

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 548**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013** **PCT/US2013/042532**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013** **WO13177468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013** **E 13793955 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020** **EP 2855500**

54 Título: **Métodos y composiciones para modular la expresión de la apolipoproteína (a)**

30 Prioridad:

24.05.2012 US 201261651539 P

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

21.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CROOKE, ROSANNE, M.;
GRAHAM, MARK, J. y
FREIER, SUSAN, M.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 820 548 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

Métodos y composiciones para modular la expresión de la apolipoproteína (a)

5 Campo

Las realizaciones descritas en la presente divulgan métodos, compuestos y composiciones para reducir la expresión del ARNm y proteína de apolipoproteína (a) en un animal. Tales métodos, compuestos y composiciones son útiles para tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares y/o metabólicos.

10

Antecedentes

Las lipoproteínas son partículas globulares, de tipo micelas que están constituidas por un núcleo apolar de acilglicerol y ésteres de colesterol rodeados por un recubrimiento anfifílico de proteínas, fosfolípidos y colesterol. Las lipoproteínas se han clasificado en cinco categorías amplias en función de sus propiedades funcionales y físicas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, por sus siglas en inglés), lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Los quilomicrones transportan lípidos de la dieta desde el intestino hasta los tejidos. Los VLDL, IDL y LDL transportan triacilglicerol y colesterol desde el hígado hasta los tejidos. Los HDL transportan colesterol endógeno desde los tejidos hasta el hígado.

Las partículas lipoproteicas experimentan un procesamiento metabólico continuo y tienen propiedades y composiciones variables. La densidad de las lipoproteínas aumenta sin que aumente el diámetro de la partícula debido a que la densidad de su recubrimiento exterior es menor que la del núcleo interior. Los componentes proteicos de las lipoproteínas se conocen como apolipoproteínas. Se distribuyen al menos nueve apolipoproteínas en cantidades significativas entre las diversas lipoproteínas humanas.

La partícula de la lipoproteína (a) [Lp(a)] se identificó hace casi 50 años y comprende una partícula de LDL sumamente distintiva en la que una proteína de tipo apolipoproteína B (apoB) está ligada mediante un enlace disulfuro a una única proteína de tipo apolipoproteína (a) [apo(a)]. La proteína apo(a) comparte un grado elevado de homología con el plasminógeno, especialmente dentro del dominio repetitivo kringle IV de tipo 2. Los niveles de Lp(a) circulante son inversamente proporcionales al número de repeticiones variables de kringle IV de tipo 2 presentes en la molécula y, ya que ambos alelos se coexpresan en los individuos, pueden mostrar perfiles de isoforma plasmática heterocigótica (Kraft *et al.*, *Eur J Hum Genet*, 1996; 4(2): 74-87). Se cree que este dominio de repetición kringle en apo(a) puede ser responsable de sus propiedades protrombóticas y antifibrinolíticas, que potencialmente fomentan la evolución aterosclerótica.

Apo(a) es regulada transcripcionalmente por IL-6 y en estudios en pacientes con artritis reumatoide tratados con un inhibidor de IL-6 (tocilizumab), los niveles plasmáticos se vieron reducidos en un 30% después de 3 meses de tratamiento (Schultz *et al.*, *PLoS One* 2010; 5:e14328).

Se ha mostrado que apo(a) se une preferentemente a fosfolípidos oxidados y potencia la inflamación vascular (Bergmark *et al.*, *J Lipid Res* 2008; 49:2230-2239; Tsimikas *et al.*, *Circulation*. 2009; 119(13):1711-1719).

Además, hay estudios que sugieren que la partícula Lp(a) también puede estimular la permeabilidad endotelial, inducir la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 y activar la secreción de interleucina 8 por macrófagos (Koschinsky y Marcovina, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:167-174). Notablemente, estudios de asociación genética recientes han revelado que Lp(a) era un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal (Rifai *et al.*, *Clin Chem* 2004; 50:1364-71; Erqou *et al.*, *JAMA* 2009;302:412-23; Kamstrup *et al.*, *Circulation* 2008; 117:176-84). Además, en el reciente estudio de la enfermedad arterial coronaria precoz (PROCARDIS), Clarke *et al.* (Clarke *et al.*, *NEJM* (2009)361; 2518-2528) se describieron asociaciones robustas e independientes entre la cardiopatía coronaria y concentraciones plasmáticas de Lp(a). Además, Solfrizzi *et al.* sugirieron que un incremento sérico de Lp(a) puede estar ligado a un incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) (Solfrizzi *et al.*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 72:732-736. En la actualidad, en el contexto clínico, los ejemplos de inhibidores indirectos de apo(a) para tratar la enfermedad cardiovascular incluyen la aspirina, Niaspan, Mipomersen, Anacetrapib, Epirotiroma y Lomitapida que reducen los niveles plasmáticos de Lp(a) en un 18%, 39%, 32%, 36%, 43% y 17%, respectivamente. Además, se ha utilizado la aféresis de Lp(a) en el contexto clínico para reducir partículas de Lp(a) que contienen apo(a).

El documento WO 2013/173789 describe composiciones de oligonucleótidos antisentido.

El documento WO 2005/000201 describe la modulación de la expresión de la apolipoproteína (a).

Graham *et al.* (2012) *Circulation* 126(21) S20, página A11050 describe la inhibición antisentido de la apolipoproteína (a).

65

Hasta la fecha, las estrategias terapéuticas para tratar la enfermedad cardiovascular actuando directamente sobre los niveles de apo(a) han sido limitados. Se han desarrollado oligonucleótidos de ribozima (patente de EE. UU. 5 877 022) y oligonucleótidos antisentido (documentos 2005/000201; WO 2003/014397; patente de EE. UU. 8 138 328; Merki *et al.*, *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1611-1621), pero ninguno de los compuestos que tienen como diana directamente apo(a) se utilizan en la actualidad en el entorno clínico.

Por lo tanto, sigue habiendo una clara necesidad médica no cubierta de agentes novedosos que puedan reducir de manera potente y selectiva los niveles de apo(a) en pacientes con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares debido a niveles plasmáticos de Lp(a) elevados de manera crónica.

Compendio

La invención proporciona un compuesto para disminuir la expresión de apo(a) que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 15 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una porción de al menos 15 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las bases nitrogenadas 3900 a 3923 de la SEQ ID NO: 1, y donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80% a la SEQ ID NO: 1.

La invención proporciona además un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por 20 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados;

un segmento lateral (*wing*) en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados;

un segmento lateral (*wing*) en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados;

donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

La invención proporciona además una composición que comprende un compuesto de la invención, donde opcionalmente el compuesto es una sal, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además el compuesto o composición de la invención para su uso en terapia.

COMPENDIO DE LA DIVULGACIÓN

En la presente se divulgan composiciones y métodos para modular la expresión de ARNm y proteína de apo(a). En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) disminuye la expresión de ARNm y proteína de apo(a).

En ciertos casos, la composición es un inhibidor específico para apo(a). En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un ácido nucleico, proteína o molécula de bajo peso molecular. En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a). En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un oligonucleótido modificado constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que comprende una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una porción de al menos 8 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las bases nitrogenadas 3901 a 3920 de la SEQ ID NO: 1, donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80% a la SEQ ID NO: 1. En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un oligonucleótido modificado constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 1-130, 133, 134. En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un oligonucleótido modificado constituido por 20 nucleósidos ligados y que comprende una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

Ciertos casos de la divulgación incluyen una composición que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal de este, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos casos, la modulación de la expresión de apo(a) ocurre en una célula o tejido. En ciertos casos, la modulación ocurre en una célula o tejido en un animal. En ciertos casos, el animal es un ser humano. En ciertos casos, la modulación es una reducción en el nivel de ARNm de apo(a). En ciertos casos, la modulación es una reducción en el nivel de proteína de apo(a). En ciertos casos, se reducen los niveles de ARNm y de proteína de apo(a). Tal reducción puede depender del tiempo o depender de la dosis.

Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para su uso en la terapia. Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la evolución y/o mejorar las enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con apo(a). Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la evolución y/o mejorar las enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con Lp(a). En ciertos casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones son enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos. En ciertos casos, las composiciones y métodos para la terapia incluyen administrar un inhibidor específico para apo(a) a un individuo que lo necesite. En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un ácido nucleico. En ciertos casos, el ácido nucleico es un compuesto antisentido. En ciertos casos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado.

Descripción detallada

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son únicamente ejemplares y explicatorias, y no restrictivas de la invención tal como se reivindica. En la presente, el uso del singular incluye el plural a menos que se afirme específicamente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente, el uso de «o» significa «y/o» a menos que se afirme lo contrario. Adicionalmente, tal como se utiliza en la presente, el uso de «y» significa «y/o» a menos que se afirme lo contrario. Además, el uso de la expresión «que incluye», así como también otras formas, tales como «incluye» e «incluido», no es limitante. Asimismo, términos tales como «elemento» o «componente» engloban ambos elementos y componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se afirme específicamente lo contrario.

Los títulos de sección utilizados en la presente solo tienen fines organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita.

Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica que se describen en la presente son los conocidos en la técnica y de uso común en la técnica. Se pueden utilizar técnicas estándar para la síntesis química y análisis químico.

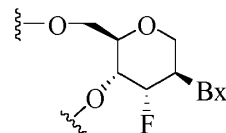
A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

«2'-O-metoxietilo» (también 2'-MOE, MOE, 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ y 2'-O-(2-metoxietilo)) se refiere a una modificación de tipo O-metoxietilo de la posición 2' del anillo furanosilo. Un azúcar con una modificación de tipo 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.

«2-Desoxirribonucleósido» se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H-furanosilo, como se observa en los desoxirribonucleósidos de origen natural (ADN).

«2'-MOE-nucleósido» (también 2'-O-metoxietilnucleósido) se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar con una modificación de tipo 2'-MOE. «2'-O-metoxietilnucleótido» se refiere a un nucleótido que comprende un resto de azúcar con una modificación de tipo 2'-O-metoxietilo.

«3-Fluoro-HNA» (también «F-HNA» o «3'-F-HNA») se refiere al resto de azúcar de un nucleósido que tiene la siguiente estructura:



donde Bx es una base nitrogenada.

«Sitio diana 3'» se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario al nucleótido en la posición del extremo 3' de un compuesto antisentido particular.

«Sitio diana 5'» se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario al nucleótido en la posición del extremo 5' de un compuesto antisentido particular.

«5-Metilcitosina» se refiere a una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5'. Una 5-metilcitosina es una base nitrogenada modificada.

«Aproximadamente» significa dentro de un $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se afirma que «un marcador puede haber aumentado en aproximadamente un 50%», se sugiere que el marcador puede haber aumentado entre un 45%-55%.

- «Agente farmacéutico activo» se refiere a la sustancia o sustancias en una composición farmacéutica que proporcionan un beneficio terapéutico cuando se administran a un individuo. Por ejemplo, en ciertos casos, un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a) es un agente farmacéutico activo.
- 5 «Región diana activa» o «región diana» se refiere a una región a la que están dirigidos uno o más compuestos antisentido activos. «Compuestos antisentido activos» se refiere a compuestos antisentido que reducen los niveles de ácido nucleico o niveles de proteína diana.
- 10 «Administrado simultáneamente» se refiere a la administración conjunta de dos agentes de manera que los efectos farmacológicos de ambos se manifiestan en el paciente a la vez. La administración simultánea no requiere que ambos agentes se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma farmacéutica o mediante la misma vía de administración. No es necesario que los propios efectos de ambos agentes se manifiesten a la vez. Solo es necesario que los efectos se superpongan durante un periodo de tiempo y no es necesario que sean coextensivos.
- 15 «Administrar» o «administración» se refiere a proporcionar un agente farmacéutico a un individuo e incluye, sin carácter limitante, la administración por parte de un profesional médico y la autoadministración. La administración de un agente farmacéutico a un individuo puede ser continua, crónica, poco prolongada o intermitente. La administración puede ser parenteral o no parenteral.
- 20 «Agente» se refiere a una sustancia activa que puede proporcionar un beneficio terapéutico cuando se administra a un animal. «Primer agente» se refiere a un compuesto terapéutico de la invención. Por ejemplo, un primer agente puede ser un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a). «Segundo agente» se refiere a un segundo compuesto terapéutico de la invención (por ejemplo, un segundo oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a)) y/o un compuesto terapéutico que no es apo(a).
- 25 «Mejora» o «mejorar» o «que mejora» se refiere a una reducción de al menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociados. La gravedad de los indicadores se puede determinar mediante medidas subjetivas u objetivas, que conocen los expertos en la técnica.
- 30 «Animal» se refiere a un animal humano o no humano, incluidos, sin carácter limitante, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos incluidos, sin carácter limitante, monos y chimpancés.
- «Anticuerpo» se refiere a una molécula caracterizada por que reacciona de manera específica con un antígeno de alguna manera, donde el anticuerpo y el antígeno se definen cada uno en relación con el otro. Anticuerpo se puede referir a una molécula de anticuerpo completo o cualquier fragmento o región de este, tal como la cadena pesada, la cadena ligera, región Fab y región Fc.
- 35 «Actividad antisentido» se refiere a cualquier actividad detectable o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o proteína codificada por tal ácido nucleico diana.
- 40 «Compuesto antisentido» se refiere a un compuesto oligomérico que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico diana mediante enlaces de hidrógeno. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos monocatenarios y bicatenarios tales como oligonucleótidos antisentido, ARNip, ARNhc, ARNnop, miARN y repeticiones satélite. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «compuesto antisentido» engloba derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente.
- 45 «Inhibición antisentido» significa reducción de los niveles de ácido nucleico diana o niveles de proteína diana en presencia de un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico diana en comparación con los niveles de ácido nucleico diana o niveles de proteína diana en ausencia del compuesto antisentido.
- 50 «Oligonucleótido antisentido» se refiere a un oligonucleótido monocatenario que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que permite la hibridación con una región correspondiente o segmento de un ácido nucleico diana. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «oligonucleótido antisentido» engloba derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente.
- 55 «Apo(a)» se refiere a cualquier secuencia de ácido nucleico o proteína que codifica apo(a). Por ejemplo, en ciertos casos, apo(a) incluye una secuencia de ADN que codifica apo(a), una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica apo(a) (incluido el ADN genómico que comprende intrones y exones), una secuencia de ARNm que codifica apo(a) o una secuencia peptídica que codifica apo(a).
- 60 «Ácido nucleico de apo(a)» se refiere a cualquier ácido nucleico que codifica apo(a). Por ejemplo, en ciertos casos, un ácido nucleico de apo(a) incluye una secuencia de ADN que codifica apo(a), una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica apo(a) (incluido el ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica apo(a).
- 65

«ARNm de apo(a)» se refiere a un ARNm que codifica una proteína apo(a).

«Proteína apo(a)» se refiere a cualquier secuencia de proteína que codifica apo(a).

«Inhibidor específico para apo(a)» se refiere a cualquier agente capaz de inhibir de manera específica la expresión de un ácido nucleico de apo(a) y/o proteína apo(a). Por ejemplo, los inhibidores específicos de apo(a) incluyen ácidos nucleicos (incluidos compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas de bajo peso molecular, y otros agentes capaces de inhibir la expresión de ácido nucleico de apo(a) y/o proteína apo(a). En ciertos casos, modulando de manera específica la expresión de ácido nucleico de apo(a) y/o expresión de la proteína apo(a), los inhibidores específicos de apo(a) pueden afectar a otros componentes del sistema de transporte de lípidos incluidos los componentes posteriores. De manera similar, en ciertos casos, los inhibidores específicos de apo(a) pueden afectar a otros procesos moleculares en un animal.

«Aterosclerosis» se refiere a un endurecimiento de las arterias que afecta a arterias de tamaño grande y medio y se caracteriza por la presencia de depósitos grasos. Los depósitos grasos se denominan «ateromas» o «placas», que están constituidos principalmente por colesterol y otras grasas, calcio y tejido cicatricial, y daño en el revestimiento de las arterias.

«Azúcar bicíclico» se refiere a un anillo furanosilo modificado por el puente entre dos átomos. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado.

«Nucleósido bicíclico» (también BNA, por sus siglas en inglés) se refiere a un nucleósido que tiene un resto de azúcar que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar, y de esta manera forma un sistema anular bicíclico. En ciertas realizaciones, el puente conecta el carbono 4' y el carbono 2' del anillo de azúcar.

«Estructura de caperuza» o «resto de caperuza terminal» se refiere a modificaciones químicas, que se han incorporado en cualquier extremo de un compuesto antisentido.

«Enfermedad cardiovascular» o «trastorno cardiovascular» se refiere a un grupo de afecciones relacionadas con el corazón, vasos sanguíneos o la circulación. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen, sin carácter limitante, aneurisma, angina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular), cardiopatía coronaria, hipertensión, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

«Región distinta desde un punto de vista químico» se refiere a una región de un compuesto antisentido que de alguna manera es diferente desde un punto de vista químico a otra región del mismo compuesto antisentido. Por ejemplo, una región que tiene 2'-O-metoxietilnucleótidos es distinta químicamente de una región que tiene nucleótidos sin las modificaciones de tipo 2'-O-metoxietilo.

«Compuesto antisentido quimérico» se refiere a un compuesto antisentido que tiene al menos dos regiones distintas desde un punto de vista químico.

«Colesterol» es una molécula de esteroles detectadas en las membranas celulares de todos los tejidos animales. El colesterol debe ser transportado en el plasma sanguíneo de un animal por lipoproteínas que incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). «Colesterol plasmático» se refiere a la suma de todas las lipoproteínas (VLDL, IDL, LDL, HDL), colesterol esterificado y/o no esterificado presentes en el plasma o suero.

«Inhibidor de la absorción de colesterol» se refiere a un agente que inhibe la absorción de colesterol exógeno obtenido de la dieta.

«Administración conjunta» se refiere a la administración de dos o más agentes a un individuo. Los dos o más agentes pueden estar en una composición farmacéutica única o pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. Cada uno de los dos o más agentes se puede administrar a través de la misma o de diferentes vías de administración. La administración conjunta engloba la administración en paralelo o secuencial.

«Complementariedad» se refiere a la capacidad de apareamiento entre bases nitrogenadas de un primer ácido nucleico y un segundo ácido nucleico. En ciertas realizaciones, la complementariedad entre el primer y el segundo ácido nucleico puede ser entre dos hebras de ADN, entre dos hebras de ARN o entre una hebra de ADN y una de ARN. En ciertas realizaciones, algunas de las bases nitrogenadas en una hebra se emparejan con una base con enlace de hidrógeno complementaria en la otra hebra. En ciertas realizaciones, todas las bases nitrogenadas en una hebra se emparejan con una base con enlace de hidrógeno complementaria en la otra hebra. En ciertos casos, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un segundo ácido nucleico es un ácido nucleico diana. En ciertos casos de este tipo, un oligonucleótido antisentido es un primer ácido nucleico y un ácido nucleico diana es un segundo ácido nucleico.

«Etilo restringido» o «cEt» se refiere a un nucleósido bicíclico que tiene un azúcar furanosilo que comprende un puente de metil(metilenoxi) (4'-CH(CH₃)-O-2') entre los átomos de carbono 4' y 2'.

«Nucleósido con etilo restringido» (también nucleósido cEt) se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

5 «Bases nitrogenadas contiguas» se refiere a bases nitrogenadas inmediatamente adyacentes entre sí.

«Con reactividad cruzada» se refiere a un compuesto oligomérico que tiene como diana una secuencia de ácido nucleico que se puede hibridar con una secuencia de ácido nucleico diferente. Por ejemplo, en algunos casos un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a) humana puede presentar reactividad cruzada con apo(a) de otra especie. Que un compuesto oligomérico presente reactividad cruzada con una secuencia de ácido nucleico que no es la diana designada depende del grado de complementariedad que el compuesto tenga con la secuencia de ácido nucleico no diana. Cuanto mayor sea la complementariedad entre el compuesto oligomérico y el ácido nucleico no diana, más probable será que el compuesto oligomérico presente reactividad cruzada con el ácido nucleico.

15 «Cura» se refiere a un método que restaura la salud o un tratamiento prescrito para una enfermedad.

«Cardiopatía coronaria (CHD, por sus siglas en inglés)» se refiere a un estrechamiento de los vasos sanguíneos pequeños que proporcionan sangre y oxígeno al corazón, que a menudo es el resultado de la aterosclerosis.

20 «Desoxirribonucleótido» se refiere a un nucleótido que tiene un hidrógeno en la posición 2' de la porción de azúcar del nucleótido. Los desoxirribonucleótidos se pueden modificar con una variedad de sustituyentes.

«Diabetes mellitus» o «diabetes» es un síndrome caracterizado por un metabolismo desorganizado y una cantidad de azúcar en sangre anómalamente elevada (hiperglicemia) resultado de niveles insuficientes de insulina o una sensibilidad reducida a la insulina. Los síntomas característicos son una producción de orina excesiva (poliuria) debido a los niveles elevados de glucosa en sangre, sed excesiva y aumento del consumo de líquidos (polidipsia) en un intento de compensar el aumento de orina, visión borrosa debido a los efectos de la glucosa en sangre elevada en el sistema óptico del ojo, pérdida de peso sin explicación y letargia.

30 «Dislipidemia diabética» o «diabetes de tipo 2 con dislipidemia» se refiere a una afección caracterizada por diabetes de tipo 2, reducción de HDL-C, elevación de triglicéridos (TG), y elevación de las partículas pequeñas y densas LDL.

«Diluyente» se refiere a un ingrediente en una composición que carece de actividad farmacológica pero es deseable o necesario desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, por ejemplo, solución salina.

«Dislipidemia» se refiere a un trastorno del metabolismo de lípidos y/o lipoproteínas, que incluye la sobreproducción o deficiencia de lípidos y/o lipoproteínas. Las dislipidemias se pueden manifestar mediante la elevación de lípidos tales como quilomicrones, colesterol y triglicéridos así como también lipoproteínas tales como la lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol.

«Unidad de dosificación» se refiere a una forma en la que se proporciona un agente farmacéutico, por ejemplo, pastilla, comprimido, u otra unidad de dosificación conocida en la técnica. En ciertas realizaciones, una unidad de dosificación es un vial que contiene un oligonucleótido antisentido liofilizado. En ciertas realizaciones, una unidad de dosificación es un vial que contiene un oligonucleótido antisentido reconstituido.

«Dosis» se refiere a una cantidad especificada de un agente farmacéutico proporcionada en una única administración, o en un periodo de tiempo especificado. En ciertos casos, una dosis se puede administrar en uno, dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en ciertos casos donde se desea la administración subcutánea, la dosis deseada requiere un volumen que no se puede acomodar con facilidad en una única inyección, por lo tanto, se pueden utilizar dos o más inyecciones para conseguir la dosis deseada. En ciertos casos, el agente farmacéutico se administra por infusión a lo largo de un periodo de tiempo prolongado o de manera continua. Las dosis se pueden indicar como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes. Las dosis también se pueden indicar como mg/kg o g/kg.

55 «Cantidad eficaz» o «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad de agente farmacéutico activo suficiente para conseguir un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesita el agente. La cantidad eficaz puede variar entre los individuos dependiendo de la salud y el estado físico del individuo que se vaya a tratar, el grupo taxonómico de los individuos que se vayan a tratar, la formulación de la composición, la evaluación del estado médico del individuo y otros factores relevantes.

60 «Totalmente complementario» o «complementario en un 100%» significa que cada base nitrogenada de una secuencia de bases nitrogenadas de un primer ácido nucleico tiene una base nitrogenada complementaria en una segunda secuencia de bases nitrogenadas de un segundo ácido nucleico. En ciertos casos, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un segundo ácido nucleico es un ácido nucleico diana.

65

- «Furanosilo» se refiere a una estructura que comprende un anillo de 5 miembros que comprende cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno.
- 5 «Gápmero» se refiere a un compuesto antisentido quimérico en el que una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que favorecen la escisión por RNasaH se dispone entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, donde los nucleósidos que comprende la región interna son distintos desde un punto de vista químico del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna se puede denominar «gap» y las regiones externas se pueden denominar los «laterales».
- 10 «Gap ampliado» se refiere a un compuesto antisentido quimérico que tiene un segmento gap de 12 o más 2'-desoxirribonucleósidos contiguos ubicados entre e inmediatamente adyacentes a los segmentos laterales en 5' y 3' que tienen de uno a seis nucleósidos.
- 15 «Glucosa» es un monosacárido utilizado por las células como fuente de energía e intermedio inflamatorio. «Glucosa plasmática» se refiere a la glucosa presente en el plasma.
- 20 «Lipoproteína de alta densidad-C» o «HDL-C» se refiere al colesterol asociado con partículas lipoproteicas de alta densidad. La concentración de HDL-C en suero (o plasma) se cuantifica habitualmente en mg/dL o nmol/L. «HDL-C sérica» y «HDL-C plasmática» se refieren a la HDL-C en suero y plasma, respectivamente.
- 25 «Inhibidor de la HMG-CoA-reductasa» se refiere a un agente que actúa mediante la inhibición de la enzima HMG-CoA-reductasa, tal como atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.
- «Hibridación» se refiere al apareamiento de moléculas de ácido nucleico complementarias. En ciertos casos, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana.
- 30 «Hipercolesterolemia» se refiere a una afección caracterizada por la elevación de colesterol o colesterol circulante (plasma), LDL-colesterol y VLDL-colesterol, según las directrices del Informe del Grupo de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) para la Detección, Evaluación y Tratamiento del colesterol elevado en adultos (véase, *Arch. Int. Med.* (1988) 148, 36-39).
- 35 «Hiperlipidemia» o «hiperlipemia» es una afección caracterizada por una elevación de lípidos séricos o lípidos circulantes (plasmáticos). Esta afección se manifiesta en una concentración anómalamente elevada de grasas. Las fracciones lipídicas en la sangre circulante son colesterol, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, quilomicrones y triglicéridos. La clasificación de Fredrickson de hiperlipidemias se basa en el patrón de TG y partículas lipoproteicas ricas en colesterol, medidos por electroforesis o ultracentrifugación y se utiliza habitualmente para caracterizar las causas primarias de hiperlipidemias tales como hipertrigliceridemia (Fredrickson y Lee, *Circulation*, 1965, 31:321-327; Fredrickson *et al.*, *New Eng J Med*, 1967, 276 (1): 34-42).
- 40 «Hipertrigliceridemia» se refiere a una afección caracterizada por niveles elevados de triglicéridos. Su etiología incluye factores primarios (es decir, causas genéticas) y secundarios (otras causas subyacentes tales como diabetes, síndrome metabólico/resistencia a la insulina, obesidad, inactividad física, consumo de cigarrillos, alcohol en exceso y una dieta muy rica en carbohidratos) o, más a menudo, una combinación de ambos (Yuan *et al.* *CMAJ*, 2007, 176: 1113-1120).
- 45 «Identificar» o «seleccionar un animal con enfermedad metabólica o cardiovascular» se refiere a identificar o seleccionar a un sujeto con tendencia, o al que se le ha diagnosticado, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular o un síndrome metabólico; o identificar o seleccionar a un sujeto que tiene cualquier síntoma de una enfermedad metabólica, enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico incluidos, sin carácter limitante, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión aumento de la resistencia a la insulina, reducción de la sensibilidad a la insulina, peso corporal superior al normal y/o contenido graso en el cuerpo superior al normal o cualquier combinación de estos. Tal identificación se puede conseguir mediante cualquier método incluidos, sin carácter limitante, evaluaciones o pruebas clínicas estándar como la medida de colesterol sérico o circulante (plasmático), medida de la glucosa sanguínea sérica o circulante (plasmática), medida de triglicéridos séricos o circulantes (plasmáticos), medida de la tensión arterial, medida del contenido graso del cuerpo, medida del peso corporal y similares.
- 50 «Mejora de la respuesta cardiovascular» se refiere a una reducción en la aparición de eventos cardiovasculares adversos, o el riesgo de estos. Los ejemplos de eventos cardiovasculares adversos incluyen, sin carácter limitante, fallecimiento, infarto, accidente cerebrovascular, choque cardíaco, edema pulmonar, parada cardíaca y disritmia auricular.
- 55 «Inmediatamente adyacente» significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes, por ejemplo, entre regiones, segmentos, nucleótidos y/o nucleósidos.
- 60 «Aumento de HDL» o «elevación de HDL» se refiere al aumento del nivel de HDL en un animal después de la administración de al menos un compuesto de la invención, en comparación con el nivel de HDL en un animal al que no se le ha administrado ningún compuesto.
- 65

- «Individuo» o «sujeto» o «animal» se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o terapia.
- 5 «Individuo que lo necesita» se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o terapia que necesita tal tratamiento o terapia.
- 10 «Inducir», «inhibir», «potenciar», «elevar», «aumentar», «disminuir», «reducir» o similares denotan las diferencias cuantitativas entre dos estados. Por ejemplo, «una cantidad eficaz para inhibir la actividad o expresión de apo(a)» se refiere a que el nivel de actividad o expresión de apo(a) en una muestra tratada diferirá del nivel de actividad o expresión de apo(a) en una muestra no tratada. Tales términos se aplican, por ejemplo, a los niveles de expresión y niveles de actividad.
- 15 «Afección inflamatoria» se refiere a una enfermedad, estado patológico, síndrome u otra afección que da como resultado inflamación. Por ejemplo, la artritis reumatoide y fibrosis hepática son afecciones inflamatorias. Otros ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen la septicemia, lesión por isquemia/reperfusión de miocardio, síndrome de dificultad respiratoria aguda, nefritis, rechazo del injerto, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, aterosclerosis y vasculitis.
- 20 «Inhibición de la expresión o actividad» se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad de un ARN o proteína y no indica necesariamente la eliminación total de la expresión o actividad.
- 25 La «resistencia a la insulina» se define como la afección en la que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal a la insulina por parte de las células hepáticas, musculares y grasas. La resistencia a la insulina en las células grasas da como resultado la hidrólisis de triglicéridos almacenados, que eleva los ácidos grasos libre en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en el músculo reduce la captación de glucosa mientras que la resistencia a la insulina en el hígado reduce el almacenamiento de glucosa, y ambos efectos sirven para elevar la glucosa sanguínea. Los niveles plasmáticos elevados de insulina y glucosa debido a la resistencia a la insulina a menudo dan lugar al síndrome metabólico y diabetes de tipo 2.
- 30 La «sensibilidad a la insulina» es una medida de la eficacia con la que un individuo procesa la glucosa. Un individuo que tiene una sensibilidad a la insulina elevada procesa de manera eficaz la glucosa mientras que un individuo con una sensibilidad a la insulina baja no procesa de manera eficaz la glucosa.
- 35 «Unión internucleosídica» se refiere al enlace químico entre nucleósidos.
- «Administración intravenosa» se refiere a la administración por una vena.
- «Nucleósidos ligados» se refiere a nucleósidos adyacentes que están unidos entre sí.
- 40 «Reducción de lípidos» se refiere a una reducción en uno o más lípidos (por ejemplo, LDL, VLDL) en un sujeto. «Elevación de lípidos» se refiere a un aumento en un lípido en un sujeto (por ejemplo, HDL). La reducción de lípidos o la elevación de lípidos puede ocurrir con una o más dosis en el tiempo.
- 45 «Terapia de reducción de lípidos» o «agente de reducción de lípidos» se refiere a un régimen terapéutico proporcionado a un sujeto para reducir uno o más lípidos en un sujeto. En ciertas realizaciones, se proporciona una terapia de reducción de lípidos para reducir uno o más de apo(a), CETP, apoB, colesterol total, LDL-C, VLDL-C, IDL-C, no HDL-C, triglicéridos, partículas de LDL pequeñas y densas y Lp(a) en un sujeto. Los ejemplos de la terapia de reducción de lípidos incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de apoB, estatinas, fibratos e inhibidores de MTP.
- 50 «Lipoproteína», tal como VLDL, LDL y HDL, se refiere a un grupo de proteínas detectado en el suero, plasma y linfa y que son importantes para el transporte de lípidos. La composición química de cada lipoproteína difiere, por ejemplo, en que el HDL tiene una proporción más elevada de proteínas respecto a lípidos, mientras que VLDL tiene una proporción más baja de proteínas respecto a lípidos.
- 55 «Lp(a)» comprende apo(a) y una partícula de tipo LDL que contiene apoB. La apo(a) se liga al apoB mediante un enlace disulfuro.
- 60 «Lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C)» se refiere a colesterol portado por partículas lipoproteicas de baja densidad. La concentración de LDL-C en suero (o plasma) se cuantifica habitualmente en mg/dL o nmol/L. «LDL-C sérica» y «LDL-C plasmática» se refieren a la LDL-C en suero y plasma, respectivamente.
- 65 «Factores de riesgo importantes» se refiere a factores que contribuyen a un riesgo elevado de una enfermedad o afección particular. En ciertos casos, los factores de riesgo importantes para la cardiopatía coronaria incluyen, sin carácter limitante, consumo de cigarrillos, hipertensión, LDL elevado, HDL-C bajo, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria, edad y otros factores divulgados en la presente.

- 5 «Trastorno metabólico» o «enfermedad metabólica» se refiere a una afección caracterizada por una alteración o perturbación de la función metabólica. «Metabólico» y «metabolismo» son términos muy conocidos en la técnica y, por lo general, incluyen toda la gama de procesos bioquímicos que ocurren en un organismo vivo. Los trastornos metabólicos incluyen, sin carácter limitante, hiperglicemia, prediabetes, diabetes (de tipo 1 y de tipo 2), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia debida a la diabetes de tipo 2.
- 10 «Síndrome metabólico» se refiere a una afección caracterizada por un agrupamiento de factores de riesgo cardiovasculares lipídicos y no lipídicos de origen metabólico. En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico está identificado por la presencia de 3 cualesquiera de los siguientes factores: circunferencia de la cintura superior a 102 cm en los hombres o superior a 88 cm en mujeres; triglicéridos séricos de al menos 150 mg/dL; HDL-C inferior a 40 mg/dL en hombres e inferior a 50 mg/dL en mujeres; tensión arterial de al menos 130/85 mmHg; y glucosa en ayunas de al menos 110 mg/dL. Estos determinantes se pueden medir fácilmente en la práctica clínica (*JAMA*, 2001, 285: 2486-2497).
- 15 «Emparejamiento erróneo» o «base nitrogenada no complementaria» se refiere al caso en el que una base nitrogenada de un primer ácido nucleico no es capaz de aparearse con la correspondiente base nitrogenada de un segundo ácido nucleico o ácido nucleico diana.
- 20 «Dislipidemia mixta» se refiere a una afección caracterizada por colesterol elevado y triglicéridos elevados.
- «Unión internucleosídica modificada» se refiere a una sustitución o cualquier cambio en un enlace internucleosídico de origen natural (es decir, un enlace internucleosídico fosfodiéster). Por ejemplo, una unión fosforotioato es una unión internucleosídica modificada.
- 25 «Base nitrogenada modificada» se refiere a cualquier base nitrogenada que no es adenina, citosina, guanina, timidina o uracilo. Por ejemplo, 5-metilcitosina es una base nitrogenada modificada. Una «base nitrogenada no modificada» se refiere a las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).
- 30 «Nucleósido modificado» se refiere a un nucleósido que tiene al menos un resto de azúcar modificado, y/o una nucleobase modificada.
- «Nucleótido modificado» se refiere a un nucleótido que tiene al menos un resto de azúcar modificado, unión internucleosídica modificada y/o una nucleobase modificada.
- 35 «Oligonucleótido modificado» se refiere a un oligonucleótido que comprende al menos un nucleótido modificado.
- «Azúcar modificado» se refiere a una sustitución o cambio respecto a un azúcar natural. Por ejemplo, un azúcar con una modificación de tipo 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.
- 40 «Nucleósido MOE» se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar con sustitución en la posición 2' que comprende MOE en la posición 2'.
- «Motivo» se refiere al patrón de regiones distintas desde un punto de vista químico en un compuesto antisentido.
- 45 «Unión internucleosídica de origen natural» se refiere a una unión fosfodiéster de 3' a 5'.
- «Resto de azúcar natural» se refiere a un azúcar observado en ADN (2'-H) o ARN (2'-OH).
- 50 «Ácido nucleico» se refiere a moléculas compuestas de nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye ácidos ribonucleicos (RNA), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios (ADNmc), ácidos nucleicos bicatenarios (ADNbc), ácidos ribonucleicos interferentes pequeños (ARNip) y microARN (miARN). Un ácido nucleico también puede comprender cualquier combinación de estos elementos en una única molécula.
- 55 «Base nitrogenada» se refiere a un resto heterocíclico capaz de aparearse con una base de otro ácido nucleico.
- «Complementariedad de bases nitrogenadas» se refiere a una base nitrogenada que es capaz de apareamiento de bases con otra base nitrogenada. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria con la timina (T). Por ejemplo, en el ARN, la adenina (A) es complementaria con el uracilo (U). En ciertas realizaciones, la base nitrogenada complementaria se refiere a una base nitrogenada de un compuesto antisentido que es capaz de apareamiento de bases con una base nitrogenada de su ácido nucleico diana. Por ejemplo, si una base nitrogenada de una cierta posición de un compuesto antisentido es capaz de establecer enlaces de hidrógeno con una base nitrogenada en una cierta posición de un ácido nucleico diana, entonces se considera que el oligonucleótido y el ácido nucleico diana son complementarios en ese par de bases nitrogenadas.
- 60

«Secuencia de bases nitrogenadas» se refiere al orden de bases nitrogenadas contiguas independiente de cualquier modificación de azúcares, uniones o bases nitrogenadas.

«Nucleósido» se refiere a una base nitrogenada ligada a un azúcar.

«Mimético de nucleósidos» incluye aquellas estructuras utilizadas para reemplazar el azúcar o el azúcar y la base, y no necesariamente la unión en una o más posiciones de un compuesto oligomérico; por ejemplo, miméticos de nucleósidos que tienen miméticos de azúcar de tipo morfolino, ciclohexenilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, biciclo o tríciclo tales como unidades de azúcar que no son furanosa.

«Nucleótido» se refiere a un nucleósido que tiene un grupo fosfato ligado covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido.

«Mimético de nucleótidos» incluye aquellas estructuras utilizadas para reemplazar el nucleósido y la unión en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, ácidos peptidonucleicos o morfolinos (morfolinos ligados por -N(H)-C(=O)-O- u otras uniones que no son fosfodiéster).

«Compuesto oligomérico» u «oligómero» se refiere a un polímero o subunidades monoméricas ligadas que es capaz de hibridarse con una región de una molécula de ácido nucleico. En ciertos casos, los compuestos oligoméricos son oligonucleósidos. En ciertos casos, los compuestos oligoméricos son oligonucleótidos. En ciertos casos, los compuestos oligoméricos son compuestos antisentido. En ciertos casos, los compuestos oligoméricos son oligonucleótidos antisentido. En ciertos casos, los compuestos oligoméricos son oligonucleótidos quiméricos.

«Oligonucleótido» se refiere a un polímero de nucleósidos ligados donde cada uno de los cuales puede estar modificado o no modificado, independientemente unos de otros.

«Administración parenteral» se refiere a la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye la administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular. La administración puede ser continua, crónica, corta o intermitente.

«Péptido» se refiere a una molécula formada ligando al menos dos aminoácidos por enlaces de amida. Péptido se refiere a polipéptidos y proteínas.

«Agente farmacéutico» se refiere a una sustancia que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo. Por ejemplo, en ciertos casos, un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a) es un agente farmacéutico.

«Composición farmacéutica» o «composición» se refiere a una mezcla de sustancias adecuada para la administración a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes activos y un portador farmacéutico, por ejemplo, una solución acuosa estéril.

«Portador farmacéuticamente aceptable» se refiere a un medio o diluyente que no interfiere con la estructura del compuesto. Ciertos portadores de este tipo permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como, por ejemplo, comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y pastillas para chupar para la ingestión oral por parte de un sujeto. Ciertos portadores de este tipo permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen para la administración por inyección, infusión o tópica. Por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa estéril.

«Derivado farmacéuticamente aceptable» engloba derivados de los compuestos descritos en la presente tales como solvatos, hidratos, ésteres, profármacos, polimorfos, isómeros, variantes marcadas con isótopos, sales farmacéuticamente aceptables y otros derivados conocidos en la técnica.

«Sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto precursor y no confieren efectos toxicológicos no deseados a este. La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» o el término «sal» incluye una sal preparada de ácidos o bases atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Las «sales farmacéuticamente aceptables» de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica. Para consultar una revisión de sales farmacéuticamente aceptables, véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Las sales sódicas de los oligonucleótidos antisentido son útiles y muy aceptadas para la administración terapéutica a los seres humanos. En consecuencia, en un caso los compuestos descritos en la presente están en forma de una sal sódica.

- «Unión fosforotioato» se refiere a una unión entre nucleósidos donde el enlace fosfodiéster se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no son puente con un átomo de azufre. Una unión fosforotioato (P=S) es una unión internucleosídica modificada.
- 5 «Porción» se refiere a un número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, ligadas) de un ácido nucleico. En ciertos casos, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un ácido nucleico diana. En ciertos casos, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto antisentido.
- 10 «Prevenir» o «prevención» se refiere a retrasar o detener la aparición o desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección durante un periodo de tiempo, desde minutos hasta indefinidamente. Prevenir también significa reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección.
- 15 «Profármaco» se refiere a un agente terapéutico que se prepara en una forma inactiva que se convierte en una forma activa (es decir, un fármaco) dentro del cuerpo o células de este por acción de enzimas endógenas u otros agentes químicos o afecciones.
- «Eleva» se refiere a incrementar la cantidad. Por ejemplo, elevar los niveles plasmáticos de HDL se refiere a incrementar la cantidad de HDL en el plasma.
- 20 «Reducir» se refiere a disminuir hasta un grado, tamaño, cantidad o número menor. Por ejemplo, reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos se refiere a disminuir la cantidad de triglicéridos en el plasma.
- 25 La «región» o «región diana» se define como una porción de un ácido nucleico diana que tiene al menos una estructura, función o característica identificable. Por ejemplo, una región diana puede englobar una UTR 3', una UTR 5', un exón, un intrón, una unión de exón/intrón, una región codificante, una región de inicio de la traducción, una región de terminación de la traducción, u otra región definida de ácido nucleico. Se pueden obtener las regiones definidas estructuralmente para apo(a) mediante el número de acceso a partir de bases de datos de las secuencias tales como NCBI. En ciertos casos, una región diana puede englobar la secuencia desde un sitio diana 5' de un segmento diana dentro de la región diana hasta un sitio diana 3' de otro segmento diana dentro de la región diana.
- 30 «Ribonucleótido» se refiere a un nucleótido que tiene un hidroxilo en la posición 2' de la porción de azúcar del nucleótido. Los ribonucleótidos se pueden modificar con una variedad de sustituyentes.
- 35 «Segundo agente» o «segundo agente terapéutico» se refiere a un agente que se puede utilizar combinado con un «primer agente». Un segundo agente terapéutico puede incluir, sin carácter limitante, oligonucleótidos antisentido que tienen como diana apo(a) o apoB. Un segundo agente también puede incluir anticuerpos anti-apo(a), inhibidores de péptidos apo(a), agentes que reducen el colesterol, agentes que reducen los lípidos, agentes que reducen la glucosa y agentes antiinflamatorios.
- 40 Los «segmentos» se definen como subporciones o regiones más pequeñas dentro de un ácido nucleico. Por ejemplo, un «segmento diana» se refiere a la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico diana que es la diana de uno o más compuestos antisentido. «Sitio diana 5'» se refiere al nucleótido del extremo 5' de un segmento diana. «Sitio diana 3'» se refiere al nucleótido del extremo 3' de un segmento diana. Como alternativa, un «sitio de inicio» se puede referir al nucleótido del extremo 5' de un segmento diana y un «sitio de parada» se refiere al nucleótido del extremo 3' de un segmento diana. Un segmento diana también puede comenzar en el «sitio de inicio» de una secuencia y finalizar en el «sitio de parada» de otra secuencia.
- 45 En las versiones «truncadas» o «acortadas» de los oligonucleótidos antisentido o ácidos nucleicos diana expuestos en la presente se han eliminado uno, dos o más nucleósidos.
- 50 «Efectos secundarios» se refiere a respuestas fisiológicas atribuibles a un tratamiento que no son los efectos deseados. En ciertos casos, los efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de inyección, anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías de la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías del sistema nervioso central, miopatías y malestar general. Por ejemplo, un aumento de los niveles de aminotransferasa en el suero puede indicar toxicidad hepática o anomalías de la función hepática. Por ejemplo, un aumento de la bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o anomalías de la función hepática.
- 55 «Oligonucleótido monocatenario» se refiere a un oligonucleótido que no está hibridado con una hebra complementaria.
- 60 «Que se puede hibridar de manera específica» se refiere a un compuesto antisentido que tiene un grado suficiente de complementariedad con un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado mientras muestra efectos mínimos o ninguno en absoluto en ácidos nucleicos que no son la diana en condiciones en las que se desea la unión específica, es decir, en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos *in vivo* y tratamientos terapéuticos.
- 65 «Estatina» se refiere a un agente que inhibe la actividad de la HMG-CoA-reductasa.

«Administración subcutánea» se refiere a la administración justo por debajo de la piel.

«Sujeto» se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o terapia.

«Resto de azúcar» se refiere a un resto de azúcar de origen natural o un resto de azúcar modificado de un nucleósido.

«Síntoma de una enfermedad o trastorno cardiovascular» se refiere a un fenómeno que surge de una enfermedad o trastorno cardiovascular o que los acompaña y que sirve como un indicador de estos. Por ejemplo, angina; dolor de pecho; disnea; palpitaciones; debilidad; mareos; náuseas; sudoración; taquicardia; bradicardia; arritmia; fibrilación auricular; edema en las extremidades inferiores; cianosis; fatiga; desvanecimiento; entumecimiento de la cara; entumecimiento de las extremidades; claudicación o calambres en los músculos; hinchazón del abdomen; o fiebre son síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular.

«Dirigido» o «que tiene como diana» se refiere al proceso de diseñar y seleccionar un compuesto antisentido que se hibridará específicamente con un ácido nucleico diana e inducirá un efecto deseado.

«Ácido nucleico diana», «ARN diana» y «transcrito de ARN diana» se refieren todos a un ácido nucleico que puede ser la diana de compuestos antisentido.

«Cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

«Cambio terapéutico del estilo de vida» se refiere a cambios dietéticos y en el estilo de vida que pretenden reducir la masa de tejido graso/adiposo y/o colesterol. Tal cambio puede reducir el riesgo de desarrollar una cardiopatía y puede incluir recomendaciones sobre la ingesta en la dieta de calorías diarias totales, grasa total, grasa saturada, grasa poliinsaturada, grasa monoinsaturada, carbohidratos, proteínas, colesterol, fibra insoluble, así como también recomendaciones sobre la actividad física.

«Tratar» o «que trata» se refiere a la administración de un compuesto descrito en la presente para dar lugar a una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección.

«Triglicérido» o «TG» se refiere a un lípido o grasa neutra constituido por glicerol combinado con tres moléculas de ácido graso.

«Diabetes de tipo 2» (también conocida como «diabetes mellitus de tipo 2», «diabetes mellitus, tipo 2», «diabetes no insulino dependiente», «NIDDM, por sus siglas en inglés», «diabetes relacionada con la obesidad» o «diabetes de aparición adulta») es un trastorno metabólico que está caracterizado principalmente por la resistencia a la insulina, deficiencia de insulina relativa e hiperglucemia.

«Nucleótido no modificado» se refiere a un nucleótido compuesto por bases nitrogenadas de origen natural, resto de azúcar y uniones internucleosídicas. En ciertos casos, un nucleótido no modificado es un nucleótido de ARN (es decir, β -D-ribonucleósidos) o un nucleótido de ADN (es decir, β -D-desoxirribonucleósidos).

«Segmento lateral» se refiere a uno o una pluralidad de nucleósidos modificados para conferir a un oligonucleótido propiedades tales como una mayor actividad inhibidora, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana, o resistencia a la degradación por nucleasas *in vivo*.

Ciertos aspectos

Ciertos casos de la divulgación incluyen compuestos y métodos para reducir la expresión de ARNm y proteína de apo(a). En ciertos casos, el compuesto es un inhibidor específico para apo(a) para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con apo(a). En ciertos casos, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a).

Ciertos casos de la divulgación incluyen compuestos y métodos para reducir los niveles de Lp(a). En ciertos casos, el compuesto es un inhibidor específico para apo(a) para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con Lp(a). En ciertos casos, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que tiene como diana apo(a).

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado está constituido por de 15 a 30, de 18 a 24, de 19 a 22, de 13 a 25, de 14 a 25, de 15 a 25 nucleósidos ligados. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado comprende al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29 o 30 nucleósidos ligados. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-4. Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana un segmento de apo(a) que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de cualquiera de los segmentos diana que se muestran en las Tablas 3-13 y 28-30. En las tablas, el «Sitio de inicio» se refiere al nucleótido del extremo 5' de un segmento diana y el «Sitio de parada» se refiere al nucleótido del extremo 3' de un segmento diana. Un segmento diana se puede extender desde el sitio de inicio hasta el sitio de parada de cada secuencia enumerada en las tablas. Como alternativa, el segmento diana también se puede extender desde el sitio de inicio de una secuencia y finalizar en el sitio de parada de otra secuencia. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 5, un segmento diana se puede extender desde 3901-3920, el sitio de inicio hasta el sitio de parada de la SEQ ID NO: 58. En otro ejemplo, como se muestra en la Tabla 5, un segmento diana se puede extender desde 3900-3923, el sitio de inicio de la SEQ ID NO: 57 hasta el sitio de parada de la SEQ ID NO: 61.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o un 100% a cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-4. Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o un 100% a cualquiera de los segmentos diana que se muestran en las Tablas 3-13 y 28-30.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que comprende una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una porción de al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29 o 30 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las bases nitrogenadas 3901 a 3920 de la SEQ ID NO: 1, donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80% a la SEQ ID NO: 1.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que comprende una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29 o 30 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las bases nitrogenadas 3900 a 3923 de la SEQ ID NO: 1, donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80% a la SEQ ID NO: 1.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 12-130, 133, 134. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 12-130, 133, 134.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 12-20, 22-33, 34-43, 46-49, 50, 53, 57-62, 65-66, 68, 70-79, 81, 85-86, 89-90, 92-94, 97, 105-110, 103-104, 133-134.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 12-19, 26-30, 32, 34, 37-43, 45-46, 49, 57-58, 61, 64-66, 68, 72-74, 76-77, 92-94, 103-110.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al

menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 111, 114-121, 123-129.

5 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 14, 17, 18, 26-28, 38, 71, 106-107.

10 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 14, 26-29, 38-39, 82.

15 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 14, 16-18.

20 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 26-27, 107.

25 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 28-29, 38-39, 46.

30 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NOs: 28, 93, 104, 134.

35 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58.

40 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58.

45 En ciertos casos, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58.

50 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado es monocatenario.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde al menos una unión internucleosídica es una unión internucleosídica modificada. En ciertos casos, cada unión internucleosídica es una unión internucleosídica fosforotioato.

55 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde al menos un nucleósido comprende una base nitrogenada modificada. En ciertos casos, la base nitrogenada modificada es 5-metilcitosina.

60 Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado comprende al menos un azúcar modificado. En ciertos casos, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico. En ciertos casos, el azúcar modificado comprende un 2'-O-metoxietilo, un etilo restringido, un 3'-fluoro-HNA o un puente 4'- (CH₂)_n-O-2', donde n es 1 o 2.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado está constituido por de 12 a 30 nucleósidos ligados y comprende: (a) un segmento gap constituido por desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado está constituido por de 20 nucleósidos ligados y comprende: (a) un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 12-130, 133, 134, donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

Ciertas realizaciones proporcionan un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), donde el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados con la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados; (b) un segmento lateral en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados; (c) un segmento lateral en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados; y donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

En ciertos casos, el compuesto está en forma de sal. En casos adicionales, el compuesto comprende además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a), o una sal de este, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Ciertos casos de la divulgación incluyen una composición que comprende un compuesto como se describe en la presente, donde el nivel de viscosidad del compuesto es inferior a 40 centipoise (cP). En ciertos casos, los compuestos antisentido como se describen en la presente son eficaces debido a que tienen una viscosidad inferior a 40 cP, inferior a 35 cP, inferior a 30 cP, inferior a 25 cP, inferior a 20 cP o inferior a 15 cP cuando se mide mediante los parámetros descritos en el Ejemplo 13.

Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para su uso en la terapia para tratar una enfermedad, trastorno o afección relacionados con apo(a). Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para su uso en la terapia para tratar una enfermedad, trastorno o afección relacionados con Lp(a). En ciertos casos, la composición es un compuesto que comprende un inhibidor específico para apo(a). En ciertos casos, el inhibidor específico para apo(a) es un ácido nucleico. En ciertos casos, el ácido nucleico es un compuesto antisentido. En ciertos casos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a). En ciertos casos, el oligonucleótido modificado que tiene como diana apo(a) se utiliza para tratar, prevenir, retrasar la evolución, mejorar una enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares y/o metabólicos. En ciertos casos, las composiciones y métodos para la terapia incluyen administrar un inhibidor específico para apo(a) a un individuo que lo necesite.

Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para reducir los niveles de apo(a). Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para reducir los niveles de Lp(a). En ciertos casos, reducir los niveles de apo(a) en un tejido, órgano o sujeto mejora la proporción de LDL respecto a HDL o la proporción de TG respecto a HDL.

Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la evolución y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con apo(a) en un sujeto que lo necesite. Ciertos casos de la divulgación incluyen composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la evolución y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con Lp(a) en un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones incluyen enfermedades, trastornos y afecciones cardiovasculares y/o metabólicos. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares de este tipo incluyen, sin carácter limitante, aneurisma (por ejemplo, aneurisma aórtico abdominal), angina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (por ejemplo, arteriopatía periférica, arteriopatía oclusiva periférica), oclusión vascular retinal o accidente cerebrovascular. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones metabólicos de este tipo incluyen, sin carácter limitante, hiperglucemia, prediabetes, diabetes (de tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias de este tipo incluyen, sin carácter limitante, arteriopatía coronaria (CAD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Alzheimer y enfermedades tromboembólicas, trastorno o afecciones. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas incluyen, sin carácter limitante, accidente cerebrovascular, trombosis (por ejemplo, tromboembolismo venoso), infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica.

Ciertos casos de la divulgación incluyen un método para reducir al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares. En ciertos casos, los síntomas incluyen, sin carácter limitante, angina, dolor de pecho, disnea, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, edema en las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desvanecimiento, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres en los músculos, hinchazón del abdomen y fiebre.

En ciertos casos, la modulación de la expresión de apo(a) o Lp(a) ocurre en una célula, tejido u órgano. En ciertos casos, la modulación ocurre en una célula, tejido u órgano en un animal. En ciertos casos, la modulación es una reducción en el nivel de ARNm de apo(a). En ciertos casos, la modulación es una reducción en el nivel de proteína de apo(a). En ciertos casos, se reducen los niveles de ARNm y de proteína de apo(a). En ciertos casos, la modulación es una reducción en el nivel de Lp(a). Tal reducción puede depender del tiempo o depender de la dosis.

En ciertos casos, el sujeto o animal es un ser humano.

En ciertos casos, el compuesto se administra por vía parenteral. En casos adicionales, la administración parenteral es subcutánea.

En ciertos casos, el compuesto se administra conjuntamente con un segundo agente o terapia. En ciertos casos, el segundo agente es un agente que reduce la glucosa. En ciertos casos, el segundo agente es un agente que reduce el LDL, TG o colesterol. En ciertos casos, el segundo agente es un agente antiinflamatorio. En ciertos casos, el segundo agente es un fármaco para la enfermedad de Alzheimer. En ciertos casos, el segundo agente puede ser, sin carácter limitante, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE, por ejemplo, aspirina), niacina (por ejemplo, Niaspan), ácido nicotínico, un inhibidor de apoB (por ejemplo, Mipomersen), un inhibidor de CETP (por ejemplo, Anacetrapib), un inhibidor de apo(a), un análogo de la hormona tiroidea (por ejemplo, Eprotiroma), un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, una estatina), un fibrato (por ejemplo, Gemfibrozil) y un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (por ejemplo, Lomitapida). La terapia puede ser, sin carácter limitante, aféresis de Lp(a). Los agentes o terapias se pueden administrar conjuntamente o administrar a la vez. Los agentes o terapias se pueden administrar secuencial o posteriormente.

Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto que tiene como diana apo(a) para reducir los niveles de apo(a) en un animal. Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto que tiene como diana apo(a) para reducir los niveles de Lp(a) en un animal. Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de compuestos que tienen como diana apo(a) para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociados con apo(a). Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de compuestos que tienen como diana apo(a) para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociados con Lp(a).

Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto que tiene como diana apo(a) en la preparación de un medicamento para reducir los niveles de apo(a) en un animal. Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto que tiene como diana apo(a) en la preparación de un medicamento para reducir los niveles de Lp(a) en un animal. Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociados con apo(a). Ciertos casos de la divulgación incluyen el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociados con Lp(a).

Ciertos casos de la divulgación incluyen un kit para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección como se describe en la presente donde el kit comprende: (i) un inhibidor específico para apo(a) como se describe en la presente; y opcionalmente (ii) un segundo agente o terapia como se describe en la presente.

Un kit de la presente divulgación puede incluir además instrucciones para utilizar el kit para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección como se describe en la presente mediante terapia combinada como se describe en la presente.

5 Compuestos antisentido

Los compuestos oligoméricos incluyen, sin carácter limitante, oligonucleótidos, oligonucleósidos, análogos de oligonucleótidos, miméticos de oligonucleótidos, compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, microARN y ARNip. Un compuesto oligomérico puede ser «antisentido» respecto a un ácido nucleico diana, lo que significa que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico diana mediante enlaces de hidrógeno.

En ciertos casos, un compuesto antisentido tiene una secuencia de bases nitrogenadas que, cuando se escribe en la dirección de 5' a 3', comprende el complementario inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que tiene como diana. En ciertos casos de este tipo, un oligonucleótido antisentido tiene una secuencia de bases nitrogenadas que, cuando se escribe en la dirección de 5' a 3', comprende el complementario inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que tiene como diana.

En ciertos casos, un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) tiene una longitud de 12 a 30 subunidades. En otras palabras, los compuestos antisentido tienen de 12 a 30 subunidades ligadas. En otros casos, el compuesto antisentido tienen de 8 a 80, de 10 a 80, de 12 a 50, de 15 a 30, de 18 a 24, de 19 a 22, de 13 a 25, de 14 a 25 o de 15 a 25 subunidades ligadas. En ciertos casos de este tipo, los compuestos antisentido tienen una longitud de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, o 80 subunidades ligadas, o un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En ciertos casos de este tipo, los compuestos antisentido tienen una longitud de 8 subunidades ligadas. En algunos casos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido. En algunos casos, las subunidades ligadas son nucleósidos.

En ciertos casos, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado acortado o truncado. En el oligonucleótido modificado acortado o truncado se pueden haber eliminado uno o más nucleósidos del extremo 5' (truncamiento 5'), haber eliminado uno o más nucleósidos del extremo 3' (truncamiento 3') o haber eliminado uno o más nucleósidos de la porción central. Como alternativa, los nucleósidos eliminados se pueden dispersar a lo largo del oligonucleótido modificado, por ejemplo, en un compuesto antisentido en el que se haya eliminado un nucleósido del extremo 5' y se haya eliminado un nucleósido del extremo 3'.

Cuando está presente un único nucleósido adicional en un oligonucleótido alargado, el nucleósido adicional se puede ubicar en la porción central, extremo 5' o 3' del oligonucleótido. Cuando están presentes dos o más nucleósidos adicionales, los nucleósidos añadidos pueden estar adyacentes entre sí, por ejemplo, en un oligonucleótido que tiene dos nucleósidos añadidos a la porción central, al extremo 5' (adición 5'), o como alternativa al extremo 3' (adición 3'), del oligonucleótido. Como alternativa, los nucleósidos añadidos se pueden dispersar a lo largo del compuesto antisentido, por ejemplo, en un oligonucleótido en el que se haya añadido un nucleósido al extremo 5' y se haya añadido una subunidad al extremo 3'.

Es posible aumentar o reducir la longitud del compuesto antisentido, tal como un oligonucleótido antisentido, y/o introducir bases emparejadas erróneamente sin eliminar la actividad. Por ejemplo, en Woolf *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:7305-7309, 1992), se estudiaron una serie de oligonucleótidos antisentido con una longitud de 13-25 bases nitrogenadas para determinar su capacidad de inducir la escisión de un ARN diana en un modelo de inyección de oocitos. Los oligonucleótidos antisentido con una longitud de 25 bases nitrogenadas con 8 u 11 bases emparejadas erróneamente cerca de los extremos de los oligonucleótidos antisentido fueron capaces de dirigir la escisión específica del ARNm diana, aunque en menor grado que los oligonucleótidos antisentido que no contuvieron emparejamientos erróneos. De manera similar, se consiguió una escisión específica diana utilizando oligonucleótidos antisentido de 13 bases nitrogenadas, incluidos aquellos con 1 o 3 emparejamientos erróneos.

Gautschi *et al.* (*J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, marzo de 2001) demostraron la capacidad de un oligonucleótido que tiene un 100% de complementariedad con el ARNm de bcl-2 y que tiene 3 emparejamientos erróneos con el ARNm de bcl-xL para reducir la expresión tanto de bcl-2 como de bcl-xL *in vitro* e *in vivo*. Además, este oligonucleótido demostró una potente actividad antitumoral *in vivo*.

Maher y Dolnick (*Nuc. Acid. Res.* 16:3341-3358, 1988) estudiaron una serie de oligonucleótidos antisentido de 14 bases nitrogenadas en tándem, y oligonucleótidos antisentido de 28 y 42 bases nitrogenadas que comprendían la secuencia de dos o tres de los oligonucleótidos antisentido en tándem, respectivamente, para determinar su capacidad de detener la traducción de DHFR humano en un ensayo con reticulocitos de conejo. Cada uno de los tres oligonucleótidos antisentido de 14 bases nitrogenadas en solitario fue capaz de inhibir la traducción, aunque a un nivel más moderado que los oligonucleótidos antisentido de 28 o 42 bases nitrogenadas.

65 Motivos de compuestos antisentido

En ciertos casos, los compuestos antisentido que tienen como diana un ácido nucleico de apo(a) tienen subunidades modificadas químicamente dispuestas en patrones, o motivos, para conferir a los compuestos antisentido propiedades, tales como una mayor actividad inhibidora, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana, o resistencia a degradación por parte de nucleasas *in vivo*.

Los compuestos antisentido quiméricos contienen habitualmente al menos una región modificada de manera que confiera una mayor resistencia a la degradación de nucleasas, mayor captación celular, mayor afinidad de unión por el ácido nucleico diana y/o mayor actividad inhibidora. Una segunda región de un compuesto antisentido quimérico puede actuar opcionalmente como un sustrato para la endonucleasa RNasa H celular, que escinde la hebra de ARN de un dúplex de ARN: ADN.

Los compuestos antisentido que tienen un motivo de gápmero se consideran compuestos antisentido quiméricos. En un gápmero, una región interna que tiene una pluralidad de nucleótidos que favorece la escisión por RNasa H está ubicada entre las regiones externas que tienen una pluralidad de nucleótidos que son distintos desde un punto de vista químico de los nucleósidos de la región interna. En el caso de un oligonucleótido antisentido que tiene un motivo de tipo gápmero, el segmento gap actúa generalmente como el sustrato para la escisión por endonucleasa, mientras que los segmentos laterales comprenden nucleósidos modificados. En ciertos casos, las regiones de un gápmero están diferenciadas por los tipos de restos de azúcar que comprende cada región distinta. Los tipos de restos de azúcar que se utilizan para diferenciar las regiones de un gápmero pueden incluir, en algunas realizaciones, β -D-ribonucleósidos, β -D-desoxirribonucleósidos, nucleósidos modificados en la posición 2' (tales nucleósidos modificados en la posición 2' pueden incluir 2'-MOE y 2'-O-CH₃, entre otros), y nucleósidos modificados con azúcares bicíclicos (tales nucleósidos modificados con azúcares bicíclicos pueden incluir aquellos que tienen un puente 4'-(CH₂)_n-O-2', donde n=1 o n=2). Preferentemente, cada región distinta comprende restos de azúcar uniformes. El motivo lateral-gap-lateral se describe con frecuencia como «X-Y-Z», donde «X» representa la longitud de la región lateral 5', «Y» representa la longitud de la región gap, y «Z» representa la longitud de la región lateral 3'. Tal como se utiliza en la presente, un gápmero descrito como «X-Y-Z» tiene una configuración tal que el segmento gap se ubica inmediatamente adyacente a cada uno del segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3'. Por lo tanto, no existen nucleótidos intermedios entre el segmento lateral en 5' y el segmento gap, o el segmento gap y el segmento lateral en 3'. Cualquiera de los compuestos antisentido descritos en la presente pueden tener un motivo de gápmero. En algunas realizaciones, X y Z son idénticos; en otros casos son diferentes. En un caso preferido, Y tiene entre 8 y 15 nucleótidos. X, Y o Z pueden tener cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más nucleótidos. Por lo tanto, los gápmeros incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, 5-10-5, 4-8-4, 4-12-3, 4-12-4, 3-14-3, 2-13-5, 2-12-2, 2-16-2, 1-18-1, 3-10-3, 2-10-2, 1-10-1, 2-8-2, 6-8-6, 5-8-5, 1-8-1, 2-6-2, 2-13-2, 1-8-2, 2-8-3, 3-10-2, 1-18-2 o 2-18-2.

En ciertos casos, el compuesto antisentido como un motivo «wingmero» tiene una configuración lateral-gap o gap-lateral, es decir, una configuración X-Y o Y-Z como se ha descrito anteriormente para la configuración de gápmero. Por lo tanto, las configuraciones de wingmeros incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13 o 5-13.

En ciertos casos, los compuestos antisentido que tienen como diana un ácido nucleico de apo(a) poseen un motivo gápmero 5-10-5.

En ciertos casos, un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) tiene un motivo gap ampliado.

Ácidos nucleicos diana, regiones diana y secuencias de nucleótidos

Las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia diana de apo(a) incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: N.º de acceso GENBANK NM_005577.2, incorporado a la presente como la SEQ ID NO: 1; N.º de acceso GENBANK NT_007422.12, truncado de los nucleótidos 3230000 a 3380000, incorporado a la presente como la SEQ ID NO: 2; N.º de acceso GENBANK NT_025741.15, truncado de los nucleótidos 65120000 a 65258000, designado en la presente como la SEQ ID NO: 3; y N.º de acceso GENBANK NM_005577.1, incorporado a la presente como la SEQ ID NO: 4.

Se entiende que la secuencia expuesta en cada SEQ ID NO en los Ejemplos que contiene la presente es independiente de cualquier modificación a un resto de azúcar, una unión internucleosídica o una base nitrogenada. Como tal, los compuestos antisentido definidos por la SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones en un resto de azúcar, una unión internucleosídica o una base nitrogenada. Los compuestos antisentido descritos por el número Isis (N.º Isis) indican una combinación de secuencia de bases nitrogenadas y motivo.

En ciertos casos, una «región diana» es una región definida estructuralmente del ácido nucleico diana. Por ejemplo, una región diana puede englobar una UTR 3', una UTR 5', un exón, un intrón, una unión de exón/intrón, una región codificante, una región de inicio de la traducción, una región de terminación de la traducción, u otra región definida de ácido nucleico. Se pueden obtener las regiones definidas estructuralmente para apo(a) mediante el número de acceso a partir de bases de datos de las secuencias tales como NCBI. En ciertos casos, una región diana puede englobar la secuencia desde un

sitio diana 5' de un segmento diana dentro de la región diana hasta un sitio diana 3' de otro segmento diana dentro de la misma región diana.

En ciertos casos, un «segmento diana» es una subporción más pequeña de una región diana dentro de un ácido nucleico. Por ejemplo, un «segmento diana» puede ser la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico diana que es la diana de uno o más compuestos antisentido. «Sitio diana 5'» se refiere al nucleótido del extremo 5' de un segmento diana. «Sitio diana 3'» se refiere al nucleótido del extremo 3' de un segmento diana.

Una región diana puede contener uno o más segmentos diana. Múltiples segmentos diana dentro de una región diana pueden estar superpuestos. Como alternativa, pueden no estar superpuestos. En ciertos casos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por no más de aproximadamente 300 nucleótidos. En ciertos casos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por un número de nucleótidos que es, es aproximadamente, no es más de, no es más de aproximadamente 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 nucleótidos en el ácido nucleico diana, o es un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En ciertos casos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por no más, o no más de aproximadamente, 5 nucleótidos en el ácido nucleico diana. En ciertos casos, los segmentos diana son contiguos. Se contemplan regiones diana definidas por un intervalo que tiene un ácido nucleico de partida que es cualquiera de los sitios diana 5' o sitios diana 3' enumerados en la presente.

El direccionamiento incluye la determinación de al menos un segmento diana con el cual se hibrida un compuesto antisentido, de modo que ocurra un efecto deseado. En ciertos casos, el efecto deseado es una reducción de los niveles de ácido nucleico diana de tipo ARNm. En ciertos casos, el efecto deseado es la reducción de niveles de proteína codificada por el ácido nucleico diana o un cambio fenotípico asociado con el ácido nucleico diana.

Se pueden encontrar segmentos diana adecuados dentro de una UTR 5', una región codificante, una UTR 3', un intrón, un exón, o una unión de exón/intrón. Los segmentos diana que contienen un codón de inicio o un codón de parada también son segmentos diana adecuados. Un segmento diana adecuado puede excluir específicamente una cierta región definida estructuralmente, tal como el codón de inicio o codón de parada.

La determinación de segmentos diana adecuados puede incluir una comparación de la secuencia de un ácido nucleico diana con otras secuencias a lo largo del genoma. Por ejemplo, se puede utilizar el algoritmo BLAST para identificar regiones de similitud entre diferentes ácidos nucleicos. La comparación puede evitar la selección de secuencias de compuestos antisentido que se puedan hibridar de manera no específica con secuencias que no son un ácido nucleico diana seleccionado (es decir, secuencias que no son la diana o inespecíficas).

Puede haber una variación en la actividad (por ejemplo, según define la reducción porcentual de niveles de ácido nucleico diana) de los compuestos antisentido dentro de una región diana activa. En ciertos casos, las reducciones en los niveles de ARNm de apo(a) pueden ser indicativas de la inhibición de la expresión de apo(a). Las reducciones en los niveles de una proteína apo(a) pueden ser indicativas de la inhibición de la expresión de ARNm diana. Además, los cambios fenotípicos pueden ser indicativos de la inhibición de la expresión de apo(a). Por ejemplo, un aumento en los niveles de HDL, disminución en los niveles de LDL, disminución en los niveles de colesterol o disminución en los niveles de triglicéridos, están entre los cambios fenotípicos que se pueden evaluar para determinar la inhibición de la expresión de apo(a). También se pueden evaluar otras indicaciones fenotípicas, por ejemplo, síntomas asociados con una enfermedad cardiovascular; por ejemplo, angina; dolor de pecho; disnea; palpitaciones; debilidad; mareos; náuseas; sudoración; taquicardia; bradicardia; arritmia; fibrilación auricular; edema en las extremidades inferiores; cianosis; fatiga; desvanecimiento; entumecimiento de la cara; entumecimiento de las extremidades; claudicación o calambres en los músculos; hinchazón del abdomen; o fiebre.

Hibridación

En algunos casos, ocurre hibridación entre un compuesto antisentido divulgado en la presente y un ácido nucleico de apo(a). El mecanismo más común de hibridación conlleva los enlaces de hidrógeno (por ejemplo, Watson-Crick, Hoogsteen o enlaces de hidrógeno Hoogsteen invertidos) entre bases nitrogenadas complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

Puede ocurrir hibridación en condiciones diferentes. Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y están determinadas por la naturaleza y composición de las moléculas de ácido nucleico que se van a hibridar.

Los métodos para determinar si una secuencia se puede hibridar específicamente con un ácido nucleico diana son muy conocidos en la técnica (Sambrooke y Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3.^a Ed., 2001). En ciertos casos, los compuestos antisentido proporcionados en la presente se pueden hibridar específicamente con un ácido nucleico de apo(a).

Complementariedad

Un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana son complementarios entre sí cuando un número suficiente de bases nitrogenadas del compuesto antisentido puede establecer enlaces de hidrógeno con las bases nitrogenadas correspondientes del ácido nucleico diana, de modo que ocurrirá un efecto deseado (por ejemplo, inhibición antisentido de un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico de apo(a)).

Se pueden tolerar bases nitrogenadas no complementarias entre un compuesto antisentido y un ácido nucleico de apo(a) siempre que el compuesto antisentido siga siendo capaz de hibridarse específicamente con un ácido nucleico diana. Además, un compuesto antisentido se puede hibridar en uno o más segmentos de un ácido nucleico de apo(a) de modo que los segmentos intermedios o adyacentes no estén implicados en el evento de hibridación (por ejemplo, una estructura de bucle, emparejamiento erróneo o estructura de tipo horquilla).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente, o una porción especificada de estos, son complementarios en, o son complementarios en al menos, un 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% con un ácido nucleico de apo(a), una región diana, un segmento diana o porciones especificadas de este. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana se puede determinar utilizando métodos habituales.

Por ejemplo, un compuesto antisentido en el que 18 de 20 bases nitrogenadas del compuesto antisentido son complementarias con una región diana, y por lo tanto se hibridarían específicamente, representaría una complementariedad de un 90%. En este ejemplo, las bases nitrogenadas no complementarias restantes pueden estar agrupadas o intercaladas con bases nitrogenadas complementarias y no es necesario que sean contiguas entre sí o con las bases nitrogenadas complementarias. Como tal, un compuesto antisentido que tiene una longitud de 18 bases nitrogenadas que tiene 4 (cuatro) bases nitrogenadas no complementarias que están flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico diana tendría una complementariedad total de un 77,8% con el ácido nucleico diana y, por lo tanto, estaría comprendido en el alcance de la presente invención. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con una región de un ácido nucleico diana se puede determinar de manera rutinaria utilizando programas BLAST (herramientas de búsqueda de alineación local básica) y programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410; Zhang y Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649 656). Se puede determinar el porcentaje de homología, identidad secuencial o complementariedad mediante, por ejemplo, el programa Gap (Paquete de Análisis Secuencial Wisconsin, Versión 8 para Unix, Grupo de Genética Computacional, Parque de Investigación de la Universidad, Madison Wis.), utilizando parámetros predeterminados, que utiliza el algoritmo de Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente, o porciones especificadas de estos, son totalmente complementarios (es decir, complementarios en un 100%) con un ácido nucleico diana, o una porción especificada de este. Por ejemplo, un compuesto antisentido puede ser totalmente complementario con un ácido nucleico de apo(a), o una región diana, o un segmento diana o secuencia diana de este. Tal como se utiliza en la presente, «totalmente complementario» significa que cada base nitrogenada de un compuesto antisentido es capaz de un emparejamiento de bases preciso con las bases nitrogenadas correspondientes de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 bases nitrogenadas es totalmente complementario con una secuencia diana que tiene una longitud de 400 bases nitrogenadas, siempre que haya una porción de 20 bases nitrogenadas correspondiente del ácido nucleico diana que sea totalmente complementaria al compuesto antisentido. También se puede utilizar la complementariedad total en referencia a una porción especificada del primer y/o segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 bases nitrogenadas de un compuesto antisentido de 30 bases nitrogenadas puede ser «totalmente complementaria» con una secuencia diana que tenga una longitud de 400 bases nitrogenadas. La porción de 20 bases nitrogenadas del oligonucleótido de 30 bases nitrogenadas es totalmente complementaria con la secuencia diana si la secuencia diana tiene una porción de 20 bases nitrogenadas correspondiente donde cada base nitrogenada es complementaria con la porción de 20 bases nitrogenadas del compuesto antisentido. Al mismo tiempo, todo el compuesto antisentido de 30 bases nitrogenadas puede ser o no ser totalmente complementario con la secuencia diana, dependiendo de si las 10 bases nitrogenadas restantes del compuesto antisentido también son complementarias a la secuencia diana.

La(s) base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) puede(n) estar ubicada(s) en el extremo 5' o 3' del compuesto antisentido. Como alternativa, la(s) base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) puede(n) estar en una posición interna del compuesto antisentido. Cuando están presentes dos o más bases nitrogenadas no complementarias, pueden ser contiguas (es decir, ligadas) o no contiguas. En una realización, una base nitrogenada no complementaria se ubica en el segmento lateral de un oligonucleótido antisentido gápmero.

En ciertos casos, los compuestos antisentido que tienen una longitud de, o tienen una longitud de hasta, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) respecto a un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico de apo(a), o una porción especificada de este.

En ciertos casos, los compuestos antisentido que tienen una longitud de, o tienen una longitud de hasta, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 bases nitrogenadas comprenden no más de 6, no más de 5, no

más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) respecto a un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico de apo(a), o una porción especificada de este.

Los compuestos antisentido proporcionados en la presente también incluyen aquellos que son complementarios con una porción de un ácido nucleico diana. Tal como se utiliza en la presente, «porción» se refiere a un número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, ligadas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico diana. Una «porción» también se puede referir a un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto antisentido. En ciertos casos, los compuestos antisentido son complementarios con al menos una porción de 8 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertos casos, los compuestos antisentido son complementarios con al menos una porción de 12 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertos casos, los compuestos antisentido son complementarios con al menos una porción de 15 bases nitrogenadas de un segmento diana. También se contemplan compuestos antisentido que son complementarios con al menos una porción de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más bases nitrogenadas de un segmento diana, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

Identidad

Los compuestos antisentido proporcionados en la presente también pueden tener un porcentaje de identidad definido con una secuencia de nucleótidos particular, SEQ ID NO, o compuesto representado por un número Isis específico, o porción de estos. Tal como se utiliza en la presente, un compuesto antisentido es idéntico a la secuencia divulgada en la presente si tiene la misma capacidad de emparejamiento de bases nitrogenadas. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN divulgada se consideraría idéntico a la secuencia de ADN ya que tanto el uracilo como la timidina se emparejan con la adenina. También se contemplan versiones acortadas y alargadas de los compuestos antisentido descritos en la presente así como también compuestos que tienen bases no idénticas respecto a los compuestos antisentido proporcionados en la presente. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes entre sí o estar dispersadas a lo largo del compuesto antisentido. El porcentaje de identidad de un compuesto antisentido se calcula de acuerdo con el número de bases que tienen un emparejamiento de bases idéntico respecto a la secuencia con la que se comparan.

En ciertos casos, los compuestos antisentido, o porciones de estos, son idénticos en al menos un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% a uno o más de los compuestos antisentido o SEQ ID NOs, o una porción de estos, divulgados en la presente.

En ciertos casos, una porción de un compuesto antisentido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertos casos, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 bases nitrogenadas se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana.

En ciertos casos, una porción del oligonucleótido antisentido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertos casos, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 bases nitrogenadas se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana.

Modificaciones

Un nucleósido es una combinación base-azúcar. La porción de la base nitrogenada (también conocida como base) del nucleósido es normalmente un resto de base heterocíclica. Los nucleótidos son nucleósidos que incluyen además un grupo fosfato ligado covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido. Para aquellos nucleósidos que incluyen un azúcar pentofuranosilo, el grupo fosfato puede estar ligado con el resto hidroxilo en 2', 3' o 5' del azúcar. Los oligonucleótidos se forman a través de la unión covalente de nucleósidos adyacentes entre sí, para formar un oligonucleótido polimérico lineal. Dentro de la estructura del oligonucleótido, se hace referencia a los grupos fosfatos habitualmente como los que forman las uniones internucleosídicas del oligonucleótido.

Las modificaciones de los compuestos antisentido engloban sustituciones o cambios en uniones internucleosídicas, restos de azúcar o bases nitrogenadas. A menudo se prefieren los compuestos antisentido modificados respecto a las formas nativas debido a sus propiedades deseables tales como, por ejemplo, mejor captación celular, mejor afinidad por el ácido nucleico diana, mayor estabilidad en presencia de nucleasas o mayor actividad inhibidora.

También se pueden emplear nucleósidos modificados químicamente para aumentar la afinidad de unión de un oligonucleótido antisentido acortado o truncado por su ácido nucleico diana. En consecuencia, a menudo se pueden obtener resultados comparables como compuestos antisentido más cortos que tienen nucleósidos modificados químicamente de este tipo.

Uniones internucleosídicas modificadas

La unión internucleosídica de origen natural de ARN y ADN es una unión fosfodiéster de 3' a 5'. A menudo se seleccionan compuestos antisentido que tienen una o más uniones internucleosídicas modificadas, es decir, que no tienen un origen natural, respecto a compuestos antisentido que tienen uniones internucleosídicas de origen natural debido a propiedades

deseables tales como, por ejemplo, mejor captación celular, mejor afinidad por los ácidos nucleicos diana y mayor estabilidad en presencia de nucleasas.

Los oligonucleótidos que tienen uniones internucleosídicas modificadas incluyen uniones internucleosídicas que mantienen un átomo de fósforo así como también uniones internucleosídicas que no tienen un átomo de fósforo. Las uniones internucleosídicas que contienen fósforo representativas incluyen, sin carácter limitante, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamido y fosforotioatos. Los métodos de preparación de uniones que contienen fósforo y que no contienen fósforo son muy conocidos.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido que tienen como diana un ácido nucleico de apo(a), tal como se definen en las reivindicaciones, comprenden una o más uniones internucleosídicas modificadas. En ciertas realizaciones, las uniones internucleosídicas modificadas son uniones de fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión internucleosídica de un compuesto antisentido es una unión internucleosídica de fosforotioato.

Restos de azúcar modificados

Los compuestos antisentido pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos donde el grupo azúcar se ha modificado. Tales nucleósidos modificados en el azúcar pueden conferir una mayor estabilidad frente a nucleasas, mayor afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, los nucleósidos comprenden restos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin carácter limitante, la adición de grupos sustituyentes (incluidos grupos sustituyentes en 5' y 2', puente entre átomos anulares no geminales para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA, por sus siglas en inglés), reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S, N(R), o C(R₁)(R₂) (R, R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector) y combinaciones de estos. Los ejemplos de azúcares modificados químicamente incluyen un nucleósido con sustitución 2'-F-5'-metilo (véase la solicitud internacional PCT WO 2008/101157 publicada el 21/8/08 para otros nucleósidos con sustitución 5',2'-bis divulgados) o reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S con sustitución adicional en la posición 2' (véase la solicitud de patente de EE. UU. publicada US2005-0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o como alternativa la sustitución en 5' de un BNA (véase la solicitud internacional PCT WO 2007/134181 publicada el 22/11/07 donde LNA se sustituye con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

Los ejemplos de nucleósidos que tienen restos de azúcar modificados incluyen, sin carácter limitante, nucleósidos que comprenden grupos sustituyentes 5'-vinilo, 5'-metilo (R o S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F y 2'-O(CH₂)₂OCH₃. El sustituyente en la posición 2' también se puede seleccionar entre alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C₁-C₁₀, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), y O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n), donde cada R_i, R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósidos bicíclicos» se refiere a nucleósidos modificados que comprenden un resto de azúcar bicíclico. Los ejemplos de nucleósidos bicíclicos incluyen, sin carácter limitante, nucleósidos que comprenden un puente entre los átomos 4' y 2' del anillo ribosilo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente incluyen uno o más nucleósidos bicíclicos que comprenden un puente de 4' a 2'. Los ejemplos de tales nucleósidos bicíclicos con puente de 4' a 2' incluyen, sin carácter limitante, uno o más de las fórmulas: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' y 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (y análogos de estos, véase la patente de EE. UU. 7 399 845, emitida el 15 de julio de 2008); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' (y análogos de este, véase la solicitud internacional publicada WO/2009/006478, publicada el 8 de enero de 2009); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' (y análogos de este, véase la solicitud internacional publicada WO/2008/150729, publicada el 11 de diciembre de 2008); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase la solicitud de patente de EE. UU. publicada US2004-0171570, publicada el 2 de septiembre de 2004); 4'-CH₂-N(R)-O-2', donde R es H, alquilo C₁-C₁₂, o un grupo protector (véase la patente de EE. UU. 7 427 672, emitida el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase Chattopadhyaya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (y análogos de este, véase la solicitud internacional publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre de 2008).

