac ctgccatttc atcctcagtg 130140
aggaaggtga tacacagaga gaccaagtga ctgtgtccac ggcgacggcg ctctgcattt 130200
cacttttagc gttaatgtac tctacctata tttttacttt atatttacca tatatctttt 130260

```

5

10

15

20

25

30

35

40

45

catgtatact	tggcgtaagt	gctttatagt	agtcaccta	ttcactgtca	tcttttttgt	130320
ttcttgggaag	gtttctatta	caactggttg	gtattctttt	agaagacatt	gttacaaaac	130380
agctgaaggt	ggaaatgagt	gagcagcaac	atactttcta	ttgccaggaa	ctaggcacac	130440
tgctaagtgt	tctgatccac	atcttcaagt	ctggtagggtg	aatcacatta	gtcttcctgg	130500
agtgtctcgt	tccccattct	gcactataca	ctctcagagt	gtaggagctg	tgctgcccgg	130560
tagaaactct	gccttgccca	gtgtgccagt	tgaatatatt	tgttgctgta	agagtacacc	130620
tgataccatg	tgaccocagca	gttccactct	tgggtatata	cccaaaagaa	tggaaagcag	130680
ggtggtgaaa	agatatattgc	atgccagcat	tcatagcagc	attattcacg	atagctaaaa	130740
tgtggaacca	actgaagtgt	ccctcgatgg	atgaatggat	aagcaaaatc	tgggtgatata	130800
ttacagtggga	atattattca	gccttaaaaa	aaggacattc	tgacacatgc	tacaacatgg	130860
gtgaccctta	aggacattat	gctaaatgaa	ataagccagt	cacaaaagga	caaatactat	130920
gtgattccac	ttacatgagg	gacctggagt	agttaattca	tagatataga	aagtagaatg	130980
gtggttgcca	ggggctgcag	gggaggggag	ttatttttac	aagatgaaga	gagttattct	131040
agaaatgaat	ggtggtgatg	gttggtataac	attatgaatg	tacttaatgc	tactgaactg	131100
tacagttaaa	aatagttaag	aggaccaggt	gtcatggctc	atgcctgaaa	tccaagcaat	131160
ttgagaggcc	aaggcaggag	gattgtctga	gccaaaggat	ttgagaccag	cctcagcaac	131220
atggtaggac	cccatctgta	caaacaaact	agccggggat	agtgtgtgtgc	atgtggtccc	131280
agctactcag	gagactgagg	ctggaggatc	gcttgagccc	aggaggttaa	gtctctagtg	131340
agatgtgttc	atgccactgc	actccagcct	cggctataga	gtaagaccct	gcctcaaaaa	131400
aacaaaacaa	aacaagacaa	gagccaaaaa	tggttaagat	gggccaatca	cagtggtcta	131460
tgctgtaat	cccaacactt	tgggagggtca	aggtaaaagg	atcacttgaa	gccaggagct	131520
tgggaccagc	ctgagcaaca	tatcgagacc	cctatctcta	caaagaaaat	caaaaactag	131580
ctagatatgg	tgggcacatg	cctgtagtcc	cagctacttg	ggaggctgag	gtgggaggat	131640
ctcttgagct	caggagtctg	aggctgcagg	gagctattat	tgcaactccag	cctgggctac	131700
agaatgatac	cctgcctctt	attaaaaaaa	aatccaaaaa	aaaaaaaaag	taaacctgag	131760
agcttcctcc	tcctgtgtta	aattttggagg	ccaagatggt	tttgttactt	ttacaaatga	131820
tcaaggacgg	tgaaggttgg	gcattggtagc	tcacacctga	aatcccagca	ctttggggagg	131880
ctgagggcggg	gtgatcgctt	gagcttgaga	ccagcctgga	caacatagca	agagacccca	131940
tctccacaaa	aataaaaaaa	taaaaaaaat	tagccaggag	tagtggcatg	agcctgagcc	132000
caggaggtca	agctgtagtg	agccatgatc	atgccactgc	actccagcct	gggcgagatc	132060
gagaccatgt	ctctagagaa	agaaaaatgac	aaggacagtg	aacccaagaa	agtcataaga	132120
tgccagctgt	gcagcaagca	tggaaagcag	ccagtccaaa	ttaggacagt	gtgttttcca	132180
agaaggaacga	tcgtttgtta	tgagaatgct	ttgctttaaa	taaatgacta	aatagctaga	132240
agcctagttc	taggggatag	gcacgtcttt	cttctctcaa	gaaaatagaa	aggcaattct	132300
aatttctagt	aacagcaaac	agcatttaagt	catggtccaa	atatgaggca	aaccaaaatg	132360
tggcttgatt	gttcagcagt	tgatctgttg	gaagcccttg	atattaaaaa	ggttctcctt	132420
taagcggcct	aggagtccag	ataaaagacc	tatagaaaga	gatgccatcc	ttctaggatc	132480
cttggtctct	ttgggaacta	gattcagata	gtcataatgt	aaatactgct	tgagctttct	132540
ttctttcttt	ctttctttct	tttttttttt	gagacagagt	ttcaactottg	ttgcccattc	132600
tggagtgcac	tggtgccatc	tcggctcacc	gcaacctctg	cctcccagggt	tcaagcaatt	132660
ctcctgcctc	agcctcccg	gtagctggga	ttacgggcat	gcaccaccac	gcctggctaa	132720
ttttttgtat	ttttagttag	gacagggttt	ctccatgttg	aggctggtct	cgaactcctg	132780
acctcagggtg	atccaccctg	ctcggcctcc	caaagtgtctg	ggattacagg	tgtgagccac	132840
cgacaccggc	ccgagctttc	atttttgaaa	tcaatgtatg	actgaaacac	tgaagactta	132900
ctgacttaat	tatggtttca	gaacagaatg	aaaatgtctt	cggttctgat	gaatataaaa	132960
ggaaaactaa	ccaagttaat	ttggcaagta	gatggtagag	atagaggtgg	ggagtggaa	133020
gggaactaaa	atcttcaact	agcattgttg	ggattatatg	gttacatcat	ctgaagtgtg	133080
cagaccacaaa	tatagaggct	tcagaggtct	ccaaatagaa	ctaaacatgt	aattcagatt	133140
gttaggaggt	agtataaatg	agctaaatct	catctttatt	acggtagagt	taatgggtga	133200
tgtctaaaagt	tgtctgaagt	ctataaatca	tgacaaatta	tgatgtggtg	attgtattca	133260
acagtctttc	agttgcaggg	ataaaaacccc	agtttaaaact	agagtgaagag	aaagaatgtg	133320
ttggttttaag	ctcctggaaa	gtgcaggcaa	gggtagtttg	taggactgca	tctagtgttg	133380
taattctgtg	gtctgcattg	tatatattatg	catctcagct	ctgctttctt	cttttcatctt	133440
atataatttt	taaattttat	tttaaaagata	gggtctcact	ttgtcgccca	ggctgaagtg	133500
cagtggtcatg	aaagtgcagt	cgaggctcac	tctagcctcg	aactcctggg	ctctagagtt	133560
cttctgcct	cagccttcta	agtagctgag	acaataggca	tgtaccaaca	tgccctggata	133620
ggttttaaaa	tttttttgtta	gaaatggaa	tcttgcctgtg	ttgccagggc	gggtctttta	133680
ctcttagctt	caggcgatcc	tcctgcctct	gcctcccaaa	atgctgaggt	tatagggtgc	133740
accacccacg	cccagtctca	tctctgcttc	ctgtgttagt	tttgttctct	ggtgggctgt	133800
tttcacatga	ccgaagatga	cctctagcag	gctgtgttct	cagccctcca	agtaggccta	133860
tgtgattggc	cttgcatgag	taatatgggt	gaccataaac	ccctgaatgc	tctggtccac	133920
atgggccaac	tgggagactg	gacagcattc	cattgatgag	gaggtggggc	tggtctccgg	133980
gagtaagggga	gaggagcaca	tgacagtaact	gatggtctgc	tgcaagggat	agcagcacag	134040

5

10

15

20

25

30

35

40

45

```

cagttagaat tttggaggtg actaccagaa ctgaaaacag aaatgataac aagtagttgc 134100
cttaaaaagg gatgggagca ggggtgcttt gtgatcaaa ctcctttctc ttactggatt 134160
tttgtagaca ttttgcatat atactcttaga gtaaaagata gcatttttcag ccttgggtcca 134220
tttgaggata ctcttggcgt ggcccgcctc catgctagca ggctctgggt gtgccaaagt 134280
cagttgagca tcctggctct tgccctgcac gaacttccag tcagtgcgtc agtatcacaa 134340
gtcttgatat ttctatgaa gaagaacagt agtgcagtga cagacgaaat ggggtgggag 134400
gcagaggcag gatttctgag ggagagaaat agctagcttt ttgcagagaa gagtccggc 134460
acccaagaga gcagctgaga gtacaggcag gcaggcagga tgccggtagg gcccgccgc 134520
acggcgccac agaactctgg agaaaagggg cctctcatgg cctctgcatt cagctgctgt 134580
caccctccgc acaggccatg gccaaaattt aattttcata gtggactcta gtttttgagc 134640
cttacttgct attattgaaa taattttctt gtttcttttt aaagatcttc ggattatgct 134700
tcactgacca ctgtaataag tttaaagttg agaaaatat gcttgtaaat gaatgatagg 134760
tcaatttttag tatgttggtc attttaatat tttgccacca gttggtttgg atttgatgcc 134820
aggaggagac agcctcatct ctaaggacta gtcttgccct tctgtggataa ggggtgggtg 134880
ttctgtgtcc ttctacatgt ccgagcgatc tctgtgcagc tcaaatgtgg tcaactgtct 134940
attgctctga tttcctctcc ttccatctca caattgaggg aaaatattgt tactgttgaa 135000
gtgttggtcca ataggacttc cagcagagac aggatgtctg cactgtctaa tttagttgcc 135060
tttagccaca tgtggtgttc tgtacctgaa atgtggctgg tctgattgga tagcttaatt 135120
tataatttta ttaatttta attaaactaa atttaaacag ctctgtgtgg atagtggctc 135180
ctgtatgaga cagtgcaggt ctggtgagaa gcagctttac tgggtggagt ggagggttg 135240
gagaggccac gtgggtttcc tgctggtatc ttttgacctt atttaactct cccaacattt 135300
gcaagtaagt tgtgtgtgtg tgtatatata aatgtgtgtt tctgtctctt tgtttccttt 135360
gactgcattt atttgaaga cactagtggt cagaattact gtatttgatt ggttccaaga 135420
taagagttga aataattcat ctctgttttt tatataagta aggtgtgttt agcatgtaaa 135480
attggttaata tgtattcacc tactgcttaa acaaaaggct tgaattccac ccataaacct 135540
aaaatgaaga cctttaaatt tgtccatttc aggcgtgggt acttcttaaa taataacctg 135600
ttcaggaaat agtcagaatg gcacccctga ctttttgttt cctgcttttc ccttctgttg 135660
gagaggaggg tattcatccc aaagtgtgtt gcctatttca cattccatct aggataagca 135720
gaatagccaa gaaagatagc tgtcctcctg tttacaacat ttggggtaac cagcatccct 135780
ctcttttggg ccaagataga ctggtttaga aacagatgat ggcaccagag gccaggagg 135840
tggaacacac agctttgttt gttgtccatg tggctgaatt agagctgtct ggcctgttag 135900
cctcaacacg gcctccagc tttgtccacc gtgattttca aggacacatc ttgtgtctct 135960
ccctgcctgc catccagact ataccagctc aggggtggcag gagctgctgc cccttccctc 136020
ctgagtcctg gtctgtgggt gctgagatgt gccatgacgc tcacggaggc atgtccaccc 136080
cttctctctg ggcagagggg atggctgcac gacagctctt ccctgtcctt tccaaagcgt 136140
ctgtggtttc actttttggg gcaaagcagg aatactggaa gagagagaaa gtgtcctctt 136200
ctatagtaat aaagttgaca ttgattcaag ttcatgcttg gggaaaggac agggctacta 136260
acaattataa tgctgggagc aatggaattt tctcatgggt atgtggtagg ttaatttta 136320
attatcccag ttaattctta gaactgctct gtgaagtatt tcccgtttg tgcttaagtt 136380
ctaaaagatc ctgtgcaaaa accaagaatg aaaaccacag cattctttct tgcccatcga 136440
tctttctctc atcaggccac ttcttgggtt gatagtgggt agtgtagccg ctgccactt 136500
cagaataccc accatgggcc ccagtcactg tgtggcgtgg agaagagatg gttctctctg 136560
tgtcatagct gaacaagccc agcccagaga ggtttctgct ctaggagctc tcatgggtg 136620
aattgggatg ccatccaca tctgtcctgt tttgaaaaca gcattcttta tttccaattc 136680
ctgcttccat tgttcccttt aatatttctt tgttttagctt acaaaaacac ggcttgcgga 136740
gctgctgctg gcagctgtag ctgtttctct ggggtgcagc tgcatccgcc ttctgccc 136800
cctcctttcc tgcaactgca tctgtgtctc cgggcacttg gtccctttct cttccctga 136860
gtcccttttg cttccctgtg ccaccctgtt gatccacagg ctctgccttc tttctgtctc 136920
agactgctgc tcatcactac tcgggacccg aggaaggag gttccaccga gaagcatctt 136980
ctcatctcag ccacgttctc agtgccactg ttgtctttgt taggtaatgg tagctactgt 137040
aacaataaaa ccaacatttc catggcttca caccagagaa ggttgtttct tggttttatg 137100
acaatgtatt gagggtgttc ttgggttca ggtggttttc ctccatgtgg gaattogggg 137160
accaggtctc ctttctctt tttggtctg ttctccaggg ctccacatcc tctgtgtctg 137220
gttggggaca aggagagggg aggtaaagaa ggctttgttg ccttggataa gtgacaggca 137280
tgctttgtct ggtgttctct cgtgggtgaca ggtcacagcc ccacccgtga aaaggggact 137340
gagagacgtc gtcctgctgc ttcccagcag cagcactgtg gtctctgatg tgtttctctg 137400
gaggataaaa acaggtgatt ccaggatgag gaaagtcagg gaaacccttg gaaggagggg 137460
accaggcggg tgcacccatg ggattagtgg tggcttcaga atgagctgca gcagagtgca 137520
tgcccttctaa agcttttctt attctgatat gccacacca tgcccagcag gtgtctgctc 137580
tgctctccgc agagagagt cgaatcctt ctcatgagcc tctgtccagt ttttctccc 137640
tccacctgga agggacctg ggttctctat aacatcccag cggaacaggg gaccttctat 137700
cctgtcccca agttcatct catcctcctg ccggcttctt ggccctctct atgtctgctt 137760
cctgacgcca catccttctg gattctctgg aattgaattt tgcccttgat gcttatttaa 137820

```

	aaatatccat	tgacagccag	gtgtgggtggc	tcacacctgt	aatcctgtgc	actttgggaa	137880
	gccaaggtgg	gcagattgct	tgagccocagg	agtttgagat	tagcctgagc	aacatgttga	137940
	aatcctgttt	ctatagaaaa	tacaaaaatt	agctgggcat	gggtggcgac	acctatactc	138000
5	ccagctactc	aggaacctga	gacaggagga	tcaattgagc	cccggaggcc	aaagctacag	138060
	tggtgtgtga	tcgtgccact	gtactccagt	ctggtcaaac	agagtgagac	cctgtctgaa	138120
	aaaaaaaaaa	aaatccattg	catacttcac	cgtagcgaaa	catgtatgtc	ttacctttcc	138180
	tttcctgcct	gtagctgctc	ttttacactt	aacagccaca	ctaagccagc	cttaaatgaa	138240
	aaacaaacca	gcacttccctg	tgccctccctg	cttccttcat	gaggggtccc	tcctctctgtg	138300
	tacactccat	tctcattggc	catggtgggt	tggttccctc	ttgtttctca	agccatggca	138360
	gctgcctct	tgccctcttt	actaaaaagg	cctttgcaga	ggctgcctgt	gttctttctt	138420
	tctaggtctc	tctcatccta	ggccctccag	cttgattctg	tggagctgcc	ctctgtcac	138480
	tcagtagctt	gtgggtctt	ctctgtctag	ccacttaatt	gattgtgttc	ctogagttgc	138540
10	tgctccatgg	ctctcgttac	tggtttctct	gtgtttctgc	ctctctcctt	ggccttggtg	138600
	gggtccatccc	ctttgtgacc	ttggctgttg	ctctcatgga	caactttctc	ttgctggctc	138660
	ttgtagtcc	ggcatccagc	ttctcgacac	gggactgtgc	ctgccagtac	ctcagacttg	138720
	cacttaaaat	tgaactagca	ccactgtcac	tctccagggc	ctcttcttgt	taattagatc	138780
	attagggatg	ttcagaatcc	cagcatcata	gtatgttcc	cctcccgccta	cccagggaa	138840
	ccaaacctta	cctcctctc	tctatctact	aggaggtggc	cctcagagtc	cgtctcatct	138900
	tccacctgaa	cttcccta	aggctccagc	agctgccacc	ccgggggctg	agtacttcc	138960
	ccatgccttg	tgcaagtgtg	agccctttac	ctgggttctc	ctgtttgtgc	cttattacag	139020
15	ccctgcgaac	agatactgct	cttaattcca	tcttacacct	aaggaagctg	aggccccagg	139080
	taaggtgcat	ccaaggtcac	ccaggtagta	gacagtagag	ccacgatctg	aaccagggca	139140
	tctgattccag	agcctgtgtt	gacactcagc	cacctagaac	acagcttgga	ttgtgggttt	139200
	ctattacctg	ttcaaaaacc	ctacatcccg	ggtctgtccc	tgcaagtgtc	ctgtggcctg	139260
	gctgcactct	ccttgaaggc	agtgcacgcc	tcttcaactc	ggggggccca	gcaggaacag	139320
	agggccccc	agaaggatga	ggccagtga	gaatgggtg	gaggggacaa	tgctgaccag	139380
	gaagcaagtg	tagagaaatc	ccaggaacc	tggaggagcc	agagacaaag	cattagaa	139440
	cctcgtcgtg	acotggctg	cattctctga	gtgtgtgtg	tctgttagct	cgtctccttg	139500
20	gtctcagggt	atagtttaag	gcattgtgga	gccctaaaa	gcctgtactc	tggtttttacc	139560
	tggttttagga	ccctttcaact	ttggggatgt	gttgattttt	tttttttttt	tttttttttt	139620
	tttgagatag	agtctcgtc	cattgccag	gctagagtgc	agtgccacga	tcttgggccac	139680
	tgtgtccctc	gcctcctggg	ttcaagcaat	tctgtgtgc	ccgcctccca	aatacctggg	139740
	attacaggca	cccgccacca	cactcgccca	atttttgtat	tttttagtga	gacagggttt	139800
	taocatgttg	gtcagggtgg	tctcgaaact	ctgacctcaa	gtgatctgoc	caccttggcc	139860
	tcccaagtg	ctgtgattat	aggcgtgagc	caccacaccc	ggcctgaaat	ttaaatcaga	139920
	aaataaaatt	tgatcccaac	agtgatgcca	ggcagccag	atctggggga	gaggtggcc	139980
25	ttggccagct	gggcctttct	ctgtttccca	agtcttctg	cctctccctg	ctgggctttg	140040
	cagcctgtgc	atgtctctgt	gcctttgacc	ttgtttatcc	aaaggagagg	atagaatgaa	140100
	cgagagggca	gctccatggc	cgggcacaga	ggccacttgg	ctgtcaggtg	tcaggaagcct	140160
	gagaggggca	cacagagcct	ggaccgcagg	ggggtcctgc	tttctcacct	ggcctccttc	140220
	agcattttctg	tccctcagtc	cttagcaagc	ccaggagctg	ttgagtttgg	caggtgccga	140280
	gtgctgttcc	tgctgtgtga	gctgtggctc	agtccctgtg	gggcccgcgt	gtggcccag	140340
	tgcagtgatt	cgaggcgctg	agtgttccct	gactccttct	ccaggagctg	tggttcagact	140400
	ttgcgcagctc	ttggcttgga	gctcctggag	ggcttggcat	tgccgaccaa	tggtggaggtc	140460
30	gacagtgaga	gaggaggaat	gctagctttc	ttgaccagtc	cattaaataa	gtgggatatt	140520
	ggccaggccac	ggcggtctac	gccttaaatc	cagcaacttg	ggaggtctgag	gcgggtggat	140580
	cacgagctca	ggagtccaag	accagcctgg	ccaacatggt	gaaacccctc	ctatactaaa	140640
	aatacaaata	ttagctgggc	gtggtggcag	gcgcctgtaa	tctagctac	ttgggaggct	140700
	cagggcaggag	aacagcttga	aaccgggaag	tggagtttgc	agttagccaa	gattgcgcga	140760
	ctgcactcca	acotgggcga	caagagcaca	actctatctc	aaaaaaaaaa	aaaaaagtag	140820
	gatattctgtt	tctgcttaga	aaaatcagaa	ttttctaaat	gccaggtgtt	ctgaatacgt	140880
	aagtatggga	gacgaactcag	cctgtttcat	ttttatgtaa	aatcttcgcg	tagccatgtg	140940
35	gcactggacc	gagatgaaag	caaagacatt	tctccttaac	ttgttttcta	ggaatgttcc	141000
	ggagaatcac	agcagctgcc	actaggctgt	tccgcagtga	tggtgtgggc	ggcagtttct	141060
	acacccctgga	cagcttgaac	ttgcgggctc	gttccatgat	caccacccac	ccggccctgg	141120