También se pueden consultar informes adicionales relacionados con nucleósidos bicíclicos en la bibliografía publicada (véase, 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. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi *et al.*, *Curr. Opinion Invest. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; y Orum *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; patentes de EE. UU. N.^{os} 6 268 490; 6 525 191; 6 670 461; 6 770 748; 6 794 499; 7 034 133; 7 053 207; 7 399 845; 7 547 684; y 7 696 345; publicación de patente de EE. UU. N.^o US2008-0039618; US2009-0012281; patente de EE. UU. con N.^{os} de serie 60/989 574; 61/026 995; 61/026 998; 61/056 564; 61/086 231; 61/097 787; y 61/099 844; solicitudes internacionales PCT publicadas WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; y WO 2009/006478. Cada uno de los nucleósidos bicíclicos anteriores se pueden preparar de manera que tengan una o más configuraciones estereoquímicas del azúcar incluidas, por ejemplo, α-L-ribofuranosa y β-D-ribofuranosa (véase la solicitud internacional PCT PCT/DK98/00393, publicada el 25 de marzo de 1999 como WO 99/14226).

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar bicíclicos de nucleósidos BNA incluyen, sin carácter limitante, compuestos que tienen al menos un puente entre la posición 4' y la 2' del resto de azúcar pentofuranosilo donde tales puentes comprenden independientemente 1 o de 2 a 4 grupos ligados seleccionados independientemente entre $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, y $-N(R_a)-$;

donde:

x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

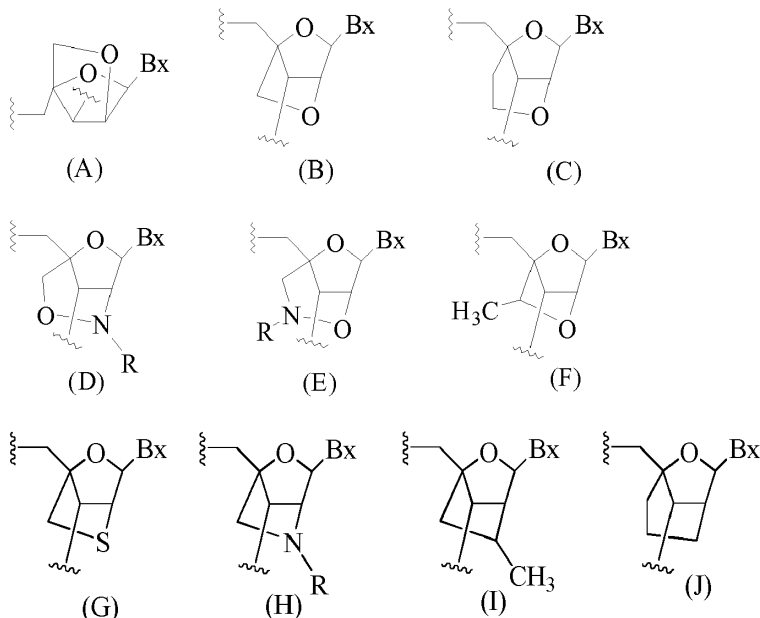
cada R_a y R_b son, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7 , radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, acilo $(C(=O)-H)$, acilo sustituido, CN, sulfonilo $(S(=O)_2-J_1)$, o sulfoxilo $(S(=O)-J_1)$; y

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

En ciertas realizaciones, el puente de un resto de azúcar bicíclico es $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ o $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$. En ciertas realizaciones, el puente es 4'- CH_2-2' , 4'-(CH_2) $_2-2'$, 4'-(CH_2) $_3-2'$, 4'- CH_2-O-2' , 4'-(CH_2) $_2-O-2'$, 4'- $CH_2-O-N(R)-2'$ y 4'- $CH_2-N(R)-O-2'$ donde cada R es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12} .

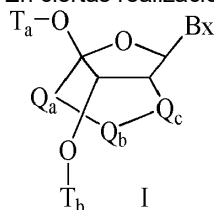
En ciertas realizaciones, los nucleósidos bicíclicos están definidos adicionalmente por la configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente 4'-2' metilenoxi puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D. Anteriormente, se han incorporado α -L-metilenoxi (4'- CH_2-O-2') BNA a oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).

En ciertas realizaciones, los nucleósidos bicíclicos incluyen, sin carácter limitante, (A) α -L-metilenoxi (4'- CH_2-O-2') BNA, (B) β -D-metilenoxi (4'- CH_2-O-2') BNA, (C) etilenoxi (4'-(CH_2) $_2-O-2'$) BNA, (D) aminooxi (4'- $CH_2-O-N(R)-2'$) BNA, (E) oxiamino (4'- $CH_2-N(R)-O-2'$) BNA y (F) metil(metilenoxi) (4'- $CH(CH_3)-O-2'$) BNA, (G) metilendio (4'- CH_2-S-2') BNA, (H) metilnamino (4'- $CH_2-N(R)-2'$) BNA, (I) metilcarbocíclico (4'- $CH_2-CH(CH_3)-2'$) BNA y (J) propilencarbocíclico (4'-(CH_2) $_3-2'$) BNA como se muestra a continuación.



donde Bx es el resto de base y R es independientemente H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12} .

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula I:



donde:

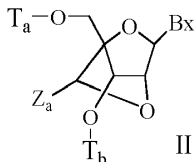
Bx es un resto de base heterocíclico;

-Q_a-Q_b-Q_c- es -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-, -CH₂-N(R_c)-O- o -N(R_c)-O-CH₂;

R_c es alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector de amino; y

- 5 T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula II:



10 donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;

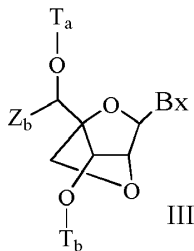
T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;

- 15 Z_a es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, amida sustituida, tior o tio sustituido.

En una realización, cada uno de los grupos sustituidos está, independientemente, mono o polisustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, oxo, hidroxilo, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N₃, OC(=X)J_c y NJ_eC(=X)NJ_cJ_d, donde cada J_c, J_d y J_e son, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido y X es O o NJ_c.

20

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula III:



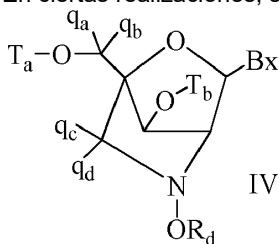
donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;

- 25 T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;

Z_b es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o acilo sustituido (C(=O)-).

- 30 En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula IV:



donde:

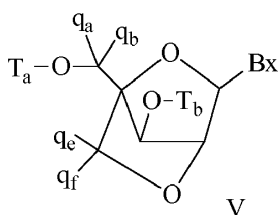
Bx es un resto de base heterocíclico;

- 35 T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;

R_d es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sustituido;

40 cada q_a, q_b, q_c y q_d son, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sustituido, alcoilo C₁-C₆, alcoilo C₁-C₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁-C₆ o aminoalquilo C₁-C₆ sustituido;

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula V:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclica;

Ta y Tb son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;

qa, qb, qc y qf son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂ sustituido, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)-NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k o N(H)C(=S)NJ_jJ_k;

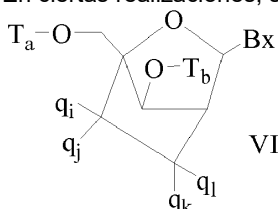
o qc y qf juntos son =C(qg)(qh);

qg y qh son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ sustituido.

La síntesis y preparación de los monómeros de metileno (4'-CH₂-O-2') BNA adenina, citosina, guanina, 5-metilcitosina, timina, uracilo, junto con su oligomerización y propiedades de reconocimiento de ácidos nucleicos se han descrito en (Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630). Los BNA y la preparación de estos también se ha descrito en los documentos WO 98/39352 y WO 99/14226.

También se han preparado análogos de metileno (4'-CH₂-O-2') BNA y 2'-tio-BNA (Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222). También se ha descrito preparación de análogos de nucleósidos bloqueados que comprenden dúplex de oligodesoxirribonucleótidos como sustratos para las polimerasas de ácidos nucleicos (Wengel *et al.*, WO 99/14226). Además, en la técnica se ha descrito la síntesis de 2'-amino-BNA, un análogo de oligonucleótidos de afinidad elevada restringido conformacionalmente novedoso (Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039). Además, se ha preparado 2'-amino- y 2'-metilamino-BNA y la estabilidad térmica de sus dúplex con hebras de ARN y ADN complementarias se ha descrito con anterioridad.

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos bicíclicos que tienen la Fórmula VI:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclica;

Ta y Tb son cada uno, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;

cada qi, qj, qk y ql son, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂ sustituido, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)-NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k o N(H)C(=S)NJ_jJ_k; y

qi y qj o ql y qk juntos son =C(qg)(qh), donde qg y qh son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ sustituido.

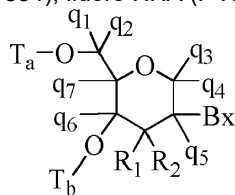
Se han descrito un nucleósido bicíclico carbocíclico que tiene un puente 4'-(CH₂)₃-2' y el análogo de alqueno con puente 4'-CH=CH-CH₂-2' (Freier *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443 and Albaek *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740). También se han descrito la síntesis y preparación de nucleósidos bicíclicos carbocíclicos junto con sus estudios de oligomerización y bioquímicos (Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(26), 8362-8379).

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósido bicíclico 4'-2'» o «nucleósido bicíclico de 4' a 2'» se refiere a un nucleósido bicíclico que comprende un anillo de furanosa que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de furanosa que conecta el átomo de carbono 2' y el átomo de carbono 4' del anillo de azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósidos monocíclicos» se refiere a nucleósidos que comprenden restos de azúcar modificados que no son restos de azúcar bicíclicos. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar, o análogo de resto de azúcar, de un nucleósido puede estar modificado o sustituido en cualquier posición.

Tal como se utiliza en la presente, «azúcar modificado en la posición 2'» se refiere a un azúcar furanosilo modificado en la posición 2'. En ciertas realizaciones, tales modificaciones incluyen sustituyentes seleccionados entre: un haluro, incluido, sin carácter limitante, alcoxi sustituido y no sustituido, tioalquilo sustituido y no sustituido, aminoalquilo sustituido y no sustituido, alquilo sustituido y no sustituido, alilo sustituido y no sustituido y alquinilo sustituido y no sustituido. En ciertas realizaciones, las modificaciones en 2' se seleccionan entre sustituyentes que incluyen, sin carácter limitante: $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$, y $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10. Otros sustituyentes 2' también se pueden seleccionar entre: alquilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, alquenoilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo u O-aralquilo, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, F, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un compuesto antisentido y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados comprenden una cadena lateral 2'-MOE (Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 11944-12000). Se ha descrito que tal sustitución 2'-MOE tiene una mejor afinidad de unión en comparación con nucleósidos no modificados y otros nucleósidos modificados, tales como 2'-O-metilo, O-propilo y O-aminopropilo. Los oligonucleótidos que tienen el sustituyente 2'-MOE también han mostrado ser inhibidores antisentido de la expresión génica con características prometedoras para el uso *in vivo* (Martin, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504; Altmann *et al.*, *Chimia*, 1996, 50, 168-176; Altmann *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 1996, 24, 630-637; y Altmann *et al.*, *Nucleosides Nucleotides*, 1997, 16, 917-926).

Tal como se utiliza en la presente, un «nucleósido tetrahidropirano modificado» o «nucleósido THP modificado» se refiere a un nucleósido que tiene un «azúcar» tetrahidropirano de seis miembros que sustituye el residuo pentofuranosilo en nucleósidos normales (un sustituto de azúcar). Los nucleósidos THP modificados incluyen, sin carácter limitante, lo que en la técnica se denomina ácido hexitolnucleico (HNA, por sus siglas en inglés), ácido anitolnucleico (ANA, por sus siglas en inglés), ácido manitolnucleico (MNA, por sus siglas en inglés) (véase Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854), fluoro HNA (F-HNA) o aquellos compuestos que tienen la Fórmula VII:



VII

donde independientemente para cada uno de dicho al menos un análogo de nucleósido tetrahidropirano de Fórmula VII: Bx es un resto de base heterocíclico;

Ta y Tb son cada uno, independientemente, un grupo de ligación internucleosídico que liga el análogo de nucleósido tetrahidropirano al compuesto antisentido o uno de Ta y Tb es un grupo de ligación internucleosídico que liga el análogo de nucleósido tetrahidropirano con el compuesto antisentido y el otro de Ta y Tb es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado ligado a un grupo terminal 5' o 3';

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

En ciertas realizaciones, se proporcionan los nucleósidos THP modificados de Fórmula VII donde 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 diferente de H. En ciertas realizaciones, el menos uno de q1, q2, q3, q4, q5, q6 y q7 es metilo. En ciertas realizaciones, se proporcionan los nucleósidos THP de Fórmula VII donde uno de R1 y R2 es fluoro. En ciertas realizaciones, R1 es fluoro y R2 es H; R1 es metoxi y R2 es H, y R1 es metoxietoxi y R2 es H. En ciertas realizaciones, R1 es H y R2 es fluoro; R1 es H y R2 es metoxi, y R1 es H y R2 es metoxietoxi.

Tal como se utiliza en la presente «modificado en la posición 2'» o «sustituido en la posición 2'» se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un sustituyente en la posición 2' que no es H u OH. Los nucleósidos modificados en la posición 2' incluyen, sin carácter limitante, nucleósidos bícíclicos donde el puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar conecta el carbono 2' y otro carbono del anillo de azúcar; y nucleósidos con sustituyentes en 2' que no son puentes, tales como alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C₁-C₁₀ -OCF₃, O-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n) u O-CH₂-C(=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 nucleósidos modificados en 2' pueden comprender además otras modificaciones, por ejemplo, en otras posiciones del azúcar y/o en la base nitrogenada.

Tal como se utiliza en la presente «2'-F» se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo fluoro en la posición 2'.

Tal como se utiliza en la presente, cada uno de «2'-OMe» o «2'-OCH₃» o «2'-O-metilo» se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -OCH₃ en la posición 2' del anillo de azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, cada uno de «MOE» o «2'-MOE» o «2'-OCH₂CH₂OCH₃» o «2'-O-metoxietilo» se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -OCH₂CH₂OCH₃ en la posición 2' del anillo de azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, «oligonucleótido» se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos ligados. En ciertas realizaciones, uno o más de la pluralidad de nucleósidos está modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos (ARN) y/o desoxirribonucleósidos (ADN).

En la técnica también se sabe que muchos otros sistemas anulares sustitutos de azúcar biciclo y triciclo se pueden utilizar para modificar nucleósidos para incorporarlos en compuestos antisentido (véase, por ejemplo, el artículo de revisión: Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854). Tales sistemas anulares pueden experimentar diversas sustituciones adicionales para mejorar la actividad.

Los expertos en la técnica están muy familiarizados con los métodos para preparar azúcares modificados.

En los nucleótidos que tienen restos de azúcar modificados, los restos de bases nitrogenadas (naturales, modificadas o una combinación de estas) se mantienen para la hibridación con un ácido nucleico diana apropiado.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden uno o más nucleósidos que tienen restos de azúcar modificados. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar modificado es 2'-MOE. En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados con 2'-MOE se disponen en un motivo de gámpero. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar modificado es un nucleósido bicíclico que tiene un grupo puente (4'-CH(CH₃)-O-2'). En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados con (4'-CH(CH₃)-O-2') se disponen a lo largo de los laterales de un motivo gámpero. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar modificado es un cEt. En ciertas realizaciones, los nucleótidos modificados con cEt se disponen a lo largo de los laterales de un motivo gámpero.

Bases nitrogenadas modificadas

Las modificaciones o sustituciones en bases nitrogenadas (o bases) se pueden distinguir estructuralmente de las bases nitrogenadas de origen natural o sintéticas no modificadas y, sin embargo, son intercambiables desde un punto de vista funcional. Tanto las bases nitrogenadas naturales como modificadas son capaces de participar en enlaces de hidrógeno. Tales modificaciones en las bases nitrogenadas pueden conferir estabilidad frente a nucleasas, afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. Las bases nitrogenadas modificadas incluyen bases nitrogenadas sintéticas y naturales tales como, por ejemplo, 5-metilcitosina (5-me-C). Ciertas sustituciones de bases nitrogenadas, incluidas sustituciones de 5-metilcitosina, son especialmente útiles para incrementar la afinidad de unión de un compuesto antisentido por un ácido nucleico diana. Por ejemplo, las sustituciones de 5-metilcitosina han mostrado que incrementan la estabilidad de dúplex de ácidos nucleicos en 0,6-1,2 °C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. y Lebleu, B., eds., *Antisense Research and Applications*, CRC Press, Boca Ratón, 1993, pp. 276-278).

Bases nitrogenadas modificadas adicionales incluyen 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metil y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinil (-C≡C-CH₃) uracilo y citosina y otros derivados de alquilo de bases de pirimidina, 6-azouracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas sustituidas en la posición 8, 5-halo particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas sustituidos en la posición 5, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-desazaguanina y 7-desazaadenina y 3-desazaguanina y 3-desazaadenina.

Los restos de bases heterocíclicas pueden incluir aquellos en los que la base de purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo, 7-desazaadenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Las bases nitrogenadas que son particularmente útiles para aumentar la afinidad de unión de compuestos antisentido incluyen las pirimidinas sustituidas en la posición 5, 6-azapirimidinas y purinas sustituidas en las posiciones N-2, N-6 y O-6, incluidas 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido que tienen como diana un ácido nucleico de apo(a), tal como se definen en las reivindicaciones, comprenden una o más bases nitrogenadas modificadas. En ciertos casos, los oligonucleótidos antisentido con gap ampliado que tienen como diana un ácido nucleico de apo(a), tal como se definen en las reivindicaciones, comprenden una o más bases nitrogenadas modificadas. En ciertas realizaciones, la base nitrogenada modificada es 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, cada citosina es una 5-metilcitosina.

Composiciones y métodos para formular composiciones farmacéuticas

Los oligonucleótidos antisentido se pueden mezclar con sustancias inertes o activas farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y métodos para formular composiciones farmacéuticas depende de varios criterios que incluyen, sin carácter limitante, la vía de administración, extensión de la enfermedad o dosis que se va a administrar.

Se puede utilizar un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto antisentido con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado.

En ciertas realizaciones, el «excipiente» o «portador farmacéutico» es un disolvente, agente de suspensión o cualquier otro vehículo inerte desde un punto de vista farmacológico farmacéuticamente aceptable para suministrar uno o más ácidos nucleicos a un animal. El excipiente puede ser líquido o sólido y se puede seleccionar, teniendo en cuenta la manera prevista de administración, de manera que proporcione la cantidad, consistencia, etc., deseadas cuando se combine con un ácido nucleico y los otros componentes de una composición farmacéutica concreta. Los portadores farmacéuticos típicos incluyen, sin carácter limitante, agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, etc.); rellenos (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliácridatos o hidrogenofosfato de calcio, etc.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.); desintegrantes (por ejemplo, almidón, glicolato sódico de almidón, etc.); y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, etc.).

Los excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, que no reaccionen de manera negativa con ácidos nucleicos, adecuados para la administración parenteral o no parenteral también se pueden utilizar para formular las composiciones de la presente invención. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin carácter limitante, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina tamponada con fosfato (PBS). PBS es un diluyente adecuado para su uso en composiciones que se van a suministrar por vía parenteral. En consecuencia, en un caso, en los métodos descritos en la presente se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, el diluyente farmacéuticamente aceptable es PBS. En ciertos casos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido engloban cualesquiera sales, ésteres o sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables o un oligonucleótido que, tras la administración a un animal, incluido un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito o residuo de este con actividad biológica. En consecuencia, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros bioequivalentes. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, sales de sodio y potasio.

Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto antisentido que son escindidos por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto antisentido activo.

Compuestos antisentido conjugados

Los compuestos antisentido se pueden ligar covalentemente a uno o más restos o conjugados que potencian la actividad, distribución celular o captación celular de los oligonucleótidos antisentido resultantes. Los grupos conjugados típicos incluyen restos de colesterol y restos lipídicos. Los grupos conjugados adicionales incluyen carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y tintes.

Los compuestos antisentido también se pueden modificar para tener uno o más grupos estabilizantes que están unidos por lo general a uno o ambos extremos de los compuestos antisentido para potenciar propiedades tales como, por ejemplo, la estabilidad frente a nucleasas. En los grupos estabilizantes se incluyen las estructuras de tipo caperuza. Estas modificaciones terminales protegen el compuesto antisentido que tiene ácidos nucleicos terminales de la degradación por exonucleasas y puede facilitar el suministro y/o ubicación dentro de una célula. La caperuza puede estar presente en el extremo 5' (caperuza 5') o en el extremo 3' (caperuza 3') o puede estar presente en ambos extremos. Las estructuras de tipo caperuza son muy conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, caperuzas abásicas desoxi invertidas. Otros grupos estabilizantes en 3' y 5' que se pueden utilizar como caperuzas en uno o ambos extremos de un compuesto antisentido para conferir estabilidad frente a nucleasas incluyen los divulgados en el documento WO 03/004602, publicado el 16 de enero de 2003.

Cultivo celular y tratamiento con compuestos antisentido

Los efectos de los compuestos antisentido en el nivel, actividad o expresión de ácidos nucleicos de apo(a) se pueden estudiar *in vitro* en diversos tipos celulares. Los tipos celulares utilizados para tales análisis se pueden adquirir de

proveedores comerciales (por ejemplo, la Colección de Cultivos Tipo Estadounidense, Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD) y se cultivan de acuerdo con las instrucciones de proveedor utilizando reactivos comercializados (por ejemplo, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los tipos celulares ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, células HepG2, células Hep3B, células Huh7 (carcinoma hepatocelular), hepatocitos primarios, células A549, fibroblastos GM04281 y células LLC-MK2.

Pruebas in vitro de oligonucleótidos antisentido

En la presente se describen métodos para el tratamiento de células con oligonucleótidos antisentido, que se pueden modificar de manera apropiada para el tratamiento con otros compuestos antisentido.

En general, las células se tratan con oligonucleótidos antisentido cuando las células alcanzan aproximadamente un 60-80% de confluencia en el cultivo.

Un reactivo utilizado habitualmente para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye el reactivo de transfección con lípidos catiónicos LIPOFECTIN® (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los oligonucleótidos antisentido se mezclan con LIPOFECTIN® en OPTI-MEM® 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para conseguir la concentración final deseada de oligonucleótido antisentido y una concentración de LIPOFECTIN® que está comprendida habitualmente entre 2 y 12 µg/mL por oligonucleótido antisentido 100 nM.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye LIPOFECTAMINE 2000® (Invitrogen, Carlsbad, CA). El oligonucleótido antisentido se mezcla con LIPOFECTAMINE 2000® en medio con reducción de suero OPTI-MEM® 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para conseguir la concentración deseada de oligonucleótido antisentido y una concentración de LIPOFECTAMINE® que está comprendida habitualmente entre 2 y 12 µg/mL por oligonucleótido antisentido 100 nM.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye Cytofectin® (Invitrogen, Carlsbad, CA). El oligonucleótido antisentido se mezcla con Cytofectin® en medio con reducción de suero OPTI-MEM® 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para conseguir la concentración deseada de oligonucleótido antisentido y una concentración de Cytofectin® que está comprendida habitualmente entre 2 y 12 µg/mL por oligonucleótido antisentido 100 nM.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye Oligofectamine™ (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). El oligonucleótido antisentido se mezcla con Oligofectamine™ en medio con reducción de suero OPTI-MEM® -1 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) para conseguir la concentración deseada de oligonucleótido con una proporción de Oligofectamine™ respecto a oligonucleótido de aproximadamente 0,2 a 0,8 µL por 100 nM.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye FuGENE 6 (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN). Se mezcló un compuesto oligomérico antisentido con FuGENE 6 en 1 mL de RPMI sin suero para conseguir la concentración deseada de oligonucleótido con una proporción de FuGENE 6 respecto a compuesto oligomérico de 1 a 4 µL de FuGENE 6 por 100 nM.

Otra técnica utilizada para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye la electroporación (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. 2001).

Las células se tratan con oligonucleótidos antisentido mediante métodos habituales. Las células se cosechan normalmente 16-24 horas después del tratamiento con el oligonucleótido antisentido, en cuyo momento se miden los niveles de ARN o proteína de los ácidos nucleicos diana mediante métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. 2001). En general, cuando los tratamientos se realizan en múltiples réplicas, los datos se presentan como el promedio de los tratamientos replicados.

La concentración de oligonucleótido antisentido utilizado varía de línea celular a línea celular. Los métodos para determinar la concentración óptima de oligonucleótido antisentido para una línea celular particular son muy conocidos en la técnica (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. 2001). Los oligonucleótidos antisentido se utilizan habitualmente en concentraciones comprendidas entre 1 nM y 300 nM cuando se transfectan con LIPOFECTAMINE2000® (Invitrogen, Carlsbad, CA), Lipofectin® (Invitrogen, Carlsbad, CA) o Cytofectin™ (Genlantis, San Diego, CA). Los oligonucleótidos antisentido se utilizan con concentraciones más elevadas comprendidas entre 625 y 20 000 nM cuando se transfectan utilizando electroporación.

Aislamiento de ARN

El análisis de ARN se puede realizar en el ARN celular total o poli(A) + ARNm. Los métodos de aislamiento de ARN son muy conocidos en la técnica (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. 2001). Por ejemplo, el ARN se puede preparar utilizando TRIZOL® (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acuerdo con los protocolos recomendados por el fabricante.

Análisis de la inhibición de la expresión o niveles diana

La inhibición de los niveles o expresión de un ácido nucleico de apo(a) se puede analizar de diversas maneras conocidas en la técnica (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, 2001). Por ejemplo, los niveles de ácidos nucleicos diana se pueden cuantificar mediante, por ejemplo, análisis Northern, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) competitiva o PCR en tiempo real cuantitativa. El análisis de ARN se puede realizar en el ARN celular total o poli(A) + ARNm. Los métodos de aislamiento de ARN son muy conocidos en la técnica. El análisis Northern también es habitual en la técnica. La PCR en tiempo real cuantitativa se puede conseguir convenientemente utilizando el Sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7600, 7700 o 7900 comercializado que se puede obtener de PE-Applied Biosystems (Foster City, CA) y utilizar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis por PCR en tiempo real cuantitativa de los niveles de ARN diana

La cuantificación de los niveles de ARN diana se puede lograr mediante PCR en tiempo real cuantitativa utilizando el Sistema de detección de secuencias ABI PRISM® 7600, 7700 o 7900 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los métodos para realizar la PCR en tiempo real cuantitativa son muy conocidos en la técnica.

Antes de la PCR en tiempo real, el ARN aislado se somete a reacción con la transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés), que produce el ADN complementario (ADNc) que se utiliza a continuación como el sustrato para la amplificación por PCR en tiempo real. Las reacciones con RT y PCR en tiempo real se realizan de manera secuencial en el mismo pocillo de la muestra. Los reactivos para RT y PCR en tiempo real se obtienen de Invitrogen (Carlsbad, CA). Las reacciones con RT y PCR en tiempo real se llevan a cabo mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica.

Las cantidades de gen (o ARN) diana obtenidas mediante la PCR en tiempo real se pueden normalizar utilizando el nivel de expresión de un gen cuya expresión es constante, tal como la ciclofilina A o GADPH, o cuantificando el ARN total utilizando RIBOGREEN® (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA). La expresión de la ciclofilina A o GAPDH se puede cuantificar mediante PCR en tiempo real, ejecutándola simultáneamente con la diana, de manera múltiple (*multiplexing*) o por separado. El ARN total se cuantifica utilizando el reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA). Los métodos de cuantificación de ARN con RIBOGREEN® se describen en Jones, L.J., *et al.*, (*Analytical Biochemistry*, 1998, 265, 368-374). Se utiliza un instrumento CYTOFLUOR® 4000 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA) para medir la fluorescencia RIBOGREEN®.

Se pueden diseñar las sondas y cebadores para hibridarse con un ácido nucleico de apo(a). Los métodos para diseñar sondas y cebadores de PCR en tiempo real son muy conocidos en la técnica y pueden incluir el uso de software tal como el software PRIMER EXPRESS® (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Análisis de los niveles de proteínas

Se puede evaluar la inhibición antisentido de los ácidos nucleicos de apo(a) midiendo los niveles de la proteína apo(a). Se pueden evaluar o cuantificar los niveles de proteína de apo(a) de varias maneras muy conocidas en la técnica, tales como la inmunoprecipitación, análisis de inmunoelectrotransferencia (inmnotransferencia), ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), ensayos cuantitativos de proteínas, ensayos de actividad proteica (por ejemplo, ensayos de actividad caspasa), inmunohistoquímica, inmunocitoquímica o clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) (Sambrooke y Russell en Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York. 2001). Los anticuerpos dirigidos a una diana se pueden identificar y obtener de varias fuentes, tales como el catálogo de anticuerpos MSRS (Aerie Corporation, Birmingham, MI) o se pueden preparar mediante métodos de generación de anticuerpos monoclonales o policlonales convencionales muy conocidos en la técnica. Están comercializados anticuerpos útiles para la detección de apo(a).

Pruebas in vivo de compuestos antisentido

Los compuestos antisentido, por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, se estudian en animales para evaluar su capacidad para inhibir la expresión de apo(a) y producir cambios fenotípicos. La prueba se puede realizar en animales normales o modelos experimentales de enfermedades. Para la administración a los animales, los oligonucleótidos antisentido se formulan en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina o solución salina tamponada con fosfato. La administración incluye vías de administración parenteral. El cálculo de la dosificación de oligonucleótido antisentido y la frecuencia posológica dependen con frecuencia de factores tales como la vía de administración y el peso corporal del

animal. Tras un periodo de tratamiento con oligonucleótidos antisentido, se aísla el ARN de un tejido y se miden los cambios en la expresión de ácidos nucleicos de apo(a). También se miden los cambios en los niveles de proteína apo(a).

Ciertas indicaciones

En la presente se divulgan métodos para tratar a un individuo que comprenden administrar una o más composiciones farmacéuticas como se describe en la presente. En ciertos casos, el individuo tiene una enfermedad relacionada con apo(a). En ciertos casos, el individuo tiene una enfermedad relacionada con Lp(a). En ciertos casos, el individuo tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos.

En ciertos casos, las enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares incluyen, sin carácter limitante, aneurisma (por ejemplo, aneurisma aórtico abdominal), angina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (por ejemplo, arteriopatía periférica), accidente cerebrovascular y similares.

En ciertos casos, los compuestos que tienen como diana apo(a) descritos en la presente modulan los marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares. Por ejemplo, la administración de los compuestos a los animales puede reducir los niveles de LDL y colesterol en esos animales en comparación con animales no tratados. En ciertos casos, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.

En ciertos casos, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de LDL o colesterol se pueden medir y cuantificar mediante, por ejemplo, pruebas de lípidos estándar. Para tales marcadores, en ciertos casos, el marcador se puede reducir en aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

Asimismo, también se divulgan en la presente métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares en un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares. En tales casos, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.

La enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares pueden estar caracterizados por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma que un experto en la técnica sepa que está asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovasculares se puede prevenir, tratar, mejorar o modular de otro modo con los compuestos y métodos descritos en la presente. En ciertos casos, los síntomas pueden ser cualquiera de, sin carácter limitante, angina, dolor de pecho, disnea, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, edema en las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desvanecimiento, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres en los músculos, hinchazón del abdomen o fiebre.

En ciertos casos, las enfermedades, trastornos o afecciones metabólicos incluyen, sin carácter limitante, hiperglucemia, prediabetes, diabetes (de tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética.

En ciertos casos, los compuestos que tienen como diana apo(a) descritos en la presente modulan los marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección metabólicos. Por ejemplo, la administración de los compuestos a los animales puede reducir los niveles de glucosa y de resistencia a la insulina en esos animales en comparación con animales no tratados. En ciertos casos, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.

En ciertos casos, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección metabólicos pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de glucosa o la resistencia a la insulina se pueden medir y cuantificar mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertos casos, el marcador se puede reducir en aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En otro ejemplo, la sensibilidad a la insulina se puede medir y cuantificar mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertos casos, el marcador se puede incrementar en aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

Asimismo, también se divulgan en la presente métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección metabólicos en un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección metabólicos. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección

metabólicos. En tales casos, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.

- 5 La enfermedad, trastorno o afección metabólicos pueden estar caracterizados por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma que un experto en la técnica sepa que está asociado con la enfermedad, trastorno o afección metabólicos se puede prevenir, tratar, mejorar o modular de otro modo con los compuestos y métodos descritos en la presente. En ciertos casos, el síntoma puede ser cualquiera de, sin carácter limitante, producción de orina excesiva (poliuria), sed excesiva y aumento del consumo de líquidos (polidipsia), visión borrosa, pérdida de peso sin explicación y letargia.
- 10 En ciertos casos, las enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias incluyen, sin carácter limitante, arteriopatía coronaria (CAD), enfermedad de Alzheimer y enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas incluyen, sin carácter limitante, accidentes cerebrovasculares, trombosis, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica.
- 15 En ciertos casos, los compuestos que tienen como diana apo(a) descritos en la presente modulan los marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatorios. Por ejemplo, la administración de los compuestos a los animales puede reducir los niveles de citocinas inflamatorias u otros marcadores inflamatorios en esos animales en comparación con animales no tratados. En ciertos casos, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.
- 20 En ciertos casos, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatorios pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de citocinas se pueden medir y cuantificar mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertos casos, el marcador se puede reducir en aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99% o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.
- 25 Asimismo, también se divulgan en la presente métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección inflamatorios en un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección inflamatorios. En ciertos casos, se divulga un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección inflamatorios. En tales casos, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.
- 30 También se divulgan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con apo(a) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas como se describen en la presente. En ciertos casos, el individuo tiene niveles elevados de apo(a). En ciertos casos, se divulgan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con Lp(a) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas como se describen en la presente. En ciertos casos, el individuo tiene niveles elevados de Lp(a). En ciertos casos, el individuo tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos. En ciertos casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) está acompañada por la monitorización de los niveles de apo(a) o Lp(a). En ciertos casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) está acompañada por la monitorización de marcadores de una enfermedad inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica, u otro proceso de la enfermedad que se asocia con la expresión de apo(a), para determinar la respuesta del individuo al compuesto antisentido. Un médico puede utilizar la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido que tiene como diana apo(a) para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica con el compuesto.
- 35 En ciertos casos, la administración de un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) da como resultado la reducción de la expresión de apo(a) en al menos aproximadamente un 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En ciertos casos, la expresión de apo(a) se reduce hasta ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 20 mg/dL o ≤ 10 mg/dL.
- 40 En ciertos casos, la administración de un compuesto antisentido que tiene como diana un ácido nucleico de apo(a) da como resultado la reducción de la expresión de Lp(a) en al menos aproximadamente un 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.
- 45 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido que tiene como diana apo(a) se utilizan para preparar un medicamento para tratar a un paciente que padece o susceptible de una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos.
- 50 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido que tiene como diana apo(a) se utilizan para preparar un medicamento para tratar a un paciente que padece o susceptible de una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos.
- 55 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido que tiene como diana apo(a) se utilizan para preparar un medicamento para tratar a un paciente que padece o susceptible de una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos.
- 60 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido que tiene como diana apo(a) se utilizan para preparar un medicamento para tratar a un paciente que padece o susceptible de una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos.

Dosificación

En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se administran de acuerdo con un régimen posológico (por ejemplo, dosis, frecuencia de la dosis y duración) donde se puede seleccionar el régimen posológico para conseguir un efecto deseado. El efecto deseado puede ser, por ejemplo, la reducción de apo(a) o la prevención, reducción, mejora o ralentización de la evolución de una enfermedad o afección asociada con apo(a).

En ciertos casos, las variables del régimen posológico se ajustan para dar como resultado una concentración deseada de la composición farmacéutica en un sujeto. La «concentración de la composición farmacéutica», tal como se utiliza con respecto al régimen posológico, se puede referir al compuesto, oligonucleótido o principio activo de la composición farmacéutica. Por ejemplo, en ciertos casos, la dosis y la frecuencia de la dosis se ajustan para proporcionar una concentración tisular o concentración plasmática de una composición farmacéutica en una cantidad suficiente para conseguir un efecto deseado.

La dosificación depende de la gravedad y grado de respuesta del estado patológico que se va a tratar, prolongándose el ciclo de tratamiento desde varios días a varios meses, o hasta que se consigue la cura o se logra una disminución del estado patológico. La dosificación también depende de la potencia del fármaco y del metabolismo. En ciertos casos, la dosificación es de 0,01 µg a 100 mg por kg de peso corporal, o está comprendida en el intervalo de dosificación de 0,001 mg - 1000 mg y se puede administrar una o más veces al día, a la semana, al mes o al año, o incluso una vez cada 2 - 20 años. Tras el tratamiento con éxito, puede ser deseable que el paciente reciba terapia de mantenimiento para prevenir la reaparición del estado patológico, donde se administra el oligonucleótido en dosis de mantenimiento comprendidas entre 0,01 µg y 100 mg por kg de peso corporal o comprendidas en una dosificación de 0,001 mg y 1000 mg, una o más veces al día, a la semana, al mes, al año hasta una vez cada 2 - 20 años.

Ciertas terapias combinadas

En ciertos casos, un primer agente que comprende el compuesto descrito en la presente se administra conjuntamente con uno o más agentes o terapias secundarios. En ciertos casos, tales segundos agentes se diseñan para tratar la misma enfermedad, trastorno o afección que el primer agente descrito en la presente. En ciertos casos, tales segundos agentes se diseñan para tratar una enfermedad, trastorno o afección diferente que el primer agente descrito en la presente. En ciertos casos, se diseña un primer agente para tratar un efecto secundario no deseado de un segundo agente. En ciertos casos, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para tratar un efecto no deseado del primer agente. En ciertos casos, tales segundos agentes se diseñan para tratar un efecto secundario no deseado de la una o más composiciones farmacéuticas como se describen en la presente. En ciertos casos, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para producir un efecto combinado. En ciertos casos, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para producir un efecto sinérgico. En ciertos casos, la administración conjunta del primer y segundo agentes permite el uso de dosificaciones mucho menores de las que serían necesarias para conseguir un efecto terapéutico o profiláctico si los agentes se administraran como una terapia independiente.

En ciertos casos, se administran a la vez una o más composiciones descritas en la presente y uno o más agentes farmacéuticos diferentes. En ciertos casos, se administran en diferentes momentos una o más composiciones de la invención y uno o más agentes farmacéuticos diferentes. En ciertos casos, se preparan juntos como una única formulación una o más composiciones descritas en la presente y uno o más agentes farmacéuticos diferentes. En ciertos casos, se preparan por separado una o más composiciones descritas en la presente y uno o más agentes farmacéuticos diferentes.

En ciertos casos, los segundos agentes incluyen, sin carácter limitante, un agente que reduce apo(a), un agente que reduce Lp(a), un agente para tratar la enfermedad de Alzheimer, un agente para reducir la formación de tromboembolismo, un agente que reduce el colesterol, un agente que reduce los lípidos que no son HDL (por ejemplo, LDL), un agente que eleva el HDL, aceite de pescado, niacina, ácido nicotínico, un fibrato, una estatina, DCCR (sal de diazóxido), un agente que reduce la glucosa, un agente antiinflamatorio y/o un agente antidiabético. En ciertos casos, el primer agente se administra combinado con la máxima dosis tolerada del segundo agente. En ciertos casos, el primer agente se administra a un sujeto que no responde a la máxima dosis tolerada del segundo agente.

Los ejemplos de agentes que reducen apo(a) incluyen un oligonucleótido antisentido para apo(a) diferente del primer agente, niacina, ácido nicotínico o un oligonucleótido antisentido para apoB (es decir, Mipomersen). Un ejemplo de una terapia que reduce apo(a) es al aféresis de Lp(a).

Los ejemplos de agentes que reducen la glucosa y/o antidiabéticos incluyen, sin carácter limitante, un cambio terapéutico del estilo de vida, agonista de PPAR, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa (IV), un análogo de GLP-1, insulina o un análogo de insulina, un secretagogo de insulina, un inhibidor de SGLT2, un análogo de amilina humana, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, metformina, sulfonilurea, rosiglitazona, meglitinida, tiazolidinodiona, inhibidor de alfa-glucosidasa y similares. La sulfonilurea puede ser acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glimepirida, una glipizida, una gliburida o una glicazida. La meglitinida puede ser nateglinida o repaglinida. La tiazolidinodiona puede ser pioglitazona o rosiglitazona. La alfa-glucosidasa puede ser acarbosa o miglitol.

Los ejemplos de terapia que reduce el colesterol o los lípidos incluyen, sin carácter limitante, un cambio terapéutico del estilo de vida, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares, niacina, ácido nicotínico, inhibidores de CETP y agonistas de receptor activado por proliferadores de peroxisomas tales como fibratos. Las estatinas pueden ser atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina y similares. Los secuestradores de ácidos biliares pueden ser colestevlam, colestiramina, colestipol y similares. Los fibratos pueden ser gemfibrozil, fenofibrato, clofibrato y similares. El inhibidor de CETP puede ser un oligonucleótido antisentido para CETP o Torcetrapib.

Ciertas poblaciones de tratamiento

Ciertos sujetos con niveles elevados de Lp(a) tienen un riesgo significativo de diversas enfermedades (Lippi *et al.*, *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412:797-801; Solfrizz *et al.*). En muchos sujetos con niveles elevados de Lp(a), los tratamientos actuales no pueden reducir sus niveles de Lp(a) hasta niveles seguros. Apo(a) desempeña una función importante en la formación de Lp(a), así pues reducir apo(a) puede reducir Lp(a) y prevenir, tratar o mejorar una enfermedad asociada con Lp(a).

En ciertos casos, el tratamiento con los compuestos y métodos divulgados en la presente está indicado para un animal humano con niveles de apo(a) y/o niveles de Lp(a) elevados. En ciertos casos, el ser humano tiene niveles de apo(a) elevados ≥ 30 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL o ≥ 100 mg/dL.

Ciertos compuestos

Se evaluaron oligonucleótidos antisentido de tipo gámpero seleccionados de la solicitud PCT WO2005/000201 (Ejemplo 1) y el compuesto más potente, ISIS 144367, se utilizó como una referencia de comparación para los oligonucleótidos antisentido recién diseñados descritos en la presente.

Se observó que aproximadamente 90 de los oligonucleótidos antisentido recién diseñados eran más potentes que la referencia, ISIS 144367, como se evaluó mediante los estudios *in vitro* de dosis única (Ejemplos 2-3, 5). De los aproximadamente 90 oligonucleótidos antisentido, se seleccionaron aproximadamente 83 para los estudios de respuesta a múltiples dosis *in vitro* y se observó que 64 oligonucleótidos antisentido eran más potentes que la referencia (Ejemplos 4, 6).

Se seleccionaron posteriormente aproximadamente 32 oligonucleótidos antisentido para estudios *in vivo* en ratones transgénicos con apo(a) humana (Ejemplo 7). Se identificaron múltiples oligonucleótidos antisentido que eran más potentes que la referencia *in vivo*.

Se seleccionaron posteriormente aproximadamente 24 oligonucleótidos antisentido para pruebas de viscosidad *in vitro* (Ejemplo 13). Los oligonucleótidos antisentido que fueron viscosos no se siguieron utilizando en los estudios.

Se seleccionaron posteriormente aproximadamente 14 oligonucleótidos antisentido para estudios *in vivo* en roedores de tolerabilidad y farmacocinética (Ejemplos 8-10). Los estudios indicaron que ISIS 494372 fue el oligonucleótido antisentido mejor tolerado.

Se estudiaron SIS 494283, 494284, 494286, 494301, 494302 y 494372 en monos cinomolgos (Ejemplos 11-12). Los estudios indicaron que ISIS 494372 fue bien tolerado y potente en monos.

EJEMPLOS

Divulgación no limitante

Mientras que ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se han descrito con exactitud de acuerdo con ciertos aspectos, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos descritos en la presente y no pretenden limitarlos.

Ejemplo 1: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de apolipoproteína humana (a) (apo(a)) en hepatocitos primarios humanos

Se estudiaron oligonucleótidos antisentido de tipo gámpero seleccionados de una publicación anterior (WO2005/000201) en un ensayo de dosis única en hepatocitos primarios humanos. Las células se obtuvieron de Tissue Transformation Technologies (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) y se trataron con oligonucleótido antisentido 150 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores de apo(a) humana hAPO(a)3' (secuencia directa ACAGCAATCAAACGAAGACACTG, designada en la presente SEQ ID NO: 5; secuencia inversa AGCTTATACACAAAAATACCAAAAATGC, designada en la presente como SEQ ID NO: 6; secuencia de la sonda TCCAGCTACCAGCTATGCCAAACCTT, designada en la presente SEQ ID NO: 7) para medir los niveles de ARNm. Además, también se midieron los niveles de ARNm utilizando el conjunto de sonda cebadores de apo(a) humana

hAPO(a)12kB (secuencia directa CCACAGTGGCCCCGGT, designada en la presente SEQ ID NO: 8; secuencia inversa ACAGGGCTTTTCTCAGGTGGT, designada en la presente SEQ ID NO: 9; secuencia de la sonda CCAAGCACAGAGGCTCCTTCTGAACAAG, designada en la presente SEQ ID NO: 10). Los niveles de ARNm de apo(a) se normalizaron respecto a la expresión de ARNm de GADPH. Los resultados se presentan en la Tabla 1 como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas.

5

Tabla 1

Inhibición antisentido de apo(a) humana en hepatocitos primarios humanos		
N.º ISIS	% de inhibición (conjunto SC hAPO(a)3')	% de inhibición (conjunto SC hAPO(a)12kB)
144367	68	77
144368	42	59
144369	43	69
144370	80	75
144371	42	57
144372	87	54
144373	63	49
144374	45	80
144375	33	11
144376	62	82
144377	42	72
144378	0	72
144379	73	46
144380	75	78
144381	63	64
144382	0	58
144383	63	79
144384	38	0
144385	40	94
144386	47	61
144387	38	60
144388	0	57
144389	52	39
144390	12	0
144391	73	57
144392	43	50
144393	83	82
144394	40	76
144395	80	84
144396	53	72
144397	23	64
144398	7	33
144399	43	44

Inhibición antisentido de apo(a) humana en hepatocitos primarios humanos		
N.º ISIS	% de inhibición (conjunto SC hAPO(a)3')	% de inhibición (conjunto SC hAPO(a)12kB)
144367	68	77
144400	70	75
144401	87	72

Se seleccionaron varios oligonucleótidos antisentido para pruebas adicionales en un ensayo de respuesta a la dosis.

- 5 Los oligonucleótidos antisentido seleccionados se estudiaron en hepatocitos primarios humanos con concentraciones de oligonucleótido antisentido de 25 nM, 50 nM, 150 nM o 300 nM, según se especifica en la Tabla 2 a continuación. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores de apo(a) humana hAPO(a)3' para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de apo(a) se normalizaron respecto a la expresión de ARNm de GADPH. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas.

Tabla 2

Inhibición antisentido dependiente de la dosis de apo(a) en hepatocitos primarios humanos, según se mide con hAPO(a)3'				
N.º ISIS	25 nM	50 nM	150 nM	300 nM
144367	52	78	76	74
144370	64	74	68	66
144385	0	15	43	5
144393	0	9	39	25
144395	17	9	8	32

- 15 ISIS 144367 demostró una mejor eficacia y dependencia de la dosis que los otros oligonucleótidos antisentido. Así pues, se consideró ISIS 144367 el oligonucleótido antisentido de referencia para comparar la potencia de los oligonucleótidos antisentido recién diseñados divulgados en la presente.

20 **Ejemplo 2: Inhibición antisentido de apo(a) humana en hepatocitos primarios de ratón transgénico**

- Se realizó un diseño nuevo de oligonucleótidos antisentido que tenían como diana un ácido nucleico de apo(a) y se estudiaron para determinar sus efectos en ARNm de apo(a) *in vitro*. Los oligonucleótidos antisentido se estudiaron para determinar su potencia en una serie de experimentos en paralelo que tuvieron condiciones de cultivo similares. En este estudio se utilizaron hepatocitos primarios de ratones transgénicos de apo(a) humana (Frazer, K.A. *et al.*, *Nat. Genet.* 1995, 9: 424-431). Se transfectaron hepatocitos con una densidad de 35 000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 1000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores humano hAPO(a)12kB para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de apo(a) de acuerdo con el contenido de ARN total, según se mide mediante RIBOGREEN®. Los resultados para cada experimento se presentan en tablas separadas a continuación. Se utilizó ISIS 144367 como una referencia para los oligonucleótidos antisentido nuevos y también se incluyó en los estudios. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas. Se estudiaron en total 1511 gápmers en estas condiciones de cultivo. En la siguiente tabla solo se presentan los oligonucleótidos antisentido que se seleccionaron para un estudio adicional, representando cada tabla un experimento separado.

- Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recién diseñados se diseñaron como gápmers MOE 5-10-5. Los gápmers tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento gap central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' tiene una modificación 2'-MOE. Las uniones internucleosídicas a través de cada gápmers son uniones fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina a lo largo de cada gápmers son 5-metilcitosinas.

- La secuencia diana apo(a) contiene múltiples secuencias de repetición Kringle, por lo tanto, un oligonucleótido antisentido puede tener como diana una o más regiones de apo(a) dependiendo de si el oligonucleótido tiene como diana una

secuencia Kringle o no. «Sitio de inicio» indica el nucleósido del extremo 5' de la diana del gápmo en la secuencia humana. «Sitio de parada» indica el nucleósido del extremo 3' de la diana del gápmo secuencia humana. Un oligonucleótido antisentido para apo(a) puede tener más de un «sitio de inicio» o «sitio de parada» dependiendo de si tiene como diana o no una repetición Kringle.

5

La mayoría de los gápmos enumerados en las Tablas tienen como diana, con un 100% de complementariedad, una o más regiones de ARNm de apo(a) humana, designado en la presente como la SEQ ID NO: 1 (N.º de acceso GENBANK NM_005577.2) o la secuencia genómica de apo(a) humana, designada en la presente como la SEQ ID NO: 2 (N.º de acceso GENBANK NT_007422.12 troncada desde los nucleótidos 3230000 a 3380000), o ambos. «n/a» indica que el oligonucleótido antisentido no tiene como diana la secuencia particular con un 100% de complementariedad.

10

Tabla 3

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268		GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	90	21210	21229	11
494157	238	257		CCTGTGACAGTGGTGGAGTA	95	21199	21218	12
	580	599				26690	26709	
	922	941				32237	32256	
	1606	1625				43330	43349	
	1948	1967				48874	48893	
	2290	2309				54420	54439	
	3316	3335				72037	72056	
494158	239	258		TCCTGTGACAGTGGTGGAGT	95	21200	21219	13
	581	600				26691	26710	
	923	942				32238	32257	
	1607	1626				43331	43350	
	1949	1968				48875	48894	
	2291	2310				54421	54440	
	3317	3336				72038	72057	
494159	241	260		CTTCCTGTGACAGTGGTGGA	97	21202	21221	14
	583	602				26693	26712	
	925	944				32240	32259	
	1609	1628				43333	43352	
	1951	1970				48877	48896	
	2293	2312				54423	54442	
	3319	3338				72040	72059	
	4663	4682				94404	94423	
	5005	5024				115515	115534	
494160	242	261		CCTTCCTGTGACAGTGGTGG	97	21203	21222	15
	4664	4683				94405	94424	
	5006	5025				115516	115535	
494161	243	262		TCCTTCCTGTGACAGTGGTG	96	21204	21223	16
	4665	4684				94406	94425	
	5007	5026				115517	115536	

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
494162	244		263	GTCCTTCCTGTGACAGTGGT	95	21205	21224	17
	3664		3683			77585	77604	
	4666		4685			94407	94426	
	5008		5027			115518	115537	
494163	245		264	GGTCCTTCCTGTGACAGTGG	96	21206	21225	18
	4667		4686			94408	94427	
494164	246		265	AGGTCCTTCCTGTGACAGTG	93	21207	21226	19
	4668		4687			94409	94428	
494165	247		266	CAGGTCCTTCCTGTGACAGT	91	21208	21227	20
	4669		4688			94410	94429	
494166	248		267	GCAGGTCCTTCCTGTGACAG	89	21209	21228	21
494167	250		269	TGGCAGGTCCTTCCTGTGAC	92	21211	21230	22
494168	251		270	TTGGCAGGTCCTTCCTGTGA	89	21212	21231	23
494169	252		271	CTTGGCAGGTCCTTCCTGTG	92	21213	21232	24
494170	253		272	GCTTGGCAGGTCCTTCCTGT	88	21214	21233	25

Tabla 4

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	91 84	21210	21229	11
494283	584	603	TCTTCCTGTGACAGTGGTGG	93	26694	26713	26
	926	945			32241	32260	
	1610	1629			43334	43353	
	1952	1971			48878	48897	
	2294	2313			54424	54443	
	3320	3339			72041	72060	
494284	585	604	TTCTTCCTGTGACAGTGGTG	95	26695	26714	27
	927	946			32242	32261	
	1611	1630			43335	43354	
	1953	1972			48879	48898	
	2295	2314			54425	54444	
	3321	3340			72042	72061	
494285	586	605	GTTCTTCCTGTGACAGTGGT	95	26696	26715	28
	928	947			32243	32262	
	1612	1631			43336	43355	
	1954	1973			48880	48899	
	2296	2315			54426	54445	

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
	3322	3341			72043	72062	
494286	587	606	GGTTCTTCCTGTGACAGTGG	95	26697	26716	29
	929	948			32244	32263	
	1613	1632			43337	43356	
	1955	1974			48881	48900	
	2297	2316			54427	54446	
494287	588	607	AGGTTCTTCCTGTGACAGTG	95	26698	26717	30
	930	949			32245	32264	
	1614	1633			43338	43357	
	1956	1975			48882	48901	
	2298	2317			54428	54447	
494288	589	608	CAGGTTCTTCCTGTGACAGT	91	26699	26718	31
	931	950			32246	32265	
	1615	1634			43339	43358	
	1957	1976			48883	48902	
	2299	2318			54429	54448	
	2983	3002			66500	66519	
494290	592	611	TGGCAGGTTCTTCCTGTGAC	90	26702	26721	32
	934	953			32249	32268	
	1618	1637			43342	43361	
	1960	1979			48886	48905	
	2302	2321			54432	54451	
	2986	3005			66503	66522	
494291	593	612	TTGGCAGGTTCTTCCTGTGA	89	26703	26722	33
	935	954			32250	32269	
	1619	1638			43343	43362	
	1961	1980			48887	48906	
	2303	2322			54433	54452	
	2987	3006			66504	66523	
494292	594	613	CTTGGCAGGTTCTTCCTGTG	94	26704	26723	34
	936	955			32251	32270	
	1620	1639			43344	43363	
	1962	1981			48888	48907	
	2304	2323			54434	54453	
	2988	3007			66505	66524	
494294	596	615	AGCTTGGCAGGTTCTTCCTG	90	26706	26725	35
	938	957			32253	32272	
	1622	1641			43346	43365	

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
	1964	1983			48890	48909	
	2306	2325			54436	54455	
	2990	3009			66507	66526	
494299	626	645	ACTATGCGAGTGTGGTGTCA	91	26736	26755	36
	968	987			32283	32302	
	1310	1329			37830	37849	
	1652	1671			43376	43395	
	1994	2013			48920	48939	
	2336	2355			54466	54485	
	2678	2697			60021	60040	
	3020	3039			66537	66556	
494300	627	646	GACTATGCGAGTGTGGTGTGTC	93	26737	26756	37
	969	988			32284	32303	
	1311	1330			37831	37850	
	1653	1672			43377	43396	
	1995	2014			48921	48940	
	2337	2356			54467	54486	
	2679	2698			60022	60041	
	3021	3040			66538	66557	
494301	628	647	CGACTATGCGAGTGTGGTGT	93	26738	26757	38
	970	989			32285	32304	
	1312	1331			37832	37851	
	1654	1673			43378	43397	
	1996	2015			48922	48941	
	2338	2357			54468	54487	
	2680	2699			60023	60042	
	3022	3041			66539	66558	
494302	629	648	CCGACTATGCGAGTGTGGTG	94	26739	26758	39
	971	990			32286	32305	
	1313	1332			37833	37852	
	1655	1674			43379	43398	
	1997	2016			48923	48942	
	2339	2358			54469	54488	
	2681	2700			60024	60043	
	3023	3042			66540	66559	
494303	630	649	TCCGACTATGCGAGTGTGGT	93	26740	26759	40
	972	991			32287	32306	
	1314	1333			37834	37853	

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
	1656	1675			43380	43399	
	1998	2017			48924	48943	
	2340	2359			54470	54489	
	2682	2701			60025	60044	
	3024	3043			66541	66560	
494304	631	650	GTCCGACTATGCGAGTGTGG	94	26741	26760	41
	973	992			32288	32307	
	1315	1334			37835	37854	
	1657	1676			43381	43400	
	1999	2018			48925	48944	
	2341	2360			54471	54490	
	2683	2702			60026	60045	
	3025	3044			66542	66561	
494305	632	651	GGTCCGACTATGCGAGTGTG	93	26742	26761	42
	974	993			32289	32308	
	1316	1335			37836	37855	
	1658	1677			43382	43401	
	2000	2019			48926	48945	
	2342	2361			54472	54491	
	2684	2703			60027	60046	
	3026	3045			66543	66562	
494306	633	652	GGGTCCGACTATGCGAGTGT	92	26743	26762	43
	975	994			32290	32309	
	1317	1336			37837	37856	
	1659	1678			43383	43402	
	2001	2020			48927	48946	
	2343	2362			54473	54492	
	2685	2704			60028	60047	
	3027	3046			66544	66563	
494307	1190	1209	CTGCTCAGTCGGTGCTTGTT	91	n/a	n/a	44
	2558	2577					
494310	1193	1212	CCTCTGCTCAGTCGGTGCTT	90	n/a	n/a	45
	2561	2580					
494311	1194	1213	GCCTCTGCTCAGTCGGTGCT	88	37714	37733	46
	2562	2581			59905	59924	
494334	1267	1286	CTTCCAGTGACAGTGGTGGA	90	37787	37806	47
	2635	2654			59978	59997	
494336	1269	1288	TTCTTCCAGTGACAGTGGTG	90	37789	37808	48

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
	2637	2656			59980	59999	
494337	1270	1289	GTTCTTCCAGTGACAGTGGT	95	37790	37809	49
	2638	2657			59981	60000	
494338	1271	1290	GGTTCTTCCAGTGACAGTGG	91	37791	37810	50
	2639	2658			59982	60001	
494521	6393	6412	GACCTTAAAAGCTTATACAC	82	140049	140068	51
494525	6397	6416	GTCAGACCTTAAAAGCTTAT	84	140053	140072	52
494530	6402	6421	TGTCAGTCAGACCTTAAAAG	82	140058	140077	53
494535	6407	6426	GAATTTGTCAGTCAGACCTT	85	140063	140082	54
494536	6408	6427	AGAATTTGTCAGTCAGACCT	83	140064	140083	55
494544	6417	6436	CCTTAATACAGAATTTGTCA	82	140073	140092	56

Tabla 5

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	84	21210	21229	11
494371	3900	3919	GCTCCGTTGGTGCTTGTTCA	93	n/a	n/a	57
494372	3901	3920	TGCTCCGTTGGTGCTTGTTT	93	n/a	n/a	58
494373	3902	3921	TTGCTCCGTTGGTGCTTGTT	83	n/a	n/a	59
494374	3903	3922	TTTGCTCCGTTGGTGCTTGTT	89	n/a	n/a	60
494375	3904	3923	CCTTGCTCCGTTGGTGCTTG	85	n/a	n/a	61
494386	3977	3996	TCCTGTAACAGTGGTGGAGA	86	81985	82004	62
494387	3978	3997	TTCCTGTAACAGTGGTGGAG	82	81986	82005	63
494388	3979	3998	CCTCCTGTAACAGTGGTGGA	86	81987	82006	64
494389	3980	3999	CCTCCTGTAACAGTGGTGG	92	81988	82007	65
494390	3981	4000	TCCTTCCTGTAACAGTGGTG	92	81989	82008	66
494391	3982	4001	GTCCTTCCTGTAACAGTGGT	84	81990	82009	67
494392	3983	4002	TGTCCTTCCTGTAACAGTGG	81	81991	82010	68

Tabla 6

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	86	21210	21229	11
498369	3203	3222	TGGAGCCAGAATAACATTCG	91	70667	70686	69
498379	3213	3232	CCTCTAGGCTTGAGCCAGA	85	70677	70696	70
498408	3323	3342	AGTTCTTCCTGTGACAGTGG	86	72044	72063	71
498433	3367	3386	GTCCGACTATGCTGGTGTGG	87	72088	72107	72
498434	3368	3387	GGTCCGACTATGCTGGTGTG	86	72089	72108	73

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
498435	3369		3388	GGGTCCGACTATGCTGGTGT	83	72090	72109	74

Tabla 7

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249		268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	90	21210	21229	11
498229	2871		2890	CCTCTAGGCTTGGAATCGGG	90	65117	65136	75
498238	2883		2902	GTTTCAGAAGGAGCCTCTAGG	93	65129	65148	76
498239	2884		2903	TGTTTCAGAAGGAGCCTCTAG	94	65130	65149	77
498240	2887		2906	GCTTGTTTCAGAAGGAGCCTC	98	n/a	n/a	78
	4573		4592					
498241	2888		2907	TGCTTGTTTCAGAAGGAGCCT	94	n/a	n/a	79
	4574		4593					
498242	2889		2908	GTGCTTGTTTCAGAAGGAGCC	96	n/a	n/a	80
	4575		4594					
498243	2890		2909	GGTGCTTGTTTCAGAAGGAGC	97	n/a	n/a	81
	4576		4595					
498244	2891		2910	TGGTGCTTGTTTCAGAAGGAG	92	n/a	n/a	82
	4577		4596					
498251	2898		2917	GCTCAGTTGGTGCTTGTTCA	90	n/a	n/a	83
498252	2899		2918	TGCTCAGTTGGTGCTTGTTTC	90	n/a	n/a	84

Tabla 8

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249		268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	91	21210	21229	11
498517	3548		3567	GCTTGATCTGGGACCACCG	89	76233	76252	85

Tabla 9

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	94	21210	21229	11
498833	4900	4919	GCCTCCATGCTTGGAAGTGG	94	114205	114224	86
498859	4926	4945	GCTCAGTTGGTGCTGCTTCA	92	n/a	n/a	87
498868	4978	4997	CCTCGATAACTCTGGCCATT	94	115488	115507	88
498875	5003	5022	TCCTGTGACAGTGGTGGAGA	94	115513	115532	89

Tabla 10

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	92	21210	21229	11
499020	6257	6276	GTAGGTTGATGCTTCACTCT	91	139913	139932	90
499041	6318	6337	CGTTTGATTGCTGTCTATTA	90	139974	139993	91

Tabla 11

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	91	21210	21229	11
498523	3554	3573	CTCTGTGCTTGGATCTGGGA	94	76239	76258	92
498524	3555	3574	CCTCTGTGCTTGGATCTGGG	96	76240	76259	93
498525	3556	3575	GCCTCTGTGCTTGGATCTGG	94	76241	76260	94
498529	3560	3579	AGAAGCCTCTGTGCTTGGAT	89	76245	76264	95
498535	3566	3585	TTCAGAAGAAGCCTCTGTGC	89	76251	76270	96
498550	3582	3601	GCTCCGTTGGTGCTTCTCA	90	n/a	n/a	97
498553	3585	3604	TTTGCTCCGTTGGTGCTTCT	87	n/a	n/a	98
498555	3587 3905	3606 3924	GCTTTGCTCCGTTGGTGCTT	90	n/a	n/a	99
498556	3588 3906	3607 3925	GGCTTTGCTCCGTTGGTGCT	89	77509 81914	77528 81933	100
498557	3589 3907	3608 3926	GGGCTTTGCTCCGTTGGTGCT	89	77510 81915	77529 81934	101
498579	3662	3681	CCTTCCTGTGACAGTGGTAG	87	77583	77602	102
498580	3663	3682	TCCTTCCTGTGACAGTGGTA	92	77584	77603	103
498581	3665 5009	3684 5028	TGTCCTTCCTGTGACAGTGG	94	77586 115519	77605 115538	104

Tabla 12

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	100	21210	21229	11
494230	477	496	CCTCTAGGCTTGGAAACCGGG	95	25380	25399	105
	819	838			30927	30946	
	1161	1180			36471	36490	
	1503	1522			42020	42039	
	1845	1864			47564	47583	
	2187	2206			53110	53129	
	2529	2548			58662	58681	
494243	494 836	513 855	TGCTTGTTGGAAGGAGCCT	93	n/a	n/a	106

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
	1178		1197					
	1520		1539					
	1862		1881					
	2204		2223					
	2546		2565					
494244	495		514	GTGCTTGTTTCGGAAGGAGCC	95	n/a	n/a	107
	837		856					
	1179		1198					
	1521		1540					
	1863		1882					
	2205		2224					
	2547		2566					

Tabla 13

N.º ISIS	SEQ NO: Sitio Inicio	ID 1 de	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249		268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	96	21210	21229	11
494466	4208		4227	GCTTGGAAGTGGGACCACCG	95	85138	85157	108
494470	4212		4231	CTGTGCTTGGAACTGGGACC	94	85142	85161	109
494472	4214		4233	CTCTGTGCTTGGAACTGGGA	92	85144	85163	110

Ejemplo 3: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de apo(a) en hepatocitos primarios de ratón transgénicos

Los gápmers de los estudios descritos anteriormente que mostraban una inhibición significativa *in vitro* de ARNm de apo(a) se seleccionaron y estudiaron con diversas dosis en hepatocitos primarios de ratón transgénicos en una serie de estudios en paralelo con condiciones de cultivo similares. Las células se sembraron en placas con una densidad de 35 000 por pocillo y se transfectaron utilizando electroporación con concentraciones 0,0625 µM, 0,125 µM, 0,25 µM, 0,500 µM o 1,000 µM de oligonucleótido antisentido. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores de apo(a) hAPO(a)12kB para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de apo(a) de acuerdo con el contenido de ARN total, según se mide mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas.

Los resultados de cada uno de los estudios se muestran en las Tablas presentadas a continuación, donde cada tabla representa un experimento separado. También se presenta en las Tablas la concentración con la que se consigue una inhibición de un 50% respecto a la máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de apo(a) se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido. Se comparó la potencia de los oligos recién diseñados con el oligonucleótido de referencia ISIS 144367.

Tabla 14

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	11	27	46	62	80	0,31
494157	11	47	53	76	87	0,23
494158	19	57	75	84	88	0,13

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
494159	41	65	77	84	92	0,07
494160	44	69	76	85	91	0,06
494161	40	64	74	85	91	0,08
494162	36	63	76	87	88	0,09
494163	20	59	75	85	92	0,13
494164	3	45	62	74	90	0,21
494165	25	39	57	71	75	0,19
494166	17	30	47	59	76	0,31
494167	30	43	55	72	80	0,18
494168	25	36	44	59	75	0,28
494169	19	39	51	61	81	0,25

Tabla 15

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	23	40	58	76	88	0,19
494170	38	34	60	76	84	0,13
494230	55	71	89	95	97	0,03
494243	47	73	87	92	97	0,05
494244	58	73	86	92	96	0,03
494283	54	70	84	93	94	0,05
494284	45	62	83	92	95	0,07
494285	56	70	84	92	95	0,04
494286	51	70	87	93	95	0,05
494287	32	60	67	87	91	0,11
494288	26	41	61	79	88	0,17
494290	30	43	64	81	87	0,15
494291	29	40	56	75	85	0,18

Tabla 16

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	10	38	62	68	84	0,23
494292	17	36	74	85	90	0,17
494294	10	34	53	80	91	0,22
494299	32	29	56	77	88	0,16
494300	34	46	76	86	90	0,12
494301	44	56	72	86	89	0,09
494302	42	59	78	88	89	0,08
494303	37	58	70	86	89	0,10
494304	46	71	78	89	90	0,05
494305	39	58	62	85	87	0,10
494306	31	52	65	79	88	0,13

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
494307	23	23	39	65	78	0,34
494310	14	29	62	70	88	0,25

Tabla 17

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	0	29	45	73	92	0,27
494311	28	53	65	85	95	0,13
494334	20	44	66	86	96	0,16
494336	15	38	54	84	97	0,20
494337	28	50	77	90	98	0,12
494338	21	40	68	91	98	0,15
494371	19	0	71	89	97	0,15
494372	33	44	77	91	97	0,12
494373	15	36	65	83	95	0,19
494374	3	17	51	83	90	0,24
494375	1	34	56	80	93	0,23
494386	13	26	46	73	91	0,25
494387	17	27	45	67	88	0,28

Tabla 18

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	35	42	62	70	91	0,15
494537	19	34	54	79	90	0,21
494544	10	38	73	86	94	0,17
498229	36	58	80	92	97	0,10
498238	41	57	75	91	97	0,09
498239	56	71	79	90	94	0,03
498240	91	94	98	99	100	<0,06
498241	75	84	91	96	98	<0,06
498242	11	27	42	47	63	0,49
498243	91	93	96	98	99	<0,06
498244	4	0	0	13	43	>1,00
498251	30	30	42	73	89	0,26
498252	37	33	58	80	92	0,20
498369	22	22	10	22	34	>1,00

Tabla 19

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	15	32	54	75	90	0,22
498379	29	48	71	80	95	0,13
498408	38	57	77	88	96	0,09
498433	29	36	70	88	96	0,15

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
498434	49	43	50	78	90	0,19
498435	27	39	57	78	93	0,18
498517	64	72	82	93	98	<0,06
498721	77	84	88	96	97	<0,06
498833	73	78	91	95	99	<0,06
498859	7	24	37	62	75	0,36
498868	7	14	39	63	81	0,36
498875	16	21	33	55	81	0,39
499020	7	24	23	55	78	0,36
499041	6	16	33	64	83	0,35

Tabla 20

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	14	47	64	79	91	0,14
498523	36	50	80	87	95	0,11
498524	43	79	87	93	97	0,01
498525	32	49	75	86	96	0,12
498529	21	49	57	78	90	0,17
498535	20	34	55	76	86	0,21
498550	12	50	69	84	96	0,11
498553	8	43	55	77	91	0,21
498555	13	35	68	86	94	0,19
498556	27	37	71	85	91	0,15
498557	18	42	75	89	95	0,16
498579	16	38	67	89	95	0,16
498580	36	57	81	91	96	0,10
498581	34	64	75	93	97	0,05

Tabla 21

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	0	9	26	49	77	0,47
494388	0	0	21	33	55	0,89
494389	0	15	22	50	79	0,46
494390	5	20	37	68	81	0,33
494391	7	20	32	54	68	0,46
494392	18	24	40	57	76	0,35
494466	33	45	58	69	82	0,16
494470	45	58	68	79	87	0,08
494472	37	50	60	69	83	0,13
494521	0	0	0	15	54	0,17
494525	0	0	2	28	65	0,85

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
494530	0	6	27	51	80	0,46
494535	0	7	24	53	74	0,49
494536	0	2	15	42	67	0,63

Tabla 22

N.º ISIS	0,0625 µM	0,125 µM	0,250 µM	0,500 µM	1,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	0	4	16	26	77	0,65
498379	12	18	27	32	63	0,81
498408	0	11	46	50	77	0,41
498433	22	30	46	60	83	0,27
498434	39	29	25	47	78	0,40
498435	21	28	26	43	73	0,50
498517	44	48	63	70	84	0,11
498721	54	54	66	75	89	<0,06
498833	44	51	58	67	83	0,11
498859	0	29	14	35	66	0,69
498868	0	12	9	26	60	1,07
498875	0	30	31	53	78	0,40
499020	0	27	19	45	74	0,51
499041	0	12	10	37	65	0,77

5 Como se presenta en las Tablas anteriores, ISIS 494157 (SEQ ID NO: 12), ISIS 494158 (SEQ ID NO:13), ISIS 494159 (SEQ ID NO:14), ISIS 494160 (SEQ ID NO: 15), ISIS 494161 (SEQ ID NO:16), ISIS 494162 (SEQ ID NO: 17), ISIS 494163 (SEQ ID NO: 18), ISIS 494164 (SEQ ID NO: 19), ISIS 494165 (SEQ ID NO: 20), ISIS 494167 (SEQ ID NO: 22), ISIS 494168 (SEQ ID NO: 23), ISIS 494169 (SEQ ID NO: 24), ISIS 494170 (SEQ ID NO: 25), ISIS 494230 (SEQ ID NO: 105), ISIS 494243 (SEQ ID NO: 106), ISIS 494244 (SEQ ID NO: 107), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26), ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27), ISIS 494285 (SEQ ID NO: 28), ISIS 494286 (SEQ ID NO: 29), ISIS 494287 (SEQ ID NO: 30), ISIS 494288 (SEQ ID NO: 31), ISIS 494290 (SEQ ID NO: 32), ISIS 494291 (SEQ ID NO: 33), ISIS 494292 (SEQ ID NO: 34), ISIS 494294 (SEQ ID NO: 35), ISIS 494299 (SEQ ID NO: 36), ISIS 494300 (SEQ ID NO: 37), ISIS 494301 (SEQ ID NO: 38), ISIS 494302 (SEQ ID NO: 39), ISIS 494303 (SEQ ID NO: 40), ISIS 494304 (SEQ ID NO: 41), ISIS 494305 (SEQ ID NO:42), ISIS 494306 (SEQ ID NO: 43), ISIS 494311 (SEQ ID NO: 46), ISIS 494334 (SEQ ID NO: 47), ISIS 494336 (SEQ ID NO: 48), ISIS 494337 (SEQ ID NO: 49), ISIS 494338 (SEQ ID NO: 50), ISIS 494371 (SEQ ID NO: 57), ISIS 494372 (SEQ ID NO: 58), ISIS 494373 (SEQ ID NO: 59), ISIS 494374 (SEQ ID NO: 60), ISIS 494375 (SEQ ID NO: 61), ISIS 494386 (SEQ ID NO: 62), ISIS 494389 (SEQ ID NO: 65), ISIS 494390 (SEQ ID NO: 66), ISIS 494392 (SEQ ID NO: 68), ISIS 494466 (SEQ ID NO: 108), ISIS 494470 (SEQ ID NO: 109), ISIS 494472 (SEQ ID NO: 110), ISIS 494521 (SEQ ID NO: 51), ISIS 494530 (SEQ ID NO: 53), ISIS 498229 (SEQ ID NO: 75), ISIS 498238 (SEQ ID NO: 76), ISIS 498239 (SEQ ID NO: 77), ISIS 498240 (SEQ ID NO: 78), ISIS 498241 (SEQ ID NO: 79), ISIS 498243 (SEQ ID NO: 81), ISIS 498379 (SEQ ID NO: 70), ISIS 498408 (SEQ ID NO: 71), ISIS 498433 (SEQ ID NO: 72), ISIS 498434 (SEQ ID NO: 73), ISIS 498435 (SEQ ID NO: 74), ISIS 498517 (SEQ ID NO: 85), ISIS 498523 (SEQ ID NO: 92), ISIS 498524 (SEQ ID NO: 93), ISIS 498525 (SEQ ID NO: 94), ISIS 498550 (SEQ ID NO: 97), ISIS 498580 (SEQ ID NO: 103), ISIS 498581 (SEQ ID NO: 104), ISIS 498721 (ATGCCTCGATAACTCCGTC; SEQ ID NO: 134), ISIS 498833 (SEQ ID NO: 86), ISIS 498875 (SEQ ID NO: 89), y ISIS 499020 (SEQ ID NO: 90) fueron más potentes que ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Ejemplo 4: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de apo(a) en hepatocitos primarios de ratón transgénicos

30 Los gámperos potentes de los estudios descritos anteriormente se seleccionaron y estudiaron adicionalmente con diversas dosis en hepatocitos primarios de ratón transgénicos en una serie de estudios con condiciones de cultivo similares. Las células se sembraron en placas con una densidad de 35 000 por pocillo y se transfectaron utilizando electroporación con concentraciones 0,049 µM, 0,148 µM, 0,444 µM, 1,333 µM o 4,000 µM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas a continuación. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas,

se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores de apo(a) hAPO(a)12kB para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de apo(a) de acuerdo con el contenido de ARN total, según se mide mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas.

Los resultados de cada uno de los estudios se muestran en las Tablas presentadas a continuación, donde cada tabla representa un experimento separado. También se presenta en las Tablas la concentración con la que se consigue una inhibición de un 50% respecto a la máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de apo(a) se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido. Se comparó la potencia de los oligos recién diseñados con el oligonucleótido de referencia ISIS 144367. Como se presenta en las Tablas a continuación, ISIS 494157 (SEQ ID NO: 12), ISIS 494158 (SEQ ID NO: 13), ISIS 494159 (SEQ ID NO: 14), ISIS 494160 (SEQ ID NO: 15), ISIS 494161 (SEQ ID NO: 16), ISIS 494162 (SEQ ID NO: 17), ISIS 494163 (SEQ ID NO: 18), ISIS 494164 (SEQ ID NO: 19), ISIS 494230 (SEQ ID NO: 105), ISIS 494243 (SEQ ID NO: 106), ISIS 494244 (SEQ ID NO: 107), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26), ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27), ISIS 494285 (SEQ ID NO: 28), ISIS 494286 (SEQ ID NO: 29), ISIS 494287 (SEQ ID NO: 30), ISIS 494290 (SEQ ID NO: 32), ISIS 494292 (SEQ ID NO: 34), ISIS 494300 (SEQ ID NO: 37), ISIS 494301 (SEQ ID NO: 38), ISIS 494302 (SEQ ID NO: 39), ISIS 494303 (SEQ ID NO: 40), ISIS 494304 (SEQ ID NO: 41), ISIS 494305 (SEQ ID NO: 42), ISIS 494306 (SEQ ID NO: 43), ISIS 494310 (SEQ ID NO: 45), ISIS 494311 (SEQ ID NO: 46), ISIS 494337 (SEQ ID NO: 49), ISIS 494371 (SEQ ID NO: 57), ISIS 494372 (SEQ ID NO: 58), ISIS 494375 (SEQ ID NO: 61), ISIS 494388 (SEQ ID NO: 64), ISIS 494389 (SEQ ID NO: 65), ISIS 494390 (SEQ ID NO: 66), ISIS 494392 (SEQ ID NO: 68), ISIS 494466 (SEQ ID NO: 108), ISIS 494470 (SEQ ID NO: 109), ISIS 494472 (SEQ ID NO: 110), ISIS 498238 (SEQ ID NO: 76), ISIS 498239 (SEQ ID NO: 77), ISIS 498433 (SEQ ID NO: 72), ISIS 498434 (SEQ ID NO: 73), ISIS 498435 (SEQ ID NO: 74), ISIS 498523 (SEQ ID NO: 92), ISIS 498524 (SEQ ID NO: 93), ISIS 498525 (SEQ ID NO: 94), ISIS 498580 (SEQ ID NO: 103), y ISIS 498581 (SEQ ID NO: 104) fueron más potentes que ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Tabla 23

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	0	26	67	89	92	0,32
494157	23	50	83	96	96	0,15
494158	26	62	85	96	96	0,11
494159	42	65	87	95	94	0,07
494160	51	70	88	94	94	<0,05
494161	36	67	87	95	96	0,08
494162	40	69	89	94	95	0,07
494163	41	57	87	95	94	0,08
494164	15	43	75	93	96	0,20
494230	39	77	94	99	99	0,05
494243	39	76	92	98	99	0,06
494244	58	79	91	97	99	0,02
494283	18	45	80	93	91	0,18
494284	9	53	80	95	94	0,18

Tabla 24

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	21	40	79	94	93	0,18
494285	53	68	90	97	97	<0,05
494286	46	69	89	96	97	0,05
494287	31	38	79	94	95	0,15
494290	22	53	74	93	94	0,16
494292	37	51	81	93	95	0,11
494294	22	40	72	91	94	0,19

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
494299	15	43	75	93	95	0,20
494300	25	38	79	95	95	0,17
494301	23	48	82	92	95	0,15
494302	26	59	86	93	94	0,12
494303	10	58	84	92	91	0,16
494304	25	62	83	93	93	0,12

Tabla 25

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	23	40	70	90	94	0,19
494305	20	48	82	93	95	0,16
494306	26	53	78	91	92	0,14
494310	36	50	79	88	92	0,12
494311	38	50	74	93	95	0,12
494334	20	42	73	90	94	0,19
494336	5	39	74	92	95	0,23
494337	23	51	87	96	96	0,14
494338	12	42	82	93	95	0,19
494371	28	49	82	94	94	0,14
494372	28	54	81	93	88	0,13
494373	21	28	67	86	92	0,25
494375	26	40	77	85	92	0,18

Tabla 26

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	5	33	65	78	81	0,32
494388	30	32	60	82	86	0,25
494389	30	45	69	84	84	0,17
494390	32	47	67	83	87	0,16
494392	23	38	54	79	82	0,31
494466	48	67	86	91	95	0,04
494470	74	87	92	96	98	<0,05
494472	69	84	92	96	97	<0,05
494544	5	18	49	74	79	0,48
498238	25	51	76	92	96	0,15
498239	25	62	83	93	97	0,12
498379	5	21	53	71	81	0,55
498408	1	38	63	79	80	0,32
498433	23	43	70	77	79	0,21

Tabla 27

N.º ISIS	0,049 µM	0,148 µM	0,444 µM	1,333 µM	4,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	0	40	76	90	93	0,26
498434	32	44	64	78	84	0,20
498435	24	42	64	77	79	0,23
498517	28	23	53	81	85	0,45
498523	50	64	81	90	93	<0,05
498524	53	70	84	93	96	<0,05
498525	38	55	80	92	96	0,09
498550	12	18	62	81	83	0,33
498557	13	33	67	79	83	0,33
498579	6	42	69	80	85	0,31
498580	6	46	76	82	83	0,23
498581	5	40	78	81	84	0,25
498721	40	31	58	78	83	0,35
498833	21	20	58	80	90	0,44

Ejemplo 5: Inhibición antisentido de apo(a) humana en hepatocitos primarios de ratón transgénico

Se realizó un diseño nuevo de más oligonucleótidos antisentido que tenían como diana un ácido nucleico de apo(a) y se estudiaron para determinar sus efectos en ARNm de apo(a) *in vitro*. Los oligonucleótidos antisentido se estudiaron en una serie de experimentos que tuvieron condiciones de cultivo similares. En este estudio se utilizaron hepatocitos primarios de ratones transgénicos con apo(a) humana. Se transfectaron hepatocitos con una densidad de 35 000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 1000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores humano hAPO(a)12kB para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de apo(a) de acuerdo con el contenido de ARN total, según se mide mediante RIBOGREEN®. Los resultados para cada experimento se presentan en tablas separadas a continuación. También se incluyó ISIS 144367 en los estudios para comparar. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas. Se estudiaron en total 231 oligonucleótidos antisentido en estas condiciones de cultivo. Únicamente se presentan a continuación los oligonucleótidos antisentido que se seleccionaron para estudios adicionales.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recién diseñados se diseñaron como gápmeros MOE 3-10-4. Los gápmeros tienen una longitud de 17 nucleósidos, donde el segmento gap central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos y cuatro nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' tiene una modificación 2'-MOE. Las uniones internucleosídicas a través de cada gápmero son uniones fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina a lo largo de cada gápmero son 5-metilcitosinas.

La secuencia diana apo(a) contiene múltiples secuencias de repetición Kringle, por lo tanto, un oligonucleótido antisentido puede tener como diana una o más regiones de apo(a) dependiendo de si el oligonucleótido tiene como diana una secuencia Kringle o no. «Sitio de inicio» indica el nucleósido del extremo 5' de la diana del gápmero en la secuencia humana. «Sitio de parada» indica el nucleósido del extremo 3' de la diana del gápmero secuencia humana. Un oligonucleótido antisentido para apo(a) puede tener más de un «sitio de inicio» o «sitio de parada» dependiendo de si tiene como diana o no una repetición Kringle.