	tgctgctctg	gtgtcagata	ctgctgcttg	tcaaccacac	cgactacccg	tggtgggcag	141180
	aagtgcagca	gaccccgaag	taggttcata	atgcccacac	gccaggggcg	ccagcccagc	141240
	accctgtcct	gagactccca	gtaacctgag	ccttgccac	cgttaaagca	ttttcatttt	141300
	ccattttttg	tgagggtctg	tgaaatttct	gctgcataat	aatattcctt	tcattggacag	141360
	catattattg	ggacaaacat	gcggtccagc	taaaggcatt	caaaatagca	gttgctttct	141420
40	aaatgcgatt	ttctttggca	ggttctttga	caccattgca	tctgtgggga	tatgcttgtc	141480
							141540
							141600

	atgctctgtg	gctcctacta	agttctagtc	cttaaatgtg	ttccatagcc	agacatgttg	141660
	caatgtctta	acctcattat	aaagtaaatg	tgggtctggt	tatccttaga	taatgaagta	141720
5	acagtgtagc	aaatttcaaa	acctccttga	aatgttatatt	taccattcaa	aaaggcttac	141780
	taaggttctc	gttatgggtg	gcctctcttt	tgcaaaaggt	tttcaggctt	aagctccatt	141840
	tctaggtgct	ccaacactcc	attatttgta	tatgtatgga	aataaaagct	gtgaccaccc	141900
	ccaaccctgg	cccccgcoca	gctgaatcct	cagcacagta	tttctggaag	gctcaagatc	141960
	ccacgctggg	gaaaagaagt	tctggagaca	aaagagggca	ggtgctgccg	tgctctctctg	142020
	ctcagtatgg	atactggacc	ttgtgctgcc	agggctccca	gtagggccag	ttcatggcac	142080
	tcagctggaa	agtcactgt	tgggaggcat	tcttaaccat	ccactctgtg	ccgtatgtag	142140
	tgggtgctgg	tcattctgtt	ggaggagaca	gaccagtga	gacatttgaa	atgcttggtg	142200
10	gatgtcttag	gcctgttacg	atgactgagc	actgtggggg	caggagacag	aaagtacgtg	142260
	tctcctagtt	ctgtgctgct	ttaacgtgca	tagaaatcag	ctgcccattc	agcagatcac	142320
	tccttttctg	acagatgggc	ctgcttactc	tgatgttata	tcagaaagct	ctgaatctgg	142380
	gaattgtgct	ccctgaattg	gagtaacaga	aatgcttaga	tgatgagtg	ttaaaagaaa	142440
	taaaccaaa	gtaaatttag	tttggaaatc	agcaagcgct	ttcattcagc	cctctgaggg	142500
	caaactacag	ctttttgtaa	atgtaggtaa	attctgtgac	tgtttctgta	ccccctctga	142560
	tccagttttc	ctttataaacc	ttctgtattg	ttccttctat	tatcctgaaa	taacattaat	142620
	agattaggct	ggcgctgggt	gctcatgcct	ataatcccag	caccttgagg	agccaaggcg	142680
15	ggcagatcac	ctgaggccag	gacttcgaga	ccagcctggc	caacatgatg	aaatgctgtc	142740
	tctactgaaa	ataacaaaaa	ttagccgagc	atggtgacag	gtgcctgtag	tccctgtcac	142800
	tcagaaggct	gaggcgggag	aatcgcttga	acctaggagg	aaaagggtgc	agttagctga	142860
	gatcgcgcca	ctgcactcta	gcctgggtga	cagagtga	ctccatctca	ctcaaaaaaa	142920
	aaaaaaaaaa	aaattaatgg	atcaatggat	ttttaacccta	ataattaaat	ttcaaaaaat	142980
	atcgttcttt	aatggtaatg	taaaggtaaa	atgaagataa	tatgtaacaa	gcattgtgag	143040
	gtctaagggt	tccccgtgg	ggaaggaaaa	aataaatccc	cataagtgtc	caagatgccc	143100
20	atagagagca	gagctgttct	ggttttaacc	cctgctctta	gcactgtgtt	tttccagctg	143160
	tgggtggtgg	gggatgagta	tctttttatt	tccatgagat	gagaaaaatg	aattactaga	143220
	agtgtgaaat	acaaaacaca	gctgctcttt	ttttagccat	agactcagca	gccataaaat	143280
	tgctgtatcc	agttgcagaa	attcctgctg	cttactcttg	accctctctc	ggtttgtgtg	143340
	catctcctct	caggctggct	cccagatggg	agctggctcc	agggcacact	gggtgctctg	143400
	ctccaggagg	tccttatgtg	ggtcctgccc	tagcctagcc	cctctcttat	ggactctgtc	143460
	actgtgggtt	tatgattcac	tctcaatctg	tcttaacctc	tggtgaactg	ttagagtcc	143520
	gcctataact	tggcgcttgt	gggtgtgttg	tggtaacacat	gatgtgttgg	tcacttccca	143580
25	gctcatcttg	ttctgagtca	ccctagattt	gggacattca	ttcgccacca	gtaccggggc	143640
	gtgtatgggc	tgagattttg	gggggcttgt	gctgctacaa	attggggctg	aatttgagtt	143700
	gacagtggac	cttctttatg	tctactgctc	atatttgaat	tgcaaaatac	gcctcttctc	143760
	tttcagaggc	tcattaccct	atagctgtat	tattgcaaa	tgcaacaatta	cagcttagat	143820
	gtaagtcaca	ctgcgctggc	aggacggccc	actgagaaag	ggcacgtttc	ctgttctgta	143880
	gttttcacat	tgacacataa	tttacaatac	agtaaaatgt	acttttctat	caactgtagt	143940
	cagtaacagc	ccccctcccc	caaccacatc	aagatataga	ggagtgtgtg	cacttcaaac	144000
	agttccctct	tctctgcca	catcctgccc	ctccccaggt	ctaaccacca	atccgtgctc	144060
30	tgtccctctg	ttcagcccat	tgcaagaagg	catagaaata	gaatctatag	gctagggtgtg	144120
	gtggctcatg	cctgtaatcc	cagtattttg	agaggctgaa	gtgggaggat	gactttaggt	144180
	tgggagtcca	agactagcct	gggctgccta	gcaagacccc	atctccagaa	aaaaaaaatt	144240
	taaaaattac	aatcacgtcc	ctgtagttca	gctgcttggg	aggctgaggg	aggaggatca	144300
	cttgagctca	ggagtttagg	gttacagtga	gctatgatcg	tgccactgtg	ctccagccta	144360
	gggtgacacag	caagacgttg	tctctgggga	aaaaagaaag	aaacggaacc	acgcggtgtg	144420
	cagccttctg	agtcctggcc	cttctgggtg	gcagtgtcta	aagttctgtc	gcgtgttgcc	144480
	cacgcgtcgg	tggctcgctc	cttgcaactg	ctgagcattg	tatggctagg	ctgtagtgtg	144540
35	ttttcacttc	accagttggg	aaacagagaa	aaggcacttt	ttaaaaagtt	taaatctgta	144600
	gaattttggt	ttttaccagt	tctcttctaa	atcctgaggg	attacaggaa	aagttgttgt	144660
	atttcagaat	attcttagct	tgatgtgacc	tctgtccccg	ttaaggccct	ttgccgcaat	144720
	gggaaggacg	tcgctcggtc	agaccctgaa	ggtcagaggg	gcagtttggg	agtgtgtcaa	144780
	caatttaact	gtatggacta	gagccaagag	tctcaagggt	tataattccc	acgtattcaa	144840
	aaagaaaaaa	acaataaagt	gagaagtcag	tgtagagtga	aataacctgt	gttagtgggg	144900
	aagaagtgtt	tttaaacagg	atttccataa	cgtataacat	caacatgttt	agagtgttga	144960
40	tgtttcattg	ggaaacgaac	agtaaaacat	gaaagcaggg	aggttttcat	tctggcagtt	145020
	ggcaactttc	acggcagatg	gagaatttca	aaagcaattg	ctcaattatc	aaacatagcc	145080
	agtgtgagtt	ctgaaataaa	ggtgctgatt	gaatgtgcag	ctttatgggt	gattttgtcta	145140
	ttcaggcaag	catttttaatt	ttctgcctgt	taaaattctgt	tttctttagt	ttttcatatg	145200
	tggtttattg	tagcttagga	atagataact	gagagtatat	attacacata	caacattctg	145260
	atatggcaat	atttaaaaca	acttgtctgt	tttagaacta	gaattaaaca	taatcatctt	145320
	cagtattttg	caaataagct	cactgccatc	cagaaacatt	gtcaatgcat	ctgttgcctc	145380

45

	ttctagaaga	cacagtctgt	ccagcacaaa	gttacttagt	ccccagatgt	ctggagaaga	145440
	ggaggattct	gacttggcag	ccaaacttgg	aatgtgcaat	agagaaatag	tacgaagagg	145500
	ggctctcatt	ctcttctgtg	attatgtcgt	aagtttgaaa	tgcctgtaaa	cgggggttag	145560
	ggagggtggg	accaggagaa	catcctgtgt	agatgacact	tgcattggacc	ctctggaaacc	145620
5	cagaccgccc	gggtgtcctgc	caagctccat	cgaactaaa	tctagaatga	atgtttactt	145680
	ctgctgtgac	atataattgg	agaccaggcc	tggccttcca	gtcactggat	tctaagttgg	145740
	actgtgagag	tttttgcagc	tgaactcatt	atcaaatgcc	cggctattgg	ctcacgccta	145800
	catgatgctg	ggatatgtttg	ttaatttgag	ggaagcaatg	gaataataat	aactaatgat	145860
	ttaaaaaaca	aagtaagtgc	attgactgta	gtggggttct	gattttaaat	ttttttaaaa	145920
	attaatacca	ggagcagtgg	cttatgccta	aattccagca	actcgagagg	ctgaggtagg	145980
	aagatcactt	gagcccagga	gtttgagaca	agcctgggct	atggtgtgag	acacccatct	146040
	ctaaaaaaat	aaaaaataaa	aaattatcca	agtgtgggtg	ctcgtgcctg	taatcacagc	146100
10	tcttttgagaa	gctgagggcg	gaggtatggc	tgaacctggg	agttcgagac	cagcctggca	146160
	acacagagaa	accctgcctc	tacaaaaaaa	agaaagagag	gaagaaagaa	aaattagcct	146220
	ggcgtgggtg	tgcattgcctg	tgggtcccagc	cacctgagag	actgagaagg	gaggattgct	146280
	tgagcccaga	agtttgaggc	tgcagtgagc	tgtgactgtg	tcactgcact	ccggcctggg	146340
	tgaacaaggcg	agacccctgc	tctaaaaata	tttttttaag	ttaatttgta	gaaaagggtg	146400
	tagatgttct	ttgtcacatt	ttatgatgga	ttcctgttta	aatgccgttc	tctttaaaga	146460
	aaaaaaaata	acttgtggga	gtttttaacc	ataaaactag	catcacatat	ttaccatgga	146520
	gaatttacaa	aaaaacaaat	aaacggagga	aaataaaacc	tcctgtaatc	atactactca	146580
15	gagataactt	gctgttagat	tttggctctag	atttaatact	ttttctatat	ttatatataa	146640
	aataattaaa	acatatgcct	ttctttgtca	caaacatggt	atcttataga	tactactgtc	146700
	acatagcaaa	acagtgttaa	atattctgaa	tcagaaaagg	aagccgactc	tccaaactgaa	146760
	agaggtgtta	tcctagagac	tttttctggt	gatgacaatt	tattaatagt	cacttttttc	146820
	tttactttct	ctattgaagt	agtttttcta	ttttgttcta	cttttaagga	taataataat	146880
	tataatgctg	tttttcacag	aaataataaga	aaaaagatac	taattttata	agtttaataa	146940
	gtttgatcat	cccaaatacca	aaaatctgaa	atccaaaatg	ctccaaatc	tgaagctttt	147000
20	tgagtgtctga	cattatgttc	aaaggaaaatg	ttcattggaa	ggtttcagat	tttcggattt	147060
	agggagctca	acaaaataagt	ataatgcaca	tatttcaaaa	cctgaaaaaa	atcctaaatt	147120
	cagaataactt	ctgatcccaa	acatttcaga	taagggttat	tcaacctgta	ctgtcagatg	147180
	atcccaaata	aaaaatatta	atcggttaacc	aaatatcaag	gaattgatca	cattttacag	147240
	tttctgccta	ggattatgaa	tcaagatgaa	aaggtctctg	atgtttaaaa	atatatatatt	147300
	ttattttctt	ataaatctta	aatatctaca	cttaagattt	atttgatatg	tgggatccat	147360
	tcataattttg	gattcaacag	ttctgtcaaa	actgtggcag	tgatagggga	ttcttttttt	147420
	cccaactgaac	tatcacaaaa	ttggaaaaag	agtaattgga	gaaccccaact	ggcttatccg	147480
25	gcccgaagcc	cgggagaggg	caggcagtg	tgtggatggg	gtcatcccag	cgcaacgctg	147540
	ccctgctac	ctgctggtat	cgtctgagcc	tgcctttgtc	ctttgacctt	tggccatttg	147600
	ttagtgtctc	tgagagctgg	actgctgtac	cctacttccc	cagggggcct	aacttcacac	147660
	agcctctgcc	gcagtgcgtg	gttggaggtg	acggccttgg	taaactcgagt	ttcctacctc	147720
	ctcaattatt	tgtgtctata	cactgtatat	ttttagttag	gtttatatatt	gggatgtgtt	147780
	ttctccttct	taccctttct	ggcctttcta	tggcattaat	acctggtctc	ttcttgtgta	147840
	cttgaaaatg	aatctctcat	catatttttc	cttagtgtca	gaacctccat	gactccgagc	147900
30	acctaacgtg	gctcattgta	aatcacattc	aagatctgat	cagcctttcc	cacgagcctc	147960
	cagtacagga	cttcatcagt	gocgttcatc	ggaactctgc	tgccagcggc	ctgttcatcc	148020
	aggcaattca	gtctcgttgt	gaaaaccttt	caactgtacg	tcttcatcct	gccgactatt	148080
	gccagttgca	gttttccctg	ccttaaaaaat	ggagtattga	aatttttaac	tttaatttct	148140
	gatttgcaaa	atagtcattc	tttgttcttt	tccttcttgc	tgttagccaa	ccatgctgaa	148200
	gaaaactcct	cagtgccttg	aggggatcca	tctcagccag	tcgggagctg	tgtcacgct	148260
	gtatgtggac	aggcttctgt	gcaccccttt	ccgtgtgctg	gctcgcattg	tcgacatcct	148320
	tgcctgtcgc	cgggtagaaa	tgccttctgg	tgcataattt	caggtattgg	gaagagaaac	148380
35	ctgatattg	atttatattg	aaaatttagc	aggccaagca	aaacaggtgg	ctggcttttt	148440
	cctccgtaag	tatggtcttg	acatggtcac	cgatagaaac	atggaaacat	ctgcaaaactt	148500
	gccgttactc	gtgtgtccga	tctgactgtt	tcttgatttt	ttttctagtc	tgccttact	148560
	aggatgaact	gtacacatca	gttcactcct	tttaaatgag	catgaggtta	ttttgggttg	148620
	ttaggtgtta	caaacacact	aatgtgtttt	tgtctattag	agcagcatgg	cccagttgcc	148680
	aatggaagaa	ctcaacagaa	tccaggaata	ccttcagagc	agcgggctcg	ctcagaggta	148740
	atgctggaaa	cacaggtcgt	ccttgtgtta	ggacaaccca	ggatataaag	gatatagatt	148800
40	tgtacgggaa	taaattcaca	ggacaagaaa	tcgatgtgcc	ttataggtgg	gtttactgca	148860
	gaagtgccat	aatagaacct	tactactttt	aaaacaacca	gatctcactt	tctaaagagt	148920
	aaaggtgac	cggcaggatc	acgtctgtga	cgtgagtggg	ggcagtttgc	actcctggtg	148980
	gctgtttgag	aggtagcatt	tagaatgcct	gtattcactg	tcctgtgatg	agtgggaaaa	149040
	taggttatca	ggtttatctt	agcaaaatca	aagcatgtca	tctaattgct	aaacaagagt	149100
	tggcaaatct	gagagacatt	actcaatcct	tggcatgcag	gacttacatc	tgcacccctg	149160

	tgccatttta	tgtcttcaaa	gcatttaatc	atttagttgt	gtttgcaaag	tctttgagaa	149220
	gcctttgtca	gaaatcccta	catctccctat	gtgagtgtat	ttccatgact	gcagaataag	149280
	ttaaactttt	acctttttcc	ttcccttgcg	gggcggggtg	gggggagggg	attgtgtgtg	149340
5	tgagaggag	agagagacag	cagagaagga	gaatataatt	atcatgctgt	gtactttgag	149400
	ctgaaactgc	aaaaaaggaa	aaacacacaa	aaattattat	gcttttcagt	ctttagagta	149460
	ccttgtotat	tatgcttttc	agtctttaga	gtacctgtt	gatggtgttt	ttaaattggga	149520
	ttgggcacaa	ttaggtggac	agtttgggat	gatttttcag	tctgtagggc	caagctcttt	149580
	tgtaatttgc	attatgaagt	tgtcactctc	atagcagatg	gcgggagata	aactattatt	149640
	actttttgac	cctagactta	gtcttcagtc	cagatgaggg	agattaaaag	attataaata	149700
	tcttgtgcc	gatgaggtga	ttttattttg	aaatgacct	gaattcctat	cagttgtctt	149760
	actgggatat	ttgatagtgg	aatttgtgca	tttgagtcct	agatgatctg	ttttacattt	149820
10	attaagaaa	cctttatttag	cttttatact	gtgtattgac	tgttgacagt	tttgagtata	149880
	aatgaaat	ctggaaaata	ttaatggagt	acaaactgtg	atacttaaaa	gtaaaactag	149940
	gcctgcattt	glatcatgac	ctgtttgagt	attgatgaga	agatagctgt	gaagaaaaag	150000
	gttttaacaa	gtgtattttc	ctttaagaag	ccactaatag	tgcactctct	tagagtgtat	150060
	atttctagaa	tcttagtgtg	cagagtttag	actaagacta	aaaaaaaaaa	aaacaaaatt	150120
	atactgtaat	ttcattttta	tttgtatttt	agacacccaa	ggctctattc	cctgctggac	150180
	aggtttctgc	tctccaccat	gcaagactca	ctctagtcct	ctcctccagt	ctcttcccac	150240
15	cogctggacg	gggatgggca	cgtgtcactg	gaaacagtga	gtccggacaa	agtaagtgtc	150300
	cagcgtgtct	gcattgggag	cacagggcgc	tgagtgcctc	tgtcacctgt	ggcagataga	150360
	gagagtgcag	aggaggtgcc	gtggacccaa	ggagtctctg	cgctcggtc	ggctcagtga	150420
	agctttgggt	agagacgtgg	ggggccatca	aggtctgagg	gagccaagca	gtgctagtgt	150480
	gggacccctt	tggtaggagt	gtgggtgag	tagtttagtg	gtgaatcaag	gaatagtctg	150540
	ccgtggcctg	caggccctctg	actgcacagg	ccttcaagca	catgtcaatg	ccgttagcct	150600
	ccctccatct	cctcatacct	tctggccacc	tgtgagttgc	actgccactg	ccagccattc	150660
20	tggtagagcct	tggttagagcc	ttgtactct	actttcctgg	acaaagtcca	gcttatgaat	150720
	atgaatttag	atttcaaaaa	ccagcagccc	aagtataaga	aagcgaaggt	tcagtcctgc	150780
	cttcttaggc	tctattcgtc	aagcacctgc	cctgccctgg	ttgctgggga	gagatgagta	150840
	aagcagacaa	cccaggagag	gatggcaaa	gggcccgtaa	cccttagtgg	tttagctata	150900
	tttggaaggc	ctattggaag	ttcaccaggt	gaagggggag	gctgtgaggg	tgcccaggca	150960
	ggtaacagaa	gtccaaaggg	gaaaacctgt	gggtgtggtga	gccgtatagc	cacagcctgc	151020
	cggccggcag	ccctctcagc	ctagtgcggt	gttcccaagc	actggccctag	gcctgtagct	151080
25	ccagggatgt	gaagtccct	tgaacgcgc	ccatcatgtt	ccccctatcc	atttttttct	151140
	tcccaggact	ggtacgttca	tcttgtcaaa	tcccagtggt	ggaccaggtc	agattctgca	151200
	ctgctggaag	gtgcagagct	ggtgaatcgg	attcctgctg	aagatatgaa	tgccctcatg	151260
	atgaactcgg	tacgggggga	gcagtggagg	caaggaaatcc	tcagcttttc	ttgtgacttc	151320
	caagtgggat	ttgtctcatc	atcatgtgac	ccacttggtg	acaacacatg	ttggggactc	151380
	cagttctggg	agggacggga	tgtcggagag	actccactct	gaatggggcc	gggaagtggg	151440
	gaggactcca	tttcagatgg	ggtcgggaca	tgggggttat	gctgatcgag	acagaaaagc	151500
	acattgtttc	agccacatta	gaatccacgg	agggtgtgtt	ttgaaatcca	gctggcccca	151560
30	aggctgggtg	tatggttttg	gatgagaact	atctggcctc	cactggagga	acaaacacag	151620
	gatgttatca	tctaagctcc	atggccaaga	cagaatggaa	gtcaagggtg	cgtattctgc	151680
	gtagacttca	acacagtgtc	gtaatgcgtg	actgtttcta	cttgtttcta	gtgtcttgga	151740
	agttgatctt	tagtcgtaaa	agagaacctt	ggatgcagcg	agatttctct	tactcacacc	151800
	tctgttagat	gtagttaggt	tcttcacccc	ccaaccccag	atgtcagagg	gcaccctgcg	151860
	cagagctagg	aggccatgca	aagccttggt	gtccctgtcc	ctcaccctgt	ggcaggtcct	151920
	gtgagcagtg	ggggggccac	ctcttggtta	tggtgcagcc	atggcccaag	cagggtctct	151980
35	tctcagacct	actaggacgg	gagaaacctc	ctggtgcttt	agccctgcgt	tgatatgcag	152040
	caaattgggag	ggaagtgggc	acctgggagg	acaaatgcct	gtagaggccg	ggagtgcagg	152100
	caggtgttca	tgaaaagaga	ccttgtgggg	agggcaacac	aacagtgtgt	tctgatgtac	152160