La mayoría de los gápmeros enumerados en las Tablas tienen como diana, con un 100% de complementariedad, múltiples regiones de ARNm de apo(a) humana, designado en la presente como la SEQ ID NO: 1 (N.º de acceso GENBANK NM_005577.2) o la secuencia genómica de apo(a) humana, designada en la presente como la SEQ ID NO: 2 (N.º de acceso GENBANK NT_007422.12 truncada desde los nucleótidos 3230000 a 3380000), o ambos. «n/a» indica que el oligonucleótido antisentido no tiene como diana la secuencia particular con un 100% de complementariedad.

Tabla 28

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	64	21210	21229	11
510542	241	257	CCTGTGACAGTGGTGGG	79	21202	21218	111
	583	599	CCTGTGACAGTGGTGGG		26693	26709	
	925	941	CCTGTGACAGTGGTGGG		32240	32256	
	1609	1625	CCTGTGACAGTGGTGGG		43333	43349	
	1951	1967	CCTGTGACAGTGGTGGG		48877	48893	
	2293	2309	CCTGTGACAGTGGTGGG		54423	54439	
	3319	3335	CCTGTGACAGTGGTGGG		72040	72056	
	4663	4679	CCTGTGACAGTGGTGGG		94404	94420	
	5005	5021	CCTGTGACAGTGGTGGG		115515	115531	
510543	242	258	TCCTGTGACAGTGGTGG	75	21203	21219	112
	584	600	TCCTGTGACAGTGGTGG		26694	26710	
	926	942	TCCTGTGACAGTGGTGG		32241	32257	
	1610	1626	TCCTGTGACAGTGGTGG		43334	43350	
	1952	1968	TCCTGTGACAGTGGTGG		48878	48894	
	2294	2310	TCCTGTGACAGTGGTGG		54424	54440	
	3320	3336	TCCTGTGACAGTGGTGG		72041	72057	
	4664	4680	TCCTGTGACAGTGGTGG		94405	94421	
	5006	5022	TCCTGTGACAGTGGTGG		115516	115532	
510544	243	259	TTCCTGTGACAGTGGTG	73	21204	21220	113
	585	601	TTCCTGTGACAGTGGTG		26695	26711	
	927	943	TTCCTGTGACAGTGGTG		32242	32258	
	1611	1627	TTCCTGTGACAGTGGTG		43335	43351	
	1953	1969	TTCCTGTGACAGTGGTG		48879	48895	
	2295	2311	TTCCTGTGACAGTGGTG		54425	54441	
	3321	3337	TTCCTGTGACAGTGGTG		72042	72058	
	4665	4681	TTCCTGTGACAGTGGTG		94406	94422	
	5007	5023	TTCCTGTGACAGTGGTG		115517	115533	
510545	244	260	CTTCCTGTGACAGTGGT	65	21205	21221	114
	586	602	CTTCCTGTGACAGTGGT		26696	26712	
	928	944	CTTCCTGTGACAGTGGT		32243	32259	
	1612	1628	CTTCCTGTGACAGTGGT		43336	43352	
	1954	1970	CTTCCTGTGACAGTGGT		48880	48896	
	2296	2312	CTTCCTGTGACAGTGGT		54426	54442	
	3322	3338	CTTCCTGTGACAGTGGT		72043	72059	
	3664	3680	CTTCCTGTGACAGTGGT		77585	77601	
	4666	4682	CTTCCTGTGACAGTGGT		94407	94423	
	5008	5024	CTTCCTGTGACAGTGGT		115518	115534	

ES 2 820 548 T3

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
510546	245	261	CCTTCCTGTGACAGTGG	74	21206	21222	115
	3665	3681	CCTTCCTGTGACAGTGG		77586	77602	
	4667	4683	CCTTCCTGTGACAGTGG		94408	94424	
	5009	5025	CCTTCCTGTGACAGTGG		115519	115535	
510547	246	262	TCCTTCCTGTGACAGTG	77	21207	21223	116
	3666	3682	TCCTTCCTGTGACAGTG		77587	77603	
	4668	4684	TCCTTCCTGTGACAGTG		94409	94425	
	5010	5026	TCCTTCCTGTGACAGTG		115520	115536	
510548	247	263	GTCCTTCCTGTGACAGT	73	21208	21224	117
	3667	3683	GTCCTTCCTGTGACAGT		77588	77604	
	4669	4685	GTCCTTCCTGTGACAGT		94410	94426	
	5011	5027	GTCCTTCCTGTGACAGT		115521	115537	
510549	248	264	GGTCCTTCCTGTGACAG	67	21209	21225	118
	4670	4686	GGTCCTTCCTGTGACAG		94411	94427	
510595	632	648	CCGACTATGCGAGTGTG	76	26742	26758	119
	974	990	CCGACTATGCGAGTGTG		32289	32305	
	1316	1332	CCGACTATGCGAGTGTG		37836	37852	
	1658	1674	CCGACTATGCGAGTGTG		43382	43398	
	2000	2016	CCGACTATGCGAGTGTG		48926	48942	
	2342	2358	CCGACTATGCGAGTGTG		54472	54488	
	2684	2700	CCGACTATGCGAGTGTG		60027	60043	
	3026	3042	CCGACTATGCGAGTGTG		66543	66559	
510597	634	650	GTCCGACTATGCGAGTG	70	26744	26760	120
	976	992	GTCCGACTATGCGAGTG		32291	32307	
	1318	1334	GTCCGACTATGCGAGTG		37838	37854	
	1660	1676	GTCCGACTATGCGAGTG		43384	43400	
	2002	2018	GTCCGACTATGCGAGTG		48928	48944	
	2344	2360	GTCCGACTATGCGAGTG		54474	54490	
	2686	2702	GTCCGACTATGCGAGTG		60029	60045	
	3028	3044	GTCCGACTATGCGAGTG		66545	66561	
510598	635	651	GGTCCGACTATGCGAGT	70	26745	26761	121
	977	993	GGTCCGACTATGCGAGT		32292	32308	
	1319	1335	GGTCCGACTATGCGAGT		37839	37855	
	1661	1677	GGTCCGACTATGCGAGT		43385	43401	
	2003	2019	GGTCCGACTATGCGAGT		48929	48945	
	2345	2361	GGTCCGACTATGCGAGT		54475	54491	
	2687	2703	GGTCCGACTATGCGAGT		60030	60046	
	3029	3045	GGTCCGACTATGCGAGT		66546	66562	

Tabla 29

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	83	21210	21229	11
510783	6400	6416	GTCAGACCTTAAAAGCT	75	140056	140072	122
512944	3561	3577	AAGCCTCTGTGCTTGGGA	81	76246	76262	123
512947	3560	3576	AGCCTCTGTGCTTGGAT	85	76245	76261	124
512958	3559	3575	GCCTCTGTGCTTGGATC	82	76244	76260	125
512959	3585	3601	GCTCCGTTGGTGCTTCT	77	n/a	n/a	126

Tabla 30

N.º ISIS	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de parada	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO: 2 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de parada	SEQ ID NO:
144367	249	268	GGCAGGTCCTTCCTGTGACA	76	21210	21229	11
510701	4217	4233	CTCTGTGCTTGGAACTG	78	85147	85163	127
510702	219	235	TGCCTCGATAACTCTGT	79	21180	21196	128
	561	577			26671	26687	
	903	919			32218	32234	
	1245	1261			37765	37781	
	1587	1603			43311	43327	
	1929	1945			48855	48871	
	2271	2287			54401	54417	
	2613	2629			59956	59972	
	4299	4315			86472	86488	
510704	563	579	TGTGCCTCGATAACTCT	80	26673	26689	129
	905	921			32220	32236	
	1247	1263			37767	37783	
	1589	1605			43313	43329	
	1931	1947			48857	48873	
	2273	2289			54403	54419	
	2615	2631			59958	59974	
	4301	4317			86474	86490	
	4985	5001			115495	115511	
510757	4929	4945	GCTCAGTTGGTGCTGCT	74	n/a	n/a	130

5 Ejemplo 6: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de apo(a) en hepatocitos primarios de ratón transgénicos

Los gámperos potentes de los estudios descritos anteriormente se seleccionaron y estudiaron adicionalmente con diversas dosis en hepatocitos primarios de ratón transgénicos en una serie de estudios con condiciones de cultivo similares. Las células se sembraron en placas con una densidad de 35 000 por pocillo y se transfectaron utilizando electroporación con concentraciones 0,156 μ M, 0,313 μ M, 0,625 μ M, 1,250 μ M, 2,500 μ M o 5,000 μ M de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas a continuación. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de apo(a) mediante PCR en tiempo real cuantitativa. Se utilizó el conjunto de sonda cebadores de apo(a) hAPO(a)12kB para medir los niveles de ARNm. Se

ajustaron los niveles de ARNm de apo(a) de acuerdo con el contenido de ARN total, según se mide mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de apo(a), respecto a células de control no tratadas.

- 5 Los resultados de cada uno de los estudios se muestran en las Tablas presentadas a continuación, donde cada estudio se representa en una tabla separada. También se presenta en las Tablas la concentración con la que se consigue una inhibición de un 50% respecto a la máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido.

Tabla 31

N.º ISIS	0,156 µM	0,312 µM	0,625 µM	1,250 µM	2,500 µM	5,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	28	55	70	83	90	92	0,31
510542	33	58	75	87	89	90	0,27
510543	33	45	68	78	89	89	0,34
510544	33	50	65	78	88	90	0,33
510545	33	58	76	87	91	90	0,26
510546	39	62	76	87	89	91	0,22
510547	36	66	82	84	86	91	0,22
510548	50	70	82	91	88	90	0,13
510549	32	59	73	85	86	90	0,27
510595	26	57	78	88	90	90	0,29
510597	30	53	76	85	89	89	0,30

10

Tabla 32

N.º ISIS	0,156 µM	0,312 µM	0,625 µM	1,250 µM	2,500 µM	5,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	36	52	78	87	93	94	0,26
510598	48	58	81	88	93	92	0,18
510701	45	59	78	87	95	95	0,18
510702	49	63	75	90	94	95	0,15
510704	55	67	80	93	94	95	<0,16
510757	34	48	68	79	90	93	0,33
510783	21	32	51	58	78	84	0,69
512944	57	72	81	91	96	97	<0,16
512947	64	74	86	92	96	97	<0,16
512958	48	69	83	91	96	97	0,13
512959	39	59	76	84	93	93	0,22

Tabla 33

N.º ISIS	0,156 µM	0,312 µM	0,625 µM	1,250 µM	2,500 µM	5,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	41	58	75	81	88	87	0,22
510542	38	54	69	74	85	83	0,27
510545	21	43	73	77	80	78	0,39
510546	37	58	73	81	83	81	0,24
510547	38	58	72	79	84	86	0,24
510548	40	63	77	79	81	84	0,21
510549	37	47	67	77	81	83	0,31

N.º ISIS	0,156 µM	0,312 µM	0,625 µM	1,250 µM	2,500 µM	5,000 µM	IC ₅₀ (µM)
510595	34	66	73	81	80	75	0,23
510597	39	59	74	83	76	77	0,23

Tabla 34

N.º ISIS	0,156 µM	0,312 µM	0,625 µM	1,250 µM	2,500 µM	5,000 µM	IC ₅₀ (µM)
144367	33	60	72	83	81	81	0,26
510598	47	62	75	75	76	76	0,18
510701	41	67	80	87	92	91	0,19
510702	51	64	77	80	80	83	0,13
510704	54	61	77	84	89	80	0,12
512944	71	74	81	88	92	94	0,02
512947	65	77	86	90	93	95	0,03
512958	63	73	84	92	93	96	0,06
512959	39	62	80	82	86	82	0,22

Los niveles de ARNm de apo(a) se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido. Se comparó la potencia de los oligonucleótidos recién diseñados con el oligonucleótido de referencia ISIS 144367. Como se presenta en las Tablas anteriores, ISIS 510542 (SEQ ID NO: 111), ISIS 510545 (SEQ ID NO: 114), ISIS 510546 (SEQ ID NO: 115), ISIS 510547 (SEQ ID NO: 116), ISIS 510548 (SEQ ID NO: 117), ISIS 510549 (SEQ ID NO: 118), ISIS 510595 (SEQ ID NO: 119), ISIS 510597 (SEQ ID NO: 120), ISIS 510598 (SEQ ID NO: 121), ISIS 510701 (SEQ ID NO: 127), ISIS 510702 (SEQ ID NO: 128), ISIS 510704 (SEQ ID NO: 129), ISIS 512944 (SEQ ID NO: 123), ISIS 512947 (SEQ ID NO: 124), ISIS 512958 (SEQ ID NO: 125), y ISIS 512959 (SEQ ID NO: 126) fueron más potentes que ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Ejemplo 7: Efecto de la inhibición antisentido *in vivo* de apo(a) humana en ratones transgénicos con apo(a) humana

Se utilizaron ratones transgénicos con el gen humano de apo(a) (Frazer, K.A. *et al.*, *Nat. Genet.* 1995. 9: 424-431) en los estudios descritos a continuación. Los oligonucleótidos ISIS antisentido que demostraron inhibición estadísticamente significativa de ARNm de apo(a) *in vitro* como se ha descrito anteriormente se evaluaron adicionalmente en este modelo.

Estudio 1

Se mantuvieron ratones hembra transgénicos con apo(a) humana en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y se alimentaron sin restricciones con how normal de laboratorio. Los ratones se dividieron en grupos de tratamiento constituidos cada uno por 4 ratones. Los grupos recibieron inyecciones intraperitoneales de ISIS 494159, ISIS 494160, ISIS 494161, ISIS 494162, ISIS 494163, ISIS 494230, ISIS 494243, ISIS 494244, ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302, ISIS 494304, ISIS 494466, ISIS 494470, ISIS 494472, ISIS 498239, ISIS 498408, ISIS 498517, ISIS 494158, ISIS 494311, ISIS 494337, ISIS 494372, ISIS 498238, ISIS 498523, ISIS 498525, ISIS 510548, ISIS 512944, ISIS 512947, o ISIS 512958 en una dosis de 25 mg/kg dos veces a la semana durante 2 semanas. Un grupo de ratones recibió inyecciones intraperitoneales de PBS dos veces a la semana durante 2 semanas. El grupo con PBS sirvió como grupo de control. Dos días después de la dosis final, se sacrificaron los ratones, se recolectaron los órganos y se realizaron los análisis.

Inhibición de ARNm de apo(a) humana

Se extrajo el ARN total de los hígados de algunos de los grupos de tratamiento y se cuantificó el ARNm de apo(a) humana mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la Tabla 35, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS.

Tabla 35

Inhibición porcentual de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos	
N.º ISIS	% de inhibición
144367	98

Inhibición porcentual de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos	
N.º ISIS	% de inhibición
494159	100
494160	95
494161	98
494162	100
494163	100
494230	96
494243	99
494244	99
494283	100
494284	100
494285	100
494286	98
494301	99
494302	96
494304	94
494466	97
494470	93
494472	98
498239	72
498408	100
498517	98

Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494159 (SEQ ID NO: 14), ISIS 494162 (SEQ ID NO: 17), ISIS 494163 (SEQ ID NO: 18), ISIS 494243 (SEQ ID NO: 106), ISIS 494244 (SEQ ID NO: 107), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26), ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27), ISIS 494285 (SEQ ID NO: 28), ISIS 494301 (SEQ ID NO: 38), y ISIS 498408 (SEQ ID NO: 71) fueron más potentes que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Inhibición de la proteína apo(a) humana

Se midió la proteína apo(a) humana plasmática en todos los grupos de tratamiento utilizando un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan en la Tabla 36, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS.

Tabla 36

Inhibición porcentual de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos	
N.º ISIS	% de inhibición
144367	86
494159	86
494160	0
494161	82
494162	84
494163	82

Inhibición porcentual de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos	
N.º ISIS	% de inhibición
494230	60
494243	84
494244	87
494283	98
494284	98
494285	89
494286	89
494301	93
494302	88
494304	83
494466	76
494470	73
494472	72
498239	54
498408	84
498517	56
494158	71
494311	83
494337	80
494372	78
498238	58
498523	47
498525	58
510548	74
512944	18
512947	65
512958	72

5 Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494159 (SEQ ID NO: 14), ISIS 494244 (SEQ ID NO: 82), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26), ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27), ISIS 494285 (SEQ ID NO: 28), ISIS 494286 (SEQ ID NO: 29), ISIS 494301 (SEQ ID NO: 38), y ISIS 494302 (SEQ ID NO: 39) fueron igual de potentes o más que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Estudio 2

10 ISIS 494159, ISIS 494161, ISIS 494162, ISIS 494163 e ISIS 494243 se evaluaron adicionalmente en este modelo transgénico. Se incluyó ISIS 144367 para comparar.

Tratamiento

15 Los ratones hembra transgénicos con apo(a) humana se dividieron en grupos de tratamiento constituidos cada uno por 4 ratones. Los grupos recibieron inyecciones intraperitoneales de ISIS 144367, ISIS 494159, ISIS 494161, ISIS 494162, ISIS 494163 o ISIS 494243 con dosis de 1,5 mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg o 50 mg/kg dos veces a la semana durante 2 semanas. Un grupo de ratones recibió inyecciones intraperitoneales de PBS dos veces a la semana durante 2 semanas.

El grupo con PBS sirvió como grupo de control. Dos días después de la dosis final, se sacrificaron los ratones, se recolectaron los órganos y se realizaron los análisis.

Inhibición de ARNm de apo(a) humana

Se extrajo el ARN total de los hígados de los grupos de tratamiento y se cuantificó el ARNm de apo(a) humana mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la Tabla 37, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS.

Tabla 37

Inhibición dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
144367	100	71	31
	30	42	
	10	0	
	3	5	
494159	100	91	5
	30	67	
	10	48	
	3	39	
494161	100	82	6
	30	49	
	10	61	
	3	30	
494162	100	90	5
	30	67	
	10	58	
	3	25	
494163	100	83	5
	30	66	
	10	58	
	3	21	
494243	100	80	32
	30	26	
	10	0	
	3	6	

Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494159 (SEQ ID NO: 14), ISIS 494161 (SEQ ID NO: 15), ISIS 494162 (SEQ ID NO: 17) e ISIS 94163 (SEQ ID NO: 18) fueron más eficaces que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11). *Reducción de los niveles de proteína apo(a) humana*

Se extrajo sangre de los grupos de tratamiento y se cuantificaron los niveles de proteína apo(a) humana mediante un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan en la Tabla 38, expresados como inhibición porcentual de niveles de proteína apo(a) en comparación con el control de PBS.

Tabla 38

Inhibición dependiente de la dosis de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
144367	100	73	71
	30	0	
	10	6	
	3	69	
494159	100	88	2
	30	88	
	10	85	
	3	36	
494161	100	90	2
	30	85	
	10	73	
	3	44	
494162	100	89	3
	30	78	
	10	76	
	3	24	
494163	100	90	3
	30	86	
	10	60	
	3	37	
494243	100	61	174
	30	0	
	10	0	
	3	0	

Los datos demuestran una reducción significativa de los niveles plasmáticos de proteína apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494159 (SEQ ID NO: 14), ISIS 494161 (SEQ ID NO: 16), ISIS 494162 (SEQ ID NO: 17) e ISIS 494163 (SEQ ID NO: 18) fueron más eficaces que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Estudio 3

ISIS 494244, ISIS 494283 e ISIS 494284 se evaluaron adicionalmente en este modelo. Se incluyó ISIS 144367 para comparar.

Tratamiento

Los ratones hembra transgénicos con apo(a) humana se dividieron en grupos de tratamiento constituidos cada uno por 4 ratones. Los grupos recibieron inyecciones intraperitoneales de ISIS 144367, ISIS 494244, ISIS 494283 o ISIS 494284 con dosis de 0,75 mg/kg, 2,5 mg/kg, 7,5 mg/kg o 25 mg/kg dos veces a la semana durante 2 semanas. Un grupo de ratones recibió inyecciones intraperitoneales de PBS dos veces a la semana durante 2 semanas. El grupo con PBS sirvió como grupo de control. Dos días después de la dosis final, se sacrificaron los ratones, se recolectaron los órganos y se realizaron los análisis.

Inhibición de ARNm de apo(a) humana

Se extrajo el ARN total de los hígados de los grupos de tratamiento y se cuantificó el ARNm de apo(a) humana mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la Tabla 39, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS.

5 **Tabla 39**

Inhibición dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
144367	50	75	22
	15	60	
	5	0	
	1,5	0	
494244	50	73	18
	15	41	
	5	34	
	1,5	0	
494283	50	74	16
	15	52	
	5	24	
	1,5	0	
494284	50	73	16
	15	58	
	5	17	
	1,5	2	

Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494244 (SEQ ID NO: 107), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26) e ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27) fueron más eficaces que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

10

Reducción de los niveles de proteína apo(a) humana

Se extrajo sangre de los grupos de tratamiento y se cuantificaron los niveles de proteína apo(a) humana mediante un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan en la Tabla 40, expresados como inhibición porcentual de niveles de proteína apo(a) en comparación con el control de PBS.

15

Tabla 40

Inhibición dependiente de la dosis de proteína plasmática apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
144367	50	64	16
	15	14	
	5	0	
	1,5	0	
494244	50	67	2
	15	60	
	5	58	
	1,5	0	
494283	50	64	4

Inhibición dependiente de la dosis de proteína plasmática apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
494284	15	65	
	5	64	
	1,5	69	
	50	66	4
	15	63	
	5	51	
	1,5	54	

Los datos demuestran una reducción significativa de los niveles plasmáticos de proteína apo(a) por parte de varios oligonucleótidos ISIS. ISIS 494244 (SEQ ID NO: 107), ISIS 494283 (SEQ ID NO: 26) e ISIS 494284 (SEQ ID NO: 27) fueron más eficaces que la referencia ISIS 144367 (SEQ ID NO: 11).

Estudio 4

ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 e ISIS 494311 se evaluaron adicionalmente en este modelo.

Tratamiento

Los ratones macho transgénicos con apo(a) humana se dividieron en grupos de tratamiento constituidos cada uno por 4 ratones. Cada uno de tales grupos recibió inyecciones intraperitoneales de ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 o ISIS 494311 con dosis de 5 mg/kg, 15 mg/kg o 50 mg/kg una vez a la semana durante 2 semanas. Un grupo de 3 ratones recibió inyecciones intraperitoneales de PBS una vez a la semana durante 2 semanas. El grupo con PBS sirvió como grupo de control. Dos días después de la dosis final, se sacrificaron los ratones, se recolectaron los órganos y se realizaron los análisis.

Inhibición de ARNm de apo(a) humana

Se extrajo el ARN total de los hígados de los grupos de tratamiento y se cuantificó el ARNm de apo(a) humana mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la Tabla 41, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS. Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de ISIS 494285 (SEQ ID NO: 28), ISIS 494286 (SEQ ID NO: 29), ISIS 494301 (SEQ ID NO: 38), ISIS 494302 (SEQ ID NO: 39) e ISIS 494311 (SEQ ID NO: 46).

Tabla 41

Inhibición dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
494285	50	98	1
	15	97	
	5	79	
494286	50	97	1
	15	91	
	5	80	
494301	50	98	3
	15	96	
	5	59	
494302	50	98	2
	15	88	

Inhibición dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
	5	72	
494311	50	99	1
	15	96	
	5	87	

Reducción de los niveles de proteína apo(a) humana

- 5 Se extrajo sangre de los grupos de tratamiento y se cuantificaron los niveles de proteína apo(a) humana mediante un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan en la Tabla 42, expresados como inhibición porcentual de niveles de proteína apo(a) en comparación con el control de PBS. Los datos demuestran una reducción significativa de los niveles de la proteína plasmática apo(a) por parte de ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 e ISIS 494311.

10 **Tabla 42**

Inhibición dependiente de la dosis de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
494285	50	88	2
	15	88	
	5	72	
494286	50	90	2
	15	85	
	5	75	
494301	50	89	5
	15	86	
	5	38	
494302	50	90	3
	15	82	
	5	61	
494311	50	90	3
	15	82	
	5	69	

Estudio 5

- 15 ISIS 494372, ISIS 498524, ISIS 498581, ISIS 498721 e ISIS 498833 se evaluaron adicionalmente en este modelo.

Tratamiento

- 20 Los ratones hembra transgénicos con apo(a) humana se dividieron en grupos de tratamiento constituidos cada uno por 4 ratones. Los grupos recibieron inyecciones intraperitoneales de ISIS 494372, ISIS 498524, ISIS 498581, ISIS 498721 o ISIS 498833 con dosis de 5 mg/kg, 15 mg/kg o 50 mg/kg una vez a la semana durante 2 semanas. Un grupo de 3 ratones recibió inyecciones intraperitoneales de PBS una vez a la semana durante 2 semanas. El grupo con PBS sirvió como grupo de control. Dos días después de la dosis final, se sacrificaron los ratones, se recolectaron los órganos y se realizaron los análisis.

Inhibición de ARNm de apo(a) humana

- Se extrajo el ARN total de los hígados de los grupos de tratamiento y se cuantificó el ARNm de apo(a) humana mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la Tabla 43, expresados como inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en

comparación con el control de PBS. Los datos demuestran una inhibición significativa de ARNm de apo(a) por parte de ISIS 494372 (SEQ ID NO: 28), ISIS 498524 (SEQ ID NO: 93), ISIS 498581 (SEQ ID NO: 104) e ISIS 498721 (ATGCCTCGATAACTCCGTCC; SEQ ID NO: 134).

5 **Tabla 43**

Inhibición dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
494372	50	88	18
	15	49	
	5	0	
498524	50	83	8
	15	74	
	5	34	
498581	50	98	7
	15	58	
	5	48	
498721	50	97	14
	15	68	
	5	0	
498833	50	61	155
	15	0	
	5	17	

Reducción de los niveles de proteína apo(a) humana

10 Se extrajo sangre de los grupos de tratamiento y se cuantificaron los niveles de proteína apo(a) humana mediante un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan en la Tabla 44, expresados como inhibición porcentual de niveles de proteína apo(a) en comparación con el control de PBS. Los datos demuestran una reducción significativa de los niveles de proteína plasmática apo(a) por parte de ISIS 494372 (SEQ ID NO: 28), ISIS 498581 (SEQ ID NO: 104) e ISIS 498721 (ATGCCTCGATAACTCCGTCC; SEQ ID NO: 134).

15 **Tabla 44**

Inhibición dependiente de la dosis de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
494372	50	68	32
	15	25	
	5	12	
498524	50	38	118
	15	0	
	5	0	
498581	50	79	9
	15	52	
	5	49	
498721	50	81	10
	15	63	
	5	29	

Inhibición dependiente de la dosis de proteína apo(a) humana en ratones transgénicos			
N.º ISIS	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición	DE ₅₀
498833	50	15	738
	15	0	
	5	67	

Ejemplo 8: Tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido que tienen como diana apo(a) humana en modelos en roedores

Se seleccionaron oligonucleótidos antisentido de tipo gápmero que tenían como diana apo(a) humana a partir de los estudios descritos anteriormente para los estudios de tolerabilidad en ratones CD1 y en ratas Sprague Dawley. Los roedores no expresan de manera endógena apo(a), por lo tanto, estos estudios estudiaron la tolerabilidad de cada oligonucleótido antisentido humano en un animal en lugar de cualesquiera cambios fenotípicos que puedan estar provocados por la inhibición de apo(a) en el animal.

Tolerabilidad en ratones CD1: Estudio 1

Los ratones CD1® (Charles River, MA) son un modelo en ratones para múltiples objetivos, utilizados con frecuencia en las pruebas de seguridad y eficacia. Los ratones fueron tratados con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y evaluados para detectar cambios en los niveles de diversos marcadores químicos plasmáticos.

Tratamiento

Se inyectaron 50 mg/kg de ISIS 494159, ISIS 494161, ISIS 494162, ISIS 494244, ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302, ISIS 494311, ISIS 494337, ISIS 494372, y ISIS 510548 a los grupos de ratones CD1 macho por vía subcutánea dos veces a la semana durante 6 semanas. Se inyectó PBS a un grupo de ratones CD1 de seis semanas de edad por vía subcutánea dos veces a la semana durante 6 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recolectaron los órganos y plasma para análisis posteriores.

Marcadores químicos plasmáticos

Para evaluar los efectos de los oligonucleótidos ISIS en la función hepática y renal, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas, bilirrubina, albúmina, creatinina y BUN utilizando un analizador de química clínica automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla 45. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de la función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en los estudios posteriores.

Tabla 45

Marcadores químicos plasmáticos de ratones CD1						
	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Albúmina (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Bilirrubina (mg/dL)
PBS	38	71	2,9	25,2	0,16	0,15
ISIS 494159	615	525	2,7	23,9	0,11	0,20
ISIS 494161	961	670	2,6	23,7	0,15	0,14
ISIS 494162	1373	1213	2,7	23,7	0,14	0,18
ISIS 494283	237	242	2,5	26,2	0,14	0,13
ISIS 494284	192	307	2,3	27,1	0,14	0,10
ISIS 494285	582	436	2,3	25,4	0,16	0,11

Marcadores químicos plasmáticos de ratones CD1						
	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Albúmina (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Bilirrubina (mg/dL)
ISIS 494286	191	227	2,5	21,1	0,12	0,15
ISIS 494301	119	130	2,7	26,4	0,15	0,12
ISIS 494302	74	96	2,8	24,8	0,14	0,15
ISIS 494311	817	799	2,7	28,7	0,12	0,17
ISIS 494337	722	397	2,5	20,0	0,13	0,11
ISIS 494372	73	164	2,6	28,5	0,16	0,11
ISIS 510548	2819	2245	3,1	26,0	0,15	0,15

Peso de los órganos

5 Se midió el peso de hígado, bazo y riñón al final del estudio y se presentan en la Tabla 46. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de los estudios posteriores.

Tabla 46

Peso de los órganos de ratones CD1 (g)			
	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	0,68	2,0	0,13
ISIS 494159	0,68	3,0	0,21
ISIS 494161	0,62	3,5	0,20
ISIS 494162	0,60	3,3	0,20
ISIS 494283	0,65	2,8	0,24
ISIS 494284	0,69	2,7	0,29
ISIS 494285	0,59	3,2	0,21
ISIS 494286	0,64	2,8	0,25
ISIS 494301	0,72	3,0	0,43
ISIS 494302	0,63	2,3	0,23
ISIS 494311	0,61	3,2	0,19
ISIS 494337	0,56	2,3	0,17
ISIS 494372	0,60	2,5	0,27
ISIS 510548	0,55	3,7	0,20

10 Tolerabilidad en ratas Sprague Dawley

Las ratas Sprague-Dawley son un modelo con múltiples objetivos utilizadas para evaluaciones de seguridad y eficacia. Las ratas fueron tratadas con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y evaluadas para detectar cambios en los niveles de diversos marcadores químicos plasmáticos.

15 Tratamiento

Se inyectaron 30 mg/kg de ISIS 494159, ISIS 494161, ISIS 494162, ISIS 494244, ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494285, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302, ISIS 494311, ISIS 494337, ISIS 494372, y ISIS 510548 a los grupos de ratas Sprague Dawley macho por vía subcutánea dos veces a la semana durante 8 semanas. Se inyectó PBS a un grupo de seis ratas Sprague Dawley macho por vía subcutánea dos veces a la semana durante 8 semanas. Las ratas se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recolectaron los órganos y plasma para análisis posteriores.

Marcadores químicos plasmáticos

Para evaluar los efectos de los oligonucleótidos ISIS en la función hepática y renal, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas, bilirrubina, albúmina, creatinina y BUN utilizando un analizador de química clínica automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla 47. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de la función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en los estudios posteriores.

Tabla 47

Marcadores químicos plasmáticos de ratas Sprague Dawley						
	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
PBS	30	82	0,09	3,2	19	0,28
ISIS 494159	182	208	0,14	3,4	22	0,35
ISIS 494161	36	86	0,13	3,4	23	0,35
ISIS 494162	102	158	0,17	2,6	28	0,32
ISIS 494283	53	156	0,13	2,9	24	0,32
ISIS 494284	34	113	0,08	2,0	28	0,32
ISIS 494285	110	294	0,10	1,4	110	0,52
ISIS 494286	40	83	0,07	1,6	48	0,44
ISIS 494301	38	132	0,08	3,0	18	0,33
ISIS 494302	47	105	0,09	3,2	19	0,34
ISIS 494311	93	185	0,51	2,7	23	0,30
ISIS 494372	54	119	0,12	3,0	19	0,33
ISIS 510548	116	181	0,11	1,7	65	0,66

Función renal

Para evaluar los efectos de los oligonucleótidos ISIS en la función renal, se midieron los niveles en orina de proteína total y creatinina utilizando un analizador de química clínica automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la Tabla 48, expresados en mg/dL.

Tabla 48

Marcadores de la función renal (mg/dL) en ratas Sprague-Dawley		
	Creatinina	Proteína total
PBS	103	118

Marcadores de la función renal (mg/dL) en ratas Sprague-Dawley		
	Creatinina	Proteína total
ISIS 494159	70	279
ISIS 494161	105	315
ISIS 494162	58	925
ISIS 494283	114	1091
ISIS 494284	97	2519
ISIS 494285	38	2170
ISIS 494286	51	625
ISIS 494301	62	280
ISIS 494302	101	428
ISIS 494311	48	1160
ISIS 494372	46	154
ISIS 510548	55	2119

Peso de los órganos

5 Se midió el peso de hígado, bazo y riñón al final del estudio y se presentan en la Tabla 49. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de los estudios posteriores.

Tabla 49

Peso de los órganos de ratas Sprague Dawley (g)			
	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	3,5	13,1	0,9
ISIS 494159	3,1	11,7	1,6
ISIS 494161	2,8	12,5	2
ISIS 494162	3,1	14,2	1,6
ISIS 494283	3,3	12,9	2,3
ISIS 494284	4,1	15,8	2,7
ISIS 494285	3,8	13,4	0,8
ISIS 494286	4,2	16,7	2,5
ISIS 494301	3,2	12,1	2,3
ISIS 494302	3,4	13,3	2,4
ISIS 494311	3,5	17,4	3,2
ISIS 494372	3,6	12,9	3,2
ISIS 510548	6,4	21,2	1,5

10 Los resultados de los estudios de tolerabilidad en roedores mostraron que, en general, teniendo en cuenta todos los marcadores de tolerabilidad cribados, ISIS 494372 fue el compuesto antisentido mejor tolerado tanto en el modelo en ratones CD1 como en el modelo en ratas Sprague Dawley.

15 **Ejemplo 9: Farmacocinética de oligonucleótidos antisentido en ratones CD1**

Se trataron ratones CD1 con oligonucleótidos ISIS y se evaluaron las concentraciones de oligonucleótidos en el hígado y riñón.

Tratamiento

Se inyectaron 50 mg/kg de ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 o ISIS 494372 a grupos de cuatro ratones CD1 cada uno por vía subcutánea dos veces a la semana durante 6 semanas. Los ratones se sacrificaron 2 días después de la dosis final. Se recolectaron los hígados para el análisis.

Medida de la concentración de oligonucleótido

Se midió la concentración de la concentración de oligonucleótido total. El método utilizado es una modificación de métodos publicados con anterioridad (Leeds *et al.*, 1996; Geary *et al.*, 1999) que consiste en una extracción fenol-cloroformo (líquido-líquido) seguida por una extracción en fase sólida. Se añadió un patrón interno (ISIS 355868, un oligonucleótido heptacosamérico (27-mer) fosforotioato con modificación de tipo 2'-O-metoxietilo, GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTT, designado en la presente como la SEQ ID NO: 131) antes de la extracción. Se calcularon las concentraciones de la muestra de tejido utilizando curvas de calibración, con un límite inferior de cuantificación (LIDC) de aproximadamente 1,14 µg/g. A continuación, se calcularon las semividas utilizando el software WinNonlin (PHARSIGHT).

Los resultados se presentan en la Tabla 50, expresados como µg/g de tejido hepático o renal. Los datos indican que ISIS 494372 tuvo una concentración aceptable en el hígado y los riñones.

Tabla 50

Concentración de oligonucleótidos (µg/g de tejido) de oligonucleótidos ISIS en ratones CD1		
N.º ISIS	Hígado	Riñón
494283	581	549
494284	511	678
494286	368	445
494301	812	347
494302	617	263
494372	875	516

Ejemplo 10: Farmacocinética de oligonucleótidos antisentido en ratas Sprague Dawley

Se trataron ratas Sprague Dawley macho con oligonucleótidos ISIS y se evaluaron las concentraciones de oligonucleótidos en el hígado y riñón.

Tratamiento

Se inyectaron 10 mg/kg de ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 o ISIS 494372 a grupos de cuatro ratas cada uno por vía subcutánea dos veces a la semana durante 3 semanas. Las ratas se sacrificaron 2 días después de la dosis final. Se recolectaron los hígados para el análisis.

Medida de la concentración de oligonucleótido

Se midió la concentración de la concentración de oligonucleótido total. El método utilizado es una modificación de métodos publicados con anterioridad (Leeds *et al.*, 1996; Geary *et al.*, 1999) que consiste en una extracción fenol-cloroformo (líquido-líquido) seguida por una extracción en fase sólida. Se añadió un patrón interno (ISIS 355868, un oligonucleótido heptacosamérico (27-mer) fosforotioato con modificación de tipo 2'-O-metoxietilo, GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTT, designado en la presente como la SEQ ID NO: 131) antes de la extracción. Se calcularon las concentraciones de la muestra de tejido utilizando curvas de calibración, con un límite inferior de cuantificación (LIDC) de aproximadamente 1,14 µg/g. A continuación, se calcularon las semividas utilizando el software WinNonlin (PHARSIGHT).

Los resultados se presentan en la Tabla 51, expresados como µg/g de tejido hepático o renal. Los datos indican que ISIS 494372 tuvo una concentración aceptable en el hígado y los riñones.

Tabla 51

Concentración de oligonucleótidos (µg/g de tejido) de oligonucleótidos ISIS en ratas Sprague Dawley		
N.º ISIS	Hígado	Riñón
494283	220	434
494284	178	573
494286	234	448
494301	279	540
494302	205	387
494372	288	663

Ejemplo 11: Efectos de oligonucleótidos antisentido ISIS que tienen como diana apo(a) humana en monos cinomolgos

- 5 Se trataron monos cinomolgos con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente. En el momento en el que se llevó a cabo este estudio, no se podía consultar la secuencia genómica del mono cinomolgo en la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés); por lo tanto, no se pudo confirmar la reactividad cruzada con la secuencia génica del mono cinomolgo. En su lugar, las
- 10 secuencias de los oligonucleótidos antisentido ISIS utilizados en los monos cinomolgos se compararon con una secuencia de mono rhesus para determinar la homología. Cabe esperar que los oligonucleótidos ISIS con homología con la secuencia del mono rhesus presenten una reactividad cruzada total también con la secuencia de mono cinomolgo.

15 Los oligonucleótidos antisentido humanos estudiados también presentan reactividad cruzada con la secuencia de ARNm rhesus (XM_001098061.1; designada en la presente como la SEQ ID NO: 132). Cuanto mayor sea la complementariedad entre el oligonucleótido humano y la secuencia de mono rhesus, más probable será que el oligonucleótido humano pueda presentar reactividad cruzada con la secuencia del mono rhesus. Se presentan los sitios de inicio y de parada para cada oligonucleótido contra la SEQ ID NO: 132 en la Tabla 52. Cada oligonucleótido antisentido tiene como diana más de una

20 región en la SEQ ID NO: 132 y tiene múltiples sitios de inicio. «Sitio de inicio» indica el nucleótido del extremo 5' de la diana del gámpero en la secuencia de mono rhesus. «Emparejamientos erróneos» indica el número de nucleótidos emparejados erróneamente entre la secuencia del oligonucleótido humano y la secuencia de rhesus.

Se evaluó la tolerabilidad del oligonucleótido antisentido, así como también su perfil farmacocinético en el hígado y riñón.

Tabla 52

Oligonucleótidos antisentido complementarios a la SEQ ID NO: 132		
N.º ISIS	Sitio de inicio	Emparejamientos erróneos
494283	278	2
	620	2
	923	2
	1265	2
	1607	1
	1949	1
	2267	1
	2609	1
	2951	1
	3293	1
494284	279	1
	621	1
	924	1
	1266	1
	1608	1

Oligonucleótidos antisentido complementarios a la SEQ ID NO: 132		
N.º ISIS	Sitio de inicio	Emparejamientos erróneos
	1950	1
	2268	1
	2610	1
	2952	1
	3294	1
494286	281	1
	623	1
	926	1
	1268	1
	1610	2
	1952	2
	2270	2
	2612	2
	2954	2
	3296	2
494301	322	2
	664	2
	967	2
	1309	1
	1651	2
494302	323	2
	968	2
	1310	1
	1652	2
494372	1186	2
	1870	1
	2188	1

Tratamiento

- 5 Antes del estudio, los monos se mantuvieron en cuarentena durante un periodo de al menos 30 días, durante el cual se observó a diario a los animales en lo relativo a su estado de salud general. Los monos tuvieron 2-4 años de edad y pesaron entre 2 y 4 kg. Se inyectó el oligonucleótido ISIS o PBS a siete grupos, cada uno de cuatro monos cinomolgos macho asignados al azar, por vía subcutánea utilizando una aguja de dosificación de acero inoxidable y una jeringuilla del tamaño apropiado en uno de cuatro sitios en la espalda de los monos. Las inyecciones se administraron en sentido horario; un sitio por dosificación. Los monos recibieron dosis cuatro veces a la semana durante la primera semana (días 1, 3, 5 y 7) como dosis de carga, y posteriormente una vez a la semana durante las semanas 2-12, con 40 mg/kg de ISIS 494283, ISIS 494284, ISIS 494286, ISIS 494301, ISIS 494302 o ISIS 494372. Se inyectó PBS en un grupo de control de 8 monos cinomolgos por vía subcutánea tres veces cuatro veces a la semana durante la primera semana (días 1, 3, 5 y 7) y posteriormente una vez a la semana durante las semanas 2-12.
- 10
- 15 Durante el periodo de estudio, se observó a los monos al menos una vez al día para detectar signos de enfermedad o sufrimiento. Cualquier animal que experimentó algo más que dolor o sufrimiento leve o momentáneo debido al tratamiento, lesión o enfermedad fue tratado por el personal veterinario con analgésicos o agentes aprobados para aliviar el dolor después de consultar con el Director de estudio. Se identificó cualquier animal con mala salud o que pudiera estar en un estado moribundo para una monitorización adicional y una posible eutanasia. Por ejemplo, se detectó un animal moribundo

en el grupo de tratamiento con ISIS 494302 en el día 56 y se sacrificó. La eutanasia programada de los animales se llevó a cabo en los días 86 y 87 por desangrado bajo anestesia profunda. Los protocolos descritos en el Ejemplo fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales Institucionales (IACUC, por sus siglas en inglés).

5 Reducción diana

Análisis de ARN

10 En el día 86, se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de apo(a) utilizando un conjunto de sonda cebadores humanos ABI Hs00916691_ml (Applied Biosystems, Carlsbad CA). Los resultados se presentan como inhibición porcentual de ARNm de apo(a), respecto al control de PBS. Como se muestra en la Tabla 53, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido ISIS dio como resultado una reducción significativa de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS.

15 También se midieron los niveles de ARNm de plasminógeno, otra proteína que contiene kringle. El tratamiento con ISIS 494372 no alteró los niveles de ARNm del plasminógeno.

Tabla 53

Inhibición porcentual de ARNm de apo(a) en el hígado de mono cinomolgo respecto al control de PBS	
N.º ISIS	% de inhibición
494283	91
494284	99
494286	96
494301	88
494302	89
494372	93

20 Análisis de proteínas

Se extrajo un mL de sangre, en días diferentes, de la vena cefálica, safena o femoral de todos los monos del estudio. Se colocaron muestras de sangre en tubos que contenían K2-EDTA para la separación de plasma. Los tubos se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente para obtener plasma. Se analizaron los niveles de proteína apo(a) con un kit ELISA para apo(a) (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). Los resultados se presentan como cambio porcentual de los niveles respecto a las condiciones iniciales. Como se muestra en la Tabla 54, el tratamiento con varios oligonucleótidos antisentido ISIS dio como resultado una reducción significativa de los niveles de la proteína apo(a) en comparación con el control de PBS. Específicamente, el tratamiento con ISIS 494372 redujo los niveles proteicos plasmáticos en cinomolgo de apo(a).

30 También se midieron los niveles proteicos de apoB en los grupos de estudio. La inhibición antisentido de apo(a) no tuvo efecto en los niveles de apoB.

Tabla 54

Niveles de la proteína plasmática apo(a) (% de inhibición respecto a los valores iniciales) en el mono cinomolgo						
	Día 16	Día 30	Día 44	Día 56	Día 72	Día 86
PBS	0	0	10	0	0	0
ISIS 494283	78	79	81	66	66	70
ISIS 494284	92	95	95	93	93	94
ISIS 494286	92	95	96	94	94	94
ISIS 494301	41	45	52	20	17	29
ISIS 494302	17	0	2	0	0	20
ISIS 494372	67	80	83	79	78	81

35 Estudios de tolerabilidad

Medidas del peso corporal y de los órganos

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS en la salud general de los animales, se midió el peso corporal y de los órganos en el día 86. Se midió el peso corporal y se presenta en la Tabla 55. Se midió el peso de los órganos y los datos se presentan en la Tabla 56. Los resultados indican que el tratamiento con ISIS 494372 fue bien tolerado en lo que se refiere al peso corporal y de los órganos de los monos.

Tabla 55

Peso corporal (g) de los monos cinomolgos						
	Día 14	Día 35	Día 49	Día 56	Día 70	Día 84
PBS	2637	2691	2748	2733	2739	2779
ISIS 494283	2591	2670	2698	2656	2704	2701
ISIS 494284	2559	2661	2676	2675	2662	2646
ISIS 494286	2693	2770	2838	2800	2796	2816
ISIS 494301	2587	2604	2627	2591	2596	2604
ISIS 494302	2759	2760	2839	2825	3113	3122
ISIS 494372	2719	2877	2985	2997	3037	3036

Tabla 56

Peso de los órganos (% de peso corporal) en los monos cinomolgos					
	Bazo	Riñones	Hígado	Corazón	Pulmones
PBS	0,14	0,38	2,2	0,33	0,51
ISIS 494283	0,24	0,95	2,8	0,33	0,49
ISIS 494284	0,19	0,60	2,6	0,36	0,55
ISIS 494286	0,22	0,63	2,7	0,38	0,55
ISIS 494301	0,38	0,81	3,0	0,36	0,61
ISIS 494302	0,17	0,95	2,5	0,39	0,57
ISIS 494372	0,18	1,16	2,6	0,36	0,56

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS en la función hepática, se mantuvieron los monos en ayunas durante la noche anterior a la extracción de sangre. Se extrajeron aproximadamente 1,5 mL de sangre de cada animal y se pusieron en tubos sin anticoagulante para la separación del suero. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante 90 min como mínimo y a continuación se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente para obtener el suero. Se midieron los niveles de varios marcadores de la función hepática utilizando un analizador químico Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Se midieron los niveles plasmáticos de ALT y AST y los resultados se presentan en la Tabla 57, expresados en UI/L. Se midió de manera similar la bilirrubina, un marcador de la función hepática, y se presenta en la Tabla 57, expresada en mg/dL. Los resultados indican que el tratamiento con ISIS 494372 fue bien tolerado en lo que se refiere a la función hepática en los monos.

Tabla 57

Marcadores de la función hepática en el plasma de mono cinomolgo			
	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)
PBS	33	43	0,20
ISIS 494283	75	73	0,12
ISIS 494284	115	79	0,17
ISIS 494286	67	73	0,13
ISIS 494301	129	90	0,15

Marcadores de la función hepática en el plasma de mono cinomolgo			
	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)
ISIS 494302	141	75	0,15
ISIS 494372	46	75	0,17

Análisis del nivel de proteína C-reactiva

- 5 Para evaluar cualquier efecto antiinflamatorio de los oligonucleótidos ISIS en monos cinomolgos, se extrajeron muestras de sangre para los análisis. Los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche anterior a la extracción de sangre. Se extrajeron aproximadamente 1,5 mL de sangre de cada animal y se pusieron en tubos sin anticoagulante para la separación del suero. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante 90 min como mínimo y a continuación se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente para obtener el suero. La proteína C-reactiva (CRP), que se sintetiza en el hígado y que actúa como un marcador de la inflamación, se midió utilizando un analizador químico
- 10 Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Los resultados indican que el tratamiento con ISIS 494372 no provocó inflamación en los monos.

Tabla 58

Niveles de proteína C-reactiva (mg/L) en plasma de mono cinomolgo	
	CRP
PBS	1,4
ISIS 494283	14,7
ISIS 494284	7,7
ISIS 494286	4,4
ISIS 494301	3,5
ISIS 494302	2,4
ISIS 494372	10,2

Análisis del C3 del complemento

- 15 Para evaluar cualquier efecto de los oligonucleótidos ISIS en la ruta del complemento en monos cinomolgos, se extrajeron muestras de sangre para su análisis en el día 84 (antes de la dosis) y en el día 85 (24 horas después de la dosis). Se extrajeron aproximadamente 0,5 mL de sangre de cada animal y se pusieron en tubos sin anticoagulante para la separación del suero. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante 90 min como mínimo y a continuación se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente para obtener el suero. Se midió C3 utilizando un analizador químico Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Los resultados indican que el tratamiento con ISIS 494372 no provocó ningún efecto en la ruta del complemento en los monos.

Tabla 59

Niveles de C3 del complemento (mg/dL) en plasma de mono cinomolgo		
	Antes de la dosis	Después de la dosis
PBS	140	139
ISIS 494283	127	101
ISIS 494284	105	75
ISIS 494286	84	38
ISIS 494301	118	76
ISIS 494302	98	58
ISIS 494372	123	109

Hematología

- 30 Para evaluar cualquier efecto de los oligonucleótidos ISIS en los parámetros hematológicos de monos cinomolgos, se extrajeron muestras de sangre de aproximadamente 0,5 mL de sangre en el día 87 de cada uno de los animales de estudio

disponibles en tubos que contenían K₂-EDTA. Las muestras se analizaron para determinar el número de glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés), número de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés), así como también el número de plaquetas, utilizando un analizador hematológico ADVIA120 (Bayer, EE. UU.). Los datos se presentan en la Tabla 60.

- 5 Los datos indican que el tratamiento con ISIS 494372 fue bien tolerado en lo que se refiere a los parámetros hematológicos de los monos.

Tabla 60

Número de células sanguíneas en monos cinomolgos			
	WBC (x 10 ³ /μL)	WBC (x 10 ⁶ /μL)	Plaquetas (x 10 ³ /μL)
PBS	15	6,3	329
ISIS 494283	16	5,3	456
ISIS 494284	13	6,3	330
ISIS 494286	14	5,5	304
ISIS 494301	15	6,0	392
ISIS 494302	12	6,3	305
ISIS 494372	11	6,1	447

10 Ejemplo 12: Caracterización de la actividad farmacológica de ISIS 494372 en monos cinomolgos

Se caracterizó la actividad farmacológica de ISIS 494372 midiendo los niveles de ARNm de apo(a) en el hígado y de apo(a) en plasma en monos a los que se les administró el compuesto a lo largo de 13 semanas y se les permitió recuperarse durante otras 13 semanas.

15 Tratamiento

Se inyectó el oligonucleótido ISIS o PBS a cinco grupos, cada uno de 14 monos cinomolgos macho y hembra asignados al azar, por vía subcutánea utilizando una aguja de dosificación de acero inoxidable y una jeringuilla del tamaño apropiado en uno de cuatro sitios en la espalda (región escapular) de los monos. Los monos recibieron dosis cuatro veces a la semana durante la primera semana (días 1, 3, 5 y 7) como dosis de carga, y posteriormente una vez a la semana durante las semanas 2-13 como dosis de mantenimiento, como se muestra en la tabla a continuación. La dosis de carga durante la primera semana se expresa como mg/kg/dosis, mientras que las dosis de mantenimiento en las semanas 2-13 se expresan como mg/kg/semana.

Tabla 61

Grupos de dosificación en monos cinomolgos					
Grupo	Artículo de prueba	Dosis	Número de animales para la necropsia		
			Intermedio	Terminal	Recuperación
1	PBS	-	4	6	4
2	ISIS 494372	4	-	6	-
3		8	-	6	-
4		12	4	6	4
5		40	4	6	4

Se extrajeron muestras hepáticas de los animales en las fases intermedias, terminales y de recuperación del estudio para el análisis de ARNm de apo(a). Además, se extrajeron muestras de plasma en diferentes días para medir los niveles de la proteína apo(a). Este estudio no clínico se llevó a cabo de acuerdo con las Directrices de la Buena Práctica en el Laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), 21 CFR Parte 58.

35 Análisis de ARN

Se extrajeron muestras del hígado de los monos en los días 30, 93 y 182 y se congelaron. Resumiendo, se homogeneizó un fragmento (0,2 g) de hígado congelado en 2 mL de solución RLT (Qiagen). El lisado resultante se aplicó a minicolumnas RNeasy de Qiagen. Después de la purificación y cuantificación, los tejidos se sometieron a análisis por RT-PCR. Se utilizó

el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7700 de Perkin-Elmer, que utiliza detección por RT-PCR fluorescente en tiempo real, para cuantificar el ARNm de apo(a). El ensayo se basa en una sonda específica de la diana marcada con tintes desactivador e indicador fluorescente en extremos opuestos. La sonda se hidrolizó mediante la actividad 5'-exonucleasa de la ADN-polimerasa Taq, lo que conllevó un aumento de la emisión fluorescente del tinte indicador que se puede detectar durante la reacción. Se utilizó un conjunto de sondas (conjunto de sondas ABI Rhesus LPA ID Rh02789275_ml, Applied Biosystems, Carlsbad CA) que tiene como diana la posición 1512 de la secuencia del transcrito de ARNm de apo(a) de mono rhesus (N.º de acceso GENBANK XM_001098061.2 (SEQ ID NO: XXX) para medir los niveles de expresión de ARNm de apo(a) en el hígado de monos cinomolgos. Se normalizó la expresión de apo(a) utilizando RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como inhibición porcentual de ARNm de apo(a), respecto al control de PBS.

Como se muestra en la Tabla 62, el tratamiento con ISIS 494372 dio como resultado una reducción dependiente de la dosis de ARNm de apo(a) en comparación con el control de PBS. En el día 30, la expresión de ARNm de apo(a) hepática se redujo de manera dependiente de la dosis en un 74% y un 99% en las cohortes de dosificación con 12 mg/kg/semana y 40 mg/kg/semana, respectivamente. Estas reducciones son estadísticamente significativas según un ANOVA unidireccional (prueba de comparación múltiple de Dunnett, $P < 0,05$).

También se midieron los niveles de ARNm de apo(a) durante la fase de recuperación. Los niveles de expresión en el hígado en el día 88 después de la última dosis aún estuvieron reducidos un 49% y un 69% en las cohortes de dosificación con 12 mg/kg/semana y 40 mg/kg/semana, respectivamente.

Tabla 62

Niveles de inhibición porcentual de ARNm de apo(a) hepático en la fase de dosificación en monos cinomolgos tratados con ISIS 494372.		
Día	Dosis (mg/kg/sem)	% de inhibición
30	12	73
	40	99
93	4	44
	8	43
	12	53
	40	93

Análisis de proteínas

Se analizaron aproximadamente 20 µL de plasma utilizando un kit de ELISA para apo(a) comercializado (Mercodia 10-1106-01, Uppsala, Suecia). El protocolo del ensayo se realizó según lo descrito por el fabricante. Los resultados se presentan en las Tablas 63 y 64 como cambio porcentual respecto a las concentraciones de la proteína apo(a) plasmática antes de la dosis en el Día 1. Las diferencias estadísticamente significativas respecto a la apo(a) plasmática inicial en el Día 1 utilizando la prueba de comparaciones múltiple de Dunnett se marcan con un asterisco.

Se observó la reducción máxima en la proteína apo(a) plasmática en todas las cohortes de dosificación en el Día 93 o antes. En la fase de recuperación, los niveles de proteína apo(a) plasmática en la cohorte de dosificación de 40 mg/kg/semana estuvieron en un 22% y un 93% de los valores iniciales después de 4 y 13 semanas (Días 121 y 182) de recuperación, respectivamente. La tasa de recuperación en la cohorte de 12 mg/kg/semana fue similar a la observada en la cohorte de 40 mg/kg/semana.

Tabla 63

Niveles de la proteína apo(a) plasmática como un porcentaje de los niveles del Día 1 en la fase de dosificación en monos cinomolgos tratados con ISIS 494372		
Día	Dosis (mg/kg/sem)	%
30	4	93
	8	70
	12	49
	40	15*
93	4	73

Niveles de la proteína apo(a) plasmática como un porcentaje de los niveles del Día 1 en la fase de dosificación en monos cinomolgos tratados con ISIS 494372		
Día	Dosis (mg/kg/sem)	%
	8	56
	12	32*
	40	11*

Tabla 64

Niveles de la proteína apo(a) plasmática como un porcentaje de los niveles del Día 1 en la fase de recuperación en monos cinomolgos tratados con ISIS 494372		
Día	Dosis (mg/kg/sem)	%
121	12	38*
	40	22*
182	12	84
	40	93

Ejemplo 13: Medida de la viscosidad de oligonucleótidos antisentido ISIS que tienen como diana apo(a) humana

5

Se midió la viscosidad de oligonucleótidos seleccionados antisentido de los estudios descritos anteriormente con el objetivo de cribar los oligonucleótidos antisentido que tienen una viscosidad superior a 40 cP. Los oligonucleótidos que tienen una viscosidad superior a 40 cP tendrían una viscosidad subóptima.

10

Se pesaron los oligonucleótidos ISIS (32-35 mg) en un vial de vidrio, se añadieron 120 µL de agua y el oligonucleótido antisentido se disolvió en la solución calentando el vial a 50 °C. Parte (75 µL) de la muestra precalentada se pipeteó en un microviscosómetro (Cambridge). La temperatura del microviscosómetro se fijó a 25 °C y se midió la viscosidad de la muestra. Se pipeteó otra parte de la muestra precalentada (20 µL) en 10 mL de agua para la lectura UV a 260 nm a 85 °C (instrumento Cary UV). Los resultados se presentan en la Tabla 65 e indican que la mayoría de las soluciones de oligonucleótidos antisentido tienen una viscosidad óptima según los criterios expuestos anteriormente. Las que no fueron óptimas se marcaron como «viscosas». Específicamente, ISIS 494372 tuvo una viscosidad óptima según los criterios expuestos anteriormente.

15

Tabla 65

Viscosidad y concentración de oligonucleótidos antisentido ISIS que tienen como diana apo(a) humana			
N.º ISIS	Motivo	Viscosidad (cP)	Concentración (mg/mL)
494158	5-10-5 MOE	9,0	350
494159	5-10-5 MOE	11,7	325
494161	5-10-5 MOE	12,0	350
494162	5-10-5 MOE	25,8	350
494163	5-10-5 MOE	Viscoso	275
494243	5-10-5 MOE	28,4	325
494244	5-10-5 MOE	19,2	300
494283	3-10-4 MOE	13,4	300
494284	5-10-5 MOE	13,4	350
494285	5-10-5 MOE	23,1	350
494286	5-10-5 MOE	16,5	275
494301	5-10-5 MOE	17,1	325
494302	5-10-5 MOE	24,3	350
494304	5-10-5 MOE	49,3	275

Viscosidad y concentración de oligonucleótidos antisentido ISIS que tienen como diana apo(a) humana			
N.º ISIS	Motivo	Viscosidad (cP)	Concentración (mg/mL)
494311	5-10-5 MOE	10,8	325
494337	5-10-5 MOE	29,5	325
494372	5-10-5 MOE	12,5	350
494466	5-10-5 MOE	Viscoso	275
494470	5-10-5 MOE	16,7	350
494472	5-10-5 MOE	23,6	350
498408	5-10-5 MOE	31,5	300
510548	5-10-5 MOE	9,0	350
512947	3-10-4 MOE	6,8	350
512958	5-10-5 MOE	26,0	350

LISTA DE SECUENCIAS

[0.442]

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.
 <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA MODULAR
 LA EXPRESIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA(A)
 <130> BIOL0177W0
 <150> 61/651,539
 <151> 2012-05-24
 <160> 132
 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
 <210> 1
 <211> 6489
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

```

aggtaccttt ggggctggct ttctcaagga agccagctc cctgtgattg agaatgaagt 60
gtgcaatcgc tatgactggg attgggacac actttctggg cactgctggc cagtcccaaa 120
atggaacata aggaagtggg tcttctactt cttttatttc tgaaatcagc agcacctgag 180
caaagccatg tgggtccagga ttgctaccat ggtgatggac agagtatcgc aggcacgtac 240
tccaccactg tcacaggaag gacctgccaa gcttgggtcat ctatgacacc acatcaacat 300
aataggacca cagaaaaacta cccaaatgct ggcttgatca tgaactactg caggaatcca 360
gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc 420
aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg actgccgtcg cgcctccgac tgttaccctg 480
gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag 540
gagtgttacc atggtaatgg acagagttat cgaggcacat actccaccac tgtcacagga 600
agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca ccacactcgc atagtccgac ccagaatac 660
taccctaatg ctggcttgat catgaactac tgcaggaatc cagatgctgt ggcagctcct 720
tattgtttata cgagggatcc cgggtgcagg tgggagtact gcaacctgac gcaatgctca 780
gacgcagaag ggactgccgt cgcgcctccg actgttaccg cgggtccaag cctagaggct 840
ccttccgaac aagcaccgac tgagcaaagg cctgggggtg aggagtgtca ccatggtaat 900
ggacagagtt atcgaggcac atactccacc actgtcacag gaagaacctg ccaagcttgg 960
tcattctatga caccacactc gcatagtcgg accccagaat actaccctaa tgctggcttg 1020
atcatgaact actgcaggaa tccagatgct gtggcagctc cttattgtta tacgagggat 1080
cccgggtgtca ggtgggagta ctgcaacctg acgcaatgct cagacgcaga agggactgcc 1140
gtcgcgcctc cgactgttac cccggttcca agcctagagg ctccctccga acaagcaccg 1200
actgagcaga ggcctggggg gcaggagtgc taccacggta atggacagag ttatcgaggc 1260
acatactcca ccaactgtcac tggaagaacc tgccaagctt ggtcatctat gacaccacac 1320
tcgcatagtc ggaccccaga atactaccga aatgctggct tgatcatgaa ctactgcagg 1380
aatccagatg ctgtggcagc tccttattgt tatacgaggg atcccgggtg caggtgggag 1440
tactgcaacc tgacgcaatg ctcagacgca gaagggactg ccgtcgcgcc tccgactgtt 1500
accccgggtc caagcctaga ggctccttcc gaacaagcac cgactgagca aaggcctggg 1560
gtgcaggagt gctaccatgg taatggacag agttatcgag gcacatactc caccactgtc 1620
acaggaagaa cctgccaaagc ttggtcatct atgacaccac actcgcatag tcggacccca 1680
gaatactacc caaatgctgg cttgatcatg aactactgca ggaatccaga tgctgtggca 1740
gctccttatt gttatacgag ggatcccggg gtcagggtgg agtactgcaa cctgacgcaa 1800
tgctcagacg cagaagggac tgccgtcgcg cctccgactg ttaccccggg tccaagccta 1860
gaggctcctt ccgaacaagc accgactgag caaaggcctg ggggtgcagga gtgctacat 1920
ggtaatggac agagttatcg aggcacatac tccaccactg tcacaggaag aacctgccaa 1980
gcttgggtcat ctatgacacc aactcgcac agtcggaccc cagaatacta cccaaatgct 2040
ggcttgatca tgaactactg caggaatcca gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg 2100
agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg 2160
actgccgtcg cgcctccgac tgttaccctg gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa 2220
gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag gagtgttacc atggtaatgg acagagttat 2280

```

cgaggcacat	actccaccac	tgtcacagga	agaacctgcc	aagcttggtc	atctatgaca	2340
ccacactcgc	atagtccgac	cccagaatac	tacccaaata	ctggcttgat	catgaactac	2400
tgcaggaatc	cagatgctgt	ggcagctcct	tattgttata	cgagggatcc	cggtgtcagg	2460
tgggagtact	gcaacctgac	gcaatgctca	gacgcagaag	ggactgccgt	cgcgcctccg	2520
actgttacct	cggttccaag	cctagaggct	ccttccgaac	aagcaccgac	tgagcagagg	2580
cctggggtgc	aggagtgtca	ccacggtaat	ggacagagtt	atcgaggcac	atactccacc	2640
actgtcactg	gaagaacctg	ccaagcttgg	tcatctatga	caccacactc	gcatagtccg	2700
acccagaat	actaccctaa	tgctggcttg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatcct	2760
gtggcagccc	cttattgtta	tacgagggat	cccatgttca	ggtgggagta	ctgcaacctg	2820
acacaatgct	cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgcctc	caactattac	cccgattcca	2880
agcctagagg	ctccttctga	acaagcacca	actgagcaaa	ggcctggggg	gcaggagtgc	2940
taccacggaa	atggacagag	ttatcaaggc	acatacttca	ttactgtcac	aggaagaacc	3000
tgccaagctt	ggtcatctat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggacccacgc	atactacca	3060
aatgctggct	tgatcaagaa	ctactgccga	aatccagatc	ctgtggcagc	cccttggtgt	3120
tatacaacag	atcccagtg	caggtgggag	tactgcaacc	tgacacgatg	ctcagatgca	3180
gaatggactg	acttcgtccc	tcggaatggt	attctggctc	caagcctaga	ggcttttttt	3240
gaacaagcac	tgactgagga	aacccccggg	gtacaggact	gctactacca	ttatggacag	3300
agttaccgag	gcacatactc	caccactgtc	acaggaagaa	cttgccaagc	ttgggtcatct	3360
atgacaccac	accagcatag	tcgggaccca	gaaaactacc	caaagtctgg	cctgaccagg	3420
aatcactgca	ggatctgaga	tcctgagatt	cgcccttggt	gttacaccat	ggatcccagt	3480
gtcaggtggg	agtactgcaa	cctgacacaa	tgctgggtga	cagaatcaag	tgtccttgca	3540
actctcacgg	tggtcccaga	tccaagcaca	gaggcttctt	ctgaagaagc	accaacggag	3600
caaagccccc	gggtccagga	ttgtctaccat	ggtgatggac	agagtattcg	aggctcattc	3660
ctacactctg	tcacaggaag	gacatgtcag	tcttggctct	ctatgacacc	acactggcat	3720
cagaggacaa	cagaatatta	tccaaatggt	ggcctgacca	ggaactactg	caggaatcca	3780
gatgctgaga	ttagtccctg	gtgttatacc	atggatccca	atgtcagatg	ggagtactgc	3840
aacctgacac	aatgtccagt	gacagaatca	agtgtccttg	cgacgtccac	ggctgtttct	3900
gaacaagcac	caacggagca	aagcccacac	gtccaggact	gctaccatgg	tgatggacag	3960
agttatcgag	gctcattctc	caccactggt	acaggaagga	catgtcagtc	ttggctcctc	4020
atgacaccac	actggcatca	gagaaccaca	gaatactacc	caaagtgtgg	cctgaccagg	4080
aactactgca	ggaatccaga	tgctgagatt	cgcccttggt	gttataccat	ggatcccagt	4140
gtcagatggg	actactgcaa	cctgacgcaa	tgctcagatg	tggaatcaac	tctcctcaca	4200
actcccacgg	tggtcccagt	tccaagcaca	gagcttctct	ctgaagaagc	accaactgaa	4260
aacagcactg	gggtccagga	ctgtctaccga	ggtgatggac	agagtattcg	aggcacactc	4320
tccaccacta	tcacaggaag	aacatgtcag	tcttggctcg	ctatgacacc	acattggcat	4380
cggaggatcc	cattatacta	tccaaatgct	ggcctgacca	ggaactactg	caggaatcca	4440
gatgctgaga	ttcgcccttg	gtgttacacc	atggatccca	gtgtcaggtg	ggagtactgc	4500
aacctgacac	gatgtccagt	gacagaatcg	agtgtcctca	caactccacc	agtggccccg	4560
gttccaagca	cagaggctcc	ttctgaacaa	gcaccacctg	agaaaagccc	tgtgtgtccag	4620
gattgctacc	atgtgttgag	cagaggttat	cgaggcatat	cctccaccac	tgtcacagga	4680
aggacctgtc	aatcttgggtc	atctatgata	ccacactggc	atcagaggac	cccagaaaac	4740
taccctaaatg	ctggcctgac	cgagaactac	tgacaggaatc	cagattcttg	gaaacaaccc	4800
tggtgttaca	caaccgatcc	gtgtgtgagg	tgggagtact	gcaatctgac	acaatgctca	4860
gaaacagaat	caggtgtccc	agagactccc	actgttgttc	cagttccaag	catggaggct	4920
cattctgaag	cagcaccaac	tgagcaaaac	cctgtgggtc	ggcagtgcta	ccatggtaat	4980
ggccagaggt	atcgaggcac	attctccacc	actgtcacag	gaaggacatg	tcaatcttgg	5040
tcatccatga	caccacaccg	gcatcagagg	acccagaaaa	actacccaaa	tgatggcctg	5100
acaatgaact	caatgagaa	tccagatgcc	gatacaggcc	cttgggtgtt	taccatggac	5160
cccagcatca	ggtgggagta	ctgcaacctg	acgcgatgct	cagacacaga	agggactgtg	5220
gtcgctcttc	cgactgtcat	ccaggttcca	agcctagggc	ctccttctga	acaagactgt	5280
atgtttggga	atgggaaagg	ataccggggc	aagaaggcaa	ccactgttac	tgggacgcca	5340
tgccaggaa	gggtgcccac	agagccccat	agacacagca	cggttcattcc	agggacaaat	5400
aaatgggcag	gtctggaaaa	aaattactgc	cgtaaccctg	atggtgacat	caatggtccc	5460
tggtgctaca	caatgaatcc	aagaaaactt	tttgactact	gtgatatccc	tctctgtgca	5520
tctcttctcat	ttgattgtgg	gaagcctcaa	gtggagccga	agaaatgtcc	tggaagcatt	5580
gtaggggggt	gtgtggccca	cccacatttc	tggccctggc	aagtcagtc	cagaacaagg	5640
tttggaaaagc	acttctgtgg	aggcacctta	atatccccag	agtgggtgct	gactgtgct	5700
cactgcttga	agaagtcctc	aaggccttca	tcctacaagg	tcatcctggg	tgacacccaa	5760
gaagtgaacc	tcgaatctca	tgttcaggaa	atagaagtgt	ctaggctgtt	cttggagccc	5820
acacaagcag	atattgcctt	gctaaagcta	agcaggcctg	ccgtcatcac	tgacaaaagta	5880
atgccagctt	gtctgccatc	cccagactac	atggtcaccg	ccaggactga	atgtttacatc	5940
actggctggg	gagaaaccca	aggtaccttt	gggactggcc	ttctcaagga	agcccagctc	6000
cttgttattg	agaatgaagt	gtgcaatcac	tataagtata	tttgtgctga	gcatttggcc	6060

agaggcactg	acagttgccca	gggtgacagt	ggagggcctc	tggtttgctt	cgagaaggac	6120
aaatacatatt	tacaaggagt	cacttcttgg	ggtcttggct	gtgcacgccc	caataagcct	6180
ggtgtctatg	ctcgtgtttc	aaggtttgtt	acttggattg	agggaatgat	gagaaataat	6240
taattggacg	ggagacagag	tgaagcatca	acctacttag	aagctgaaac	gtgggtaagg	6300
atttagcatg	ctggaaataa	tagacagcaa	tcaaacgaag	acactgttcc	cagctaccag	6360
ctatgccaaa	ccttggcatt	tttggatttt	ttgtgtataa	gcttttaagg	tctgactgac	6420
aaattctgta	ttaagggtgc	atagctatga	catttggttaa	aaataaactc	tgcaattatt	6480
ttgatttga						6489

<210> 2

<211> 150001

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

atctttcagc ctctatatatta ttttattgtg atttttaatt tccttgaatt ggattttgcc 60
attgtgctaa atcttgatga tcttcatttg tatccgtagt ctgaattata tttctgtcat 120
ttgagttagc tcagtcttgt taagaaccct tgttggaata ctggtgcagt tgtttggagg 180
acatatgacc ttctggccat ttgatttatt ggagttctta cgttggttct ttctcatgtc 240
tctgtgtggg tgtttcttta actgcagtgt agattgagta cagccaatag acttcttctt 300
tggaggtttt cacagggcca aggccttgta cagggctctt atttgtagct gacttcttgt 360
ctttggtttc atagtggggc atgttagcaa aatagttttg ctggtgaagt tttgggggtg 420
gatccatttt ttattttaat gattgtgtat ttctttata cctaaacaa gcagaaaacc 480
agttaaaggct tttgagtctc tgaattcata actccagcat tcatattgct tctcaggta 540
agtgggggtt tccccagcc cttaaggggtg ttagattatt ttttatgtga aattagccag 600
attgtatttc taaacatgat gtaaaacaat aatgacaaaa gttataataa actagccttc 660
ttaccaaadc cacatgtcta atgtgtgtgg gaggggtgta ggcaggggac ctgcagctaa 720
gggagaggca gacaggcccc atggcccaa atctaggata gtatttggtg ttggttgatg 780
ggtgagagaa agagagggaa catctgtgca ggatgtggtg tcagcacctg gactacatct 840
tagggattcc ttcttcattt ttcagtatgc cctgacaata attatatcta tcagacttac 900
cccttgacc actggaacac taagactgtt ttgggatctc tgcctgactt tctcagaggt 960
gctggtgagg acattatgag tctggaacct agaaaagcgt tctgactctg ctgactttct 1020
cagaggtgct ggtgaggaca ttatgagtct ggagccctag aaaagcgttc tgactctgcc 1080
actagccaga cagacctgga ctaggcacgt taactctttg tatgacttga ctccaacccc 1140
tcatattgta aaccagcatt ttcaagtggg tttttccaca tcagcctttt gcataagctg 1200
tcatttgaa gaaaggtttt gtttggttgg tttttgttta acaaaaagggt taaaaaccac 1260
tggctagat aattgcaaag tttgctttcc tttttctgtg ctttttctac tatttttaaa 1320
atgtcatcct ccttggttcc ttgatcccc tttctgcact cctgagtctg ggaacactga 1380
ggccaactaa aaggaaactt ggcaaaagag gaacaccttt ggtgtgtcca ggtgctccc 1440
agtgttttgc acttataaaa atttaaatgc tgcaaacctc taagacttag atattattgt 1500
tctattttta caagttagga acctgaggct cagagaaggt gcaggatggc acagggagac 1560
ctgaattgga accctggttc ccacttactg gctgtcggga cttagaaaag tcatgaactc 1620
tcattgattt ttttcttata tgaatgggg cgtgcagggt tgtcggggga gaaacaataa 1680
gaatgtgcat caagtgtcga gcacgtgcta cgcactccat catggcagct cctactaata 1740
tacagaatag agttgtatct aacatgactc tttcttgcaa gtgacagaaa atccaactta 1800
agatggatta agcaaaaaag gggaattctt gttgagctga aaagtcttta ggctcacatg 1860
atggccccag ggcccaggcc ctgtccagcc atgcagttag catcatcctt gggcaciaag 1920
gtgagattct tgtggtgcca gatgctgtgg cagctcttgc tttgccagga aagactgagg 1980
aaggccactg tccccattaa gtgaacaata gttggccagg tctgagaggt tgaacttggg 2040
tcacaggcct gtccctgaac ccatcactga ttggctccaa cctgcatcag ctattacatg 2100
ctagaggtgg aggcaggacc cactcatac ccagaagggc aaagggtgga tccctcaaca 2160
ggattatggg atgtagggtg atagactgct gggcagccag aaagcaaaca gatcctctcc 2220
aatacctcaa ctgatgaaag caccaagcta aaatcataag gatctgggtg tgaattctgg 2280
ctctaccatc ttccatgtga cattgggcag ttatttaatc tcttttagcc ttggctttct 2340
tacctgtact aacatataag gtgattgtga tgagcatcat catcgtcaac atcatcatca 2400
ccatccacat tgccaccacc actccatta tcatcttcat caacatcatc accaccgcca 2460
ccatcaccat tatcattacc accaccgcta tcaatttat catcaccctc aacatcatca 2520
ccatcatcac tatcatcacc accaccatca tcgttactac cactaccacc accatcatca 2580
ccacagccac caccaccatc accatcatta ctactcagca ccaccatcat cattccacca 2640
ccatcaccat cattccacca tcaccattat cattaccacc accactgtca ctattatcat 2700
caccctcaac atcatcacca ccaccatcat cattactacc accaccacca ccatcaccat 2760
catcatcatt ctaccaccat caccattatc atcaccatca ccatcaccac cgctatcatc 2820
atgataatca ttatcattac caccaccatt agcattatca ttaccaccac catcactatc 2880

```

actatcacca	tcaccacgac	cactaccacc	atcaccaaca	ccatcattac	taccaccacc	2940
caccatcatc	atcattccac	caccatcaca	attattacca	ccaccaccat	caccaccacc	3000
accaccatca	ctatcatcat	cagtagacat	catataacca	gtttgtagct	ggcccagagc	3060
ctacttgctg	tttcttctgc	cccacaacca	tccacacatt	tctaaccacc	atccccact	3120
aggcttctgc	ctgcctggt	ctcacctgca	gggtccactga	gaaaatgatt	ctcagaacac	3180
taactagacc	atgaggtgcc	acaaaacata	actcaggcct	gttcatcaat	tttctacatg	3240
tcaataatga	catcaggtca	attggcggtc	tcagcctctg	agaggagggt	caaagttttc	3300
ctgctctccc	cttcatgttt	ccaggtgttc	cctgacttgg	atcaaatgca	gagtttgagg	3360
gtgttgaggc	caaggggatt	ttccagggtca	gtcgtcatcc	acaatcaatg	gactgatcct	3420
gccgtcggac	ttaccctgct	gccctctccc	caaggcccca	tcaggggagg	cttcaatcct	3480
cttgtcacct	gtggcctacc	tgccctcaga	gatgacatct	ctatgtcggc	cactggatgg	3540
cagcacctac	tcgcagacca	catcaacttt	cctggcaact	tgcggtaggt	tttcaccatt	3600
atcaggatgt	ttgccttgct	caaatagcag	attctagaga	acggtgctcc	ctcacacaa	3660
tatgtagtcc	agggtgatga	ccctctgccc	gatgcttggt	agtcagaaac	ttccatcatg	3720
cagctctgcc	cagattgagc	tgagctggcc	tctggagtga	gggtgtggga	caaacatctt	3780
ccatgctgct	ccatgtcaact	ccagatgcag	tcaggtttct	gaaccaagt	caatgatcta	3840
agtgcagtca	aaagctctgg	gggaagaaag	agagagtgcc	tcatctcttg	cctgtgccat	3900
gctcgcaaa	caaggatttt	tgcaaaattc	taatgaaagc	tggtgcttgc	aaattagaaa	3960
actggattat	ttgtgagaac	actgaaacat	ccctgggtgt	gtccatctgg	aaaaacagca	4020
tttctctggy	caattttgca	accgttctat	ttgaatttgg	caaagaaaat	aaagcagttt	4080
ttcacaaaa	aataaacaca	accagggaga	tcttcaactc	cccaaattgt	caaagaaagta	4140
taaattagaa	aatgaatcag	gacaatttca	acctgttaga	ttagctaata	tttaaaaatt	4200
gaacactcat	acaagtgtgg	tgaagtgatt	gttttctagt	gacattttac	actgtcataa	4260
ctttctagaa	aataaattgg	cagtgttatt	gggagacaga	aatatgtcta	tataatttat	4320
gggaacttag	gctcagaaaa	tatttaaggaa	taagaatgaa	ctttatgaac	aaagatgtgg	4380
agggtttgaa	gcaagagggy	ggccaacgcg	cacggggagg	aagcatttgg	gcagtgactc	4440
cgcagaccga	ggctcaggtt	gaactagaca	acctccttac	acctcagttt	ccttaactgt	4500
agagcaggag	tatggaact	gcctgtttca	taggactggt	gtgaggatga	agtgaatac	4560
accacattat	aaagcttctg	ctggaaagga	taatgcttag	taaatgatga	ctattctttt	4620
ttattgcaat	aaaatgtaca	cagcgttaaga	gttactatct	taaccatttt	tgccaggtac	4680
caccaagtgg	catttagtac	attcacagtg	gtgtgcaacc	atcatcatat	ttccagaata	4740
ctttctcat	cccacaagg	aacctcatgc	tcattaatca	gtagctctcc	tttaaaatat	4800
tagttatgaa	gatcatagca	ctatacaaaa	ctcattatgt	aatgttgagt	gaaaaaatca	4860
gggtgtgaaa	ttttgtgata	tgatgtaatt	agtgaagaa	gcatacaaaa	agtctgaaa	4920
tataaaaaa	atagcaattg	cattttctcag	actctacatt	taaacattat	tctttatggt	4980
tttaaaagca	aagaaaaagg	taagaaaaca	acaaccaacc	gcaaaagcacc	atgacaaagc	5040
tcagattgtt	aaatccaggt	ttttggaaca	tagactctta	tatgacgttt	acactctcca	5100
gggttcagag	agtctggcag	cattggggagc	tgcccttgtgt	tctacagcct	cacggacaga	5160
caggaggtcc	atcaccactg	ctctgttctt	ctggagtttc	cttgtgaaca	tggtgtggac	5220
ttttcttaca	tttctttcat	ctttttaaac	acaggtacct	ttggggctgg	ctttctcaag	5280
gaagcccagc	tcctctgtgat	tgagaatgaa	gtgtgcaatc	gctatgagtt	tctgaatgga	5340
agagtcaaat	ccactgagct	ctgtgctggg	catttggctg	gaggcattga	cagttgcaag	5400
gtaagaaaag	atcaagagac	caaagttagt	cttgtgctct	cctgtctcag	tctcagtcct	5460
ttagacttga	gtcccaaggt	agcgaattca	agttaggattt	aatcaatgga	agacccaggt	5520
ctaagtgttg	ctcagaaact	ccctagatct	gtcccaaatg	tatatccaga	tcatccaagg	5580
ggacttcttg	gggcttgagt	tccagatcag	cagcaaggga	gccataagtg	ccataactac	5640
ctcagaccac	tcaccctcct	gggtgtctcc	gggtggccagg	gactaaagtg	gtgatttttc	5700
tggttaggaa	ggaggtagag	ggtacaggac	agagactaac	tgacacacaa	atctgagact	5760
ggagctcaga	tattgctgat	gactcagagt	ggcgtgtctc	cccaattgat	ttacaaactg	5820
ggcttgagata	ctgtttttaa	cgggaggagc	ctcctaacca	tcttgacaca	accactgacg	5880
tgactacact	agagatagac	tctttccact	taattctacc	actcttgctt	tacttcatga	5940
gaacgaaaat	gtaagattgc	accatgaatt	catttgcgga	aagattgata	ctatgctttt	6000
atttttattt	atttttattt	atttttattt	atttttattt	attgagactc	tcaccccggt	6060
tgaagtgcac	tgacgtgatt	ttggctcact	gcaacttcca	cctcctgggt	tcaagtgaat	6120
actccagcct	ccctagtagc	tggtgattaca	ggtgccacc	accagcctg	gctaattttt	6180
gtattttttag	tagagatggg	gtttcaccac	attggcctgg	ctggtctcaa	actcctgacc	6240
ttgtgatcca	cctgtcttgg	cctcccaaag	tgctgggatt	acagagtga	gccaccgcac	6300
tcgaccctat	gtttttattt	taaaaatatt	tattttattt	tttaagccac	aactactaga	6360
ataggaagga	ttgatatttt	attaattttt	tttggtattt	attatttttt	tttctttcct	6420
gagacattct	tgctctgtca	cccaggctgg	agtgacgtgg	cacattcttg	gctcactgca	6480
acctccatct	cctgtgttca	agcaattcta	gtgcctcagc	ctacttagta	gctgggatga	6540
ctggcatgtg	cctccacacc	cagctaattt	ttgtattttt	tgtagagaca	gggttttggc	6600
atgttgccca	ggcttgtctc	aaactcctgg	cctcaggtga	tccatctgcc	gtggcctccc	6660

aaaatgctgg	gattataggc	atgagccacc	acccctcct	ggaaggattg	atatcttata	6720
acataattta	taattacaga	aaacatgtga	gttactaggg	aataaataaa	ttttgaagat	6780
aataaaagat	tttcaacttat	gttgtcattt	cggcacagtt	tggtatagga	tgtggagatg	6840
ttaacattta	tacctagctt	gctcgtaaac	taagacctga	aagggtgtgt	tctatcagct	6900
gcacccctgg	gtagcgacac	aacctcgga	aggcctcagc	cccctcctcg	tacagcactg	6960
cctgttgga	agcttgagg	aggctatgga	tgtgcagcac	ttggcagagg	gtctggtcat	7020
ggaagtacc	agcaaatatg	agctactttt	atgattttat	tttatccaaa	agaaagagaa	7080
tgaaagaaga	ggggaggaaa	caagactaat	caggaaagat	gaaggtctag	gggtgaggga	7140
aggagtaagg	agacataaaag	gcaatgtgga	gcagctgagg	ggggaaatgg	ctttcaccac	7200
ttcccagcat	ctattgacat	tgcactctca	aatattttat	aagactctat	attcaaggta	7260
atgtttgaac	cctgctgagc	cagtggcatg	ggtctctgag	agaatcatta	acttaatttg	7320
actatctgg	ttgtgggtgc	gtttactctc	atgtaagtca	acaatgtcct	gggattggga	7380
ccacactttct	gggcactgct	ggccagtcct	aaaatggaac	ataagggaag	ggttcttcta	7440
cttcttttat	ttctgaaatc	aggtaaagaca	tagttttttt	aaattataag	aattattttt	7500
tctcccacaa	tgtagtaaaa	atcacatagc	catggcttta	tgtgcaattc	atttaatttt	7560
tgattcatga	aattcccag	caaaaatcct	gtatatgatt	gaaaaattct	taaaaaata	7620
agtttaattt	ccccgtgaag	actgtcacgg	tgctggaatg	aatgggcaga	aaaaataatg	7680
gttgattttt	ctaatctaaa	agagtgtgcc	tacatgatgg	ccagtctggc	tgaaaaataa	7740
atagccattg	tagctaacta	tgcacaggat	ggctaagctc	ttcgcttggt	tctcagtttc	7800
attaatattt	atcatctctg	ttcagggtgc	atgctccctc	cactagcaag	tgaaaacaat	7860
gaataaactc	tttgaatatg	tttggttcct	tgacctgttc	atggagtggg	actcagcatt	7920
tctctctttg	ttatggcctg	agttaaggctt	tccatcggta	tacatttgct	tcttatccct	7980
ggagaaatta	tacacatcca	tttgccagat	gatatacgca	tataatgatt	caacaaatac	8040
tcagggtatt	tggtgagtgg	gttaggtccc	cacattttta	tacatacata	cacacataca	8100
caccgtgtgt	gattgtgaat	gttaagtgtg	gtcctttaca	aatactagct	tatttagctc	8160
atgggtatagg	tagggtagca	tagtcatccc	cattttataa	acaaagaaat	ctagacttag	8220
gaaaatcatg	ttatttgtct	cgtgacccaa	ttcccaaatc	aaggaaataa	agaaacctgg	8280
atttaagcca	aactttcctc	aaaaaatcta	gggctcttct	cactttttca	tctttgttcc	8340
aacatttgaa	aaaaataatc	taaacacatt	ccaatgtaac	tgaagagcag	gttaattgtt	8400
tgccacttgc	agaatccaat	taagaagaga	gaagtctgg	ataaaagaa	tgatttgctt	8460
ccaaagctag	cttaggggaa	gaaatgcagc	agtccctgcc	tactacttca	ctttaggagc	8520
agaaagtgga	cttaggggaa	ggcaacagag	gaggcgagca	aggattcagg	ggtccatgct	8580
agcttgggca	ccttatccac	caggtagttg	agcagttgcc	tgctggtgcc	tttgtgagca	8640
gggtgttgct	ccttgaggca	aatctctgga	gggtgagagt	tttgtagtgg	gcatgctttg	8700
gtttataaat	cacctgtgaa	ctcaggagtt	ccatcttgaa	gcacatacat	agtttagatg	8760
atttgccctg	caggggcctg	ctgatgaaag	ggaggtagat	gcttgcaatt	taactataaa	8820
attaccagat	aaaattttac	aagttgactt	taaaagcaca	cacatttgaa	tttagtgga	8880
gccattcaag	aaaatatcaa	agaaaataca	gagcaggaga	agattaagca	aagagttttt	8940
ttgggaaatt	ggtgtctatg	tctgtgtgtg	tagggagtg	aggggatatg	aatattctat	9000
ttcagcccat	ggaactatg	atgtagatca	ctgtgaactt	attcagcagg	ctacacccaa	9060
aggctagaac	aaacttctct	gccacaggat	taacatatgt	tttaatcgac	ctggggggca	9120
cattctctga	taagctcttt	tggaaagcca	ggctttctgt	ggacgtgtta	tctttccaat	9180
gtgtgctgga	atgcccgggg	agaggaaaaa	gtttctttta	cagccatgct	cagtggagag	9240
cggagaaaaca	tcttctattc	acaaattgct	aagtctttta	cacatgcaaa	tatgcataca	9300
cattcacaca	ccacagttag	gaagaaattc	tcacaccatt	aataaaatac	atttacttca	9360
gtagcaatat	acatctacat	tttgccctata	atataaaagt	atttttccct	ttaaaagatt	9420
tgtttaattg	ttcttcacca	acaaataaac	cctattaaat	ccccattgcc	atatgagccc	9480
tggaagtgaa	tcagagaaac	aaaaggattg	tggaataaac	atcaggttaa	aaaaagaaaa	9540
attgattctg	ttttgggata	tttctagca	acatgagctg	gggaggggat	ctcagcagtg	9600
atgctctatg	aagcataata	aaatgacaca	gttacaggta	acttagttaa	agggggaaat	9660
aaatggaagt	ttcctctttt	tgaatatcaa	ttgtagcctg	ctctgctaca	tttcaaaaac	9720
actcttcaaa	atgttttaact	gaactcactg	taggaagcac	cttatttaatt	tattgtgtgt	9780
tttgaagtca	cactgtgagc	tatagaattt	acccaagcac	aactcttctt	ggaaaagaga	9840
gttcaaatga	gaacagtg	gggtgaaga	catggatatg	ggcctaaaat	atctatttct	9900
caatgatatt	ttgatataat	tatcaagtgc	tttttagtgg	attaggttca	gaatgcatca	9960
gccaatgcct	gttcaataat	ccagttttcc	agcatagagc	atattaaatt	gaggaaggac	10020
aaagtccag	aggtggggag	caggtggact	gtggccaagg	actttgcatg	aaacagttag	10080
cgtgcatcct	cctccttgcc	ctgccctcat	ggtctgtgta	ctctcaggag	gtcaggacag	10140
gcctttctga	gaatgagaat	ctgttcatct	gcctttctac	tggatacttg	tcatcggcac	10200
acaaacacat	gttctctgca	gtgtgtcatc	tttcagaacc	tcccctgacc	ctgtattccc	10260
tagaagtctc	gctgctttca	gagccaggct	tctctcctgc	tgccaccccc	actgctcttc	10320
tagtcactct	tttaaccact	ccatctgcat	gtggcccca	ccacacccct	caaagtgggc	10380
aaggttgtcc	tggtgtctaa	ttccatggaa	gcttggtctat	cttcatttta	ttagcctctt	10440

ttggcctctc	accctgtgaa	aatcactaca	ttttgtgcca	gagatggagc	tggtcatctcc	10500
aggcttgga	gagggctgct	gaagctcagc	caggtgtcct	aaggagcctc	aggacagggg	10560
atgctcagta	gccttgcaat	gggaacacag	ctgagcccca	cttggccacc	ctttgccaca	10620
accaggcaga	aagcagcttt	tgaacagatt	tgttgccctca	gatttgatct	caaagaaaaa	10680
tcgtgggcag	tattgggtccc	aggttctgct	tttttacaat	ttcctctgaa	atctggatgc	10740
ctatcaacac	cttggaaaaa	ctgaattctc	cccaactaat	agtgggtgtg	cactgtagta	10800
agcctagtac	aaaaatggcc	ttctttgttg	aggagcttca	tatcctccat	tttttttttg	10860
cttaattttt	gccaagatg	agaacataat	ttagtctact	ttttatttat	tccaacatc	10920
atccatgcac	caacattttt	gtaactaaag	gagggacccat	tcagaagatg	cttatcaact	10980
gtcaaagtga	cagtgttaca	accaatgcac	atattgtaag	aaatcaaaca	atggcctcca	11040
aggttcattt	ctacacaggg	attagcagat	caacatcaat	cttggaaca	cagttgccac	11100
tgatgggtgc	ttattttttt	tatcatgaca	tggcaatcaa	gagcaaacat	gatttattct	11160
tatttaagat	tttatggtta	gactaggcag	atagctagat	atgagcagga	ggtggaagcc	11220
cctgagagaa	tggagggtctg	gagaatctga	aaccccagag	attacccaag	tcctgcatgc	11280
tagacatgag	tggaggaggg	ggaataccta	ggtagaaaaa	aatgcccctt	aagatgcccc	11340
gcagtgcgtc	acatgtgcag	tcaacttttca	gaatgctgct	agatacatgc	tgataggagg	11400
ggaagagggc	aaaggagaaa	ttcctaagag	atacacgggt	gcagttagta	tacatctgag	11460
tgtatataca	ccttcttttg	gtggtggcaa	gaagcaatgc	agccattacg	tagaattcat	11520
atcaaacacc	tgtatcacag	gtgttaaaga	aacaagaaac	attgtacttc	ttgtattctt	11580
aataatttat	ttcaattttt	tacttagtat	cactgcaaac	ctctataaat	atgattttta	11640
aaaagtattt	ctttagggtt	gaattacttc	tacgcattga	cttatcttcc	tgggtttcat	11700
tagccgtacc	cgttgtactt	tcttccttac	cactgtttat	ctcaaactct	tgagattaaa	11760
gtatgggctc	aggaggggag	gaggagcttc	aggactctca	cggacctcca	gcacagtgtg	11820
gctgccttat	ggaaaagtgg	ccacactggt	ttctgcactg	gtccctgccc	ctactattcc	11880
tcactgggca	gagcacagcc	accctggccc	tgccctgaaca	ttttagttag	tgttggtctc	11940
gtgcttctct	ggggaggaaa	tccaagagac	aacccacagc	ccctctgcca	tttcagctgc	12000
agcagtacca	ccgttaatgc	ccttgggctt	gagaaagaag	ggacctggcc	acttccctga	12060
cacctccagc	acacagcagg	gaaagaattc	cagtttctct	ttcttgtagg	ctttcacctg	12120
ctactcttca	ccaggcaagg	gctcctggctt	gggcccacag	tgcaggccacc	tcgaactcag	12180
ttgaacattt	ccactggctg	cactctgtgt	ttttgtgggg	tgaagctccc	agaggtgact	12240
gaaagtcttt	ctgccactaa	cactgcagtc	atactgccct	tgctgtactt	ggactaggga	12300
aggaaaaaag	atcctgagtg	ctttactcac	acccagtggt	gccccagcca	ccctatggaa	12360
aagaggccag	tgtgtcatcc	ctgcaagcac	cctgaggccc	ctgcccctgc	tgcccccaag	12420
ctgtagagcc	agaatataaa	gctggcagaa	aaatgtaaaa	aggctagact	ggcttagcct	12480
cccagccctac	atctttctcc	tgtgctggat	ccttcctgct	cttgaaacac	ggactccaag	12540
ttcttccagc	tggggactgt	cttgctcttc	cttgctcttc	agattgcagg	tggcctatta	12600
tgggaccttg	taactcttgg	agttaataac	acttaataag	ctcccctttg	tgtgagtata	12660
tctatatcta	tagatagata	taggtatact	cactatatat	acacatatat	acatatactc	12720
tctctctctc	tctctcataat	atatatatat	ataatctcct	attagttctg	tcctcttaga	12780
gaaccccgac	taatacacag	tttcatacca	gaagtgggtc	ttgaggaaca	gaatattaa	12840
gatggaattc	tttcatttgt	tttgggactt	ctggtgttgg	ctgatttaata	tgattagacc	12900
aaaaaatgct	aaggactcta	cttctaata	tatggagaac	actgatagta	cttggcctga	12960
attgttttaga	gagttatgca	aaataaatgc	atttgacact	actgattcat	cacttatgag	13020
aggcaaggag	tttagtgact	ctatacataa	tacctttgac	tatatgtgga	gaaccaagga	13080
acataaatgaa	gttggttgat	tgtcctaaag	ttctctggag	aaagagatga	aagaaaaatga	13140
tgatctcagg	ggatctgtct	cccaccttca	gaagcagata	ctgagccaca	aatctgctaa	13200
gattgccttg	aatgagagtt	ttaactcctg	tagagaaaga	ggtgaaattg	tgaaaaaaca	13260
gagacaagct	gttatcatgc	gagttagctga	tctgcaacaa	gaggtgcatg	cacagccttg	13320
ccagggtgtt	actgttaaag	tgagggcatt	gactggaaaa	aaatgggacc	ctggaaacttg	13380
gagtggggat	gtgtgggaga	accctgatga	agctgaggac	actgagtttg	tgaactctga	13440
tgaacttttt	ttgccagaag	aaacagtttc	cccatcccca	gtagtggtaa	catcccctcc	13500
ctgacccgtg	ctgccattag	cctttccacc	tttgtctgag	gatgtaaacc	ctgactgct	13560
tgaggcaaca	gtgatggcct	tccttgaggc	agctgccagg	caagataatg	ttgattctcc	13620
tcaagaggca	ccctaatagc	ccctgaatgc	ttctagacct	ataactaggc	taaattcctt	13680
gcgggcccga	gaggtgaggt	tcagagtgtg	acccatgagg	aggtgcatta	tactctaaaa	13740
gaactgctta	agctttctaa	tttatattgg	cagaaatctg	gagaacaggc	atgggaatgg	13800
atattaaggg	taagggataa	tgggtggaag	gacatagagt	tggatcaagc	tgaatttatt	13860
ggtttggccc	tactaagtag	ggattctgca	tttaatgttg	cagctcgggg	acttagaaaa	13920
ggttctgata	gggcccggag	cagtggctca	cgcctgtaat	cccagcacct	tgggaggcgg	13980
gggcccggag	atcacgagat	caggagattg	agacaattct	ggctaaaatg	gtgaaacccc	14040
atctctgcta	aaaatacaaa	aattagctgg	gcatgggtgat	gcgtaactgt	aatctcatct	14100
acttgggagg	ctgaggcaag	agaactgctt	gaacctgtga	ggcagagatt	gcagtgagcc	14160
aagatcgccc	cactgcattc	cagcctggta	acagagcaag	actccatttc	caaaaaaaaa	14220

aaaaaaaaag	ttataatagt	ttatattgctt	ggttagctga	aatatggatt	aaaagatggt	14280
ccaatgttag	tgagctggaa	atgccttggt	ttaatgtaga	ggaagtgatc	caaaggctta	14340
gggagattag	gatgggtggag	tggattagtc	actttagacc	tactcatccc	agctgggagg	14400
gtccagaaga	tacacccttg	gccgaagcct	tgtgaaatag	attttgtgaga	gcagcacctg	14460
tattttttgaa	gagcccgtaa	ttgctcttct	ctgtatgtca	gatctaacag	taggaaccac	14520
agtcactcaa	ctacaaaatt	ttaaatacaat	gggaataaatt	ggatcctgag	gtggcagggg	14580
ccaagtgttg	gcactgaacc	atcaaaggca	aggtgggcat	aactaccata	atagacagca	14640
gaggcaaaag	agccatcaga	atagcttgac	tcatgtagag	ctctggcatt	ggctaattaa	14700
tcattggtgtt	cctagaagtg	aaattgatgg	gaaacctact	gtattcctac	ttgatttata	14760
taaacaaaaa	actgccaggt	agaatggact	aaagactaat	ctgaattata	aaaacagaga	14820
atcatgggcc	ctcaatcaat	ttccagactc	gaacctgtta	cagttccaga	acccactgaa	14880
tgaaggggag	gctggatccc	cttgaggaag	gacaccacta	ggctactgac	aacttatgct	14940
gttactctttt	ctcccatcct	tccttaagga	gacctctggc	cttttaccag	ggtaactgtg	15000
tgtactggag	aaaggggaagt	aatgagacat	ttcagaaagt	actggacact	ggctctgagc	15060
tgacgttgat	tcagggttac	ccaaaacgtt	attgtgggtc	cccagttaaa	gtaggggctt	15120
atggaggtta	gtcatttttag	ggagtttttag	ctcatttctg	acttacagtg	gttccagtgg	15180
gtccctggac	ttatcctctg	gtcatttttcc	cagtgcctaa	atgcataatt	tgtatagaca	15240
tacttattag	ctggcagaaa	tggccatttg	gctccctgac	tggtaggatg	agggctatta	15300
tggtagggaaa	ggccaaacag	aagccattag	agctgtctct	acctagaaaa	ataaaaaaat	15360
caaaaacaat	atcccatcct	tggagggact	gaagtgatta	gtgtcaccat	caaggacttg	15420
aaagacgcag	gggtgggtgat	tcccaccaca	tccctgttca	actctcccat	ttgacctgtg	15480
cagaggacag	atggatcttg	gaaaatgatg	gtggattatt	ttaagcttaa	ccaagtgggtg	15540
actccaattg	cagctgctct	accagttgtg	gttttgttgc	ttgagcaaat	taacacatct	15600
actgggtgct	ggtatgcagc	actgggcttg	gcaagtggct	ttttctccat	tcctgtccat	15660
aagacccacc	agaagcaatt	tgccttcagc	tgacaaggcc	agcattatac	ctttaccacc	15720
ctacctcagg	ggtgtatcaa	ctctccagct	ttgtgtcata	atcttatttg	gagagacctt	15780
gctcgctttt	cacttccacg	agatataaca	ctggtccatt	acattcatga	cattatgatg	15840
attggatata	gtgagcaaga	agtacgcaaa	acactgaact	tattggtgag	acatttgtat	15900
gccagaggat	gggaaataaa	tccagctaaa	atttagggac	tttctacctc	ggtaaaattt	15960
ctaggggttcc	agtggcatga	gacctatgga	gatattcctt	ctaaggtgaa	gcataacttg	16020
ctgcgttttg	ccctcttac	aaccaagaaa	gaggcacaat	gcctggtggg	cctatttggg	16080
ttttggaggc	aacacattcc	ctgtttgggt	gtgttactct	ggcccattta	tcgagtgacc	16140
tgaagggtg	ccagatttaa	gtgcagtcta	gaacaaaaga	aggctctgaa	acaggtccag	16200
gctgctgtga	aagctgctct	gccatttggg	ccacatgacc	ccgcagatcc	aatggtgctt	16260
gaggtgtcag	tggcagatag	ggatgctgtt	tggagccttt	ggcaggcccc	cataggtgaa	16320
tcacagtgga	gacctctagg	attttggagc	aaggccctgc	cacttctgca	gataactact	16380
ctcctttttg	gagacagcta	ttggtctgtt	attgggcttt	gggtggttaact	gaacgtttga	16440
ctgtgggtca	taaagtcacc	atgctacctg	aacctgccta	tcataaactg	gttgctttct	16500
gacccatcta	gccatgaagt	gggtcagcac	agcggcattt	catcatcaaa	ttgaagtggg	16560
gtgtatgtga	tcgggcttga	gacggtcctg	aaggcacaag	taagttaacat	aaggaaagtgg	16620
ctcaaatgcc	catgttctcc	actcatgcc	ccctgccttc	cctcccccag	cctgcaccaa	16680
tggcctcatg	gggagttccc	tatgatcagt	tgacagagga	agggaagact	aaggactggg	16740
tcatagatgg	ttctgcacga	tatgcaggca	ccacccgaaa	gtggacagct	gcagcactat	16800
atccactttc	taaatgcctg	tgtacacttg	tgctaagaaa	atatctttat	tttatttctt	16860
ttatattttcc	tttatcatgt	gaccttagat	ttatggactt	cacatcagca	tttaagcatt	16920
taagtgttgt	tcatatcagc	atttaaatat	tgttaacctt	atgtaataac	ttttggtttg	16980
gggattggtg	cgtttctggt	tgtatgagga	tagttgtatt	atattaggca	taattatgac	17040
cttattattg	tctttatttg	aagattatgt	atgatttcag	gatgtgtgta	tgggttcaag	17100
ttgacaagga	gttggacttg	tgtatggtta	tactgtcaac	ttgattggat	tgaaagatgc	17160
aaagtattaa	tctcggttat	gtctgtgagg	gtgtggcaaa	aggagattaa	catttgagtc	17220
agtgggctgg	gaaggcagac	ccacccttaa	tctgggtaca	caccatctaa	tcaagttcca	17280
gtgtggccag	attgtaaaag	agggagaaaa	atgtgaaaag	actagactga	attagcttcc	17340
cagcctacat	ctttctcctg	tgcctaatgc	ttcctgctct	tgaacatcgg	actccaagtt	17400
cttcagcgtt	gggagttgga	ctggctttct	tgctcctcag	cttgacagag	gcctgttggtg	17460
gaaccttgtg	atccgctgag	ttaatactac	ttaataagat	cccctttata	tacatataat	17520
atattatatt	atatataata	tatatataat	atattatata	taatatataat	aatatattat	17580
atattatata	taatatataat	tatatattat	atataatata	tattatataat	aatatataat	17640
atatattata	tattatataat	aatatataat	atatataata	tatatataat	atatatataat	17700
cctattagtt	ctgtccctct	agagaaccct	gactaataca	atattatgtca	ttaatctcat	17760
ttattgattt	gtatacattg	aaccaaccct	atatccaggg	aataaaacct	acttgattgt	17820
ggtggattag	ctttttgatg	tactcttgga	ttcaattgct	gggtattttat	tgagaatttt	17880
tgcactctgtg	ttcatcaagg	atattggcct	gaagttttct	ttttttgttg	ttccatatca	17940
gaatgatgac	gacctcatag	aatgagttag	tctgtcctct	tttatctttt	ggaattgttt	18000

caggaggcctt	gatatacagct	cttcttttata	tgactgggtat	actttgggcta	ggaatctctc	18060
tggtccaggg	gtttttctg	tgtagggtttt	taattactga	ttcaacttca	gaactcatta	18120
ctcattattg	agttctaaaa	ctcacttttca	tgtactcttc	aaaagactgt	cttcttctgt	18180
tgttgagcgg	ggtgttctct	caaggtcgtt	taggtgaagg	tggttgctgg	tggtctctctg	18240
tatccttact	gcttgtcttt	ctctttttttt	attgactact	gaggattaat	ggtgatgtgt	18300
ccaactttaa	ctctagatta	gtctattttct	cttttagatt	gtaactctgt	tttatatatt	18360
ttgaagctct	gttgtaggc	atgtgtattt	ggattgtag	gtcttcttga	tgatgacctt	18420
tatcattatg	taatgtttct	tcttatctct	ggaagtattc	gttggtctga	agtctatttg	18480
tgctgatatg	aatacagcct	tcacagctct	attttcaacta	gtatttgtat	atctttttct	18540
cagcttttaa	attgagatgt	tcagaccatt	tgcattaaag	tagttgttaa	taggattaaa	18600
tttaaatcta	ccattaagt	ggttattttct	ctttgtccca	tttaaaacttt	gttccttttt	18660
tcataatttt	ctgccttcat	cttatattgag	tttatctcca	cgacttactt	attaaattaa	18720
tttttaaatgg	tttttagtatt	ttccacaatg	tttataatat	atactttgat	tttttcacat	18780
tcacacctca	aatgacagaa	ttatactgga	tatatagaaa	tcttacatca	ttgcacttct	18840
ccttcctccc	tctcaaaatg	ttgtgctatt	gctctttgta	atagaggctt	acttctatta	18900
aaagtattat	gactacaaat	attttgaata	atttctttat	tttaccattt	ctgggtgctcc	19020
ttatctttta	cagtagatcc	caatttccat	ctggagtcac	attctttctg	tgaaaaacaa	19080
cctttagcat	ttcttatagc	acgggactgc	tggtgctgtt	gtcctttcagc	ttttctttgt	19140
ctgaagaagt	ctttattttg	cttccagttt	ttaaaagtga	ttttgctgag	tatagatact	19200
gggttgagag	tttcattcct	tgtatcattt	taacaatgat	gttcatttat	attccgtttt	19260
gaatagtttc	tgactagaaa	tctgatcttt	gtttctttgt	attcaatagt	tcctttttct	19320
ctgactgcct	ttaatatatt	ctcatctttg	tttttcaaca	gtttgactat	aatttgttta	19380
ttattaacctt	tttgtattta	tttctgttga	ggtttctctga	gctccttgga	tttgacagatt	19440
gttgattttt	attgtttttg	taaaattcat	agccattatc	tattctactg	ttttgttttt	19500
tttttcactt	ctctctctct	gtattcttct	ttttggactg	taagtattca	aatgttagat	19560
cattcatatt	gcttcataaa	ccttatatgc	ttcttctgct	tttttttttt	tgtcaggaac	19620
tctttttttg	tatctgtatt	ggtttgata	agttctagta	gactatgttc	aagtttatgg	19680
attattttgt	tagttgtgtc	taattgactc	ctcagtgcac	tcagagaatt	cttcatctct	19740
gatattataa	atctcttctc	agcattttca	tgttactctt	ttctatagtt	tcctatctct	19800
tgctgaaatt	ctccccctat	ccatggatat	tgtccacctt	taccacaaga	ttctttaaca	19860
tattaacata	tgctatcatc	aaacccaaac	tgatagtttc	cagatggtgt	cttttctgag	19920
tctgtctgtc	ttgattgctt	tattatttta	cagtgaacta	tcttccctct	tcagcttttg	19980
gtgtgtcttg	taattgttta	atcaaacact	gggtatcata	aatggaggaa	cagtagagat	20040
tgcaagtaat	attattttatg	ctttgaaatg	ggcaccctac	ttctgttgaa	aatatgtttt	20100
tggttcaatt	gagtcacact	gatcaactgt	tgaactgaat	ttggcatttg	tgcttgttgc	20160
ttttatctta	aatgcaccac	aggtttaaat	tcctccagt	atgggtgtct	gctatctttt	20220
gcttagagtg	gggcctgggg	tgtggaagaa	ttttctcagt	gttcctatct	attattagat	20280
tttagcagtc	actgcatgcc	tgcactacag	aggggatatc	ttcatacaca	taatctaacc	20340
ccattgaaac	tgctgtttct	tcttaatgaa	tgctcaatct	ttggtggaaa	taaacaatg	20400
ctgtatctcc	tggagccact	tcagtcttag	tcaggttctg	cagggctttg	aagggaatgc	20460
attctcagta	ttcttgtgcc	ttatttggat	ggaacttgaa	cctgtggtgg	gtttggagag	20520
aaagagtatg	agacgtctgc	tatgttgcaa	tgcaggatgc	tgggcacaa	aaaatttcca	20580
gtctctcctc	caaggaaata	agatttgatc	atctacctat	ccctgagaag	tgaagggtct	20640
tgctgcgggt	gctagatgca	aaaccatttt	tctcccccca	ttgccagaa	acttaaggct	20700
ttggcttttc	tgagcagtgg	tctaagggaat	tgtgcaaggt	tttcatattt	gaccctgaca	20760
gcccataccc	acctacagct	tgcagtgcga	aatgtatctc	cctctgatct	ctcctgtcct	20820
gtggtcctca	tgaacattaa	gaagagattt	ctaaaaaaga	gcttgcacat	gagcatagtt	20880
tctgggtgaga	agaattctga	tatgttaact	tcctctaacc	ttttaataaa	aatatttcta	20940
agaattaaat	aaagttctag	aatgatatga	atctattcct	ttggtttttt	gcacgtctgt	21000
ctgcctgcta	atcaagagaa	gagaatggtc	gtaattctca	gagacttttt	cctgtttgtg	21060
tcataaatga	cttcacattt	ttttctgttc	taagaactat	tcagcttgat	ttcttctgtt	21120
ttaattttag	cagcacctga	gcaaagccat	gtggtccagg	attgctacca	tggtgatgga	21180
cagagttatc	gaggcacgta	ctccaccact	gtcacaggaa	ggacctgcca	agcttgggtca	21240
tctatgacac	cacatcaaca	taataggacc	acagaaaact	acccaaatgc	gtatgtcatt	21300
aatcttacag	taagcaaaac	aaggtccaag	taaaattttgt	cttagaaaag	gtgtgcgtca	21360
agctaacttc	ttatgattaa	atttttctca	cacatagaat	gcatggcaaa	atgtctgaga	21420
aacattactt	tgagcaaa	gtatgataga	agagaaatgt	taagctggct	ctctttcctg	21480
agagtttgat	aaaatcagga	gaatatctgg	cgggtggtgag	gccacaataa	tggaataatca	21540
gaatgtttag	acagagtcag	cttcaacaac	actcactaaa	gggtcaatgtg	atctttaccc	21600
cttgaaattc	tataattcta	atctccaatt	cctgaagtga	aggttgtgtt	ggccttttct	21660
gtcttggctc	acaagtaaat	gatatgtgca	tatctatgga	aaggcgaatc	tatctttttc	21720
tatatctatg	tctattccaa	cgggtagaaa	cacctgggt	cctgagcacc	agtggctctga	21780

aggaatacgg	gttgccagga	agagagaagc	aaaggcagga	aggcagatga	aagtaagaaa	21840
tgagacagat	gctaaacaat	aaaaagtgcg	ggaagataga	cagaagctgg	ggtctgacca	21900
caccatggcc	agtctttcac	acataagtga	ctaccaaaga	caagaaaaaa	tgattttccgc	21960
ttgttgga	atagatggt	gaggaccaag	ggaattgcga	gagagagaac	aatgagatca	22020
actcaacaga	tgactgggt	ttcttcctgg	agacccttcc	tgactgaag	ggcaggagat	22080
ggagcccaaa	aaaaactgt	gccatcttgc	tgaacagagg	agggacattg	gagtttggga	22140
ttattcaggt	ggctaggatt	ttctaggcct	gctaacaatg	agaacagatt	tgtggaggaa	22200
aggagttcta	gaaatatgca	tagaaatctc	ctcgagtcac	tggctaaca	tgaagctgca	22260
tgtaacacaga	aaatagatcc	acaagaaaag	agggcaaaaga	acatctacgg	aagagcagca	22320
actacaatgg	aacagtgcgc	tcaataaaca	tgacagagct	caaatagcac	taagggatat	22380
tggagtttgg	accacacaga	ggagagagac	ttcactgaac	atcttgggca	ttcagtagag	22440
acccagga	agccatactt	taggagtga	attagtatat	tcttagaata	aaggcagctc	22500
cacacaaaaca	atagcaaaac	tgaagaggaa	gtctccaagc	atcagaatga	tgtccaagtc	22560
aatgaactgc	ctctgagagg	aaaactcaac	catctttaga	ggtaaacatc	aaagtcaagt	22620
ggctcagcta	tgcatgatcc	acagtgtgag	gcctaaatat	aaaacttgac	tacacataga	22680
aaccttttcta	tgtgaccctc	aaacagggag	aaaatcagcc	aatacaaaaca	gaccaggaag	22740
agacagaaat	gattagaatg	gcataaaaat	ttgacatatc	actatataat	aattgagttc	22800
taggatttta	gaaaacatga	atatagaatg	caacagacac	cttatccaga	gacagtaaga	22860
gtataaagag	ccaaatcgaa	gaactactaa	gagatatgtc	ttaaatgaaa	aaattactag	22920
atggcctccc	catctagttc	cacatttcag	aagaaaaatac	caaataaaaa	ataattgcat	22980
agaacctaca	gaaccagata	cacacataca	aaacacacgc	atgcatacac	acacactcaa	23040
acatgtataa	gcttacaac	acacacacac	atccacaaat	gctgaaaaat	gaaatcaacc	23100
gagccacaca	gacataaagg	aaaacataaa	aagatttcct	acatgtggga	agcaagtcac	23160
agaaaggggg	aaggagattg	gaacagaaat	atatactgaa	agcaaggatg	gctgaaaatt	23220
ttccaaatat	aaagaagatt	aaaaaatcac	ggactcaaga	agctcaatgg	atcagaaaaa	23280
taattttctaa	aatgacaatt	ataggatgcc	actgggtaca	tagcagttca	actgtcagag	23340
ggcaaagaca	taatacacag	aaaaatctcg	taaggaacgg	gaaaaacaaa	aagctgtgtc	23400
ttgttagagg	aacagtgtata	caagtgaact	atgtgttccc	atcagaataca	ctgcaacctg	23460
gacacaaaag	aataacatta	aagtaataaa	cgtaagaaag	aagagctcaa	ctgagaaggc	23520
tacatccagc	aataaaatgc	cttgaagtgc	atccatgttg	gaggaaatgca	cattgtgcac	23580
ttcccataac	aaagaaaccg	gaaactgtaa	gactttggaa	tcagcaggct	tatgtaacaa	23640
aagaggtgac	cctaaggaat	taaggagaa	aagaatagaa	caagaaggga	actttctgca	23700
gcctatataa	tgaagaacct	agcaattggc	aaatgtagat	gaaaaatgcta	catgttttct	23760
tgatcaaacg	tttatatctt	tttaaatgag	agttgacgag	ttgaagcaaa	atgataccaa	23820
tatatattaac	tttaccata	gtagaagtaa	aaatttgaac	atgtagcata	aatcatgtag	23880
ggattaatgg	aagtgtacc	tcttacctca	tgacagatag	tgacagatag	tatgtaatac	23940
taataaaaagg	ttaatgtgtg	ggttcaaaag	gatattgcaa	atcctagagc	aatcacaaag	24000
tttttaactc	tgaggtttgt	tgtataataa	caatatttta	tgtattcaaa	agaggggaagc	24060
caaggaagaa	aaaaaagtct	ttaaaagagc	ctggctctta	gtacatccag	ttgctcattg	24120
aatgagcttc	ctcctccata	gctgtccgac	ctgagactag	gccacatgtg	tagagccact	24180
agagacacaa	tgttggtatcc	ccatggccca	taatacattt	cccattttct	caggcagcca	24240
caggtcatga	atgtgaggat	actgagaggt	tggagcaacg	ttcttgggag	gcataaggaa	24300
gagcgaatgc	ttcaagatcc	ccgcagccca	aactcctcag	ctgctttgcc	tcctaattca	24360
ttgttttttg	ctcctccata	gctgtccgac	ctcttcagat	ctcttagtct	tcctgcccac	24420
ttccttttatg	ccatgggacc	cactgttctt	tcaactcatc	ccccagttct	ggagtggctg	24480
tggacagcag	aggatagact	gagaagcagga	gagaaggtcc	tgcccaggaa	cccattctag	24540
agataactgca	ttctgcctgg	gagcaagttt	tccagggcag	ctttgagaag	tcttgacagaa	24600
acaaaacctac	ttgaccgaca	tgatatggga	atgacagaca	gtaatactat	ttgcacaatg	24660
cttttccatg	ggaaggttag	agccttttca	ctaggttttg	agtacatgga	gtgtgagagt	24720
tgacctggaa	aggttatcct	ccttgatgcc	atgttttctc	tgaagaacta	catgttcgtt	24780
gcaactccca	cattagaata	tgaagtccta	ccgagagaga	tacggagact	agacagatac	24840
agatgcattt	gcatgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	cgtcaaaaacc	cataccagtt	24900
attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	actctgatcg	tttttcggcc	24960
acgtgtgtgt	gttatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	tactttagat	tttttattta	25020
aaaaaaaaatag	taataatcta	ttaagtatga	gagatgtgca	gagaggatta	gtgatcgaga	25080
gccatttttg	ctgggtggca	tcatatggta	cttttaattg	gaatattaga	aaggcaccgg	25140
taatgacctt	gttgacgcac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	cccctgcatg	ttgtcccacc	25200
tcttgtgacg	tgtatcgttt	tggaaatttc	agtggcttga	tcatgaacta	ctgcagggaat	25260
ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtag	25320
tgcaacctga	gcgaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	25380
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caaggttaagg	agtctgtggc	cagacatcta	25440
cacgcttcga	tgctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	ctgatgcagc	cgcttcaaat	25500
ggtaaacgga	tgctcgagtg	ttgcctgagt	tctaccatgt	aggaggaagc	ctccgtgcac	25560

tctctggggg	agccagcgga	gtgatttctg	gtgcaacgtg	gttgggcttt	gtcttttagga	25620
tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	cttggtgtaa	aacgggctac	25680
ctcagtgccc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	aggtgtgtca	ctctttccaa	25740
gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	ttcagagcaa	tcttcagcat	25800
tgcagattct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcaccct	cgagaaacct	aagagggtcg	25860
cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	gagctcccag	tgctctaagg	25920
ctcttcagcc	ctaggctttg	aagggagtga	tttctcagta	ttcttaaacc	tctttctgat	25980
gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	agactcctac	tttactacaa	26040
ttcaggatgc	agggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	agggaagaag	cttttggcgt	26100
gcacacatcc	ctgagaagca	aagtgtcttt	gtcttcagtc	agatacatag	gaccgttttc	26160
tgccccatgg	cccggaagcc	aaagcccttg	gctttcatga	tcaacggtct	agggaaacat	26220
gcaaaatttc	ctagtctgtc	ccaaactctg	ccccgcagac	ccaattacca	cctgcagccc	26280
gcattgccaa	atgcggtgcc	gtttgcatga	agattcagta	gagtttctta	gaaagggtgc	26340
acctcgtgag	ctcacttttc	aatgaggaat	ctgatctggt	gtgtttctct	aagggtgcag	26400
gtgaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	aggaatctgt	tgctttgggtg	26460
tttgtttgtt	ggttggtttt	ctcacatcca	tctgcctatg	gataaggaaa	agagaacggt	26520
cgtaattctc	atagactcct	ttctggttgt	gtcacaaatg	gcttcacatg	tttctctatg	26580
ctcagagata	ctcagcttga	tttcccgtgt	tttcatttca	gcaccgactg	agcaaaggcc	26640
tggggtgcag	gagtgtctacc	atggtaatgg	acagagttat	cgaggcacat	actccaccac	26700
tgcacagga	agaaactgtc	atctatgaca	atctatgaca	ccacactcgc	atagtccggac	26760
cccagaatac	tacccaaatg	cgtatgtctt	tggtctttac	cataagagaa	gaaagggccca	26820
agtgaagttt	ctgttacaaag	agatgtgtct	caagctgagt	tctccgaact	caacttgtga	26880
cagatgcaga	tggcgtagca	aaatgtctca	ggatgattgc	cttgagagcta	aggggtctgag	26940
agaagggaag	tgtaagctc	cctctccttc	ctcctagttc	tattgagcag	aagggaatc	27000
tggagggtgag	gagatcacat	tatgaagaaa	gtcagaatga	caaaggacca	gacacttaga	27060
ttacccttcc	acaacaccaa	ctaaacgtca	atggagactt	tccagttgga	attccgttat	27120
tctggcttcc	acttctctgaa	gggaagggtg	cgtttgcctt	ttctctcttg	gttcaagagg	27180
aaagaatagg	tgcttattta	tggaacgtgt	aattgatctg	tttctatatc	tacgtatatt	27240
ccgattgtca	gaaaaacact	cgttcctaag	taccagtggc	ctgaagggat	acaggttccc	27300
agcaagagaa	gatccaagga	aggaaggcag	atgagagtca	gcacagagag	ggatgtgtaa	27360
aaagtaaaag	gatgggtgga	tggagagaa	cccggtctg	accacccaat	ggccaatatt	27420
ttggccacaa	gcgactacca	gagacatgga	aaaatgggtt	ctacatgtgg	gacaacagat	27480
ggtagaggac	ctagagaatt	gagagagggg	caatgatggg	ctccactccg	cagatgcctt	27540
ggctttcttc	ctggataccc	ttcctgcact	gaatagcaag	gagatggagc	ccaagcagac	27600
tgtagccatc	ttgctgaatg	gaggagaggg	attggagttt	gggatgactg	tggtagctga	27660
aatttttcta	ggtctgttag	aaataagaac	tggtttgtgt	ggaggaagaa	agctctacaa	27720
atacgcatag	aagtctctct	cagtcggttg	cctgacatga	cgctgcctgt	gcacaggaaa	27780
tggttccacg	agaaagtgtg	gcaagaagca	tttactgaga	aacagcaagt	acaagagcac	27840
aggaagctca	ataaagaaga	gagagatcac	atagcactct	gggatactgg	agttcttccc	27900
agctagacaa	agtgagtcct	acggagcaca	ttgccaattc	agtggagacc	ccagaacagc	27960
cgtaatttaa	aggtacactt	agtatattac	tagaataaag	tcagctgcag	acaacccctt	28020
gcacagctgg	aaagcaagtg	tccaagcatc	aaatcggttt	ccaatcaatg	aagtgcctgt	28080
gagaggaaat	ctcaactctc	tttagaagta	aacaacaaag	tcgattgcct	cagctatgcg	28140
gtatccgcag	agtgtgtcct	aaatttaaaa	tctgactaca	tgtagaaaag	cgtttcgtgt	28200
gacccatgac	caggaaataa	atcggtgaat	acaaacaggc	tcaggaaatg	gagaaatgat	28260
tagaattgcg	tgaattttg	acatatcagt	atgataactg	atttcaaata	tttaaaaaaa	28320
caacatgcaa	gaaagcagat	atcatatcaa	gagaaattaa	cagtacagaa	tagccaaatt	28380
aaattaaaga	ggtagtataa	aaaaagtatg	tcttaattga	aaaaaattac	tgtatggccg	28440
gctgatcaat	ttagacgttt	cagaggaaaa	cattacccaa	cacacaattc	tagagaaacc	28500
acagaatgag	ctacacacac	acacacacac	acacacacac	acactgaaaa	cacaccata	28560
ctcacacaca	cgagaaact	cacaagttct	aacacacaca	gacacgcgca	cccctgaaga	28620
aacagtgaag	tataaaatta	agcgagcctc	acagacatgt	aggaaaatat	gaaaagattt	28680
cctgcatgtg	ggaagcaagt	cacagtaaa	agcaagggtg	tttataatag	aaacaaatac	28740
cagaatcaag	gatggctgat	aacttttcaa	ttacgaagaa	cattaaaaaa	aatcacagaa	28800
tcgtgaaact	caagggtatc	tatagggaat	ttcggaaaaa	aaacccaacc	tgtatgatgt	28860
acttttgtac	atcacagttc	gaaggtaaca	aggcaaagat	gtaataagaa	gaaacctgtc	28920
acgagaaact	ggaggaaaaa	gagctgtgtc	ttcctacaag	tacactgata	caaattgccca	28980
atgtgttcac	ctcagaaaca	ctggaagcca	gataccaggg	aatatgttta	aaatgataat	29040
caggaacaaa	aagagatcaa	ccgggaatgc	tgaatccagc	aataaaatgc	cttgaagggtc	29100
atccatgtgc	gataaaatgca	tattgtgcac	tgccccaaag	aaagaaaccg	gaaactgtaa	29160
gaattggaaa	tcagcaggct	tatgtaacaa	gagagggtgac	ccgaagggaat	taggtagaag	29220
aagaattgaa	caagaaagga	actttctgca	gcccacgtaa	tgaagaatcc	agcaattggc	29280
aaatgtagat	agatgtaaat	gcaaaatatt	ttcttgatca	aatttctata	tctttgtaaa	29340

tgagagttga	ctacttgaaa	caaaaatgata	gcaagatatt	taacttcagc	atatgtagag	29400
gtaagaatth	gaaatggtag	cataaatcac	gaagggatta	attcgaagt	taccgttgta	29460
agttttctta	cctcatgcac	gatgggtgt	catattaata	aaagggact	gtgcgggttc	29520
gaagggatat	tgcaaatcct	agagcaatca	caaaggtttg	aactctgagg	tttttggtat	29580
aataagaata	gtccatgcat	tcaaaagagg	gaagccaagg	aagaactaga	agtctttcaa	29640
gagctcaggc	tcttatacat	ccagttgctc	attgaaccag	cttctctgga	tggagggtct	29700
gggggtgaga	ctaggccaca	agtctagagt	ctctagagag	acagtgttgg	aaccccatgg	29760
cccataatac	atttcccatt	ttctcaggca	gccagaggtc	atgaatgtga	ggatactggg	29820
agggttgagc	aacgttcttg	ggaggccata	ggaagagcga	atgcttcaag	atccccgcag	29880
cccaaactac	tcgctgtgct	tgccccctaa	tgcatthttc	tctgtgtgct	cgtagctgtc	29940
cgacctcttc	agatctctta	gtccaccctg	ccgtcttcct	ttatgccatg	gggtccactg	30000
ttctttcaac	tcaccccct	ttccctcagt	ccggagtag	ctgcggccag	cagagggtag	30060
actgagagca	ggagagagg	acctgcctag	gaaccccttc	tagagatact	gcacccctgc	30120
tgaggagcaag	ttttccaggg	cagcttttag	aagtcttgga	gaaacaaacc	tactaaacct	30180
gacagacagt	aatactatth	gcacaatgct	tttctgtggg	aaaggtagag	ccttttcaact	30240
acgtattgag	tcataagagt	acctggaacg	gctatcctcc	tggatgacgt	tggatgacgt	30300
gtgttttctg	aagaactaca	gttctgttgc	aactcccaca	ttagaatatg	aagtcctacc	30360
gagagagata	cggagactag	acagatacag	atgcatttgc	atgtgaatac	acaatcccac	30420
aatacagacg	tcaaaaccca	taccagttat	tccagagaga	tggattgggc	agaaggcaga	30480
aggagaatac	ctgtatcgtt	tttcggccac	gtgtgtgtgt	tatctcagtg	tttctaagaa	30540
ggcttttgcta	cttttagattt	tttttttaaa	aaaatagtaa	taatctatta	agtatgagag	30600
atgtgcagag	aggatttagt	atcgagagcc	atthtttgctg	gtggcaatca	tatggtaactt	30660
ttaatgggaa	tattagaaag	gcacccggtaa	tgacctgtgt	gcagcacaaa	ggagagagtg	30720
tgggggtgcc	ctgcagcttg	ttccacctct	tgtgacgtgt	atcgttttgg	aatttccagt	30780
ggcttgatca	tgaactactg	caggaatcca	gatgctgtgg	cagctcctta	ttgtttatag	30840
agggatcccg	gtgtcaggtg	ggagtactgc	aacctgacgc	aatgtctaga	cgcagaaggg	30900
actgccgtcg	cgctccgac	tgttaccctg	gttccaagcc	tagaggctcc	ttccgaacaa	30960
ggtaaggagt	cttggccag	acatctacac	gcttcgatgc	tgggatgaaa	agccatggaa	31020
attcccactg	atcgagccgc	cttcaatggt	aaacggatgc	tcgagtgttg	cctgagttct	31080
accatgtagg	aggaagcctc	cgtgcactct	ctgggggagc	cagcggagtg	atthctgggtg	31140
caacgtggtt	gggctttgtc	tttaggatgg	gcacaaaacc	tccaggggga	tcgacttcaa	31200
aattcacctt	gttgtaaaac	gggttacctc	agtgcccag	ccaaaatttt	tattgtaaca	31260
tgctgtcagg	tgtgtcactc	tttccaagcc	agtaagcttt	tccggggatt	tcttcaagta	31320
gccagcattc	agagcaatct	tcagcattgc	agattctgag	aaatgtggct	ctggagcctg	31380
tcaccctcga	gaaacctaa	agggtctgat	tgattccatg	tggccctggg	tctatggagc	31440
gttacatgag	ctccagctg	tctaaggctc	ttcagcccta	ggctttgaa	ggagtatttt	31500
ctcagtatth	ttaaacctct	ttctgatgac	acttgtacct	gtgaggggtc	tagagagaaa	31560
gagtagtaga	ctcctacttt	actacaattc	aggatgcagg	gcatagagag	attccctctc	31620
tcctccaagg	gaagaagctt	ttggcgtgca	cacatccctg	agaagcaaa	tgtctttgtc	31680
ttcagtcaga	tacataagac	ggttttctgc	cccatggccc	cgaaagccaa	ggccttggct	31740
ttcatgatca	acggtctagg	gaaacatgca	aaatttccat	gtctgtccca	aactctgccc	31800
ccgacagcca	attaccacct	gcagcccgc	ttgccaatg	cggtgccgtt	tgcataagaa	31860
ttcagtagag	tttccataga	agggtctacc	tcgtgagctc	actttccaat	gaggaatctg	31920
atctgttggt	tttctctaa	gtgtcaggtg	aaatatttcc	aagaacttac	tacagtctta	31980
gaatgggagg	aatctgttgc	tttggtgttt	gtttgttggt	cggttttctc	acatccatct	32040
gcctatggat	aaggaaaaga	gaacggctcg	aattctcata	gactcctttc	tgggtgtgtc	32100
acaaatggct	tcacatgttt	ctctatgtct	agagatactc	agcttgattt	cccgtgtttt	32160
catttcagca	ccgactgagc	aaagccctgg	ggtgcaggag	tgctaccatg	gtaatggaca	32220
gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaa	cttggctcatc	32280
tatgacacca	cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	ccaaatgcgt	atgtctttgt	32340
tctttaccat	aagagaagaa	agggccaa	gaagtttctg	ttacaagaga	tgtgtctcaa	32400
gctgagttct	ccgaactcaa	cttgtgacag	atgcagatgg	cgtagcaaaa	tgtctcagga	32460
tgattgcctt	ggagctaagg	gtctgagaga	agggaatgt	taagctccct	ctccttctct	32520
ctagttctat	tgagcagaag	ggaaatctgg	aggtagagg	atcacattat	gaagaaagtc	32580
agaatgacaa	aggaccagac	accttagatta	cccttccaca	acaccaacta	aacgtcaatg	32640
gagactttcc	agttggaatt	ccgttattct	ggcttccact	tcctgaagg	aagggtgcgt	32700
ttgccttttc	tctctgggtt	caagaggaaa	gaatagggtc	ttatttatgg	acaggtgaat	32760
tgatctgttt	ctatatctac	gtatattccg	attgtcagaa	aaacactcgt	tcctaagtac	32820
cagtggcctg	aagggatata	ggttcccagc	aagagaagat	ccaaggaagg	aaggcagatg	32880
agagtgcagca	cagagaggga	tgctgaaaag	taaaagggat	gggtggatgg	agagaagccc	32940
gggtctgacc	acccaatggc	caatatthttg	gccacaagcg	actaccagag	acatggaaaa	33000
atggttttcta	catgtgggac	aacagatggt	agaggaccta	gagaattgag	agaggggcaa	33060
tgatgggctc	cactccgcag	atgccttgcc	tttcttccctg	gatacccttc	ctgcactgaa	33120

tagcaaggag	atggagccca	agcagactgt	agccatcttg	ctgaatggag	gagagggatt	33180
ggagtttggg	atgactgtgg	tagctgaaat	ttttctaggt	ctgctagaaa	taagaactgg	33240
tttgtggagg	aaaagagctc	tacaaatacy	catagaagtc	tcctccagtc	gttggcctga	33300
catgacgctg	cctgtgcaca	ggaatgggt	ccacgagaaa	gtgtggcaaa	gaacatttac	33360
tgagaaacag	caagtacaag	agcaacaggaa	gctcaataaa	gaagagagag	atcacatagc	33420
actctgggat	actggagttc	ttcccagcta	gaccagagag	tcctcacgga	gcacattgcc	33480
aattcagtgg	agaccccgaa	acagccgtaa	tttaagggt	cacttagtat	attactagaa	33540
taaagtcagc	tgacagacaac	cccttgcaaa	gctggaaaagc	aagtgtocaa	gcacaaatc	33600
ggtttccaat	caatgaagtg	cctgtgagag	gaaatctcaa	ctctctttag	aagtaaaaa	33660
caaagtcgat	tgctcagct	atgcggtatc	cgcagagtga	gtcctaaatt	taaaatctga	33720
ctacatgtag	aaaagcggtt	cgtgtgaccc	atgaccagga	aataaatcgg	gtaatacaaa	33780
caggctcagg	aattgagaaa	atgattagaa	ttgcgtgaaa	atttgacata	tcagtatgat	33840
aactgatttc	aaatatttaa	aaaaacaaca	tgcaagaaaag	cagatcatcat	atcaagagaa	33900
attaacagta	cagaatagcc	aaattaaatt	aaagagctag	tataaaaaaa	gtatgtctta	33960
attgaaaaaa	attactgtat	ggccggctga	tcaatttaga	cgtttcagag	gaaaacatta	34020
cccaacacac	aattctagag	atgagctaca	atgagctaca	cacacacaca	cacacacaca	34080
cacaaactga	aaacacaccc	atactcacac	acacgcagaa	actcacaagt	tctaacacac	34140
acagacacgc	gcacccctga	agaacacagt	aaatataaaa	ttaagcgagc	ctcacagaca	34200
tgtaggaaaa	tatgaaaaga	tttctgcat	gtgggaagca	agtcacagta	aagagcaagg	34260
gagtttgaaa	tagaaacaaa	taccggaatc	aagtagggct	gataaactttt	caattacgaa	34320
gaacattaaa	aaaaatcaca	gaatcgtgaa	actcaaggga	tcacataggg	aatttcggaa	34380
aaaaaaccca	acctgtatga	tgtacttttg	tacatcacag	ttcgaaggta	acaaggcaaa	34440
gatataataa	gaagaaacct	gtcacagaaa	actggaggaa	aaagagctgt	gtcttcctac	34500
aagtacactg	atataaattg	cacctcgaaa	acactggaag	ccagatacca	ccagatacca	34560
gggaatattg	ttaaaatgat	aatcaggaac	aaaaagagat	caaccgggaa	tgctgaatcc	34620
agcaataaaa	tgcttgaaag	atcatccatg	tcggataaat	gcattattgtg	cactgcccc	34680
aagaaaagaa	ccggaactg	taagaattgg	aaatcagcag	gcttatgtaa	caagagaggt	34740
cagccgaagg	aattaggtag	aagaagaatt	gaacaagaaa	ggaactttct	gcagcccacg	34800
taatgaagaa	tcagcaatt	ggcaaatgta	gatagatgta	aatgcaaaat	attttcttga	34860
tcaaatttct	atattctttg	aaatgagagt	tgactacttg	aaacaaaatg	atagcaagat	34920
atttaacttc	agcatatgta	gaggtaaaga	tttgaatgg	tagcataaat	cacgaaggga	34980
tttaattcga	gtgtaccgtt	ccaagtcttc	ttacctcatg	acagtaggtg	tgtcatatta	35040
ataaaagggt	actgtgcggg	ttcgaaggga	tattgcaaat	cctagagcaa	tcacaaagg	35100
ttgaactctg	aggttttttg	tataataaga	atagtccatg	cattcaaaag	aggggaagcca	35160
aggaagaact	agaagtcttt	caagagctca	ggctcttata	catccagttg	ctcattgaac	35220
cagcttcctg	gaatggagg	tctggggttg	agactaggcc	acaagtctag	agtctctaga	35280
gagacagtgt	tggaaccca	tgccccataa	tacatttccc	attttctcag	gcagccagag	35340
gtcatgaatg	tgaggatact	gggaggttgg	agcaacgttc	ttgggaggca	taagggaagag	35400
cgaatgcttc	aagatccccg	cagcccaaac	tactcgccctg	ctttgcccc	taatgcattt	35460
ttctctgctg	ctccgtagct	gtccgacctc	ttcagatctc	ttagtccacc	ctgccgtctt	35520
cctttatgcc	atgggtccca	ctgttctttc	aactcatccc	cctttccctc	agtcccggag	35580
tagctgcggc	cagcagaggg	tagactgaga	gcagagagaga	aggacctgcc	taggaacccc	35640
ttctagagat	actgcatcct	gcctgggagc	aagttttcca	gggcagcttt	gagaagtctt	35700
ggagaaacaa	acctaactaa	cctgacagac	agtaataacta	tttgcacaat	gcttttctgt	35760
gggaaaggta	gagccttttc	actacgtatt	gagtacatag	agtgtgaggg	ttgacctgga	35820
acggctatcc	tcctggatga	cgtgtgtttt	ctgaagaact	acatgttcgt	tgcaactccc	35880
acattagaat	atgaagtcct	accgagagag	atacggagac	tagacagata	cagatgcatt	35940
tgcatgtgaa	tacacaatcc	cacaatacac	acgtcaaaac	ccataccagt	tattccagag	36000
agatggattg	ggtaggaggg	agaaggagaa	tactctgatc	gtttttcggc	cacgtgtgtg	36060
tgttatctca	gtgtttctaa	gaagcggttg	ctactttaga	ttttttatct	aaaaaaaata	36120
gtaataatct	attaagtatg	agagatgtgc	agagaggatt	agtgtatcag	agccattttt	36180
gctggtgcca	atcatatggg	acttttaattg	ggaatatttag	aaaggcaccg	gtaatgacct	36240
tggtgcagca	caaaggagag	agtgtggggg	gcccctgcat	gttgtccac	ctcttgtagc	36300
gtgtatcgtt	ttggaatttc	cagtggcttg	atcatgaact	actgcaggaa	tcacagatgt	36360
gtggcagctc	cttattgtta	tacgagggat	cccgggtgtc	gggtggagta	ctgcaacctg	36420
acgcaatgct	cagacgcaga	agggactgct	gtcgcgcctc	cgactgttac	cccggttcca	36480
agcctagagg	ctccttccga	acaaggtaag	gagtctgtgg	ccagacatct	acacgcttcg	36540
atgctgggat	gaaaagccat	ggaaattccc	actgatgcag	ccgccttcaa	tggtaaacgg	36600
atgctcagat	gttgccggag	ttctgccatg	ttgggggaag	cctccgtgta	ctctctgggg	36660
gagccagcgg	agtgttttct	ggtgcaactt	gggtgggctt	tgtctttaga	atgggcacaa	36720
accttccagg	gtgatgggct	tcacaactca	cctccttcta	aaatgggcta	tctcagtgct	36780
ttagccaaaa	tttttattgt	aacgtgctgt	caggtgtgtg	attctttctg	tcgcagtaag	36840
cttttctggg	gatttcttca	agtagccagc	agtcagtgca	atcttcagca	ttgcagattt	36900

caaaaaatgt	ggctctggag	cctgtcatcc	tcgagaaacc	taacagggtc	gcattaattc	36960
catatggtcc	tgggtctatg	gagcagtata	tgagctccca	atgctctaag	gctcttcagt	37020
cctaggcttt	gaagggagtg	atttctcagt	gttcttaaac	ctctttctga	tggcacttgt	37080
acctgtgagg	ggcttagaga	gaaagggttag	tagacttctc	ctttactgca	attcaggatg	37140
cagggcatga	gaagattccc	tccctcctcc	aagggaagaa	ggttttggcg	tgacacacac	37200
cttgagaagc	aaagtgtctt	tgcccttcagt	cagatatata	ggatcgtttt	ctgccccatg	37260
gcctggaagc	cagaggcctt	ggctttcatg	atcaacgatc	tagggaaaca	tgcaaaattt	37320
ccatgtcttt	ccctcctct	gcctctgaca	gcccaattacc	acctgcatcc	tgcatcgcca	37380
aatgcagtg	cctttgtatg	aacattcagt	agagtttcat	agaaagggtc	tacttcgtga	37440
gcgcactttg	cagtgagaag	gagctctgtt	tgttctgttt	ttctaaggat	ttcaggtgaa	37500
atatttccta	gaacttacta	cagttctaga	ttggtaggaa	tctgtagggt	tgctgtatgt	37560
tttttgggtg	gttttctccc	atccatctgc	ctacaggtaa	gggaaagata	acgttcgtaa	37620
ttctcataga	ctcctttctg	gttggtgtcat	aaatggcttc	acatatttcg	ttattctcag	37680
agatactcag	tttatttctt	gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaga	ggcctggggt	37740
gcaggagtgc	taccacggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	37800
tggaagaacc	tcacaagctt	gcatcatctat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccgag	37860
atactacca	aatgcgtatg	tctttgttct	ttaccataag	agaagaaagg	gccaaagtga	37920
gtttctgtta	caagagatgt	gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	37980
cagatggcgt	agcaaaatgt	ctcaggatga	ttgccttgga	gctaagggtc	tgagagaagg	38040
gaaatgttaa	ttttctctcc	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	aatctggagg	38100
tgaggagatc	acattatgaa	gaaagtcaga	atgacaaagg	accagacact	tagattaccc	38160
ttccacaaca	ccaactaaac	gtcaatggag	actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	38220
ttccacttcc	tgaagggaa	gttgcgtttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	38280
taggtgtcta	tttatggaca	ggtgaattga	tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	38340
gtcagaaaaa	cactcggttc	taagtaccag	tgccctgaag	ggatcacagt	ttccagcaag	38400
agaagatcca	aggaaggaa	gcagatgaga	gccagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	38460
aagggatggg	tggatggaga	gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	38520
acaagcgact	accagagaca	tggaaaaatg	gtttctacat	gtgggacaa	agatggtaga	38580
ggacctagag	aattgagaga	ggggcaatga	tggtctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	38640
cttcctggat	acccttcctg	cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	38700
catcttgctg	aatggaggag	agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaaattt	38760
tctaggtcta	tttaaatata	gaactggtt	gtggaggaaa	agagctctac	aaatacgcat	38820
agaagtctcc	tcagctcggt	ggcctgacat	gacgctgcct	gtgcacagga	aatggttcca	38880
cgagaaagtg	tggcaaaaga	catttactga	gaaacagcaa	gtacaagagc	acagggaagc	38940
caataaagaa	gagagagatc	acatagcact	ctgggatact	ggagtcttcc	ccagctagac	39000
cagagagtcc	tcacggagca	cattgccaat	tcagtggaga	cccagaaca	gccgtaat	39060
aaagggtacac	ttagtatatt	actagaataa	agttagctgc	agacaacccc	ttgcacagct	39120
gaaagcgaag	tgtccaagca	tcaaatcggg	ttccaatcaa	tgaagtgcct	gtgggaggaa	39180
atctcaactc	tctttagaag	taaaacaaca	agttagattgc	ctcagctatg	cgggtatccg	39240
agagtgtgct	ctaaatttaa	aattctgact	catgtagaaa	agcgtttcgt	gtgacccatg	39300
accaggaaat	aaatcggtga	atacaaacag	gctcaggaat	gagagaaatg	attagaattg	39360
cgtgaaaatt	tgacatatca	gtatgataac	tgatttcaaa	tatttaaaaa	aacaacatgc	39420
aagaaagcag	atatcatatc	aagagaaatt	aacagtacag	aatagccaaa	ttaaattaaa	39480