	tgaagagctc	aactgaaaac	aacaggagaa	ttagcccaaa	atccatttac	taaaattgtt	152220
	tatctttttt	tttttttttg	agacaaagtc	tcgctgttgt	cccccaggct	ggagtgcatt	152280
	ggcgctatct	tggctcactg	caacctccgc	ctcctgggtt	catacgattc	tctgacctca	152340
	gcctcccaaa	tagctggtat	taacaggcat	gcaccaccac	gcccggctaa	tttttgtatt	152400
	tttagtagag	acgggatttc	accatgttgg	ccaggctggt	ctcaaaactcc	tgacctcagg	152460
40	tgatccgccc	acctcggcct	cccaaagtc	tgggattata	ggcctgagcc	accacgccc	152520
	gocataaatt	gtttatctta	agattcatgc	agtgaagct	aaottaactga	gtgataaatt	152580
	tgcttagtga	tctgtttatt	aggttttcca	aatttgctaa	ttgggctttg	aacagctgta	152640
	aaagttctga	ctgtaaaaga	aagcttcaac	ttttggcatt	catgatgctt	ttctgagtat	152700
	taaaactaaga	tagatgtttt	acctgaagga	tcggccacca	atctttaaat	ggctaataca	152760
	aagggttgct	aaaacataat	ccaaattgac	ataagaaata	ccatttttcc	aacccaaatt	152820
	ttggcattca	tatggctact	tttacgtatt	tcagctgcat	ttgaacatct	ttttcaaaact	152880
45							152940

	ttaggggtggt	tgggtgatca	ctgaggtctt	ggatgacact	ttagctttga	ttttgttttt	153000
	atgaattaaa	attgtcatat	caaaatTTTT	atttcaagca	aatccaagag	cataaaaaat	153060
5	taaaatatta	cttaaaatac	taagagagaa	cagatatata	ttttactaag	catatgttga	153120
	atgaaattgt	tcaaatatTT	ataacaggca	tagagtagaa	ttttcttaaa	aatatTTTTg	153180
	atggtatacc	aatttgtatt	ttctcagaaa	catttgcctt	attctTTTTt	ctgttgtgtt	153240
	tttcttacct	gattgaaagc	tcataatctg	ttgttattgt	ttgttaacct	ttaatgctct	153300
	gatttcagga	gttcaacctt	agcctgctag	ctccatgctt	aagcctaggg	atgagtgaat	153360
	tttctggtgg	ccagaagagt	gccctTTTTg	aagcagcccg	tgaggtgact	ctggcccggt	153420
	tgagcggcac	cgtgcagcag	ctccctgctg	tccatcatgt	cttccagccc	gagctgcctg	153480
10	cagagccggc	ggcctactgg	agcaagttga	atgatctgtt	tggttaattaa	aattaaaatt	153540
	tatcttattt	ttaaaaagca	ttccagggcc	agtatagtac	tttgcaccaa	gtaaaatgtac	153600
	aataaaggca	gtggatctaa	tacattgaaa	gcgtttacag	aggtagctaa	agagcagcac	153660
	gggtgtcctc	ggctcagaat	ttcttcctgt	gtgtttgcca	ctttgccatt	cattgacatg	153720
	gtcatggaca	tagggctcta	agcccttgag	gaaggctggg	ccagacctca	ggggagatgc	153780
	agcccaaaac	cacgtgcagt	cctgtggacg	gatgtgtaga	tgtgccactg	aggaaccaat	153840
	tcttgagctt	tcacagatt	ctcagagaat	tgcttgactg	cctttcgaag	ttgatgcctc	153900
15	tgtgctcacg	tttgacacca	cccacgaggt	ccttctgttt	caggggatgc	tgactgtat	153960
	cagtccttgc	ccactctggc	ccgggccctg	gcacagtacc	tggtggtggt	ctccaaactg	154020
	cccagtcatt	tgacaccttc	tcctgagaaa	gagaaggaca	ttgtgaaatt	cgtggtggca	154080
	acccttgagg	taagaggcag	ctcgggagct	cagtgttgc	gtggggaggg	ggcatggggc	154140
	tgacactgaa	gagggtaaa	cagttttatt	tgaaaagcaa	gatctctgac	cagtcagctc	154200
	acttttccat	ctcagcctgg	cagtaagtct	tgtcacctgc	aagttattgt	agccatcctt	154260
	caccctcacc	tcgccactcc	tcattggtgg	ctgtgaggtc	agccaggtcc	ccttctcatc	154320
	tgacacctacc	atgttaggtg	gatcctaatt	ttagagacat	gaaaaataat	catctggaag	154380
20	tactttatgt	cttaagttgg	cctggacatg	tcagccaagg	aatacttact	tggtttgtgt	154440
	tagtgcttgt	aattcgcccc	cagaatgtgt	acacgttctg	gatgcattaa	agtctggcct	154500
	gtatccttaa	agggccatcg	ctgtgctgcc	tgccctcagc	aaggacacac	tttgacagac	154560
	cacagaggct	ccgcctccac	ctcacaccaa	agaaaggag	gagtccaaag	ggcatcagtg	154620
	ccattactca	caaaatgata	aatacaccc	tattctgaac	cacgtggagt	catatggttt	154680
	gtgatccctg	tccttcaggt	ttcagcttag	tggggaagtg	ggaaagtcat	cgtgtgatca	154740
	cagcacaggg	tgattgctgc	atgtgcctgc	tgatgcagg	atgaataact	154800	
25	ttatatgctg	catcttattt	gactctcaca	acccctgtg	agataggctc	tgttactccc	154860
	atttgacagg	tgaggaaagc	aaggcttaga	gaatttcagt	gacttgccca	ggtcctctga	154920
	gctagggaag	agccattctg	gcatttgaac	ccaaggcctg	ctatccctag	aaccacagct	154980
	ctcaaatcca	acctatgaca	gaggcaagcc	ctggtgctgt	gggagcccca	aggaagagcc	155040
	tctggcctgg	tgccacgta	gcccaggaga	gttttctaca	ggagccca	gcgtggaag	155100
	agagagaggc	agcagagtaa	gggggctttg	tgccagagag	gggactggca	ctttggggaa	155160
	taggtgggtc	aggactgaat	gtaattggagc	catgtcagag	ctgtccttct	ggaagggcaa	155220
30	gggcacctgg	acgcgctgcc	cctcagtgct	ttggacggtt	ccacaactgt	gattcacacg	155280
	gcttccccaa	acgaaggtag	acgagtgggc	attctgtgac	tcggtagctc	cctttaggcc	155340
	cactcctggc	atttgatcca	tgagcagatc	ccgctgagtc	tggtatctca	ggcagggtgt	155400
	gctgtgctgt	gcctggccct	cagcgtgcct	ggcctctgga	gcgtggtctc	ctccacagag	155460
	tttgtgacct	acgcctgctc	cctcatctac	tgtgtgact	tcactctgga	ggccggtgag	155520
	tcccgtcca	tgaacggtgg	gttcctatca	tagttcctgt	ctgcttcacc	atgtttttat	155580
	tttgtgctgc	ctgtttgcca	ggtactaagc	taggaattgg	ggatggagag	gtagataaaa	155640
35	tatgcatcag	gaagggtgg	gccccatctc	ttactctcca	atataattgga	gtctacactg	155700
	gaatttaact	ggaatttgct	tttttagtca	ttttatttag	attttgaggt	ttcagctttc	155760
	atcaaaaaata	cctctaaact	ttatgtctct	gtgatctttg	gtcttagctg	ttttatgtat	155820
	ttagtcttat	atgatcataa	gattaataac	attacattca	gaagattatt	tgttttctgt	155880
	cagagttaa	atgtttgttt	ttatactgca	ttgtaatat	aacgtactgt	aaaataaaa	155940
	tggtctgttc	ttttcaagga	acagtatcct	caacaagggt	cattagccac	aatttttaaa	156000
	aaattggacg	tcatagttta	catgttagag	ggcgttttga	agctttgtat	ttttaaatta	156060
40	aatgttatag	agtgtgtttt	tcattgtttc	taattgtttt	catctgtgca	ttttagacca	156120
	acttgaatac	aaagatccag	ggattactac	ttaaaagcca	gacttcttgg	aggttatagt	156180
	gatgattttg	atagtatctt	gagccgtctc	ataataacct	cagggtgaga	gatggccaac	156240
	aggagacagt	cgagggactt	agaaatctga	atgaaatctg	aagttcaaat	cttcagacat	156300
	ataccactaa	ccaagagatt	ggtacctcag	tctagtattg	tctgtttgtc	taaaattggt	156360
	tctaagggaat	ctaggctagt	ctgtctatcc	ctttcaactt	ttgtgaggct	gcacaaatgt	156420
	aaaatgttga	ataaaaagca	ctgatggaag	tgtgtagaaa	ttcttctctt	tgttctgttg	156480
	taattttagt	tgcaagtgcag	cctggagagc	agcttcttag	tccagaaaga	aggacaaata	156540
45	ccccaaaagc	catcagcgag	gaggaggagg	acttagatcc	aaacacacag	agtaagtctc	156600
	aggaccatt	tttttcttac	atgttgttcc	tccaggactt	aaaaatcatt	cacagagacg	156660
	tgaccccgcg	tgagtgtgga	ctcctggaag	cgcaccgtag	ctccgctgtg	tcctgctgct	156720

5	cctccctagc	tgtcagggag	gctgtagtc	attgctttgc	cagctctttt	gtttccgagt	156780
	gaacacctta	tccgtacaca	tgcggctgtc	tctgacctta	cagaccagct	gggatgccac	156840
	tgggggagcg	ctcccttccc	cccgcacttc	ccacactctg	cagttattct	gagatccttg	156900
	agggcagggg	acaggtttgt	cttctttgtg	ttctcagaaa	ttaatgctcg	gcctctggtc	156960
	agcaagcaac	aaccttttgt	tgagtataaa	tgaataaata	aatgtttccc	acatgagtat	157020
	tcagtaacct	cagtgtcagg	ttcagccatc	tgttttgggt	gatattttaa	agaaaattcc	157080
	gctttttcta	cagaaaaaaa	aaaaaatcca	aatcccagtg	attttaagcca	gttatagact	157140
	tagacatata	ctacggcttt	tcctgcactt	tcctcccaat	tctagagtag	gtattttact	157200
	agggaaatgg	tggcagtgcc	tggtgggagg	aagattcttt	ggccaagtgt	cttttgttct	157260
10	tgccagggcg	cctaggctgc	tgggggtgct	cagcttcttt	agcccagtg	ctggtgggga	157320
	atggccctcg	ttgcctgtcc	cacagaggtg	gggggtgcct	acctggagcc	tgtccacaca	157380
	ttttacacag	cacgcttacc	tggagcatca	ggcatctttt	ccatgctctg	tggctcagga	157440
	aacacgcctt	ttcaatcatg	agtgcaccag	tgcttttggg	ctttttctcc	ccgcttttgt	157500
	gcaatcctgg	ttgtggatgg	agttttctcg	tcttttagtct	tctgcatagt	acttttctct	157560
	tctggttccc	ggttcaaggt	tttgtaatta	gagaatgacc	cagaagcaat	ggcattttta	157620
	tgcacagcca	aggacttctc	tgaatttgta	tctcaaacct	ctgtgggtcc	ttcaggcttc	157680
	agtttgtgat	ttcatgattt	cttgttgcta	cctaaggaat	atgaaaacac	ccacctccct	157740
15	actctgcac	ttccagccga	gtggcacctc	aggctgtgga	tcctgtgctt	ctgtgggtgag	157800
	gataagaata	gtgccaaccc	tgtggattga	aatcaatcag	ttaatccctc	catgtaaagc	157860
	acctggaacg	gatgacagtc	ttgttatgaa	tactcaacaa	atgctatcat	gatttttagt	157920
	tagattttcca	ttgcttttaa	acagttgaga	catcttggcg	gtttgagtta	gagcaacggg	157980
	ccctgaagtg	ggttctgttt	gggtgaagat	gattatgctt	attcccatg	gccctcttta	158040
	ggcaagagtg	ggaagctttc	tttggttttt	taatcacctc	gataggacgt	tacttcttaa	158100
	aggctcatcca	ataaatatta	ataggccggg	cgcggtggct	cacgcctgta	atcccagcac	158160
	tttggggagg	cgaggcgggc	ggatcacgag	gtcaggagat	cgagaccatc	ccagctaaaa	158220
20	cggtgaaacc	ccgtctctac	taaaaataca	aaaaattagc	ggggcgtagt	ggcgggcgcc	158280
	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgaggc	aggagaatgg	cgtgaacccg	ggaggcggag	158340
	cttgacgtga	gccgagatcc	cgccactgca	ctccagcctg	ggcgacagag	caagactccg	158400
	tctcaaaaaa	aaaaaaaaat	attaataaag	ccaaactcgt	agcgtggggc	ttaattgctt	158460
	aagtccaatg	agaagtcctt	ctctatccta	ggaagttgcc	caaactgtag	aatctcgtgg	158520
	cctgtgggta	atagccacgt	aatacacact	cactgcctca	acaaatcata	tttttagtagg	158580
	tatgatattc	tagactcaag	acaccattct	gtggatcttc	ccaagggtgt	gaagtgtcca	158640
	cagcgtctgc	cttggggagt	tccatgcccc	ccagaaccat	gccccaaagg	cctcaagcac	158700
25	tctgacctag	gaaagccagt	gaagcaagga	tgacaacatg	gccctttgat	actagctgag	158760
	ggacagacac	aggctcctgg	agaccagaga	aagacgaggg	gcagaggagg	tgctcctaaa	158820
	gaagtctgag	gctgaggagg	caccagatgg	cttccagctg	tcacaggctg	tgctgtggct	158880
	tatcacagag	agtggggccag	agggctggga	accaaggcca	gagctcaggt	tcaggaccat	158940
	tccagcaatc	ccagcagaaa	atggggagaa	ttgtatggta	taggcggata	tgaaggtaga	159000
	atctgcaggc	cttcagtggc	caactcagag	tctaagtgga	ttccacagtt	acagcttgag	159060
	cagctggttg	taggtcatgc	tttctacact	gggcataatg	gatgtgtttt	ttaaaaagtc	159120
	ctctcttaac	cgttgcttgt	ttagatccta	agtatatcac	tgacgcctgt	gagatgggtg	159180
30	cagaaatgg	ggagtctctg	cagtcggtgt	tggccttggg	tcataaaaag	aatagcggcg	159240
	tgcggcggtt	tctcacgcca	ttgctaagga	acatcatcat	cagcctggcc	cgctgcccc	159300
	ttgtcaacag	ctacacacgt	gtgcccccac	tggtagtctt	gctcgttcc	tgcagaagac	159360
	caagtacggt	gaaaggcacc	ggttaggcct	gggctgggca	cacgtgagag	ggcgggacag	159420
	aatccccgca	gccagagggc	tgcctgctgt	ggttctgggt	cccactgtgg	ttctgggtcc	159480
	aggctgcttt	cctcaggcac	cacgtgtgga	ggtcgctagt	agaaatactg	ggttttctaa	159540
	aatgaactga	ggcctacat	ccctaagaga	ttagtgtagg	acctgattct	agagcaacta	159600
	gaccactttg	cttaatagca	gaccagaaac	cacaccccct	cgagtgagtg	agattttcct	159660
35	ttggagataa	ttcatgtttt	tctacacagt	tttgagtttg	tcttcagaat	tggtttaaag	159720
	taggtgttat	tgcagggcgc	agtagctcat	gcctgtaaat	ccagcacttt	gggaagccaa	159780
	ggtggggcga	tcaactgagg	tcaggatttc	gagaccagcc	tggccaacat	ggtgaaaccc	159840
	catctctact	aaaaatataa	aaattagcca	ggtgtggttg	tgtacgcctg	taatcccagc	159900
	tactcaggag	actgagacag	gagaatcgct	tgaacccagg	aggcgaaggt	tgcagtaagc	159960
	cgagatcgcg	ccactgcact	ctagcctggg	caacagagca	agactccgtc	tcaaaaaaaa	160020
	aaaaggtagg	tgttattgat	cagaaccctt	gtttcagata	acatgaggag	cttagcttga	160080
	ggagagtgag	ggttgatgga	gggggactga	cttctgcccc	gtgaaatggc	atcatctccc	160140
40	accagcccgc	tgaataaaga	tgtggggccc	tgcttccttag	ggcctgcagc	atcctcaggg	160200
	aggaagaaa	ggccgacctg	gcaggggtgt	agccagcagg	tgtaggtagg	ggagaatgga	160260
	gccaggtccc	agggaagagg	cttgtggctg	cctgagaagg	gtgcgtgcct	gcctgtgtgt	160320
	gtgtgtgcac	gtgtgtgtat	gtatgtggga	gagcttaggg	aggcttgctc	caaggacgca	160380
	gtattgtttg	atcctgagag	ataaggattc	tgcgcgagg	aatgaaggta	ttccagatgg	160440
	cgggcttatt	ccgaagaaga	ggccagtggc	tggcggtgct	ggaagcagtt	gcagaacagg	160500

45

5	gagttgtagg	ctttcctggg	aagagagcag	caggggtgct	ggagaagcag	gccacacttg	160560
	ctgcatgggg	ttgctctcgg	ccccactcct	ggtgcacagc	gagtcactgt	gggttcatta	160620
	gcacctgggt	atgagacagt	aactgctcct	ttggaggggc	tcgtggagac	catgcaggag	160680
	ggcacgggtc	tgaggtcatg	cogtccagag	cacacctgag	gataggccag	gacgggctgc	160740
	acgctgtagg	taaaattcct	ccagcaagct	cttactgggc	attgaggagt	tccttgagtg	160800
	cggctcatctg	gaaggcagct	gtaacaggca	ctgcagtcct	tcctgggggtg	ggtaccagag	160860
	aggagcatag	gggagcataa	ccgattttaa	gagaggggctt	tcctgtgggtg	aggtaagaga	160920
	ttagctggtc	attatcatag	agccccctct	gcctttgtgc	agatgggctg	tgggaatcct	160980
10	gggggttcogt	tgggtccctt	gtcacctcac	tgaaggcatg	taagctgagc	tggccagacc	161040
	gtgagctgat	cctgccactt	gaacagcatc	aagcctgcct	ctggattcct	ctgtgcatgg	161100
	cacttgctctg	agcacctcac	gcacagagaa	ctggacttca	gagtttacag	aaataagctg	161160
	tatggttcat	tttcatgcct	gcttgccaat	aaacatatct	gagctgaacc	tcattgaacg	161220
	cctgccttta	ttctagcaca	gcacctgctg	tttgtgggcg	aggggtgctg	tctctaactc	161280
	ctgcctgctt	ctcccagcac	tccttgagtg	gggtgtgcca	gcagcctcag	gatgaggaca	161340
	ggaagtggga	gggcagagca	gatttgggag	ggccacttga	tggggaagga	agtcccagga	161400
	agcagttgga	gctgttttct	gggggagaag	gtgccagctc	tgggacagtg	ttggggtagt	161460
15	gaggaggagg	cccagtggag	agaagtcggg	cttccctgctt	cctcacagta	tgtctgtcct	161520
	gactcaactc	ggatgatgtc	acttcctttt	catcttctca	ggtgtggaag	cttggatggt	161580
	cacccaaacc	gggaggggat	tttggcacag	cattccctga	gatccccgtg	gagttccctc	161640
	aggaaaagga	agtctttaag	gagttcatct	accgcataca	cacactaggt	actcttgggg	161700
	cctctccttc	aggtcaccat	tgtcggacat	ctaccgggag	gaaatccaga	gccccagta	161760
	ctgggatctt	ctcatttgac	tccagaaaag	atttaagcat	gataataata	caaacctatg	161820
	tgaatacatt	ttgcagtgtt	ggcaaaactc	cttttatact	gagaaaaatg	atcccagttc	161880
20	ctgtgttttg	tggcttgaat	cccagctttg	tgtattccgg	gcttgtttga	agtcaggaaa	161940
	ggttcctgtg	tagtggacaa	cgtgagacca	aattctgcct	tagattttgc	attttagcta	162000
	aacagtgcca	gcacttgtct	cagaatgttt	tcttgtgttc	accagttctga	tcctgtttgt	162060
	tctcagtggt	ccattttctc	atatgggaac	aagcagacgg	gagcagatgg	agtcaggttt	162120
	cttggcactc	gccttcccca	gagcctagag	gcagcatggg	gagaaagcag	gcttggggct	162180
	cagacagtcc	tggctgtcct	ccagccctcc	tacctgagca	gcgcagggca	agtcctgcta	162240
	acctctagag	accctcagtt	ttgtcatatg	taaaatgggg	gtcgtgtcta	tttcatagaa	162300
	ttgttgacaga	tttagaaatt	acattttctaa	acaaatgtta	ccccttattt	ctaaataagt	162360
25	gtctaaatga	ataagtcacc	actttttccc	ctatttgatg	gcaagagggtg	tgatcttgtg	162420
	gtgggactgt	aatcagtcag	ttctcagtga	ctgtgcctcg	ctgtggtggt	tcctggaatg	162480
	ttcctgtcct	gtcctagaaa	gtctggcagg	ggcaccctga	ctccactgtc	cagtcctctc	162540
	cccagtcctc	cgggcttctg	cagatttgag	gcttgttttg	atcccagaag	gttgtggcag	162600
	gagacacctt	gcctctactt	tcccctttat	aattcaatgt	ccaaagagag	ccctgagcag	162660
	gtacctcacg	ccagctgcct	cacggagctc	ctcctcttcc	tggctgtgag	gatcggatc	162720
	agtggcctcc	tgcctctctc	cccttgccca	acacgagcac	ctttgcttac	ttgggtgccc	162780
30	ttgctcttga	actgcccac	ggagtgctg	gacccaagac	tgtgcccag	tccttgccct	162840
	gtctgtgtct	atcttctttg	ttcatttttt	tccctgtaac	gtaaattggt	atatttgtct	162900
	gtatctgtgt	ctgaatcagt	cctgcacgct	ctcctctctc	ctgtctcttg	ttctttcttt	162960
	accccgttta	tcacggggac	cccgatgtcc	attgtctctg	ttctcctgtc	ctaagcacc	163020
	catcccgctc	ctctggcctt	accacaagtg	gcgtggctgc	ctcacacatc	atgatgggga	163080
	catgaagcac	agctgtcaga	aacaactgtt	cgttagatac	actcgaatgc	agctcatcaa	163140
	tagggatgga	gggtctgtcg	gatgtatttt	cactgaatcc	ccgttcctac	cttgatacac	163200