gagctagtat	aaaaaaatga	tgtcttaatt	gaaaaaaatt	actgtatggc	cggctgatca	39540
aatttagacgt	ttcagaggaa	aacattaccc	aacacacaat	tctagagaac	ctacagaatg	39600
agctacacac	acacacacac	acacactgaa	aacacaccca	tactcacaca	39660	
cacgcagaaa	ctcacaagtt	ctaacacaca	cagacacgag	cacccctgaa	gaaacagtga	39720
aatataaaat	taagcgagcc	tcacagacat	gtaggaaaat	atgaaaagat	ttcctgcatg	39780
tgggaagcaa	gtcacagtaa	agagcaaggg	agtttggaat	agaaacaaat	accggaatca	39840
aggatggctg	ataacttttc	aattacgaag	aacattaaaa	aaaatcacag	aatcgtgaaa	39900
ctcaagggat	catataggga	atttcggaaa	aaaaacccaa	cctgtatgat	gtacttttgt	39960
acatcacagt	tcgaaggtaa	caaggcaaa	atataataag	aagaaacctg	tcacgagaaa	40020
ctggaggaaa	aagagctgtg	tcttcctaca	agtacactga	tacaaattgc	caatgtgttc	40080
acctcagaaa	cactggaagc	cagataccag	ggaatattgt	taaaaatgata	atcaggaaaca	40140
aaaagagatc	aaccgggaat	gctgaatcca	gcaataaaaat	gccttgaaga	tcattccatgt	40200
cggataaaatg	catattgtgc	actgccccaa	agaaagaaac	cggaaactgt	cagaatttga	40260
aatcagcagg	cttatgtaac	aagagagggt	acccgaagga	attaggtaga	agaagaattg	40320
aacaagaaaag	gaactttctg	cagcccacgt	aatgaagaat	ccagcaattg	gcaaatgtag	40380
atagatgtaa	atgcaaaaata	ttttcttgat	caaatcttca	tatctttgta	aatgagagtt	40440
gactacttga	aacaaaatga	tagcaagata	tttaacttca	gcataatgtag	aggtaagaat	40500
ttgaaatggg	agcataaatc	acgaagggat	taattcgaag	tgtaccgttg	taagtcttct	40560
tacctcatgc	acgatgggtg	gtcatattaa	taaaagggtg	ctgtgcgggt	tcgaagggat	40620
attgcaaatc	ctagagcaat	cacaaagggt	tgaactctga	ggtttttgtg	ataataagaa	40680

tagtccatgc	attcaaaaga	gggaagccaa	ggaagaacta	gaagtctttc	aagagctcag	40740
gctccttatac	atccagttgc	tcattgaacc	agcttcctgg	aatggagggt	ctgggggttga	40800
gactaggcca	caagtctaga	gtctctagag	agacagtgtt	ggaaccccat	ggcccataat	40860
acatttccca	ttttctcagg	cagccagagg	tcatgaatgt	gaggatactg	ggaggttga	40920
gcaacgttct	tgggaggcat	aaggaagagc	gaatgcttca	agatccccgc	agcccaaaact	40980
actcgcctgc	tttgcccccct	aatgcattttt	tctctgctgc	tccgtagctg	tccgacctct	41040
tcagatctct	tagtccaccc	tgcggtcttc	ctttatgcc	tgggtcccat	tgttctttca	41100
actcatcccc	ctttccctca	acgtcgagg	agctgcggcc	agcagagggt	agactgagag	41160
caggagagaa	ggacctgcct	aggaacccct	tctagagata	ctgcatcctg	cctgggagca	41220
agttttccag	ggcagctttg	agaagtcttg	gagaacaaaa	cctactaaac	ctgacagaca	41280
gtaatactat	ttgcacaatg	cttttctgtg	ggaaaggtag	agccttttca	ctacgtattg	41340
agtaacata	gtgtgagggt	tgacctggaa	cggctatcct	cctggatgac	gtgcgttttc	41400
tgaagaacta	catgttcgtt	gcaactccca	cattagaata	tgaagtccca	ccgagagaga	41460
tacggagact	agacagatac	agatgcattt	gcatgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	41520
cgtaaaaaacc	cataccagtt	attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	41580
actctgctcg	ttttccggcc	acgtgtgtgt	gttatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	41640
tacttttagat	tttttattta	aaaaaaatag	taataatcta	ttaagtatga	gagatgtgca	41700
gagaggatta	gtgatcgaga	gccatttttg	ctggtggcaa	tcatatggta	cttttaatgg	41760
gaaatattaga	aaggcaccgg	taatgacctt	gttgagcac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	41820
ccoctgcatg	ttgtcccacc	ctctgtgacg	tgtatcgttt	tggaaatttcc	agtggcttga	41880
tcatgaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	41940
ccggtgtcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	42000
tcgcgcctcc	gactgtttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caaggtaaag	42060
agtctgtggc	cagacatcta	cacgcttcga	tgctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	42120
ctgatgcagc	cgcttcaat	ggtaaacgga	tgctcgagt	ttgcctgagt	tctaccatgt	42180
aggaggaagc	ctcgtgcac	tctctggggg	agccagcgga	gtgatctctg	gtgcaacgtg	42240
gttgggcttt	gtcttttaga	tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	42300
cttgtttgtaa	aacgggctac	ctcagtgtcc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	42360
aggtgtgtca	ctctttccaa	gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	42420
ttcagagcaa	tcttcagcat	tgcaagattct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcacccct	42480
cgagaaacct	aagagggtcg	cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	42540
agctctccag	tgttctcagg	ctcttcagcc	ctaggctttg	aaggagtgta	tttctcagta	42600
ttcttaaaacc	tctttctgat	gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	42660
agactcctac	tttactacaa	ttcaggatgc	agggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	42720
aggggaagaag	cttttggcgt	gcacacatcc	ctgagaagca	aagtgtcttt	gtcttcagtc	42780
agatacatag	gacctttttc	tcgcccatgg	cccggaagcc	aaaggccctg	gctttcatga	42840
tcaacggtct	agggaaacat	gcaaaatttc	catgtctgtc	ccaaactctg	cccccgacag	42900
ccaattacca	cctgcagccc	gcattgccaa	atgcggtgcc	gtttgcatga	agattcagta	42960
gagtttcccta	gaaagggtgct	acctcgtgag	ctcactttcc	aatgaggaat	ctgatctgtt	43020
gtgtttctct	aggtgttcag	tgcaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	43080
aggaatctgt	tgttttggtg	tttgtttgtt	ggtcggtttt	ctcacatcca	tctgcctatg	43140
gataaggaaa	agagaacggt	cgtaatcttc	atagactcct	ttctggttgt	gtcacaaaatg	43200
gcttcacatg	tttctctatg	ctcagagata	ctcagcttga	tttcccggtg	tttcattttca	43260
gcaccgactg	agcaaaaggcc	tgggtgcag	gagtgtacc	atggtaatgg	acagagttat	43320
cgaggcacat	actccaccac	tgtcacagga	agaacctgcc	aagcttgggtc	atctatgaca	43380
ccacactcgc	atagtgcggac	cccagaatac	tacccaaagt	cgtatgtctt	tgttcttttac	43440
cataagagaa	gaaagggcca	agtgaagttt	ctgttacaag	agatgtgtct	caagctgagt	43500
tctccgaact	caacttgtga	cagatgcaga	tggcgtagca	aaatgtctca	ggatgattgc	43560
cttggagcta	agggctctgag	agaaggga	tgtaagctc	cctctccttc	ctcctagttc	43620
tattgagcag	aagggaatc	tggaggtgag	gagatcacat	tatgaagaaa	gtcagaatga	43680
caaaggacca	gacacttaga	ttacccttcc	acaacaccaa	ctaaacgtca	atggagactt	43740
tccagttgga	attccgttat	tctggcttcc	acttcctgaa	gggaagggtt	cgtttgcctt	43800
ttctctctgg	gttcaagagg	aaagaatagg	tgttatttta	tggacagggtg	aattgatctg	43860
tttctatatac	tacgtatat	ccgattgtca	gaaaaaact	cgttcctaag	taccagtggc	43920
ctgaagggat	acaggttccc	agcaagagaa	gatccaagga	aggaaggcag	atgagagtca	43980
gcacagagag	ggatctgaa	aagtaaaagg	gatgggtgga	tggagagaag	cccgggtctg	44040
accacccaat	ggccaatatt	ttggccacaa	gcgactacca	gagacatgga	aaaatgggtt	44100
ctacatgtgg	gacaacagat	ggtagaggac	ctagagaatt	gagagagggg	caatgatggg	44160
ctccactccg	cagatgcctt	ggctttcttc	ctggataccc	ttcctgcact	gaatagcaag	44220
gagatggagc	ccaagcagac	tgtagccatc	ttgctgaatg	gaggagaggg	attggagttt	44280
gggatgactg	tggtagctga	aatttttcta	ggtctgctag	aaataagaac	tgggttgggtg	44340
aggaaaagag	ctctacaaat	acgcatagaa	gtctcctcca	gtcgttggcc	tgacatgacg	44400
ctgcctgtgc	acaggaaatg	gttccacgag	aaagtgtggc	aaagaacatt	tactgagaaa	44460

cagcaagtac	aagagcacag	gaagctcaat	aaagaagaga	gagatcacat	agcactctgg	44520
gatactggag	ttcttcccag	ctagaccaga	gagtcctcac	ggagcacatt	gccaattcag	44580
tggagacccc	agaacagccg	taattttaag	gtacacttag	tatattacta	gaataaagtc	44640
agctgcagac	aaccccttgc	acagctggaa	agcaagtgtc	caagcatcaa	atcggtttcc	44700
aatcaatgaa	gtgcctgtga	gaggaaatct	caactctctt	tagaagtaaa	caacaaagtc	44760
gattgcctca	gctatgcggt	atccgcagag	tgagtctctaa	attttaaatac	tgactacatg	44820
tagaaaagcg	tttcgtgtga	cccatgacca	ggaaataaat	cgggtaatac	aaacaggctc	44880
aggaatgaga	gaaatgatta	gaattgcgtg	aaaatttgaa	atatcagtat	gataactgat	44940
ttcaaatatt	taaaaaaaca	acatgcaaga	aagcagatat	cataatcaaga	gaaattaaca	45000
gtacagaata	gccaaattaa	attaaagagc	tagtataaaa	aaagtatgtc	ttaattgaaa	45060
aaaattactg	tatggccggc	tgatcaattt	agacgtttca	gaggaaaaca	ttaccaaca	45120
cacaattcta	gagaacctac	agaattgagct	acacacacac	acacacacac	acacacaaac	45180
tgaaaacaca	ccataactca	cacacacgca	gaaactcaca	agttctaaac	cacacagaca	45240
cgcgcacccc	tgaagaaaca	gtgaaatata	aaattaagcg	agcctcacag	acatgtagga	45300
aaatatgaaa	agatttctctg	catgtgggaa	gcaagtccaca	gtaaaagagca	agggagtttg	45360
aggaatgaga	aaataaccaga	atcaaggatg	gctgataact	tttcaattac	gaagaacatt	45420
aaaaaaaaatc	acagaatcgt	gaaactcaag	ggatcacata	gggaatttctg	gaaaaaaaac	45480
ccaacctgta	tgatgtactt	ttgtacatca	cagttcgaag	gtaacaaggc	aaagatataa	45540
taagaagaaa	cctgtcacga	gaaactggag	gaaaaagagc	tgtgtcttcc	tacaagtaca	45600
ctgatacaaa	ttgccaatga	gttcacctca	gaaacactgg	aagccagata	ccagggaata	45660
ttgttaaaat	gataatcagg	aacaaaaaga	gatcaaccgg	gaatgctgaa	tccagcaata	45720
aaatgccttg	aagatcatcc	atgtcggata	aatgcatatt	gtgcaactgc	ccaaagaaag	45780
aaaccggaaa	ctgtaagaat	tggaaatcag	caggcttatg	taacaagaga	ggtgacccga	45840
aggaattagg	tagaagaaga	attgaacaag	aaaggaactt	tctgcagccc	acgtaatgaa	45900
gaatccagca	atttggcaaat	gtagatagat	gtaaatgcaa	aatattttct	tgatcaaat	45960
tctatatctt	tgtaaatgag	agtgtactac	ttgaaacaaa	atgatagcaa	gatatttaac	46020
ttcagcatat	gtagaggtaa	gaatttgaaa	tggtagcata	aatcacgaag	ggattaattc	46080
gaagtgtacc	gttgttaagt	tctttacctc	atgcacgatg	gtgtgtcata	ttaataaaaag	46140
ggtactgtgc	gggttcgaag	ggatatttga	aatcctagag	caatcacaaa	ggtttgaact	46200
ctgaggtttt	tggtataata	agaatagtcc	atgcattcaa	aagagggaag	ccaagggaaga	46260
actagaagtc	tttcaagagc	tcaggctctt	atacatccag	ttgtctcattg	aaccagcttc	46320
ctggaattga	gggtctgggg	gttagactag	gccacaagtc	tagagtctct	agagagacag	46380
tggttgaacc	ccatggccca	taatacatct	cccattttct	caggcagcca	gaggtcatga	46440
atgtgaggat	actgggaggt	tggagcaacg	ttcttggggg	gcataaggaa	gagcgaatgc	46500
ttcaagatcc	ccgcagccca	aactactcgc	ctgctttggc	ccctaatagca	tttttctctg	46560
tggtctcgta	aaactcgaca	ctcttagtat	accctgccc	accctgccc	cttcccttat	46620
gccatgggtc	ccactgttct	ttcaactcat	ccccctttcc	ctcagtccc	gagtagctgc	46680
ggccagcaga	gggtagactg	agagcaggag	agaaggacct	gcctaggaac	cccttctaga	46740
gatactgcat	cctgcctggg	agcaagtttt	ccaggcgagc	tttgagaagt	cttggaagaaa	46800
caaactact	aaactcgaca	cagagtaata	ctatttgcac	aatgcttttc	tgtgggaaag	46860
gtagagcctt	ttcactacgt	attgagtaca	tagagtgtga	gggttgacct	ggaacggcta	46920
tctcctgga	tgacgttgt	tttctgaaga	actacatgtt	cgttgcaact	cccacattag	46980
aatatgaagt	cctaccgaga	gagatacgga	gactagacag	atacatgatgc	atgtgcatgt	47040
gaatacacaa	ccccacaata	cagacgtcaa	aaccataacc	agttattcca	gagagatgga	47100
ttgggcagaa	ggcagaagga	gaataactctg	atcgtttttc	ggccacgtgt	gtgtgttatc	47160
tcagtgtttc	taagaagcgt	ttgtactttt	agatttttta	tttaaaaaaa	atagtataaa	47220
tctattaagt	atgagagatg	tgcagagagg	attagtgtatc	gagagccatt	tttgcctggtg	47280
gcaatcatat	ggtactttta	atgggaatat	tagaaaaggca	ccgtaaatga	ccttgttgca	47340
gcacaaagga	gagagtgtgg	ggtgcccctg	catgttgtcc	cacctcttgt	gacgtgtatc	47400
gttttggaat	ttccagtggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	47460
ctccttattg	ttatacgagg	gatcccgggtg	tcagggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	47520
gctcagacgc	agaagggaact	gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	47580
aggctccttc	cgaacaaggt	aaggagtctg	tggccagaca	tctacacgct	tcgatgctgg	47640
gatgaaaagc	catggaaatt	cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	47700
agtggtgcct	gagttctacc	atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	47760
cggagtgatt	tctgggtgcaa	cgtgggttggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaaccctcc	47820
agggggatcg	acttcaaaat	tcaccttgtt	gtaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	47880
aaatttttat	tgtaacatgc	tgtcagggtg	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	47940
ggggattttct	tcaagtagcc	agcattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	48000
tgtggctctg	gagcctgtca	ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	48060
ccctgggtct	atggagcagt	acatgagctc	ccagtgtctc	aaggctcttc	agccctaggc	48120
tttgaaggga	gtgattttctc	agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	48180
aggggtctag	agagaaagag	tagtagactc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	48240

tgagaggatt	ccctctctcc	tccaaggga	gaagctttt	gcgtgcacac	atccctgaga	48300
agcaaaagt	ctttgtcttc	agtacagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccgga	48360
agccaaagg	cttggtcttc	atgatcaacg	gtctagggaa	acatgcaaaa	tttccatgtc	48420
tgtcccaaac	tcttcccccg	acagccaatt	accacctgca	gcccgcattg	ccaaatgogg	48480
tgcctgttgc	atgaagattc	agtagagttt	cctagaaagg	tgctacctcg	tgagctcact	48540
ttccaatgag	gaatctgatc	tggtgtgttt	ctctaagggtg	tcaggtgaaa	tatttccaag	48600
aacttactac	agttctagaa	tgaggaggaat	ctgttgcttt	gggtgtttgtt	tggtggtcgg	48660
ttttctcaca	tccatctgcc	tatggataag	gaaaagagaa	cggtcgtaat	tctcatagac	48720
tcctttctgg	ttgtgtcaca	aatggccttc	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	48780
ttgatttccc	gtgttttcat	ttcagcacccg	actgagcaaa	ggcctggggg	gcaggagtgc	48840
taccatggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	48900
tgccaaagct	ggctactctc	gtacccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactacca	48960
aatgcgtatg	tctttgttct	ttaccataag	agaagaaagg	gccaagtga	gtttctgtta	49020
caagagatgt	gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	49080
agcaaaatgt	ctcaggatga	ttgccttgga	gctaaggggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	49140
gttccctctc	cttctctcta	ttcttattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgagaagatc	49200
acattatgaa	gaaagtcaga	atgacaaagg	accagacact	tagattacct	ttccacaaca	49260
ccaactaaac	gtcaatggag	actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	49320
tgaagggaag	gttgctgttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	49380
tttatggata	ggtgaattg	ttctgttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	49440
cactcgttcc	taagtaccag	tgccctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	agaagatcca	49500
aggaagggaag	gcagatgaga	gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	49560
tgatgggaga	gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	49620
accagagaca	tgaaaaaatg	gttctctacat	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	49680
aattgagaga	ggggcaatga	gtggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	cttcctggat	49740
acccttctctg	cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	49800
aatggaggag	agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	49860
ctcagaataa	gaactcgtt	gtgtggagga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	49920
cctccagtcg	ttggcctgac	atgacgctgc	ctgtgcacag	gaaatgggtc	cacgagaaa	49980
tggtggcaag	aacatttact	gagaacacgc	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	50040
aagagagaga	tcacatagca	ctctgggata	ctggagtctt	tcccagctag	accagagagt	50100
ctcacagaca	gcatttgcca	attcagtgg	gaccccgaga	cagccgtaat	ttaaaggtac	50160
acttagtata	ttactagaat	aaagtcagct	gcagacaacc	ccttgcacag	ctggaaagca	50220
agtgtccaag	catcaaatcg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	50280
tctctttaga	agtaaacac	aaagtcgatt	gcctcagcta	tgccgtatcc	gcagagtgg	50340
tcctaaaatt	aaatcgttt	gtatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgaccca	tgaccaggaa	50400
ataaatcggg	taatacaaac	aggctcagga	atgagagaaa	tgattagaat	tgctgaaaaa	50460
tttgacatat	cagtatgata	actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	50520
agatatcata	tcaagagaaa	ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagaggtagt	50580
ataaaaaaag	tagtctttaa	ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caatttagac	50640
gtttcagagg	aaaacattac	ccaacacaca	attctagaga	acctacagaa	tgagctacac	50700
acacacacac	acacacacac	acaaactgaa	aacacaccca	tactcacaca	cacgcagaaa	50760
ctcacaaagt	ctaacacaca	cagacacgcg	caccctgaa	gaaacagtga	aatataaaa	50820
taagcgagcc	tcacagacat	gtaggaaaa	atgaaaagat	ttcctgcgat	tggaagcaa	50880
gtcacagtaa	agagcaagg	agtttggaat	agaaacaaat	accggaatca	aggatggctg	50940
ataacttttc	aattacgaag	aacattaaaa	aaaatcacag	aatcgtgaaa	ctcaagggat	51000
cacataggga	atttcggaaa	aaaaacccaa	cctgtatgat	gtacttttgt	acatcacagt	51060
tcgaaggtaa	caaggcaag	atataataag	aagaaacctg	tcacgagaaa	ctggaggaaa	51120
aagagctgtg	tcttcttaca	agtacactga	tacaaattgc	caatgtgttc	acctcagaaa	51180
cactggaagc	cagataccag	ggaatattgt	taaaatgata	atcaggaaac	aaaagagatc	51240
aaccgggaat	gctgaatcca	gcaataaaat	gccttgaagg	tcacccatgt	cggataaatg	51300
catattgtgc	actgccccaa	agaaagaaac	cgaaactgt	aagaattgga	aatcagcagg	51360
cttatgtaac	aagagagggtg	accogaagga	attaggtaga	agaagaattg	aacaagaaag	51420
gaactttctg	cagccccagt	aatgaagaat	ccagcaattg	gcaaatgtag	atagatgtaa	51480
atgcaaaaata	ttttcttgat	caaatttcta	tatctttgta	aatgagagtt	gactacttga	51540
aacaaaatga	tagcaagata	tttaacttca	gcatagttag	aggtaagaat	ttgaaatgg	51600
agcataaatc	acgaagggat	taattcgaag	tgtaccggtg	taagtttctt	tacctcatgc	51660
acgatgggtg	gtcatattaa	taaaagggtg	ctgtgcgggt	tcgaagggat	attgcaaatc	51720
ctagagcaat	cacaaagggt	tgaactctga	ggttttttgt	ataataagaa	tagtccatgc	51780
attcaaaaag	gggaagccaa	ggaagaacta	gaagtctttc	aagagctcag	gctcttatac	51840
atccagttgc	tcattgaacc	agcttctctg	aatggagggt	ctgggggtga	gactaggcca	51900
caagtctaga	gtctctagag	agacagtggt	ggaaccccat	ggcccataat	acatttccca	51960
ttttctcagg	cagccagagg	tcatgaatgt	gaggatactg	ggagggttga	gcaacgttct	52020

tgggagggcat	aaggaagagc	gaatgcttca	agatccccgc	agcccaaact	actcgctgc	52080
tttgccccct	aatgcatttt	tctctgctgc	tccgtagctg	tccgacctct	tcagatctct	52140
tagtccaccc	tgccgtcttc	ctttatgcc	tgggtccac	tggtctttca	actcatcccc	52200
ctttccctca	gtcccggagt	agctgcggcc	agcagaggg	agactgagag	caggagagaa	52260
ggacctgcct	aggaacccct	tctagagata	ctgcatcctg	cctgggagca	agttttccag	52320
ggcagctttg	agaagtcttg	gagaaacaaa	cctactaaac	ctgacagaca	gtaatactat	52380
ttgcacaatg	cttttctgtg	ggaaaggtag	agccttttca	ctacgtattg	agtacataga	52440
gtgtgagggt	tgacctggaa	cggctatcct	cctggatgac	gtgcgttttc	tgaagaacta	52500
catgttcggt	gcaactccca	cattagaata	tgaagtccca	ccgagagaga	tacggagact	52560
agacagatac	agatgcattt	gcattgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	cgtcaaaacc	52620
cataccagtt	attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	actctgatcg	52680
tttttcggcc	acgtgtgtgt	gtttctcaag	tggttctaa	aagcgtttgc	tacttttagat	52740
tttttatttt	aaaaaaatag	ttaaatctca	ttaagtatga	gagatgtgca	gagaggatta	52800
gtgatcgaga	gcaatttttg	ctggtggcaa	tcatatggta	cttttaatgg	gaatattaga	52860
aaggcaccgg	taatgacctt	gttgacgac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	cccctgcctg	52920
ttgtcccacc	tctgttgacg	gttatcgttt	tggaatttcc	agtggcttga	tcatagaacta	52980
ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccgggtgctg	53040
gtgggagtag	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	53100
gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggg	tccttccgaa	caaggtaagg	agtctgtggc	53160
cagacatcta	ctccttcgca	gtctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	ctgatgcagc	53220
cgccctcaat	ggtaaacgga	tgctcgagtg	ttgcctgagt	tctaccatgt	aggaggaaagc	53280
ctccgtgcac	tctctggggg	agccagcgga	gtgatttctg	gtgcaacgtg	gttgggcttt	53340
gtcttttagga	tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	cttgttgtta	53400
aacgggctac	ctcagtgtcc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	aggtgtgtca	53460
ctctttccaa	gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	ttcagagcaa	53520
tcttcagcat	tgagatttct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcaccct	cgagaaacct	53580
aagagggtcg	cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	gagctcccag	53640
tgctctaagg	ctcttcagct	ctaggctttg	aaggagtgta	tttctcagta	ttcttaaac	53700
tctttctgat	gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	agactcctac	53760
tttactacaa	ttcaggatgc	aggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	agggaagaag	53820
cttttggcgt	gcacacatcc	ctgagaagca	aaagtgtctt	gtcttcagtc	agatacatag	53880
gacgggtttt	tcgcccatgg	ccgggaagcc	aaaggccttg	gctttcatga	tcaacgggtct	53940
agggaacat	gcaaaatttc	catgtctgtc	ccaaactctg	cccccgacag	ccaattacca	54000
cctgcagccc	gcattgccaa	atgcgggtgc	gtttgcatga	agattcagta	gagtttccta	54060
gaaagggtct	acctcgtgag	ctcaactttc	aatgaggaat	ctgatctgtt	gtgtttctct	54120
aagggtctag	gtgaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	aggaatctgt	54180
tgctttgggtg	ttgtttgtt	ggctgggttt	ctcacatcca	tctgcctatg	gataaggaaa	54240
agagaacggg	cgttaattctc	atagactcct	ttctggttgt	gtcacaaatg	gcttcacatg	54300
tttctctatg	ctcagagata	ctcagcttga	tttcccggtg	tttcatttca	gcaccgactg	54360
agcaaaagcc	tggggtcgag	atggtctacc	atggtaatgg	acagagttat	cgaggcacat	54420
actccaccac	tgccacagga	agaacctgcc	aagcttggtc	atctatgaca	ccacactcgc	54480
atagtcggac	cccagaatac	tacccaaatg	cgtatgtctt	tggtctttac	cataagagaa	54540
gaaaggggcca	agtgaagttt	ctgttacaa	agatgtgtct	caagctgagt	tctccgaact	54600
caacttctga	cagatgcaga	tgccgtagca	aaatgtctca	ggatgattgc	cttggagcta	54660
agggtctgag	agaaggga	tgtaagctc	cctctccttc	ctcctagttc	tattgagcag	54720
aagggaatc	tgagggtgag	gagatcacat	tatgaagaaa	gtcagaatga	caaaggacca	54780
gacacttaga	ttaccttcc	acaacaccaa	ctaaacgtca	atggagactt	tccagttgga	54840
attccgttat	tctggcttcc	acttcttgaa	gggaagggtg	cgtttgcctt	ttctctctgg	54900
gttcaagagg	aaagaatagg	tgcttattta	tggacaggtg	aattgatctg	tttctatatt	54960
tacgtatat	ccgattgtca	gaaaaacact	cgttcctaag	taccagtggc	ctgaagggat	55020
acagggtccc	agcaagagaa	gatccaagga	aggaaggcag	atgagagtca	gcacagagag	55080
ggatgctgaa	aagtaaaagg	gatgggtgga	tgagagaga	cccgggtctg	accaccaat	55140
ggccaatatt	ttggccacaa	gcgactacca	gagacatgga	aaaatgggtt	ctacatgtgg	55200
gacaacagat	ggtagaggac	ctagagaatt	gagagagggg	caatgatggg	ctccactccg	55260
cagatgcctt	ggctttcttc	ctggataccc	ttcctgcact	gaatgcaag	gagatggagc	55320
ccaagcagac	tgtagccatc	ttgctgaatg	gagagagagg	attggagttt	gggatgactg	55380
tggtagctga	aatttttcta	ggtctgctag	aaataagaac	tggttttgtg	ggaggaaaag	55440
agctctacaa	atcgcgatag	aagtctcctc	cagtctgttg	cctgacatga	cgctgcctgt	55500
gcacaggaaa	tggttccacg	agaaagtgtg	gcaaaagaca	tttactgaga	aacagcaagt	55560
acaagagcac	aggaagctca	ataaagaaga	gagagatcac	atagcactct	gggatactgg	55620
agttcttccc	agctagacca	gagagtcctc	acggagcaca	ttgccaattc	agtggagacc	55680
ccagaacagc	cgttaatttaa	aggtacactt	agaatattac	tagaataaag	tcagctgcag	55740
acaacccctt	gcacagctgg	aaagcaagtg	tccaagcatc	aaatcggttt	ccaatcaatg	55800

aagtgcctgt	gagaggaaat	ctcaactctc	tttagaagta	aacaacaaag	tcgattgcct	55860
cagctatgcg	gtatccgcag	agtgaagtcct	aaatttaaaa	tctgactaca	tgtagaaaag	55920
cgttttcgtgt	gacccatgac	caggaaataa	atcgggtaat	acaaacaggc	tcaggaaatga	55980
gagaaatgat	tagaattgcg	tgaaaatttg	acatatcagt	atgataaactg	atttcaataa	56040
tttaaaaaaa	caacatgcaa	gaaagcagat	atcatatcaa	gagaaattaa	cagtagagaa	56100
tagccaaatt	aaattaaaga	gctagtataa	aaaaagtatg	tcttaattga	aaaaaattac	56160
tgatgtggcg	gctgatcaaa	ttagacgttt	cagaggaaaa	cattacccaa	cacacaattt	56220
tagagaaact	acagaatgag	tcacacacac	acacacacac	acacacacac	acacaaactg	56280
aaaacacacc	catactcaca	cacacgcaga	aactcacaag	ttctaacaca	cacagacacg	56340
cgcaccctcg	aagaaacagt	gaaatataaa	attaagcgag	cctcacagac	atgtaggaaa	56400
atatgaaaag	atttcctgca	tgtgggaagc	aagtcacagt	aaagagcaag	ggagtttata	56460
atagaaaacaa	ataccagaat	caaggtggcg	tgataaacttt	tcaattacga	agaacattaa	56520
aaaaaatcac	agaatcgtga	aactcaaggg	atcatatagg	gaatttcgga	aaaaaaaccc	56580
aaactgtatg	atgtactttt	gtacatcaca	gttcgaaggt	aacaaggcaa	agatgtaata	56640
agaagaaaacc	tgtcacgaga	aactggagga	aaaagagctg	tgtcttccta	caagtacact	56700
gatacaaaact	acagaatgag	tcacactcaga	aacactggaa	gccagatacc	agggaatatt	56760
gttaaaatga	taatcaggaa	caaaaagaga	tcaaccggga	atgctgaatc	cagcaataaa	56820
atgccttgaa	ggtcatccat	gtcggataaa	tgcatattgt	gcactgcccc	aaagaaagaa	56880
accggaaaact	gtaagaattg	gaaatcagca	ggcttatgta	acaagagagg	tgacccgaag	56940
gaattaggta	gaagaagaat	aggaactttc	tgacagccac	tgacagccac	gtaatgaaga	57000
atccagcaat	tgcaaatgt	agatagatgt	aaatgcaaaa	tattttcttg	atcaaatttc	57060
tatatctttg	taaatgagag	ttgactactt	gaaacaaaat	gatagcaaga	tatttaactt	57120
cagcatatgt	agaggtaaga	atttgaaatg	gtagcataaa	tcacgaaggg	attaattcga	57180
agtgtaccgt	tgtaagtttc	tttacctcat	gcacgatggg	gtgtcatatt	aataaaaggg	57240
tactgtgcgg	gttcgaaggg	atattgcaaa	tcctagagca	atcacaaagg	tttgaactct	57300
gagggttttg	gtataataag	aatagtccat	gcattcaaaa	gaggggaagcc	aagggaagac	57360
tagaagtctt	tcaagagctc	aggctcttat	acatccagtt	gctcattgaa	ccagcttcct	57420
ggaatggagg	gtctgggggt	gagactaggc	cacaagtcta	gagtccttag	agagacagtg	57480
ttggaacccc	atggcccata	atacattttc	cattttctca	ggcagccaga	ggtcatgaat	57540
gtgaggatag	tgaggaggtg	gagcaacggt	cttgggaggg	ataaggaaga	gcgaatgctt	57600
caagatcccc	gcagcccaaa	ctactgcctt	gctttgcccc	ctaattgcatt	tttctctgct	57660
gctccgttag	gtcccgacct	cttcagatct	cttagtccac	cctgcccgtt	tcctttatgc	57720
catgggtccc	actgttcttt	caactcatcc	ccctttccct	cagtcgccga	gtagctgcgg	57780
ccagcagagg	gtagactgag	agcaggagag	aaggacctgc	ctaggaaacc	cttctagaga	57840
tactgcatcc	tgctgggag	caagtttttc	agggcagctt	tgagaagtct	tggaagaaca	57900
aaactactaa	acctgacagt	tgataatact	atttgcacaa	tgcttttctg	tggaagaagg	57960
agagcctttt	cactacgtat	tgagtacata	gagtgtaggg	gttgacctgg	aacggctatc	58020
ctcctggatg	acgtgcgttt	tctgaagaac	tacatgttcg	ttgcaactcc	cacattagaa	58080
tatgaagtcc	taccgagaga	gatacggaga	ctagacagat	acagatgcat	ttgcatgtga	58140
atcacacaat	ccacaataca	cagctcaaaa	cccataccag	ttattccaga	gagatggatt	58200
gggcagaagg	cagaaggaga	atactctgat	cgtttttcgg	ccacgtgtgt	gtgttatctc	58260
agtgtttcta	agaagcggtt	gctacttttag	attttttatt	taaaaaaaat	agtaataatc	58320
tattaagtat	gagagatgtg	cagagacgat	tagtgatcga	gagccatttt	tgctggtggc	58380
aatcatatgg	tacttttaat	gggaatatta	gaaaggcacc	ggtaatgacc	ttgttgacgc	58440
acaaaggaga	gagtggtggg	tgccctcgca	tgttgctcca	cctcttgtga	cgtgtatcgt	58500
tttggaattt	ccagtggctt	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	58560
ccttattgtt	atcagaggga	tcccgggtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	58620
tcagacgcag	aagggaactgc	cgtcgcgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	58680
gctccttcgg	aacaaggtaa	ggagtctgtg	gccagacatc	tacacgcttc	gatgctggga	58740
tgaaaagcca	tgaaaattcc	cactgatgca	gccgccttca	atggtaaacg	gatgctcgag	58800
tggtgcctga	gttctaccat	gtaggaggaa	gcctccgtgc	actctctggg	ggagccagcg	58860
gagtgatttc	tggtgcaacg	tggttgggct	ttgtcttttag	gatgggcaca	aacctccag	58920
ggggatcgac	ttcaaaattc	accttggtgt	aaaacgggct	acctcagtgt	cccagccaaa	58980
atttttattg	taacatgctg	tcaggtgtgt	cactctttcc	aagccagtaa	gcttttccgg	59040
ggatttcttc	aagtagccag	cattcagagc	aatcttcagc	attgcagatt	ctgagaaatg	59100
tggtcttgga	gcctgtcatc	ctcgagaaac	ctaacagggc	tgcattaatt	ccatatggtc	59160
ctgggtctat	ggagcagtat	atgagctccc	aatgctctaa	ggctcttcag	tcctaggctt	59220
tgaaggaggt	gatttctcag	tgttctttaa	cctctttctg	atggcacttg	tacctgtgag	59280
gggtctagag	agaaagggtta	gtagacttct	cctttactgc	aattcaggat	gcagggcatg	59340
agaagattcc	ctccctcctc	caagggaaga	aggttttggc	gtgcacacat	ccttgagaag	59400
caaagtgtct	ttgccttcag	tcagatataat	aggatcggtt	tctgccccat	ggcctggaag	59460
ccagaggcct	tggttttcac	gatcaacgat	ctagggaaac	atgcaaaaat	tccatgtctt	59520
tcccctcctc	tgccctcgac	agccaattac	cacctgcac	ctgcattgac	aaatgcagtg	59580

ccctttgtat	gaacattcag	tagagtttca	tagaaagggtg	ctacttcgtg	agcgcacttt	59640
gcagtggagaa	ggagtctgtt	ctgttctgtt	tttctaagga	tttcagggtga	aatatttcct	59700
agaacttact	acagtctctag	attggtagga	atctgttaggt	ttgtctgtatg	tttttttggtt	59760
ggttttctcc	catccatctg	cctacaggta	agggaagat	aacgttcata	attctcatag	59820
actcctttct	ggttgtgtca	taaatggcct	cacatatttc	gttattctca	gagatactca	59880
gtttatttct	tgtgttttca	tttcagcacc	gactgagcag	aggcctgggg	tgcaggagtg	59940
ctaccacggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	ctggaagaac	60000
ctgccaagct	tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggacccag	aatactacc	60060
aaatgcgtat	gtctttgttc	tttaccataa	gagaataaag	ggccaactga	agtttctgtg	60120
acaagagaca	tgcttcaagc	tgagtctctc	gaactcaact	tgtgtcagat	tcagatggtg	60180
tagcaaaatg	tctcaggatg	atttccttgg	agctaagggt	ctgagagaag	agaaatgtta	60240
agctgcctca	ccttcctcct	agttttgtgg	agcagaaggg	aaatgaggag	gcgaggagat	60300
cactttatga	agaaagtca	aatgacgaac	caccaaacac	ttagattacc	cttgcccaac	60360
accocactaag	cgtcaatgaa	gactttccag	ttggaattcc	gttattctga	cttccaattc	60420
ctgaagggaa	gattgtgttt	gccttttctg	tctgggctca	tgaggaaagt	ttatgtgctt	60480
acttatggac	agtggaattg	attctgttct	atttctacct	gtattccaat	agggagaaaa	60540
tctcttggtc	ctaaagtaca	gtggcctgaa	aggatagagg	ttcccagcaa	gagaagatcc	60600
aaggaaggaa	ggcagatgag	agtgcagaca	gagagggatg	ctgaaaagta	aaagggatgg	60660
gtagatggat	agaagccctg	gtctgaccac	cccatggcca	atcatttggc	cataatcaac	60720
aaccaaaagc	atggaaaaat	ggtttctaca	tgtgggacaa	cagatggtag	aggacctaga	60780
gaattgagag	agggccaatg	atgagctcaa	ctccatagat	gccttggcct	tcttctctga	60840
tacccttctc	gcactgaata	gcaaggagat	ggagctcaag	cagcctgtag	ccatctagct	60900
gagcagagga	gagggatttg	agtttgggat	gactctggta	ttttctaggt	ccgctacaaa	60960
taagaactgg	tttgtggagg	aaaggagctc	tacaatatcg	catagaagtc	tcctccagta	61020
gttggcctca	catgacactg	catgtgcaca	gaaaatgggt	ctacagaaag	tgtggcaaa	61080
aacatttact	gagaaacagc	aactacaaga	gaacagcaag	ctcaattaag	aagatagaga	61140
tcacatagca	ctctgtgtta	ttggagttct	taccagctag	atgagagagt	gctcacggaa	61200
cactattgcca	attcagtgga	gaccccagaa	cagccataat	ttcaaaagta	aattagtata	61260
ttactagaat	aaaggcagct	gcagacaacc	ccttgcacag	ctgaaaagca	agtgtccaag	61320
catcaaatgg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctcttcaga	61380
agtaaaacac	aaagtcaatt	gcctcagcta	tgcggtatcc	ccagagttag	tcctaaatta	61440
aaaatttgac	catcgttaga	aaagaatttc	gtgtgatcca	tgaccagaaa	ataaatcagg	61500
caatacaaac	aggtctagaa	atgacatcga	taattagaat	tgcatgaaaa	tttgacatat	61560
cagtatgata	actgatttca	gatattttaa	aaaagtgcac	caaagcaggt	atcatatcaa	61620
gacaaaattaa	tagtatagaa	tagccaaatc	aaattaaaga	actattatac	aaaaagtatg	61680
tcttaaatga	agaatttact	gtatgtccgc	ctgaaaaatt	tagatgtttc	agaagaaaaa	61740
attaacccaa	aacaattctg	cagaaacctc	agaatgagcc	acacacacac	acattcaaaa	61800
cacacccata	cacacacaca	tgcaaaaact	cacaagttct	aacacacaca	caaacacaca	61860
cacacatgca	catccctaaa	gaaataggga	aatataaaat	taaccgaccc	tcagagacat	61920
gcaggaagaa	catctcacga	gaaactggag	tggaagcga	gtcacagtaa	agagcaaggg	61980
agtttggagt	agatacaaat	accggaatca	cggatggctg	ataacttttc	aattatgaag	62040
aacgttagaa	aaatcacaga	ttcatgaaac	taaagggatc	aaataggaaa	tttcgagaaa	62100
aaaaactaca	tgatgcactt	ctctacatca	cagttcaaag	gtaacaaggc	aaggatataa	62160
gaagaagaaa	catctcacga	gaaactggag	aaaaaagagc	tgtgtcttcc	tagagtacag	62220
tgatacaaat	tgctaatgcg	ttcacctcag	aaacactgga	agccagatac	cagggaatat	62280
tattaaaatg	ataatgagga	acaagaagag	atcaaccgag	aatgtcgaat	ccagcaataa	62340
aatgccttga	agatcatcca	tgttggataa	atgcatattg	tgcaactgcc	aaaacaaaga	62400
aactggaaaag	tgtaagactt	tggaatcagc	aggcttatgt	agcaacagag	gtgaccgcaa	62460
agaattaggt	ataagaagaa	tagaagaatt	gcatgaaaat	ttgacatatg	actaagataa	62520
ctatttcaaa	tatttataaa	aagatgaata	tgtaataaaa	cagataaaat	atcaaaagaa	62580
agtaacagta	ttgactagcc	aaatcaaatt	aaagacttag	tgtaaaaagc	tatgtcttaa	62640
aagaaaaaat	tactggatgg	ctgcctgatc	aatttagaca	tttctgaata	ggaaactaac	62700
caaaaaatcaa	ttctacagaa	ccaactacac	acatatatac	acatacaaca	caccacatac	62760
caccacacga	aaaactcaca	agtccacaca	cacacacaca	cacacacaac	cctcaagaaa	62820
tagtgaaata	gaaaaccaac	cgaacctcag	agacatgttg	caaaaatagga	aaagatttcc	62880
tgcatatggg	aagcaagtca	cagaaaaagc	aacgggagat	tggaacacga	aacaaatacc	62940
ggaatcaagg	atggccgaaa	acttttctat	gatcaagaat	attaacaaaa	tcgcaaaaaa	63000
acgaaattca	atgcatcaaa	taggcgtttc	gaaaaaaaaga	aaaaatctgg	tatgatgcac	63060
ttttgtactt	cacattttca	cgttaagaag	acaaagatat	aataacaaga	aacttcttat	63120
gagaaactgg	gaaaaaacia	gctgttttct	gctagaagaa	cagtataaca	aattgctaata	63180
gcatttctcgt	caaaaacact	ggaagccaga	taccgggaat	gttattaatg	tggttaaacag	63240
gaacaagaag	agatcaacca	agaatgctaa	atccagcaat	aaaatgcctt	gaagatcatc	63300
catgctgcat	aaatgtatgt	tgtgcactgc	cccaaacaaa	gaaaccggaa	actgtaagaa	63360

tttggaaatca	gcaggctgat	gtaacaagag	aggtagacca	aaggaattag	gtagaagaag	63420
aatagtagcaa	gaagggaaat	ttctgcagcc	catgtaataa	agaaccacgc	aattggcaaa	63480
tgtagatgta	aatgcaaaat	attttcttga	ccaaatctct	atataatctt	aaatgagcgt	63540
tgactactgg	aaacaaaatg	atagcaatat	attttaatttt	agcatatgta	gaggtaagaa	63600
tttgaacaag	tagcgtaaat	catgtaggga	ataattagaa	gtgtaccatt	gtaagtctct	63660
tacctcatgc	acaatgggat	gtaatatata	taaaatgtta	ctgtgtgggt	tcaaggagat	63720
attgcaaatc	ctagagcaat	cacaaagttt	tgaactctga	ggatatttgt	ataataagaa	63780
tattccatgt	attcaaaaag	gagaagccaa	ggaagaaaag	aatttgtcac	gagtttgggc	63840
tcttagtaca	tctgtagct	cattgaacca	gcttccctga	atggagggtc	tgggattgac	63900
actaggccac	atgtatagag	tctctagaga	gacagtgttt	catcccatg	gcccgtata	63960
caatttccat	tttctcaggc	agccacaggt	catgaatgtg	aggatagaga	gaggttggag	64020
caacgttctt	gggaggca	aggaagaca	aatgcttcaa	gatcccgca	gcccactc	64080
ctacctgctt	tgccccctaa	tgcatgttct	ctccgtagct	gtccgacctc	ttcagatctc	64140
ttagtctacc	ctgcatctct	cctttatgcc	atgggtccca	ctgttctttc	aactcatccc	64200
cctttccctc	agtgcagagt	agctgcggcc	agcagagggt	agactgagag	caggagagaa	64260
ggtcctgcoc	aggaacccat	tctagagatg	ctgcattctg	cctgggagca	agttttccag	64320
ggcagctttg	agaagtcttg	cagaacacaa	cctatttgac	ccacatgata	tgggaatgac	64380
agaaagtta	acaatttgca	cagtgccttt	ccatgggaaa	agtagagcct	tttcgcgagg	64440
ttttgagtac	atagagagtg	aaggttgacc	tggaagggtt	atcctcctgg	atccccgtt	64500
ttttctgaag	aactacatgt	ttgtgcacaa	ttgcacatta	gaatatgaag	tcctaccgag	64560
agagatacgg	agaactagat	aaatacagat	acttttgtat	gtgaataaac	gattccacaa	64620
tacacacatc	aaaatccata	ccagtatttc	cagagagatg	gattgggcag	aaggcagaag	64680
gagaatactc	tgatcgcttt	ttgcccacgt	gtatgtatta	tctcagtggt	tctaagaagc	64740
gtttgcactc	ttagattttt	ttttataata	ataatctttt	aagtatgaga	aatgtgcaga	64800
caggattagt	gattgagagc	catttgtgct	tgtggcaatc	atatggtact	tttatgggaa	64860
tattagaaag	gcactggtaa	tgacctgtgt	gcagcacaaa	ggagagggtg	tgggggtgcc	64920
ctgcatattg	tcccacctct	tgtgacgtgt	atcgttttgg	aatttccagt	ggcttgatca	64980
tgaactactg	caggaaatcc	gatcctgtgg	cagcccccta	ttgttatacg	agggatccca	65040
gtgtcaggtg	ggagtactgc	aacctgacac	aatgctcaga	cgcagaaggg	actgccgtcg	65100
cgctcccaac	tattaccccg	attccaagcc	tagaggctcc	ttctgaacaa	ggtaaggagc	65160
ctgtggccag	aaacctacac	gtttcgatgc	tggttgaaa	agccatggaa	attccccactg	65220
atgcacagc	cttccaatgg	aaacggatgc	tcgagtgttg	actgagttct	gtcatgtagg	65280
aggaagcctc	cgtagcactc	ctgggggagc	cagcggattg	atttctggta	caacgttggg	65340
tgggctgtgt	ctttagaatt	ggcacaaacc	ctccagggtg	atcgacttca	caactcacct	65400
cggtgaaaaa	tgggctatct	cagtgtctta	gccccaaatt	ttattgtaac	atgctgtcag	65460
atgtgtcact	ctttccaagc	ttcctgggac	ttcctgggac	ttcttcaatt	agccagcatt	65520
cagtgcacac	ttcagcattg	cagattcaga	gaaatgtggc	tctggagcct	gtcacccttg	65580
agaaacaggg	ctaacagggt	tgcatataat	ccaaatcacc	ctggttctat	ggagcagtag	65640
atgaactccc	aatgatctat	gtttcaggac	ttcctcagtc	atagggtggc	tctgcagccc	65700
taggttttta	atgtgaatga	tgccccgtgt	tctggtggca	gttgtaacctg	tgagcgtctc	65760
ggatagaaag	agtccggagc	ttctgtatta	ttgcaactca	ggatgtgggt	catgagagga	65820
tttcatctct	cctgcagggt	agtgaagctg	tcgcctccac	ccatccctga	taactgaagt	65880
gtctttgtct	gcagtcctag	acgaaggact	gttgtctctc	ccatggccca	gaagctgaag	65940
accttgccct	ttgttatgaa	acgttcattg	ttttcatgtc	tgtccgtttc	tctgcccta	66000
acacccaatc	acatgtatg	gcctgtacct	ccaaatgcat	cgtgctttgc	tgtttgctgc	66060
cccatagtag	tcataaacat	tcagtagaaa	ttcccataaa	tgtgcttgca	cgtgagcaca	66120
gtttccattg	agaagccctc	tcatttgtcc	tttttttcta	agcttttatg	tgaaatattt	66180
ctaagaactt	actacagttc	taaaagtgtt	ggaatttggt	tctttggtgt	ttttgtttgt	66240
tggttggttg	ttgtttttct	caagtccatc	tgctacacaa	ttaaagaaaca	agaatgttac	66300
ttgtcatatt	ctctgagggt	cataattctc	agagactttt	ttctggtttg	tgccataagt	66360
ggcttcacat	gtttgtctct	tcttggaac	actcagtttg	atttcttttc	ttttcatttc	66420
agcaccaact	gagcaaaagg	ctggggtgca	ggagtgcac	cacggaaatg	gacagagtta	66480
tcaaggcaca	tacttcatta	ctgtcacagg	aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	66540
accacactcg	catagtcgga	ccccagcata	ctacccaaat	gcgtatgtct	attttcttta	66600
ccataagtg	aggaagggtc	agtggaaatt	tctgttagta	gagtcagctc	tcaagctgag	66660
tgttcaggac	tcaagttgtc	tcagatgaac	agtgcatagc	aaaatgtctc	aggaacattg	66720
tctttgagca	aagagtctaa	gagaagacaa	atgttaatct	ggctctcctt	cctcctagtt	66780
taatggagca	gaaaggtatc	tggaggcaag	gatatcacat	taagaaacaa	gtcaagatga	66840
caaatgatga	aactcttaga	gtacccttcc	acaacaccca	ctaaggttca	atgcagcctt	66900
ttctccttgg	aattctatta	aactaaactc	caattcctga	agtgaagggt	ctgttggggt	66960
tttctgtttt	ggcttacaag	gaaagtatat	atgtatatct	atggagaggc	aaatctatct	67020
ctttctatat	ctacgtctat	tccaatatgt	agaaacacag	tcggttctga	ccaccagtgg	67080
tctgaaggga	tactggttgt	tagagaataa	aaatggcagg	aaggcagatg	agagtcagca	67140

ES 2 820 548 T3

aagagagaga	tctctgtaaag	taaaagggtg	gatagatgga	cagaagccca	ggtctgacca	67200
gccccatggcc	aggcttttag	ccataagtga	caccaaagac	atggaaaaat	ggtttctaca	67260
tgttgagaca	cacagcagtag	tggacacaaa	gaatagtgac	agggggaaca	atgagatcaa	67320
ctccatagat	acccttggctt	tcttctctgga	ggcccttctt	gcactgaaga	gcgaagtgat	67380
ggagcccaga	tggactgtag	ccatcttctct	gaatgcagga	gagagattgg	aatttgggac	67440
tactgtggta	gctaggattt	tataggctgt	ctgagaatga	gaatggattt	gtggatgaaa	67500
ggagctccag	gggcacgcatt	agtagctctcc	tccaattctt	ggctaaacat	gcagcttgcat	67560
gtgccagaga	aaaggttcca	caagaaagta	gagaaaagaa	tatatctcga	ggaatgacaa	67620
ctgcgattga	acagtgagct	caataaagag	gacagagccc	tcatagcatt	ctgggatact	67680
ggagttctga	ccagcttggag	gagagacctc	actgaacctc	ttgggaatac	agtagagact	67740
ccagaaaaagt	catacttttag	gagtagaatt	agtaaaattt	tggaaaaaaa	ggcagctcta	67800
gacaaaacct	ggcaaaactg	aaaagcaagt	ctccaagcat	taaaaactt	tccaagtcaa	67860
ttaactgctc	gggagaggaa	aacctctt	agaggtaaac	aacaaagtca	agtggctcag	67920
ctatgtgggt	ttcacagtgt	gagtttctaa	tttaaaactt	gactacacat	agagaagctt	67980
ttagtagtaa	ccatgaccag	gtgaaaatac	agtcaataca	aatagacctt	gaaatgacag	68040
aaatgattag	aattggcaaaa	aatttgacat	atcataatgt	caactgagtt	ttaggtttta	68100
agaaaacatg	aatacggaat	gaagcagata	ccatatcaag	agacagtaac	agtatagaag	68160
agccaaatta	aattaaagaa	ctagtataag	aaggtatgtc	ttaaatgaaa	aaattactgg	68220
atgtattccc	aatggagcta	gatgtttcag	aagtataaac	taactgaaaa	acaattttat	68280
accctactaca	gaaccagtga	cacatatcaga	aatgacacac	acatatcac	acatactcac	68340
acatgcacag	gcttagaac	atgcacgcac	acacacacac	acacacacac	acacctccac	68400
aaataactaaa	aaatgaaatc	cactgatcct	cacagacagg	cgggaaaata	taaaaagatt	68460
tctctgcatgt	gggtaggaag	tcacagaagg	agaggaagga	gagatttgta	caggaacaaa	68520
tactggaagc	aaggatagat	aaaaactttt	caataaagaa	gaattattaa	accacacagat	68580
tcaagaagct	gaatgaatca	gacagggaat	ttccaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaactgtatg	68640
attcactttt	gtacatcacc	gttcaacagt	cagaaggcaa	agatataata	acaagaataa	68700
tctcatgaga	actctgagga	tttaagcctg	tgtcttgcta	gagaacagtg	gatacaaat	68760
gctaattgcat	tctcatcaga	aacactggaa	ccaggttaac	aggggatatc	attaaaaatga	68820
taaactagaa	aaaaaagaga	tcaaatgaga	atgtcacatc	cagcaataaa	atgccttgaa	68880
gatactccat	gttggataaa	tgcataattg	gcactgcccc	aaataataat	accaaataat	68940
aataatcttgg	aatcagcagg	cttgtgtaac	aagagatggt	gcccaagaa	aattagctag	69000
aagaagaata	gttcaagagg	agaactttct	gcagcccagt	taatgaagaa	cccagcaaat	69060
ggcaaatgta	gatgtaaatg	caaaatattt	tcttgatcaa	atttctatat	ctttttaaat	69120
gagaagttgac	tacttgaagc	aaaatgatag	caatatattt	aacttttagca	tatgtagagg	69180
taaaaaatttg	aacatattaga	ctaaatcatg	tggggaata	ttggaagtgt	acccttgtaa	69240
gtttcttacc	ttatccacga	tggatatgaa	tattaaatga	aggttgaatt	tgtgggtcca	69300
aagggatatt	gtaaatccta	aaqcaatcat	aaaattttga	attctgaggg	atattatata	69360
ataagaattt	tccatgtatc	caaaagaggg	aagccaagga	agaaaagaa	gtctttcaag	69420
tactacaagct	ctgagcacat	ccagttgtct	atgtgaaccg	cttctctgaa	tggagggtct	69480
gggcttgaga	ctaggtcaca	tgtgtagagt	ctctagagag	acagtggttg	atccccatgg	69540
cccataatac	atttcccggt	ttcccaggca	gccacaggtc	acgaattggga	ggattctgag	69600
aggtttggagc	aattgttcta	ggaggcataa	ggaggagtg	atgctctgag	atttccccg	69660
ccctgaggtcc	tccatgtcgt	cccgacctct	ctcagacctc	tagtctgccc	agctgtctcc	69720
ctttatgcc	tgagtgccac	tgttctttca	actcatcccc	cattccctca	gtccccgaat	69780
tgtctgtggc	agcagaggat	ggaactgag	agggatgag	agtcctgacc	aggaacctat	69840
cctagagata	ctgcattcct	cctgaaagct	agggtttcga	ggcagctttg	agaagctctg	69900
cagaaagaaa	cccacttgac	ccacctgata	cgbtatgcac	agacaggaat	actttttgtg	69960
caatggtttt	acatgctgaa	catagagcct	tttggttaca	ttttgagtac	attgaatgag	70020
actgctggcc	tgggaaggat	atcatgtctg	atgcccattt	tttctctgga	gaactatgtg	70080
ttagttccaa	ctcgcacatt	actatattgaa	gtcctacaca	gagagatacg	gagagctaga	70140
cagatagata	tacttttcta	tgtgcataac	caattccaca	atacacacgt	caaaatccat	70200
accagttatt	ccagagagat	ggattgggca	gaaggcagaa	ggaggatatt	ctgatccctt	70260
ttttgccaca	tgtatgtata	atctcagttg	ttctaggaag	tgtgtgctgc	attagatttt	70320
ttttctttta	aaaaagtatt	aatataattaa	gtatgagaaa	ttgtgcagca	ggatttagaga	70380
ttgagagcca	tttgtcatgt	tgycaattgt	atggtatctc	ttttgggaat	atttcaaagg	70440
caccagtaat	gaccttgttg	tagcaaaata	tacagtgttc	ctgcatatgt	acctattttt	70500
tgtgatgtgt	attcttttgg	aatttccagt	ggcttgatca	agaactactg	ccgaaatcca	70560
gatcctgtgg	cagccccttg	tgtttatata				

cggaaccat	tctgggtgct	cgacttcacc	actcccctca	ttgtaaaagg	ggctatctca	70980
ttgtcctaga	caaaattctt	attgtaatat	gctgtcagat	gtgtgtgtct	ttccaagcca	71040
gtaaactttt	ccagggattt	cttcaagtag	acagcattca	gtgcaatctt	cagcatttgca	71100
gattccgaga	aatgtggctc	tagatcctgt	tatccttgag	aaacctaaact	gggttgcaatt	71160
aattccatat	ctccctgggt	ctgtggagta	gtacatgagc	tcccgaagct	ctatctctca	71220
ggtctttttc	agtcagaggc	aggttgtgca	gttcttagct	ttgaaggagg	tgattttttc	71280
gtgtgctttt	gcctctttct	gatggaactt	gtacctgcgg	ggggtctgga	gaaaaagagt	71340
agtagacttt	tgctttattg	caatgcatta	tgctgggcac	gagaggattc	cctatcttat	71400
tgtaggtgat	aagcttttgg	cctccactca	tccctgagaa	gtgaagtgtt	gttgcctaca	71460
gttttagctg	caggactgtt	gtctgcccc	tcaccaggag	tttaatgctt	tcttttttga	71520
gcaatcatct	agggacacat	gcaaggtttt	tatatgtcct	tgccctctcc	ccaaaaaacc	71580
gtttttcagc	ttggagactt	gcttttcagc	tttgccaaat	gcataccctt	ttcttctatg	71640
ctgttccatg	tcgtctatga	cactctgtga	agattccctag	aaatgagctt	ccatgttagt	71700
ggagtttccg	atgagaagca	atctgatatt	tcttttccac	taagttttac	atgaaatatt	71760
tctaagaact	tactacagtt	ctagaatggt	aggcatctct	tactttcgtg	tttgtttgtg	71820
tgttttctca	gctccatttg	cctattaata	aagaatagag	aatggttgta	aatctcagtg	71880
actctttttt	ggtttatgtc	ataaatggct	tcctgtatgt	ttctgttcta	ggaaataata	71940
agcttgatgt	cttctgtttt	aatttcagca	ctgactgagg	aaacccccgg	ggtacaggac	72000
tgtactactc	attatggaca	gagttaccga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	72060
actttccatg	cttggtctat	tatgacacca	caccagcata	gtcggacccc	agaaaaactac	72120
ccaaatgcgt	acgtctttgt	tctttaccat	aagcgaagga	agggccaatg	gaagtttctg	72180
ttagaagagt	catgcttcaa	gggtactgct	caggactcaa	cttggctcag	atgcagagga	72240
acatttctct	tgagcaaaaag	ttcttagaga	agactttggt	tttttgagac	agagtcttgc	72300
ttgtttgccc	aggtctggag	gcagtggcat	gatctcggct	cactgcaagc	tccgcctccc	72360
gggttcacac	cattctcctg	cttcagcctc	tctagcagct	gggactacag	gcaccacca	72420
ccacaccggg	ctaatttttt	gtattttttag	tagagacagg	gtttcactgt	tctagccagg	72480
atggtcttgg	tctcctgacc	tcgtgatccg	cctgcctcag	cctcccaaa	tgctgggatt	72540
acaggtctga	gccaccgtgc	ctggctgaga	agacattttt	taagctggct	ctccttcttc	72600
ctagttttat	ggaagcagaa	ggatatatgg	agttgagaag	atcttattaa	taaaacagcc	72660
gggatgacaa	atgaccaaag	agttagagta	tccttctaca	acatcggctg	agggttaata	72720
caaccttttc	accttggaat	tctatcattc	taagctctag	tccctgaagt	gaatgttgtg	72780
ttggcctttt	accagctagg	ttgatacttg	cacatctatg	gagaggcaaa	72840	
tctttttcta	tctacttctt	tttcaatggg	tacaaacaca	cttggctcct	agcaccagt	72900
gtctgaagag	atcgggtctg	cccagaggag	aagaacaaag	gcaggaaagc	agatgagagt	72960
cagcaaaagg	gcgatgctga	aaagtaaaag	gggcgggtag	atggacagaa	gccatgatct	73020
ggccatttga	tgccaccgtc	ctcggccata	agtactacc	aaagacacgg	caaaacgggt	73080
tccacatggt	gaacaacaga	tgctagagga	ccaagagtat	tgcaagaggg	agaaaatgag	73140
atcaaccat	caatgccttg	gctttcttca	aggagaccct	tcctgcaact	aagagcaagg	73200
agatggagcc	caagctgact	gtagccatgt	tgctgaacag	aggagagtga	ttggactttg	73260
ggattactca	ggtagtttag	attttctagc	catgctaaga	gtaagaatgg	acttgtggag	73320
gataggagct	ccaggcatag	aagtctcctc	aagtgttagt	ctaaacataa	agcagcactt	73380
gcatagaaga	ttttccacaa	gaaaaatatg	caaaaaaaca	ccataatatt	aggaacaaca	73440
actacaaggg	aacagtgagc	ttaataaagg	tgacagagct	cacatagtgc	tctggaatat	73500
tgaggttttg	accagctaga	gagaagagac	ctcattgaaa	atcttgggca	ttcagttagag	73560
acctcagaaa	agtcagactt	tatgagtaga	ctttgtatat	tcctagaata	aaggcagctc	73620
cagaaaaaac	ctagcaaagc	tgaaaagcaa	atctccaagc	attaaaatgg	tgtcctagtc	73680
aattaactgc	cttctagaag	aaaactcaac	actctttaca	gggtgaacaac	aaagttaagt	73740
tgctgagcta	tgcaatatcc	acagtgtgag	tcctaaatgt	ataactttac	tacacataaa	73800
aaagcattta	gtgtgaacca	taaccaggaa	aataatcagt	caataaaaaa	agaaccagga	73860
atgatagaaa	tgatttaaat	ggcatgagaa	tttgacatat	tagtatcata	actgcattgc	73920
tggtatttaag	aaaacataaa	catggaacgt	aacagatatc	atatcaaggg	aaagtaaaag	73980
gataaaaagag	tcaaatcaaa	ttaaaggact	attaaaaggt	atatcttaaa	tgaaaaattc	74040
actggatggt	ctcccaatca	ggttagtgtg	ttccaggga	aaaatttaact	gaaaaataat	74100
tcaatagaat	ctacagaaat	agctgcacat	atatacacac	aatggcacac	gtgcacacac	74160
ccacaccac	acaggtgtga	atcctagagc	cacacgagca	ttgaaacata	gagaagtaaa	74220
aattgtttcat	tgaggaatat	gtagcaatgc	tcaatgtgtt	ttacccta	aagagctttt	74280
gtgatgtatg	attgaaaaac	tgacacaact	gaagagagaa	atagataaag	ccacactctg	74340
agtttagagat	ttccttgatt	ctctcactat	ggttataaat	ctttcccaaa	cacaacaggc	74400
tagaacaatt	atgcagaaaa	ttagacatag	tatctttgtt	ctcaataaaa	acgtcgacct	74460
atttaacatt	ataccgaact	accgagtaca	cattaaagtg	tgcatggagc	attcactgag	74520
gtgtactcta	cacatgacct	tccagcaagt	ctccatagat	ttaaaagaat	taaagtcata	74580
cagagtgtgt	cactttattc	tcccagaata	aagtgagata	tgaataatga	gaagtgtgcc	74640
agcttctcaa	atatttgga	gtcatacggt	gcatttcaaa	atactctttg	ggacaaagaa	74700

ES 2 820 548 T3

aacatcacta	aggaatttag	aaaagttttg	aactgagtaa	gaatataaca	caatttatcc	74760
aaacttagga	gatgcagtga	atgtcttttag	gctttttacat	aatttttagat	gctccttaggg	74820
aaaaacagaa	gcatgtaata	atcaagatttt	caaactgcaa	ttctcaaagt	gtagtctaga	74880
gaaacctgag	gaccttttag	taccttcaga	gacagtcctat	gaggttaaaag	gactttgcta	74940
cgtgaaaagt	aagatgctat	tgcccttttt	tactttcatt	ttccaacaag	agaagagggg	75000
agttttccag	cagttacata	atatgtaatg	gcatcatgtc	tctgatggct	aagaaaatgg	75060
gcaattgttg	actttgtgtg	ttaaaaaat	tctcagtggt	gggtttcttat	actataaata	75120
ttcatcttgt	gttttgaaaa	agaaaagctc	tttggatcc	cctatgaaca	aagactttga	75180
cagttgttga	tctaagacca	cagcttaaat	atctacacaa	gaaaaaaaaa	aaaagcaaat	75240
aagagccaag	gaaagcagat	ggaaggaagt	agtccaaacc	agtgcatttc	agtgaacaag	75300
aaaagagacc	aacaagggag	taaactcttg	aaacagaaag	ttgattcttt	gaaaagatcc	75360
aatatgttga	acacagtctg	gctaaacaaa	tgacagacca	atgagggtgc	acaaccatca	75420
ccatctggag	taacagagga	gaggtgccat	tactatagca	tcttccagtt	ctgaaagctg	75480
aaaagaagat	tttgagaaca	attgtatgtg	aataaattca	ggaatgttaa	tcatgtgggc	75540
caattcctga	ggaagacaac	aaatcagcaa	accagatgct	gaatagttag	tgtagtccctg	75600
tagagagaca	tacagagagg	ctgacagaga	aataatttga	tgtgcataaa	acaatctaca	75660
agacacactt	caaaatcaat	ctcagttaat	ctggaggaac	atatttcaca	gaaggtggaa	75720
ggagggtatt	ctgatcctct	tgtacattgt	acaacattgt	acaatgtaca	gagtataatt	75780
gtacaagtac	aattgaagtt	gtacaagtac	aagtgcact	tgcaaatgt	acagagtaaa	75840
cattgattgt	tactctcaat	tttcttatgg	agcagagatg	actttggatg	tgttacaata	75900
tgaatgataa	tttgtctttg	agatgttcgc	agttgttttag	aagttgagga	ccatttgtgc	75960
atattatggg	accttttagtg	aaaatatttc	aaagtctctt	tttacctttt	gttacagcaa	76020
aatgtagagg	gcgctaagtg	cccttgaaatc	ttctcccatc	tctggtgacc	tgtgtgtgtt	76080
tgaaatttgc	agtggcctga	ccaggaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	agattcgccc	76140
ttgggtgttac	accatggatc	ccagtgctcag	gtgggagtag	tgcaacctga	cacaatgcct	76200
ggtgacagaa	tcaagtgtcc	ttgcaactct	cacggtgggtc	ccagatccaa	gcacagagggc	76260
ttcttctgaa	gaaggtagga	agtctatggc	cagacaacca	caccctagga	cggtgggatg	76320
aaaagagtgtg	caaaatctta	gtgatataga	agccttccat	gctcacacaa	ttccaagtag	76380
aatgtggact	cagggtcagc	cactgggaag	gaacactcag	cgccttctct	gggagaacca	76440
gagctgtgat	gtttggtacc	ctgtgaaagg	gtggtatcta	taggaagggg	gcagaccctc	76500
tagggcactg	gacttaccac	tccctgtgtt	attcaaagga	tcatttttagt	gtcttagcca	76560
gaaagaattgt	ctaacatttt	gccaaatttg	tgaagattta	ccaagctcat	gataagcctt	76620
tcatgggtatt	tcttcaagta	gtcagtggtc	attgcatctt	tggcctttgcg	gtttcggagg	76680
aatgcggttt	ttgagtctgt	catccttgag	aaacctaata	tgacttttct	tagttccata	76740
tacttctggg	tccaggtagc	agtacatagc	caacaaatgc	tccatcgttc	tggcctatct	76800
ccatcttaag	ccagtccctg	tttgatggga	tttgatggga	gggatctctc	agtgttcttg	76860
cccctccttc	tcatggaaca	tatatctgtg	ttggtctctg	agaagaagag	tagtggatat	76920
ctactttgtt	gcaatgcaga	atcctggggc	aaagatacca	gccatccctc	caaggggaata	76980
aaattttggc	cagtagccct	ctctgagaga	caatttgtct	ttgcctacga	gtcctagatg	77040
caggaccgct	tccctgccca	gctgcaaggc	ttggcctttg	aggatcagca	77100	
gtctagggaa	atgtgtgacg	gtttcatgtc	tgtcccccact	gacagtcaat	caccacctac	77160
aaactgcaca	gctgatgca	tagcagttct	gtttcctgcc	ttattctcag	gaacacccag	77220
aagatgtcta	tattaaagag	catgcacatg	agtgcatttt	tgactgatag	gcactctgat	77280
ctttcctttg	gtgcctgtgt	tttaaaggaa	atctttctaa	gaactcgtaa	aagttctaga	77340
atgctatgaa	tctttgggtt	ttattatttg	tatgtccatc	tgctgtctag	tacagaacag	77400
agcatggtag	tctttctcag	agacaatgat	cctgtttcag	tcacagattt	cttctgatgc	77460
ttctgtgttc	tagaaattac	tcagcttgat	ttctcctctt	tgaatttcag	caccaacgga	77520
gcaaagcccc	gggtccagg	attgtctacca	tggtgatgga	cagagttatc	gaggctcatt	77580
ctctaccact	gtcacaggaa	ggacatgtca	gtcttggtcc	tctatgacac	cacactggca	77640
tcagaggaca	acagaatatt	atccaaatgg	gtacaacctt	gagttttctt	caaagacaga	77700
cagcagcccc	cttacatttc	tcttggaagg	gccatgcttc	caactaactt	cttatgacaa	77760
atttatctca	gatctggaat	gttggttaga	atgtctcagg	cttctttctt	caggcacagt	77820
gtctgaaagg	agagaaatgt	caggccagct	ctcttttctc	atagttgaca	gaagcaggag	77880
gatatttgaa	ggtggtgagt	tctcatgaat	agaaaagctca	ggacacatgg	ccacgtgctt	77940
agaaatagca	ccattccaca	atgcccaact	aagaccaatg	caatagttca	accagggatt	78000
tctgtcattc	taatctccaa	gtcctgaagt	gaaggttgta	ttagccatgt	tcatcttggg	78060
caacaaataa	aggatatcta	tgttgacatc	cagatcttcc	aatcactttc	tcctctaacc	78120
tgtacctggg	ttctgagaac	aaggatatctg	aagagctatg	tgttgccagc	acatgagggg	78180
caaaagttag	aaggcagctg	agagttagga	agtataaaga	ttctgaagag	ttacacatgc	78240
aggaagatgg	acagaaaacc	agttcagacc	acgtcagcgt	ttctgccatg	aaggactatc	78300
aaatacatag	gaaaagtgtt	ttcataggtt	ggacaacaga	catgacaggg	ctgagaaaaa	78360
tcagaaaggg	aatcaaagga	gatcaacctt	atcatgtccc	tggcatcctt	ccttgagacc	78420
cttgaagggc	aagcagatgg	agcccagctg	accacagcag	tcttgcttaa	ctgaggagag	78480

```

agactggagt ttgtgatgcc tcaggcatct gacgtattct aggctggcta agaagagag 78540
gggattttgt gaggaagga gctccaagaa tacacaccga agtcttctca aggctttggc 78600
taaatacaaa gctgcgtatg cacaaggaga gttttcacaa agaaagaaca ataaagaaaa 78660
gctactgggg aaagaacaac tgcaaggga cagtgcgctc aatggagatg ctgagctca 78720
catagcactg ggggatattt gatttctgac cactcagagg agagacacct cactgaacat 78780
cttgggcatt cagtagaggt caaagaaagc cataatttgg gagtaggac ctcggattcc 78840
tagaaatag gtgactccag aaacactcca gcaacccttc ttccaagcca gtctaaaagg 78900
atccaaatga tttccaagta aattaactgc cttccagaaa aaagtaaact caaccctcct 78960
tagaggtaag gaacgaatc aagtttctca gttatatgac atccccagag tgcaacttgc 79020
atttaaaaat ttactagaca caaagaagt tttcactgtg atccataact gggagaaaaa 79080
tactcaaca caaataggcc cagaataat agaaattatg gcattggcaa gaacatttaa 79140
aatgcactc tgagaactgt gtttcaggaa aatgtcagca aaagctgacc atgagagaaa 79200
tgaatgcata atatcagaaa agaaaagaat tgaagagcca aatggaaatt taaaaactga 79260
gaaaagtat atctgtaatg aggaattcac tggatggcct tataaccagt ttagatatta 79320
tggtaggaaa aggtgaacga gaaaatgatt caattaaagc tagacaaacc acaagacaga 79380
cagacagaca caaatacaca tacacacaat gactgaacca attaatcaac agagcctcaa 79440
ggacatctag gaaaacatcc acacatttaa tatatgtgtt aggcaagtca cagaaagaga 79500
ggaaaaagat aatgtgacag aagtataact tgaagccatg acggctgaca aatttccaaa 79560
catacagaaa atgagaaatt catagtcatg aagctcaatg actcaggat agatttttaa 79620
agagcaaaac cttgatttac aagattcatg catagttaaa ttgtctgatt tcaaagctaa 79680
gaagaaaaaa agggggttcc tatgaacaaa cattttgaca gttgatctaa gaccacagct 79740
taaatatcta ggcaaggaaa agcaaataag acacaaggaa aggggatgga tggaaatagt 79800
ccaaaccaat gacattcagt gaacaagaaa atagaccaac aaaggagtaa atccatgaaa 79860
cagaaagtgt gttctttgaa aagattcatg tgattgacca cagtctggct gaacagatga 79920
cagaccaagg agggagtaca accatcacca tttgaagtaa caggggagag gagccattgc 79980
tataccatc tccaggtctg aaagctgaca agaagatatc aagaaaaact gtatgtgaat 80040
aaattcatga atgtagatca tgtggatcaa ttccttaggt aaacaacaaa tcagcaaac 80100
agataactga tagattgggt actcctatag aaagacatac agatagccag acagagaaac 80160
atgtgtacgt gcataaaaaca atctacaaga ctacttcaa aatctctcag ttaatccaaa 80220
gtaacatatt tggcagaagg tggaaggagg gtattctgat cctttcttgt acacattgat 80280
gttttctctc ggttttctta tggagtatag acgagtttgg atgtgttaca ataagaatga 80340
taatctgtct ttgaaatgtt cacagtgtgt tagaagtgtg ggacgatttg tgattgttac 80400
aggaccttta gtgagaatat ttcaaagtca ctttttacca ctttgttaca acaaaatgta 80460
gaggatgtct ggtgcccttg tatcttctcc catctctggt gaactgtatt gttttgtaat 80520
ttgcagtggt ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagatta gtccttgggt 80580
ttataactga tagccttaag ttcagaggga gtactgcaac gtgacacaat gtcagtgac 80640
agaatcaagt gtccttgcca cgtccacggc tgtttctgaa caaggtaaag agtctctggc 80700
cagacaacca cacccttggc cgttgggata aaaagagttg caaaatctta gtgatacaga 80760
agccttccat gctgcacggg aatctgaatg tggactcagg gtcagccaat gggaaggaa 80820
cctcagcgcc ttctctggg acaccagggc tgagattttt ggcacccctg gacagggtgg 80880
tgtctttagg aagcgtgcag accttctagg gcaactggat taccactccc ctgggtattc 80940
aatagattat ttcagtgtcc tagtgaaaat ggatattcta acatcctgcc aaatttgtga 81000
tgatttacca agctcatcat gagcctttcc tggattttct tcaagtagac agtactcatt 81060
gcaaacttca gctttacagt ttcagaggaa tgtggttttt gactctgtca tctttgagaa 81120
acctgatatg actttactta gttccatctc ctctgggtc taggtaacag tacatagcca 81180
gcaaatgtct tatctccctg tctaccttaa tcttaggcag gtgctgcaca cctaggcttt 81240
gatggaaggg atttcttagt gttcttgccc ctctctctca tggaaacagt atctgtgtt 81300
ctgttttgta agaagagtag tggatgtcta ctttgttgca atgcaggatc ctgggcccc 81360
gatttcccg cgtccctcca agggaataaa attttgcca gtaccctct ctgagagaca 81420
atgtgtcttt gctggaagt cctagatgga ggaccacttc ctgccccatc ttccagaaac 81480
ttaaggcttt ggctttggag gatcagtgct ctggagaaat gtgtgacggt ttcatgtct 81540
ccccactga caaccaccac ctacagcctg caccgcctga tgcagggcac tctggtctcc 81600
tgcttgttc tcaggaacac ccaaaagaga tctttgcca agaacaggca catgagtgc 81660
attttgactg ataggcactc tgatctgtcc tttggtgccc aggttttaa gaaaatcttt 81720
ctaaaaactc attgaagtcc cagaatgcta tgaatcttt agctttgtta ttggcatgtc 81780
catctgccta ctaatgtaga acagagcatg gtcgtcattt tcagagatga tgtcctgttt 81840
ctatcatgga tttttttct catgcttctg tgttctggaa attactcagt ttgttttctc 81900
ctctttgaat ttcagacca acggagcaaa gcccacagt ccaggactgc taccatggtg 81960
atggacagag ttatcgaggc tcattctcca ccactgttac aggaaggaca tgtcagtcct 82020
ggtcctctat gacaccacac tggcatcaga gaaccacaga atactacca aatgggtatg 82080
tctttgagtt ttctcccaag agaaacagcc accacttaa atttctctg gaagagccat 82140
gcttcagct aacttcttat gacccaattt ctctcagacc cagaatgttg gacagaatgt 82200
ctcaggcttc ttgctttggg cacagggtct gagaggagag aaatgtcagg ccagctctct 82260

```

tttctcatag	ttgatagaag	taggaggata	cttgagggtg	gtgaggtctc	atgaatagaa	82320
agctcagaag	aacatatgac	catgtgctta	gaaatagcac	cattccacaa	tgcccactaa	82380
agaccagtga	aatagttcaa	ccagggaatt	ctgtcattct	aatctccaa	ccctggagt	82440
aaggttgtgt	ttgccatgtt	tgtcttgggt	aacaagtga	ggatatctat	attgacttcg	82500
agatcttccg	atcactttct	cctctaacct	gtataaacac	attgggttct	gagaacaagg	82560
tgtctgaaaa	gctatgtgtt	gccagcccat	gaggggcaaa	aggaggaagg	cagctgagag	82620
tcaggaagta	tagagatgct	gaagagttac	acattcagga	agatggacag	aaacccatgt	82680
ctggctatgc	cagcctttct	ggcatgaagg	actatcaaat	acatgagaaa	acagttttca	82740
cagggttgac	aacagatatg	gtaggcttga	gagaactgag	aaagggaatc	aaaggagatc	82800
aacttcatca	ttaacctgtc	ttccttcctg	gacacagtgt	tggattgaag	gacaagcaga	82860
tggagcccag	ctgaccacag	cagcttgcct	taactgagga	gagagactgg	agtctgcgat	82920
gcctcaggca	gctgatgtgt	tctaggctgg	ctaagaatga	gaagggattt	gtggaagaaa	82980
ggagctccag	gaatacacac	agaagctctc	tcaaggcttt	ggctaataac	aaagctgcgt	83040
atgcacaggg	agagttttca	taaagaaa	acaacaaaga	aaagctactt	gggaaaagac	83100
aactgcaggg	gaacagtaag	ctcaatggag	atgccagagc	tcacatagca	ctgggggata	83160
tttgaattct	cagcctttct	ggcagaaa	cctcactaca	ttttgggcat	tcagtagaga	83220
ccaaagaaag	ctgtattttg	ggattgggat	catcttattc	ctagaatcaa	ggtgactcca	83280
gaaaaactcc	aacaaccctt	cttccaagcc	agtctaaaag	gatccaaatg	atctccaagt	83340
aaattaactg	cattccacaa	gaaaaaaaa	actcaacccc	ccttagaggg	aagggacaaa	83400
tacaatttgc	tcagtttatg	ggcattccta	ttgcgttact	tctattttaa	aatttaatag	83460
agacacaaga	agctttcact	gtgatacata	actgggagaa	aaaatcactc	aacacaaaca	83520
ggcccagaaa	ttatagaatt	gatgacattg	gtgagaacat	ttaaaatgca	cctctgagaa	83580
ctgtgtttca	ggaaaatgtc	agcaaaagct	gaccatgaga	gaaacaaaag	cagaatagca	83640
agagaaaaa	aaagaaccgg	agagccaaat	gaaaattaaa	gaactgagaa	aaggtacatc	83700
tctaataag	aactcactgg	atggccttat	catcacttta	gacattacgg	taggaaaggt	83760
gacctagaaa	ataattcaat	aggagctaca	caaatcacag	gacagacaga	cagaccaaca	83820
gacagaaa	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacaaaga	83880
ctgaacctat	taactaacag	agcctcaagg	gcatctagga	aaaatccaca	catttaatat	83940
atgtgttagg	caagtacag	aaggagaaga	aaaagatatc	atgacagaca	ttatacttga	84000
agcgatgatg	gctcgcaaca	cgccaaatat	acagaaaaca	agaaactcat	agtcaagaag	84060
ctaaatgact	caggatagaa	attttaaa	gcaaaactct	atgatttact	gggatatatc	84120
atagttaa	tgctcactat	caaaagttaa	aagaaaaaaa	gggggttcct	atgaacaaca	84180
gctttgacag	ctgttgatct	aagaccacag	cttaaatatc	taggcaagga	aaagcaata	84240
aggcacaagg	aaaggaggat	gaaggaaata	gtccaaacca	atgacattca	gtggaaaaga	84300
aaatagacca	acaaaggagt	aaatccatga	aacagaaa	taggttcttt	gaaaagtcta	84360
tatgattggc	caaagtctgg	ctaaacagat	gacagaccaa	ggaggagca	tatccatcac	84420
catcatgagt	aacaggagag	agatgccatt	gctatagcat	cctccagggt	tgaagctga	84480
gaagtagata	ttgagatcaa	ctgtattgta	ataaattcat	gaatgtagat	catgtggagt	84540
gattgcttag	gtaaataaca	aatcagcaaa	tcaaacactg	aatagatcat	gcagttttat	84600
agagacttac	agacagcctg	acagataaac	atttgtatgt	acgtgaaaca	atctccaaga	84660
cacacttcaa	aatccctctc	ggttaatcca	aaggaaatgta	tttggcagaa	ggtagaagga	84720
gggtattctg	atcctttctg	gtacacattg	atgttttctc	tcagttttct	tataaagcat	84780
agattacttt	gaatgtgtta	caataagaat	cataagctgt	ctttgaaatg	ttgacagttg	84840
tttagaagtt	gaggaccatt	tgtgagtgtt	atgggacttt	agtgagaata	tttcaaattt	84900
gcttgtttac	actttgttac	aagaaaacat	agagggtgcc	aggtggtgct	gtatcttctc	84960
caatctctgg	tgacctgtat	tgttttgtaa	tttgcagtgg	cctgaccagg	aactactgca	85020
ggaatccaga	tgctgagatt	cgcccttggt	gttataccat	ggatcccagt	gtcagatggg	85080
agtactgcaa	cctgacgcaa	tgtccagtga	tggaatcaac	tctcctcaca	actcccacgg	85140
tggtcccagt	tccaagcaca	gagcttcctt	ctgaagaagg	taagaagcct	gcagtcagac	85200
aaccatcccc	tcggacattg	ggataaaaag	atttgcaaaa	tctttgtgat	gcagaaaact	85260
tccatgctgc	acaggaagtc	gaaggtgaag	tcatggacag	ccaatgggaa	ggaagcttca	85320
gtgccttctc	tggggggacc	agagctggga	tgttgagtgc	cttgtgaggg	atggtgtctt	85380
taaaaggggc	acagaccctc	taggacactg	gatttatcac	ttccctgtta	tcaaacgaat	85440
catattagtg	tctagccaa	gatggatatt	ctaacaatcct	gccaaacttg	tgaagatata	85500
ccaagctcct	aagcctgtcc	agccctttct	tcaagtaggc	agtgtttatt	gcagtcttca	85560
gctttaccat	tttgaaggaa	tgccattttt	gaggctgttg	ttcttgagaa	acctaactag	85620
tcttcattag	atccgtattg	tcctgagact	ttgaagcagt	acatagccac	caaattgttt	85680
atctccccag	cctaccttca	tcttgggcat	gccttcacac	cctaggattt	gagggaagg	85740
atcttctcagt	gttctcatcc	ctgcttctca	tggaacattt	atctccgttg	ttttttgaga	85800
agaagagtga	tggtgtcag	ctttcttgta	atgagggatc	ctgggcccac	gattccctgt	85860
ctccccctct	aggctataaa	attttggcct	gtactccttc	tccctgagag	gcaatgtgtc	85920
tttacctaca	agtcctagat	gcaagatcct	tttctgcccc	acaccccaga	atctgaaggc	85980
ttttgctttg	gaggagcagt	ggtctagtgt	gcaagggttt	catgtatacc	ccccactaac	86040

agccaatcac	cacotatagc	ctgaacagct	tgatgcatgg	caccctggtc	tcctgccttg	86100
ttctcatgaa	caccagaaag	agggtgaagc	aaaagaccat	tcacatgagt	gtaattttga	86160
agtataggca	ctctgatctg	ttttttgttt	gtttctttgt	ttgtttgttt	tccagggttg	86220
aattaaaata	tttatgacta	cttattaaat	ttctagaatc	ctataagtct	atttgtattt	86280
ttattctaca	tttcaatttg	catgctaata	tagaagagtg	taaattgtta	atcctcagat	86340
tattccactt	tggtgtgcat	aatttttttc	acatttccct	tttctaggca	atactgagct	86400
tgattttctc	ttttaatttc	agcaccaact	gaaaacagca	ctggggtcca	ggactgctac	86460
cgaggtgatg	gacagagtta	tcgaggcaca	ctctccacca	ctatcacagg	aagaacatgt	86520
cagtccttgg	cgtctatgac	accacatttg	catcggagga	tcccattata	ctatccaaat	86580
gcgtatgtct	atcatgttag	ccataaaaag	aacaatagtc	aactaaaatt	tctcttagct	86640
ggcccatgct	acaagctcac	ttcctaggtc	caaatttctc	atagactcag	agtttgtagc	86700
aaaatgtctc	aggaactta	cttttgagca	aaaggtctga	atgaagagaa	gttttaggat	86760
tgctatcttt	cataaacaatt	tgatggaagc	agcaggatat	atggagggtg	tgaaagtctca	86820
ttaatgtaaa	gctaaggaga	tcaaatgacc	aaatgctgag	acaaagtatc	attccacaat	86880
gcccactaaa	ggtccatgca	gtctttcaac	catgcaattc	tatcattcta	tcctccattc	86940
cctgagatga	aattttgtgt	gacacgaatc	agaaagtaaca	aattcagggt	87000	
gggtgcagtg	gctcaggcct	gtgatcccaa	cactttggga	ggacaagacg	ggcagatcac	87060
cagaggtcag	gagttcaaga	ccagcctggc	taacatggca	aaaccccatc	tctacgaaaa	87120
attaaaaaat	tagccgggtca	tggtgggtgg	tacctgtaat	tccaactact	tgaggaggtg	87180
aggcaggaga	agtggtgag	ctggggattc	agagtgtgct	gtgagccgag	aacatgccac	87240
tgactctcag	cctgggtgac	agagcaagac	tcaatctcaa	aaaaaaaaaa	aaagaagaag	87300
aagaagaaaa	gaagaagagg	aagaagaaga	agaggaagaa	gaagaagaag	aagaagagga	87360
agaggaagag	gaggaaggag	aggaaggagga	agaagaagaa	gaagaagaag	aagaagaaga	87420
agaagaagaa	gaagaagaag	agaagaaga	agaaataagt	gcataatatt	87480	
atataatgag	actagcctgt	atgaacacac	tggtgtctaa	gcaccagttt	tctgaaggga	87540
tatgggttgt	caggcagagt	aaaagcagga	atgcagatga	gagtcaggaa	gtaaacagat	87600
gtggtgatga	aaatgggcag	gtacatggac	aaaaaatgct	atgtctgaca	aaaactggcc	87660
tcttgccata	agtgtgtatg	aataatattg	aaaaactggt	tgacatggtt	gaacagcaga	87720
cagtacaacc	tgagatagtt	tagaaaggga	aacaataaag	atcaacccca	taattaccct	87780
tcttagactt	aagggcaaaag	agttttaacc	aaagcattcc	acagcagttc	tgctaaactg	87840
gggagagaga	ctggagtttt	gtttactaat	aaaaccgaga	ttttctaggt	taggtaataa	87900
tgagaaagaa	tttgttgaga	aaaggagctc	caggaataca	cacagaagtc	tcttcaagtc	87960
tctggctgaa	cagaaaagctg	tgatgacaca	gaaaagagtt	ccagagagaa	aggagaacaa	88020
agaacagcta	ctggggaaaag	aacaactgct	ggggaacagt	gagctcaatg	aagatgccag	88080
agctcacata	gcactgggag	gtatttgagc	tctgaccagc	ctgaggagag	acacttcatt	88140
gaacatcttg	ggcatttcag	aaaagcccca	cctcaggagt	agaattaatg	88200	
cattcctaga	ataaagtcta	ctccagaaac	accctagaaa	agcttagaaa	ccaagtctaa	88260
aaagatccaa	atgatctcca	agtaaatata	ttgcctgtca	gaagaaaaca	acctcttcag	88320
aggtaaacaa	caaaattaaa	ttgctcaatt	atatagtatg	cacaatgtgt	ggcatacatt	88380
taaaaatttg	tttgatcata	aaaagcattt	tagtgtgacc	cataaccagg	agaaaaatca	88440
gtcaatacaa	atagacccaa	aaatgataaa	aataacagaa	ttggcaaggga	gatttataat	88500
gtatgtatca	taattgtgtt	caaggattta	aagaaagcgt	ggacaagaaa	taataataatg	88560
gataatatca	acagaaagaa	aaattgtata	aggaccaaatt	ggagagtgaa	gaactgaaaa	88620
aaaagacatc	tctttaatga	gaaaatcact	acatggcctt	ataatcatat	tagatagtag	88680
agatgataaa	gctaactaga	aaatattagg	gtggtgcaaa	ccatagcacg	cttatacaaa	88740
gcctgagaag	ataaacagag	cctcaaggac	atctatgaaa	atatcaaaat	atttaataat	88800
tgtttaaaag	aagtcacaga	ggaagggaag	gagatattgg	aacagaaaaa	atacttgaag	88860
cagtgatggc	tgatgacttt	ctaaatatgg	aaaaaatgat	aaactcacat	agtcaagaag	88920
ctcaatggat	cagatatagg	attttaaaaa	gtaaagctgt	atgattttatt	tggaacacatc	88980
ataattaaat	tgccataaat	caaagataga	aagtaaaatc	ttatttgaaag	cccaagggaag	89040
aaaacatacc	tttacataga	gtaacagtg	cacaatgac	tgatgccttc	tcatcagaaa	89100
caacacaaat	cagaaacaat	agaataacac	ctttagagtg	gtaagaagaa	aaaaagatca	89160
aatcagaaac	aacaaaaata	cacgtttaga	gtggttaagg	ggaaaaacaag	atcaaatcag	89220
aaacaatgga	ataacacctt	tagagtgtaa	gaaagaaaaa	aagatcaaat	caggaaacaac	89280
agaataacgc	cttcagatg	gtaagaagga	aaacaagata	aaatcagaaa	caatgaaata	89340
acacctttag	agtagtaaga	agaagaaaaa	atcaggtcag	aaaaaatgga	ataatatgct	89400
aagaagaaaa	aaaaagatca	agtcagaaac	aatggaataa	cacctttaga	gtgaaaagaa	89460
ggaaaaaaac	ccagcaagct	taaacgctat	gcacagcaaa	caattccact	gaaaatgaat	89520
gttacgtaag	tacatattct	gtcctcctaa	aaacaaagaa	caaataaaaag	aatgtttcat	89580
cagcaggatt	atgtaataaa	agatgtgaaa	gaatgctatg	taagtagaag	aaaaataata	89640
ccatatggga	attggcatca	aaaccacaaa	atactatcaa	aacaaaaaaa	ctttattgat	89700
aaatttaaca	caatatgcaa	aagaactata	ccatgtatac	tacataacat	tggtgagaag	89760
aaaattagaa	gatctaaata	aagacacatc	atgcttatag	attaaaaaat	ccaatgtcac	89820

ttttcacaaa	actgatcttt	agtttcaacc	cacacccaag	cagaattcct	gcagtctttt	89880
cttgaaaaac	taacagaatg	tatatgctag	aatcaccaag	acaatcttta	aaaagaataa	89940
aaaacttgga	ataaaatcac	aagtttgtgg	gatagatgca	tatggtaata	tggaaattct	90000
cataaagaca	cagtaatcaa	gacatgtggt	attggctggg	acgcttggct	gtaatcctaa	90060
cactttggga	ggccaagatg	agaggtttgc	ctgagatgag	gagttgcaga	caagcctggg	90120
caacatagca	agaccctcat	ctctacaaat	atttaaaaaa	attagccagg	tttggtgcca	90180
tgtgcctgta	gtcccagcta	ttcaggaagc	tgaggtggga	ggatcactgg	agcccctgag	90240
gtggaggctg	aaatgagcca	tgatttgtct	actgaacttt	agcctgggag	acagattaaa	90300
accttccctc	tctctctcaa	acaaacaaac	aaaaaataca	tagtattggg	caaaacatat	90360
gcaaacaaaa	acagaaaagg	gtcagcataa	atttacatat	atgggtcaatt	tattttcaat	90420
acaggtagca	aagcaattta	atgaggaaat	ttttttccaa	aatttgtctg	aaacaactgg	90480
atagccatag	aaaaaaacta	atgacaaatg	gacgcttgaa	tcctactgta	tgactcaaat	90540
taaaattaatt	tgagatagct	cttagacctc	aatgtaacag	ctaattctga	ggctgaaata	90600
taagactgct	atgaaaaagt	atagtatctt	ataaccttgg	agaaggaaaa	attttttgag	90660
ggaagaacca	gaaaacacta	actgtaaaag	aaaacaaatg	ataatgtgga	catttcattga	90720
ataaaaactt	atgtgcacca	aatatgactg	ttaagaaaaa	aaataagtaa	gtaacacact	90780
ggaagaaaaa	cactctcatc	catatatctg	acaaatggcc	tgtatccaga	gtatagaaac	90840
atttctccca	ctcactaatc	agaggacaaa	caacctaata	aaaatgggca	acaggcttga	90900
atagtcatct	cttaggagaa	gatgcacaca	gagccaacaa	tcacctgaaa	aagtgcacaa	90960
catcttagat	atcaaaaact	aaaggttata	accctcataa	gatgacactg	aacatccagt	91020
gtacatggat	atcattaaga	agacacaata	ataagtgggt	tcaccgattt	ggagctagaa	91080
tgtgccctc	tctcatatgc	tggtgggaagt	tcaaaatcat	acaacaaatt	aaaaaatcag	91140
tctgatgctt	tcttataaa	ttcgataaat	atgcatctat	cctacaaacc	tgtaattcta	91200
ttcttgaata	tttacccccc	aaaatgaaaa	cataagtcca	caaaaatcta	tataaatatt	91260
catagcagct	ttatgtttta	taaaactcaa	ataaaaaact	tttcaatggt	ttcatcaaaa	91320
gaaaatgaaa	actattttaa	tggtttcatc	aaaagaaaat	gaaaaaagaa	tttccagtat	91380
atttatacaa	aggaatacta	ttcatcaaca	aggaacaagt	tactgatagt	ctcagaagca	91440
tgaacaaaac	tcaaaaatat	attaaggaaa	gaagccagac	gtcaaagtgt	atagtctgta	91500
tgagtccatt	catgtgagtt	tatagaaaac	acaatttatg	gtgaaagaaa	ccaatagcat	91560
ttgacactgg	ccgtgggaag	agggtagcag	agattgattg	agcagccaca	caagggagtt	91620
tctgggggtg	tgaaaatgtt	ctgcattgtg	agggcagtg	gggctacaca	agtatatgta	91680
tttatcaaat	ctcatccagc	tacattttaa	atctgtgcct	ctcactctat	gtgaaaatat	91740
actcaactga	aaaacagagc	aggatatctg	ttcaggtgct	acatcacttg	atacgtccag	91800
ttgtgtttaa	aaccactgcc	taacatcctc	aaatggggga	tctgggcttg	agactaggtc	91860
acatgtgtag	agtctctaca	gagaccgtgt	tggtattcca	tgctccataa	tacgttccaa	91920
gttttctcag	acagccacag	tgcatgaatg	tgaggattct	gagaggttgg	agcaacgttc	91980
ttgggaggga	taatggggaa	ggcattctcc	aagattcctc	cagcctgggg	tcttcacctg	92040
ctgtgcctct	tactgcattg	ttttctgact	catccatagc	cacttgaccc	cttcagatcc	92100
catagtctac	ctagccgtct	ccctttatgc	cttgggtccc	gctgttcttt	caactcatca	92160
ccatttccat	ctgtccagc	gtggctgcag	ccagcagagg	atggactgag	agcaggagag	92220
gaggtcgtgc	ccatgaaccc	atcctagaga	agcagcatcc	tgccctgggag	ctagttttcc	92280
agggaaagctt	ttataagtc	tgtagaccga	aaccacactg	ctctaccaga	tacagtattt	92340
atagtaatac	tattttcatg	attattttat	attgcaaatg	tagagcattt	atgctacact	92400
atgagtaaat	agagtaagg	ggctggcatg	ggaattatat	aatcttggat	gccacttctt	92460
ccttggggaa	atgtatttga	gttccaaact	acataattact	atatagtctt	atagagagag	92520
agacaaaag	ctagacagac	agagatatct	ttgtatgtgc	attaaaaaat	ctaagataca	92580
tattttcaaaa	tctgtgtcat	ttattctgga	ggaaagtatt	tggcagaagg	tgaaagggaag	92640
atattctgat	cctttcttgt	acagacatgt	attatctcag	ttttcataga	gagcatatac	92700
tactttttgat	gtttttaa	aaaaattata	atctgtgatg	tgtccacagt	tgttttaa	92760
ttgaagctga	agaccatttg	tgcttgtggc	aatattattg	tggtataatg	ggaatatttc	92820
aaaggcactt	gttaacactt	tgttacagca	aaatgtagag	ggcgctaagt	gcccttgaat	92880
attctcccat	ctctggtgac	ctgtgttgtt	ttgaaatttg	cagtggcctg	accaggaact	92940
actgcaggaa	tccagatgct	gagattcgcc	cttgggtgta	caccatggat	cccagtgcta	93000
ggtgggagta	ctgcaacctg	acacgatgtc	cagtgcacaga	atcgagtgtc	ctcacactc	93060
ccacagtggc	cccggttcca	agcacagagg	ctccttctga	acaaggtaa	aaatttgttg	93120
ttagacatct	atatactggg	atgaaaaacc	atggaaaaat	ttactgatgc	agaagccttc	93180
agtgggtacac	tgagggggtg	gttgagggtc	tgcaatgtgg	aggaaagcct	cagcgccctc	93240
tctgggggat	ccagaactgt	gattttttggc	acgctgtgag	gaggcagtg	cttttaggaag	93300
ggcacgggtg	cttttaggaag	ggcacagacc	cgccagggca	ctggacttac	cactcccctg	93360
gttatttaaat	gggtcatttc	agtgtcctag	ccaaaatgga	tattctaaca	gcctgccaaa	93420
tatgtgaaga	tttccaagcc	aataagcctt	tccagtgatt	taaagtagac	ttttttcatt	93480
gcaatctaca	gtttgcagtt	tcttaagaac	atggcctttg	agtatgat	cctagagaaa	93540
cctaaggaga	ctgcattatt	tttctattgt	cctggggctg	catagcagga	ggtaaccaac	93600

gaatgctgtc	tctccctggc	ctatctcagt	ctttcacagg	ctctgttcac	ctcagctttg	93660
aagttagaaa	tttctaggtg	ttcttgcctc	ttcttctcat	gaaacctgca	ttggcagtg	93720
gtctacagaa	gaagaggaa	agaattctgc	tttgttacaa	ttcaggactc	tgggcactag	93780
aagattccct	atctctcctc	caagggaata	agttgtttgt	ctctaaccct	ccttgagaaa	93840
caatgagctc	ttgcctgcac	tcctaaatgt	aggatgattt	cctgccccaa	ttttcaaaa	93900
attaagcctt	ttgccttggg	atgagcaatg	gtctagggaa	atgcgcaagg	gtcttgtgtc	93960
ggccccctgac	tgaccaccag	tcacctccta	cagcctgcac	caaggaaatg	attgcattct	94020
ggtctttctgc	cctgtggttc	tcatagaaa	cagcagagat	tcataatgat	gagctgcaca	94080
tgaatgtaat	ttccaatgtc	cagcattctc	ctctgttctt	tatctttaga	tttaaaaata	94140
atgtttctat	gaacttatta	aaattctaga	atactatgaa	tctactgggt	cttttcacat	94200
ccttttgcta	ctagtagaaa	aaagaatagt	aataattttc	agaggctact	gtccagtatg	94260
tgacataaat	tgctctccaa	gtttctctgc	tcatagaatt	actgagtatg	atttatttta	94320
ttttaatttc	agaccacact	gagaaaagcc	ctgtggtcca	ggattgctac	catggtgatg	94380
gacggagtta	tcgaggcata	tcctccacca	ctgtcacagg	aaggacctgt	caatcttggg	94440
catctatgat	accacactgg	catcagagga	ccccagaaaa	ctacccaaat	gcgtatgtat	94500
ttgattaaaa	ccataaagg	agcaacagcc	aactcaataa	ttgggtagaa	gaccatgct	94560
ttaagctcac	ttcctagggg	caaattttctc	ttagactcac	attttggcaa	aatgtctcag	94620
gacctttgct	tttgagcaaa	gagcttaaga	gaagagaaat	tttaggcctg	ctatttttcc	94680
taatagtttt	atggaaggag	tagaatatac	ggaagtggcg	aagtcatatt	aatgtaaaag	94740
tcagataaat	aatgaccaaa	gcttaaacac	agcaccattc	cacaatgcc	actaaaaatc	94800
aatgtcatct	ttcactcgtg	caattctgtc	attctaaatt	tcaattccc	aaggtttgtt	94860
tgccattttt	gtcatgggtg	ataagtaaaa	aaaaaaaaat	taagatgtgt	atatatatat	94920
atatatatat	atatatacac	acacacacac	acacacaaac	atctgaatat	ttatatatat	94980
gtctgaatat	ttataactct	gtgtataaaa	cttatattta	aatttttgca	ttaattttata	95040
tatttttaaat	atttcattaa	aaatttatatt	gtttcactat	gtatgtctga	gtatttttat	95100
atattttta	ataacatttt	aaatttttat	atataaatat	tcaggtatgt	aactgaatat	95160
tcattttacac	acacaaatat	atgtgtgcat	gtgtgtatat	atatatatat	ccatatatat	95220
atatatatat	atatatacat	atatatatat	atatatatat	gtatatatat	atatatatat	95280
atatatacac	acacacacac	acacacatac	atacagggtat	aaacacactg	ggcctgaagc	95340
accagtgggc	tgaaaggaca	tgtgttgcca	ggacttgaag	agcaaaagca	ggaaggcgga	95400
tgagagtacg	gaggtacaca	aacgctgaaa	agtaaaatgg	acaagtacat	ggacaaaaag	95460
cagggtataag	acataactgc	ttttggaagt	aaatgactat	aaaatatatg	aaaatactgt	95520
tttcacaagt	tgcaacaacg	atagtagtgt	attgagataa	tttagaacag	aaaacaaatg	95580
tgatcaaccc	cataagtgtg	ctgtattttc	tcattggattg	aaggaaaaag	agatggagcc	95640
caagaagacc	acagcagctc	tgatgaactg	agagacacca	gagtttggga	ttacaaaggc	95700
agctgggatt	ttataactat	ggtataaatg	agaaaagaatt	tgtggagata	aagagctaca	95760
gtcatgtacc	tagaagtcac	ctcagtgtaa	tataaatctg	catatgcaca	gggagtgtat	95820
ccacaatgaa	agtaggacaa	agaacagcta	ctggggaaag	aataactaca	agggaacaat	95880
gagttcaatg	gagatggcag	agctcacaaa	gcactggggg	atatttgagt	tcttaccagc	95940
tagaaaaag	acataactgc	aaatctttgg	cattcagtag	agacccaga	aaagccactc	96000
tttggaacaa	gagttgatgt	attttaagag	caaaatctac	tcacacaaaa	tcctagcaaa	96060
attgaaaaagc	aagtcagaaa	gaccaaaatc	ctctcaacat	aaattagttg	cccatcagaa	96120
gaaagcttaa	cctcttcata	ggtaaacaat	aaaatcaaat	tgctcagtta	tctggcatcc	96180
acaatatgtg	acataaattt	aaaaattttac	tagacataca	agaagcattt	agtgtgatcc	96240
ataaccagga	gaaaaatcat	tcaatacaaa	tagaccaga	aatgacagaa	atgatagaat	96300
tagcaaaaac	atttaaaata	tacatatgat	catttgatct	tgtgatcaga	tatcacaga	96360
gaagaaagag	atacttgaac	agaaaaaatg	cctgaagcaa	tgatggctga	aaactttcca	96420
aatatgaaga	aaaaaaagct	cacagattca	agaaaaactaa	tcaatcagaa	atatgatttt	96480
gaaaagttaa	aatgtatgat	ttactttggc	aaatcttctt	gggttaaattg	tctaaaaatca	96540
aagaaagcta	ggaaaatttt	ataagccaga	ggaaaaaaga	ttgtttatat	aaagggaacag	96600
ttacacaaat	gactgatgcc	ttctcatcag	aaacaatgaa	agtcagaaac	ataaaagtaa	96660
catcttttaa	gtaatagaag	aaaaacccaa	gaggtgaggg	atcgtggcag	acaggaggca	96720
ggactagatt	gcagctctgg	acagagcagc	atgcagaggc	tcataattgtg	aatttttagcc	96780
ccatattgac	tgcaagaaca	gaccagcaat	cctgagagga	cccacagacc	gtgtgaagga	96840
agcagactgc	tcctgcagga	taaggggagac	accccaataa	ctgtgagttc	cccactgca	96900
gaagtggaaa	agggagccct	tactccctca	aacacacccc	acaactggag	aagctgaaag	96960
tctgtttgca	ggagaagtgc	ccaactttac	ctgggcctca	gtaaatttag	agagctgagc	97020
caagcaaaat	ataggggtag	aggaagcagc	agagaagacc	tcagagcttg	ctggatcccc	97080
aagcagctca	ttcctgcctg	gcaccacaga	gatccatcag	aagtgtggcc	aaagggaacag	97140
agggtaaaac	tcacatgga	ggactgctct	acctgaactt	tctaacaatt	tgaacagggg	97200
gagaagcctc	ctggccagaa	cttgggggag	ggcatgaatc	tggtttgcag	acttcacagg	97260
tgggggaagg	actaaagccc	ttttctttca	cagctgggag	gtggaaagcc	tcaggcaagt	97320
tttcaagcct	gactttcccc	ccacctggaa	acagacttgg	agctgttgcg	gggttggggg	97380

catggtggga	gtaagaccag	cccttcagtt	tgcatgggtg	ctgggtgagg	cctgtgactg	97440
acagcttccc	tcacttccc	cgacaactca	gatgactcag	cagaggcagc	cataatcctc	97500
ctaggtacac	aactccagtg	acctgggaac	ttcaccccc	caccatacag	aagcttcagt	97560
aagacgtgcc	caaggaaagt	ctgagctcag	acacgcctag	tcccaccccc	aactgatggg	97620
ccttccctac	ccaccctggt	agcagaagac	aaagagcata	taatctttgg	agttctaggg	97680
cccacccacc	tctagtccct	ctccacacta	gtatagctga	tgaggagggc	caaccagcac	97740
aaaaatagag	cattaaacca	ccaaagctag	gaacccttat	ggagtccatt	gcaccctcct	97800
ccacctccac	cagaacaagg	actggtatcc	acagctgaga	gaccataga	tggttcacat	97860
cacaggactc	tgtacagaca	gtccccagta	ccagcccaga	gctgggtaga	cttgctaggt	97920
ggcaagaccc	agaagacagg	caataatcac	tgcatgttcag	ctcacaggaa	gccacatcca	97980
taggaaaaaga	gggagagtac	tacatcaagg	gaacacccca	tgggataaaa	acatctgaac	98040
aacagccttc	atttaatatga	tcctcttgac	acagtctacc	caaagtagaa	ggaaccagaa	98100
aaccaaaccct	ggtaatatga	caaaaacaag	ctcatcacac	tcccagttca	ccagcaatgg	98160
atccaaacca	agaagaaatc	cctgattttac	ctgaaagaga	attcaggagg	ttagttatta	98220
agctaatacag	ggagggacca	gagaaggcca	aagcccaatg	caaggaaatc	caaaaaaaaa	98280
aagggtataag	attatgttaa	tgaatatattc	aacaaaatag	atagcttaat	aaaaaaaaaca	98340
taaaaaattc	agtagacttt	ggacacacct	ttggaaatgt	gacatgctct	ggaaagtctc	98400
agcaatagaa	ctgaacaagt	agaaaaata	aattcagagc	tcaaagacaa	ggacttcaaa	98460
ttaacccaat	ccaacaaaga	caaagaataa	aggataagaa	aatatgaaca	aagccttcaa	98520
gatgtctggg	agagaattca	atgcccaaat	ataagaataa	tcgtggctcc	tgaggaaaaa	98580
gacaataacta	aaagcttggg	aaacatattt	gggggaataa	ctgggggaaa	cttacctggc	98640
cttgctggac	acctagacat	gcaaatacaa	gaaacacaaa	gaacatgtaa	atacaagcag	98700
cacaaagaac	acctgggaaa	ttcatcacaa	aaagatctta	gcctaggcac	attctcatca	98760
ggttatgcaa	agtaaacag	aaggcaagaa	tcttaagagc	tgtgagacag	aagcaccagg	98820
taaatgtataa	aggaaaccct	atcagattaa	cagccagttt	ttcagcagga	actgtacaag	98880
ctataaagga	ttggagccct	atcatagcct	cctcaaacaa	aacaattatc	agtcaagaat	98940
tttgtatcca	gcgaaagtaa	gcacatata	tgaaggaaa	atacagtcgt	ttttggacaa	99000
acaaatgcta	agagaattca	ccattaccaa	gtcaccacta	gaagaactgc	taaaaggagc	99060
tctaaatctt	gaaacaaatc	ctagaacac	atgaaaacag	aatctcttta	aagcataaat	99120
cacacaggac	ctataaaaca	aaagtacaag	ttaaaaaaca	aaaacaaaaa	acaaaaacca	99180
agtacggagg	caataaagaa	tatgatgaat	gcagtggcac	ctcacatttc	aatgctaaaa	99240
ttgaatctaa	atggcctaaa	tgctccactt	aaaggataca	aaaagagttg	gtggctggca	99300
agatggctga	ataggaacag	ctccagctcg	ccgctccccg	tgagatcaac	acataggggtg	99360
ggtcatttct	gcatttccaa	ccaagggtacc	cggctcatct	cattgggact	ggttagacag	99420
tgggtgcagc	ccacagaggg	tgacctgaag	cagggtgggg	tgtcacctca	cctgggaagt	99480
ggaagggtgc	agggaattca	cccccctagc	caaagggaagc	cgtgagggac	tgtgccgtga	99540
agaccagtgc	attctggcac	aaatactatg	cttttcccac	ggtctttgca	acctgaagac	99600
caggagattc	ccttgggtgc	ctacaccacc	agggccctgg	atttcaagcc	caaaactggg	99660
ctggcatttg	ggcagacact	aagctagctg	caggagtttt	ttttcatacc	ccagtggctc	99720
ctggaatgcc	agcaagagtg	ttgaactggg	ccccgtgaag	aaagggtgta	agccaggag	99780
ctaagtggtc	tttctcagtg	gatccacccc	ccatggagcc	cagcaagcta	agctccactg	99840
gcttgaaatt	cttgctgcca	gcacagcagt	ctgaagttga	cctgggacgc	tcaagcttgg	99900
tgggaggagg	ggtatccaca	aatactgggg	cttgagttagg	aggttttccc	ctcacagtgt	99960
aagcaaaaacc	gctaggaagt	ttgaactggg	cagggtgcac	tgacagcttg	caaagccatt	100020
gtagcaagag	tgctctctta	gattcctcct	ctctgggcag	ggcatctctg	aaagaaaggc	100080
agcagcccca	gtcagaagct	tatagataaa	actcccactc	ccctgggaca	gagcaactgg	100140
aggaaggggt	ggctgtgagt	gcagctccag	cagacttagt	ttcctgcctg	ccagctctga	100200
aaagagcacc	agatcccca	acacagcact	agagctctga	taagggacag	actgcctcct	100260
caagtgggtc	ctggtttcag	aagataataa	gaaactcctc	tgagctaaag	gagcatgttc	100320
taacacaatg	caagggaagt	aagaaccttg	aaaaaggtca	gagggaattgc	taactacagt	100380
aagcagttta	gagaagaaca	taaatgacct	tagggagctg	aaaaacacag	cacgagaact	100440
tcatgacaca	tacacaagta	tcaatagcaa	aatcgatcaa	gtggaagaaa	ggatatcaga	100500
gattgaaaat	caacttaatg	aagtaaagcg	tgaacaacag	attaaggaat	aaagaatgaa	100560
aaggaatgaa	caaatcctcc	aagtatggga	ctatgtgaaa	agattgaacc	tacgtttgat	100620
tggtgtacct	gaaagtgatg	ggagaatgga	accaagttag	aaaaactctc	tcaggatatt	100680
atccagaga	acttcccca	cctagcaaga	caggccaaca	ttcaaattaa	ggaaatacag	100740
agaataccac	attcaaattc	aggaaataca	gagaacacca	caaagatact	cctcaagaag	100800
agcaacctga	agacacataa	tcgtcagatt	caccaagggt	gaaatgaagg	aaaaaaaaatgt	100860
tgagggcagc	cagagagaaa	gtttgggtta	cccacaaagg	gaaccccatc	agactaacag	100920
tggtacttcc	tgacagaaact	ctacaagcca	gaagagagtg	ggaggccaat	attcaacatt	100980
cttttttact	attattatac	tttaagttct	agggtagatg	tgacacaagg	gcaggtttgt	101040
tacatatgta	tacatgtgcc	atgttggtgt	gctgcacca	ttaactcttc	atttacatta	101100
ggtatatctc	ctaatactat	ccctccccc	tccccccatc	ccatgacagg	ccccggtgtg	101160

tgatgttccc	caactctgtgt	ccatgtactc	tcattgttca	attcccacct	atgagtgaga	101220
acattcgggtg	tttggatttc	tgtccttgtg	atagtttgct	gagaatgatg	gtttccagct	101280
tcatccacat	ccctacaaaag	gacatgaagt	catccttctt	tatggctgca	tagtattcca	101340
tggtgtatat	gtgccacatt	ttcttaatcc	agctaccat	tgatggacgt	ttgtgttggg	101400
tccaagtctt	tgctattgtg	aatagtgcg	caataaacat	atgtgtgcat	gtgtctttat	101460
agcagcatga	tttataatcc	tttagatata	tatccagtaa	ttgtatggct	gtgtcaaatg	101520
gtattttctag	ttctaaatcc	ttgaggaatc	accgcaactgt	cttccacaat	ggttgaacta	101580
gtttacagtc	ccaccaccag	tgtaaaaatg	ttcctatttc	tccacatcct	ctctagcatc	101640
tggtgtttcc	tgacttttta	atgatcacca	ttctaactgg	tatgagatgg	tatctcattg	101700
tggttttgat	ttgcatttct	ctgatggcca	gtgatgggtga	gcactttttc	atgtgtctct	101760
tgactgcata	aaagttttct	tttgagaatt	gtctgttaat	atcctttggc	aactttttga	101820
tgggggtgtg	tgattttttt	tgtttaaatt	ttgtttatgt	tctttgtaga	ttctggatat	101880
tagccctttg	tcagatgggt	agattgtaaa	aattttctcc	cattctgtag	cttgccctgtt	101940
cattctgagg	gtagtctctt	ttgtctgtca	gaagctcttt	agtttaatta	gatcccatg	102000
gtcaattttg	gcttttggtg	ctattgcttt	tggtgattta	gtcatgaagt	ccttgcccat	102060
gcctatgtcc	tgactttttt	ctcttaggtt	ttcttctagg	gtttatatgg	ttttaggctc	102120
aacatttaag	tctttaatcc	atcttgaatt	aatttttata	taagggtgaa	ggaaggatc	102180
cagtttcagc	tttctacata	tggctaggca	gttttccag	caccatgtat	taaataggga	102240
aacctttccc	tatttcttgt	ttttgtcagg	tttgtcatag	atcagatggg	tgtagatgtg	102300
tggttattat	tctgaggggt	ctgttctgtt	ccattgggtc	atatctctgt	tttggtagga	102360
gtaccatgct	gttttggtta	ctgtagcctt	gtaatgtagt	ttgaagtcat	gcagagtgat	102420
gcctccagct	ttgctttttt	ggcttaggat	tgtcttggca	atgcatgctc	ttttttgttc	102480
catatgaact	ttaaagttagt	tttttccaat	tctgtgaaga	aagtcatggg	tagctttagt	102540
gggatggcat	tgaactcata	aattacctta	ggcagtagtg	ccattttcac	aattattgatt	102600
cttcttatcc	atgagcatgg	aatgttcttc	catttgtttg	tgtcctcttt	tatttcatta	102660
agcagtggtt	tgtagtcttc	cttgaagagg	tccttcccat	cccttgtaag	ttggattcct	102720
aggtatttta	ttctctttga	agcaattgtg	aatgggagtt	catccatgtc	cctacaaagg	102780
acatgaagtc	atgtatggga	attgttgtga	tttttgcaca	ttgattttgt	atcttgagac	102840
tttgctgaag	ttgcttatca	gcttaaggag	attttgggtc	gagaagatgg	ggttttctaa	102900
atatacaatc	atgtcatctg	caaacaggga	caatttaact	tcctcttttc	ctaactgaat	102960
accttttatt	tccttctcct	gcctaattgc	cctggccaga	acttccaaca	ctatgttgaa	103020
taggagtggt	gagagagggc	atcctctgtc	tgtgccagtt	ttcaaaaggga	atgcttccag	103080
tttttgccca	ttcagtatga	tattggctat	gggtttgtca	taaatagctc	ttattatttt	103140
gagatatgtc	ccatcaatcc	atagtttatt	gagagtccag	catggagagc	tggtgaattt	103200
tgtcaaaggc	cttttctgca	tctattgaga	taatcatgtg	gtttttgtct	ttggttctgt	103260
ttatatagtc	tttgacattt	attgttttgc	atattgttga	ccagccttgc	atcccaggga	103320
ttaaagccaac	ttgatcatgg	tggataagct	ttttgatgtg	ctgctggatt	cggtttgcca	103380
gtattttatt	gaggattttt	gcatacaatg	tcatcatgga	tgttgggtcta	aaattctcat	103440
ttttgttgtg	tctctgccag	gatttgggtat	caggatgatg	ctggccctcat	aaaatgagtt	103500
agggagtggt	ccctcttttt	ctatgattgg	aatagtttca	gaagaattgg	taccagctcc	103560
tctttgtatc	tgtggtagaa	ttcggctatg	aatctctcct	ggactttttt	tggttggttag	103620
gctcttaatt	attgcctcaa	tttcagagcc	tgttatttgt	ctattcaagg	attcaatttc	103680
tttctggttt	agtcttggtg	gggtgtatgt	gtccaggaat	ttttccattt	cttctagatt	103740
ttctagttta	tttgcacaga	ggtgtttata	atattctctg	atggtagttt	gtatttctgt	103800
gggatttggt	gtgatatccc	ctttatcatt	ttttattgca	tctatttgat	tcttctctct	103860
tttcttcttt	attagtcttg	ctagtgtgtc	atcaattttg	ttgatctttt	caaaaaacca	103920
gctcctggat	tcattgatgt	tttgaagggt	tttttgtgtc	tctatctcct	tcagttctgc	103980
tctggctcta	gttatttctt	gccttctgct	agctttttta	tgtgtttgct	cttgcttctc	104040
tagttctttt	aatgggtgatg	ttagggtgtc	aatttttagat	ctttcctgct	ttctcttggt	104100
ggcatttagt	gctgtaaatc	tccccctaca	cactgcttta	aatgtgtccc	agagattctg	104160
gtatgttgtg	tctttgttgt	cattggtttc	aaagaatatc	tttatttctg	ccttcatttc	104220
gttacatacc	cagtcttttc	tcagggtgcag	gttgttcagt	ttccatatag	ttgagcagtt	104280
tttaatgagt	ttcttaatcc	tgagtcttag	tttgattgca	ctgtgggtctg	agagacagtt	104340
tgttataaatt	tctgttcttt	tacatttctg	gaggaaatg	tcacttccaa	ctatctgggtc	104400
aatttcagaa	taagtgcgat	gtgggtctga	gaagaatgta	tattctgttg	atattgggtg	104460
gagagttctg	tagatgtcta	ttaggtctgc	ttgggtgcaga	cttgagttca	attcctgggt	104520
atccatgtta	actttctgtc	tattgtatct	gtctaattgt	gacagtgggg	tggttaaagtc	104580
tcccattatt	attgtgtggg	agtctaagtc	tctttgtagg	tctctaaggga	cttgcttttat	104640
gaatctagg	gctcctgtat	tgggtgcata	tataatttag	atagtttagct	cttcttggtta	104700
aattgggtccc	tttaccatta	tgtaatggcc	ttctttgtct	cttttgatct	ttgttagttt	104760
aaagtctgtt	ttatcagaga	ctaggattgc	aacctctgct	ttttttgttg	ttttccattt	104820
gcttggtaga	tcttctcca	tccctttatt	ttgagcctat	gtgtgtctct	gcacgtgaga	104880
tgtgtcttca	gaatacagca	cactgatgga	tcttgactct	ttatccaatt	ttccagtctg	104940

tgtcttttaa	ttggagcatt	tagcccat	acatttaagg	ttaatatatt	tatgtgtgaa	105000
tttgatcctg	tcacatgat	gttcgctgg	tattttgctc	attagttgat	gcagtttctt	105060
cctagcatcg	atggttttta	caatttggca	tgtttgtgca	gtggctgata	ccgattgttt	105120
ctttccatgt	ttagtgcttc	cttcaggagc	tcttgaagg	caggcctgg	ggtgacaaaa	105180
tctctcagca	tttgcttgtc	tgtaaaggat	tttatttctc	cttcacttat	gaagcttagt	105240
ttggctggat	atgatattct	cagttgaaaa	ttcttttctt	taagaatggt	gaatattggc	105300
tgccactctc	ttctggcttg	tagagtttct	gctgagagat	ctgctgttag	tctgatgggc	105360
ttccctttgt	gggtaaccg	acctttctgg	tgaatctgac	aattatgtgt	cttggagtta	105420
ctcttctcga	ggagtatttt	tgtggcattc	tctgtatttc	ctgaatttga	atgttggcct	105480
gcctttgtag	gttggggaag	ttctcctgga	taatacctcg	aagagtgttt	tccaacttgg	105540
ttccattctc	ctcgtcactt	tcaggtagac	caagcagatg	tagatttgg	cttttcacat	105600
agtcccatat	ttattggagg	cttgtttcat	ttctttttac	tccttttttt	ctctaaactt	105660
ctcttctcgc	ttcatttcat	tcatttgcac	tttaactcact	gatacccttt	cttccacttg	105720
attgaatcaa	ctactgaaac	ttgttcacgt	gtcacgtagt	tctcgtgcca	tggttttcag	105780
ctccattaga	tcatttaagg	tcttctctat	gctgtttatt	ttagtctgcc	attcatctaa	105840
actttttcaa	gttttttagc	cttttggcaa	tgggttcgaa	catccttctt	tagctcggag	105900
aaatttgtta	ttacagatcg	tctgaagcct	tcttctctca	actcatcaaa	gtcattctct	105960
gtccagcttt	gttctgttgc	tcgtgaggag	ctgcgttcct	tcggaggaga	agaggcacc	106020
tgatttttag	aattttcagc	tgttctgtct	tggtttctcc	ccatctttgt	ggtttatcta	106080
cttttggctc	ttattggagg	tgatgtacag	atgggttttt	ggtgtggatg	tcttttctgt	106140
ttgttagttt	tccttctaac	agttaggacc	ctcagctgca	ggtctgttgg	agtttgcctg	106200
aggtccactc	cagtcctgt	ttgctgggt	attaccagt	gaggctgcag	aacagcaaat	106260
attacagaa	agcaaatgtt	gctgcctgat	tcttctctct	gaagcttcat	ctcagagggg	106320
caccagctcg	tatgaggtgt	cagttggccc	ctactgggag	gtgtccccc	gttaggctac	106380
tcgggggtca	cggaccact	tgaggaggca	gtctgtccat	tctcagatct	caaactctct	106440
gctgggagaa	ccactactct	cttcaaagct	gtcagacagg	gatgtttaag	tctgcagaag	106500
tttctgtctc	cttttgttca	gctatgccct	gccccagag	gtggagtcta	cagaggcagg	106560
caggtctcct	tgagctgtgg	tgggtccac	ccagtttgag	cttctgtgtc	gctttgttta	106620
cctactcaag	tctcagcaat	ggcagacgcc	cctccccag	ctttgtgtgc	gccttgagct	106680
tcgggtctcag	actactgtgc	tagcagttca	atctcagact	gctgtactag	cagttagcaa	106740
ggctctgtgg	gcaggggacc	ctctgagcca	tgtgcaggat	ataatctcct	ggtgtgccgt	106800
ttgtctaagc	cattgaaaa	gtgcaatatt	aggggtggag	tgtccccca	ttccgggtac	106860
atctgtcatg	gcttcccttg	cttaggaaag	ggaattccct	gacccttac	acttcccggt	106920
tgaggcaata	tccgccttg	cttcggctca	ctctcogtgg	gctgcaccca	ctgtctgaca	106980
agccccgtg	agatgaaccc	agtacctcag	ctggaaatgc	agaaaccacc	catcttctgc	107040
tttctctcat	ctgggaactg	gtgttcttat	tcggccatct	tcggccatct	tgaacacctc	107100
cctctctcac	gatcacaaag	tcccacaata	ggcgtctgc	aggctgagga	gcaagaaaag	107160
ccagtctgaa	ttccaaaact	gaagaaattg	gagctctgat	ttcaagggca	ggaaacatcc	107220
agtgcacaa	aaagatgtag	aataattcaac	attcttaaa	aaaataattt	tcaacctaga	107280
atttcatatg	cagccaaaact	aagctttata	acaaaaggaga	agtaaaatcc	tttacaacaa	107340
agcaaatgct	gaggaatttt	gtcaaacacca	ggcctgcctt	acaagaggct	ctgaagaaaa	107400
cactaaatat	ggaaggaaa	aaccagtaac	agctactgca	aaaacatacc	aaattgtaaa	107460
caccatcaac	actataaaga	aactgcacat	actaatgggc	aaaatagcca	gctagcatca	107520
taatgaacag	atcaaaattca	cacataacaa	tattaacctt	aaatgtaaat	gggctaaatg	107580
ccccaattaa	aagacacaga	ctgggaaatt	gaataaagag	tcaagaccca	ttggtttgct	107640
gtgttcagaa	gacccatctc	agggtgaaaa	gacatacatg	ggctcaaaat	aaagaaatga	107700
aggaatat	accaagcaaa	tggaaagaaa	aaaaaagcag	cgggtgcaat	cttagtcttt	107760
gatgaaacag	actttaaacc	atcaagatc	aaaagagaca	aaggagggca	ttacctaatg	107820
gtaaaagtat	caatgcaaca	agaagatctg	actgtcctac	ttatatatgc	acccaataca	107880
ggagcaccga	gattaataaa	gcaagttctt	agagacctac	aaagagactt	agacttccac	107940
acaaaaatag	tgggagactt	taacacccca	cagccaatat	tagatcgacg	tgacagaaaa	108000
ttaaacaagg	tattcaggac	gtgaattcag	ctctggacca	agctgacctt	atagacatct	108060
acagaactcg	acaccacaaa	tcaacagaat	atacattctt	ctcagcacca	cattgcactt	108120
attctaaaa	tgaccacata	attggaagta	aaacacttct	cagcaaatgc	cgtagaatgg	108180
aaatcataac	aaacagtctc	tcagacccaa	gtgcaatcaa	actagaactc	aggattaata	108240
aactcactca	aaaccacaca	actatatgga	aactgaacaa	cctgtcctcg	aattactact	108300
gggtaataaa	caaaattaag	gcagaagtag	ataagttctt	agaaacccaa	gagaacaaa	108360
acacaatgtg	ccagaatctc	tggtagacag	ctaaagccat	gttttagagg	aaatttatag	108420
cactaaatag	ccacaggaga	aagcgggaaa	gatctaaaa	caacacccta	acatcacaa	108480
tcaagaagcc	agagaagcaa	gagcaaaaca	atacaaaagc	tagcagaaga	caagaaataa	108540
ctaagatcag	agcagaactg	aaggggataa	agacacgaaa	accctttaaa	aaattaataa	108600
atccaagagc	tggttttttg	aaaagattaa	caaaatacat	agaagcctag	ccagactaat	108660
aaagaagaaa	atagagaaga	atcaaataga	cacaataaag	aataataaag	gggatatac	108720

caatgatgcc	acagaaat	aaactacat	cagagaat	tttaaacac	tctatgcaa	108780
taaaatagaa	aatctaaa	aaatggata	attcctgg	acatacacc	tcccaagac	108840
aaaccaggaa	gaagtcaa	ccctgaat	accaataa	agttctgaa	tcgaggcag	108900
aattaatagc	ttaccaacc	aaaaagccc	agaccagag	gattaacag	caaatccta	108960
cagagggtaca	aagaagagc	agtactatt	cttctgaa	tattccacac	aatagaaaa	109020
gagggactcc	tgcttaact	attttatg	gccagcatc	ttctgatacc	aaaacttgg	109080
agagacacaa	caagaaa	aaatttcag	ccaacatcc	tgatgaacat	caatgtgaa	109140
atcctcaata	aaatactgg	aaactgaat	cagcagcaca	tcaaaaagc	tatccaccat	109200
gatcaagttg	gcttcatcc	tggtgatg	ggctgggtc	acataattca	atcaataaac	109260
ataatccatc	acataaac	aaccaatg	aaaaaccgt	tgattatcgc	aatagacgc	109320
gaaaaggcct	ttgataaaa	tcaataacca	atcatgctaa	aaactcttaa	taaactaggt	109380
attgatggag	catgtctca	aaataaaga	gctacttatg	acaaatgcat	agccaatatc	109440
atactgaatg	agcagaagc	ggaagcatt	cctttgaaaa	ccagcacaa	acaaggatgc	109500
cctctctcac	cactcctatt	caacatagta	ttggaaattc	tgtccagggc	aatcaggcaa	109560
gagaaagaaa	taaaggtatt	caagtgggaa	gagagggagt	caaattat	ctctttgcag	109620
atgacatgat	tgatatatt	gaaaactcta	tcactctcag	ccaaaatctc	cttaagctga	109680
taagcaactt	cagcaaa	tcaggataca	aaatcaatgt	gcaaaaaatca	caagcattcc	109740
tatacaccaa	taagagacac	agagccaaat	cctgagtga	ttcccattca	caattgctac	109800
aaagagaata	aaatatacct	aggaatccaa	cttacaagg	atgtgaagga	cctcttcaag	109860
gagaactaca	aaccactgc	caaggaaata	agataggaca	caaacaaatg	gaaaaacatt	109920
ccatgcta	ggattgga	aatcaatatt	gtgaaaattg	ccatactgcc	caaagtgatt	109980
tatagattca	atgttatccc	catcaagcta	ccattgattt	cttcacataa	ttagaaaaaa	110040
ctactttcaa	tttcatatgg	aatagaaaa	gggcctgtat	atccaagaca	acctaagcaa	110100
aaagaacaaa	gctggaggca	tactgctatc	tgacttcaaa	atatactaca	aggctacagt	110160
aacaaaaaca	gcatgggatg	gtactgggtac	caaacagat	atatagacca	atagaacaga	110220
acagaggcct	cagaaataac	accacacatc	tacaactatt	ggatctttga	caaactggac	110280
aaaaataagc	aatggggaaa	ggattcccta	tttaataaat	ggtgttggga	aaactggcta	110340
gcatatgca	gaaaactga	actggatccc	ttccttacac	cttatacaca	aattaactca	110400
agatagatta	aagaattaaa	tgtaagacct	aaaaccataa	aaaccctaga	agacactttg	110460
ggaggccgag	gtggatggat	cacgagggtca	ggagatcgag	accatcttgg	ctaacacagt	110520
gaaagcccat	ctctactaaa	aatacaaaaa	attagctggg	tgtggtcgtg	ggcacctgta	110580
gtcccagtaa	cttggggagg	gaatggcatg	agctgaggag	gttgagcttg	110640	
cagcaagcca	agattgtgcc	actgcactcc	agcctgggca	acagagttag	actccatcaa	110700
aaaaacaaaa	acaaaaacaa	aaaatcaaac	cctagaagaa	aacataggca	ataccattca	110760
ggacataggc	atggggaga	acttcatgac	taaaacagca	aaaccaatgg	caacaaaagc	110820
caaaattttac	aaatcagatc	taattaaaat	aaagagcttc	tgcacagcaa	aaaactctca	110880
tcagagtga	aaagcaacct	atggagaaaa	attctgtggt	ctagccatct	gacaaaaggg	110940
taatgtttag	aatgtacaag	caacttaaac	aaatgtacaa	gaaaaaaaaa	acaaccccat	111000
caaaaagtgg	gcaaaggata	tgaacagaca	cttctgacag	gaagaccttt	atgtggctga	111060
caaacatgaa	aaaagctcat	catcactgtt	aattagagaa	atgcaaatcg	aaaccacaat	111120
gagataccat	ctcatgcccg	ttagaatggc	gatcattaaa	aagtcaggaa	acaacagatg	111180
ctgaagagga	tgtgtggaga	aagaggaaca	catttacact	gttgggtggga	gtgtaaat	111240
gttcaaccat	tgtggaagac	agtgcggtga	ttcctcaagg	atctagaacc	agaagtacca	111300
tttgaccag	caatcccat	actgggtata	tacccaaagg	attataaatc	attctacaat	111360
aaagacacat	gcacacgtat	gtttattgta	gcactattca	caatagcaaa	gacttggaa	111420
caactgaaat	gccatcaat	gatagactgg	ataaagaaaa	tgtggcacat	atacactgtg	111480
gaatactatg	cagccataaa	acaggatgag	ttcatgtctt	ttgcagggac	atggatgaag	111540
ctggaaacca	tcattctcag	caaaactaaca	caagaacaga	aaaccaaaaca	ccatagtgtc	111600
tcactcataa	gtgtgagttg	aacaatgaga	acacatggac	acagggaagg	gaacatcaca	111660
cacaggggcc	tgttggggag	ttgaggctag	gggagggtat	ggattaggag	aaatacctaa	111720
tgtagatgat	gggttgctgg	gtgcagcaaa	ccaccatgac	acgtgtatac	ctatgtaaca	111780
aaaccacaca	ttctacacat	gtatctcaga	acttaagta	taataataat	aagatacaga	111840
actgcagaat	gaataagaac	tcaccaacca	tctgctgcct	tcaggagact	cattttaagac	111900
ataaggactc	acataaaact	aaagtaaatg	ggtggaaata	ataataagt	gtgtcactga	111960
tgtggaggta	gattataaaa	ctcttatcat	atgctgggtg	aagatcaaaa	tgataaaacg	112020
aattaaaaaa	tcagtcagat	ggtttcttaa	aaagttccat	caatatgcct	ctatcttaca	112080
aacctgcaat	tctattcctg	aatctttatc	ccaaggaaat	gaaaaagtaa	gtccacaaa	112140
agttctatat	gaatatttat	aggagcttta	tttattataa	ttcaaactgt	aaaaataatt	112200
tcaatgttca	tcaataacaa	aatgaaaaaa	taatttgcaa	cctactggta	cacttgaata	112260
ctattcagca	ctgagtatct	taaatagcat	ggatggagct	caaaaatata	ctcaggaaag	112320
aagccatgta	tattctgtat	gagttcattt	acatgagatc	atttacattt	cctccaaaag	112380
aggaaaaact	aatttctgtt	gaaagaaacc	aatgtatttg	cctctggcag	tggttaaggg	112440
gtagcacaga	ttaattgggt	agggactcaa	gagagtttct	ggggtcacag	aaatgttccg	112500

tgtggtgatg	ggagtttggg	ctccacaggt	ataggtgttg	atccaaaatc	atcaaaaaaa	112560
caacattgca	gatctgtgca	tctcactctg	tgggaaagta	tatctcaact	gtaaaaaggg	112620
cagaaattgc	ttttaaacgc	tcagcctttt	agcacatcca	gttgcttgga	gaaccagctt	112680
actcaaatgg	gggtctaggg	tggagactag	gtcacaggca	tagagtctct	aaactttccc	112740
atggcacata	atacgtttca	ggttttctca	gagagctgca	ggttagtaat	ctgaggattc	112800
tgacaagtgg	ggtcaacgtt	cctaggaggg	atgaatggga	gtgcattctc	taagatccct	112860
ccacccccagg	gtccttgctt	tctgtgcctc	ttactccatt	gttttctgac	tcctctgtag	112920
ccaactcgacc	tcttcagatc	ccattgtcta	cccagccatc	gccctttatg	acttgggtcc	112980
cactgttctt	tcattctcatc	ctccattccc	tcagtttcgg	agtggctgcc	gctagcagag	113040
gatggactga	gagcaggaga	gggtgtcctg	cccaggaacc	catcctagag	aaatggcatc	113100
ctgtctggga	gctagttttt	tagggcaggt	tttataagtc	ttgtaaagcc	agacacactt	113160
gatctacctg	gtatgttatt	tacagtaata	ctattttcat	aattgctttt	cactctaata	113220
gtagagcctt	ttagctacac	tgtgagtaaa	taaaggggct	ggcctgggaa	tggtatcatg	113280
ttggatgttg	tttcttccct	gaagtaatat	atatcagtta	caatttacat	gttactgcag	113340
agtccttagag	agagacacag	agaatgagac	agataccaat	acatttttat	gtgcattaaa	113400
aaaatctaag	gccaggcgca	gtggtcaca	cctgtaatcc	cagcactttg	ggaggccgag	113460
gtgggtggat	cacgaggtca	ggagattgag	accatcctgg	ctaacacggg	gaaaccctgt	113520
ctctactaaa	aatacaaaaa	attagccagg	cgtggtggcg	ggcgccctgt	gtcccagcta	113580
ctcaggagac	tgaggcagga	gaatggcttg	aaccaggagg	gcagaccttg	cagtgaagccg	113640
agatctacctg	actgcactct	gtctggggcg	acagagcgag	actccgtcac	aaaaaaaaaa	113700
aaaaatctaa	aatgcactct	tcaaaatcta	tgtcatttat	tctggaggaa	tgcaagtggc	113760
agaaggagga	agatattccg	aatttttctt	gtatacattt	atgtatgatc	tcagtttttt	113820
tatggatcat	agaccaattt	tgatatttta	aaataaaaaat	tataatctat	cttggaattt	113880
tacatgggtc	tttagaactg	gaggaccgtt	tttgcttttc	ggaatattat	tgtacctaaa	113940
atgggaatat	tacaacgtca	ctttttaaca	ctttgttata	acaaagttta	gacagcgctg	114000
ggtgccctcg	aattttttcc	cgctctctgt	gacctgtggt	gttttggaat	ttgcagtggc	114060
ctgaccgaga	actactgcag	gaatccagat	tctgggaaac	aaccttggtg	ttacacaacc	114120
gattctcggt	tgagtgaggga	gtactgcaat	ctgacacaat	gctcagaaac	agaatcaggt	114180
gtcctagaga	ctcccactgt	tgttccagtt	ccaagcatgg	aggctcattc	tgaagcaggt	114240
aagaagtctg	tggccagata	tctacacatt	tgaacattgg	gatgaaaaga	gatggaaaat	114300
ctgactgatg	cagaagcctt	ccatgctaca	cagaaacttg	agggtatggc	agggtggaaag	114360
aagcctcagc	actctctctg	tttggcgcaa	acgtgcgtgg	gcggtgactt	114420	
caggaatggt	gcaaaccac	ctgggcactt	gacttaccac	tcactttggt	atgaaagggg	114480
ttatctcggt	gttccagaca	aaattccaat	tctaacatca	ggccaaattt	gtgccaaatt	114540
tcacactagt	gagtgtttcc	aggcatttat	taaaatggac	agtgttcatt	gcaatcttca	114600
gattctcagc	tgtctagcta	tgtggccgct	gagtttgtca	tcctggggaa	acctaatatg	114660
atgatattta	ttccatctaa	tctgtgggct	atttggcagt	aaataccaca	gaatacacta	114720
tttctctggc	ttatttcagt	cttaggtagg	ctctgcacac	ctatgcttgg	aaggcaggaa	114780
tttcttgggtg	ttcttgtgcc	ttcttctcat	ggaacgtgca	tctttggtgt	gtgttgagag	114840
gaaagtgatg	tataactaaag	agaacagtca	taattctgaa	actactgtcc	tgtttgtgtc	115380
tgcttccaag	tactagatgc	aggaccatga	actgccccgt	ccaccagaag	cttaaggctt	115020
tggcttttca	ggagcaatca	tctagggaac	tgtgcagggt	tttcatgtct	gtccccactc	115080
gacagccaat	caccatacag	cctgcataac	ctaataccatc	atcgtctggg	ttcctgcctc	115140
attgttttca	tgaacaacca	gtagagagcc	atacgaaaga	gcttgccacat	gagtctttgt	115200
tccaattgta	agagcactga	taggtccttt	tcccaccagg	ttttgaaat	aaaatttcta	115260
agaacttatt	aaaaatttag	aatgttatta	atctattggt	tttgcttcag	catgtccttc	115320
tgcttgtgag	tatactaaaag	agaacagtca	taattctgaa	actactgtcc	tgtttgtgtc	115380
ataaattgct	tcacatgttt	ctgcatacta	gtagttactc	agcttgattt	tgtctatttt	115440
cagcaccaac	tgagcaaac	cctgtggtcc	ggcagtgcta	ccatggtaat	ggccagagtt	115500
atcgaggcac	attctccacc	actgtcacag	gaaggacatg	tcaatcttgg	tcattccatga	115560
caccacaccg	gcactcagag	accccagaaa	actacccaaa	tgagtatgtc	tttgatgtta	115620
cttgtaagag	gagcaacagc	caacttaagt	tcctcctaga	agagccttgc	ttcaagctaa	115680
cttggttagga	caaatttccc	ttagaccagg	aaggtgtgtc	aaaatgtcca	gacaactttg	115740
cttttgatca	agaagtctga	gagaataggt	attttaggct	tgctatcttt	tctaatagtc	115800
tgatgggaagc	agaaggctac	atggagctga	tgaggtcttt	ttaatataaa	gctcaagaga	115860
tcaaatgatc	aaatacttag	agtgccattc	tacaaggctc	ataaaaagatc	aatgcactct	115920
ttcacccatg	caattctatc	attctaacct	cccttctctg	aaatgaaggc	tttttgccat	115980
ttttgtcatg	ggtcacaagt	aaataattca	catgtatatg	agtatatata	taaccagggtg	116040
tgttttattca	gactagtatg	tatatatata	catatatatg	ttcatataag	ttagtattca	116100
tatatatgtt	catatatata	tgttcataca	gactagtatt	catatatata	tacatatata	116160
tatacacaca	catatatata	tatatatata	tgttctaggg	aaacatgcaa	ggtttttatg	116220
tctgtccctg	actgatgacc	aaatacccta	tagcctgcac	agctgcaagc	tgtatagcca	116280

tacaatttgc	aggacacaca	cacatacaca	cacacacaca	cacacacaca	cactaacata	116340
taatataata	taatataata	taatataata	taatataata	taatataatt	aatatatata	116400
aacctgtgtg	aacacactgg	gttctaagct	ccagttttct	gaagggatat	gggttgccag	116460
gagaggaaga	gcaaaagcaa	gaatgtagat	gagaatttagg	aagtaaacag	atatggagat	116520
taaaatgggc	aggtagatgg	acaaaaaac	aggtctgaca	aaaactggct	ttctgccata	116580
aatgactata	aaagatatta	aaaaacactt	tccacatggt	ggacaagaga	cagtacagga	116640
ctgagataat	ttagaaaagg	aaatgaatga	gcgcaactcc	gtaactatta	tgactttctt	116700
cctggagaac	cttctggac	tgaagggcaa	ggaattggag	ccaaagccaa	ccacagcagt	116760
cttgctgaac	tgaggaaaaga	gactggagtt	tggttagct	aagaaaaatgt	gtattttcta	116820
tgctaggtaa	taatgagaaa	gaatttgtgg	tgaaaaggag	ctgaagggaat	atgcatggaa	116880
gtctaataata	aactgcatat	gcacagggag	aaattctaca	aagtgggaca	gagaaccact	116940
actggggaaa	ggacaaattc	agggaaacag	tgagctcaat	ggtgacgcca	gagctcacgt	117000
agcactgggg	gataccgggg	ttctgatcag	cccagggaga	gacacctcat	tgaacatctc	117060
gggcattcag	tagagacccc	agaaaagtca	tacttttagga	gtaggattta	tgcccttctta	117120
gaataaagac	taccccagaa	acaccctagt	aaagcttaaa	aaccaagtct	aaaaggaccc	117180
aatgattctc	caagtaaatc	aactgcctga	cagaagaaaa	ctcaaccatc	actggaggta	117240
aataacatga	ttacagtgtc	ctgtaatgtt	gcattcacaa	ggagtgcacat	catttataaa	117300
tttatgaggc	aggaaaaagc	aattagtgtg	atccataact	aggagaaaaa	ccagtcaata	117360
caaatagacc	aagaaatagt	agaaacgatg	gaattgacaa	agaaattaaa	actgtatata	117420
tgataattgt	gttcaaaagt	taaaagaaa	catgaacatg	agggaacaa	atgcagaata	117480
taaaaaaaaa	caaatgcgta	aaacaaccaa	atggaaatta	aagaaactaca	aaaaagtata	117540
accttaataa	aatactcact	ggatggcctt	aatattagtt	tatacattac	agaagaaaaa	117600
gtgaaccaga	agataactca	atgaaagcca	tacaatctgt	aagacacaca	cacacgcaca	117660
cgcgcgcgcg	cgacacacaa	cacacacaca	gagagagaga	gagagagaaa	gagagagaga	117720
gaaaggctga	aaaaaataaa	tagaacctta	aggaatcag	tgaaaatagc	aaaagattta	117780
atatatgggt	aaagcaagtc	acagaaggac	gggaaggaga	tattgggaca	gaaaaaata	117840
ctcaaagcaa	tgatggctga	agactttaca	cgtatgaaga	aaatgataaa	ctcacagtca	117900
agaagtctca	tgattcagaa	atagtatttt	taaaagcaaa	actctatgat	ttacttgggt	117960
acattataga	taaatcgctc	aacatcaaag	ataacaagga	taattcttata	agccagagga	118020
aaacaatatc	atttacatag	agggacagta	atgaaagtga	ccgatgcctt	ctccttggaa	118080
acaatggcat	aacatcttta	aagtgtataa	gagaaataaa	aacagatcaa	cctaggacga	118140
catgtccatc	caaacacaa	aaataaacaa	aaaaaccctt	taaaataaac	gtgatgtaaa	118200
tacgtattct	gccacctcca	gaggaaacaa	gcaaaaaaac	aaaagaatgt	ttccaaggca	118260
ggcttctgta	ttaaaagatt	ttaaggaaag	ttattcaggt	agaagaaaaa	taataccaga	118320
tgggaacttt	aatccatact	aagtaatgaa	gagccctgga	aatggcaaat	ggcaatgtca	118380
atataaaata	ctcttattta	tctagtatttt	aaatgtattt	aaaggacaat	ttgtgatatt	118440
aattaaaaata	ataggaatat	attgttgttt	caacgtatgt	agtagtaaaa	ttcataaaaa	118500
cagtagcaca	aataatgcag	atgataactg	gaagtatact	gttaatgagt	tttttgcatt	118560
atccatgaag	ttatataata	ttaatatagtg	gttgaatgtg	atagttttaag	gtgggatatt	118620
ataaatccta	ggacaaccaa	aaaaatttaa	actgagagga	atggatagta	agagggaatag	118680
tcctttttatg	caaaagaagg	aagaaaaaga	ggaataaaga	atataaaaaga	tatgggtgtaa	118740
acagaaaata	catagcatta	ttgtagacac	aaactgaact	accttatgag	tatatataat	118800
ataaaaaggat	taagcattac	aaataaaaagg	cagagattgt	aaattgaata	aaaaccacag	118860
ctaagtgtgt	tcttttttaga	ataaatactc	tttaagtgtg	aagatctact	ttaaacacca	118920
aaatatgaaa	aaggatatat	accatgaaaa	cctgaatcat	aaataagctg	gagtgggtgat	118980
taatggatgc	aggcactcct	aaagactaat	aagtgaatgt	ggtcaaatgt	aagaaacaaa	119040
agtatatacg	tgctcaatgt	gcaaaaactt	tttctgtata	catgctatga	tccttttgga	119100
aattaaagt	ttaaagcaat	atcactgaca	atagtatcaa	aaccataaaa	tatttagtga	119160
taaatttcac	acactatgct	caaggactat	acaccttgca	ctagaaaaaca	atgttgagga	119220
aagaattaaa	agatctaaat	atacaccatg	cttatagatt	aaaagactcc	atatcagttc	119280
tcgtgaaatt	gatcttttga	tgaaaccac	acccaagcac	tattgcaaca	gtcctttttt	119340
ggaaaaaaaa	attggaggac	ttatatacct	taataataag	acttataaaa	gtacaggaat	119400
caagacatgt	ggtattggcc	tggcccttg	gctcatgcct	gttaccocaa	catttttgga	119460
ggctgagtct	ggaggatggc	ttgagccag	atgttcaaga	ccagccttag	caacagagtg	119520
agaccctctc	tctacaaaaa	ataaacaatt	agatcgatgt	gatgacttgc	acatgtagtt	119580
tcagctactc	ggaatgctga	ggtgagagga	ttgcttgact	caggaggtct	agccatgagt	119640
gagcattgat	catgcctctg	cattccagcc	tggtgatgg	aatgagacac	tgtctcaaaa	119700
aaaaaaaaaa	aaaaggatat	gtgttatttg	ccaaaaaagt	atgcaaacct	aaaagggat	119760
ggcccaccac	cagaccacaa	tacatatatg	gtaaatggat	tttccgtata	gatggcaaa	119820
caattcaatg	gagacaaaaa	tgttttacaa	aatcattctg	aaccatttgg	atatccatga	119880
tacaaaacaa	aagcagaact	tgacttttgc	ttttcatctc	aaattatttt	gatatctctt	119940
ccacctaaagt	gtcagagcta	aaactgaacc	tgaaatatga	aagttccatg	aaaaaatata	120000
aaatcttcac	aaccttgag	aaggcaaac	tttttgaggc	aggagtctgt	aaacactcac	120060

tataaaataa	aacaaattat	aatgtgggct	ttcatgaaaa	ctcatgctta	ccaaaagtca	120120
ttgttaagaa	aataaataag	caagtaacac	atgagaagaa	aaatgctctc	tgtccatata	120180
tctgacaaat	ggcttggtc	cagaatatag	gaacatttct	cccactcact	aaacagagga	120240
caaacaacta	atgggcaaca	gattgaatag	gcatttcttg	gggatagata	gatgtacaca	120300
tagccaataa	gcacctgaaa	aaatgtccag	tatctcagcc	atgaaaaata	aagagttata	120360
atcatcatga	gatgtcacca	aacacccaat	ggacatggat	attattaaga	agacaccaca	120420
gtaactgatg	tcaactgatg	agagcaagga	tgtgaaactc	tctcatatgc	tggtgaaagt	120480
gcaaaatgat	acaaccactt	ttgaaatcag	tctgatagtt	tctccaaaag	ttcaataaat	120540
gcacttttac	cctacaaacc	tgcaatcctg	tttgtgaata	tttaccaccac	agaaatggaa	120600
acataagtcc	acgaagacat	ctccaagaat	attcatagca	gctttatttt	ttataacccc	120660
aaactgtaga	caatttcaat	gtcaatcaat	aagaaaatga	ataaataatt	tgtgaactag	120720
tcatacaatg	gcatactgtt	cagcaataaa	agggagcatg	tttttgatac	tctcaaatag	120780
tatggaagat	gctcaaaaat	attacattaa	agaaagatgc	cagataacaa	aaatgaacat	120840
tatgtatgag	tctattgatg	taaggttcca	gaaaggtaaa	actaatttct	ggtgaaagaa	120900
accaatatca	tttgccctctg	gccatgggaa	gagagtagca	gagattgatt	gagcagtaaa	120960
acgaagtttt	ttcttggggt	tcctgtattg	tgattgaaat	gtgagtaca	gtgagtaca	121020
caagtgtaca	tggtcatcag	aagtcaccaa	actacatcta	agatctgtgc	atttgactat	121080
acatgaaaat	atacctcagt	tgaaaataga	tcaataacct	ccctcatata	ctatacttgc	121140
taacacagcc	agctgcttgg	agaaccagct	tgctggaatg	gagaatctgg	gcttgagact	121200
gggtcacatg	gcctcctact	tactcagagac	aatgttgcat	tcccacggta	cataatacat	121260
ttcaagggtt	ctcagacagc	cacatgtcat	gaatgtgagg	attctgagag	gttgaggcaa	121320
cattcctggg	aggaacgaag	gggagcacat	tctccaagat	ccccaccac	cggggctcct	121380
accggctgtg	cttttttttt	tttttttctt	gacagagtct	cgctctgtcg	ccaggcagga	121440
gtgtaatggc	ccaatctcgg	cctccaactc	cagggttcaa	gagattctcc	gagattctcc	121500
tgccctcagc	tcagtagtgc	ctgggactac	agatgtgcgc	cactgcgccc	agctaatttt	121560
tgatatttta	gtagagacgg	ggttttgcca	tgttggccaa	gatggtctcg	ctctgttgac	121620
ctcgtgatcc	acccgccttg	gcttcccaaa	gtgctgggat	tacaggcgtg	agccaaagca	121680
cccagcctgt	gcctctcact	tactcaattg	tttttctgaa	ccctccatag	ctgggtggacc	121740
ttttcagatc	ccatagtcta	gccagccctc	tcactttatg	ccttgggtcc	cactgttctc	121800
tcatctcatc	cccttctctg	cagtcccgcg	gtggctgtgg	ccagttagagg	atggactgag	121860
agtaggagag	gaggttctgc	ccaggaaccc	atcctagaga	aacagcatcc	tgccctgggac	121920
ctagtcttcc	aggtacgctt	ttataagtct	tttagactca	aactcaactg	acccacctga	121980
agtggatttg	acaataatgc	tattttcatg	gttgtttttc	actgtaaata	cagagccctt	122040
tagctacacg	actagtacag	agagtaaggg	aggctggcct	gggaatgata	tcatcttgga	122100
tggcatttcc	tccttgagg	aataatatgt	agttccaact	cacatgttac	tatacagtcc	122160
tgtagaaaga	catcacagag	ccgtataccg	gttcctctag	gggtatgtgc	ttggcagaag	122220
tataagacac	acatcaaaa	ccgtataccg	gttcctctag	gggtatgtgc	ttggcagaag	122280
gtagaaggag	ggtattctgg	ttcctttctt	ttgcacattt	atgtatgatc	tcagttttta	122340
tatggagcat	tgatagggtt	tggtatgtgc	cccacccaaa	atctcatctt	gacttgaat	122400
ctctataatc	ctgataatcc	ccatgtgtca	agggcaggac	cagggtggag	taactggatc	122460
atggggggcag	tttctcccag	gctgttctca	tgacagttag	agagtctcct	gagatctgat	122520
ggtttttgta	gtgtctggca	tttcccctac	ttgcacttac	tctgtcctgc	cgcctgtgaa	122580
gaaggtgcct	gtttctccct	tgccctctgc	catgactgta	aatttccaga	ggcctcccca	122640
gcaatgtgga	actgtgagtc	aattaaaact	cttttctttg	taacttacct	agtctgtctc	122700
gggtatttcc	tcatagcaat	gtgagaacgg	gctaatacaa	gcataacta	cttttgatat	122760
tttaaaataa	aaattatcat	ctatctttga	aaggcatgca	caaattggga	gttgagggaac	122820
attttgtgtg	tggaatttgt	atgatacctt	taatgggaat	atttcaaaga	cacttgttaa	122880
gactttgtta	gaacaaaatg	tagaggggtc	tggtatgtcc	tgaatattct	tccgcctcct	122940
gtaacttgta	ttgctttgga	atttccagtg	gcctgacaat	gaactactgc	aggaatccag	123000
atgccgatac	aggcccttgg	tgttttacca	tggaacccag	catcagggtg	gagtactgca	123060
acctgacgcg	atgctcagac	acagaaggga	ctgtgggtcg	tcctccgact	gtcatccagg	123120
ttccaagcct	agggcctcct	tctgaacaag	gtaagaagtc	tgtgtcttac	cttgtctagc	123180
acatacctct	ctatgtgctt	ggacaacggg	atgaaaagac	atgaaaaacc	acactgatgc	123240
agaagccctt	agtgtacac	gggagctcga	gtgttggttg	aggttctgcc	atgaccaagg	123300
aagtctcagt	gccgtccctg	ggaaaagccg	agctgtgatt	tttggcacia	cttgtgggag	123360
tagtgacttt	aggactggcg	caaaaacctc	aggggtgctca	acttaaccac	tcaccttatt	123420
ctaaaatggg	ttatttcagt	gtcccagtc	aattcctatt	ctaactatgc	gtcaactgtg	123480
tgattatttc	caagccaata	agcatttcca	gtaatttctt	aaaatagtgt	tcattgcagt	123540
cttcagcgtt	gtggctcctg	agggatgtgg	cccttgattc	tgctgtccta	gagaagcctg	123600
acatgactgc	attgattctg	tatcgtcctg	gggtatgtgt	gctgcctggc	tgtctgtaat	123660
catctgtttt	atttttattt	ttttctacag	actgtatgtt	tggggaatgg	aaaggatacc	123720
ggggcaagaa	ggcaaccact	gttactggga	cgccatgcc	ggaatgggct	gcccaggagc	123780
cccatagaca	cagcacgttc	attccaggga	caataaata	ggcaggtctg	gaaaaaaatg	123840

taagccactt	tgatttggac	tctttttccc	tttgctgaca	aatcttttca	aacagaagag	123900
gggcagagga	aaatactgga	aagacttcag	gaggctaagc	gtaattagcc	ttagcatgga	123960
aaagtgcagg	agcacaggcc	agcaaaagccc	cacgcgtgtg	gggggttctca	ggcctcttct	124020
cttttgacat	ttctttactg	tttccattgt	tgggtgctgt	ttctcgtttc	tagtgcttgt	124080
cctctaagcc	aggggtcccc	actccagtac	tggtagctgt	actggtagctg	gaactggtaa	124140
ttatctgtgg	cctgttagga	actgggctgc	acagcaggag	gtgagcttgc	ggggagcaaa	124200
caaagcttca	tctgtatttt	ctgctgcttc	ccatcactct	catagctgcc	tgagctctgc	124260
cagctgtcag	atcagaggca	gcattagatt	atcatagcac	aaacctatt	gtgaactgca	124320
catgtgagga	atctagattg	cgtctcctt	atgagaatct	aatgcctgat	gatctgtcat	124380
gcttccatca	cccccagatg	ggaccaccta	cttgcaggaa	aattagctca	gggctccac	124440
tgattttacc	ttatggtgag	atgcacattt	atttcattat	atattacaat	gtaataataa	124500
ttgaaataaa	gtgcacgata	acttgaaggt	acttgagtca	tcctttaacc	atcgccccct	124560
caccccaggt	gcacagaaaa	attgcctttt	atgaaaactg	tctctgggtgc	caaaaaagtt	124620
ggggaaccac	actgctctgg	gttctagtag	tcagagatgc	cctctatgag	gcttaagtca	124680
gatttttcta	gaaaagattt	ggatgggcca	tcaggtcacc	atgagacttc	ccttagcctc	124740
atgcattcag	tgtatgggt	tactttgggg	cctatgaata	gggaagactg	agatatagga	124800
aaaaccaaag	tgtctgtgtt	ccccactct	cacacccatg	taacataaca	cttctcacac	124860
cagatatggg	gggattttct	ctcacacccc	aagcgagtct	ccagcagata	ccagctgggt	124920
gtcctacaat	gtactcgggt	cctgacactc	tatctggaga	cagtgctcaga	tcccacaagt	124980
taaggctcag	tccacaga	ctgccccact	gcagatgcca	atcccaagtt	gcaggctgtg	125040
acctgtactt	ctgcccagct	ggataaagat	ctgtttttct	atatgacctt	ccatgggttt	125100
gattactttg	ctagagtggc	tcacagaact	cagggaacaa	cgttactttt	atttaccat	125160
ttattataaa	agatattaaa	aaggatcctg	gtgaacagcc	aggtggaaga	gatgcacagg	125220
gcaaggcacg	tgggaagggg	ctcagagcct	ctatgccctc	tccagtgcac	cagtccccag	125280
taccctaagt	gttcagcaac	ccagaagctc	tccaaagtgc	gtcctgttgg	gtttttatgg	125340
aggcttcatt	acagaggcac	agtgattac	atcattggcc	atcggtgatc	ggctcacctt	125400
cggccccctc	tcctccctg	gaggttggag	ggtggggctg	aacagttcca	accctcaagt	125460
caatagcttc	gtcccttgg	caaccagccc	ctgggcttat	ccaggaaccc	accaagagtt	125520
gcttcattgc	agctcccttc	acccaggaaa	ctccaaggga	tttaggagct	ctgtgttaag	125580
aactgggggg	cagagaccca	atatacattt	cttattctat	cacaatatca	caggaaagcta	125640
aggatgatac	tgcccttgtg	tgtcttggct	gtggatgggt	cataatgcat	ggaagtaagc	125700
atcttctaat	caacagcaaa	caggctttat	caggtagaag	acccctcagc	gccccaggga	125760
caaagctcat	caatgatgtc	ccactgtcct	ctgaggctct	agctctaaga	cctccagtgg	125820
gtcaagctcc	tggagaagtg	gcacattctc	caaagaccct	tcagggtcac	cacaccctgg	125880
ttaagggtgt	ggcctcataa	ctccttttga	ctatgactga	tggcttacag	catagaaaga	125940
aataactttg	tcaaaaaata	taataatgat	agaaaagaa	aaggaaagct	cccttttgtc	126000
ttctaagaat	agatgtgaaa	tgtgtgtgcc	ttagaatata	ttctccctct	cctgctccac	126060
gtgagctgga	gcttacatgc	ctgcttgttt	tcagtactgc	cgtaaccctg	atggtgacat	126120
caatgggtccc	tgggtgtaca	caatgaatcc	aagaaaactt	tttgactact	gtgatatccc	126180
tctctgtggg	aagttgcctt	ctgttttgg	aaggaaactg	cttccctaat	atggatttgg	126240
aaaaaaaaaa	gcaaaaaaaaa	cagaaaatgg	cttttgagct	gagtgcttct	ggggaggaga	126300
tggctgccct	ctccaccaga	gcctgctttt	catcatggcc	accttgaacc	tgccctacta	126360
ttggccccat	ttgttaggaa	aacacccgcc	cctcccacca	cacacacata	aataaaataa	126420
atgtcaaat	cccaaaaggc	aaacttagag	gtgatctaata	cagcccgga	tagtcccacc	126480
gaacccttct	ttgtctagcg	tgggatgcat	gaaaaacaaa	tttagagtca	ttatgatgaa	126540
aaactgtcct	cttctgcagc	tgagaagaaa	aaaaaaatac	gagcagcagg	aaacagctaa	126600
gcatgtaatg	cacattgtaa	acctcagatg	gccatcctag	gaaatcaatg	aagggtagtg	126660
cagctcttta	gccccagatg	gcctttctcg	taagattact	actcatgagt	ccattagcg	126720
acattgctta	gagactgctt	gttaggttcc	ttcctcattg	ctctgagact	cttattggga	126780
gtatgaggct	tggatcaggg	gaagggaat	tgacattaga	tcttaaatga	ttgggtaac	126840
aaatccatgg	gggaaaaaaa	gccacttgta	cttgttccct	attttcttcc	tgctgaccaa	126900
tcaacttgtc	tgtccgagtt	acagaaacacc	accctggact	tttcttttgt	gtaatttgg	126960
tgtctgtggg	tgggtctgcc	atgtgaaggg	accttgagct	gggggaagaa	ggttggcctc	127020
caagtccact	gaagaccagc	atcctgagat	tgcctgggga	ggtgttacag	ggcagtgtatg	127080
aaagatcatg	gagccacact	gcccacgtc	acatttgggc	cactcctggg	gagagcaaga	127140
gggaagaagg	agaggttagg	gtgataggaa	agattctact	tggccaatat	tattataatg	127200
tggcattgtg	gtctctggat	ttagtgtgag	ttgatagctg	acttttttct	cgagtgggtg	127260
cttttgttct	attttgtcgg	tgctattgca	gaagcatctt	ggtgttccct	ctacctcaaa	127320
gtctcttgat	ggggtcagtt	ccagttctcc	gcttctggcc	ccatctagta	cacgccactg	127380
cctctcactg	cctgggctct	ctatccttga	caggctgcct	tgaatttaag	cccagtctga	127440
cttacctgcc	tcaaacaccc	acagtagtgc	ctgggactca	tgcaccttgc	actcccatgg	127500
aaagggaagt	cagtagcttc	ccaggtgcaa	ttctgctgtc	ctcaccacaa	ttgaggatgt	127560
atgagaatca	ggttcttaga	gattggagaa	agaaggaaga	atgggaacaa	gatttcttcc	127620

aatggactgt	gaggttcccc	accttacttt	gatgtaagac	aagtgaggtt	aaccccaagc	127680
ctggtgagga	gggttcccat	cagacacttg	gaaatcctga	ggactgtttc	ctgcagaagg	127740
atgtggttgg	tgggatattc	aggtttgact	catgattgag	aaagttagag	cctctggttg	127800
gagaaagagt	ttaataacta	tttcatttcc	accaacacat	tcagtacgaa	taataaataa	127860
gtaaaaataa	atagaaacat	tcagttttat	tttgaatagt	aggagtaggg	tataattttc	127920
gtagttactc	ttttagtaca	atgatgcatg	tttactgtat	gtaaggcata	ctagcagaaa	127980
ttgagctcag	cactagaaaa	gatgattgca	ttccatgcc	tgcttctttt	ttacaaaaga	128040
atcctataga	tagattctca	aaacaaccca	cagcaaatga	aaagttattt	ggaaaaactca	128100
ggttccagat	tcactggagt	gtagaatctc	tggttggttg	gggaggaatt	tcctcttgca	128160
gttggttatta	ataattatat	gaataattat	taactatatt	aatatattata	gttttgaaga	128220
ccttgagggg	ctggagacaa	cagagaagca	tttttgaaca	ccctctgtag	cccctgcact	128280
gttgtaggca	ttgatgggtg	gtaccaaaag	tgggacactt	tccttacctc	cagagacctt	128340
gtgggcttgc	tgacagagag	aggcagggag	gaggaaaaga	agaatagagg	cacatgtgtg	128400
taaatattccc	ccacagcagt	cagtagtca	tgaggagctc	cccagaagaa	ctgtcctgaa	128460
gctggctgag	agaaggcaac	atttcaacat	aggacagtta	tccttgctac	ataaaatcac	128520
atcacacacat	gcacatcat	gcacacacag	agactcacat	gcaaaagaat	cctttgtgcc	128580
tttcagtaaa	ctttacatgg	tttagaaaag	acttatattt	ccttgaaagg	agagtgtcct	128640