	tctttttaat	ctattcttct	agacaggtca	gaggaaccat	tactttgact	tttaaatttt	163260
35	tagcagcttt	attgaggtag	aattcacata	ctacagattt	caccactctc	aagcggacag	163320
	cttggtggcc	attagtttta	tccacagagt	tgtgcagcca	gctgcacagt	ctcagggctg	163380
	gactccaggg	aagatttttag	cccatttagt	gagtggggca	gaagtggccc	tggccctgca	163440
	cagggttgcc	tgcattggcg	tccttgccct	gtccctgtgt	ctgctccact	gggggttgac	163500
	cagcgctgcca	gggcccagctt	gggcctgtgc	cacctgcctc	tcagtgtgtc	cggacagtcg	163560
	agcccgctc	tatacttcgg	tttccctcaat	gatgaaatgg	aggggatagt	gttccccgca	163620
	tcatagaact	gtgtgaggtt	taagggactc	actgccttgg	gcgtggagcc	ttctccaggg	163680
	gocgtgctgt	gtcggcgtag	ctgtcagctc	tcogttacag	gcttgagaag	ggttgacact	163740
40	ctctcatgta	acattttata	ttctaggctg	gaccagtcgt	actcagtttg	aagaaacttg	163800
	ggccaccctc	cttgggtgcc	tgggtgacga	gccccctcgt	atggagcagg	aggagagccc	163860
	accagaagta	aggccacacc	ctgtgctggt	tggcacatgg	gcagttatgg	ccgcttgacg	163920
	gcctttgggtg	gggaataaaa	taaggcagca	agctggtgtt	cttttttctc	cttaccttat	163980
	ttttgaaaga	gtagctgaat	ggtgtcttga	ctgatattcc	agagcaggga	caaagcctgc	164040
	tgaggctcgg	gggctgcgat	taccaatggc	tggaatgcat	tttattacgg	tgcattccat	164100
	gttaaggatc	aatacagattg	tgcctttctc	ggaaaatatc	ttttagttta	tcaatttcoa	164160
45	gaggagtgtg	ggttgaatta	aaatgaaaag	gcactttata	aaggccatga	gtagtacctg	164220
	gtttcatttt	tctaattgtct	tgcagagatt	ttatcaggct	tcttgaagtg	ttcacgtaca	164280

	ttacgctaac	acgatattaa	taataactgt	gctctggtac	agcggagcca	gcagaatggg	164340
	aagttgtgga	atgcaggccc	ttgattctga	tagaaggtgt	ggtttgaact	cacagaaatg	164400
	acagtttgga	gggtagacat	atgtcacaag	tcatcaagat	tgtctttaa	ttcatgcata	164460
5	gaagctaaca	gggtgtcata	agcaaggcct	gtaaaatgta	tgagggaatt	caaagataat	164520
	ttattaaaaa	gtaattcatg	tttggagttt	tgtgcccaaa	ggagtccttg	atttgaaaaa	164580
	tgggctttttg	cccatcagat	tgtttcaggg	cccggtgtgtg	cggaggccct	gccttgtgcc	164640
	ccgtgagctc	agcctgacag	aaatcctttg	gtagcactta	aggtcctct	tcctccatt	164700
	gaggcagggg	agactctggg	ttctgcaggc	agaggtggtt	gtgggtgtct	tgtgtctctt	164760
	ggtgacatgt	gggctctcct	tccaggaaga	cacagagagg	acccagatca	acgtcctggc	164820
	cgtgcaggcc	atcacctcac	tgggtgtcag	tgcaatgact	gtgcctgtgg	ccggcaaccc	164880
	agctgttaagc	tgcttggagc	agcagcccg	gaacaagcct	ctgaaagctc	tcgacaccag	164940
10	gtttgcttga	gttcccacgt	gtctctggga	catagcaggt	gctggggaca	gtgggttccc	165000
	cgctgaagcg	tccagcagct	tcaaccaggc	cgttttcctt	cattgctaga	attgaaaaa	165060
	ccgtccgtgt	ggcctgtgca	ggagatgcag	acccaaaggt	ggcctcctgg	tcagtgaaga	165120
	cctggaacag	tgacaggaac	tgacgtgggg	ttattgagca	tttaggggaa	gacgttagca	165180
	gagcaggaat	gagcaggcaa	ctagtagaac	acccacttaa	gggctcacgg	acaggtgctc	165240
	acttaggaag	tgagtttcat	ttggtattac	accaggttcc	tttaggcaaa	cgaggaggaa	165300
	agttctgggtg	tttttcaact	gtaagatttt	gaaggaaaca	aaacactctt	tacctttttt	165360
	ctaaaaatgta	ggtttgggag	gaagctgagc	attatcagag	ggattgtgga	gcaagagatt	165420
15	caagcaatgg	tttcaaagag	agagaatatt	gccacccatc	atttatatca	ggcatgggat	165480
	cctgtccctt	ctctgtctcc	ggctactaca	ggtacctgag	ggaaggggtg	cgggggagcg	165540
	gattgtacttg	ggctagaatg	agagaagact	ggcatgctca	ccacaccagt	gatgcgggaa	165600
	gacgtgagtg	tggctgtagt	tggaggctgt	ggtgctaaat	acgctgcccc	tttcatagc	165660
	aggagtctta	gtcaggccca	gggaggaagt	aaaatctgga	aatgaatgag	aagcattctc	165720
	tcctgccagt	caagaaatga	gaagcgaaa	aattctcacg	ggctgtaaga	ccagcaggat	165780
	ttaaaagtgg	aattagtggc	ttatgttaag	aactcaacca	agttcatcta	cacaagctga	165840
	atctccagct	tttctaaga	aaccatgtgt	ggcagtggtc	gcagggcagg	gcacagctgg	165900
20	gcctgagcac	cccgtccctc	gcacctctcc	cctccctggg	ccctgcctgt	cactgcccac	165960
	tctccaccaca	agccttccgg	ttgtgtgctc	gccctatcac	aggeatcgga	gcttgtcacc	166020
	tgggttaaaa	gaagagagtt	gtgtggggat	ttgggatgca	cgtttttcac	tcaaaagtat	166080
	tttagcgtag	agctctgtga	ttccgtagct	atttaggagt	ttaagcacct	tgaaggcttt	166140
	aattgcagaa	agttctatgt	ggacgtgcaa	tgtgttatac	gcagtgtcta	tgagactcaa	166200
	atgtttatta	gggcgttgaa	gtaaaactgag	caottggagg	gccatggatc	cagccttcaa	166260
	ggagctcata	agtcaggagg	acccaggagc	aatgacctgt	catagaaggc	agaaaaggag	166320
	ggcacagagg	tgggtgggag	gcatacacag	gcagctcctg	gagctccaag	gggagcaagt	166380
25	gcttccaggg	aagggggcgt	ggaggccctc	ttggaggagg	caagtgtatc	tggggctctg	166440
	cagagggtta	gctggggaca	tttagcggga	ggctggtgcc	cgggaattgg	gggggtgcc	166500
	agcagaaaga	catgaggagg	ctggcctggg	gctggggggg	gtgtgaaagg	tttaagtggg	166560
	gcattatcct	gctcccgtct	ctgcccgtct	tatctggtca	gcctgggcac	cgagggtggg	166620
	ttcttgaagg	cactgttcac	caaaatgctt	atctgggtcc	cccagagagc	ttgcctgcct	166680
	ggactgtcgg	ctgcctgca	actgctgact	cctaagcttt	tgacagctcag	cccacaacca	166740
	gttccctattc	acagaggtgg	gagctgaggg	gtgacaagt	actgctgcag	tcttatttgt	166800
	catagagaaa	aagtgcagaa	gtccagcttg	cccactggcc	ctgccagctt	aactggttat	166860
	aaagtgcaca	atcccccaaga	cccacagggc	tctgcacaa	ctgggcctc	ctgccagtgg	166920
30	cgccgagggg	aggtggctca	cggctgggtg	cctgtctggg	caggagctgg	gctggtatgg	166980
	gggtgggctg	cggccctggc	cccctgtgca	gatcaagact	cagggtgctg	gtgttcacag	167040
	gtgcctcat	cagccacgag	aagctgctgc	tacagatcaa	ccccgagcgg	gagctgggga	167100
	gcattgagct	caaaactcggc	caggtcagtc	tcgcgcccc	gccgcctggc	ctctgtccgt	167160
	ttctgtcctc	agaactttggc	gcttgacaca	cccaggagaa	aagctcagtg	caacttttta	167220
	atgaaaggaa	gttttctctt	tttttaaaaa	aaaatttaat	gttcatttgt	tttatctgtt	167280
	ttattcctag	gtcccgaag	cagaggaagc	attagttttg	tttttattta	tgttctgtat	167340
35	tccagaaagt	agtttaagaga	cctcacatgt	agcgatagag	atgtgtgtaa	gagacagtga	167400
	gagggcgtga	cttggactta	agcaaggacc	gtgagacaca	aaaagggggg	tgaggacaga	167460
	gtggagtcag	ctgaaatgct	caggaggaag	tagacgccat	gaagggccat	ggtatggggg	167520
	gcgcaggcgg	tggcogtgag	tgtccctggg	gccagctctt	ggggggctcc	ctgagtgctc	167580
	ctgtccctgt	ggccagttct	gggtgggagc	cccgtgtgca	ggcagacagc	tccggccatt	167640
	cctagcaggt	cacattggtc	tgtgcttctg	tttccctctc	agataaagtga	agggattcaa	167700
	gggtctgggt	gtggtggcta	acacctgtaa	tctataacat	tttaggaggg	tgaggcagga	167760
	ggcttaacctg	agctcaggag	gttagggctg	cagtgcagca	tgattgcacc	actgcactcc	167820
40	agcctgggca	acagaccagt	actctgtccc	ttaaaaaaaa	atgtaaacag	aaacgtaggg	167880
	ccatttgcat	atgatggcac	atggcgtgga	gcootacagg	tgtatgctgg	gogggggccc	167940
	gctgtgctgg	ccgacttgca	cctttccctc	caccccggtg	ctgtgtcttt	cgctcacctg	168000
	gttcctgatt	tagtgaaagc	agttgtgcag	gacagttctc	tttgtagctt	ttgtttctgt	168060

45

5	ggaaatgggt	cagaatatgg	tgttttagaaa	cacttatgag	ctctgagagt	ttcctcttct	168120
	gagtttcctgg	cctgcagcct	tcacagcaga	aacctgtgta	tgtcacaagc	ctgtttctgt	168180
	tccctgctct	ctgcctgtac	tgtcctgttt	tgtgcctgcc	ggtttcagtg	acaggaagca	168240
	gggagctact	ggaccagcct	gtatttttct	agacatagtt	ggaaaaagaa	gtcccactct	168300
	tctgtccttt	cacctttgac	agatgtttcc	acccaagat	aagtgaaaat	gaccaatagg	168360
	atgcactgta	tttttcatga	aagtgtttct	gaagggcagg	ctgagagtga	gaggcctggg	168420
	gctcactggg	tgctctggc	cttgtcctgg	gccacaggac	actggtctgt	gcccgaaggta	168480
	ttccctatcc	ccccaacccc	gctgcatttg	gccacatcct	tcaatgtttg	cgtttgtgtcc	168540
10	agcgtccgca	aaccaactgt	catgggatca	tactggggct	gaagtacggt	ccccccctg	168600
	ccctgtctgg	ggctgaagta	cagtgccacc	cctgccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	168660
	cacctctgcc	ctgtctgggg	ctgaagtaca	gtgccacccc	tgccctgtct	ggggctgaag	168720
	gacagtgcc	cccttccct	gtctggggct	gaaggacagt	gccacccctg	ccctgtctgg	168780
	ggctgaagga	cagtgccacc	cctgccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	cacctctgcc	168840
	ctgtctgggg	ctgaaggaca	gtgccacccc	gtgccctgtct	ggggctgaag	gacagtacca	168900
	cccctgccct	gtctggggct	gaaggacagt	gccacccctg	ccctgtctgg	ggctgaagga	168960
15	cagtgccacc	cctgccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	cacctctgcc	ctgtctgggg	169020
	ctgaaggaca	gtgccacccc	tgccctgtct	ggggctgaag	gacagtacca	cccctgccct	169080
	gtctggggct	gaaggacagt	gccacccctg	ccctgtctgg	ggctgaagga	cagtgccacc	169140
	cctgtccctgt	ctggggctga	aggacagtgc	cacctctgcc	ctgtctgggg	ctgaaggaca	169200
	gtgccacccc	tgccctgtct	gggatgttta	gcccctagat	gccactggac	tgagccgcta	169260
	cttgcttttg	ggaaagaggg	gtgggggtta	ggggtctggg	cgaggggagt	gcaggggctc	169320
	ctccttggcc	tgagagctgt	tcatacagac	tcctcgccca	ctccctgcag	ggtgctgggt	169380
	cccagggggg	aaatggccct	tggtgccaa	aacgtgagtt	ggggctagt	ccagtgatga	169440
20	tgagaaacag	ctttttatgg	gcacacagcc	cacagcactg	tgccaaagtgc	tcgaggcttc	169500
	ccgagaacca	ggcagaaagg	aggacagtgc	agggtgtgctg	actgctggtg	ggctgcgtga	169560
	tctagagcgc	gggtcacaaa	ggcgcgaggg	agctctggcc	ttgggtttac	cgcaatgact	169620
	gccagtgcgg	gagactggaa	aaggaatctc	acgtattggt	tcctgttttt	ggggactcca	169680
	ttcagatgct	acttaggagt	gaaagcatcc	cttcgtagag	cctctttctg	tgtcaccctc	169740
	ctcagctgct	cctgggggtt	actggccct	gattcatgcc	tttagcatgt	gctggagctt	169800
	cccagcagct	gtccagcccc	tgccccaccc	tctctgtggg	ctcccttgcc	cgtaacctgg	169860
25	ggtgtctgaa	cgacccttgc	taaggggcag	actgttagac	ggtaggcatg	tgctgagtcc	169920
	cagtggccac	accacccac	caggagcctg	gcactgtggc	cgcagcactg	agcagtgcgc	169980
	ggtttctgtg	gcaggtgtcc	atacactccg	tgtggctggg	gaacagcatc	acaccctga	170040
	gggaggagga	atgggacgag	gaagaggagg	aggaggccga	cgcccctgca	ccttcgtcac	170100
	caccacagtc	tccagtcaac	tccaggtttt	ccaatggcct	ttttcttttt	aacagaaatt	170160
	tgaaatctct	tatcagtcac	ttgatattgt	tgaggtgctt	cttgaaatga	gcctctcatc	170220
	tcatgtactt	ggaaaatacc	catctcgcat	attccacagg	aaacaccggg	ctggagttga	170280
30	catccactcc	tgttcgcagt	ttttgcttga	gttgtacagc	cgttgatcc	tgccgtccag	170340
	ctcagccagg	aggaccccgg	ccatctgat	cagtgaagg	gtcagatccg	gctggagacc	170400
	ttccatttcc	cctcacacct	gcacgtgcca	cacgcaccac	acacgccaca	caccocacac	170460
	acacacaccg	cccacacaca	tgccacttgc	acacacaccc	ctcatgcatg	caacacacac	170520
	acaggccaca	cgcacccatg	acaccacaca	cacatgccac	atgcacacac	atacacggca	170580
	tgcaccatac	acacaacaca	acacgcacac	atgccacaca	cacacgccac	accacatgca	170640
	ccacacacat	gccacatgca	cacacactcc	acatgcatgc	accacacaca	cacacacaca	170700
	ccacacacac	catatgcacc	acaccacaca	ggttacatgc	acacaacaca	catatgccac	170760
35	gtgcacacac	cccacacacc	acatgtatgt	gccacacaca	gcacacaacc	acacacatgc	170820
	accacacaca	tgccacatgt	gcacacacca	gacacatggc	acacactaca	cacacgccac	170880
	gtgcacacac	cccacacaca	tgtacgcacc	acacacatgc	cacacacaca	tgcaccacac	170940
	acatgccaca	tgtacacaca	tgtatatata	caccccacac	cacacacaca	ccacttgca	171000
	accacgcaca	cacaccacat	gcgcacacac	acaccacata	cgccacatgt	acacaccata	171060
	cacacaccat	acatgcacca	cgtgtaccac	gcacccacac	agacacagca	cacgcataca	171120
	ccacacacac	acgcacacat	gcgtcccgcga	cagtaatgtc	tcttgggtgt	aagaacacga	171180
40	cttgccagta	gtagcgttct	ggatgcgttg	cctggattct	aacagcgcga	ttctccctt	171240
	gccctcctgg	ttttccacat	ctccagcttc	tagtgggtctc	agacttgctc	accgagcgca	171300
	accagtttga	gctgatgtat	gtgacgctga	cagaactgcg	aagggtgcac	ccttcagaag	171360
	acgagatcct	cgtcagtag	ctggtgcctg	ccacctgcaa	ggcagctgcc	gtccttggga	171420
	tggttaagtga	caggtggcac	agaggtttct	gtgctgaagc	cacggggggc	catctgcctt	171480
	gggacctgtg	gttggccaga	ggtgccgggt	cgtgctgcct	ccttccaaga	gttgaccoga	171540
	accggactcc	acggccacag	tgagctgcag	tgtttctcag	atggaggggg	ttcagcgacg	171600
	gtcagtgcca	ttcacaggtc	actgtgatgt	gggttgtggc	ggccaagcca	tggtttgggg	171660
45	tcccgatatcc	ctgggcttat	gacatcattg	tagtagccca	tccccacaga	accacggtgt	171720
	gtggtggcgc	tgaggcatcg	tagatggtgg	aaatgctact	ggcttcccca	tgctctgccc	171780
	tgaggcctga	ctgcctcact	cccttctca	gttatgttcc	aggccccccg	agcttccctg	171840

5	ctggacagct	tctctcctgg	gggcccgtttt	gtcacagtga	ccctgtgttt	ctagtcccaa	171900
	atctgggtgc	tatagtctct	tttttagcgtg	gtgggtgtct	tagtcttttt	tggctgctac	171960
	cacaagttac	cttagactgg	gtaatttata	aacagtggaa	atttacttct	caccgttctg	172020
	ggggctggaa	gttttcatgg	tcaaggtgcc	agcagatttg	gtgtgtgatg	agggctgctc	172080
	tctgtttcat	agatggcatc	ttctggctgg	gtcctcacgg	tgggaaggagt	gaacaagctc	172140
	cctcaggcct	tttagaaggg	ccccaatcca	caagggtcct	cccatcatga	cctcatcacc	172200
	tcccagggcc	ccaccttctt	gtactgtggc	actgcaaatt	agggtgcagt	gtaggagttt	172260
	caggagggat	agaaacattc	agaccatccc	agcggccaag	tggttcacct	cttgagttcc	172320
10	tccttattct	gcttctgggt	tatcaggatt	cagccagtgc	agcatggtac	ctgtattctg	172380
	tggccatca	ccacatggta	tttgccaagt	atccatcacc	tgcacacgtg	aaatcattgc	172440
	ccgtgggtcc	cgacatctgg	cgaagcatat	tcaaggatgg	cagaactgtc	agagctggca	172500
	cctctgggtc	cttgtcatgt	ggcattacct	agtaatccat	tttatgatag	caatggaaac	172560
	tcatttcttc	aacaaacacc	tgagtggctg	ccgtgtgcca	gccgtctggg	gcccttggtg	172620
	agaatggcat	ggtggtgccc	atcagggcct	gcctagcccg	tgctctggac	gggctcctgt	172680
	gtgtcaggcc	cgacaatgct	gtcatgacgg	tgaatgattt	ttttttttgc	catcactcca	172740
15	gccgctaaca	tttgccggagc	tcttctctcc	gcaccccccac	ctgacaaggc	caagggtgac	172800
	cttgccccca	ccctaggcgg	ccaaggtcag	aggtttagctg	gcttgtctgg	gtcacacaaa	172860
	atgcagcaga	ggttgaggtg	agcacatgtc	cgtgacctgg	agcctgactc	cctctctcgg	172920
	agtcttgact	gctcttgcc	agactctgtc	ctccccgagc	ccaaacgcca	gtcatcttcc	172980
	cttgtgggtg	tccttcagcc	tggtgccatg	ctgggtgactc	agcagccgtc	cagggagtg	173040
	aaacaattga	gtgtgtgggt	tcctctgtgtg	ggcatctctc	ttcacggcga	acaccctctg	173100
	ggtgttgccc	acacgatgtc	aaagcggctc	ttggaaaggg	tccttctcct	tttgtgggaag	173160
	tttcagtcgg	tgggctaact	ctgtggtttt	gtgctcaggc	ccagatcccc	ccagatcccc	173220
20	ctaggcaagt	gttgtccat	cagtaataca	atgagaata	atcattttga	aaagcagatc	173280
	ctaaggcagg	atggtcatgg	acactcactc	ccagctcttt	gtgcactcat	gctttctgga	173340
	agatggccat	cctctgtgaa	ggttttcagc	gcgtcatgct	tggtacccac	gtatccagag	173400
	catgtcgttt	tgagtgattt	gcccaccgtt	gtgaaatccg	tgccaccoga	gagcaggtcc	173460
	tgatgtgggg	ctttcagaag	tgggacctgg	ggccgtacgc	agtccttagg	gagggggcgt	173520
	gtggcgttgt	gcgtgtgagg	ggatagcaca	gggtgaggtg	ggggcccaa	aagggaagtga	173580
	cccacaaaga	acagcctcct	cttttggtcc	ttgttctctg	gatggctggg	agtggcttct	173640
	gtgtcgtccg	gccattttcc	ctgcggagag	gctcctacca	ctgccagaa	cctcatcatt	173700
25	ccacaaaaac	aagaggccgc	ctggccatcc	agcgtcccat	gggaattctg	tgtccccata	173760
	gtcttgggct	gaaggagggt	gacattcctt	gctgacttct	gcaggggctc	cctcactgtt	173820
	aaagagcaga	ttgaaagtga	agaacgtggg	ctaagtgttt	aggctcgatat	ttaaccctgc	173880
	taggttttgg	atactaagctg	aaattgaggg	catttttggtt	gaagttgaca	gaaaccacta	173940
	tcagggatcc	ccaagactac	cccaggcttt	tctagaaaga	ctctcagcta	agatgtgtta	174000
	tggtaaaagc	acacaaaaca	aaatcagcaa	agaaaattag	caagggcaga	ggccccatgg	174060