ttgttggtta	ctaccacttt	ttaaacttag	aaagaaaaat	ctaaagagtg	tttatgattt	128700
taccatttaa	tttcaccttt	gagatgtgaa	aaactagtgc	ttggaattcg	tcctgaatta	128760
aacgcacaca	ttgttaactt	ggactcaaat	gagacttctt	ttcccacttt	gtgccacagc	128820
atcctcttca	tttgattgtg	ggaagcctca	agtggagccg	aagaaatgtc	ctggaagcat	128880
tgtagggggg	tgtgtggccc	accacatttc	ctggccctgg	caagtcatgc	tcagaacaag	128940
gtaagaacag	gccagaaaa	catctatact	gtccttccat	gtaagcccca	caaaacccct	129000
ctacatttac	acagaaccac	cacagctgat	gcatacaatc	ctgcctctct	gttttctgaa	129060
ggaggaaaaa	atatagaaaa	attaaaaaaa	gttatattat	tataggttct	ctacttgga	129120
aatagccaaa	atacaaatct	ttttcttgat	ctgggcagtt	ccatcaaaat	ctgtaggcac	129180
agtgatttgc	accaagtctc	aatacttttg	gaaaatattg	aagatgctct	gagggtttct	129240
atggatattc	attgtctcac	tgtcagatga	aaagaaaggg	aagtttttag	aaatgtgaca	129300
ctttgcagtg	agggaggaca	agagcaaaact	tacctacagt	ctatcacagg	cacagatttt	129360
tttttacact	tttgtgaatc	attgaattca	atgccgaggc	tattcatcta	ttcacaaaac	129420
catgaacaaa	ttatgggttg	tgatcccat	aaatgaagag	taatcagtc	gaaccacacag	129480
aaacctggaca	ttttgggttg	cgtttcagtg	gaacatgcaa	ttcgttaagt	cagtttgctt	129540
gggtgtctct	taggaagaac	acataggaca	cagacccatc	tgccctgcag	ttttgcttcc	129600
tcatctcctt	tctacaccag	ggcacctgtg	ctcaattgct	gttctcctct	aaagagactt	129660
ccttctgtaa	gtttgtgaaa	tgccatcgac	aaacctgatc	gcacgcatt	tcactctgct	129720
gttgatattc	tttttcttta	ctttatcgtt	tgttaacttct	tgctctacag	agctttcacc	129780
ttccacatat	ttcagattca	ttctttccta	aaactgtgtg	tggtctatgt	cctcactgac	129840
tatcaacata	ctgccatcat	gcacttccta	tctctattcc	tcttctgtgc	aatctggctc	129900
caagtggctc	acaccattat	tctgatctat	caactgccta	cacagtccta	gaaagtaagt	129960
gagtcaagaa	acatcccca	aaagttaaact	tttcaggtaa	gatcagaaga	ccctcatgag	130020
tcactgctgc	tcaggatcgt	atctggctcc	ttgaagagt	accttgcata	gatcttgtca	130080
taaaaaatga	aagagacctt	gggaaggtct	tggtgtgtgc	acttttgtca	gagtccaggg	130140
ctgtgggttg	aaagccacag	ctatagagct	tatttctgga	gtcacttagc	tttgctctcc	130200
tggggacagg	ctgtgcctat	tcttgcctca	ggcatcaaaa	aaagtggcac	agatgggccc	130260
ttctgaaaaa	tctcactact	ggagcacagc	tcgaagtttc	tactatcctg	acgttgggcg	130320
gtagtccctt	gctttgggaa	tatgaacatg	atcaaaactg	agtgaacttg	tcttccctggc	130380
tttctgtaca	atgaagtaga	acaaaccatc	caatttgacc	aaagccttgg	catgttttct	130440
ttctaggttt	ggaagcact	tctgtggagg	caccttaata	tcccagagtg	gggtgctgac	130500
tgctgctcac	tgcttgaaga	agtacgttta	agggaaaact	gacatggggt	cttatcttca	130560
agactttttt	cctccctctc	ttcctccatc	ccttctttct	tcccaccctc	cccttcccttc	130620
ctccccacct	ctcttctttt	tctggaagga	acactaggaa	ccagggaatg	catgcagaat	130680
cctgaggcag	aatttccagg	gcaattggat	gagagaggag	ggaagtgttt	ctagagggaa	130740
tctgcagagg	gaagaccacg	tgcaagtgat	tttttgacc	tgtataaacc	gcaggacaga	130800
gctgttcact	accagaggca	tcaatctgta	ttgcattgct	ctagagcaat	atctgaggct	130860
gaataattta	taaagaaaag	agtttaattg	gcacatgttt	ctgacggctt	tacaggaagc	130920
aggatgctgt	catctcctct	gcttctgtgt	gggcctaagg	aagattacaa	tcatggtgga	130980
gggcaaatg	ggagcaggca	tgtcacatgg	ccagagcagg	agcaagagac	agagagagat	131040
ggggtggggg	tgctgcacaa	taccaaatga	ccagactttg	caagaactaa	gagtgagagc	131100
tcactgatca	ccatgaagat	gtggcccaag	ccattcaaga	gggatgcacc	tctatgatcc	131160
aaaccctttt	cacaggccat	agctccatca	ctggggacta	cagttgaaca	cgagatttag	131220
gtggggacaa	atatacaaac	tatatcacag	tctctgatga	aacagattga	gaacagacct	131280
taactgtcag	tttcacgcaa	attgtgaatt	ttgtttcttg	ccactcataa	gtcactgatt	131340
ctgggtggcc	gaggggtgtca	gagggacagc	gccaaagtta	tggcacagag	gatacctgaa	131400

ggggctggac	catatcttttc	tcttgacatc	ctcatctttt	ctaggtctct	aaggccttca	131460
tcttacaagg	tcatctctgg	tgcacaccaa	gaagtgaacc	tccaatctca	tggttcaggaa	131520
atagaagtgt	ctaggctgtt	cttggagccc	acacaagcag	atattgcctt	gctaaagcta	131580
agcaggtact	cgctcacctg	tggtcttcac	cccacgctgg	tgaagatatt	tgctttatgt	131640
ctgggtttta	tgggccatgg	ccactgcatg	gcagtgggga	ggaactgtct	atcacatgaa	131700
aggctcaagg	gctttgggga	cagcatcaat	cttcaacccc	agccctgcc	catgttagtt	131760
gtgctcttta	aaaaggcaga	aggattcgtt	tcctcacgtg	gaaaaagaga	taccctgtta	131820
cccgtaaaac	ttacttaatg	ttcaccagtt	catccacatt	catgatcagg	gaaagggtgt	131880
tattccaggc	taactattct	cctttcataa	taatatgctg	gagagaatca	aatgagattg	131940
catttcaaag	cgcttgaaaa	accaccatat	cgagccatgc	ttagtggtgg	cgcctcta	132000
cactgctatt	caggaggctg	acgaggaaga	attgcttgag	cccaggactt	caaggctgta	132060
ggcagctatg	attgtgccac	gtcactccag	gctgggtgac	agatcaagac	cctgtctcaa	132120
caaaagaaaa	gaaaacaaaa	caaatgaaca	gaaatattcc	acaatgtcaa	aaaaaaaaaa	132180
aaaccacaca	acatacaatt	tacaaatgca	aataataata	ttattgttgt	cttctttgat	132240
tttctctttc	ctggtgaaat	tttgttttat	taagcctgac	aaagtgatac	ctttgcttac	132300
atcaacttaa	gttagtctat	ttggacctag	gtgacagtac	aatcagctaa	gaaacagtat	132360
ttgtaggaga	ggcagggttg	ggacagggtg	caaggcatgt	gggggtgctc	ctgtgctggt	132420
ggctctggaa	ggcagggtgt	caatgcagac	agggatgagc	atggcctggt	tggggaaggca	132480
tggggcaggc	aggagcctga	gctgctctcc	tgggcctggt	cacaagccca	tggcagcttc	132540
tctgggtctg	tgaactgagg	ggtgatgtcc	tggaatcctc	tgacactcta	ggaaggagag	132600
aaggggcctt	ctggctcagc	ctttataaac	agtagctgat	ctccctcttg	ctcccagggt	132660
tctctcccac	catcccagca	aatgtgcaaa	tacaagatct	ctgctcctca	tggtcctcag	132720
agagctgggg	tggtctgatg	gcttgaacaa	gtcacttagg	aaatgtgggg	ttttggaggc	132780
attctctgat	aggtctgata	gctttgagtt	tagagttccc	accgcacatc	cccacacccc	132840
tagagcttag	ggcatttagt	gttccatgag	ggaacctgta	gagtgaggac	atctgcatca	132900
caggctgggc	cttctagtgt	ccagaagcag	aaagtgtgtc	tgcttcaaa	ttggtgctaa	132960
tgatgatttt	tggtcagaat	acggcatttc	tcatttccat	tcctttatcc	ccttgaactt	133020
actaaagtat	aatcaggtat	aaaaaccaga	gttctaattc	ttaagagtcc	ctgggattct	133080
aaggatatat	aatgtccttg	gaaaaacaata	ccatttagtt	catgcaaggt	gcttatttcc	133140
catcctcttt	catttgatgt	ctagcatttt	actgcattct	taccaccacg	gttttagtaac	133200
attcacgagg	aggaagtgga	ggatccagat	ggagcaactt	gctctgggca	cacaaggcat	133260
ttgcaatttt	ataccctctt	gatgatgtct	cagccagaca	ttctgcccag	tcacatgatc	133320
cctcttcaat	taatatgaaa	ggacacactt	ggcatgagat	tccaatcgtg	cacagaatat	133380
acatgagaag	tggtcccttg	tcacccctac	tttcaaaggc	taaggccacc	ctcagtttct	133440
tgcatgcaac	tgatgccttt	caaataaagc	cttacctctg	tgtagtccat	aggcaaccac	133500
agggcaaatg	aggggtgaaa	cgtgtgtttc	tacattgttc	tggtgcagtg	aagcaaggca	133560
gtgccagctc	agagggctct	ggggcttcaa	ggcagggtat	cctggttgta	ggtactgcca	133620
cttccagctg	ggcagtgaag	cataactgct	aatactttcc	ttacaggcct	gccgtcatca	133680
ctgacaaaag	aatgccagct	tgctctgcat	ccccagacta	catggtcacc	gccaggactg	133740
aatgtttacat	cactgctgg	ggagaaaccc	aaggtgagat	caattccatt	gcccacgtaa	133800
caaattgttt	ttgaccttca	gtgcatgtta	caaaatgagc	attttgagga	tagttgtaca	133860
aattcctacc	catgaatgtg	gtctaccac	tcctgacttt	gcctggacac	ctgtctatgt	133920
ctccataatc	agtcttcaag	ggacttgggc	aaggggagcg	gtgccatttc	cttgagtctc	133980
tctctttttt	gttttcagaa	tcttttaatt	ttttttgtaa	tgattgtatg	tttcccttac	134040
aaacaaaaaca	aacaccagta	gaggtctttg	agtctcttaa	tcataatttc	agcattcata	134100
ttgcttcccc	aggtaaagtg	ggttttgacc	cagccctcaa	gttaaagggtg	ttagattatt	134160
tttcatgtga	aattagacag	actgcgtttc	taaacatggt	gcaaaacagt	aacgacaaaa	134220
gttgtaatta	aactattctt	cttcccaaat	accacatgt	ctaattgtgtg	tgtagagggtg	134280
ttaggcaggg	gacctgaagc	tgggggagag	gcagacagtt	cccatggccc	caagtctagg	134340
atggcatttg	gtattggttg	atgggtgaga	gcaagagagg	gaatattttt	gtgcatgatg	134400
tggtatcagc	acctgtacta	cattttatgg	attccttctt	ctctttgcgg	tatgccctga	134460
caataaattat	atcogtcagc	cttaccctct	tggcagtagg	aaaactgaaa	ctgtcttaaa	134520
gtctcagctc	tactttctca	gaggtgcagg	caagggcact	gggagtctgg	ggccctggaa	134580
aactgttctg	actctgccac	ttgcagata	gacctgaact	agacacgtta	cctctttgta	134640
ccacttggct	ctaactcctt	atctgtaaaa	ccagcatttt	caaagtgtgc	tttgacacac	134700
agccttttgc	ataagcttgg	atttgataaa	atgttttttg	tggttttaaa	aagattaaaa	134760
accacaggtt	tagataattt	caaagtaggc	ttcccttttt	ctgtcatttt	cctattattt	134820
ttaaaacctc	acctccttga	ctccttggtc	cctttttctg	cactgctgag	tctgggagca	134880
ctgaggccag	gtaaaaggaa	acttggcaaa	tgaggggcac	ctatgggtgt	gggaggctgc	134940
tcctggtggt	tgcatatttt	aaaattttaa	tgctacaaac	cactgtgagt	taggtattat	135000
tggtcctatt	ttaccattga	ggaagctggg	gctcagagaa	gggtgagggt	ggtacagaca	135060
aaactgaatt	ggaaccctgg	ctcctgccta	tgggctgtca	ggacttagaa	aagtcgtgag	135120
ctctcgctga	ttgtttcctc	agctgatgtg	ggctgcaggg	ctgttatggg	ggaaataata	135180

agaaagtgc	tcaagtgtc	agcacatcct	aagcaactcca	tcatggcagc	tcctactact	135240
aataaagaat	agaattatat	ctaacatgat	tctttcttgc	aagtgcaga	aaatccaact	135300
caaattggat	taagcaaaac	aagggaaatt	cttagtgagc	tgcaaaagttt	tcaggctcac	135360
atgatggccc	caaatcccag	gtcctcccaa	tcatggagta	ggcactattt	gggggcacaa	135420
aggtagacatt	cccatggctg	cagatgctgt	gggtgctgtg	ctgtaccggg	aaagaataag	135480
aaaggccact	ctccaatta	tgtgaacaat	agtctgccca	ctctgagaag	tcaaaacttg	135540
gtcacagtc	tgccctgaa	cccacactg	actggtctct	acctgcacca	attgttccat	135600
gttggagggtg	aaggcaagac	cccactaata	cccataaggg	gcaaaagtta	gatagatcct	135660
tcaagaggat	tatgggagg	agggcaaaaa	gctgctgggc	agccagaaag	caaacagagc	135720
ctctatgata	cctcaactga	tgaagcatg	aagctaaaat	cataaggatc	tgggtgtgag	135780
ttctggctct	cccatcttcc	atgtgacatt	gggcagttat	ttaatctctt	ttagcctccg	135840
ctttctcatc	ttacatatga	gataattgtg	aggattaaga	ttacacataa	tcacatcat	135900
caccgtccac	cactaccac	atcatccca	tcaacatcat	cgccaccact	atcatcatc	135960
ttactggcac	taccatcacc	atcaccacca	ttccaccacc	atcaccaata	tcactactgt	136020
caacatcatt	accaccatca	ccatcaccac	caccatcatc	attactacca	ctaccactac	136080
taccaccatc	accatccac	accatccac	atcatccac	atatcatcac	tctcaacatc	136140
atcaccatca	ccatcaccac	caccatcatc	atcattacta	ccactaccac	tactaccacc	136200
atcaccatca	ccactgtccc	actactatca	gcatgacatc	accatcacca	ccaccatcat	136260
cattaccacc	gctactacca	acatcaccat	caccacaatt	ctactgccat	caccattaac	136320
ttaccaccac	ccatcatcat	accaccatca	tcaccactgc	cattatcact	cattatcact	136380
gccaccatca	tactatcct	ctatatctcc	tcatctgtat	tatcattact	accaccatca	136440
ctatcaccac	catcgtcacc	atcataatca	ccatcaacac	catctccaat	accaccatca	136500
ctgtaaccat	catcaccacc	accatgatca	ctatcaccat	catcacaatg	atcactgtaa	136560
ccatcattac	taccaccacc	catcaccact	actccaccac	catcaccatt	atcattacca	136620
tcaccattat	caccaccatc	atcatcacca	gcaccaccat	catcaccagc	accaccatca	136680
ccatcaccat	cattaacacc	atcactatca	ccattgggtt	aatcatcacc	accatcatca	136740
taataaaaca	tcacataacc	agggtgtagc	tgggtgttga	ccccagagcc	cactcactgt	136800
ttcctctctc	ccaccctcc	ccacacattt	ctaaccacca	tcctgcactg	ggctcccagt	136860
ctcctctggt	ctcaccacac	tgtccactga	gaaaaggatt	ttcagaacac	caactagacc	136920
aggaggagcc	acatacataa	ctcaggcctg	cttatcaact	ttctacatgt	taataatgac	136980
atcagatcaa	tgggtgttct	cagcttctca	gaaggagggtc	aaaattctcc	ccctctcccc	137040
ttcatgtgtc	ccatgtgag	ctcatttggg	tgtaccaagt	gcagagtgg	gttgaggcca	137100
aggggctcat	ccatgtaagt	ctcatctgca	atcactgggc	tgatcccggt	gccctgtctc	137160
cagggcgcca	tcagagagg	cttcaatcct	caggttacct	gtggcccacc	ctgccctcag	137220
aggtgccatc	tctacattgg	ccacgagatg	gcagcacata	ctcatagact	gcattaattt	137280
cccacaaact	cctgggtggg	tttcctctct	atcaggatgt	ttgccttgct	cagagagcaa	137340
atctgagagc	agtgacacct	aacttaactt	tcagcaaaat	atcttgagaa	gggtgcccc	137400
ttacacatct	gtgcagtcca	gggtatgcat	cccattgccca	atgctcggta	gtcaggagga	137460
gcttctctca	tgagctctg	cgggaagagac	tcttccacgc	tgctcatgta	aactccagat	137520
tcgggtgtac	ttttctgaca	ccgaagacaa	tgtatctaagt	gcagtcaagg	gctttgggga	137580
aagcaggaga	gagtgcctca	gttctagcct	gtgccatgct	tgcaaaagtt	tgcaaaattc	137640
taatgagagc	tgggtgtgca	acattggaaa	cttggattat	ttgtgagagc	actgagaaat	137700
ccctgggcat	gtccatctgg	aaaaacagca	tttcctctgg	cacttttagca	gaggttctgt	137760
ttcaatttgg	cgaaggaaat	taagcagttt	ttcacaaaag	aagaactaca	acgaggagaa	137820
ttgtccctag	tatttcttct	ccctaattgt	caagggaagt	taaattagaa	aatgaatcag	137880
gacaatttcc	acctactatg	ttagcttaata	ttttaaaaat	tgaatatcac	aagggtgagg	137940
caaagtaatt	gttttccagt	gacattttcc	actgtcacac	ccttttagag	aataatttgg	138000
caatgttact	gtgagataga	aatatgtcta	tataattatg	ggaactgaga	cttcagaaag	138060
taataaggaa	taagaatgaa	atztatgaac	aaacatgtgg	aagggttgga	gcaagagtgg	138120
ggccaacacg	catggggagg	aagcatttgg	gcagcgactc	cgcagaccac	gactcaagct	138180
gagctatata	acctccttac	gcctcagttt	cctcaactga	agaacaggaa	tgacaagtgc	138240
ctgttttcata	ggaccgttgt	gaggattaa	tgagatatac	cacattatga	gcttgtgcct	138300
ggaaagggtg	attcttagta	aatgatgact	attctttttt	attgcaataa	aattttatata	138360
acatagagtt	actattttta	ccattttttg	aggtaccact	gagtggtgatt	cagtacattc	138420
acaatggtgt	gcaaccgtca	ccatattttc	aggacatttt	tctcatcccc	aaaggaaacc	138480
tcatgcccat	taagcgatca	ctcctcatta	aaatattagt	tatgaagact	gtagcatttt	138540
tttaaaaaact	catgatataa	cattgattga	aaaaatcagt	ataggaaatt	gtgcattatg	138600
atgtaaatgt	aaaagaagca	tataaaaatc	tgaaaaaagt	atataaaaag	aatagcaatt	138660
gtattttctca	gactctcttt	acattgtaaa	aatcattttg	atagcttcaa	aagaaaagca	138720
aaaagtacac	aaacaacaac	caaccccaaa	gcagcatgac	aaagcccaga	ttgttgaaac	138780
caggtcttgg	gaacataaaa	tcttatatga	catttgcaact	ttaatgggtc	agagagtcca	138840
gtggcattgg	gagctgcctt	gtgttctgca	gcctcacgga	cagacaggag	gtccagctcc	138900
actgctctgt	tcttctggaa	tttcctcgtg	aacaagcttt	ggcctcagta	accatttctt	138960

tcatcttttt	aaacacaggt	acctttggga	ctggccttct	caaggaagcc	cagctccttg	139020
ttattgagaa	tgaagtgtgc	aatcactata	agtatatttg	tgctgagcat	ttggccagag	139080
gcactgacag	ttgccaggtg	agaaaagatc	aatagatcaa	agtcttgtgc	tctcccgctc	139140
cagtctcagt	cccttagacg	tcagtcctaa	agtggcaaat	tcaggaaggt	tttgtcagtg	139200
gaagacccca	gtctaagtg	tgctcagaaa	ctccccagat	ctgtccctga	atgcatattc	139260
agatcatcta	aggagacgtc	ttggggcttg	agttccagat	ccatagcaag	ggagccgtaa	139320
gtgccataac	tacctcaggc	cactcacctt	cctgggtgtg	gctggtcacc	agtgactgaa	139380
gtggtggctt	ttccagtaga	gaggaaggtg	gagggtagag	gaccgagaca	aattacacac	139440
acttaaccaat	gatgtccagg	ctagcccagt	ctaaaggaaa	caccaagtta	ggaagcaatg	139500
catgcaggat	tcacaaggga	ttattttttt	tcccaggaaa	aaactaagtg	atgtggtttt	139560
gttgaataga	ctttgctaag	tacttaagca	ctgcagatgc	ttgagtaata	tgctcataag	139620
ttcctttctg	atttgaatta	ctgggaaaat	gtacatatgg	ataagagaag	gatggcatcc	139680
catattaaaa	ggttggcagc	ttaaagctca	catgaatttt	cccctacctc	tgtttagggg	139740
gacagtggag	ggcctctggg	ttgcttcgag	aaggacaaat	acattttaca	aggagtcact	139800
tcttgggggt	ttggctgtgc	acgccccaat	aagcctgggt	tctatgctcg	tgtttcaagg	139860
tttgttactt	ggattgagg	aataattaat	tggaaggagg	acagagtga	acagagtga	139920
gcatcaacct	acttagaagc	tgaacagtgg	gtaaggattt	agcatgctgg	aaataataga	139980
cagcaatcaa	acgaagacac	tggtcccagc	taccagctat	gccaaacctt	ggcatttttg	140040
gtatttttgt	gtataagctt	ttaaggtctg	actgacaaat	tctgtattaa	gggtgcatag	140100
ctatgacatt	gtttaaaaa	aaactctgca	cttattttga	tttgaattaa	ttttggtttt	140160
ggtcttcaaa	attttcatgc	tcttttcatc	ccatctatct	ttatttttat	tttttagact	140220
ttacgtcctg	gggtacatgt	gcagaatgtg	caggttttgt	acatagatgt	acacgtgcca	140280
tggtagtttg	ctgcacccat	caacctgtca	tctaattcgg	tatttctttt	agttctatcc	140340
ctcccctagc	cttccacccc	ttgacaggcc	caggtgtgtg	atggtgccct	ccctgtgtcc	140400
atgtgtttct	attgttcaac	tcacacttat	gagtgagaac	atgccgtgtt	tgtttttctg	140460
ttcttgtgtt	agtgtgctga	gaatgatagt	ttccagcttc	atccatgtcc	ctgcaaagga	140520
catgaactca	tcctttttta	tggtctcata	gaattccatg	gtgtatatgt	gccacatttt	140580
atccaattct	acattgatgg	gcaattgggt	tggttccaac	tctttgctat	tggtgaatgt	140640
gccacaataa	acatacgtgt	gcagtgtttt	tcatagcaga	atgatttata	atcctctggg	140700
tataatacca	gtaattgggt	tgcaagggtc	aatgggtgtt	ctggtgctag	atctttgagg	140760
aatcaccaca	ctgtcttcca	caatgggtga	actaatttat	gctcccacca	acaatatcaa	140820
ggcatttcta	tttctccaca	tcctctccag	catctgttgt	ttcctgactt	tttaatgatc	140880
gccatttcta	ctggcatgag	atggtatctc	attgtgggtt	tgatttgcat	ttctctaatt	140940
atcagtgtat	atgagctttt	ctcatatgtt	tggttggtgc	ataaatgcct	tttttgagg	141000
agcatctgtt	catatccttt	gcccactttt	tgatgggtgt	gtttttttct	ggtaaatgtt	141060
tttaagtctt	ctgttagattc	ggcatattag	ccttttgctc	gatggataga	tggaacaaat	141120
tttatcctat	tatgtagggt	gcctgttcac	tccgatgata	gtttcttttg	ctgtgcagaa	141180
gctcttttgt	tttaattgat	ctcatttgtc	tattttggct	tttgttacca	ttgcttttag	141240
tgtttttagt	atgaagtctt	ctcccatgct	atgtcctgaa	tggtattgct	taagttttct	141300
tcaggggttt	ttatgtgttt	aggttttgca	tttaagtctt	taatccatct	tgagttaatt	141360
tttgtataag	taatgccctt	ctttgtctct	tttgatcttt	gttggtctaa	agtataattt	141420
atcagagact	agaattgcaa	tccttgcttt	tttttttctt	tttgctttcc	ttttgcttgg	141480
taaatattct	tcctatccct	tattttgagc	ctatgtatgt	ctgcacatga	gatagggttc	141540
ctgaatacag	cacaccaatg	ggtcttgact	ctttattcaa	tttgccagtc	tggtgtcttt	141600
aatggggggc	atttagtcca	tttacattta	aggttaatat	tggttatgtg	gaatttgatc	141660
ctgtcattat	gatgctagcg	ggttattttg	cccattagtt	gatgcagttt	cttcatagtg	141720
tggtatggct	ttacaatttg	gtagtttttg	cagtggctgg	taccaattgt	tcctttccat	141780
gtttagtgtc	tcgttaagg	attttatttc	ggcaggcctt	gtggtgacaa	aatctttcag	141840
catttgcttg	tctgtaagg	attttatttc	tcctttgctt	atgaagctta	gtttcgtctg	141900
gtatgaaatt	ctgggttgaa	aattattttc	ttttagaatg	ttgaatattg	gccccactc	141960
tcttcgggct	tggtgggttt	ctgcagagag	atccactgtt	agtctgattg	gcttcccttt	142020
ccgggtaacc	caacctttct	ctctggctgc	ccttagaaat	ttttccttca	tttcaacctt	142080
ggtgaatctg	acgattatgt	cttgagggtg	ctcttctcga	ggagtatctt	tggtgtgttc	142140
tctgtatttc	ctgaatttga	atgttggtct	gtcttgctag	gttggggaag	ctctccttga	142200
taatatcctg	aagagtgttt	tccaaacttg	ttctattctc	cccatcactt	tcaggtacat	142260
caatcaaatg	tagatttggt	cttttcacat	agtcctcatat	ttcttgagtc	ctttgtttat	142320
tccttttcat	tctttatcct	ctattcttgt	cttcttgctt	tatttcatta	agttgatctt	142380
caatctctga	tatcctttct	tttgcttgat	cgatttggtc	attgatactt	gtatatgctt	142440
cacaaagtgc	ttatgctgtg	tttttcagtc	agatcaggtc	atttatgttc	ttctctaacc	142500
tggttattct	acttagcaat	tcatgtaacc	ttttttcaag	gttcttagct	tccttgcttt	142560
gggttagaac	atgctgcttt	agctcggagg	attttgttat	tatacacctt	atataatagc	142620
ctgatataac	tataagattt	ttttgtaagc	accatogtaa	ccacaaagca	aaaacctaaa	142680
gtagatatatac	aaaagataaa	aaggaatcaa	agcataccac	tagagaaaaat	cacttaataca	142740

caaataaaga	tacgaagagt	ggaataaagy	aacgaagggt	ctacaaaaca	accagaaagc	142800
aattaacaaa	atggtgatag	cagatccttac	ctataaataa	ttatcttgaa	tggaaatgga	142860
ttaaattttc	caataaaaaag	acatacagtg	gccaaataga	ttaaaaaata	agatccaact	142920
atatgatgcc	tataacacac	tcacttcacc	tgtaaggact	caaacagact	gaaagtaaag	142980
ggatggaaaa	aatattctat	gcaaatggaa	acaagaagat	agaggggtag	ttatacagat	143040
tgagtatcac	taatccaaac	atctgaaatc	tgaataactc	caaaattaaa	aatgtttaag	143100
tgccaacatg	atgttcaaag	gaaatgttct	tcggagcatt	ttggattttt	gtgttttaggg	143160
atgcaaaaac	agtaaatata	taatttgtat	tagtccattc	tcacactgct	ataaagaata	143220
ctacaaagag	actgagtaat	tataaaggaa	agatgtttta	ttaactcaga	gttccacagg	143280
cttaacagga	agcatggcta	aggaggccac	aggaaactta	taatcatggc	ggaagatgaa	143340
ggagaagcag	gcaccttctt	cacaagggtg	caggacggag	tgtgagtgtg	tgaaggagga	143400
actgtcaaac	acttataaaa	ccatcagatc	ttgtgggaac	tcactcactc	tcacaagaac	143460
agcataggga	aaaccgcccc	catgatccaa	tccctcccca	ctgggctcct	cccttgacac	143520
atggggatca	tgagggttac	aattcacgat	gagatttggg	tgggacacag	ccaaaccata	143580
tcataatgca	aacattgcaa	aaacaattca	aaattcaaaa	catttctggt	ttcaggcatt	143640
ttgggataag	gaaactcaac	gtaaacgaga	ctttaagtca	aaaactgtaa	143700	
aaagagacga	agaagaatgt	aataataag	agatcagttc	attacaaata	tatagcaatt	143760
ataaatatat	attaatatat	atacccaaaa	ttgtagtacc	tacatatagt	aactaaaaca	143820
aacattaata	gatctcacag	gagagctaca	ctgtaataata	atcatagtag	cacacttgaa	143880
tagtcccata	ttcactcaac	gacagatcat	ccagacagag	aatcaatatg	gaaacacgag	143940
acttaacta	cacttttagcc	agtagacct	aacagaaata	tatagaacat	tccatccaac	144000
agcagtagaa	tacacattat	tctcaagtgc	acagggaata	ttctccagaa	tagatcatat	144060
gttaggtcac	aaaactagtc	aaaaaatgta	agaagattga	aatcatatca	ggtttttttt	144120
ttagatcata	atcgtatgaa	actagaatc	aataatgggg	gaatattgga	aaatccacaa	144180
atagatagaa	attaatcaat	atgctcctga	acaatcaatg	agtcgaagaa	gatattaaaa	144240
gaggaaatct	taaaaaatca	agacatgagt	tcatgtcctt	tgcagggaca	tgaatgaagc	144300
tggaaaccat	cattctcagc	aaactatcat	aaggacagaa	atccaaacac	cgcatgttct	144360
cactcatagg	ttaggaattga	acaatgagaa	cacttgccca	caggcggggg	aacatcacac	144420
accaggggct	gtcagggggt	ggggaagctg	tgaagggata	gcattaggag	aaatatctaa	144480
tgtaaatgac	gagttgatgg	gtgcagcaaa	ccaacacggc	acatgtatac	ctatgtaaca	144540
aaacctgcag	ttgtgcacat	gtaccccaga	acttaaagta	taataataaa	aaaagaaata	144600
tttggttttt	atttatatgc	caatcagaca	aaatgtgaaa	agccctactg	aaattaagta	144660
tcaccatgaa	agataaattc	tggataatct	tttcaagttt	taacaatgta	gctttaattg	144720
gagaaagcta	tcatttgtaa	tgagttaatc	tatcctatac	taaaaaagta	cacttgcttt	144780
aaaacataat	aaatatgatt	ttgaattgaa	aacaaaaaca	actcaagaca	aaggaaaaatg	144840
gcacacataa	cataccaata	atttatagta	tgtagcaaaa	gtgggtttta	gagggaagct	144900
tttaccaata	aacacttcca	ttaaaaaaga	agatctcaaa	taagcaacct	aagattacac	144960
ctcaacaaac	tagacaaaga	actaactaac	ccaaaagtta	gtagaaggaa	agaaataata	145020
aaagatcacat	cagaaatagt	aaagactaaa	aaactgatac	caaaaagaaa	taaaactact	145080
agttgttttt	caataaaaata	acaaaattga	ccaactttta	gctagattaa	gaaaaacaga	145140
gaataactcaa	ataaaaccag	aaagaggaga	cattacaata	gatactacag	aagtacaaac	145200
gatcataaga	gactactatg	aataattaca	tgccaacaaa	ttggataaact	tagaagaaat	145260
ggatgaattc	ctagagcaaa	aaacctacaa	agactgactc	agaaagaaat	agaaaaatctg	145320
aacagaccaa	taatgtgtac	atgattgtat	cagtaataac	aagtctccca	tcaatgaaaa	145380
ggccaggacc	taatggcttc	actgctgaag	cataccaaac	attacaaaga	ctaatatcaa	145440
ccctcctcaa	actcttctta	aaaactaaaa	agaagggaatg	ctttcacatt	cattttatga	145500
ggatagcatt	acactgatac	taaaacacaga	aaaataatac	gctaataaaa	gaacattaca	145560
ggcaatatcc	ctgataaaca	tatgtgcaaa	aatccgcaac	aaaatactag	aaaactgaat	145620
ccagtagcac	tttaaaaaga	tcattcacca	tgatcaagtg	cgatttgttt	cacgaatgca	145680
agaatagtcc	aacttacaca	aataaataaa	tgaagggatg	gatgataaaa	atgtgtatct	145740
atatatatat	gttttataca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cagaggaaata	145800
ttattcagcc	ttaatgaaga	agaaaatcct	gcctttgcat	caacctggag	gacattataa	145860
taagtgaat	aagccagaca	cagaaaggca	aatactgtgt	gatctcgctt	acatatggaa	145920
tctaagaaag	tcaaattcct	agaaatagag	agtagcttag	tgattgccag	agccgtggaa	145980
gggggaaatg	gagagatgtt	gatcaaaagg	tacaactgta	tagctttgca	agataaatag	146040
gttctggaga	tctaattgtc	agaaatgtga	ctagagttaa	taatactgta	ttgcatactt	146100
gaaatttgct	aaaagagttg	atcttaagtg	tcctcaccat	atacacaaaa	gtattatgtg	146160
aggtggtgaa	tatttttaatt	agcttatgat	aataatttca	cagtgtacat	ctatatgaag	146220
gcattacatt	gtacatctta	aatatatata	attttttatt	gtgaagtgtg	cctcaataaa	146280
actggaaaaa	ataattgaaa	agtaattgaaa	aaaattaaaa	gctattatgt	gtcaaatgac	146340
attatcaaga	aagtgaagaa	caacctactg	atgaagcaaa	cctattgaca	aaggcctggg	146400
gtccagaata	tattaagatc	tctaggctgg	gagcagtggc	tcacacctgt	aatcccagca	146460
cttggggagg	ccaaggtggg	aggatcactt	gagcctggga	gttcgacact	gcagtggagct	146520

atgattgggc	cactgccctc	caggctgcgt	gacagagtga	gactgccatc	tcttaaccca	146580
cttcttattt	agaaaaagaa	aatatgtagc	ttgctgcctg	catagtattc	ttggggcaaa	146640
tgggaaatga	gttaaaaaaa	aaaaaaagaa	ctcttacaa	tcaacaataa	aaagaaaaac	146700
aagaacgtga	atagacattt	tttccaaaaa	agatatacaa	ataggcaata	agtacatgaa	146760
atgatgggtca	acatcatttag	tcatthaagaa	aatgccaaata	aaatcacaaat	gaaataagac	146820
ttcatatcca	ttaaaaatgtc	tataatttaa	aaaatggaaa	ataacaagca	tttgtgagga	146880
tgtggagaaa	ttagaatcct	gtatattgct	ggtgggaatg	tacagggaaa	atgggttggc	146940
cactgtggaa	aacaatttga	cagttcctta	aaatgctaaa	catagaatta	ccatgtgatc	147000
taacaatttt	actcttaggt	gtatatatac	aagaattgaa	aacaagtgcc	caaacagata	147060
ccttgcatga	gaatgttcat	agcagcactg	ttacaacagc	cacacccaaa	tgtcaatcaa	147120
tagatgaggg	gataaaciaa	ttgtggttta	tacagctaca	aaaaggaatg	aagtactggt	147180
atccgctaca	tggctgaac	ttgaaagcaa	gggctgggat	ggggtcatgg	aaagtaccag	147240
cttattgggt	actgcattgt	gctttggggg	catgaaaatg	ttttggaact	ggatggaggt	147300
ggtgggtggc	aatgtgaaca	tactaaatac	aacgcattgt	tcactataag	actgctactt	147360
ttcttatgag	aatttcactt	caattaaaaa	ataccttcca	tgtatccttt	ctaaggatga	147420
tactagaata	tttgctttgg	caaaatgagg	aagtaacttt	ttttaaaaag	gaagatgtgg	147480
gatccatgaa	acgggatcaa	atatacagaga	ggaaaggggg	tcttctggat	gacagtccat	147540
ggagatccca	caactgcaca	gcaggccggc	tgtgcaccca	ggccacacca	gagcagagcc	147600
gttgggttccc	gaggagctct	ctggaagaaa	aacgctagat	ggcctgattg	gtttgggggc	147660
atattgaaaa	ggtatataac	tgagaattttg	gagtggaaatt	aggaaacaga	cataaaagct	147720
tacagaaaag	aaaataatga	attctaggga	gaaatataaa	aggatactac	aggcctcagt	147780
tacataaaca	ctgaatat	acttaaccaa	aattacaata	taattacata	attatttttag	147840
gtacatatgg	caaaaggatg	tgtgggtgta	tgtagtattg	acggtgtgtg	aagtgtatgt	147900
gtgtgggtatg	tggacggtat	gtgtatgctg	tgtatgccaa	taaaatcaca	atgaaataag	147960
acttcatatc	cattaaaaatg	tctataattt	aaatgtctat	aatttttaaa	atggaaaaca	148020
cttctcatat	ggcaggagca	ggagcaaggg	tgggggaggt	accacacaca	cttaaacacac	148080
cagatctcct	gagaactcac	tatcaggaga	acagcacctg	gagaagggtg	taaaccattc	148140
atgagttact	gccctatgag	ccaatcacct	cccacagac	cccgcctcca	cactaaggat	148200
tacaatttga	cttgaaattt	gggcatgaac	acagatcgaa	accatatcaa	taggtaatga	148260
ctaaaactga	aaaaagaagt	accacagtca	gaaagttatt	tagagagctg	aaggtaaatg	148320
ccaataggat	cagttgaaag	aattggaggt	ggccgggtgc	ggtggctcag	gcctgtaatc	148380
ccagcacttt	gggaggcgga	ggtgggtgga	tcgcctctag	gtcaggaggt	tgagaccagc	148440
ctggccaaca	tgggtgaaacc	cagtcctctac	taaaaatata	aaaattagcc	aggcctgggtg	148500
gtggacgccc	tagtcccagc	tactcaagag	gctgaggcag	gagaatcgct	tgaaccaggg	148560
aggtgaaggt	tgcagtgaac	cgagatcgtg	ccactgcact	ccagcctggg	tgacagagca	148620
aaactccatc	tcaaaaaata	atgaaataaa	gaattggaag	tgtttgcctc	tggagagaga	148680
gaaacgcagt	aattctgtaa	aaacagaact	ttttactttt	tttctttttt	tttttttttt	148740
tgagacagag	tctccttctg	tcacccaggc	tggagtgcag	tgggtcagtc	ttggctcacc	148800
gcaacctctg	cctcttggtg	tcaagcaatt	cccgtgcctc	agcctcccaa	gtagctagga	148860
ttacagatat	gggctgctat	atccagctaa	ttttttttta	tttttattag	agatgaagtt	148920
tcaccatggt	ggccaatctg	gtctcaagct	cctggactca	tgatcctcct	gcctcggcct	148980
tccaaattgc	tatgattaca	ggtgtgagcc	accatgcctg	gacagaactt	tttgactctt	149040
taaaactatgt	gcataataaa	agctgattta	aaaaaaaacca	agtaaaataa	ttttaaaatg	149100
ttccaaaaca	gattggatgg	gtacacactt	catcatgagt	ggttgaggga	gactgggtta	149160
gagatgagga	aattccaggg	actggggaaa	agttaaaatg	acaaaactgtt	cacaattggt	149220
aactgcaggt	tgtgggaaag	ttggtgaagtt	gctacagtgt	ttgttccctc	tgtagggtttg	149280
catatatatta	acatttctta	aattagcata	ataatgaact	gtgtaatcag	ctgtagagtt	149340
gaggggtgtg	agctggcaca	ggacagctga	gctactgggt	taaaataaat	gacattttaa	149400
aaaatggcta	tttgtagaat	taacagatat	aagacaccct	gatcaaggga	tgataagaaa	149460
ggactccagg	gctctgtctc	agctgtcttg	gcaacaccctg	gaagacatgg	gcctctgcaa	149520
ggtctcatat	tttcaggagg	tgttgatgaa	ggatatggac	agatctgaag	ctctgggcac	149580
tgcatgggtc	gagaagagaa	gctccggaaa	cgcgaggagct	gagtgcagat	gcagaagggc	149640
tgtcatccag	cagagggtga	ggtgacaact	ggcctagcga	gtgacctta	tcatggctac	149700
atttgttgat	cactttcttt	gtatgaggca	ctgctgtgat	tgcatataat	ttccacttac	149760
ctaaatccaa	cgtttgtcac	ttgtgaattt	ctactcttac	aaaaaacaca	acggcaacaa	149820
cctcaaacca	gtaatctagt	caaaaaagca	attcccaagg	catgacattc	agattcatca	149880
gcactcacag	agactacagt	gattgctgat	aacgccaact	taatacctgg	ccaacagcat	149940
ggatcctgac	ctccactttt	cttgtgtgtt	tacagaacca	caaaaagggtg	cagtgttttc	150000
a						150001

<210> 3

<211> 138001

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

ctctcccaaa	ttgtcaaaga	agtataaatt	agaaaatgaa	tcaggacaat	ttcaacctgt	60
tagattagct	aatattttaa	aattgaacac	tcatacaagt	gtgggtgaagt	gattgttttc	120
tagtgacatt	ttacactgtc	ataaccttct	agaaaataaa	ttggcagtg	tattgggaga	180
cagaaatatg	tctatataat	ttatgggaac	ttaggctcag	aaaatattaa	ggaataagaa	240
tgaactttat	gaacaaaagt	gtggaggggt	ggaagcaaga	ggggggccaa	cgcgcacggg	300
gaggaagcat	ttgggcagtg	actccgcaga	cccaggctca	gggtgaacta	gacaacctcc	360
ttacacctca	gtttccttaa	ctgtagagca	ggagtgatgg	aactgcctgt	ttcataggac	420
tgttgtgagg	atgaagttag	atacaccaca	ttataagctt	gtgcctggaa	aggataatgc	480
ttagtaaatg	atgactattc	ttttttattg	caataaaatg	tacacagcgt	aagagttact	540
attttaacca	tttttgtagg	gtaccaccaa	gtggcattta	gtacattcac	agtgggtgtc	600
aaccatcatc	atatttccag	aatattttcc	tcattcccaa	aggaaacctc	atgctcatta	660
atcagtagct	ctccttttaa	atatttagtta	tgaagatcat	agcactatac	aaaactcatt	720
atgtaatggt	gagtgaaaaa	atcagggtgt	gaaattttgt	gatatgatgt	aattagttaa	780
agaagcatcac	aaaaagctg	aaaatataaa	aacaatagca	attgcatttc	tcagactcta	840
cattttaaaca	ttattcttta	tggtttttaa	agcaaagaaa	aaggtaagaa	aacaacaacc	900
aaccgcaaa	caccatgaca	aagctcagat	tgttaaatacc	aggtttttgg	aacatagact	960
cttatatgac	gttttacttc	tccaggggtc	agagagctctg	gcagcattgg	gagctgcctt	1020
gtgttctaca	gcctcacgga	cagacaggag	gtccatcacc	actgctctgt	tcttctggag	1080
tttccttgtg	aacatgttgt	ggacgtagtt	accatttctt	tcattctttt	aaacacaggt	1140
acctttgggg	ctggctttct	caaggaagcc	cagctccctg	tgattgagaa	tgaagtgtgc	1200
aatcgctatg	agtttctgaa	tggaagagtc	aaatccactg	agctctgtgc	tgggcatttg	1260
gctggaggca	ttgacagttg	caaggttaaga	aaagatcaag	agaccaaagt	tagtcttgtg	1320
ctctcctgtc	tcagtctcag	tccttagtag	ttgagtcaca	aagtagcgaa	ttcaagtagg	1380
ttttaatcaa	tggaagaccc	cagtctaagt	gttgctcaga	aactccctag	atctgtccca	1440
aatgtatat	cagatcatcc	aaggggactt	cttggggctt	gagttccaga	tcagcagcaa	1500
gggagccata	agtgccataa	ctacctcaga	ccactcaccc	tcctgggggtg	tcccgggtggc	1560
cagggactaa	agtggtgatt	tttctggtag	ggaaggaggt	agagggtaca	ggacagagac	1620
taactgcaca	caatatctga	gactggagct	cagatattgc	tgatgatcag	agttggcgtg	1680
tctcccaaat	tgattttaca	ctggggcttg	gatactgttt	taaacgggag	gagcctccta	1740
accatcttga	cacaaccact	gacgtgacta	cactagagat	agactctttc	cacttaattc	1800
taccactctt	gctttacttc	atgagaacga	aaatgtaaga	ttgcaccatg	aattcatttg	1860
cggaaagatt	gatactatgc	ttttatttta	ttttatttta	ttttatttta	ttttatttta	1920
ttttatttag	actctcacc	cgggtgaagt	gcactgacgt	gattttggct	cactgcaact	1980
tccacctcct	gggttcaagt	gaatactcca	gcctccctag	tagctgggat	tacaggtgcc	2040
caccaccacg	cctggctaatt	ttttgtattt	ttagtagaga	tggggtttca	ccacattggc	2100
ctggctggtc	tcaaaactct	gacctgtgta	tccacctgtc	ttggcctccc	aaagtgcctg	2160
gattacagag	ttgagccacc	gcactcgacc	ctatgtttta	tttttaaaaa	tatttatttta	2220
tttattttaag	ccacaactac	tagaatagga	aggattgata	ttttattaat	tttatttggt	2280
atttattatt	tttttttctt	tcctgagaca	ttcttgctct	gtcaccacag	ctggagtgtca	2340
gtggcacatt	cttggctcac	tgcaacctcc	atctcctgtg	ttcaagcaat	tctagtgcct	2400
cagcctactt	agtagctggg	atgactggca	tgtgcctcca	caccagctta	atttttgtat	2460
ttttttaga	gacagggttt	tggcatgttg	cccaggcttg	tctcaaacctc	ctggcctcag	2520
gtgatccatc	tgccgtggcc	tcccataaatg	ctgggattat	aggcatgagc	caccaccccc	2580
tcctggaagg	attgatattc	tataacataa	tttataatta	cagaaaacat	gtgagttcac	2640
taggaataaaa	taaattttga	agataataaa	agattttcac	ttatgttgct	atttcggcac	2700
agtttgggtat	aggatgtgga	gatgttaaca	tttataccta	gcttgctcgt	aaactaagac	2760
ctgaaagggt	tgtgtctatc	agctgcaccc	ctgggtagcg	acacaacctc	gggaaggcct	2820
cagccccctc	ctcgtacagc	actgcctgtt	ggaaagcttg	agggaggcta	tggatgtgca	2880
gcacttggca	gagggtctgg	tcattggaagt	taccagcaaa	tatgagctac	ttttatgatt	2940
ttattttatc	caaaagaaag	agaatgaaag	aagaggggag	gaaacaagac	taatcaggaa	3000
agatgaagg	ctaggggtga	gggaaggagt	aaggagacat	aaaggcaatg	tggagcagct	3060
gaggggggaa	atggccttca	ccacttccca	gcattctattg	acattgcact	ctcaaatatt	3120
ttataagact	ctatattcaa	ggtaattgtt	gaaccctgct	gagccagtgg	catgggtctc	3180
tgagagaatc	attaacttaa	tttgactatc	tggtttgtgg	gtgcgtttac	tctcatgtaa	3240
gtcaacaatg	tcctgggatt	gggacacact	ttctgggcac	tgctggccag	tcccaaaatg	3300
gaacataagg	aagtggttct	tctacttctt	ttatttctga	aatcaggtaa	gacatagttt	3360
tttttaattta	taagaattat	tttttctccc	acaatgtagt	aaaaatacat	atgccatggc	3420
tttatgtgca	attcatttaa	tttttgattc	atgaaattcc	cagttcaaaa	tcttgtatat	3480
gattgaaaaa	ttcttaaaaa	aataagttta	atttccccgt	gaagactgtc	acggtgctgg	3540
aatgaatggg	cagaaaaaat	aatggttgat	ttttctaata	taaaagagt	tgctacatg	3600

atggccagtc	tggtgaaaa	ataaatagcc	attgtagcta	actatgcaaa	ggatggctaa	3660
gctcttcgct	tggttctcag	tttcatthaat	ttatatcatc	tctgttcagg	tgccatgctc	3720
ccctcactag	caagttgaaa	caatgaaata	actctttgaa	tatgtttggg	tccttgacct	3780
gttcatggag	tggtgactcag	catttctctc	tttgttatgg	cctgagtaag	gctttccatc	3840
ggtatacatt	tgcttcttat	ccctggagaa	attatacaca	tccattttgcc	agatgatata	3900
cgcataataat	gattcaacaa	atactcaggg	tatttggtga	gtgggttagg	tccccacatt	3960
tttatacata	catacacaca	tacacaccgt	gtgtgattgt	gaatgtaagt	gtgtgtcctt	4020
tacaaatact	agcttattta	gctcatggta	taggtagggt	agcatagtca	tccccatttt	4080
ataaacaaaag	aaatctagac	ttaggaaaat	catgttattt	gtctcgtgac	caaattccca	4140
aatcaaggaa	ataaagaaac	ctggatttaa	gccagatttc	caagaaaaaa	tctagggctc	4200
ttctcacttt	ttcatctttg	ttccaacatt	tgaaaaaata	aatctaaca	cattccaatg	4260
taactgaaga	gcaggttaat	tgtttggcac	ttgcagaatc	caattaagaa	gagagaagtc	4320
tggtataaaag	aaagtatttt	gcttccaaag	ctagcttagg	ggaagaaatg	cagcagtcct	4380
gccgtactac	ttcacttttag	gagcagaaag	tggtcactttt	aaaaggcaac	agaggaggcg	4440
agcaaggatt	cagggggtcca	tgctagcttg	ggcaccttat	ccaccaggta	gttgagcagt	4500
tgctgtctgg	gcaggggtgt	agcagggtgt	tgctccttga	ggcaaatctc	tgaggaggga	4560
gagtttttga	gtgggcatgc	tttggtttat	aaatcacctg	tgaactcagg	agttccatct	4620
tgaagcaat	acatagtttag	atgaacttgc	cctgcaggga	gagctctgat	aaaggagggt	4680
agatgcttgc	aatttaattct	ataaattacc	agataaaatt	ttacaagttg	acttttaagt	4740
caaacacatt	agcttattag	ggaagccatt	caagaaaata	tcaaaagaaa	tacagagcag	4800
gagaagatta	agcaaagagt	tttttgggga	aattgggtgtc	tatgtctgtg	tgtgtaggga	4860
gtgcagggga	tatgaatatt	ctatttcagc	ccatggaaac	taggatgtag	atcactgtga	4920
acttattcag	caggctacac	ccaaaggcta	gaacaaactt	ctctgccaca	ggattaacat	4980
atgttttaaat	cgactctggg	ggcacattct	ctgataagct	cttttggaaa	gccaggcttt	5040
ctgtggacgt	gttatctttc	caatgtgtgc	tggaatgcc	ggggagagga	aaaagtttct	5100
tttacagcca	tgctcagtga	gaagcggaga	aacatcttct	attcacaaat	tgctaagtct	5160
tttacacatg	caaatatgca	tacacattca	cacaccacag	tgaggaaaga	attctcacac	5220
cattaataaaa	atacattttac	ttcagtagca	atatacatct	acattttgcc	tataatataa	5280
aaagtattttt	cctattaaaa	gatttgttta	atgtttcttc	accaacaaat	aaaccctatt	5340
aaatcccat	tgccatatga	gccttgagg	tgaatcagag	aaacaaaagg	attgtggaaa	5400
aatcatcagg	ttaaaaaaaag	aaaaattgat	tctgttttgg	gatatttctt	agcaacatga	5460
gtcggggagg	ggatctttag	aaatgaagct	tatgaagcat	aataaaatga	cacagttaca	5520
ggtaaccttg	ttaaaggggg	aaatgaatgg	aagtttcttc	tttttgaata	tcaattgtag	5580
cctgctctgc	tacattttcaa	aaacactctt	caaaatgttt	aactgaactc	actgtaggaa	5640
gcaccttatt	aattttattgt	gtgttttgaa	gtcacactgt	gagctataga	atttacccaa	5700
gcacaactct	tccctgaaaa	gagagttcaa	atgagaaaca	gtgcgggggtg	aagacatgga	5760
tatgggccta	aaatatctat	ttctcaatga	tattttgata	tatctatcaa	gtgcttttta	5820
gtggattagg	ttcagaatgc	atcagccaat	gcctgttcaa	taatccagtt	ttccagcata	5880
gagcatatta	aattgaggaa	ggacaaagtc	acagagggtg	ggagcagggtg	gactgtggcc	5940
aaaggacttg	catgaaacag	agtcggtgca	tcctcctcct	tgccctgcc	tcatgtgtctg	6000
tgtactctca	ggaggtcagg	acaggccttt	ctgagaatga	gaatctgttc	atctgccttt	6060
ctactggata	ctgtcatcg	gcatacaaac	acatgttctc	tgcatgtgtg	catctttcag	6120
aacctcccct	gaccctgtat	tccttagaag	tctcgtctgt	ttcagagcca	ggcttctctc	6180
ctgctgccac	cccactgct	cttctagtca	ctctttaacc	cactccatct	gcatgtggcc	6240
cccaccacac	ccctcaaagt	ggtcaagggt	gtcctgttgc	ttaattccat	ggaagcttgg	6300
ctatcttcat	tttattagcc	tcttttggcc	tctcaccctg	tgaaaatcac	tacattttgt	6360
gccagagatg	gagctggcat	ctccaggctt	ggaagagggtc	tgctgaagct	cagccagggtg	6420
tcctaaggag	cctcaggaca	ggggatgctc	agtagccttg	caatgggaac	acagctgagc	6480
cccacttggc	caccctttgc	cacaaccagg	cagaaagcag	cttttgaaca	gatttgttgc	6540
ctcagatttg	atctcaaaga	aaaatcgtgg	gcagtattgg	tcccagggttc	tgctttttta	6600
caatttctct	tgaatcttgg	atgcctatca	acaccttggg	aaaactgaat	tctccccaac	6660
taatagtggg	gtgtcactgt	agtaagccta	gtacaaaaat	ggccttcttt	gtggaggagc	6720
ttcatatcct	ccattttttt	tttgcctaat	ttttgcccaa	gatgagaaca	taatttagtt	6780
cactttttat	ttattcccaa	catcatccat	gcaccaacat	ttttgttaact	aaaggaggga	6840
ccattcagaa	gatgcttatt	aactgtcaaa	gtgacagtgt	tacaaccaat	gcacatattg	6900
taagaaatca	aacaatggcc	tccaagggtc	atttctacac	agggattagc	agatcaacat	6960
caatcttggc	aacacagttg	ccactgatgg	tgtcttattt	tttttatcat	gacatggcaa	7020
tcaagagcaa	acatgattta	ttcttattta	agattttatg	gttagactag	gcagatagct	7080
agatatgagc	aggagggtgga	agcccctgag	agaatggagg	tctggagaat	ctgaaacccc	7140
agagattacc	caagtcctgc	atgctagaca	tgagtggagg	agggggaata	cctaggtaga	7200
aaagaatgcc	ccttaagatg	cccagcagtc	gctcactgtg	cagttaactt	ttcagaatgc	7260
tgctagatag	atgctgatag	ggagggaaga	gggcaaaggga	gaaattccta	agagatacac	7320
ggttgagtt	agtatacatc	tgagtgtctat	acaaccttct	ttgggtgggtg	gcaagaagca	7380

atgcagccat	tacgtagaat	tcatatcaaa	cacctgtatc	acaggtgtta	aagaaacaag	7440
aaacattgta	cttcttgtat	tcttaataat	gatttgcaat	attgtcttta	gtatcactgc	7500
aaacctctat	aaatatgatt	tttaaaaagt	atcttcttag	gttggaatta	cttctacgca	7560
ttgacttato	ttcctgggtt	tcattagccg	taccogttgt	actttcttcc	ttaccactgt	7620
ttatctcaaa	ctcttgagat	taaagtatgg	gctcaggagg	gagcgaggag	cttcaggact	7680
ctcacggacc	tccagcacag	tgtagctgcc	ttatggaaaa	gtggccacac	tgttttctgc	7740
actggtccct	gcccctacta	ttcctcactg	ggcagagcac	agccaccctg	gccctgcctg	7800
aacatttttag	tcagtgttgg	ctctgtgctt	ctctggggag	gaaatccaag	agacaacca	7860
cagcccctct	gccatttcag	ctgcagcagt	accaccgtta	atgcccttgg	gcttgagaaa	7920
gaagggacct	ggccacttcc	ctgacacctc	cagcacacag	cagggaaaga	attccagttt	7980
ctctttcttg	tgagctttca	cctgctactc	ttcaccaggc	aaggctcctg	gcttgggccc	8040
acagtgacgg	cacctgcaac	tcagtgaac	atctccactg	gctgcactct	gtgtttttgt	8100
ggggtgaagc	tcccagaggt	gactgaaagt	ccttctgccca	ctaacactgc	agtcatactg	8160
cccttgctgt	acttggacta	gggaaggaaa	aaagatcctg	agtgttttac	tcacacccca	8220
gtgtgcccga	gccaccctat	ggaaaagagg	ccagtgtgtc	atccctgcaa	gcaccctgag	8280
gcccctgccc	ctgtctcccc	agccctgtag	agccagaata	taaagctggc	agaaaaatgt	8340
aaaaaggcta	gactggctta	gcctcccagc	ctacatcttt	ctcctgtgct	ggatccttcc	8400
tgctcttgaa	catcggactc	caagtctctc	agctgtggga	cttgactgtg	cttccttgct	8460
cctcagattg	caggtggcct	attatgggac	cttgaatctt	tgtgagttaa	taccacttaa	8520
taagctcccc	tttgtgtgag	tctatctata	tctatagata	gatataggta	tactcactat	8580
atatacacat	atatacatat	actctctctc	tctctctctc	atataatata	atataataatc	8640
tcctattagt	tctgtccctc	tagagaacct	cgactaatat	agattttcat	accagaagtg	8700
gttcttgagg	aacagaatat	taaggatgga	attctttcat	tggttttggg	acttctggtg	8760
ttggctgatt	aatatgatta	gaccaaaaaa	tgctaaggac	tctacttcta	atagtatgga	8820
gaacactgat	agtacttggc	ctgaattggt	tagagagtta	tgcaaaataa	atgcatttga	8880
cactactgat	tcatacctta	tgagaggcaa	ggagttagt	gactctatac	ataatacctt	8940
tgactatatg	tggaagaacca	aggaacataa	tgaagtgggt	tgattgctcc	taagttctct	9000
ggagaagag	aatgattgatt	ctcctcaaga	caggggatct	gtctcccacc	ttcagaagca	9060
gatactgagc	cacaaatctg	ctaagattgc	cctgaatgag	agtttttaact	cctgtagaga	9120
aagagttgaa	attgtgaaaa	aacagagaca	agctgttatc	atgcgagtag	ctgatctgca	9180
acaagagggtg	catgcacagc	cttgccagggt	gtttactggt	aaagtggagg	cattgactgg	9240
aaaaaaatgg	gaccctgaaa	cttgagggtg	ggatgtgtgg	gagaaccctg	atgaagctga	9300
ggacactgag	tttgtgaact	ctgatgaaac	ttttttgccca	gaagaaacag	tttccccatc	9360
cccagtagtg	gtaacatccc	ctccctgacc	cgtgctgccca	ttagcctttc	cacctttgtc	9420
tgaggatgta	aaccctgcac	tgcttgaggc	aacagtgatg	gccttccctg	aggcagctgc	9480
cagggaagat	atgaaagaaa	ctcctcaaga	ggcaccctca	atgccctga	atgcttctag	9540
acctataact	aggctaaatt	ccttgcgggc	cccagagggtg	agggttcagag	tgtgacccat	9600
gaggaggtgc	attatactct	aaaagaactg	cttaagcttt	ctaatttata	ttggcagaaa	9660
tctggagAAC	aggcatggga	atggatatta	agggtaaggg	ataatggttg	aagggaacata	9720
gtatgtgata	agcctgaatt	tattgggttg	gccctactaa	tgagggattc	tgcatttaat	9780
gttgacagctc	ggggacttag	aaaagggttct	gatagggccg	ggagcagtg	ctcacgcctg	9840
taatcccagc	accttgggag	gcggggggcg	gcagatcacg	agatcaggag	attgagacaa	9900
ttctggctaa	aatggtgaaa	ccccatctct	gctaaaaata	caaaaattag	ctgggcatgg	9960
tgatgctgaa	ctgtaactct	atctacttgg	gaggctgagg	caagagaact	gcttgaacct	10020
gtgaggcaga	gattgcagtg	agccaagatc	gccccactgc	attccagcct	ggtaacagag	10080
caagactcca	tttccaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagttataa	tagtttattt	gcttggttag	10140
ctgaaatatg	gattaaaaga	tggtccaatg	ttagtgagct	ggaaatgcct	tggtttaatg	10200
tagaggaagt	gatccaaagg	cttagggaga	ttaggatggg	ggagtggatt	agtcacttta	10260
gacctactca	tcccagctgg	gagggtccag	aagatacacc	cttgcccgaa	gctttgtgaa	10320
atagatttgt	gagagcagca	cctgtatttt	tgaagagccc	gtaattgctc	ttctctgtat	10380
gtcagatcta	acagtaggaa	ccacagtcac	tcaactacaa	aatttaaata	caatgggaat	10440
aattggatcc	tgagggtgca	ggggccaagt	gttggcactg	aaccatcaaa	ggcaagggtg	10500
gcataactac	cataatagac	agcagaggca	aagcagccat	cagaatagtc	tgactcatgt	10560
agagctctgg	cattggctaa	ttaatcatgg	tgttcctaga	agtgaattg	atgggaaacc	10620
tactgtattc	ctacttgatt	tataataaca	aaaaactgcc	aggtagaatg	gactaaagac	10680
taatctgaat	tataaaaaaca	gataatcatg	ggccctcaat	caatttccag	actcgaacct	10740
gttacagttc	cagaaccac	tgaatgaagg	ggaggctgga	tccccttgag	gaaggacacc	10800
actaggctac	tgacaactta	tgctgttact	ctttctccca	tccttcccta	aggagacctc	10860
tgccctttta	ccagggtaac	tgtgtgtact	ggagaaagg	aagtaatgag	acatttcaga	10920
aagtactgga	cactggctct	gagctgacgt	tgattccagg	gtacccaaaa	cgttattgtg	10980
gttccccagt	taaaagtagg	gcttatggag	gttaggtaat	taatggagtt	ttagctcatt	11040
tctgacttac	agtggttcca	gtgggtccct	ggacttatcc	tctggtcatt	ttcccagtg	11100
caaaatgcat	aatttgtata	gacatactta	ttagctggca	gaaatgccac	attggctccc	11160

tgactggtag	gatgagggct	attatgggtg	gaaaggccaa	acagaagcca	ttagagctgt	11220
ctctacctag	aaaaataaaa	aaatcaaaaa	caatatccca	tccctggagg	gactgaagtg	11280
attagtgca	ccatcaagga	cttgaaagac	gcaggggtg	tgattccac	cacatccctg	11340
ttcaactctc	ccatttgacc	tgtgcagagg	acagatggat	cttgaaaaat	gatgggtgat	11400
tattttaagc	ttaaccaagt	ggtgactcca	attgcagctg	ctctaccagt	tgtggttttg	11460
ttgcttgagc	aaattaacac	atctcctggt	gcctggtatg	cagccattgg	cttggcaagt	11520
ggctttttct	ccattcctgt	ccataagacc	caccagaagc	aatttgccct	cagctgacaa	11580
ggccagcatt	atacctttac	caccctacct	caggggtgta	tcaactctcc	agctttgtgt	11640
cataatctta	tttgagagga	ccttgctcgc	ttttcacttc	cacgagatat	aacactgggtc	11700
cattacattc	atgacattat	gatgattgga	tacagtgagc	aagaagtagc	aaacacactg	11760
aacttattgg	tgagacattt	gtatgccaga	ggatgggaaa	taaatccagc	taaaatttag	11820
ggacttttcta	cctcggtaaa	atttctaggg	ttccagtggc	atgagacct	tggagatatt	11880
ccttctaagg	tgaagcataa	cttgctgcgt	ttggcccttc	ttacaaccaa	gaaagaggca	11940
caatgcctgg	tgggcctatt	tggatttttg	aggcaacaca	ttcctcgttt	gggtgtgtta	12000
ctctggccca	tttatcgagt	gacctgaaag	gctgccagat	ttaagtgcag	tctagaacaa	12060
aagaaggctt	aaacacaggt	caggctgct	gtgaaagctg	ctctgccatt	tggggccacat	12120
gaccccgag	atccaatggt	gcttgagggt	tcagtggcag	atagggatgc	tgtttggagc	12180
ctttggcagg	ccccatagg	tgaatcacag	tggagacctc	taggattttg	gagcaaggcc	12240
ctgccacttc	tgagataaac	tactctcctt	ttgagagaca	gctattgggtc	tgttattggg	12300
ctttggtggt	actggaactg	gtcctagtgt	gtcataaagt	caccatgcta	cctgaacctg	12360
cctatcatga	actggttgct	ttctgacctc	tctagccatg	aagtgggtca	gcacagcggc	12420
atttcatcat	caaattgaag	tgggtgtgat	gtgatcgggc	ttgagcaggt	cctgaaggca	12480
caagtaagtt	acataaggaa	gtggctcaaa	tgccccatgt	ctccactcat	gccaccctgc	12540
cttccctccc	ccagcctgca	cgaatggcct	catggggagt	tccctatgat	cagttgacag	12600
aggaagggaa	gactaaggac	tggttcatag	atggttctgc	acgatatgca	ggcaccacc	12660
gaaagtggac	agctgcagca	ctatatccac	tttctaaatg	catgtgtaca	cttgtgctaa	12720
gaaaatatct	ttattttatt	tcctttatct	ttcctttatc	atgtgacctt	agattttatg	12780
cttctgaaca	agcattttaa	catttcaagt	ttgttcatat	cagcatttaa	atattgttaa	12840
ccttatgtaa	taacttttgg	tttggggatt	gggtgcgtttc	tggttgatg	aggatagttg	12900
tattatatta	ggcataatta	tgaccttatt	attgtcttta	tttgaagatt	atgtatgatt	12960
tcaggatgtg	tgtatgggtt	caagttgaca	aggagtggga	cttgtgatgg	ttaatactgt	13020
caacttgatt	ggattgaaa	atgaaagcta	ttaatctcgg	ttatgtctgt	gaggggtgtg	13080
caaaaggaga	ttaacatttg	agtcagtggt	ctgggaaggc	agaccacccc	ttaatctggg	13140
tacacaccat	ctaatcaagt	tccagtgtgg	ccagattgta	aagcagggag	aaaaatgtga	13200
aaagactaga	ctgaattagc	ttcccagcct	acatctttct	cctgtgccaa	atgcttctctg	13260
ctcttgacac	tcgggaactc	agttcttcag	cgttgggagt	tggaactggc	ttcttgctcc	13320
tcagcttgca	gagggcctgt	tgtggaacct	tgtgatccgc	tgagttaata	ctacttaata	13380
agatccctct	tatatacata	taatatatta	tattatatat	aatatatata	atatatatta	13440
tatataatat	atataatata	ttatatatta	tataataat	atattatata	ttatatataa	13500
tatatattat	atataatata	tatatattat	tataatata	atataatata	tattatatat	13560
aatatatata	aatatatata	atatcctatt	agttctgtcc	ctctagagaa	ccctgactaa	13620
tacaatttat	gtcattaatc	tcattttatt	atttgtatac	attgaaccaa	ccttatatcc	13680
caggaataaa	acctacttga	ttgtgggtga	ttagcttttt	gatgtactct	tggattcaat	13740
tgctggtatt	ttattgagaa	tttttgcac	tgtgttcac	aaggatattg	gcttgaagtt	13800
ttcttttttt	gttgttccat	atcagaatga	tgacgacctc	atagaatgag	ttagtctgtc	13860
ctctttttat	ttttggaatt	gtttcaggag	gcttgatata	agctcttctt	tatatgactg	13920
gtatactttg	gctaggaatc	tctctggtcc	aggggttttt	ctggtgtagg	tttttaatta	13980
ctgattcaac	ttcagaactc	attactcatt	attgagttct	aaaactcact	ttcatgtact	14040
cttcaaaaaga	ctgtcttctt	ctgttggtga	gcggggtgtt	ctctcaaggt	cgttttaggtg	14100
aagggtggtg	ctgggtgtct	tctgtatcct	tactgcttgt	ctttctcttt	ttttattgac	14160
tactgaggat	taatgggtgat	gtgtcccaact	ttaactctag	attagtctat	ttctctttta	14220
gatttgtaact	ctgttttata	tattttgaa	ctctgttggt	aggcatgtgt	atttggattg	14280
ttaggtcttc	ttgatgatga	cctttatcat	tatgtaatgt	ttcttcttat	ctctggaagt	14340
attcggtgtt	ctgaagtcta	tttgtgctga	tatgaataca	gccttcacag	ctctattttc	14400
actagtattt	gtatatcttt	ttctcagctt	ttaatttgag	atgttcagac	catttgcatt	14460
aaagtgtgtg	ttaataggat	ttaaatttaa	tctaccatta	agttggttat	ttctctttgt	14520
cccattttaa	ctttgttcct	tttttcatat	ttttctgcct	tcattttatat	tgagttttatc	14580
tccacgactt	acttatttaa	ttaaatttta	atggttttag	tattttccac	aatgtttata	14640
atatatactt	tgattttttc	acatttcacc	ttcaaatgac	agaattatac	tggatatata	14700
gaaactctac	atcattgcac	ttctccttcc	tccctctcaa	aatgttgtgc	tattgtctct	14760
tgtaatagag	gcttacttct	attatgttat	agctctcata	atacattgac	actattttta	14820
cctgaataaa	tcagttgttt	tttaaagtga	ttatgactac	aaatattttg	aataatttct	14880
ttattttacc	atttctggtg	ctccttatct	ttacagtag	atcccaattt	ccatctggag	14940

tcacattctt	tctgtgaaaa	acaaccttta	gcattttctta	tagcacggga	ctgctgttgc	15000
tgttgtcttt	cagctttttct	ttgtctgaag	aagtctttat	tttgccttca	gttttttaaaa	15060
gtgattttgc	tgagtataga	tactgggttg	agagtttcat	tccttgtatc	attttaacaa	15120
tgatgttcca	ttatattccg	ttttgaatag	tttctgacta	gaaatctgat	ctttgtttct	15180
ttgtattcaa	tagttccttt	ttctctgact	gcctttaaga	tattctcatc	tttgtttttc	15240
aacagtttga	ctataatttg	tttattatta	actttttgta	tttattctgc	ttgaggtttc	15300
ctgagctcct	tggtatttga	gattgttgat	ttttattggt	tttgtaaaa	tcatagccat	15360
tatctattct	actgttttgt	tttttttttc	acttctctct	ctctgtattc	ttctttttgg	15420
actgtaagta	ttcaaatgtt	agatcattca	tattgcttca	taaaccttat	atgcttcttc	15480
tgcttttttt	tttttgtcag	gaactccttt	tttgtatctg	tggttggttg	gataagttct	15540
agtagactat	gttcaagttt	atggattatt	ttgttagttg	tgtctaattg	actcctcagt	15600
gctatcagag	aattcttcat	ctctgatatt	ataaatctct	tcctagcatt	ttcatgttac	15660
tcttttctat	agtttccatc	tctttgctga	aattctcccc	ctatccatgg	atattgtcca	15720
cctttaccac	aagattcctt	aacatattaa	cataggtatc	atacaaaccc	aaactgatag	15780
tttccagatg	gtgtcttttc	tgagtctgtc	tgtcttgatt	gctttattat	ttaacagtga	15840
ctatcttcc	tttcttcagt	cttgggtgtg	cttctaattg	tttaatcaaa	cactgggtat	15900
cataaatgga	ggaacagtga	agatttgcagt	aaatattatt	tatgctttga	aatgggcacc	15960
catcttctgt	tgaaaatatg	ttttgtggtc	aattgagtc	acctagtaac	tggttgaaact	16020
gaatttgcca	tttgtgcttg	ttgcttttat	cttaaatgca	ccacagggtt	aaattcctcc	16080
agtgtgggt	ttgtgttgat	agtggtggtc	agtggtggtc	gggtgtgga	agaattttct	16140
cagtgttctc	atctattatt	agatttttag	agtcactgca	tgctgtcact	acagagggga	16200
tatcttcata	caataatct	aacccattg	aaactgctgt	ttcttcttaa	tgaatgctca	16260
atctttgggt	gaaataaaca	aatgctgtat	ctcctggagc	cacttcagtc	ttagtccagt	16320
ttgcacgggc	tttgaaggga	agtattctct	tgcttatttt	ggatggaact	gcaatgcagg	16380
tgaacctgtg	gtgggttttg	agagaagag	tagcagacgt	ctgctatggt	gatcatctac	16440
atgctgggca	caagaaaatt	tccagtctct	cctccaagga	aataagattt	gatcatctac	16500
ctatccctga	gaagtgaagg	gctttgcttg	cggtgctaga	tgcaaaacca	tttttctccc	16560
ccatttccc	agaaacttaa	ggctttggct	tttctgagca	gtggtctagg	gaattgtgca	16620
agggtttcat	atttgacct	gcagacccat	caccacctac	agcttgcaag	gccaaatgta	16680
tctccctctg	atctctctct	tcctgtggtc	ctcatgaaca	ttaagaagag	atttctaaaa	16740
aagagcttgc	acatgagcat	agtttctggt	gagaagaatt	ctgatatggt	aacttcctct	16800
aaacttttaa	ataaaatatt	tctaagaatt	aaataaagtt	ctagaatgat	atgaatctat	16860
tcctttgggt	ttttgcacgt	ctgtctgcct	gctaatacaag	agaagagaat	ggtcgtaatt	16920
ctcagagact	ttttcctggt	tgtgtcataa	atgacttcac	atttttttct	gttctaaaga	16980
ctattcagct	tgatttcttc	tgttttaatt	ttagcagcac	ctgagcaaa	ccatgtgggt	17040
caggattgct	accatggtga	tatcgaggca	ctactccac	cgtactccac	cactgtcaca	17100
ggaaggacct	gccaagcttg	gtcatctatg	acaccacatc	aacataatag	gaccacagaa	17160
aactacccaa	atgcgtatgt	cattaatctt	acagtaagca	aaacaagggt	caagtaaaat	17220
ttgtcttaga	aaagggtgtg	gtcaagctaa	cttcttatga	ttaaaatttt	ctcacacata	17280
gaatgcattg	caaaaatgtt	gagaacatt	actttgagca	aagagtatga	tagaagagaa	17340
atgttaagct	ggctctcttt	cctgagagtt	tgataaaatc	aggagaatat	ctggcggttg	17400
tgaggccaca	ataatgaaa	atcagaatgt	ttagacagag	tcagcttcaa	caacactcac	17460
taaaggctca	tgtgatcttt	accocctgaa	attctataat	tctaatactc	aattcctgaa	17520
gtgaagggtg	tgttggcctt	ttctgtcttg	gtccacaagt	aaatgatatg	tgcatatcta	17580
tggaaggcgg	aatctatctt	tttctatctc	tatgtctatt	ccaacgggta	gaaacaccc	17640
gggtcctgag	caccagtgg	ctgaaggaa	acgggttgcc	aggaagagag	aagcaaaggc	17700
aggaaggcag	atgaaagtta	gaaatgagac	agatgctaaa	caataaaaa	tgcggaaga	17760
tagacagaag	ctgggtctg	accacacat	ggccagtctt	tcacacataa	gtgactacca	17820
aagacaagaa	aaaaatgatt	ccgcttgttg	gacaatagat	ggtagaggac	caagggaatt	17880
gcgagagaga	gaacaatgag	atcaactcaa	cagatgcact	ggttttcttc	ctggagaccc	17940
ttcctgcact	gaagggcagg	agatggagcc	caaaaaaac	tgtagccatc	ttgctgaaca	18000
gaggagggac	attggagttt	gggattattc	aggtggctag	gattttctag	gcctgctaac	18060
aatgagaaca	gatttgtgga	ggaaaggagt	tctagaaata	tgcatagaaa	tctcctcgag	18120
tcattggcta	aacatgaagc	tgcatgtaca	cagaaaatag	atccacaaga	aagtagggca	18180
aagaacatct	acggaagagc	agcaactaca	atggaacagt	gagctcaata	aacatgacag	18240
agctcaaata	gcactaagg	atattggagt	ttggaccaca	cagaggagag	agacttcaact	18300
gaacatcttg	ggcattcagt	agagaccag	gaaaagccat	actttaggag	tagaattagt	18360
atattcttag	aataaaggca	gctccacaca	aacaatagca	aaactgaaaa	ggaagtctcc	18420
aagcatcaga	atgatgtcca	agtcaatgaa	ctgcctctga	gaggaaaaact	caacctctt	18480
tagaggtaaa	catcaaagtc	aagtggctca	gctatgcagt	atccacagt	tgaggcctaa	18540
atataaaaact	tgactacaca	tagaaaacct	ttagtgtgac	ccacaagcag	gaggaaaaatc	18600
agccaatata	aacagaccca	gaagagacag	aaatgattag	aatggcataa	aaatttgaca	18660
tatcactata	taataattga	gttctaggat	ttaagaaaa	atgaatatag	aatgcaacag	18720

acacctttatc	cagagacagt	aagagtataa	agagccaaat	cgaagaacta	ctaagagata	18780
tgtctttaa	gaaaaaatta	ctagatggcc	tcccatctta	gttagacatt	tcagaagaaa	18840
ataccaaatg	aaaaataatt	gcatagaacc	tacagaacca	gatacacaca	tacaaaacac	18900
acgcgatgcat	acacacacac	tcaaactatg	ataagcttac	aaacacacac	acacatccac	18960
aaatgctgaa	aaatgaaatc	aaccgagcca	cacagacata	aaggaaaaaca	taaaaagatt	19020
tcctacatgt	gggaagcaag	tcacagaaag	ggggaaggag	attggaacag	aaatatatac	19080
tgaagcaag	gatggctgaa	aattttccaa	atataaagaa	gattaaaaaa	tcacggactc	19140
aagaagctca	atggatcaga	aaaataattt	ctaaaatgac	aattatagga	tgccactggg	19200
tacatagcag	ttcaactgtc	agagggcaaa	gacataatac	acagaaaaat	ctcgtaagga	19260
acgggaaaaa	caaaaagctg	tgtcttgcta	gaggaacagt	gatacaagtg	actaatgtgt	19320
tcccatcaga	aacactgcaa	cctggacaca	aaagaataac	attaaagtaa	taaacgtaag	19380
aaagaagagc	tcaactgaga	aggctacatc	cagcaataaa	atgccttgaa	gttcatccat	19440
gttggaggaa	tgacattgtg	gcactccctc	aaacaaagaa	accggaaact	gtaagacttt	19500
ggaatcagca	ggcttatgta	acaaaagagg	tgaccctaag	gaattaagga	gaagaagaat	19560
agaacaagaa	gggaactttc	tgagcctat	ataatgaaga	acctagcaat	tggaacatgt	19620
agatgaaatc	tgacatgcat	ttcttgatca	aacgtttata	tctttttaaa	tgagagtga	19680
cgagttgaag	caaaatgata	ccaatatatt	taactttacc	atatgtagaa	gtaaaaat	19740
gaacatgtag	cataaatcat	gtagggatta	attggaagtg	taccactgta	agtttcttac	19800
ctcatgcacg	atagtatgta	atactaataa	aaggttaatg	tgtgggttca	aagggatatt	19860
gcaaactccta	gagcaatcac	aaagttttta	actctgaggt	ttgttgata	ataacaatat	19920
tttatgtatt	caaaagaggg	aagccaagga	agaaaaaaa	gtcttttaag	agctctggct	19980
cttagtacat	ccagttgctc	attgaatgag	cttcctggaa	tgagggtct	gggactgaga	20040
ctaggccaca	tgtgtagagc	cactagagac	acaatgttgg	atccccatgg	cccataatac	20100
atttcccatt	ttctcaggca	ggcacaggtc	atgaatgtga	ggatactgag	agggtggagc	20160
aacgttcttg	ggaggcataa	ggaagagcga	atgcttcaag	atccccgag	cccaactcc	20220
tcagctgctt	tgctcctaa	ttcattgttt	ttgtctcctc	catagctgtc	cgacctcttc	20280
agatctctta	gtcttctgct	catcttctct	tatgccatgg	gacccactgt	tctttcaact	20340
catccccag	ttctggagt	gctgtggaca	gcagaggata	gactgagagc	aggagagaag	20400
gtcctgcccc	ggaaccatt	ctagagatac	tgcatctctc	ctgggagcaa	gttttccagg	20460
gcagctttga	gaagtcttgc	agaacaaaac	ctacttgacc	gacatgatat	gggaatgaca	20520
gacagtaata	ctatttgac	aatgcttttc	catgggaaag	gtagagcctt	ttcactaggt	20580
tttgacctga	ttgagtgctc	gagcttgac	ggaaagggtta	tcctccttga	tgccatgttt	20640
tctctgaaga	actacatggt	cgttgcaact	cccaatttag	aatatgaagt	cctaccgaga	20700
gagatacggg	gactagacag	atacagatgc	atgtgcatgt	gaatacacaa	tcccacaata	20760
gcagacgtcaa	aaccataacc	agttattcca	gagagatgga	ttgggcagaa	ggcagaagga	20820
gaataactctg	atcgtttttc	ggccacgtgt	gtgtgttatc	tcagtgtttc	taagaagcgt	20880
ttgctacttt	agattttttt	tttaaaaaaa	atagtataaa	tctatttaagt	atgagagatg	20940
tgagagagg	attagtgtac	gagagccatt	ttgtctggtg	gcaatcatat	ggtactttta	21000
atgggaatat	tagaaaggca	ccggtaatga	cctgtgtgca	gcacaaagga	gagagtgtgg	21060
ggtgccccag	catgttgctc	cactcttgt	gacgtgtatc	gttttggaat	ttccagtggc	21120
ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	21180
gatccccgtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggact	21240
gccgtcgcg	ctccgactgt	taccccggt	ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaaggt	21300
aaggagtctg	tgccagaca	tctacacgct	tcgatgctgg	gatgaaaagc	catggaaatt	21360
cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	agtgttgctc	gagttctacc	21420
atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	cggagtgtat	tctggtgcaa	21480
cgtgggtggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaacctctc	agggggtatc	acttcaaaat	21540
tcaccttggt	gtaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	aaatttttat	tgtaacatgc	21600
tgctcaggtg	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	ggggatttct	tcaagtagcc	21660
agcattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	tgtggctctg	gagcctgtca	21720
ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	ccctgggtct	atggagcagt	21780
acatgagctc	ccagtgtctc	aaggctcttc	agccctaggc	tttgaggga	gtgatttctc	21840
agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	aggggtctag	agagaaagag	21900
tagtagactc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	tgagaggatt	ccctctctcc	21960
tccaagggaa	gaagcttttg	gcgtgcacac	atccctgaga	agcaaaagtgt	ctttgtcttc	22020
agtcagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccgga	agccaaaggc	cttggttttc	22080
atgatcaacg	gtctaggga	acatgcacaa	tttccatgtc	tgtcccaaac	tctgcccccg	22140
acagccaatt	accacctgca	gcccgcatgt	ccaaatgcgg	tgccgtttgc	atgaagattc	22200
agtagagttt	cctagaaagg	tgtactctcg	tgagctcact	ttccaatgag	gaatctgatc	22260
tgttgtgttt	ctctaagggtg	tcagggtgaaa	tatttccaag	aacttactac	agttctagaa	22320
tgggaggaat	ctgttgcttt	ggtgtttgtt	tgttggtcgg	ttttctcaca	tccatctgcc	22380
tatggataag	gaaaagagaa	cgttcgtaat	tctcatagac	tcctttctgg	ttgtgtcaca	22440
aatggcttca	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	ttgatttccc	gtgttttcat	22500

ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctgggggt	gcaggagtgc	taccatggta	atggacagag	22560
ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	tgccaagctt	gggtcatctat	22620
gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactaccca	aatgcgtatg	tctttgttct	22680
ttaccataag	agaagaaaag	gccaaagtga	gtttctgtta	caagagatgt	gtctcaagct	22740
gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	agcaaaatgt	ctcaggatga	22800
ttgccttgga	gctaagggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	gctccctctc	cttcctccta	22860
gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgagagatc	acattatgaa	gaaagtcaga	22920
atgacaaaag	accagacact	tagattaccc	ttccacaaca	ccaactaaac	gtcaatggag	22980
actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	tgaagggaag	gttgcgtttg	23040
ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	tttatggaca	ggtgaattga	23100
tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	cactcgttcc	taagtaccag	23160
tggcctgaag	ggataacagt	ctccagcaag	agaagatcca	aggaagggaag	gcagatgaga	23220
gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaaagtaa	aagggatggg	tggatggaga	gaagcccggt	23280
tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	accagagaca	tggaaaaatg	23340
gtttctacat	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	aattgagaga	ggggcaatga	23400
tgggctccac	actgtgacag	ccttggttct	cttctgggat	acccttctct	cactgaatag	23460
caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	aatggaggag	agggatttga	23520
gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	ctagaataaa	gaactggttt	23580
gtgtggagga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	cctccagtcg	tgggcttgac	23640
atgacgctgc	ctgtgcacag	gaaatggttc	cacgagaaaag	tgtggcaaaag	aacatttact	23700
gagaaacacg	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	aagagagaga	tcacatagca	23760
ctctgggata	ctggagttct	tcccagctag	accagagagt	cctcaccggag	cacattgcca	23820
attcagtgga	gaccccagaa	cagccgtaat	ttaaagggtac	acttagtata	ttactagaat	23880
aaagtcagct	gcagacaacc	ccttgcacag	ctggaagcaa	agtgtccaag	catcaaatcg	23940
gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctctttaga	agtaaaacac	24000
aaagtcgatt	gcctcagcta	tgctgatatc	gcagagtggg	tcctaaattt	aaaatctgac	24060
tacatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgaccca	tgaccaggaa	ataaatcggt	taatacaaac	24120
aggcttcagg	atgagagaaa	tgcgtgaaaa	tttgacatat	tttgacatat	cagtatgata	24180
actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	agatatcata	tcaagagaaa	24240
ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagaggtagt	ataaaaaaag	tatgtcttaa	24300
ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caatttagac	gtttcagagg	aaaacattac	24360
ccaacacaca	attctagaga	acctacagaa	tgagctacac	acacacacac	acacacacac	24420
acacacactg	aaaacacacc	catactcaca	cacacgcaga	aactcacaag	ttctaacaca	24480
cacagacacg	cgaccccctg	aagaacacag	gaaatataaa	attaagcgag	cctcacagac	24540
atgtaggaaa	atatgaaaag	atttcctgca	tgtgggaagc	aagtcacagt	aaagagcaag	24600
ggagcttata	atagaaacaa	ataccagaat	caaggatggc	tgataacttt	tcaattacga	24660
agaacattaa	aaaaaatcac	agaatcgtga	aactcaaggg	atcatatagg	gaatttcgga	24720
aaaaaaaccc	aaactgtatg	atgtactttt	gtacatcaca	gttcgaaggt	aacaaggcaa	24780
agatgtaata	agaagaaaac	tgtcacgaga	aactggaggga	aaaagagctg	tgtcttctca	24840
caagtacact	attacaaaat	cccaatgtgt	tcacctcaga	aacactggaa	gccagatacc	24900
agggaatatt	gttaaaatga	taatcaggaa	caaaaagaga	tcaaccggga	atgctgaatc	24960
cagcaataaa	atgccttgaa	ggatcatccat	gtcggataaa	tgcatattgt	gcaactgccc	25020
aaagaaagaa	accggaaact	gtaagaattg	gaaatcagca	ggcttatgta	acaagagagg	25080
tgaccccaag	gaattaggtg	gaagaagaat	tgaacaagaa	aggaactttc	tgacagccac	25140
gtaatgaaga	atccagcaat	tggcaaatgt	agatagatgt	aaatgcaaaa	tattttcttg	25200
atcaaaatttc	tatatctttg	taaatgagag	ttgactactt	gaaacaaaat	gatagcaaga	25260
tatttaactt	cagcatatgt	agaggtaaga	atttgaaatg	gtagcataaa	tcacgaaggg	25320
attaatttga	agtgtaccgt	tgtaaagttt	tttacctcat	gcacgatggt	gtgtcatatt	25380
aataaaaagg	tactgtgcgg	gttcgaaggg	atattgcaaa	tcctagagca	atcacaaagg	25440
tttgaactct	gaggtttttg	gtataataag	aatagtcctt	gcattcaaaa	gaggggaagg	25500
aaaggaagaac	tagaagtctt	tcaagagctc	aggctcttat	acatccagtt	gctcattgaa	25560
ccagcttctc	ggaatggagg	gtctgggggt	gagactaggc	cacaagtcta	gagtccttag	25620
agagacagtg	ttggaacccc	atggcccata	atacatttcc	cattttctca	ggcagccaga	25680
ggatcatgaat	gtgaggatac	tgggaggttg	gagcaacggt	cttgaggagg	ataagggaag	25740
gcgaatgctt	caagatcccc	gcagcccaaa	ctactcgcct	gctttgcccc	ctaattgcatt	25800
tttctctgct	gctccgtagc	tgtccgacct	cttcagatct	cttagtccac	cctgccgtct	25860
tccttttatgc	catgggtccc	actgttcttt	caactcatcc	ccctttccct	cagtcccgga	25920
gtagctgcgg	ccagcagagg	gtagactgag	agcaggagag	aaggacctgc	ctaggaaccc	25980
cttctagaga	tactgcatcc	tgcctggggg	caagttttcc	agggcagctt	tgagaagtct	26040
tggagaaaac	aacctactaa	acctgacaga	cagtaatact	atttgcacaa	tgcttttctg	26100
tgggaaagggt	agagcctttt	cactacgtat	tgagtacata	gagtgtaggg	gttgacctgg	26160
aacggctatc	ctcctggatg	acgtgtgttt	tctgaagaac	tacatgttct	ttgcaactcc	26220
cacattagaa	tatgaagtcc	taccgagaga	gatacggaga	ctagacagat	acagatgcat	26280

ttgcatgtga	atacacaatc	ccacaatata	gacgtcaaaa	cccataccag	ttattccaga	26340
gagatggatt	gggcagaagg	cagaaggaga	atactctgat	cgttttttcg	ccacgtgtgt	26400
gtgttatctc	agtgtttcta	agaagcggtt	gctacttttag	atthttttatt	taaaaaata	26460
gtaataatct	attaagtatg	agagatgtgc	agagaggatt	agtgatcgag	agccattttt	26520
gctgggtggca	atcatatggt	actttttaatg	ggaatatttag	aaaggcaccg	gtaatgacct	26580
tgttgcagca	caaaggagag	agtgtggggt	gcccctgcat	gttgtcccac	ctcttgtgac	26640
gtgtatcgtt	ttggaatttc	cagtggcttg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatgct	26700
gtggcagctc	cttattgtta	tacgagggat	cccgtgtca	gggtggagta	ctgcaacctg	26760
acgcaatgct	cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgcctc	cgactgttac	cccggttcca	26820
agcctagagg	ctccttccga	acaaggtaag	gagtctgtgg	ccagacatct	acacgcttcg	26880
atgctgggat	gaaaagccat	ggaaattccc	actgatgcag	ccgccttcaa	tggtaaacgg	26940
atgctcgagt	gttgcctgag	ttctaccatg	taggaggaag	cctccgtgca	ctctctgggg	27000
gagccagcgg	ggtgatttct	ggtgcaacgt	gggtgggctt	tgtcttttag	atgggcacaa	27060
acccctccagg	gggatcgact	tcaaaattca	ccttgttgta	aaacgggcta	cctcagtgtc	27120
ccagccaaaa	tttttattgt	aacatgctgt	caggtgtgtc	actctttcca	agccagtaag	27180
cttttcgggg	gttttcttca	attcagagca	attcagagca	atcttcagca	tgccagattc	27240
tgagaaatgt	ggctctggag	cctgtcacc	tcgagaaacc	taagagggct	gcattgattc	27300
catgtggccc	tggtctatg	gagcagtaga	tgagctccca	gtgctctaag	gctcttcagc	27360
cctaggcttt	gaagggagt	atttctcagt	attcttaaac	ctctttctga	tgacacttgt	27420
acctgtgagg	ggtctagaga	gaaagagtag	tagactccta	ctttactaca	attcaggatg	27480
cagggcatga	gaggattccc	tctctcctcc	aagggaagaa	gcttttggcg	tgccacacac	27540
cctgagaagc	aaagtgtctt	tgtcttcagt	cagatacata	ggaccgtttt	ctgccccatg	27600
gcccgggaagc	caaagggcctt	ggctttcatg	atcaacgggtc	tagggaaaca	tgcaaaattt	27660
ccatgcttgt	cccaactct	gcccccgaca	gccaattacc	acctgcagcc	cgatttgcca	27720
aatgctgggtg	cgtttgcag	aagattcagt	agagtttcct	agaaagggtg	tacctctgta	27780
gctcactttc	caatgaggaa	tctgatctgt	tgtgtttctc	taaggtgtca	ggtgaaatat	27840
ttccaagaac	ttactacagt	tctagaatgg	gaggaatctg	ttgcttttgt	gtttgtttgt	27900
ttgttcggtt	cctcactctt	atctgcctat	ggataaggaa	aagagaacgg	tcgtaattct	27960
catagactcc	tttctgggtg	tgtcacaaat	ggcttcacat	gtttctctat	gctcagagat	28020
actcagcttg	atttcccgtg	ttttcatttc	agcaccgact	gagcaaaggc	ctggggtgca	28080
ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	tactccacca	ctgtcacagg	28140
aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	accacactcg	catagtgcga	ccccagaata	28200