	gcgatgtccc	gaggacacca	ggcttgagct	tccagaatcc	tctcccagcg	gggtcgtgca	174120
30	ggacgcactt	aactccccgc	acagtgcgc	gtgacagcgc	gtgtgcagtg	togtgcacag	174180
	gaaagcacac	tagagactcg	gtgccagggt	ttttactggg	ggctgggcac	atgggcaccc	174240
	tctgcctgcc	tcgtgccccag	actctggact	cccggaggga	aggcaagttc	tcagcaccaa	174300
	ccctggtgcc	cacacaagca	gctgagcaca	gggagccctc	cctcagtgag	gatgggtggg	174360
	accgtcccaa	caccagccca	gggcccagct	tgacacacag	cctctcagga	tggctccgg	174420
	cctgctgtgt	agtctcttct	gcacacaagc	gtgagggcag	cgcccccgcc	tcggctgtgg	174480
	ggaggagcca	ctgggacgtg	agctctgggtg	gcattgcagca	gcttttgtct	gtgtgtgctt	174540
	aggacaaggc	cgtggcggag	cctgtcagcc	gcctgtgga	gagcacgctc	aggagcagcc	174600
35	acctgcccag	cagggttgga	gcccctgcacg	gcgtcctcta	tggtgtggag	tgccagctgc	174660
	tggacgcacac	tgccaagcag	ctcatcccgg	tcatcagcga	ctatctcctc	tccaacctga	174720
	aagggatcgc	ccagtgcagt	ggagcctggc	tggggctggg	gcgggggtct	cagaatgagc	174780
	tgtgaaggaa	gcagcatcac	cctctccaag	tggccaggct	cctggccaga	tggcaggcca	174840
	ggatcagtg	ggaacccagc	tgggtgccat	ggctgaggtc	agtgcagcgc	aagagcacag	174900
	gtgcgtccta	gaggcttctc	cgggcacctc	cagcgagctg	gagctctcgc	ctctgctgct	174960
	gtctcatgtg	gogcttagca	cactctccca	cgtgcccatt	cctgactctg	ctctcgaggg	175020
	catcggtctc	cattctctgc	tcccagaacc	ctgttattac	ccaggctagc	ctcctctctg	175080
40	caccttcccc	gccctggccc	agtaacctcc	tcttgtttcc	actgtgattc	cgacctcacc	175140
	ttatcttaaa	gctgctggac	ggcaggttct	gtacacacgt	gtccttgaca	aagcacggct	175200
	ggtgcccga	cccctcagcg	agcaagtcaa	gctcttcaca	gcgatgtctt	acaagcgag	175260
	agggtctctg	gacaccctgg	tctcaccgcc	actcttccaa	agtgcagag	gcttttagcg	175320
	agatggggcc	agcctctctg	ttctgcacac	gggagctgtc	tttagagggg	tttagagggg	175380
	gggtggaatt	tcatcagcca	cccacatggg	ggagttgagg	gcaagaatta	ggagcaaaag	175440
	tgggaagggg	tctgggagga	atggccagtg	atcccccttg	acaagtgggc	agggaaacgg	175500
	ggctaggtca	aagttgagtg	gaagacctgg	agggagacgg	gaaggtctct	gtaggcacag	175560
45	ttcagacagg	agggaggtgt	gagccagggc	acatgcgggt	ggccgtctgg	caggattttg	175620

	gacatgctgg	agcaggggaca	gcggctcatc	agggggccatt	gccctcatcc	aggccagagt	175680
	gtcacaagcc	cgtggggagg	cccttctcgc	ctgtcatcct	tgtctgggag	tgggtgctgt	175740
5	gctagcagga	caggcgggacg	gctggcaact	gtctctgcat	ccctggagcc	tggcataggg	175800
	ccaagtccaca	cggggcacag	gcctgcaaat	caggcacata	tgttgggtgca	gtgacgtgat	175860
	tttggggggc	agccccagaa	caggccccag	acacaggcca	aagccctgcc	tgtgctggtg	175920
	tgttgggctg	ttctatggct	cttgctgtgg	gcatggagga	ctcaggggaa	gagagttgag	175980
	gtggtccagg	agttgcgttt	gggatgcaga	gagcttctgg	catccaggtg	gaaatgggtg	176040
	gtggggctga	cctcagcacc	atgggcagag	gggcccgtgc	acgtgcctcc	gaggtggagg	176100
	tgggaccacg	tgggtgacaga	tatacgcatc	actgggcaag	tttttgtggg	tgttgggggg	176160
	catcgtattg	gctcctctgt	tcacagtggc	cactcattca	gtccctggct	accaggtcct	176220
10	cactgtgcca	tggggaaggc	cggcgctgtc	gggggatcac	agaaggcagc	acgtcatgat	176280
	ggcatgtgcc	atgaaggaaa	agcacagggc	actcaggaa	tagaggggac	tggcctgggg	176340
	tgtgggaatc	tagggcctcg	ttgagggaca	gagagaggaa	gtgtgtggtg	gccagcatgg	176400
	aggtggccac	aggggaggct	gagttaggcc	gagagggcag	ggcgttgggg	aggtagacgg	176460
	gctcagccac	tcagggagtg	gtcaagcaga	ggctgaaggg	tcaggccagg	ttgcaggggc	176520
	ctaggggctg	cactcagggt	agggcgtccc	gggagcccg	ctggcccata	gctctacagg	176580
	cccgctgggg	gccggacatg	ctgtgaagcc	ctctccacgt	tggatggggg	tggctgagcc	176640
15	tggatgctgt	ctccccgttt	cagctcgtg	aacattcaca	gccagcagca	cgtactgggt	176700
	atgtgtgcca	ctgcgtttta	cctcattgag	aactatcctc	tggacgtagg	gccggaattt	176760
	tcagcatcaa	taatacagg	gagtgggccc	tggctgtctt	cctctgcaca	cggggagttg	176820
	gcttcccttc	tcttttcctt	gcaggatcat	accagtgggc	cagttttgac	ttggtcggga	176880
	ggagggcatga	acacctgaga	ctgtgcagcg	attctttgac	acagaggcct	ttctccctgt	176940
	gcagatgtgt	ggggtgatgc	tgtctggaag	tgaggagtcc	acccccctca	tcattttacca	177000
	ctgtgccctc	agaggcctgg	agcgctcctc	gctctctgag	cagctctccc	gctggatgac	177060
20	agaatcgctg	gtcaagctga	gtgtggacag	agtgaacgtg	cacagccccc	accggggccat	177120
	ggcggtctctg	ggcctgatgc	tcacctgcat	gtacacagg	gagcatgtac	acggtgccca	177180
	taaggccagc	ccaagtccctg	ttcaagggag	gcaggagcat	gctcactcaa	gggacctcga	177240
	tcaggtgcc	tctgatttca	cacttctggt	gttgccccaa	gcccggccca	tcaccttgca	177300
	agaaagcctc	tggagccccc	agggtctggg	taacctggtc	gggttgaccg	tcctctgtgt	177360
	cactcatccc	atgtggctga	gctgggctgg	gtcctgggca	agcaaggggc	tgatatcacc	177420
	tgccttcaga	tctccaggga	ctcactggac	ccctgtgtac	aaagcactgt	ctacagagcc	177480
	tattgggttg	tatagaggta	accttcgtac	tgaacacttt	tgttacagga	aaggagaaag	177540
25	tcagtcgggg	tagaacttca	gacctaatc	ctgcagcccc	gcagagcgag	tcagtgattg	177600
	ttgctatgga	gcgggtatct	gttctttttg	ataggtaaga	agcgaagccc	catccctcag	177660
	ccgttagctt	ccctagaact	ttggcctgaa	gctgtgcttt	tgtgtgtgtc	tgtgtatccc	177720
	ctggcgctgt	tgtctggagt	ctgccagtga	ttccccacca	cagcctgacc	atgggctgccc	177780
	ttggtctcag	gttccactgg	cgagctgggt	gtccttggtg	cccagcactc	aggtgtagcg	177840
	ttgaccagtt	ccaaggttgt	cccagtgcct	gcccactctc	cctgagggct	cagggacagt	177900
	acctggcagt	tgggggtgtg	gcagggggca	ggaatgacca	gcctctggga	gggtggggca	177960
	gaagcctgta	cagtgaggag	gagctggctc	agcctggctg	cctatcgtga	gaggggagcc	178020
30	caaggggctg	tgggaggggg	gcgctggtgc	ctgtgagcag	ggtgaggagc	agcggcagga	178080
	ggatgaagg	ggaacccaca	catgcatctt	tgagaccctg	gtggctcagt	gcttctgccc	178140
	cccaccaccc	cccactgctg	tgcgtgcata	gaattggctt	ccctcacctg	ctctggaagt	178200
	gggttaggag	cttggtaggg	ctttttctca	aggacaagg	cccctgattt	gctctcaggc	178260
	ctcagtcctg	gcgacatggt	ggatctggag	ccttggttga	ctgccttgcc	tgtgctctcc	178320
	aatcagggtg	gccagtgggg	agccattttg	cttttctcaa	gagcactact	aggtggacct	178380
	tgtctcactg	tttgaccaga	tgaggcattc	tgaacagcca	agcctgtgct	ggtctgtttt	178440
	catgttgatt	tttttttttc	ttttcttttt	gagatggagt	ttttcccttg	tcacccaggc	178500
35	tggagtgcga	tgggtgtgat	tcggctcact	gcaacctccg	cctcccgggt	tcaagtgatt	178560
	ctcctgcctc	agcctcccta	gtagctggga	ttacaggcac	acaccacat	gccagctaa	178620
	tttttgtgtt	tttagtagag	acggggtttc	acogtgttgg	ctgggctggg	ctogaactcc	178680
	tgaactcaag	tgatccaccc	tccttggcct	cccaaagtgc	tgggattgca	ggcgtgagcc	178740
	actgcccctg	gccccatgt	cgatttttaa	gatccactct	gcatcggtct	tcagtcacca	178800
	tatgctcact	gagcaccact	gcgactggca	acggggcaca	gggagggccc	acgaccagtc	178860
	ctggccttca	aggggcttgt	ggtctagtgg	gcccactgct	aggtggcgag	tgtccaaaag	178920
	agtgtgggtg	acgccttccg	cttgaccgct	ctccagacgc	cacagggagg	cacctcgag	178980
40	gtgaccacag	atttctctct	gtggagcagt	gtcttcagag	cggctgccat	gccactgctg	179040
	ggcgaggggt	tgcgggcggg	tagagccagg	agcacctgtg	aggaagtgca	ctgccatttt	179100
	cgtagctgct	tcccgtgtgt	ctcagttaca	cacggctggc	atgtgtgcac	tgatgagacg	179160
	ggaacgtgat	ggttgccttt	cagcactgaa	agggatactg	ctcagggggc	gtgtttcagg	179220
	atctgggttag	ggaagaagca	gcgagagcac	agatggggcc	ctgtgtggtg	acaagaaaaa	179280
	agtctcggtt	gacaacagtg	ccacgaagcg	ttagaacaca	tagggatgtt	tgtggagcat	179340
	ttgcatgtgg	aaagcagcaa	aaacataatg	ggaacgggtt	cttttgttat	gatttttaaa	179400

45

5	aatctctttt	gtaacatcct	tcccgcctgc	ccgtttctgc	atattccctt	atgtagcttt	179460
	caaaactctc	ttaggagttc	tggccctac	agggcggtgg	agcccaggct	ttacgtagct	179520
	ttcaaaactc	tcttaggagt	tctgggtcc	acagggtgtg	ggagcccagg	gcctgtgccc	179580
	agcagcctgc	ctccacgagc	tagacagagg	aagggtctgg	gttttgccct	tttagtctca	179640
	aaattctgtac	tccagttgct	taggctctga	ctttccccc	ttggaaagtc	cctcacggcc	179700
	gagggtccct	cccagccctg	atttcacatc	ggcatttttc	ccagtattag	agccaaggcc	179760
	ctccgcgggc	aggtggggca	gctgtgggag	ctggtgccag	tctctgacct	gcgtccctcc	179820
10	tcccaggatc	aggaaaggct	ttccttctga	agccagagtg	gtggccaggga	tcctgcccga	179880
	gtttcttagac	gacttcttcc	caccccaggga	catcatgaac	aaagtcatcg	gagagtttct	179940
	gtccaaccag	cagccatacc	cccagttcat	ggccaccgtg	gtgtataagg	tgaggttgca	180000
	tgtgggatgg	ggatggagtg	ggaaagcctg	gaggtggagt	tgccctccgac	ttcccagcag	180060
	attcgccagc	agagcccagc	tccctccgctt	taaagcagca	atgcctctgg	ccccaccccc	180120
	acccccgcga	cccagggcga	gcaggtgctt	cccgtccccc	cagccctgac	actcaggcac	180180
	ctgcttgctc	cttgcaagtg	tttcagactc	tgacacagac	cggggcagtcg	ttccatggctc	180240
	gggactgggt	catgctgtcc	ctctccaaat	tcacgcagag	ggccccggtc	gccatggcca	180300
	cgtggagcct	ctcctgcttc	ttgttcagcg	cgtccaccag	cccgtgggtc	gcggcgatgt	180360
15	atcctctctg	ggtccctggg	gtcggccccc	tttcccttgt	caacaccgag	gctcatgttt	180420
	catgataagg	ttttgaaacc	taaccctttg	aaaaacccca	cagatgccag	ggtgacaggc	180480
	cctcagccccc	agggaaagtaa	aatgctgaca	ggggtacaga	aaggagcacg	ttccagacatt	180540
	tgtctgaccag	ggcctctcag	agggggcggg	gtatggcagg	aggggtcgag	ctgagggggc	180600
	tttctgtgga	gggcctgggt	gaggggagcg	aggggtggcg	gtggtctctg	cagacgtccc	180660
	gcccactcgc	gggctctgtg	tggctgggct	tctcctgaca	ctgcttctca	ttagcttttg	180720
	tcattgtgcc	tcgatcgccc	tctcggggaa	aggcttaagt	aaagatccag	ttcccacccc	180780
	cagatgctgg	ctgccaggag	tttccctttc	cacagccctt	ccccaaagaca	gaccacaaga	180840
20	gcctccaagc	agcacagttg	tccctgggtg	gacagcacag	ccttgcccgg	cgtgcctggc	180900
	acggctctgc	cctcactgca	ttggagcagg	gctagtggag	gccagcgga	gcacccggcca	180960
	ccagcgcctg	acaggagcca	ggccaggtga	gtgctgccga	gtgggtgccc	tgctgtcagg	181020
	gcateccagcc	agccaagggt	tgacaggaatg	gaggtggagg	cgtgatgca	gctggaggca	181080
	tccaggtggc	ccttcacgggg	ctctgctcgc	tctccaggct	ccttggaacc	ccttgtagac	181140
	tgtttcaggga	gaggaactcc	caggtgagga	cagggagggca	gcattccctt	catttgccgg	181200
	cctttttcct	taactcctgc	accagcctcc	cacatgtcat	cagcaggatg	ggcaagctgg	181260
	agcaggtgga	cgtgaacctt	ttctgcctgg	tcgccacaga	cttctacaga	caccagatag	181320
	aggaggagct	cgaccgcagg	gccttccagt	ctgtgcttga	ggtggttgca	gccccaggaa	181380
25	gcccatatca	ccggctgctg	acttggttac	gaaatgtcca	caaggtcacc	acctgctgag	181440
	cgccatggtg	ggagagactg	tgaggcgcca	gctggggccg	gagccttttg	aagtctgcgc	181500
	ccttgtgccc	tgcctccacc	gagccagctt	ggtccctatg	ggcttccgca	catgcccggg	181560
	ggggccaggc	aaactgcgtg	tctctgccat	gtggcagaag	tgccttttgt	ggcagtgccc	181620
	aggcagggag	tgtctgcagt	cctgggtggg	ctgagcctga	ggccttccag	aaagcaggag	181680
	cagctgtgct	gcaccccatg	tgggtgacca	ggtcctttct	cctgatagtc	acctgctggt	181740
	tgttgccagg	ttgcagctgc	tcttgcatct	gggccagaag	tcctccctcc	tgcaggctgg	181800
	ctgttgggcc	ctctgctgtc	ctgcagtaga	aggtgccgtg	agcaggcttt	gggaacactg	181860
30	gcctgggtct	ccctgggtgg	gtgtgcctgc	cacgccccgt	gtctggatgc	acagatgcca	181920
	tggcctgtgc	tgggcccagt	gctgggggtg	ctagacaccc	ggcaccattc	tccttctct	181980
	cttttctct	caggatttaa	aatttaatta	tatcagtaaa	gagattaatt	ttaacgtaac	182040
	tctttctatg	cccgtgtaaa	gtatgtgaat	cgcaaggcct	gtgctgcctg	cgacagcgtc	182100
	cgggggtggt	gacaggggcc	ccggccacgc	tcctctcct	gtagccactg	gcatagcctt	182160
	cctgagcacc	cgtgacatt	tcggttgta	atgttccctg	ttatgcattc	acaagggtgac	182220
	tgggatgtag	agaggcgtta	gtgggcaggt	ggccacagca	ggactgagga	caggccccca	182280
	ttatcctagg	ggtgcgctca	cctgcagccc	ctcctcctcg	ggcacagacg	actgtcgttc	182340
35	tccccccccc	agtccgggac	agcagcctcc	ctgtcactca	gctgagaagg	ccagccctcc	182400
	ctggctgtga	gcagcctcca	ctgtgtccag	agacatgggc	ctccactccc	tgttccctgc	182460
	tagccctggg	gtggcgctcg	cctaggagct	ggctggcagg	tgttgggacc	tgctgctcca	182520
	tggatgcatg	ccctaagagt	gtcactgagc	tgtgttttgt	ctgagcctct	ctcgggtcaac	182580
	agcaaagctt	ggtgtcttgg	cactgttagt	gacagagccc	agcatccctt	ctgccccctg	182640
	tccagctgac	atcttgccag	gtgacccctt	ttagtcaagg	gagtgagat	ctgtgctcat	182700
	cggagactgc	cccacggccc	gtgcagagcc	gccactccta	tccccaggcc	aggtccctgg	182760
	accagcctcc	tgtttgcagg	cccagaggag	ccaagtcatt	aaaatggaag	tggattctgg	182820
	atggccgggc	tgtgctgctg	gtaggagctg	gatttgggag	ctctgcttgc	cgactggctg	182880
40	tgagacgagg	caggggctct	gcttccctcag	ccctagaggc	gagccaggca	aggttggoga	182940
	ctgtcatgtg	gcttgggttt	gtcatgcccg	tcgatgtttt	gggtattgaa	tgtggttaagt	183000
	ggaggaaatg	ttggaactct	gtgcaggtgc	tgccttgaga	cccccaagct	tccacctgtc	183060
	cctctcctat	gtggcagctg	gggagcagct	gagatgtgga	cttgtatgct	gcccacatac	183120
	gtgaggggga	gctgaaaggg	agccccctct	ctgagcagcc	cttgccaggc	ctgtatgagg	183180

45

	cttttccac	cagctcccaa	cagagggcctc	ccccagccag	gaccaccccg	tcctcgtggc	183240
	ggggcagcag	gagcggtaga	aaggggtccg	atgttttgag	agggcccttaa	gggaagctac	183300
	tgaattataa	cacgtaagaa	aatcaccatt	ccgtatttgt	tgggggctcc	tgtttctcat	183360
	cctagctttt	tcctggaaag	cccgcctagaa	ggtttgggaa	cgaggggaaa	gttctcagaa	183420
5	ctgttggctg	ctccccaccc	gcctcccgcc	tcctcccgcc	gttatgtcag	cagctctgag	183480
	acagcagtat	cacagggccag	atgttgttcc	tggctagatg	tttacatttg	taagaaataa	183540
	cactgtgaat	gtaaaacaga	gccattccct	tggaaatgcat	atcgtctggc	tcaacataga	183600
	gtttgtcttc	ctcttgttta	cgacgtgatc	taaacacagtc	cttagcaagg	ggctcagaac	183660
	accccgctct	ggcagtaggt	gtccccaccc	cccaaagacc	tgccctgtgtg	ctcggagat	183720
	gaatatgagc	tcattagtaa	aaatgacttc	acccacgcac	atacataaaag	tatccatgca	183780
	tgtgcatata	gacacatcta	taattttaca	cacacacctc	tcaagacgga	gatgcatggc	183840
	ctctaagagt	gcccgtgtcg	gttcttccctg	gaagttgact	ttccttagac	ccgccaggtc	183900
10	aagttagcga	cgtgaacgga	gttcaggcgt	gggaocgtgt	cagggcaggg	ctcattcatt	183960
	gcccactagg	atcccactgg	cgaagatggt	ctccatatca	gctctctgca	gaagggagga	184020
	agactttatc	atgttcctaa	aaatctgtgg	caagcaccga	tcgtattatc	caaattttgt	184080
	tgcaaatgtg	attaatttgg	ttgtcaagtt	ttgggggtgg	gctgtgggga	gattgtcttt	184140
	gttttctcgt	tggtaatatc	gggaagattt	ttaatgaaac	cagggtagaa	ttgtttgcaa	184200
	atgcaactgaa	gcgtgtttct	ttcccaaaat	gtgcctccct	tcgctgctgg	gcccagctga	184260
	gtctatgtag	gtgatgtttc	cagctgccaa	gtgctctttg	ttactgtcca	ccctcatttc	184320
	tgccagcgca	tgtgtccttt	caaggggaaa	atgtgaagct	gaaccccttc	cagacaccca	184380
15	gaatgtagca	ctctgagaag	ccctgtgcct	taaaaggacac	ccctcgcccc	catcttcatt	184440
	gagggggtca	tttcagagcc	ctcggagcca	atgaacagct	cctcctcttg	gagctgagat	184500
	gagccccacg	tggagctcgg	gacggatagt	agacagcaat	aactcgggtg	gtggccgcct	184560
	ggcaggtgga	acttccctcc	gttgccgggtg	ggagtgaagt	tagttctgtg	tgtctggtgg	184620
	gtggagttag	cgttctcttg	ctacctgtga	gcaccccttc	cagcagacac	cctcatcggg	184680
	ctttgtccct	cccccgcttc	ctccctctgc	ggggaggacc	cgggaccaca	gctgctggcc	184740
	agggtagact	tggagctgtc	ctccagaggg	gtcacgtgta	ggagttagaa	gaaggaagat	184800
	cttgagagct	gctgagggac	cttgagagc	tcaggatggc	tcagacgagg	acactcgctt	184860
20	gcccgggctg	ggcctcctgg	gaaggaggga	gctgctcaga	atgccgcacg	acaactgaag	184920
	gcaaacctgga	aggttcaggg	gcccgtcttc	ccccatgtgc	ctgtcacgct	ctggtgcagt	184980
	caaaaggaacg	ccttccccctc	agttgtttct	aagagcagag	tctcccgtcg	caatctgggt	185040
	ggtaactgcc	agccttggag	gatcgtggcc	aacgtggacc	tgccctacgga	gggtgggctc	185100
	tgacccaagt	ggggcctcct	tgtccaggtc	tcactgcttt	gcaccgtggt	cagagggact	185160
	gtcagctgag	cttgagctcc	cctggagcca	gcagggtgtg	gatgggagag	tcocggagcc	185220
	ccaccagac	ctgaatgctt	ctgagagcaa	agggaaaggac	tgacgagaga	tgtatatatta	185280
25	atttttttaac	tgctgcaaac	attgtacatc	caaattaaag	gaaaaaaatg	gaaaccatca	185340
	gttgttgctg	tgtgaggctt	gctttgcttc	atgagaacct	agaccttgct	gagctggagt	185400
	cttaggaagc	agtctcctaa	gtgcttctcc	agcaggggca	gaaactgtcc	caccagctaa	185460
	catctggcat	tatggagggt	ccccagggca	gctgccagca	gggacaggcc	ccgtgttttc	185520
	tgtagccagg	gatgaggaag	tggccccagg	gcattgggct	ggctgggtgc	ttctgcaagg	185580
	gccttcccaa	accacagtac	aggtggtctt	cctgccctgc	agatgggagc	tgtgggagct	185640
	gctggagctg	ctggagcctt	catggtcaag	tgacatcata	agcttatatg	acatacacaa	185700
	gcctcaggac	ttggcccatg	gcactgaagc	aggtcatcag	gcccagcaca	gagactagag	185760
30	ctgtgttctc	acagggccca	ccacccttcc	acctccttgg	ccattgacac	ctgcgtccct	185820
	ggccagctg	ctcccaggta	acccccaaag	cagctggcac	atccacacctc	tgggtgtggc	185880
	ggggctgctg	tgtgtccgca	gggcctgccc	cgtctattct	agcttgtttg	tcctgtctga	185940
	accagcgctc	actccaagaa	gcctctgctc	agcccagcgg	ggatgcttct	aagctccgga	186000
	cgagcctctc	ggaagccttg	gtgattgggtg	gtgtagtcac	cttgggatgc	agatgtctta	186060
	ccaacctgca	agaacaaaaa	ccctgtggct	tcctctggtg	caggggtattt	agtcaatgtt	186120
	tgctgaggtc	ccgtctggtt	ctggctaatt	ggcaggggtc	gtccacccat	tccttccctg	186180
	ctctgctgtc	tgtgccagga	gagacggggg	ccagtcggcc	aaggggccag	ctcctgctgc	186240
35	ctgctcctct	tgggcacgtg	cggggggccc	ctttctctga	gcaggggatag	ggatcagctc	186300
	gcccggaggga	tgtggtggac	aggcctaaag	catttggggc	ggggcatgcc	acttgagctc	186360
	cctaaatctg	tctcctcata	ggtgacaccg	ctccagggcc	ccccagtgcc	ctctccttcc	186420
	agagctacct	aaattctggt	cacttcagag	aaatggagca	cccccttctc	cctggtccag	186480
	gtgtggacag	cctggcacac	tgagcacacc	tggcatggct	ggtaattttca	gaaagaagag	186540
	gggcccgggtg	ccagtgggaa	gcagcgggtg	acccctcctg	agtgggcttt	gcagtccttc	186600
	cccagtcac	ggcagagctg	ccctcaacac	agccttcctc	ttcctcatcg	gagagcacac	186660
	cctgtccctc	tgccgagctg	tgccctgtgc	cttcgggtgt	atttgattttt	ggctgctact	186720
	ggctttgttg	ggatctggaa	gtcgtctccc	ctgcgtgggtg	cgtggagcac	tgtaatgtcag	186780
40	atgaggggaag	tagccagggt	gaggtgagta	ccgggtggag	ccgccactga	agggactggg	186840
	tagggggggc	ttgcctctac	atgatgtgac	acagccaacc	gaggacagag	gaagccccgt	186900
	tcctgggggt	gtggggtgca	ccctcagggt	aagcctgcag	tggggcctga	ggaaaggcat	186960

5	cctccgcgag gacccggcct ggccccccag acagaggacc tttctccacc ggccctgtgg tgggtctggg cccccaaaac acagcccacc ccccctctgg ccgtgatttg cagctgccaa tggccctcag cccacccttg agaaatgctg aggccctagg gcacccaggga tgaccagcct ctttgccaaag gagcagctgg aggtcagtg ccatgtgcac gccctggagg gcccactgga gcccactcct ggcctgacgc agaggcccca ctgggtgata ggaggacatg accccatgcc gcccactcct caccggggag tctagtcact gagggctgac tgaggcccaa gaccagggac gcccactcct ctatgctggg cctgagagcc gcccactcct agtctcctgc accacagtgg tgggctccac ggcggcactt tggggctctc ccacaggggc ctggctgccc ccaggagtgc gtcgctcgtc cgaggccccc ggggggcggt cggcaatatt ctgttgttgt ttcccggttta gtggagctgc ccggggccct gaggggcccc	cccacagatc tgtgtcatca gctctgcagc cagtoctggt ctacaccagg acctgtgagg ttccccctgt tgctaggaca cgcccaacct cccccaattg ggccacaggac atcccccccc tgggacgccc gtcagtcacc agcaggatga agcatgcttc cagctcctgc ctggccctag gtacagagcc gtgcctgggt gagggtctct tgagcctggg tggtgcgggt actcgggcag gtggtggtg tgtcccagc tgacctcccc tagtcagatc actaaggtcc tttctgctta taccttccct caccacagct tcggtcccac cctcctcatt agttggtcag catttagcct agagccctgc ctccgggcag ggcaggtctg ctgcccgcga atcagctccc cctgtggcct ctttgccatc tgtacctgtg gtcagcactt taaggcccaa ttgggggtct gggcccagcc caggaccccc ctctctgttt tcttggcctg gagaggcagg gatggccogt agcttatgca aaagctttta cttcagagca cgctgagcgc gtacacctgt	tggtccatga ccaggacctc cccagcacgc gcagccacat cctctggggg tcctggctgg tcagggtcag gtgcacaggc ggctggctct tctacctgc tctggggaag tccaggtctt atgtcctgct gagtcctagt tagcctgagc cgaggcctga gagaccctgt ctccccagca ctgcctctct ctcgggaaa cctcgggaaa aagagagggt gtgggtggc gcaggggtgt tgtccactgg agctccaaag aggggtctgg ctgttaccct atgtcagtc cctctgtgc tcatggctac tgttccctgag caggcactcc tgagatgcc ctggactagt gggtgcagag atcctgactg gggctgggc ctccaagggt ccaggctcag gcctgaggag gggcaccgag ctgacatgca aacccccagg ggctcctcgg gcttgggccc tgctgaccca gactgtgccc tgctgggctg tcacgggccc ctgggcaggg ctggcctcgg tgtagggccc ccagttcaga aggcaggggc gtggccagcg ttggccctct ctctcctgct cgtgagccgg gcccggagcc cagtgcaagg gttgctctgt actaaattcc gcgtgagcgg gctctctcac gtctccccag	gcaccgtgac ttttgggaaa tggtgcctct cctctggggg ggcatcactg ccctgcccct gagtggtatc cccagcgggc tccaggtctc tctctgctct ggcctgtcag gggcccagcc ccagcagggc cctgcccctt agcgactgag ggggacagat ctgcctgccc ggccatggag tgaggttgag accctgccc aggtgcctcc ccagcagctg tggtttgtg gagggctgtg tgttgtggag gctagagctg cgggagatgc ggaaagggca gagccagggc acagagctct ccagtgccag ctcatggggc accctctga cgggcaagag accccccca cctcagagga ctgcccctct ggcaggggg tgccatgctg ttcgggtgcc gggtccgggt ccagcacag tgtgttacgt ccaccgctcc ccagcctggg cgagccccgt gactgtgccc tgctgggctg tcacgggccc cctggctctg ggctggagca cagccccagg aggcaggggc gtggccagcg ttggccctct tctccttgcc aaactggggc gtttggggct tgctttcagt acgtgacatc atgtaggccc ccatgggtgc cctccggcat accggcgggc	ggtagagggtg atcgcttgcg ggcttgagcc tgtggccggc gccctgggtg gctgaagttg caggcagcta taccctctgg ccacatcctt caggggcccc ctgaactcct tcctggaagg ccctgctgcc aaatccaccc gaagggtatg tcccaggtct tgctgctggg ggccatgcag gtggggaccc ctcacattgg ccagggcctc tggggaatgct gcctccctgc tccgggtggg caggacagta gagggcacgt cagcaccatg aggttagtgg cactgctggg tgggagccag tccctgacct aggtaggcct ccccagcacg tgatgtctcc gccaggccct catccctggg ttgcctctcc ctgtccttcc agcgggcaga cacacctgag ccctctgctg acaggtgccg gatgcccttg ccgctgcac tccctcagcc tgtgccgaat gtggctcttc gtgtctcaaa cccgtgtctg gcttccagtg aaggagccaa caggacaccc agcttaaggg cagcctcctc tgttccccc cgatccgcct ggcccgcctg taaaagggtt aaaatgacgt cattttgagc tggggcccgg ggcgccggcc ccgcaactgg	187020 187080 187140 187200 187260 187320 187380 187440 187500 187560 187620 187680 187740 187800 187860 187920 187980 188040 188100 188160 188220 188280 188340 188400 188460 188520 188580 188640 188700 188760 188820 188880 188940 189000 189060 189120 189180 189240 189300 189360 189420 189480 189540 189600 189660 189720 189780 189840 189900 189960 190020 190080 190140 190200 190260 190320 190380 190440 190500 190560 190620 190680 190740
---	--	---	--	--	--	--

5

10

15

20

25

30

35

40

45

acggagcgcg agatgcgcgg cctcatgctg gtctggggagg agttctttoga cgagctcaag 190800
cagaccaagc gcaacgccaa ggtgtacgag aagatggcca gcaagctctt cgagatgacc 190860
ggcgagcgca ggctggggca ggagatcaag atcaagatca ccaacatgac cttccagtac 190920
aggtggggcga gggggcagtg tggggccccc caggacggggc gggcccgggc gtggcggggc 190980
gtcctgactt ttcttgagc tctgagtcgg gacgatgtgt gggctcgtggc ctgcctgtcg 191040
gtctcctctg gccgggtatg ggcagaaccc cacgggggtga gacggggccc acggaaacgg 191100
tgtgtgcagc cttccattgg ggaagtgggg aaactgaggg ccagcaaggg caggaaacca 191160
gtctaagagc tgaggggtag caggggtggg gctggtgctg ggcagaggcc aggatggctc 191220
ccaggacgta tggggcggtc gggcactgtc cctcggaggc agcaacactc atggtggtgc 191280
ccactgacct cacaccctgc tcccccatag ggaggcggcg gctgccagtg cccctcccac 191340
caccagctc ccaagctcag caggggtttc aggggcctac tgcgtcattg gggaaattga 191400
gactgcaagt gagaaggagg ctcagtgctc tgcgacttgg agcatccact gagcctctgc 191460
catgagccgc tgagccccc tggggctggc cctaggggtc cgggtgggta tttccagaaa 191520
tcaccaggtg aggtgcagga ccagccagcg catgggtggg gcttacggtg cgaagaagaa 191580
agaggtggag gcctgccctg gcccaggact cccagcgtgg gggctcccgg cctggcccca 191640
cctctgctcc tgctacatgg caggtggggc cttcctgccc tggcaacctg cagggaaggt 191700
cggagggggac caccagccca gggagatgtt ggcgtctagg aggggacagg tgtggtccca 191760
cacacccagc atcttaaaat gctgtgggtc ccagccattt aggcaggggt cccgggtggg 191820
caggggtcat ggtgggtgat aggtctcagg cacaggcaag gtccagagtg cggtagaggt 191880
cttgacaggt gtgaaggtca taggtgtgog gtgaaggtca caggtgtggg gtgatgggtt 191940
tgggtgtggg gagggtcttg cacggagcga ggggtggcagc aagagctgga agctgcaggg 192000
ggagaatggc agcagagagc acccggccct gtggcgcgcc tggacagggc tgggcctggg 192060
gctgccggag agcctgtcag cttccaggat gggagtggcc tcaactagct gctccacctc 192120
cgggtcaggg aggtgagcct ggggcagaga ggctgagagc acctgagcca cttgtgggag 192180
agggccacccc cactgcccgc ctcaggcgag gaggcggcct ccagcacagc agaaggggaa 192240
ccccagtcct cagccctagt gggagtgggg aagaggccca gcaaggcccc ggacagacgg 192300
ccagcctgtg aggtctccgc tttcagttgc gttgatttga ttttttctga gccttgaaag 192360
aggggtccgg ggcctggccc tgcccaaaag cccctaggca gggcccaaaag ccgggacctc 192420
gggtgctgag catgacggat gttgggtttg agcggctggc ttgcaagctg agggctgagg 192480
tgtgagcctg ggtatcttca gaggttcggt ggacacaggg agctgcccgc gggccacctg 192540
ttcccgtagc ctccagtgcc tgcctaggca cctggtgagg aagggacgca gagggcagtg 192600
ggaggtggcc acgactgttc cagcaggtcc cctctgact cagggaattc cgggcaccac 192660
ctccctggct ggctctggtt ggtgtctggc caggttattc attatttatg ctgaaagcct 192720
cttcagagtc ccaggggagg gtttctgtct ccattcctgg aggcctgagag atgaggggtg 192780
agcagagtg gggcctccac tccagaccct gcagtcctgg ctggcccaag gctgcaccgg 192840
tgcactgca gtcatggctg atgaagcact tccacaccgc agccctcag agctgccaca 192900
gttcagcctta gttcaccgag ggggaagctg agggccagag catgagaggg acttgcccag 192960
ggccacatag tccctagcag aggaagctgt ggctgggtga ctgcattctt gtcctttttc 193020
tttatacccg cagtctcccc atagcagagg cttttctttt tttttctttt tctctttttt 193080
tttttttaca agaactcttt atatatagg gctgttgggc tgaagaagcc tgagaggggtg 193140
gctggtttct tggagcatgg tttgttgaag tacagtttgg gggcctccta cactgagaat 193200
agggcctttt tcgtttctcc aaagagtggg ctggctcaag tagggcagag agagaagcct 193260
ggggcagagg ttagggtagg gcacccagcg cctgccctca cacgctctgt gctggtgtct 193320
tcacagccac gtgccaccct gggcagcctc cctgctctac catctggctg tgcctgtttg 193380
ctggggggcac ctcatccaga atccagctta ttgtttccaa cggccaatgg ccacaccctg 193440
gcaggtagca agagtaggag agaggagaca cccactccga gcacaggttg ggtttggagc 193500
cgggccttgg ggcactctgt cactcaaaag cagagtgggg agtgggcact gggccttagg 193560
aggtactggg tccagtggag cagagatgcc cctgccccac cccaccttg tggcttcttc 193620
cctggcctgg ccagagctgt ctggcccgca tggggcctcg tgtctctctg cttgacctcc 193680
cagagggcag ccgagggcca ggggaggcct ggggacttag cctctcaggg caggacctgt 193740
ctgcagggag aggtgggtgc tgggggtccc agtggtaatg aggcacagc cagtgtggga 193800
agggggccat ccggccacc ccagggcctc tgggcaggtt gcaggttgtg gcgctggatc 193860
taggctctcg ccagactgt aggttcaacc aagaatggca tgggagccca gcctgctgtt 193920
tgctttatta aatctgccct gtagctgggg gaggggctta ctttgatcat cactatgtca 193980
ttgatataaa aatagaggct cagagaggtg aatgaacctg cccaaagtca cacagcaag 194040
tgtggagatg agatactgac tcagggtctg ggacactgaa gcctgtgctc taacgccagt 194100
ggctgtcgct cctgaggca ttctctccc aacaacacag ttattatatt acaaaatatt 194160
atcactatat ttatatatct tataatacct tattattaca ataaaaactt attactctac 194220
ctttcaaat gaattattta aaaagcagta tttgctcatt gcagagagtc tagaaactat 194280
agaaaaagcaa gggaaaaagca ataggaccag ccccaaggtc ccagcatgca cagataacct 194340
tagtaatact gggacgtgtg cttccttttt aacatctgag cccgtgtagg toctgaagcc 194400
cagcttcttt ctaagtccat tgtcatcttg accctggagc ctggccgatt ttgctgggga 194460
ggcccttgcc agccgagagc ggcctcctgc tgtgccggcg tggcgcgccc ctctgctgag 194520

5

10

15

20

25

30

35

40

45

gctgggcagg acaggggctg ggccagctct gtttctcacc cttggctctt gtgtctctcg 194580
tttcaggaaa ttaaaatgca tgacagatag caggtccgcc ccgcccagct ggccctatta 194640
cctagccatt gatgggattc tggccaaggt ccccgagttc tgtgatggca aactgccgga 194700
cagccagccg ccggggccct ccacgtccca gaccgaggcg tccctgtcgc cgcccgtlaa 194760
gtccacccct ctgtacttcc cgtataacca gtgctcctac gaaggccgct tcgaggatga 194820
tcgtcccgac agctcctcca gcttactgtc ccttaagttc aggtagtgtg tctgcttgtc 194880
cttccctgc cctggggtat ctcagccccc accattttaga gaaagggact gggagtggca 194940
aggccggcgg ccggggccac agtgggtgca gaggccgtgg ctgcccggag cgcctccagg 195000
gacagggcgg ctcagaccag ggggggcttt agtgtccaca ggcagaccga gtttgtctcc 195060
cagctccatc acttttgagc tgcacggaaa gttccttgac ttctctggcc tcagtctccc 195120
tcctataaaa tgggggtaaa tcagtacctt tctcagaggg tggctgggag catcacagga 195180
gagaagacgc agcatggggc ccggcacacg gagggagacc aagcccaga cccagaaatg 195240
cgcccccctg cctcccttag ccacacaga cccacccctc acaggctagc tgccctctca 195300
gcactgggga ggggtgcggg ctgcacctca tcacgtgttg ccgtgggcat gaccctccc 195360
ctctgccatc catccacac ctcagaccgg tcccgtgtcg gccacgtgac tgtgcctgca 195420
agatgctcac agggcagccg ggagccaggg agcatgcagg acagacacct gcgggggtgg 195480
cctggggagc ccagagaagg tgcttttgag gaggggacat ttgggggtgg ctttcaaggt 195540
aaaaatagaag ttggccattt ggaggcaaga acaggaagat tgtggatttg agtcacagct 195600
tctccctgc cctggctctc aagtctttct gacaggaggt gtcagaaaag tatctttagt 195660
agagaaggcg tctccgagga ggtccctct catgcccggg gccgctgctt gactcaggat 195720
ttctcattga agacctgaga caaaaacgct tttgctggca gctagaagga accagcagga 195780
ggcctgagat ttgtggctgt tgttcccggt gactgagccc agttctcaga ctcagctgcc 195840
tggggccctg cacagactg gggcgtgggg gctgccctcc ctgatcaggc ccaaagcgcg 195900
gatctcacgc cctgaggtt ggtgttaacc tctcagctca gacagagtg tgggcccagg 195960
atgagcaggg actggagcag ggcctgggg tctgtgggt ttggcagctc cctgcccttc 196020
agggaggtct gctgagacca cgggtggccc ctaccccagc agcagagctc tcaggagggc 196080
cccacagggc tggactgcct ttactcacca cctctaccag agctctgagg tccctggggag 196140
agagcccagg cctcttgtgg gcccacaccc ctctaggtgc ctgtccttct gcctctctac 196200
caagtggtgc cggcccattt tctaggccgc cgggagataa gggggctcac atctcaggcc 196260
cttccctctg ggaacctcag ttcccatct gacctaggcc ggggtgggct ggtggtcttg 196320
gcttccctac aggggtcctg agtactctgc actaccagc acccccacc cctgccttca 196380
tcttcttga ggggtggctg ggcctccct ggcccacaac tggggctgag ccccacctg 196440
cccagtttgg tgggtgaagg gtgctccctg gcagatatg cccctctgca gccagaaaca 196500
tcccaccctt tcagaccoga aggggtgtgg attgtcctgg gaccctggtc attgggggtca 196560
tcgcctagtc gcaaaggacg gcaatgcctg tggcctctct ttctttcttt ttcttttttt 196620
tttttttga gacggagttc cgtctcttg cagagagcag tggcgcgatc ttggctcact 196680
gcaacctccg cctcgtgggt tcaagcgatt ctcctgcctc agcctcccga gtactggga 196740
ttacaggcac ccgccacaac gcctggctaa tttttgtatt tttagtagag atgggggttc 196800
accatgttgg ccaggctggt cttgaactcc tgacctcagg tgatccacct gcctctgcct 196860
cccaaagtgc tgggattaca ggcataagcc tccacaccog gccaccctg ttactttctg 196920
tcaaaggcgg tgggttcttg cccctccttt gcacatggaa tatgagacc tgagttaagt 196980
acctgactcc ctggggcctc agtttcccca tttggccagt aggattgtcg ggagggtccg 197040
gtgaggcccc tgggtgtccc aggtctcttg gccagcacgt ccacagccgg cactgtcctt 197100
ccaggtcggg gaggcggccg gtgaagaagc gcaaggtgca gactgcccac ctgcagaaga 197160
agcagctcgg gctgctggag gccatggtgg aggagcagcg ccggctgagc cgcgcctgg 197220
aggagacctg ccgcgaggtg cgcgcgtgc tggaccagca gcacatcctg cagggtgcaga 197280
gcctgcagct gcaggagcgc atgatgagtc tgcgtggag gatcatcacc aagtccagcg 197340
tctaggccag caggcggcgg ccgcccgggg gccggcgccg tgggtggtact gctcaggcca 197400
cccagggcag gccactcagg ccaggcgggc aagggggccg ccccgcgagc ggagaccgcc 197460
ttccacctgg cctctggcag gatgtccctt ctgaggggta ttttgaggaa ccccaggcc 197520
ctggggaccg tgaggctcca gtctccagca tgaatgccct tccctggaca caggccaggg 197580
cctctggggt tcaactccag taagaacgtc cttagagcac tctccagtgt cgttactatc 197640
aatgatactt gacgtggctt tgatattaaa cgtatacttt ttcatctctg cctggaaacg 197700
acagtttgcg gttgctggct tggtaggatg gcctgattg atggatcccg aaaatgaaag 197760
cagatggaaa cgggttgggg caggctggag ctgggggagc tctctcctga agggaaacct 197820
gtgtcctccc tcaccaggac cctcgtctct ctccttaaat ggccctctgac gcctgatgaa 197880
aaccaccagc accttccagg aggtctttat tcagctctgt ttggagcatc aggtgtttcc 197940
actgcctcct tagcaatgac actaataaaa gtcgtaacac ctgttcacat gcacagccct 198000
gttagtggtt ctgggtgctg gagatatcat ggtggatgac acaaaaggcc tggcctcttg 198060
gagcttatgc tcccatgcgg ggaagacaca tgggtcagta gagaaatggt tcaggttgt 198120
gataagtgtc ggaaggagg ggttggcctg aggaacagga ggcagacata cgtggagctg 198180
ggaacagtg ccacacagg aacggccagt gcgaaggccc agaggcagag gacactggag 198240
caagcccagg agcagctagg aggtggtgg ccagcagcca ggccacggaa gccctgagc 198300

	cccggtgggga	ggagtggttca	tgccttttcaa	gcttagtgagg	agtcttttgg	ccagtgacagc	198360
	tctgggtctg	acatcgggtg	gggacagagg	ggtgggtggag	cggccacagc	tgcaagctca	198420
	cctcactgcc	ggcccttcca	ccagtttcaa	actctttcta	gaagctccag	ctttcccaaa	198480
5	gctgaattct	ctatgagcct	ccttgcccg	gactcgggag	tctggttgcc	ctggctgcaa	198540
	aggaggtg	ggccaggtgt	gtttgagtc	cctcctggaa	ttaggcaagt	tgctgcccc	198600
	atagaaggtt	gttggcaggt	gggtcagcag	gtgaacagca	tggtttgact	cagggttcag	198660
	aaaaatctcc	ctctggtctg	caagcgagca	ggccgtggag	acaggtgcag	aggcaggtgt	198720
	ggcagcaggc	atcctgccc	gcagtgctgc	agtcacccct	cgacaagcag	cagcagctca	198780
	tcctaccctc	tagggggtct	tgaggtcagc	caggcaagag	agcagcttgg	actccactgg	198840
	gtgtgggacc	agcctgtgga	ccatggtggt	gtggaggggt	ccctcgccct	gcctgtgtga	198900
	aggagagggc	ggcgtgttct	gtggagccca	aaggggagct	gggcaagcag	gattcacttc	198960
10	actctgaggg	tcctggagct	cccaccctcc	tcagccatct	ccccagagcc	tggtgtccga	199020
	ggactcggcc	catgttgctg	tgggatgaga	ggcagagtgt	cgtgaggggt	taaggagcgg	199080
	cggcagtggt	gggagggagg	agcagcagcc	agcgtacagg	tgccagtttc	cagctgccag	199140
	atgacgcccg	tgaccctgtg	gttgagaaga	gatgcacaga	gccagctctt	gcaagccagt	199200
	gtggtgtcca	tagcacctgc	cgagaagcag	aaggaaaggt	ggccccagga	ggacagagga	199260
	tgcgggcaca	tctgatgcgg	gcctgagttt	tgggagcttt	tgctctagcc	agtttccagc	199320
	tcggggacc	accgcctcg	taggcaagag	accaccaca	aaatcatttg	cttaacaaa	199380
	acactgggct	ccaactggac	acctgtgcca	ccctagatgc	tgggaacca	gccatgacac	199440
15	aggcactgct	ccccagctgc	tgaccactga	ggctggctag	cagctcccat	ggggccagtg	199500
	tgggggtccc	cagcctccta	acagggagcc	agtcacaagc	cctcgagagg	gaagggtgcc	199560
	cgcggccctg	gcaggaaggt	taggctggac	gctcccacaa	gacataacag	atggaggttc	199620
	taaatgatgt	agcaacttct	tcaccctgaa	actgctgtag	agtcagccat	gacgcaccgg	199680
	tacttcagta	actgccaggg	atccgggaca	gcacaccggc	agtcgctgct	gtgcttgggt	199740
	tagaagtgg	ttggtctggt	ttcttctcgc	cctctctaata	cagagtcagt	gattcatgcc	199800
	cttccatcac	cttagagaag	gggcaggcgc	tgcccagacct	tctccaggct	ggagcagcat	199860
	cgctctcatgt	cagcagaact	cagctgtaga	atatcgtggg	gttggtgcct	ttcatcagca	199920
20	gcctgtccct	aaccaactttc	tgatttcttc	cttagttgtt	ggtccattaa	ggagaaaaaa	199980
	aatgatctca	gccattgtca	aaatatttga	taagattcag	caaagcagca	tgtaaacatt	200040
	gaaaactaga	atcaggagcc	aggcagatgt	gcttgccttt	cacctgtagt	atttcatggt	200100
	gttttgacgt	ttttagctaa	tgcatlaaga	taaaataaca	aaagccgggc	acgggtggttc	200160
	acgcctgtta	tcccagcact	ttgggaggtg	gagggcgagg	gacccctctga	ggtcaggagt	200220
	tcaagaccag	cctgaccaac	atggagaaac	ctcgtcatta	ctaaaaatac	aaaattagct	200280
	gggcgtggtg	gtgcctgcct	gtaatccag	ctacttggga	ggctgaggca	ggagaatcgc	200340
	ttgaaccctg	gagccggagg	ttgcagtgag	ctgagattgc	accactgcac	tccagcctgg	200400
25	gtgacagtga	aactcgggtc	caaaaaaaa	aaaaaattaa	aaaaagataa	ataaaataag	200460
	caggataaga	aatgaagaaa	gtagagttac	ctttgttttc	agatttcatt	tttgtatacc	200520
	cagaaagcca	aatgtacaaa	agactgggag	ctctttaaac	cagctttaaac	ttgttgaaaa	200580
	tgaggatgaa	gaaatatccc	attcagagtt	ggaatgaatt	taaccagaaa	ggaacaggac	200640
	ctctactgaa	gagaactatg	cagtcctact	gaaaaatcta	aataatacct	gagcgtctga	200700
	gaaaactcgc	acactcctga	aagctccaaa	gtcaatgtca	tcattttatt	aatgtcattc	200760
	caaacatagt	ctcaataata	tcacttcttg	gttttgacat	ggacgcgatg	atgtttaaat	200820
	tcatatgaaa	aaagaacggg	gocaaaagtc	caaggccagt	cagcgtgaga	agaccgctcg	200880
	gcctccctcg	gagtcgggga	gttggaaacc	cagactgaga	tcattgtggc	gctggaggcc	200940
30	aggacgaacg	tccgggaatg	gagactcctg	cggtgctggt	gggatgtggt	gcagccgctt	201000
	ccaggagcaa	tttggtgtcc	cgtcctaagg	ctgaagaaac	gcatttcctc	tggtcagtg	201060
	cactcctaga	caggccaccc	tcgggcagcc	gtccctcaaac	tggtctgagg	acccctcaac	201120
	gctcttaaaa	atcattaaaa	gtgggcccagg	tgccgtggtc	cacacctgta	atcccagcac	201180
	tttgggaggg	caagacaggg	ggatcacgag	gtcaggacat	tgagatcatc	ctggctaaca	201240
	cggtgaaacc	cgtctctac	taaaaataca	aaaaattagc	cgggcgtggt	ggcgggcgcc	201300
	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgagcc	aggagaatgg	cgtgaaccca	ggaggtggag	201360
	cttgacagtga	gctgagatca	ctccagcctg	ctccagcctg	ggcagcagag	cgagactctg	201420
	tctcaaaaaa	aaataataaa	taaaataata	aaaataaaat	aaaataaaat	tcatttaaaag	201480
35	tgccaaagaa	cttttgctta	tgtgagttct	aatgaccaat	attaatacac	attagaatat	201540
	cttattagaa	attaaacctg	agaccttag	aaaacatgta	ttcatttcaa	aatagcaata	201600
	aaccocatgac	atattaacat	aaataacaat	tgtatgaaaa	atatattttc	caaaacaaaa	201660
	agttttcggg	agaagtgtgg	catagtttta	catggtcgta	aatctctggc	ttaagagaag	201720
	cccactggcc	tctcagcagg	ctctgggtcc	gtccactttg	gggggtgttt	ggttgtgaag	201780
	tataggagtg	aatggagaag	ctcattctta	cccagatgtg	tatttgaaaa	gaaaagggaac	201840
	attttaataa	cctttgcaaa	taatcggtat	attcttccgt	gacccatttc	caacactgga	201900
	caggtggtgg	tttggttttt	ttttttggag	acggagtcac	gctctgtcac	tcaggctgga	201960
40	gtgcagtggc	gcgatttcag	ctcactgcaa	gctccgctc	c		202001

ES 2 635 866 T3

<210> 9
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleotido Sintético

5

<400> 9
 ataaattgtc atcacca 17

<210> 10

10

<211> 13481
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

15

20

25

30

35

40

45

5									
10									
15									
20									
25									
30									
35									
40									
45									

5	aacccttgca	gagattgact	tcaggtctgt	gagctttttg	gaggcaaaag	cagaaaactt	2820
	acacagaggg	gctcatcatt	atacagggct	tttaaaactg	caagaacgag	tgctcaataa	2880
	tggtgtcatc	catttgcttg	gagatgaaga	ccccaggggtg	cgacatgttg	ccgcagcatc	2940
	actaattagg	cttgtcccaa	agctgtttta	taaagtgtgac	caaggacaag	ctgatccagt	3000
	agtggccgtg	gcaagagatc	aaagcagtg	ttacctgaaa	cttctcatgc	atgagacgca	3060
	gcctccatct	catttctccg	tcagcacaat	aaccagaata	tatagaggct	ataacctact	3120
	accaagcata	acagacgtca	ctatggaaaa	taacctttca	agagttattg	cagcagtttc	3180
	tcataaacta	atcacatcaa	ccaccagagc	actcacatct	ggatgctgtg	aagctttgtg	3240
10	tcttctttcc	actgccttcc	cagtttgcat	ttggagttta	ggttggcact	gtggagtgcc	3300
	tcactgagtg	gcctcagatg	agtctaggaa	gagctgtacc	gttgggatgg	ccacaatgat	3360
	tctgacctgt	ctctcgtcag	cttggttccc	attggatctc	tcagcccatc	aagatgcttt	3420
	gattttggcc	ggaaacttgc	ttgcagccag	tgctcccaa	tctctgagaa	gttcatgggc	3480
	ctctgaagaa	gaagccaaac	cagcagccac	caagcaagag	gaggtctggc	cagccctggg	3540
	ggaccggggc	ctggtgcccc	tggtggagca	gctcttctct	caactgctga	aggtgattaa	3600
	cttattgtgc	cacgtcctgg	atgacgtggc	tcctggacct	gcaataaagg	cagccttgcc	3660
15	ttctctaaca	aacccccctt	ctctaagtc	catccgacga	aaggggaagg	agaaagaacc	3720
	aggagaacaa	gcactctgtac	cgttgagtcc	caagaaaggc	agtgaaggcca	gtgcagcttc	3780
	tagacaatct	gatacctcag	gtcctgttac	aacaagtaaa	tcctcatcac	tggggagttt	3840
	ctatcatctt	ccttcatacc	tcaaactgca	tgatgtcctg	aaagctacac	acgctgctca	3900
	caaggtcacg	ctggatcttc	agaacagcac	ggaaaagtgt	ggaggggttc	tccgctcagc	3960
	cttggatgtt	ctttctcaga	tactagagct	ggccacactg	caggacattg	ggaagtgtgt	4020
	tgaagagatc	ctaggatacc	tgaatcctg	cttttagtca	gaaccaatga	tggcaactgt	4080
	ttgtgttcaa	caattgttga	agactctctt	tgccacaaac	ttggcctccc	agttttagtg	4140
20	cttatcttcc	aaccccagca	agtcacaagg	ccgagcacag	cgccttggct	cctccagtgt	4200
	gaggccaggg	ttgtaccact	actgcttcac	ggccccgtac	acccacttca	cccaggccct	4260
	cgctgacgcc	agcctgagga	acatggtgca	ggcggagcag	gagaacgaca	cctcgggatg	4320
	gtttgatgtc	ctccagaaaag	tgtctaccca	gttgaagaca	aacctcacga	gtgtcacaaa	4380
	gaaccgtgca	gataagaatg	ctattcataa	tcacattcgt	ttgtttgaac	ctcttgttat	4440
	aaaagcttta	aaacagtaca	cgactacaac	atgtgtgcag	ttacagaagc	aggttttaga	4500
	tttgctggcg	cagctgggtc	agttacgggt	taattactgt	cttctggatt	cagatcaggt	4560
25	gtttattggc	tttgtattga	aacagtttga	atacattgaa	gtgggccaagt	tcagggaatc	4620
	agaggcaatc	attccaaaca	tctttttctt	cttgggtatta	ctatcttatg	aacgctatca	4680
	ttcaaaaacag	atcattggaa	ttcctaataa	cattcagctc	tgatgatgga	tcattggccag	4740
	tggaaggaag	gctgtgacac	atgccatacc	ggctctgcag	cccatagtcc	acgacctctt	4800
	tgtattaaaga	ggaacaaata	aagctgatgc	aggaaaagag	cttgaacccc	aaaaagaggt	4860
	ggtggtgtca	atgttactga	gactcatcca	gtaccatcag	gtgttggaag	tgttcattct	4920
	tgctcctgcag	cagtgccaca	aggagaatga	agacaagtgg	aagcgactgt	ctcgacagat	4980
30	agctgacatc	atcctcccaa	tgtagcccaa	acagcagatg	cacattgact	ctcatgaagc	5040
	ccttgagatg	ttaaatacat	tatttgagat	tttggccctc	tcctccctcc	gtccggtaga	5100
	catgctttta	cggagtatgt	tcgtcactcc	aaacacaatg	gcgtccgtga	gcactgttca	5160
	actgtggata	tcgggaattc	tgcccatctt	gagggttctg	atttccagct	caactgaaga	5220
	tattgttctt	tctcgtattc	aggagctctc	cttctctccg	tatttaatat	cctgtacagt	5280
	aattaatagg	ttaaagagatg	gggacagtac	ttcaacgcta	gaagaacaca	gtgaaggga	5340
	acaaataaag	aatttgccag	aagaaacatt	ttcaaggttt	ctattacaac	tggttggtat	5400
	tcttttagaa	gacattgtta	caaaaacagct	gaaggtggaa	atgagtgagc	agcaacatac	5460
35	tttctattgc	caggaactag	gcacactgct	aatgtgtctg	atccacatct	tcaagtctgg	5520
	aatgttccgg	agaatcacag	cagctgccac	taggtgttcc	cgcagtgatg	gctgtggcgg	5580
	cagtttctac	acccctggaca	gcttgaactt	gogggctcgt	tccatgatca	ccaccacccc	5640
	ggccctgggtg	ctgctctggg	gtcagatact	gctgcttctc	aaccacaccc	actaccgctg	5700
	tgccgcagaa	gtgcagcaga	ccccgaaaag	acacagctctg	tccagcacia	agttacttag	5760
	ctcccagatg	tctggagaag	tgacttgcca	tgacttgcca	gccaaacttg	gaatgtgcaa	5820
	tagagaaaata	gtacgaagag	gggctctcat	tctcttctgt	gattatgtct	gtcagaacct	5880
	ccatgactcc	gagcacttaa	cgtggtctat	tgtaaatcac	attcaagatc	tgatcagcct	5940
40	ttcccacgag	cctccagtac	aggacttcat	cagtgcctgt	catcggaact	ctgctgccag	6000
	cgccctgttc	atccaggcaa	ttcagctctc	ttgtgaaaac	ctttcaactc	caacctgtct	6060
	gaagaaaact	cttcagtgtc	tggaggggat	ccatctcagc	cagtcgggag	ctgtgtctac	6120
	gctgtatgtg	gacaggcttc	tgtgcacccc	tttccgtgtg	ctggctcgca	tggctcgacat	6180
	ccttgcttgt	cgcggggtag	aaatgcttct	ggctgcaaat	ttacagagca	gcattggcca	6240
	gttgccaagt	gaagaactca	acagaatcca	ggaatacctt	cagagcagcg	ggctcgctca	6300
	gagacaccaa	aggctctatt	ccctgctgga	cagggttctg	ctctccacca	tgcgaactcc	6360
	acttagtccc	tctcctccag	tctcttccca	cccgtctggc	ggggatgggc	acgtgtcact	6420
45	ggaaacagtg	agtccggaca	aagactggta	cgttcatctt	gtcaaatccc	agtggtggac	6480
	caggtcagat	tctgcactgc	tggaaaggtgc	agagctggtg	aatcggattc	ctgctgaaga	6540

5	tatgaatgcc	ttcatgatga	actcggaggt	caacctaaagc	ctgctagctc	catgcttaag	6600
	cctagggatg	agtgaatttt	ctgggtggcca	gaagagtgc	ctttttgaa	cagcccgatga	6660
	ggtgactctg	gcccggtgtga	ggggcaccgt	gcagcagctc	cctgctgtcc	atcatgtctt	6720
	ccagcccgag	ctgcctgcag	agccggcgcc	ctactggagc	aagttgaatg	atctgtttgg	6780
	ggatgctgca	ctgtatcagt	ccctgccac	tctggcccg	gccctggcac	agtacctggt	6840
	ggtggctctc	aaactgcca	gtcatttgca	ccttcctcct	gagaaagaga	aggacattgt	6900
	gaaattcgtg	gtggcaacct	ttgaggccct	gtcctggcat	ttgatccatg	agcagatccc	6960
	gctgagtctg	gatctccagg	cagggctgga	ctgctgctgc	ctggccctgc	agctgcctgg	7020
10	cctctggagc	gtggtctcct	ccacagagtt	tgtgacccac	gcctgctccc	tcatctactg	7080
	tgtgcacttc	atcctggagg	cogttgcagt	gcagcctgga	gagcagcttc	ttagtccaga	7140
	aagaaggaca	aataccccaa	aagccatcag	cgaggaggag	gaggaaagtag	atccaaacac	7200
	acagaatcct	aagtatatca	ctgcagcctg	tgagatggtg	gcagaaatgg	tggagtctct	7260
	gcagtcggtg	ttggccttgg	gtcataaaa	gaatagcggc	gtgccggcgt	ttctcacgcc	7320
	attgctaaag	aacatcatca	tcagcctggc	ccgcctgccc	cttgtcaaca	gctacacacg	7380
	tgtgccccca	ctgggtgtga	agcttggatg	gtcaccctaa	ccgggagggg	attttggcac	7440
15	agcattccct	gagatccccg	tggagtctct	ccaggaaaag	gaagtcttta	aggagtccat	7500
	ctaccgcctc	aacacactag	gctggaccag	tcgtactcag	tttgaagaaa	cttggggccac	7560
	cctccttggg	gtcctgggtg	cgagccctct	cgtgatggag	caggaggaga	gcccaccaga	7620
	agaagacaca	gagaggacct	agatcaacgt	cctggccgtg	caggccatca	cctcactggt	7680
	gctcagtgca	atgactgtgc	ctgtggccgg	caacccagct	gtaagctgct	tggagcagca	7740
	gccccgggaa	aagcctctga	aagctctcga	caccaggttt	gggaggaagc	tgagcattat	7800
	cagagggaatt	gtggagcaag	agattcaagc	aatggtttca	aagagagaga	atattgccac	7860
20	ccatcattta	tatcaggcat	gggatcctgt	cccttctctg	tctccggcta	ctacaggtgc	7920
	cctcatcagc	cacgagaagc	tgctgtctaca	gatcaacccc	gagcgggagc	tggggagcat	7980
	gagctacaaa	ctcgccagag	tgtccataca	ctccgtgtgg	ctgggggaaa	gcatcacacc	8040
	cctgagggag	gaggaatggg	acgaggaaga	ggaggaggag	gccgacgccc	ctgcaccttc	8100
	gtcaccaccc	acgtctccag	tcaactccag	gaaacaccgg	gctggaggtg	acatccactc	8160
	ctgttccgag	tttttgcctg	agttgtacag	ccgctggatc	ctgccgtcca	gctcagccag	8220
	gaggaccocg	gccatcctga	tcagtggagt	ggtcagatcc	cttctagtgg	tctcagactt	8280
	gttcaccgag	cgcaaccagt	ttgagctgat	gtatgtgacg	ctgacagaac	tgcgaagggt	8340
25	gcacccctta	gaagacgaga	tcctgctca	gtacctggtg	cctgccacct	gcaaggcagc	8400
	tgcctcctt	gggatggaca	aggccgtggc	ggagcctgtc	agccgcctgc	tggagagcac	8460
	gtccagagc	agccacctgc	ccagcagggg	tggagccctg	cacggcgctc	tctatgtgct	8520
	ggagtgcgac	ctgctggacg	acactgccaa	gcagctcatc	ccggtcatca	gcgactatct	8580
	cctctccaac	ctgaaaggga	tcgcccactg	cgtgaacatt	cacagccagc	agcacgtact	8640
	ggtcatgtgt	gccactgcgt	tttacctcat	tgagaactat	cctctggacg	tagggccgga	8700
	atcttccagca	tcaataatac	agatgtgtgg	ggtgatgctg	tctgggaagt	tctgagctcc	8760
	ccctccatc	atctaccact	gtgccctcag	aggcctggag	cgcctcctgc	cttctgagca	8820
30	gctctcccg	ctggatgcag	aatcgctggt	caagctgagt	gtggacagag	tgaacgtgca	8880
	cagcccgac	cgggccatgg	cggctctggg	cctgatgctc	acctgcatgt	acacaggaaa	8940
	ggagaaagtc	agtccgggta	gaacttcaga	ccctaactct	gcagcccccg	acagcgagtc	9000
	agtgaattgt	gctatggagc	gggtatctgt	tctttttgat	aggatcagga	aaggctttcc	9060
	ttgtgaagcc	agagtgggtg	ccaggatcct	gccccagttt	ctagacgact	tcttccacc	9120
	ccaggacatc	atgaacaaag	tcacgagaga	gtttctgtcc	aaccagcagc	catacccca	9180
	gttcatggcc	accgtgggtg	ataaggtgtt	tcagactctg	cacagcaccg	ggcagtcgtc	9240
35	catgggtccg	gactgggtca	tgctgtccct	ctccaaactc	acgcagaggg	cccgggtcgc	9300
	catggccacg	tggagcctct	cctgcttctt	tgtcagcgcg	tccaccagcc	cgtgggtcgc	9360
	ggcgatcctc	ccacatgtca	tcagcaggat	gggcaagctg	gagcaggtgg	acgtgaacct	9420
	tttctgcctg	gtcgccacag	acttctacag	acaccagata	gaggaggagc	tcgaccgcag	9480
	ggccttccag	tctgtgcttg	aggtgggtgc	agccccagga	agcccatatc	accgggtgct	9540
	gaactgttta	cgaaatgtcc	caactgctga	gcgcctatgt	gcgcctatgt	gggagagact	9600
	gtgaggcgcc	agctggggcc	ggagcctttg	gaagtctgcg	cccttgtgcc	ctgcctccac	9660
	cgagccagct	tggtccctat	gggttccgc	acatgcgcgc	ggcgccaggg	caacgtgcgt	9720
40	gtctctgcca	tgtggcagaa	gtgctctttg	tggcagtgcc	caggcaggga	gtgtctgcag	9780
	tcctggtggg	gctgagcctg	aggccttcca	gaaagcagga	gcagctgtgc	tgacacccat	9840
	gtgggtgacc	aggtcctttc	tcctgatagt	cacctgctgg	ttgttgccag	gttgacgctg	9900
	ctcttgcatc	tgggcccagaa	gtcctccctc	ctgcaggtcg	gctgttggcc	cctctgctgt	9960
	cctgcagtag	aaggtgccgt	gagcaggtct	tgggaacact	ggcctgggtc	tccctggtgg	10020
	ggtgtgcatg	ccacgccccg	tgtctggatg	cacagatgcc	atggcctgtg	ctggggcagt	10080
	ggctgggggt	gctagacacc	oggcaccatt	ctcccttctc	tctttttctc	tcaggattta	10140
45	aaattttaatt	atatcagtaa	agagattaat	tttaacgtaa	ctctttctat	gcccgtgtaa	10200
	agtatgtgaa	tcgcaaggcc	tgtgctgcat	gcgacagcgt	ccgggtgggt	ggacagggcc	10260
	ccgggccacg	ctccctctcc	tgtagccact	ggcatagccc	tcctgagcac	ccgctgacat	10320

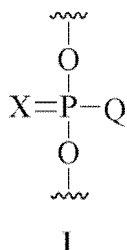
5	ttccggttgta	catgttcctg	tttatgcatt	cacaaggtga	ctgggatgta	gagaggcggt	10380
	agtgggcagg	tggccacagc	aggactgagg	acaggccccc	attatcctag	gggtgcgctc	10440
	acctgcagcc	cctcctcctc	gggcacagac	gactgtcggt	ctccaccac	cagtcaggga	10500
	cagcagcctc	cctgtcactc	agctgagaag	gccagccctc	cctggctgtg	agcagccctc	10560
	actgtgtcca	gagacatggg	cctcccactc	ctgttccttg	ctagccctgg	ggtggcgctc	10620
	gcctaggagc	tggctggcag	gtgttgggac	ctgctgctcc	atggatgcat	gccctaagag	10680
	tgctactgag	ctgtgttttg	tctgagcctc	tctcggtcaa	cagcaaagct	tggtgtcttg	10740
	gcactgttag	tgacagagcc	cagcatccct	tctgcccccg	ttccagctga	catcttgcac	10800
	ggtgaccctt	tttagtcagg	agagtgcaga	tctgtgtcca	toggagactg	ccccacggcc	10860
10	ctgtcagagc	cgccactcct	atccccaggc	caggtccctg	gaccagcctc	ctgtttgcag	10920
	gccagagga	gccaagtcac	taaaaaggaa	gtggattctg	gatggccggg	ctgctgctga	10980
	tgtaggcagt	ggatttggga	agctgtgctg	ccgactggct	gtgagacgag	gcagggcgct	11040
	tgcttctcca	gccctagagg	cgagccaggc	aaggttggcg	actgtcatgt	ggcttggttt	11100
	ggtcatgccc	gtcgatgttt	tgggtattga	atgtggtaa	tggaggaaat	gttggaactc	11160
	tgtgcagggt	ctgccttgag	acccccaaagc	ttccacctgt	ccctctccta	tgtggcagct	11220
	ggggagagct	tgagatgtgg	tattgtatgc	tgccccacata	cgtgaggggg	agctgaaagg	11280
15	gagccctccc	tctgagcagc	ctctgccagg	cctgtatgag	gcttttccca	ccagctccca	11340
	acagaggcct	ccccacagca	ggaccacctc	gtcctcgtgg	cggggcagca	ggagcggtag	11400
	aaaggggtcc	gatgtttgag	gaggccctta	aggggaagcta	ctgaattata	acacgtaaga	11460
	aaatcacagt	tccgtattgg	tggggggctc	ctgtttctca	tccagctttt	ttcagggaat	11520
	gcccgcctaga	aggtttggga	acgaggggaa	agttctcaga	actgttggtc	gctccccacc	11580
	cgccctccgc	ctcccccgca	ggttatgtca	gcagctctga	gacagcagta	tcacaggcca	11640
	gatgttgttc	ctggctagat	gtttacattt	gtaagaaata	acactgtgaa	tgtaaaacag	11700
	agccattccc	ttggaatgca	tatcgctggg	ctcaacatag	agtttgtctt	cctctgtttt	11760
20	acgacgtgat	ctaaaccagt	ccttagcaag	gggctcagaa	caccccgctc	tggcagtagg	11820
	tgtcccccac	ccccaaagac	ctgcctgtgt	gctccggaga	tgaatatgag	ctcattagta	11880
	aaaatgactt	caccacagca	tatacataaa	gtatccatgc	atgtgcata	agacacatct	11940
	ataattttac	acacacacct	ctcaagacgg	agatgcattg	cctctaagag	tgcccgtgtc	12000
	ggttcttccc	ggaagttgac	tttccctaga	cccgccaggc	caagttagcc	gcgtgacgga	12060
	catccaggcg	tgggacgtgg	tcaggggcagg	gctcattcat	tgcccactag	gatccactcg	12120
	gcgaagatgg	tctccatata	agctctctgc	agaaggagg	aagactttat	catgttccca	12180
	aaaatctgtg	gcaagcacc	atcgatttat	ccaaattttg	ttgcaaatgt	gattaatttg	12240
25	gttgtcaagt	tttgggggtg	ggctgtgggg	agattgcttt	tgttttccctg	ctggtaatat	12300
	cgggaaagat	tttaatgaaa	ccagggtaga	attgtttggc	aatgcactga	agcgtgtttc	12360
	tttcccaaaa	tgtgcctccc	ttccgctgcg	ggcccagctg	agtctatgta	ggtgatgttt	12420
	ccagctggca	agtgtctctt	gttactgtcc	accctcattt	ctgccagcgc	atgtgtcctt	12480
	tcaaggggaa	aatgtgaagc	tgaacccctt	ccagacaccc	agaatgtagc	atctgagaag	12540
	gcctgtgtcc	ctaaaggaca	cccctcgccc	ccatcttcat	ggaggggggc	atttcagagc	12600
	cctcggagcc	aatgaacagc	tcctcctctt	ggagctgaga	tgagccccc	gtggagctcg	12660
30	ggacggatag	tagacagcaa	taactcgggt	tgtggccgcc	tggcaggtgg	aacttccctc	12720
	cgttgcgggg	tggagttagg	ttagttctgt	gtgtctgggt	gggtgagtc	ggcttctctt	12780
	gctacctgtg	agcatccttc	ccagcagaca	tcctcatcgg	gctttgtccc	ttccccgctt	12840
	cctccctctg	cggggaggac	ccgggaccac	agctgctggc	cagggtagac	ttggagctgt	12900
	cctccagagg	ggtcacgtgt	aggagttaga	agaaggaaga	tcttgagagc	tgctgaggga	12960
	ccttgagagc	ctcaggatgg	ctcagacgag	gacactcgct	tgccgggcct	gggcctcctg	13020
	ggaaggagg	agctgctcag	aatgcgcgat	gacaaactga	ggcaacctgg	aagggttcagg	13080
	ggccgctctt	cccccatgtg	cctgtcacgc	tctggtgcag	tcaaaggga	gccttcccct	13140
35	cagttgtttc	taagagcaga	gtctcccgct	gcaatctggg	tggttaactgc	cagccttgga	13200
	ggatcgtggc	caacgtggac	ctgcctacgg	agggtgggct	ctgacccaag	tggggcctcc	13260
	ttgtccagg	ctcactgctt	tgcaccgtgg	tcagagggac	tgtcagctga	gcttgagctc	13320
	cctcggagcc	agcagggctg	tgatggggca	gtcccgagac	cccacccaga	cctgaatgct	13380
	tctgagagca	aagggaagga	ctgacgagag	atgtatat	aatttttta	ctgctgcaaa	13440
	cattgtacat	ccaaattaaa	ggaaaaaat	ggaaaccatc	a		13481

40 <210> 11
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleotido Sintético
 45 <400> 11
 atcatggctg cagctt 16
 <210> 12
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleotido Sintético
 <400> 12
 ttcagtcatg acttcc 16
 <210> 13
 5 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Arificial
 <220>
 <223> Oligonucleotido Sintético
 10 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(16)
 <223> n = A,T,C o G
 <400> 13
 15 nnnnnnnnnnn nnnnnn 16
 <210> 14
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Oligonucleotido Sintético
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(16)
 25 <223> n = A,T,C o G
 <400> 14
 nnnnnnnnnnn nnnnnn 16
 <210> 15
 <211> 16
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleotido Sintético
 <220>
 35 <221> característica_misc
 <222> (1)...(16)
 <223> n = A,T,C o G
 <400> 15
 nnnnnnnnnnn nnnnnn 16
 40 <210> 16
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 45 <223> Oligonucleotido Sintético
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(16)
 <223> n = A,T,C o G
 <400> 16
 nnnnnnnnnnn nnnnnn 16

Reivindicaciones

1. Un compuesto oligomérico con huecos que comprende una secuencia contigua de subunidades monoméricas con enlaces que tienen una región de hueco situada entre una región 5' y una región 3' en la que las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 2 a 8 nucleósidos modificados de tipo ARN de furanosilo contiguos que adoptan una geometría 3'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y la región de hueco tiene de 6 a 14 subunidades monoméricas contiguas seleccionadas de β -D-2'-deoxiribonucleósidos y nucleósidos modificados que son ADN que adoptan una geometría 2'-endo conformacional cuando se ponen en un compuesto oligomérico y en donde al menos uno de los grupos de enlace internucleosídico en la región de hueco o enlace de la región de hueco y la región 5' o la región 3' tiene la fórmula I:



- donde independientemente para cada grupo de enlace internucleosídico que tiene la Fórmula I:
- X es O o S;
- Q es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ sustituido, -C(=O)OH o CH₂C(=O)OH; cada grupo sustituido comprende uno o más grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, OJ₁, SJ₁ y OC(=O)J₁; y
- cada J₁ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆;
- dicho compuesto oligomérico de hueco que tiene sólo un grupo de enlace internucleosídico de fórmula I en la región de hueco, o que tiene sólo dos grupos de enlace internucleosídico de fórmula I en la región de hueco, o tienen sólo tres grupos de enlace internucleosídico de fórmula I en la región de hueco.
2. El compuesto oligomérico con huecos de la reivindicación 1, que comprende sólo un grupo de enlace internucleosídico de fórmula I en la región de hueco.
3. El compuesto oligomérico con huecos de la reivindicación 1, que comprende sólo dos grupos de enlace de internucleósido de fórmula I en la región de hueco.
4. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde cada grupo de enlaces internucleosídicos de las regiones 5' y 3' y cada grupo de enlace de internucleósidos en la región de hueco que no sean grupos internucleosídicos que tienen la Fórmula I es, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico de fosfodiéster o fosforotioato.
5. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al menos un grupo de enlace de internucleósidos es un grupo de enlace internucleosídico de fosforotioato.
6. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada subunidad de monómeros comprende una base heterocíclica seleccionada independientemente de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-N-benzilo-5-metilcitosina, adenina, 6-N-benzoadenina, guanina o 2-N-isobutirilguanina.
7. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que cada uno es, independientemente, seleccionado de CH₃, -C(=O)OH, CH₂C(=O)OH, (CH₂)₂OCH₃, CH=CH₂, CH₂CHCH₂ y CCH.
8. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que cada Q es CH₂C(=O)OH o cada Q es CH₃.
9. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que cada X es O.
10. El compuesto oligomérico de huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que cada nucleósido modificado en regiones 5' y 3' es, independientemente, un nucleósido bicclico que

comprende un resto de azúcar de furanosilo bicíclico o un nucleósido modificado que comprende un resto de azúcar de furanosilo que tiene al menos un grupo sustituyente;

en el que el compuesto oligomérico con huecos comprende uno o más nucleósidos modificados en 2' que tienen cada uno un grupo 2'-sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₃, O-(CH₂)₂F, OCH₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH=CH₂, -O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂OCF₃, O(CH₂)₃-N(R₃)(R₄), O(CH₂)₂-ON(R₃)(R₄), O(CH₂)₂-O(CH₂)₂-N(R₃)(R₄), OCH₂C(=O)N(R₄)(R₄), OCH₂C(=O)N(R₅)-(CH₂)₂-N(R₃)(R₄) y O(CH₂)₂N(R₅)-C(=NR₆)[N(R₃)(R₄)] en la que R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

10 11. El compuesto oligomérico con huecos de la reivindicación 10 en donde cada grupo 2'-sustituyente es seleccionado independientemente entre F, OCH₃, -O-(CH₂)₂-OCH₃ y OCH₂C(=O)N(H)CH₃.

15 12. El compuesto oligomérico con huecos de la reivindicación 1 en el que uno o más de los nucleósidos modificados de tipo ARN comprenden un resto de azúcar de furanosilo bicíclico que tiene un grupo puente seleccionado independientemente de 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', 4'-C(CH₃)₂-O-2', 4'-CH₂N(OCH₃)-2', 4'-CH₂ON (CH₃)-2', 4'-CH₂NCH₃-O-2', 4'-CH₂C(H)-(CH₃)-2' y 4'-CH₂C(=CH₂)-2'.

20 13. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que las regiones 5' y 3' incluyen sólo nucleósidos bicíclicos 4'-CH[(S)-(CH₃)]-O-2' y nucleósidos sustituidos 2'-O-(CH₂)₂OCH₃.

25 14. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde cada subunidad de monómero en la región de hueco es un β-D-2'-deoxiribonucleósido.

15. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que las regiones 5' y 3' cada una, independientemente, tienen de 3 a 6 subunidades monoméricas y la región de hueco tiene de 6 a 10 subunidades monoméricas.

30 16. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende además al menos un grupo conjugado y/o al menos un grupo terminal 5' o 3'.

35 17. El compuesto oligomérico con huecos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde el compuesto es selectivo para una diana con respecto a un ácido nucleico no diana y las secuencias de nucleobases de la diana y los ácidos nucleicos no diana difieren en no más de 4 nucleobases diferenciadoras en la región diana.

40 18. Un método *in vitro* de inhibición de la expresión génica comprende la puesta en contacto de una o más células o un tejido con un compuesto oligomérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

45 19. Un compuesto oligomérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en un método *in vivo* de inhibir la expresión génica de dicho método terapéutico que comprende la puesta en contacto de una o más células, un tejido o un animal con un compuesto oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

20. El compuesto oligomérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en terapia.