ctacccaaat	gcgtatgtct	ttgttcttta	ccataagaga	agaaagggcc	aagtgaagtt	28260
tctgtttaca	gagatgtgtc	tcaagctgag	ttctccgaac	tcaacttgtg	acagatgcag	28320
atggcgtagc	aaaatgtctc	aggatgattg	ccttgaggct	aagggtctga	gagaagggaa	28380
atgttaagct	cctctcctct	ctctcctagt	ctattgagca	gaagggaat	ctggaggtga	28440
ggagatcaca	ttatgaagaa	agtcagaatg	acaaaggacc	agacacttag	attacccttc	28500
cacaacacca	actaaacgtc	aatggagact	ttccaagttg	aattccggtt	ttctggcttc	28560
cacttctctga	agggaaaggt	gcgtttgcct	tttctctctg	ggttcaagag	gaaagaatag	28620
gtgcttattt	atggcactgt	gtttctatat	ctacgtatat	ctacgtatat	tccgattgtc	28680
agaaaaacac	tcgttctcta	gtaccagtgg	cctgaaggga	tacaggttcc	cagcaagaga	28740
agatccaagg	aaggaaggca	gatgagagtc	agcacagaga	gggatgctga	aaagtaaaag	28800
ggatgggtgg	atggagagaa	gcccgggtct	gaccacccaa	tgcccaatat	tttggccaca	28860
agcgactacc	agagacatgg	aaaaatgggt	tctacatgtg	ggacaacaga	tggttagagg	28920
cctagagaat	tgagagagg	gcaatgatgg	gctccactcc	gcagatgcct	tggtcttctt	28980
cctggatacc	cttctctcac	tgaatagcaa	ggagatggag	cccaagcaga	ctgtagccat	29040
cttgctgaat	ggaggagagg	gattggagtt	tggtgatgact	gtggtagctg	aaatttttct	29100
aggtctgcta	gaaataagaa	ctggtttgtg	gaggaagaga	gctctacaaa	tacgcataga	29160
agtctcctcc	agtcgtttgg	ctgacatgac	gctgcctgtg	cacaggaaat	ggttccacga	29220
gaaagtgtgg	caaagaacat	ttactgagaa	acagcaagta	caagagcaca	ggaagctcaa	29280
taagaagag	agagatcaca	tagcactctg	ggatactgga	gttcttccca	gctagaccag	29340
agagtctcca	cggagcacat	tgccaattca	gtggagaccc	cagaacagcc	gtaatttaaa	29400
ggtacactta	gtatattact	agaataaagt	cagctgcaga	caacccttg	cacagctgga	29460
aagcaagtgt	ccaagcatca	aatcggtttc	caatcaatga	agtgctgtgt	agaggaaatc	29520
tcaactctct	ttagaagtaa	acaacaaagt	cgattgcctc	agctatgcgg	tatccgcaga	29580
gtgagtccta	aattttaaat	ctgactacat	gtagaaaagc	gtttcgtgtg	acccatgacc	29640
aggaaataaa	tcgggtaata	caaacaggct	caggaatgag	agaaatgatt	agaattgctg	29700
gaaaatttga	catatcagta	tgataactga	tttcaaatat	ttaaaaaac	aacatgcaag	29760
aaagcagata	tcatatcaag	agaaattaac	agtacagaat	agccaaatta	aattaaagag	29820
ctagtataaa	aaaagtatgt	cttaattgaa	aaaaattact	gtatggccgg	ctgatcaatt	29880
tagacgtttc	agaggaaaa	attacccaac	acacaattct	agagaacctc	cagaatgagc	29940
tacacacaca	cacacacaca	cacacacaaa	ctgaaaacac	acccatactc	acacacacgc	30000
agaaactcac	aagttctaac	acacacagac	acgcgcaccc	ctgaagaaac	agtgaatat	30060

aaaattaagc	gagcctcaca	gacatgtagg	aaaatatgaa	aagatttcct	gcatgtggga	30120
agcaagtac	agtaaagagc	aagggagttt	ggaatagaaa	caaatacccg	aatcaaggat	30180
ggctgataac	ttttcaatta	cgaagaacat	taaaaaaat	cacagaatcg	tgaactcaa	30240
gggatcacat	agggaatttc	ggaaaaaaa	cccaacctgt	atgatgtact	tttgtacatc	30300
acagttcgaa	ggtaacaagg	caaaagatata	ataagaagaa	acctgtcacg	agaaactgga	30360
ggaaaaagag	ctgtgtcttc	ctacaagtac	actgatacaa	attgccaatg	tgttcacctc	30420
agaaacactg	gaagccagat	accagggaat	attgttaaaa	tgataatcag	gaacaaaaag	30480
agatcaaccg	ggaatctga	atccagcaat	aaaatgcctt	gaagatcatc	catgtcggat	30540
aaatgcatat	tgtgcactgc	cccaaagaaa	gaaaccggaa	actgtaagaa	ttggaaatca	30600
gcaggcctat	gtaacaagag	aggtagcccg	aaggaattag	gtagaagaag	aattgaacaa	30660
gaaaggaact	ttctgcagcc	cacgtaatga	agaatccagc	aattggcaaa	tgtagataga	30720
tgtaaatgca	aaatatattc	ttgatcaaat	ttctatatct	ttgtaaatga	gagttgacta	30780
cttgaaacaa	aatgatagca	agatattttaa	cttcagcata	tgtagaggta	agaatttgaa	30840
atggtagcat	aaatcacgaa	gggattaatt	cgaagtgtac	cgttgtaagt	ttctttacct	30900
catgcacgat	ggtgtgtcat	atataaaaa	gggtactgtg	cgggttcgaa	gggatattgc	30960
aaatcctaga	gcaatcacaa	aggtttgaac	tctgagggtt	ttggtataat	aagaatagtc	31020
catgcattca	aaagagggaa	gccaagggaag	aactagaagt	ctttcaagag	ctcaggctct	31080
tatacatcca	gttgctcatt	gaaccagcct	cctggaatgg	agggtctggg	gttgagacta	31140
ggccacaagt	ctagagtctc	tagagagaca	gtgttggaac	cccatggccc	ataatacatt	31200
ggcagggcag	tcaggcagcc	agaggtcatg	aatgtgagga	tactgggagg	ttggagcaac	31260
gttcttgggg	ggcataagga	agagcgaatg	cttcaagatc	cccgcagccc	aaactactcg	31320
cctgctttgc	ccctaatagc	atttttctct	gctgctccgt	agctgtccga	cctcttcaga	31380
tctcttagtc	caccctgccc	tcttccctta	tgccatgggt	cccactgttc	tttcaactca	31440
tccccctttc	cctcagctcc	ggagtagctg	cggccagcag	agggtagact	gagagcagga	31500
gagaaggacc	tgcttaggaa	cccttcttag	agatactgca	tcctgcctgg	gagcaagttt	31560
tcaggggcag	ctttgagaag	tcttgagaaa	acaaacctac	taaacctgac	agacagtaat	31620
actatttgca	caatgctttt	ctgtgggaaa	ggtagagcct	tttcaactacg	tattgagtac	31680
atagagtgtg	agggttgacc	atcctcctgg	atgacgtgtg	ttttctgaag	ttttctgaag	31740
aactacatgt	tcgttgcaac	tccccacatta	gaatatgaag	tcctaccgag	agagatacgg	31800
agactagaca	gatacagatg	catttgcatg	tgaatacaca	atcccacaat	acagacgtca	31860
aaacccatac	cagttattcc	agagagatgg	attgggtagg	aggcagaagg	agaatactct	31920
gaatcgtttt	ccctacacag	ttcgtgttat	ctcagtgttt	ctaagaagcg	tttgctactt	31980
tagatttttt	atttaaaaaa	aatagtaata	atctattaag	tatgagagat	gtgcagagag	32040
gattagtgat	cgagagccat	ttttgctggt	ggcaatcata	tggtactttt	aatgggaata	32100
ttagaaaggg	accggtaatg	accttggttc	agcacaagg	agagagtgtg	gggtgcccct	32160
gcatgttttc	ccacctcttg	tgagctgtat	cgttttgtaa	tttccagtgg	cttgatcatg	32220
aactactgca	ggaatccaga	tgctgtggca	gctccttatt	gttatacgag	ggatcccggg	32280
gtcaggtggg	agtactgcaa	cctgacgcaa	tgctcagacg	cagaaggggac	tgccgtcgcg	32340
cctccgactg	ttaccccggt	tccaagccta	gaggctcctt	ccgaacaagg	taaggagtct	32400
gtggccagac	atctacacag	ttcgtatgct	ggatgaaaag	ccatggaaat	tcccactgat	32460
gcagccgcct	tcaatggtaa	acggatgctc	gagtggtgcc	ggagttctgc	catgttgggg	32520
gaagcctccg	tgtactctct	gggggagcca	gcggagtgat	ttctggtgca	acttggtggg	32580
gctttgtctt	tagaatgggc	acaaaccttc	cagggtgatg	ggcttcacaa	ctcacctcct	32640
tctaaaatgg	gctatctcag	tgtcttagcc	aaaattttta	ttgtaacgtg	ctgtcagggtg	32700
tgtgattctt	tctgtcgtag	taagcttttc	tggggatttc	ttcaagtagc	cagcagtcag	32760
tgcaatcttc	agcattgcag	atttcaaaaa	atgtggctct	ggagcctgtc	atcctcgaga	32820
aacctaacag	ggctgcatta	attccatag	gtcctgggtc	tatggagcag	tatatgagct	32880
cccaatgctc	taaggctctt	cagtcttagg	ctttgaaggg	agtgatttct	cagtgttctt	32940
aaacctcttt	ctgattggc	ttgtacctgt	gaggggtcta	gagagaaagg	ttagtagact	33000
tctcctttac	tgcaattcag	gatgcagggc	atgagaagat	tccctccctc	ctccaaggga	33060
agaaggtttt	ggcgtgcaca	catccttgag	aagcaaaagt	tctttgcctt	cagtcaagata	33120
tataggatcg	ttttctgccc	catggcctgg	aagccagagg	ccttggtctt	catgatcaac	33180
gatctaggga	aacatgcaaa	atttccatgt	ctttcccttc	ctctgccctc	gacagccaat	33240
taccacctgc	atcctgcatt	gccaatgca	gtgccctttg	tatgaacatt	cagtagagtt	33300
tcatagaaag	gtgctacttc	gtgagcgcac	tttgacagtga	gaaggagtct	gttctgttct	33360
gtttttctaa	ggatttcagg	tgaatatatt	cctagaactt	actacagttc	tagattggta	33420
ggaatctgta	ggtttgctgt	atgttttttg	gttggttttc	tcccatccat	ctgcctacag	33480
gtaagggaaa	gataacgttc	gtaattctca	tagactcctt	tctggttgtg	tcataaatgg	33540
cttcacatat	ttcgttattc	tcagagatac	tcagtttatt	tcttgtgttt	tcatttcagc	33600
accgactgag	cagaggcctg	gggtgcagga	gtgctaccac	ggtaatggac	agagttatcg	33660
aggcacatac	tccaccactg	tcactggaag	aacctgccaa	gcttggtcat	ctatgacacc	33720
acactcgcat	agtcggaccc	cagaatacta	cccaaatgcg	tatgtctttg	ttctttacca	33780
taagagaaga	aagggccaaag	tgaagtttct	gttacaagag	atgtgtctca	agctgagttc	33840

tccgaactca	acttgtgaca	gatgcagatg	gcgtagcaaa	atgtctcagg	atgattgcct	33900
tggagctaag	ggctctgagag	aagggaatg	ttaagctccc	tctccttcct	cctagttcta	33960
ttgagcagaa	gggaaatctg	gaggtgagga	gatcacatta	tgaagaaagt	cagaatgaca	34020
aaggaccaga	cacttagatt	acccttccac	aacaccaact	aaacgtcaat	ggagactttc	34080
cagttggaat	tccgttattc	tggcttccac	ttcctgaagg	gaaggttgcg	tttgcttttt	34140
ctctctgggt	tcaagaggaa	agaataggtg	cttatttatg	gacaggtgaa	ttgatctgtt	34200
tctatatcta	cgtatattcc	gattgtcaga	aaaacactcg	ttcctaagta	ccagtgccct	34260
gaagggatag	aggttcccag	caagagaaga	tccaagggaag	gaaggcagat	gagagccagc	34320
acagagaggg	atgctgaaaa	gtaaaaggga	tgggtggatg	gagagaagcc	cgggtctgac	34380
cacccaatgg	ccaatatttt	ggccacaagc	gactaccaga	gacatggaaa	aatggtttct	34440
acatgtggga	caacagatgg	tagaggacct	agagaattga	gagaggggca	atgatgggct	34500
ccactccgca	gatgccttgg	cttcttccct	ggataccctt	cctgcactga	atagcaagga	34560
gatggagccc	aagcagactg	tagccatctt	gctgaatgga	ggagagggat	tggagtgttg	34620
gatgactgtg	gtagctgaaa	tttttctag	tctgctagaa	ataagaactg	gtttgtggag	34680
gaaaagagct	ctacaaatag	gcatagaagt	ctcctccagt	cgttggcctg	acatgacgct	34740
gcctgtgac	aggaatggg	tccaagagaa	agtggtggca	agaacattta	ctgagaaaca	34800
gcaagtacaa	gagcacagga	agctcaataa	agaagagaga	gatcacatag	cactctggga	34860
tactggagtt	cttcccagct	agaccagaga	gtcctcacgg	agcacattgc	caattcagtg	34920
gagacccag	aacagccgta	atttaaaggt	acacttagta	tattactaga	ataaagtcag	34980
ctgcagacaa	ccctttgcac	caagtggaaag	agcatcaaat	cggtttccaa	35040	
tcaatgaagt	gcctgtggga	ggaaatctca	actctcttta	gaagtaaaaa	acaaagtcga	35100
ttgcctcagc	tatgcggtat	ccgcagagtg	agtcctaaat	ttaaaatctg	actacatgta	35160
gaaaagcggt	tcgtgtgacc	catgaccagg	aaataaatcg	ggtaatacaa	acaggctcag	35220
gaatgagaga	aattgattaga	attgcgtgaa	aatttgacat	atcagtatga	taactgattt	35280
caaatatttta	aaaaaacaac	atgcaagaaa	gcagatatca	tatcaagaga	aattaacagt	35340
acagaatagc	caaatataat	taaagagcta	gtataaaaaa	agtatgtctt	aattgaaaaa	35400
aattactgta	tggccggctg	atcaaattag	acgtttcaga	ggaaaaacatt	acccaacaca	35460
caattctaga	gaacctacag	aattgagctac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	35520
tgaaaacaca	cccatactca	cacacacgca	gaaactcaca	agttctaaca	cacacagaca	35580
cgcgcacccc	tgaagaaaaa	gtgaaatata	aaattaagcg	agcctcacag	acatgtagga	35640
aaatatgaaa	agatttctctg	catgtgggaa	gcaagtccaca	gtaaaagagca	agggagtttg	35700
aaatgataac	taagaagaag	attgagagtg	gctgataaact	tttcaattac	gaagaacatt	35760
aaaaaaaaatc	acagaatcgt	gaaactcaag	ggatcatata	gggaatttctg	gaaaaaaaaac	35820
ccaacctgta	tgatgtactt	ttgtacatca	cagttcgaag	gtaacaaggc	aaagatataa	35880
taagaagaaa	cctgtcacga	gaaactggag	gaaaaagagc	tgtgtcttcc	tacaagtaca	35940
ctgatacaaa	ttgcctaactg	gttcacctca	gaaacacttg	aagccagata	ccagggaata	36000
ttgttaaaat	gataatcagg	aacaaaaaga	gatcaaccgg	gaatgctgaa	tccagcaata	36060
aaatgccttg	aagatcatcc	atgtcgggata	aatgcatatt	gtgcactgcc	ccaaagaaaag	36120
aaaccggaaa	ctgtcagaat	tggaaatcag	caggcttatg	taacaagaga	ggtgacccga	36180
aggaattagg	taagaagaag	attgaacaag	aaaggaaactt	tctgcagccc	acgtaatgaa	36240
gaatccagca	attggcaaat	gtagatagat	gtaaaatgcaa	aatattttct	tgatcaaat	36300
tctatatctt	tgtaaatgag	agtgactac	ttgaaacaaa	atgatagcaa	gatatttaac	36360
ttcagcatat	gtagaggtaa	gaatttgaaa	tggtagcata	aatcacgaag	ggattaattc	36420
gaagtgtacc	gttgtaagt	tctttacctc	atgcacgatg	gtgtgtcata	ttaataaaaag	36480
ggtactgtgc	gggttcgaag	ggatattgca	aatcctagag	caatcacaaa	ggtttgaact	36540
ctgagggttt	tgggtataata	agaatagtcc	atgcattcaa	aagagggaag	ccaagggaaga	36600
actagaagtc	tttcaagagc	tcaggctctt	atacatccag	ttgctcattg	aaccagcttc	36660
ctggaatgga	gggtctgggg	ttgagactag	gccacaagtc	tagagtctct	agagagacag	36720
tgttggaacc	ccatggccca	taatacatctt	cccattttct	caggcagcca	gaggtcatga	36780
atgtgaggat	actgggaggt	tggagcaacg	ttcttgggag	gcataaggaa	gagcgaatgc	36840
ttcaagatcc	ccgcagccca	aactactcgc	ctgctttgcc	ccctaagtga	tttttctctg	36900
ctgctccgta	gctgtccgac	ctcttcagat	ctcttagtcc	accctgccgt	cttcctttat	36960
gccatgggtc	ccattgttct	ttcaactcat	ccccctttcc	ctcagtccc	gagtagctgc	37020
ggccagcaga	gggtagactg	agagcaggag	agaaggacct	gcctaggaac	cccttctaga	37080
gatactgcat	cctgcctggg	agcaagtatt	ccagggcagc	tttgagaagt	cttgagagaa	37140
caaacctact	aaacctgaca	gacagtaata	ctatttgcac	aatgcttttc	tgtgggaaag	37200
gtagagcctt	ttcactacgt	attgagtaca	tagagtgtga	gggttgacct	ggaacggcta	37260
tctcctgga	tgacgtgctg	tttctgaaga	actacatggt	cgttgcaact	cccacattag	37320
aatatgaagt	cctaccgaga	gagatacggg	gactagacag	atacagatgc	atttgcatgt	37380
gaatacacaa	tcccacaata	cagacgtcaa	aaccataacc	agttattcca	gagagatgga	37440
ttgggagcaa	ggcagaagga	gaataactctg	atcgtttttc	ggccacgtgt	gtgtgttatc	37500
tcagtgtttc	taagaagcgt	ttgctacttt	agatttttta	tttaaaaaaa	atagtaataa	37560
tctattaagt	atgagagatg	tgcagagagg	attagtgatc	gagagccatt	tttgctggtg	37620

gcaatcatat	ggtactttta	atgggaatat	tagaaaggca	ccggtaatga	ccttgttgca	37680
gcacaaagga	gagagtgtgg	ggtgcccctg	catgttgtcc	cacctcttgt	gacgtgtatc	37740
gttttggaat	ttccagtggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	37800
ctccttatgt	ttatacgagg	gatcccgggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	37860
gctcagacgc	agaagggact	gccgtcgcg	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	37920
aggctccttc	cgacaaggt	aaggagtctg	tggccagaca	tctacacgct	tcgatgctgg	37980
gatgaaaagc	catggaaatt	cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	38040
agtgttgct	gagttctacc	atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	38100
cggagtgtatt	tctggtgcaa	cgtggttggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaaccctcc	38160
agggggatcg	acttcaaaat	tcaccttgtt	gtaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	38220
aaatttttat	tgtaacatgc	tgtcaggtgt	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	38280
gggggtttct	tcaagtagcc	agcattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	38340
tgtggctctg	gagctgtca	ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	38400
ccctgggtct	atggagcagt	acatgagctc	ccagtgtctc	aaggctcttc	agccctaggc	38460
tttgaaggga	gtgatttctc	agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	38520
aggggtctag	agagaaag	tagtagactc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	38580
tgagaggatt	ccctctctcc	tccaaggga	gaagcttttg	gcgtgcacac	atccctgaga	38640
agcaaaagtgt	ctttgtcttc	agttagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccgga	38700
agccaaaggc	cttggttttc	atgatcaacg	gtctagggaa	acatgcaaaa	tttccatgtc	38760
ttttctcaca	tctgcccgcg	acagccaatt	accacctgca	gcccgcattg	ccaaatgccg	38820
tgccgtttgc	atgaagattc	agttagagttt	cctagaaaag	tgctacctcg	tgagctcact	38880
ttccaatgag	gaatctgatc	tgttgtgttt	ctctaagggtg	tcaggtgaaa	tatttccaag	38940
aacttactac	agttctagaa	tgggaggaat	ctgttgcttt	ggtgtttgtt	tgttggtcgg	39000
ttttctcaca	tccatctcta	tatggataag	gaaaagagaa	cggctgtaat	tctcatagac	39060
tcctttctgg	ttgtgtcaca	aatggcttca	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	39120
ttgatttccc	gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctgggggt	gcaggagtgc	39180
taccatggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	39240
tgccaaagctt	gtcatcttat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactacca	39300
aatgcgtatg	tctttgttct	ttaccataag	agaagaaaag	gccaaagtga	gtttctgtta	39360
caagagatgt	gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	39420
agcaaaatgt	ctcaggatga	ttgccttggg	gctaaggggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	39480
gtccctcaca	ttcactccta	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgaggagatc	39540
acattatgaa	gaaagtcaga	atgacaaaag	accagacact	tagattaccc	ttccacaaca	39600
ccaactaac	gtcaatggag	actttccagt	tgggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	39660
tgaagggaag	gttgcgtttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	39720
tttatggaca	ggtgaattga	tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	39780
cactcgttcc	taagtaccag	tggcctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	agaagatcca	39840
aggaagggaag	gcagatgaga	gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	39900
tggatggaga	gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	39960
accagagaca	tggaaaaaatg	gttgagacaac	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	40020
aattgagaga	ggggcaatga	tgggctccac	tccgcagatg	ccttggtctt	cttccctggat	40080
acccttctctg	cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	40140
aatggaggag	agggatttga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	40200
ctagaaaataa	gaactggttt	gtggaggaaa	agagctctac	aaatacgcat	agaagtctcc	40260
tccagtcgtt	ggcctgacat	gacgctgcct	gtgcacagga	aatggttcca	cgagaaagtg	40320
tggcaaaagaa	catttactga	gaaacagcaa	gtacaagagc	acagggaagct	caataaagaa	40380
gagagagatc	acatagcact	ctgggatact	ggagttcttc	ccagctagac	cagagagtcc	40440
tcacggagca	cattgccaat	tcagtggaga	ccccagaaca	gccgtaattt	aaaggtacac	40500
ttagtataatt	actagaataa	agtcagctgc	agacaacccc	ttgcacagct	ggaaagcaag	40560
tgtccaagca	tcaaatcggt	ttccaatcaa	tgaagtgcct	gtgagaggaa	atctcaactc	40620
tcttttagaag	taaaacaaca	agtcgattgc	ctcagctatg	cggatatccg	agagtgagtc	40680
ctaaattttaa	aatctgacta	catgtagaaa	agcgtttcgt	gtgacccatg	accaggaaat	40740
aaatcgggta	atacaaacag	gctcaggaat	gagagaaatg	attagaattg	cgtgaaaatt	40800
tgaatatatca	gtatgataac	tgattttcaa	tatttaaaaa	aacaacatgc	aagaaagcag	40860
ataatcatatc	aagagaaatt	aacagtacag	aatagccaaa	ttaaattaaa	gagctagtat	40920
aaaaaaaagta	tgtcttaatt	gaaaaaaatt	actgtatggc	cggctgatca	atthagacgt	40980
ttcagaggaa	aacattaccc	aacacacaat	tctagagaac	ctacagaatg	agctacacac	41040
acacacacac	acacacacac	aaactgaaaa	cacaccata	ctcacacaca	cgcagaaact	41100
cacaagttct	aacacacaca	gacacgcgca	ccctgaaga	aacagtga	tataaaatta	41160
agcagacctc	acagacatgt	agaaaaatat	gaaaagattt	cctgcatgtg	ggaagcaagt	41220
cacagtaaaag	agcaaggag	tttggaatag	aaacaaatc	cagaatcaag	gatggctgat	41280
aacttttcaa	ttacgaagaa	cattaaaaaa	aatcacagaa	tcgtgaaact	caagggatca	41340
catagggaat	ttcggaaaaa	aaaccaacc	tgtatgatgt	acttttgtac	atcacagttc	41400

gaaggttaaca	aggcaaatgat	ataataagaa	gaaacctgtc	acgagaaaact	ggaggaaaaa	41460
gagctgtgtc	ttcctacaag	tacactgata	caaatgtcca	atgtgttcac	ctcagaaaaa	41520
ctggaagcca	gataccagg	aataattgta	aaatgataat	caggaaacaa	aagagatcaa	41580
ccgggaatgc	tgaatccagc	aataaaaatgc	cttgaagatc	atccatgtcg	gataaatgca	41640
tattgtgcac	tgccccaag	aaagaaacgc	gaaactgtaa	gaattggaaa	tcagcaggct	41700
tatgtaacaa	gagaggtgac	ccgaaggaa	taggtagaag	aagaattgaa	caagaaagga	41760
actttctgca	gccacgtaa	tgaagaatcc	agcaattggc	aaatgtagat	agatgtaaat	41820
gcaaaatatt	ttcttgatca	aatttctata	tctttgtaaa	tgagagttga	ctacttgaaa	41880
caaaatgata	gcaagatatt	taacttcagc	atatgtagag	gtaagaattt	gaaatggtag	41940
cataaatcac	gaagggatta	attcgaagt	taccgttgta	agtttcttta	cctcatgcac	42000
gatggtgtgt	catattaata	aaagggtaact	gtgcgggttc	gaaggatata	tgcaaatcct	42060
agagcaatca	caaaggtttg	aactctgagg	tttttggtat	aataagaata	gtccatgcat	42120
tcaaaaagg	gaagccaaag	aagaactaga	agtctttcaa	gagctcaggc	tcctatacat	42180
ccagttgtc	attgaaccag	cttctggaa	tggagggtct	ggggttgaga	ctaggccaca	42240
agtctagagt	ctctagagag	acagtgttgg	aaccccatgg	cccataatac	atctccatt	42300
ttctcaggca	ccagaggtc	ggaatgtga	ggatactggg	aggttggagc	aacgttcttg	42360
ggaggcataa	ggaagagcga	atgcttcaag	atccccgcag	cccaactac	tcgcctgctt	42420
tgccccctaa	tgatattttc	tctgctgctc	cgtagctgtc	cgacctcttc	agatctctta	42480
gtccaccctg	ccgtcttcct	ttatgccatg	ggtccactg	ttctttcaac	tcacccccct	42540
ttccctcagt	ccgggagtg	ctcggccag	cagagggtag	actgagagca	ggagagaagg	42600
acctgcctag	gaaccccttc	tagagatact	gcacccctgc	tgggagcaag	ttttccagg	42660
cagctttgag	aagtcttgga	gaaacaaacc	tactaaacct	gacagacagt	aatactattt	42720
gcacaatgct	ttctgtggg	aaaggtagag	ccttttcaact	acgtattgag	tacatagagt	42780
gtgaggggtg	acctggaacg	gctatcctcc	tggatgacgt	gtgtttctcg	aagaactaca	42840
tggtcgttgc	aactcccaca	ttagaatatg	aagtcctacc	gagagagata	cggagactag	42900
acagatacag	atgcattttc	atgtgaatac	acaatcccac	aatacagacg	tcaaaaccca	42960
taccagttat	tcagagagag	tggattgggc	agaaggcaga	aggagaatac	tctgatcgtt	43020
tttcggccac	gtgtgtgtgt	tatctcagtg	tttctaagaa	gcgtttgcta	ctttagattt	43080
tttattttaa	aaaaatagta	ataatctatt	aagtatgaga	gatgtgcaga	gaggattagt	43140
gatcgagagc	catttttgt	ggtggcaatc	atatggtact	tttaattggga	atattagaaa	43200
ggcaccggtg	atgacctgt	tgcagacaaa	aggagagagt	gtggggtgcc	cctgcatggt	43260
gtccacacct	ttgtgacctg	tatcgttttg	gaatttccag	tggcttgatc	atgaactact	43320
gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	ggtgtcagg	43380
gggagtactg	caacctgacg	caatgctcag	acgcagaagg	gactgcccgc	gcgcctccga	43440
ctgttacccc	ggttccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	aggtaaggag	tctgtggcca	43500
gacatctcac	gtgtgtgtgt	ctgggatgaa	aagccatgga	aattcccact	gatgcagccg	43560
ccttcaatgg	taaaacggatg	ctcagagtgt	gcctgagttc	taccatgtag	gaggaaagcct	43620
ccgtgcactc	tctgggggag	ccagcggagt	gatttctggt	gcaacgtggt	tgggctttgt	43680
cttttaggatg	ggcacaaccc	ctccaggggg	atcgacttca	aaattcacct	tggtgtaaaa	43740
cgggctacct	cagtgtccca	gccaaaattt	ttattgtaac	atgctgtcag	gtgtgtcact	43800
ctttccaagc	cagtaagctt	ttccggggat	ttcttcaagt	agccagcatt	cagagcaatc	43860
ttcagcattg	cagattctga	gaaatgtggc	tctggagcct	gtcaccctcg	agaaaccta	43920
gagggctgca	ttgattccat	gtggccctgg	gtctatggag	cagtacatga	gctcccagtg	43980
ctctaaggct	cttcagccct	aggctttgaa	gggagtgtt	tctcagtatt	cttaaacctc	44040
tttctgatga	cacttgtacc	tgtgaggggt	ctagagagaa	agagttagag	actcctactt	44100
tactacaatt	caggatgcag	ggcatgagag	gattccctct	ctcctccaag	ggaagaagct	44160
tttggcgtgc	acacatccct	gagaagcaaa	gtgtctttgt	cttcagtcag	atacatagga	44220
ccgttttctg	ccccatggcc	cgaagccaa	aggccttggc	tttcatgatc	aacggtctag	44280
ggaaacatgc	aaaatttcca	tgtctgtccc	aaactcttcc	cccagacgac	aattaccacc	44340
tgagcccgcc	attgccaaat	gcggtgccgt	ttgcatgaag	attcagtaga	gtttcctaga	44400
aaaggtgtac	ctcgtgagct	cactttccaa	tgaggaatct	gatctgttgt	gtttctctaa	44460
ggtgtcaggt	gaaatatttc	caagaactta	ctacagttct	agaatgggag	gaatctgttg	44520
ctttggtgtt	tggttgttg	tcggttttct	cacatccatc	tgctatgga	taaggaaaag	44580
agaacggtcg	taattctcat	agactccttt	ctggttgtgt	cacaaatggc	ttcacatggt	44640
tctctatgct	cagagatact	cagcttgatt	tcccgtgttt	tcatttcagc	accgactgag	44700
caaagccctg	gggtgcagga	ggtaatggac	ggttaatggac	agagtatcg	aggcacatac	44760
tccaccactg	tcacaggaag	aacctgccaa	gcttgggtcat	ctatgacacc	acactcgcat	44820
agtcggaccc	cagaatacta	ccc aaatgcg	tatgtctttg	ttctttacca	taagagaaga	44880
aaagggccaag	tgaagtttct	gttacaagag	atgtgtctca	agctgagttc	tccgaactca	44940
acttgtgaca	gatgcagatg	gcgtagcaaa	atgtctcagg	atgattgcct	tggagctaag	45000
ggtctgagag	aagggaatg	ttaagctccc	tctccttctc	cctagtctta	ttgagcagaa	45060
gggaaatctg	gaggtgagaa	gatcacatta	tgaagaaagt	cagaatgaca	aaggaccaga	45120
cacttagatt	acccttccac	aacaccaact	aaacgtcaat	ggagactttc	cagttggaat	45180

tccgttattc	tggtttccac	ttcctgaag	gaaggttgcg	tttgcctttt	ctctctgggt	45240
tcaagaggaa	agaataggtg	cttatttatg	gacaggtgaa	ttgatctggt	tctatatcta	45300
cgtatattcc	gattgtcaga	aaaacactcg	ttcctaagta	ccagtggcct	gaagggatac	45360
aggttcccag	caagagaaga	tccaaggaag	gaaggcagat	gagagtccgc	acagagaggg	45420
atgctgaaaa	gtaaaaggga	tgggtggatg	gagagaagcc	cgggtctgac	cacccaatgg	45480
ccaatatttt	ggccacaagc	gactaccaga	gacatggaaa	aatggtttct	acatgtggga	45540
caacagatgg	tagaggacct	agagaattga	gagaggggca	atgatgggct	ccactccgca	45600
gatgccttgg	ctttcttcct	ggataccctt	cctgcaactg	atagcaagga	gatggagccc	45660
aagcagactg	tagccatctt	gctgaatgga	ggagagggat	tggagtttgg	gatgactgtg	45720
gtagctgaaa	tttttctagg	tctgctagaa	ataagaactg	gtttgtgtgg	aggaaaagag	45780
ctctacaaat	acgcatagaa	gtctcctcca	gtcgttggcc	tgacatgacg	ctgcctgtgc	45840
acaggaaatg	gttccacgag	aaagtgtggc	aaagaacatt	tactgagaaa	cagcaagtac	45900
aagagcacag	gaagctcaat	aaagaagaga	gagatcacat	agcactctgg	gatactggag	45960
ttcttcccag	ctagaccaga	gagtcctcac	ggagcacatt	gccaatccag	tggagacccc	46020
agaacagccg	taatttaaa	gtacacctag	tatattacta	gaataaagtc	agctgcagac	46080
aaccccttgg	acagctggaa	acgaagtgtc	caagcatcaa	atcggtttcc	aatcaatgaa	46140
gtgcctgtga	gaggaaatct	caactctctt	tagaagtaaa	caacaaagtc	gattgcctca	46200
gctatgcggt	atcgcgagag	tgagtcctaa	atttaaaatc	tgactacatg	tagaaaagcg	46260
tttcgtgtga	cccatgacca	ggaaataaat	cgggttaatac	aaacaggctc	aggaatgaga	46320
gaaatgatta	gaattgctg	aaaatttgac	atatcagtat	gataactgat	ttcaaatatt	46380
taaaaaaaca	acatgcaaga	aagcagatat	catatcaaga	gaaattaaca	gtacagaata	46440
gccaaattaa	attaaagagg	tagtataaaa	aaagtatgtc	ttaattgaaa	aaaattactg	46500
tatggccggc	tgatcaattt	agacgtttca	gaggaaaaca	ttaccaacaa	cacaattcta	46560
gagaacctac	agatgagct	acacacacac	acacacaaac	acacacagac	tgaaaacaca	46620
cccatactca	cacacacgca	gaaactcaca	agttctaaca	cacacagaca	cgcgcacccc	46680
tgaagaaaca	gtgaaatata	aaatlaagcg	agcctcacag	acatgtagga	aaatatgaaa	46740
agatttcctg	catgtgggaa	gcaagtcaca	gtaaaagagca	agggagtttg	gaatagaaac	46800
aaataaccga	atcaagcaag	gctgataact	tttcaattac	gaagaacatt	aaaaaaatc	46860
acagaatcgt	gaaactcaag	ggtcacata	gggaatttcg	gaaaaaaaac	ccaacctgta	46920
tgatgtactt	ttgtacatca	cagttcgaag	gtaacaaggc	aaagatataa	taagaagaaa	46980
cctgtcacga	gaaactggag	gaaaaagagc	tgtgtcttcc	tacaagtaca	ctgatacaaa	47040
ttgccaatgt	tttcaccta	aatcacactg	aagccagata	ccagggaata	ttgttaaat	47100
gataatcagg	aacaaaaaga	gatcaaccgg	gaatgctgaa	tccagcaata	aaatgccttg	47160
aagggtcatcc	atgtcggata	aatgcatatt	gtgcaactgc	ccaaagaaag	aaaccggaaa	47220
ctgtaagaat	tggaaatcag	caggcttatg	taacaagaga	gggtgaccca	aggaattagg	47280
tagaagaaga	attcaagcaag	aaaggaactt	tctgcagccc	acgtaatgaa	gaatccagca	47340
attggcfaat	gtagatagat	gtaaatgcaa	aatattttct	tgatcaaatt	tctatatctt	47400
tgtaaatgag	agttgactac	ttgaaacaaa	atgatagcaa	gatatttaac	ttcagcatat	47460
gtagaggtaa	gaatttgaaa	tggtagcata	aatcacgaag	ggattaattc	gaagtgtacc	47520
ttgtgtaagt	tttgagactg	gtgtgtcata	tttaataaaag	tggtggaaaag	ggtagccttc	47580
gggttcgaag	ggatattgca	aatcctagag	caatcacaaa	gggttgaaact	ctgaggtttt	47640
tggtataata	agaatagtc	atgcattcaa	aagagggaag	ccaagggaaga	actagaagtc	47700
tttcaagagc	tcaggctctt	atcacatccag	ttgtctattg	aaccagcttc	ctggaatgga	47760
gggtctgggg	ttgagactag	gccacaagtc	tagagtctct	agagagacag	tggttggaaac	47820
ccatggccca	taatacattt	cccattttct	caggcagcca	gaggtcatga	atgtgaggat	47880
actgggaggt	tggagcaacg	ttcttgggag	gcataaggaa	gagcgaatgc	ttcaagatcc	47940
ccgcagccca	aactactcgc	ctgctttgcc	ccctaagtca	ttttctctct	ctgctccgta	48000
gctgtccgac	cttttcagat	ctcttagtcc	accctgccgt	cttcctttat	gcatgggtc	48060
ccactgttct	ttcaactcat	ccccctttcc	ctcagtcctg	gagtagctgc	ggccagcaga	48120
gggtagactg	agagcaggag	agaaggacct	gcctagggaac	cccttctaga	gatactgcat	48180
cctgcctggg	agcaagtttt	ccagggcagc	tttgagaagt	cttgagagaa	caaacctact	48240
aaacctgaca	gacagtaata	ctattttgcac	aatgcttttc	tggtggaaaag	gtagagcctt	48300
ttcactacgt	attgagtaca	tagagtgtga	gggttgacct	ggaacggcta	tcctcctgga	48360
tgacgtgcgt	tttctgaaga	actacatggt	cgttgcaact	cccacattag	aatatgaagt	48420
cctaccgaga	gagatacggg	gactagacag	atacagatgc	atttgcatgt	gaatacacaa	48480
tcccacaata	cagacgtcaa	aaccataacc	agttattcca	gagagatgga	ttgggcagaa	48540
ggcagaagga	gaatactctg	atcgtttttc	ggccacgtgt	gtgtgttatc	tcagtgtttc	48600
taagaagcgt	ttgctacttt	agatttttta	tttaaaaaaa	atagtaataa	tctattaagt	48660
atgagagatg	tgcagagagg	attagtgtac	gagagccatt	tttgcctggg	gcaatcatat	48720
ggtagctttta	atgggaatat	tagaaaaggca	ccgtgaatga	ccttggttga	gcacaaagga	48780
gagagtgtgg	gggtccccctg	catgttgtcc	cacctcttgt	gacgtgtatc	gttttggaa	48840
ttccagtggt	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	48900
ttatacgagg	gatccccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	48960

ES 2 820 548 T3

agaagggact	gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	49020
cgaacaaggt	aaggagtctg	tggccagaca	tctacacgct	tcgatgctgg	gatgaaaagc	49080
catggaaatt	cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	agtgttgccct	49140
gagttctacc	atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	cggagtgtatt	49200
tctgggtcaa	cgtggttggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaaccctcc	agggggatcg	49260
acttcaaaat	tcaccttgtt	gtaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	aaatTTTTat	49320
tgtaacatgc	tgtcaggtgt	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	ggggatttct	49380
tcaagtagcc	acgattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	tgtggctctg	49440
gagcctgtca	ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	ccctgggtct	49500
atggagcagt	acatgagctc	ccagtgtctt	aaggctcttc	agccctaggc	tttgaaggga	49560
gtgatttctc	agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	aggggtctag	49620
agagaaaagc	tagttagtgc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	tgagaggatt	49680
ccctctctcc	tccaagggaa	gaagctttttg	gcgtgcacac	atccctgaga	agcaaaagtgt	49740
ctttgtcttc	agtacagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccgga	agccaaaggc	49800
cttggctttc	atgatcaacg	gtctagggaa	acatgcaaaa	tttccatgtc	tgtcccaaac	49860
tctgcccctg	acagccaatt	accacctgca	gcccgcatgt	ccaaatgcgg	tgccgtttgc	49920
atgaagattc	agttagagttt	cctagaaaagg	tgctacctcg	tgagctcact	ttccaatgag	49980
gaatctgatac	tgttgtgttt	ctctaagggtg	tcaggtgaaa	tatttccaag	aacttactac	50040
agttctagaa	tgggaggaat	ctgttgcttt	ggtgtttgtt	tgttggtcgg	ttttctcaca	50100
tccatctgcc	tatggataag	gaaaagagaa	cggctgtaat	tctcatagac	tcctttctgg	50160
ttgtgtcaca	aatggcttca	cagtgtttctc	tatgtctaga	gatactcagc	ttgatttccc	50220
gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctggggg	gcagaggtgc	taccatggta	50280
atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	tgccaagctt	50340
ggtcatctat	gacaccacac	tgcctatgtc	ggacccacga	atactacca	aatgcgtatg	50400
tctttgttct	ttaccataag	agaagaaaagg	gccaaagtga	gtttctgtta	caagagatgt	50460
gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	agcaaaatgt	50520
ctcaggatga	ttgccttgga	gctaagggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	gctccctctc	50580
cttctctcta	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgaggagatc	acattatgaa	50640
gaaagtccga	atgacaaaag	accagacact	tagattacct	ttccacaaca	ccaactaaac	50700
gtcaatggag	actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	tgaagggaag	50760
gttgctgttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	tttatggaca	50820
ggtgaattga	tctgttttca	tatctacgtc	tattccgatt	gtcagaaaaa	cactcgttcc	50880
taagtaccag	tggcctgaag	ggatacaggt	ttccagcaag	agaagatcca	aggaagggaag	50940
gcagatgaga	gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	tggatggaga	51000
gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	accagagaca	51060
tggaaaaaat	gtgtggttga	gtgggacaa	agatggtaga	ggacctagag	aattgagaga	51120
ggggcaatga	tgggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	cttctgggat	acccttctct	51180
cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	aatggaggag	51240
agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	ctagaaataa	51300
gaactgtgtt	gtgtgggga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	cctccagtcg	51360
ttggcctgac	atgacgcctg	ctgtgcacag	gaaatgggtc	cacgagaaa	tgtggcaaa	51420
aacatttact	gagaaacagc	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	aagagagaga	51480
tcacatagca	ctctgggata	ctggagttct	ttccagctag	accagagagt	cctcacggag	51540
cacattgcca	attcagtgga	gacccacaga	cagccgtaat	ttaaaaggta	acttagaata	51600
ttactagaat	aaagtccagt	gcagacaacc	ccttgcacag	ctggaaaagc	agtgtccaag	51660
catcaaatcg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctctttaga	51720
agtaaaccaac	aaagtccagt	gcctcagcta	tgcggtatcc	gcagagtggg	tcctaaattt	51780
aaaatctgac	tacatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgaccga	tgaccaggaa	ataaatcggg	51840
taatacaaac	aggctcagga	atgagagaaa	tgattagaat	tgctgtgaaa	tttgacatat	51900
cagtatgata	actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	agatatcata	51960
tcaagagaaa	ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagagctagt	ataaaaaaag	52020
tatgtcttaa	ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caaatttagac	gtttcagagg	52080
aaaacattac	ccaacacaca	atttttagaga	acctacagaa	tgagctacac	acacacacac	52140
acacacacac	acacacacaa	actgaaaaca	caccataact	cacacacacg	cagaaaactca	52200
caagttctaa	acacacacaga	cacgcgcacc	cctgaagaaa	cagtgaataa	taaaatttaag	52260
cgagcttcac	agacatgtag	gaaaatatga	aaagattttc	tgcatgtggg	aagcaagtca	52320
cagtaaaagag	caaggaggtt	tataatagaa	acaaatacca	gaatcaagga	tggctgataa	52380
cttttcaatt	acgaagaaca	ttaaaaaaa	tcacagaatc	gtgaaactca	agggatcata	52440
tagggaattt	cggaaaaaaa	acccaacctg	tatgatgtac	ttttgtacat	cacagttcga	52500
aggtacaag	gcaaaagtgt	aataagaaga	aacctgtcac	gagaaactgg	aggaaaaaga	52560
gctgtgtctt	cctacaagta	cactgataca	aattgccaat	gtgttcacct	cagaaacact	52620
ggaagccaga	taccagggaa	tattgtttaa	atgataatca	ggaacaaaa	gagatcaacc	52680
gggaatgctg	aatccagcaa	taaaatgcct	tgaaggtcat	ccatgtcgga	taaagtgcata	52740

ttgtgactg	cccaaaagaa	agaaaccgga	aactgtaaga	attggaaatc	agcaggctta	52800
tgtacaaga	gaggtgaccc	gaaggaatta	ggtagaagaa	gaattgaaca	agaaaggaac	52860
tttctgcagc	ccacgtaatg	aagaatccag	caattggcaa	atgtagatag	atgtaaatgc	52920
aaaatatttt	cttgatcaaa	tttctatatc	tttgtaaatg	agagtgtact	acttgaaaca	52980
aaatgatagc	aagatattta	acttcagcat	atgtagaggt	aagaatttga	aatggtagca	53040
taaatcacga	agggattaat	tcgaagtgt	ccgttgtaag	tttctttacc	tcatgcacga	53100
tggtgtgtca	tattaataaaa	agggtactgt	gcgggttcga	agggatattg	caaactctag	53160
agcaatcaca	aaggtttgaa	ctctgaggtt	tttggataaa	taagaatagt	ccatgcattc	53220
aaaagaggga	agccaaggaa	gaactagaag	tctttcaaga	gctcaggctc	ttatacatcc	53280
agttgctcat	tgaaccagct	tcctggaatg	gagggctctg	ggttgagact	aggccacaag	53340
tctagagtct	ctagagagac	agtgttgaa	ccccatggcc	cataatacat	ttcccatttt	53400
ctcaggcagc	cagaggtcat	gactgtgagg	atactgggag	gttgaggcaa	cgttcttggg	53460
aggcataaagg	aagagcgaat	gattcaagat	ccccgcagcc	caaactactc	gcctgctttg	53520
ccccctaata	catTTTTtct	tgctgctccg	tagctgtccg	acctcttcag	atctcttagt	53580
ccaccctgcc	gtcttccttt	atgccatggg	tcccactggt	ctttcaactc	atcccccttt	53640
ccctcagtc	cgagtagctg	gcggccagca	gagggtagac	tgagagcagg	agagaaggac	53700
ctgcctagga	acccttcta	gatatactgc	atcctgcctg	ggagcaagtt	ttccaggcca	53760
gctttgagaa	gtcttgga	aacaaacct	ctaaacctga	cagacagtaa	tactatttgc	53820
acaatgcttt	tctgtgggaa	aggtagagcc	ttttcactac	gtattgagta	catagagtgt	53880
gagggttgac	ctggaacggc	tatctcctg	gatgacgtgc	gttttctgaa	gaactacatg	53940
ttcgttgcaa	ctccacatt	agaatatgaa	gtcctaccga	gagagatacg	gagactagac	54000
agatacagat	gcatttgc	gtgaatacac	aatccacaaa	tacagacgtc	aaaaccata	54060
ccagttatct	cagagagatg	gattgggag	aaggcagaag	gagaatactc	tgatcgtttt	54120
tcggccacgt	gtgtgtgta	tctcagtggt	tctaagaagc	gtttgctact	ttagattttt	54180
tatttaaaaa	aaatagta	aatctattaa	gtatgagaga	tgtgcagaga	cgattagtga	54240
tcgagagcca	tttttgctg	tggcaatcat	atggtacttt	taatgggaat	attagaaagg	54300
caccggta	gaccttgtt	cagcacaaag	gagagagtgt	gggggtcccc	tgcatgttgt	54360
cccacctctt	gtgacgtgta	tcgttttgga	atttccagt	gcttgatcat	gaactactgc	54420
aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	tgttatacga	gggatccccg	tgtcaggtgg	54480
gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	54540
gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	tccgaacaag	gtaaggagtc	tgtggccaga	54600
catctacacg	ctcogatgct	gggatgaaa	gccatggaaa	ttcccactga	tcgagccgcc	54660
ttcaatggta	aacggatgct	cgagtgttgc	ctgagttcta	ccatgtagga	ggaagcctcc	54720
gtgcactctc	tgggggagcc	agcggagtga	tttctgggtg	aacgtgggtg	ggctttgtct	54780
ttaggatggg	cacaaaccct	ccagggggat	cgacttcaaa	attcaccttg	ttgtaaaacg	54840
ggctacctca	cttcgctcag	caaaattttt	attgtaacat	gctgtcaggt	gtgtcactct	54900
ttccaagcca	gtaaactttt	ccggggattt	cttcaagtag	ccagcattca	gagcaatctt	54960
cagcattgca	gattctgaga	aatgtggctc	tggagcctgt	catcctcgag	aaacctaaca	55020
gggctgcatt	aattccat	ggctcctggg	ctatggagca	gtatatgagc	tcccataatg	55080
ctaaggtctc	tcagtcctag	gctttgaaag	gagtgtttc	tcagtgttct	taaacctctt	55140
tctgattgca	ctgtacctg	tgagggtct	agagagaaag	gttagtagac	ttctccttta	55200
ctgcaattca	ggatgcagg	catgagaaga	ttccctccct	cctccaagg	aagaagggtt	55260
tggcgtgcac	acatccttga	gaagcaaaag	gtctttgcct	tcagttagat	atataggatc	55320
gttttctgcc	ccatggcctg	gaagccagag	gccttggtct	tcatgatcaa	cgatctagg	55380
aaacatgcaa	aatttccatg	tctttccct	cctctgccct	cgacagccaa	ttaccacctg	55440
catcctgcat	tgccaaatgc	agtgcccttt	gtatgaacat	tcagttagagt	ttcatagaaa	55500
ggtgctactt	cgtgagcgca	ctttgcagt	agaaggagtc	tgttctgttc	tgtttttcta	55560
aggatttctag	gtgaaatatt	tcctagaact	tactacagtt	ctagattggg	aggaatctgt	55620
aggtttgctg	tatgtttttt	ggttggtttt	ctcccatcca	tctgcctaca	ggtaagggaa	55680
agataacgtt	cataattctc	atagactcct	ttctggttgt	gtcataaatg	gcttcacata	55740
tttcgttatt	ctcagagata	ctcagtttat	ttctgtgtgt	ttcatttcag	caccgactga	55800
gcagaggcct	gggtgcagg	agtgtacca	cggtaatgga	cagagttaatc	gaggcacata	55860
ctccaccact	gtcactggaa	gaacctgcc	agcttgggtc	tctatgacac	cacactcgca	55920
tagtcggacc	ccagaatact	acccaaagtc	gtatgtcttt	gttctttacc	ataagagaat	55980
aaagggccaa	ctgaagtttc	tgtgacaaga	gacatgcttc	aagctgagtt	ctccgaactc	56040
aacttgtgtc	agattcagat	ggtgtagcaa	aatgtctcag	gatgatttcc	ttggagctaa	56100
gggtctgaga	gaagagaaat	gttaagctgc	ctcaccttcc	tcctagtgtt	gtggagcaga	56160
agggaaatga	ggaggcgagg	agatcacctt	atgaagaaag	tcagaatgac	gaaccaccaa	56220
acacttagat	tacccttgc	caacacccac	taagcgtcaa	tgaagacttt	ccagttggaa	56280
ttccgttatt	ctgacttcca	attcctgaag	ggaagattgt	gtttgccttt	tctgtctggg	56340
ctcatgagga	aagtttatgt	gcttacttat	ggacagggtga	attgatctgt	ttctatttct	56400
acctgtattc	caataggag	aaaatctctt	ggtcctaagt	accagtggcc	tgaaaggata	56460
gaggttccca	gcaagagaag	atccaaggaa	ggaaggcaga	tgagagtcag	cacagagagg	56520

gatgctgaaa	agtaaaaggg	atgggtagat	ggatagaagc	cctgggtctga	ccaccccatg	56580
gccaatcatt	tggccataat	caacaaccaa	agacatggaa	aatgggtttc	tacatgtggg	56640
acaacagatg	gtagaggacc	tagagaattg	agagagggcc	aatgatgagc	tcaactccat	56700
agatgccttg	gctttcttcc	tggataccct	tcctgcactg	aatagcaagg	agatggagct	56760
caagcagcct	gtagccatct	agctgagcag	aggagaggga	ttggagtgtg	ggatgactct	56820
ggtattttct	aggtccgcta	caaataagaa	ctggtttgtg	gaggaaagga	gctctacaaa	56880
tacgcataga	agtctcctcc	agtagttggc	ctcacatgac	actgcatgtg	cacagaaaat	56940
ggttctacag	aaagtgtggc	aaagaacatt	tactgagaaa	cagcaactac	aagagaacag	57000
caagctcaat	taagaagata	gagatcacat	agcactctgt	gttattggag	ttcttaccag	57060
ctagatgaga	gagtgtcac	ggaacacatt	gccaatcag	tggagacccc	agaacagcca	57120
taattttcaa	gtacaattag	tataattacta	gaataaaggc	agctgcagac	aaccccttgc	57180
acagctgaaa	accaagtgtc	caagcatcaa	atgggtttcc	aatcaatgaa	gtgcctgtga	57240
agggaaatct	caactctctt	cagaagtaaa	caacaaagtc	aattgcctca	gctatgcggg	57300
atccccagag	tgagtctctaa	attaaaaatt	tgactacgtg	tagaaaagaa	tttcgtgtga	57360
tccatgacca	gaaaataaat	caggcaatac	aaacaggctc	agaaatgaca	tcgataatta	57420
gaattgcacg	aaattttgac	gataactgat	gataactgat	ttcagatatt	taaaaaaggt	57480
gcaacaaaag	aggtatcata	tcaagacaaa	ttaatagtat	agaatagcca	aatcaaatga	57540
aagaactatt	atacaaaaag	tatgtcttaa	atgaagaaat	tactgtatgt	ccgcctgaaa	57600
aaatttagatg	tttcagaaga	aaaaatatac	caaaaacaat	tctgcagaac	ctacagaatg	57660
agccacacac	acacacattc	aaaacacacc	catacacaca	cacatgcaaa	aactcacaag	57720
ttctaacaca	cacacaaaca	cacacacaca	tgcacatccc	taaaagaaata	gggaaatata	57780
aaattaaccg	acctcagag	acatgcagga	aaatataaga	agatttcctg	catgtgggaa	57840
gcaagtccac	gtaagagca	agggagtgtg	gagtagatac	aaataccgga	atcacggatg	57900
gctgataaact	tttcaattat	gaagaacgtt	agaaaaatca	cagattcatg	aaactaaagg	57960
gatcaaatag	gaaattttcg	gaaaaaaaac	tacatgatgc	acttctctac	atcacagttc	58020
aaaggtaaca	aggcaaggat	ataagaagaa	gaaacatctc	acgagaaact	ggagaaaaaa	58080
gagctgtgtc	ttcctagagt	acagtgtatc	aaattgtctaa	tgcgttcacc	tcagaaacac	58140
tggaaagccag	ataccaggga	atatattttaa	aatgataatg	aggaacaaga	agagatcaac	58200
cgagaatgct	gaatccagca	ataaaatgcc	ttgaagatca	tccatgttgg	ataaatgcat	58260
attgtgcaact	gccccaaaac	aagaaactgg	aaagtgtgaag	actttggaat	cagcaggctt	58320
atgtagcaac	agaggtgacc	cgaagaat	aggtataaga	agaatagaag	aattgcatga	58380
aaatttgtaac	tatgactga	aaaactattt	caaatattta	aaaaaagatg	aatatgtaat	58440
aaaacagata	aaatatcaaa	agaaagtaac	agtattgact	agccaaatca	aattaaagac	58500
ttagtgtaaa	aagctatgtc	ttaaaagaaa	aaattactgg	atggctgcct	gatcaattta	58560
gacattttctg	aataggaaac	taacacaaaa	tcaattctac	agaaccaact	acacacatat	58620
atacacatca	atacacacca	tacacaccca	cgcaaaaact	cacaagttca	cacacacaca	58680
cacacacaca	caacctcaa	gaaatagtga	aatagaaaac	caaccgaacc	tcacagacat	58740
gttgcaaaaat	aggaaaagat	ttcctgcata	tgggaagcaa	gtcacagaaa	agagaacggg	58800
agattggaaa	cagaaacaaa	taccggaatc	aaggatggcc	gaaaaacttt	cattgatcaa	58860
aaatattaac	aaaatcgcaa	aaaacacgaa	ttcaatgcat	caaataggcg	tttcgaaaaa	58920
aagaaaaaat	ctggtatgat	gcacttttgt	acttcacatt	ttcacggtaa	gaagacaaag	58980
atataataac	aagaaacttc	ttatgagaaa	ctggggaaaa	acaagctgtt	tcttgctaga	59040
agaacagtga	tacaaattgc	taatgcattc	tcgtcaaaaa	cactggaagc	cagataccgg	59100
gaatgttatt	aatgtgtgta	acaggaacaa	gaagagatca	accaagaatg	ctaaatccag	59160
caataaaaatg	ccttgaagat	catccatgct	gcataaatgt	atgttgtgca	ctgccccaaa	59220
caaagaaaacc	ggaaactgta	agaatttgga	atcagcaggc	tgatgttaaca	agagaggtga	59280
cccaaaggaa	ttaggtagaa	gaagaatagt	acaagaaggg	aactttctgc	agcccatgta	59340
atgaagaacc	cagcaattgg	caaatgtaga	tgtaaatgca	aaatattttc	ttgaccaa	59400
ttctatatat	ttttaaatga	gcgttgacta	ctggaaacaa	aatgatagca	atatatttta	59460
tttttagcata	tgtagaggtg	agaatttgaa	caagttagctg	aatcatgta	gggaataatt	59520
agaagtgtac	cattgttaagt	ttcttacctc	atgcacaatg	gtatgttaata	ttaataaaaat	59580
gttactgtgt	gggttcaagg	agatattgca	aatcctagag	caatcacaaa	gttttgaact	59640
ctgaggtata	ttgtataata	agaatattcc	atgtattcaa	aagagagaag	ccaaggaaga	59700
aagaaatttg	tcacgagttt	gggtctcttag	tacatcctgt	agctcattga	accagcttcc	59760
tggaatggag	ggtctgggat	tgacactagg	ccacatgtat	agagtctcta	gagagacagt	59820
gtttcatccc	catggcccgt	aatacatttc	ccattttctc	aggcagccac	aggtcatgaa	59880
tgtgaggata	gagagaggtt	ggagcaacgt	tcttgggagg	cataaggaag	agcaaatgct	59940
tcaagatccc	cgagcccaa	actcctacct	gctttgcccc	ctaattgcagt	gttcctccgt	60000
agctgtccga	cctcttcaga	tctcttagtc	taccctgccca	tcttccttta	tgccatgggt	60060
cccactgttc	tttcaactca	tccccctttc	cctcagtgca	gagtagctgc	ggccagcaga	60120
gggtagactg	agagcaggag	agaaggtcct	gcccaggaac	ccattctaga	gatgctgcat	60180
tctgcctggg	agcaagtttt	ccagggcagc	tttgagaagt	cttgacagaa	caaacctatt	60240
tgacccacat	gatatgggaa	tgacagaaag	taatacaatt	tgcacagtgc	ttttccatgg	60300

gaaaagtaga	gccttttcgc	gaggttttga	gtacatagag	agtgaaggtt	gacctggaaa	60360
ggttatccctc	ctggatccca	tggtttttct	gaagaactac	ctgttagttg	caacttgcac	60420
attagaatat	gaagtcctac	cgaagagagat	acggagaact	agataaatac	agatactttt	60480
gtatgtgaat	aaacgattcc	acaatacaca	catcaaatc	cataccagtt	attccagaga	60540
gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaa	actctgatcg	ttttttgccc	acgtgtatgt	60600
attatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	tacttttagat	ttttttttat	aataataatc	60660
ttttaagtat	gagaaatgtg	cagacaggat	tagtgattga	gagccatttg	tgcttggtgc	60720
aatcatatgg	tacttttatg	ggaatattag	aaaggcactg	gtaatgacct	tggtgcagca	60780
caaaggagag	ggtgtggggt	gcccctgcat	attgtcccac	ctcttgtagc	gtgtatcggt	60840
ttggaatttc	cagtggcctg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatcct	gtggcagccc	60900
cttattgtta	tacgagggat	cccagtgtca	ggtgggagta	ctgcaacctg	acacaatgct	60960
cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgcctc	caactattac	cccgattcca	agcctagagg	61020
ctccttctga	acaaggttaag	gagcctgtgg	ccagaaacct	acacgtttcg	atgctgggat	61080
gaaaagccat	ggaatttccc	actgatgcag	cagcctccaa	tggtaaacgg	atgctcgagt	61140
gttgactgag	ttctgtcatg	taggaggaag	cctccgtgca	ctctctgggg	gagccagcgg	61200
attgatttct	ggtacaactg	gtggtgggct	gtgtcttttag	aattggcaca	aaccctccag	61260
ggtgatcgac	ttcacaaactc	acctcgttga	aaaaatgggct	atctcagttg	cttagccaaa	61320
attttttattg	taacatgctg	tcagatgtgt	gactctttcc	aagccagtaa	gcttttcctg	61380
ggacttcttc	aattagccag	cattcagttc	aatcttcagc	attgcagatt	cagagaaatg	61440
tggtctctgga	gcctgtcacc	cttgagaaac	agggtgcaata	gggttgcaat	aattccaaat	61500
caccctgggt	ctatggagca	gtacatgaac	tcccaatgat	ctatgtttca	ggacttcttc	61560
agtcataaggt	gggctctgca	gcccctaggtt	tttaagttag	tgactgcccc	gtgttctggt	61620
ggcagttgta	cctgtgagcg	gtctggatag	aaagagtcgg	agacttctgt	attattgcaa	61680
ctcaggatgt	gggtcatag	aggatttcat	ctctcctgca	ggggagtaag	ctgttcgcct	61740
ccaccatcc	gtgataactg	aagtgctctt	gtctgcagtc	ctagacgaag	gactgtgtgc	61800
tctcccatgg	ccagaagct	gaagaccttg	ccttttggtta	tgaaacgttc	attgttttca	61860
tgtctgtccg	tttctctgcc	cctaacaccc	aatcaccatg	tatggcctgt	acccccaaat	61920
gcacgtgct	ttgtctgttg	ctgcccata	gtcctcatga	acattcagta	gaaattccca	61980
taaatgtgct	tgacagttag	cacagtttcc	attgagaagc	cctctcattt	gtcctttttt	62040
tctaagcttt	tatgtgaaat	atttctaaga	acttactaca	gttctaaggt	gttaggaatt	62100
tgtttctttg	gtgtttttgt	ttgttggttg	gttgttgctt	ttctcaagtc	catctgccta	62160
caaataaaga	aacaagaatg	ttacttttca	tattctcctg	aggtcataat	tctcagagac	62220
ttttttctgg	tttgtgccat	aagtggcttc	acatgtttgt	ctcttcttgg	aaacactcag	62280
tttgatttct	tttcttttca	tttcagcacc	aactgagcaa	aggcctgggg	tgccagagtg	62340
ctaccacgga	aatggacaga	gttatcaagg	cacatacttc	attactgtca	cagggaagaa	62400
ctgccaagct	tggtcatctg	ctgcaccaca	ctgcagatag	cggaccaccg	catactacc	62460
aaatgcgtat	gtctattttc	tttaccataa	gtgaagggaag	ggtcagtgga	aatttctgtt	62520
agtagagtc	tgcttcaagc	tgagtgttca	ggactcaagt	tgtctcagat	gaacagtgca	62580
tagcaaaatg	tctcaggaac	attgtctttg	agcaaaagat	ctaagagaag	acaaatgtta	62640
atctggctct	ccttcctcct	agtttaattg	agcagaaagg	tatctggagg	caaggatatc	62700
acattaagaa	acaagtcaag	atgacaaatg	atgaaactct	tagagtacct	ttccacaaca	62760
cccactaagg	ttcaatgcag	ccttttctcc	ttggaattct	attaaactaa	actccaattc	62820
ctgaagtga	ggttctgttg	gggttttctg	ttttggctta	caaggaaagt	atatatgtat	62880
atctatggag	aggcaaatct	atctctttct	atatctacgt	ctattccaat	atgtagaaac	62940
acagtgcgtt	ctgaccacca	gtggtctgaa	gggatactgg	ttgttagaga	ataaaaatgg	63000
caggaaggca	gatgagagtc	agcaaagaga	gagatcctgt	aaagtaaaag	ggtggataga	63060
tggaacagaa	cccaggtctg	accagcccat	ggccaggcct	taggccataa	gtgacaccaa	63120
agacatggaa	aaatggtttc	tacatgtttg	acaacagaca	gtagtggacc	aaaagaatag	63180
tgacaggggg	aacaatgaga	tcaactccat	agataccttg	gctttcttcc	tggaaggccct	63240
tcttgactg	aagagcaagg	tgatggagcc	cagatggact	gtagccatct	tccgtaatgc	63300
aggagagaga	ttggaatttg	ggactactgt	ggtagctagg	attttatagg	cctgctgaga	63360
atgagaatgg	atttctggat	gaaaggagct	ccaggggcac	gcatagtagt	ctcctcgaat	63420
ctttggctaa	acatgacgtt	gcattgtgcc	agaaaaaggt	tccacaagaa	agtagagaaa	63480
agaatatatc	ctgaggaata	gcaactgcga	ttgaacagtg	agctcaataa	agaggacaga	63540
gccctcatag	cattctggga	tactggagtt	ctgaccagct	ggaggagaga	cctcactgaa	63600
cctcttgga	atacagtaga	gactccagaa	aagtcatact	ttaggagtag	aattagtaaa	63660
tttctagaaa	aaaaggcagc	tctagacaaa	ccctggcaaa	actgaaaagc	aagtctccaa	63720
gcattaaaat	catttccaag	tcaattaaact	gcctgggaga	ggaaaaccct	cttttagagg	63780
aaacaacaaa	gtcaagtggc	tcagctatgt	ggtgttcaca	gtgtgagttc	taaaatttaa	63840
acttgactac	acatagagaa	gcttttagta	tgaaccatga	ccaggtgaaa	aatcagtcac	63900
tacaaataga	cctagaaatg	acagaaatga	ttagaatggc	aaaaaatttg	acatatcaat	63960
atgtcaactg	agtttttaggt	tttaagaaaa	catgaatacg	gaatgaagca	gataccatat	64020
caagagacag	taacagtata	gaagagccaa	attaaattaa	agaactagta	taagaaggta	64080

tgtcttaaat	gaaaaaatta	ctggatgtat	tcccaatgga	gtgagatggt	tcagaagtaa	64140
aaactaactg	aaaaacaatt	ttataccacc	tacagaacca	gctacacata	cacaaatgac	64200
acacacatat	acacacatac	tcacacatgc	acaggcttag	aaacatgcac	gcacacacac	64260
acacacacac	acacacacct	ccacaaatgc	taaaaaatga	aatccactga	tcctcacaga	64320
caggcgggaa	aatataaaaa	gatttcctgc	atgtgggtag	gaagtcacag	aaggagagga	64380
aggagagatt	gctacaggaa	caaatactgg	aagcaaggat	agctaaaaac	ttttcaaata	64440
agaagaatat	taaaaaccac	agattcaaga	agctgaatga	atcagacagg	gaatttccaa	64500
aaaaaaaaaa	aaaaaaactg	tatgattcac	ttttgtacat	caccgttcaa	cagtcagaag	64560
gcaaagatat	aataacaaga	aacatctcat	gagaaactgg	aggaaaaaga	gctgtgtctt	64620
gctagaagaa	cagtgtatca	aattgcta	gcattctcat	cagaaacact	ggaacccagt	64680
taacagggga	tatcattaaa	atgataaact	agaaaaaaa	gagatcaaat	gagaatgcta	64740
ctccagcaaa	taaaatgcct	tgaagatcat	ccatgttggg	taaatgcata	ttgtgcactg	64800
ccccaaataa	ataaaccaaa	aactaataat	ttggaatcag	caggcttgtg	taacaagaga	64860
tggtgcccaa	agaaaattag	ctagaagaag	aatagttcaa	gaggagaact	ttctgcagcc	64920
cacgtaatga	agaaccacgc	aaatggcaaa	tgtagatgta	aatgcaaaat	attttcttga	64980
tcaaatttct	atatcttttt	aaatgagagt	tgactacttg	aagcaaaatg	atagcaatat	65040
atttaacttt	agcatatgta	gaggtaaaaa	tttgaacata	tagactaaat	catgtgggga	65100
ataaattgga	gtgtaccatt	gtaagtttct	taccttatcc	acgatgggtat	gtaatattaa	65160
tgaaggttg	aatttgtggg	tccaaaggga	tattgtaaat	cctaaagcaa	tcataaaatt	65220
ttgaatttct	agggtatttc	tataataaga	attttccatg	tatccaaaag	agggaagcca	65280
aggaagaaaa	agaagtcttt	caagtactca	agctctgagc	acatccagtt	gctcattgaa	65340
ccagcttctc	ggaatggagg	gtctgggctt	gagactaggt	cacatgtgta	gagtctctag	65400
agagacagtg	ttggatcccc	atggcccata	atacatttcc	cgttttccca	ggcagccaca	65460
ggtcacgaat	gggaggatta	tgagaggttg	gagcaatggt	cttaggaggg	ataaggagga	65520
gtgaatgctc	tgagatttcc	ccagcctgag	gtcctccata	gctgcccagc	ctcttcagac	65580
ctcatagtct	gccagctgtg	ctccctttat	gccatgagtg	ccactgttct	ttcaactcat	65640
ccccatttcc	ctcagtcctg	gaattgtctg	ggccagcaga	ggatggactg	agagcaggag	65700
aggaagtctc	gaccaggaac	caatcctaga	gatactgcat	cctgcctgaa	agctaggttt	65760
ccagggcagc	tttgagaagt	cttgccagaaa	gaaacccact	tgacccacct	gatacgggat	65820
cgacagacag	gaatactttt	tgtgcaatgg	ttttacatgc	tgaacataga	gccttttggc	65880
tacattttga	gtacattgaa	tgagactgct	ggcctgggaa	ggatatcatg	ctggatgcca	65940
tttttttctc	tggaagactc	tgtgttagtt	ccaactcgca	cattactata	tgaagtcta	66000
cacagagaga	tacggagagc	tagacagata	gagatacttt	tgtatgtgca	taaccaattc	66060
cacaatacac	acgtcaaaat	ccataccagt	tattccagag	agatggattg	ggcagaaggc	66120
agaaggagga	tattctgatc	cctttttggc	cacatgtatg	tataatctca	gtgtttctag	66180
gaagtgtgtg	ctgcatttct	tttttttctc	ttaaaaaaag	tgataatata	ttaagtatga	66240
gaaatgtgca	gagaggatta	gagattgaga	gccatttgtc	atttgtggcaa	ttgtatggta	66300
tctcttttgg	gaatatttca	aaggcaccag	taatgacctt	gttgtagcaa	aatatacagt	66360
gttctctgat	atgtacccat	tttttgtgat	gtgtattctt	ttggaatttc	cagtggcttg	66420
atcaagaact	actgccaata	tccagatcct	gtggcagccc	cttggtgtta	tacaacagat	66480
cccagtgcca	ggtgggagta	ctgcaacctg	acacgatgct	cagatgcaga	atggactgcc	66540
ttcgtccctc	cgaaatgttat	tctggctcca	agcctagagg	ctttttttga	acaaggtaag	66600
aagttgtgcc	agacatttac	ctgcttggtg	gctgggatga	aaagccatgg	atacccccac	66660
tgacgcacaa	cccttcagtg	ctacactggt	tctcgtgtgt	tggttctggg	tctgccatgt	66720
gggaggaagc	cttagcgcac	tctctggggg	agccagaggt	gtgatttttg	gtgcaacctg	66780
tgcgagctgt	gtcttttagga	tgggcgga	ccattctggg	tgctcgactt	caccactccc	66840
ctcattgtaa	aaggggctat	ctcattgtcc	tagacaaaat	tcttattgta	atatgctgtc	66900
agatgtgtgt	gtctttccaa	gcttccagg	ttttccagg	atttcttcaa	gtagacagca	66960
ttcagtgcaa	tcttcagcat	tgagatttcc	gagaaatgtg	gctctagatc	ctgttatcct	67020
tgagaaacct	aactgggttg	catttaattcc	atatctccct	gggtctgtgg	agtagtacat	67080
gagctcccca	agctctatct	ctcaggtctt	tttcagtcct	aggcaggttg	tgacgttctt	67140
agctttgaag	ggagtgaatt	tttctgtgtc	ttttgcctct	ttctgatgga	acttgtacct	67200
gcgggggggtc	tggagaaaaa	gagtagtaga	cttttgcttt	attgcaatgc	attatgctgg	67260
gcacgagagg	attccctatc	ttattgtagg	tgataagctt	ttggcctcca	ctcatccctg	67320
agaagtgaag	tggtgttgcc	tacagtttta	gctgcaggac	tggtgtctgc	cccatcacca	67380
ggagtttaat	gctttctttt	ttgagcaatc	atctagggac	acatgcaagg	tttttatatg	67440
tccttgccctc	ctccccaaaa	aaccttttta	atgcttggag	acttgctttt	cagcttttgc	67500
aaatgcatca	ccctttcttc	tatgctgttc	catgtcgtca	tgaacactct	gtagagattc	67560
ctagaaatga	gcttccatgt	tagtggagtt	tccgatgaga	agcaatctga	tatttctttt	67620
ccactaagtt	ttacatgaaa	tatttctaag	aacttactac	agttctagaa	tggtaggcat	67680
ctcttacttt	cgtgtttgtt	tgtgtgtttt	ctcatgtcca	tttgcctatt	aataaagaat	67740
agagaatggt	tgtaaatctc	agtgaactct	ttttggttta	tgtcataaat	ggcttcctgt	67800
atttttctgt	tctaggaat	aataagcttg	atgtcttctg	ttttaatttc	agcactgact	67860

gaggaaaccc	ccggggtaca	ggactgctac	taccattatg	gacagagtta	ccgaggcaca	67920
tactccacca	ctgtcacagg	aagaacttgc	caagcttgg	catctatgac	accacaccag	67980
catagtcgga	ccccagaaaa	ctacccaaat	gcgtacgtct	ttgttcttta	ccataagcga	68040
aggaagggcc	aatggaagtt	tctgttagaa	gagtcacgtc	tcaaggtgac	tgctcaggac	68100
tcaacttggc	tcagatgcag	aggaacattt	cctgtgagca	aaagtcttta	gagaagactt	68160
tgtttttttg	agacagagtc	ttgctttgtt	gcccaggctg	gagtgacgtg	gcatgatctc	68220
ggctcactgc	aagctccgcc	tcccgggttc	acaccattct	cctgtctcag	cctctctagc	68280
agctgggact	acaggcaccc	accaccacac	ccggctaatt	ttttgtattt	ttagtagaga	68340
cagggtttca	ctgttctagc	caggatggtc	ttggtctcct	gacctcgtga	tccgcctgcc	68400
tcagcctccc	aaagtgcctg	gattacaggc	gtgagccacc	gtgcctggct	gagaagacat	68460
tttttaagct	ggctctcctt	cctcctagtt	ttatggaagc	agaaggatat	atggagttga	68520
gaagatctta	ttaataaaaa	agccgggatg	acaaatgacc	aaagagttag	agtatccttc	68580
tacaacatcg	gctgagggtt	aatacaacct	tttcccttgc	gaattctatc	attctaaagt	68640
ctagtccttg	aagtgaatgt	tgtgttggtc	ttttgcatct	tggtgcacag	ggaattgata	68700
cttgccacatc	tatggagagg	caaatctttt	tctatctact	tctttttcaa	tggttacaaa	68760
cacacttggg	cctgagcacc	agtggtctga	agagatacgg	tctgcccaga	ggagaagaac	68820
aaaggcagg	aagcagatga	gagtcagcaa	aggggcgatg	ctgaaaagta	aaaggggcgg	68880
gtagatggac	agaagccatg	atctggccat	tctatggcca	gtctttcgcc	cataagtacg	68940
taccaaagac	acggcaaaac	ggtttccaca	tggtgaacaa	cagatgctag	aggaccaaga	69000
gtattctaat	agggagaaca	tgagatcaac	ccatcaatgc	cctggctttc	ttcaaggaga	69060
cccttcctgc	actgaagagc	aaggagatgg	agcccaagct	gactgtagcc	atgtttctga	69120
acagaggaga	gtgattggac	tttgggatta	ctcaggtagt	taggattttc	tagccatgct	69180
aagagtaaga	atggacttgt	ggaggatagg	agctccaggc	atagaagtct	cctcaagtgt	69240
tagtctaata	aactagacgc	actgcatag	aagatttttc	acaagaaaat	atggcaaaaa	69300
aacaccatat	attgaggaac	aacaactaca	agggaaacgt	gagcttaata	aagggtgacg	69360
agctcacata	gtgctctgga	atattggagt	tttgaccagc	tagagagaag	agacctcatt	69420
gaaaatcttg	ggcattcagt	agagacctca	gaaaagtcag	actttatgag	tagactttgt	69480
atattcctag	aataaagaaa	aaacctagca	aaacctagca	aagctgaaaa	gcaaatctcc	69540
aagcattaaa	atggtgtcct	agtcaattaa	ctgccttcta	gaagaaaact	caacactcct	69600
tacagggtgaa	caacaaaagt	aagttgctga	gctatgcaat	atccacagtg	tgagtcctaa	69660
atttataact	ttactacaca	taaaaaagca	tttagtgatg	accataacca	ggaaaaataat	69720
cagtctaata	aataagacac	aggaatgata	gaaatgattt	aaatggcatg	agaatttgac	69780
atattagtat	cataactgca	ttgctggatt	taagaaaaca	taaaacatgga	acgtaacaga	69840
tatcatatca	agggaaaagt	aaaggataaa	agagtcaaat	caaattaaag	gactattaaa	69900
aggtatatct	taaatgaaaa	attcaactgga	tggtctccca	atcagggttag	ttgtttccag	69960
ggaaaaaatt	aactgaaaaa	gaattcaata	gaattctacg	aaatagctgc	acatatatac	70020
acacaatggc	acacgtgcac	acccccacac	ccacacaggt	gtgaatccta	gagccacacg	70080
agcattgaaa	catagagaag	taaaaattgt	tcatgtagga	atatgtagca	atgctcaatg	70140
tgttttaccc	taataagagc	ttttgtgatg	tatgattgaa	aaactgacac	aactgaagag	70200
agaaatagat	aagcccacac	cttgagttag	agatttcctt	gaattctctc	ctatggttat	70260
aaatctttcc	caaacacac	aggctagaac	aaatatgcag	aaaattagac	atagtatcct	70320
tgttctcaat	aaaaacgtcg	acctattttaa	cattataaccg	aactaccgag	tacacattaa	70380
agtgtgcacg	gagcattcac	tgaggtgtac	tctacacatg	accttccagc	aagtctccat	70440
agatttataa	gaattaaagt	catcacagag	gtgtcacttt	attctcccag	aataaaagtga	70500
gatatgaata	atgagaagtt	tgccagcttc	tcaaatattt	gggagtcata	cgggtgcattt	70560
caaaatactc	tttgggacaa	agaaaacatc	actaaaggaat	ttagaaaagt	tttgaactga	70620
gtaagaatat	aacacaattt	atccaaaact	aggagatgca	gtgaatgtct	ttaggctttt	70680
acataatttt	agatgctctt	agggaaaaac	agaagcatgt	aataatcaag	atttcaaact	70740
gcaattctca	aagtgtagtc	tagagaaaac	tgaggacctt	tgagtacctt	cagagacagt	70800
ccatgagggt	aaaggacttt	gctacgtgaa	aagtaagatg	ctattggccc	tttttacttt	70860
cattttccaa	caagagaaga	ggggagtttt	ccagcagtta	cataatatgt	aatggcatca	70920
tgctctctgat	ggctaagaaa	atgggcaatt	gttgactttg	tggtgttaaaa	aaattctcag	70980
tggtggtttc	ttatactata	aatattcatc	ttgtgttttg	aaaaagaaaa	gctcttttga	71040
atcccctatg	aacaaagact	ttgacagttg	ttgatctaag	accacagctt	aaatatctac	71100
acaagaaaaa	aaaaaaaagc	aaataagagc	caaggaaaag	agatggaagg	aagttagtcca	71160
aaccagtgac	attcagtgaa	caagaaaaga	gaccaacaag	ggagtaaaact	cctgaaacag	71220
aaagttgatt	ctttgaaaag	atccatatga	ttgaacacag	tctggctaaa	caaatgacag	71280
accaatgagg	gtgcacaacc	atcaccatct	ggagtaacag	aggagagggtg	ccattactat	71340
agcatcttcc	agttctgaaa	gctgaaaaga	agatttttag	aacaattgta	tgtgaataaa	71400
ttcaggaatg	ttaatcatgt	gggccaattc	ctgaggaaga	caacaaatca	gcaaaccaga	71460
tgctgaatag	ttagtgtagt	cctgttagaga	gacatacaga	gaggctgaca	gagaaatatt	71520
tgtatgtgca	taaaacaatc	tacaagacac	acttcaaaat	caatctcagt	taatctggag	71580
gaacatat	cacagaaggt	ggaaggaggg	tattctgatc	ctcttgtaca	ttgtacaaca	71640

ttgtacaatg	tacagagtat	aattgtacaa	gtacaattga	agttgtacaa	gtacaagtgc	71700
aacttgacaca	atgtacagag	taaacattga	tgtttactct	caattttctt	atggagcaca	71760
gatgactttg	gatgtgttac	aatatgaatg	ataattttgtc	tttgagatgt	tcgcagttgt	71820
ttagaagttg	aggaccattt	gtgcatatta	tgggaccttt	agtgaataa	tttcaaagtc	71880
tctttttaca	ctttgtttaca	gcaaaatgta	gaggcgctta	agtgccttg	aatcttctcc	71940
catctctggt	gacctgtgtt	gttttgaaat	ttgcagtggtc	ctgaccagga	actactgcag	72000
gaatccagat	gctgagattc	gcccttggtg	ttacaccatg	gatcccagtg	tcaggtggga	72060
gtactgcaac	ctgacacaat	gcctggtgac	agaatcaagt	gtccttgcaa	ctctcacggt	72120
ggtcccagat	ccaagcacag	aggctttctc	tgaagaaggt	aggaagtcta	tggccagaca	72180
accacaccct	aggacgttgg	gatgaaaaga	gttgcaaaat	cttagtgata	tagaagcctt	72240
ccatgctcac	acaattccaa	gtagaatgtg	gactcagggt	cagccactgg	gaaggaaacac	72300
tcagcgcttg	ctctgggaga	accagagctg	tgatgtttgg	taccctgtga	aagggtggta	72360
tctataggaa	gggtgcagac	cctctagggc	actggactta	ccactccctt	ggttatccaa	72420
aggatcattt	tagtgtctta	gccagaagaa	tattctaaca	ttttgccaaa	tttgtgaaga	72480
tttaccaagc	tcagtataag	cctttcatgg	tatttcttca	agtagtcagt	gttcatttgca	72540
tctttggctt	tcgggttttg	gtagaatgct	gtttttgagt	ctgtcatcct	tgagaaacct	72600
aatatgactt	ttcttagttc	catatacttc	tgggtccagg	tagcagtaca	tagccaacaa	72660
atgctccatc	gttctggcct	atctccatct	taagccagtc	ctgcacaact	aggctttgat	72720
gggagggatc	tctcagtggt	cttgccccctc	cttctcatgg	aacatatatc	tgtgttggtc	72780
tcctgagaaga	agagttagtg	atatctactt	tgttgcaatg	cagaatcctg	ggccaaagat	72840
accagccatc	cctccaaggg	aataaaattt	tggccagtag	ccctctctga	gagacaattt	72900
gtctttgctt	acgagtccta	gatgcaggac	cgcttctctg	cccatcttca	agaagctgaa	72960
ggctttggct	ttggaggatc	agcagtcctg	ggaaatgtgt	gacggtttca	tgtctgtccc	73020
catctgacatg	caatcacact	ctacaacctg	cacagcctga	tgcatagcag	tctagtttcc	73080
tgctttatct	tcaggaacac	ccagaagatg	tctatattaa	agagcatgca	catgagtgca	73140
attttgactg	ataggcactc	tgatctttcc	tttggtgcct	gtgtttttaa	ggaaatcttt	73200
ctaagaactc	gttaaagttc	tagaatgcta	tgaatctttg	ggttttatta	ttgggtatgtc	73260
catctgcctg	ctagtacaga	acagagcatg	gtagtctttc	tcagagacaa	tgatcctggt	73320
tcagtacacg	atctctctct	atgcttctgt	gttctagaaa	ttactcagct	tgatttctcc	73380
tctttgaatt	tcagcaccaa	cggagcaaat	ccccgggggtc	caggattgct	accatggtga	73440
tggacagagt	tatcgaggct	cattctctac	cactgtccaca	ggaaggacat	gtcagtcctt	73500
gtcctctatg	caaccacact	ggcatccagag	gacaacagaa	tattatccaa	atgggtacaa	73560
ccttgagttt	tcttcaaaga	cagacagcag	cccccttaca	tttctcttgg	aaggggccatg	73620
cttccaaacta	acttcttatg	acaaatttat	ctcagatctg	gaatgttggg	tagaatgtct	73680
caggcttctt	tcttcaggca	cagtgtctga	aaggagagaa	atgtcaggcc	agctctcttt	73740
tctctcatgt	ctagtacaga	ggaggtatgt	tgaaggtggt	gagttctcat	gaatagaaag	73800
ctcaggacac	atggccacgt	gcttagaaat	agcaccattc	cacaatgccc	actaaagacc	73860
aatgcaatag	ttcaaccagg	gatttctgtc	attctaattct	ccaagtcctg	aagtgaaggt	73920
tgtattagcc	atgttcatct	tgggcaacaa	ataaaggata	tctatgttga	catccagatc	73980
ttccaatcac	tttctcctct	aacctgtacc	tgggttctga	gaacaaggta	tctgaagagc	74040
tatgtgttgc	cagcacatga	ggggcaaaaag	taggaaggca	gctgagagtc	aggaagtata	74100
aagattctga	agagttacac	atgcagggaag	atggacagaa	acccagttca	gaccacgtca	74160
gcgtttctgc	catgaaggac	tatcaaatat	ataggaaaag	tgttttcata	ggttggaaca	74220
cagacatgac	aggcctgaga	aaatttcagaa	agggaatcaa	aggagatcaa	ccttatcatg	74280
tccctggcat	ccttccttga	gacccttgaa	gggcaagcag	atggagccca	gctgaccaca	74340
gcagtcttgc	ttactgagg	agagagactg	gagtttgtga	tgccctcaggc	atctgacgta	74400
ttctaggctg	gctaagaatg	agaggggatt	tgtggaggaa	aggagctcca	agaatacaca	74460
ccgaagtctt	ctcaaggctt	tggctaaata	caaagctgcg	tatgcacaag	gagagttttc	74520
acaaagaaaag	aacaataaag	aaaagctact	ggggaaagaa	caactgcaag	ggaacagtga	74580
gctcaatgga	gatgctagag	ctcacatagc	actgggggat	atttgagttc	tgaccactca	74640
gaggagagac	acctcactga	acatcttggg	cattcagtag	aggtcaaaga	aagccataat	74700
ttggggagtag	gatcttctgga	ttcctagaaa	taaggtgact	ccagaaacac	tccagcaacc	74760
cttcttccaa	gccagtctaa	aaggatccaa	atgatttcca	agtaaatata	ctgccttcca	74820
gaaaaaagta	aactcaaccc	tccttagagg	taaggaaacga	atacaagttt	ctcagttata	74880
tgacatcccc	agagtgcac	ttgcatttaa	aaatttacta	gacacaaaag	aagttttcac	74940
tgtgatccat	aactgggaga	aaaatcactc	aacacaaaata	ggcccagaaa	taatagaaat	75000
tatggcattg	gcaagaacat	ttaaaatgca	cctctgagaa	ctgtgtttca	ggaaaatgtc	75060
agcaaaaagct	gaccatgaga	gaaatgaatg	cataatatca	gaaaaagaaa	gaattgaaga	75120
gccaaaatgga	aatttaaaaa	ctgagaaaag	ttatatctgt	aatgaggaat	tactggatg	75180
gccttataac	cagtttagat	attatggtag	gaaaagggtga	acgagaaaat	gattcaatta	75240
aagctagaca	aaccacaaga	cagacagaca	gacacaaaata	cacatacaca	caatgactga	75300
accaattaat	caacagagcc	tcaaggacat	ctaggaaaac	atccacacat	ttaatatatg	75360
tgttaggcaa	gtcacagaaa	gagaggaaaa	agataatgtg	acagaagtta	tacttgaagc	75420

catgacggct	gacaaatttc	caaacatata	gaaaatgaga	aattcatagt	catgaagctc	75480
aatgactcag	gtatagattt	ttaaagagca	aaactctgat	ttactggggg	acatcatagt	75540
taaattgtct	gatttcaaag	ctaagaagaa	aaaaaggggg	ttcctatgaa	caaacatttt	75600
gacagttgat	ctaagaccac	agcttaaata	tctaggcaag	gaaaagcaaa	taagacacaa	75660
ggaaagggga	tggatggaaa	tagtccaaac	caatgacatt	cagtgaacaa	gaaaatagac	75720
caacaaagga	gtaaatccat	gaaacagaaa	gttggttctt	tgaaaagatt	catgtgattg	75780
accacagctc	ggctgaacag	atgacagacc	aaggagggag	tacaaccatc	accatttgaa	75840
gtaacagggg	agaggagcaa	ttgtctatac	atactccagg	tctgaaagct	gacaagaaga	75900
tatcaagaaa	aactgtatgt	gaataaattc	atgaatgtag	atcatgtgga	tcaattcctt	75960
aggtaaacaa	caaatcagca	aaccagatag	tgaatagatt	gggtactcct	atagaaagac	76020
atcacagatag	ccagacagag	aaacatttgt	acgtgcataa	aacaatctac	aagactcact	76080
tcaaaatctc	tcagttaatc	tatttggaac	tatttggaac	aaggtggaag	gaggggtattc	76140
tgatcctttc	ttgtacacat	tgtgtttttc	tctcgggttt	cttatggagt	atagacgagt	76200
ttggatgtgt	tacaataaga	atgataatct	gtctttgaaa	tggtcacagt	tgtttagaag	76260
ttgaggacga	tttgtgattg	ttacaggacc	tttagtgaga	atatttcaaa	gtcacttttt	76320
accactttgt	tacaacaaaa	ttgtagggat	gtctggtgcc	cttgtatctt	ctcccatctc	76380
tggtgaaactg	tattgttttg	taattttgag	tggtggtgac	aggaactact	gcaggaatcc	76440
agatgctgag	attagtcctt	ggtgttatac	catggatccc	aatgtcagat	gggagtagctg	76500
caacctgaca	caatgtccag	tgacagaaac	aagtgtcctt	gcgacgtcca	cggctgtttc	76560
tgaaacaaat	tcagagtcct	tgccagagca	accacacccct	tggaaggttg	gataaaaaga	76620
gttgcaaaaat	cttagtgata	cagaagcctt	ccatgctgca	cgggaatctg	aatgtggact	76680
caggggtcagc	caatgggaag	gaagcctcag	cgccttctct	gggggaacca	gggctgagat	76740
ttttggcacc	ccgtgacagg	gtggtgtctt	taggaagcgt	gcagaccttc	tagggcactg	76800
gattttaccac	tccctgtgtt	attcaataga	ttatttcagt	gtcctagtga	aaatggatat	76860
tctaaccatcc	tgccaaattt	gtgatgattt	accaagctca	tcatgagcct	ttcctggtat	76920
ttcttcaagt	agacagtaac	cattgcaaac	ttcagcttta	cagtttcaga	ggaatgtggt	76980
ttttgagctc	gtcatccttg	agaaacctga	tatgacttta	cttagttcca	tatcctcctg	77040
ggtctaggtg	acagtacata	gccagcaaat	gctctatctc	cctgtctacc	ttaatcttag	77100
gcaggtgctg	caacacctagg	ctttgatgga	agggatttct	tagtgttctt	gcccctcctt	77160
ctcatggaaac	acgtatctgt	gttgctgttt	gtgaagaaga	gtagtggatg	tctactttgt	77220
tgcaatgcag	gatcctgggc	ccaagatttc	ccgcctgccc	tccaagggaa	taaaattttg	77280
gcagattacc	cgtttgtgtt	tctcctcttt	ctttgcctgg	aagtcctaga	tggaaggacca	77340
cttcctgccc	catcttccag	aaacttaagg	ctttggcttt	ggaggatcag	tgctctggag	77400
aaatgtgtga	cgttttcagt	tctgccccca	ctgacaacca	ccacctacag	cctgcaccgc	77460
ctgatgcata	gcactctggt	ctcctgcctt	gttctcagga	acacccaaaa	gagatctttg	77520
ccaaagaaca	ggcagtagag	actgatattg	actgatagga	actctgatct	gtcctttggt	77580
gcccaggttt	taaaagaaaat	ctttctaaaa	actcattgaa	gttccagaat	gctatgaatc	77640
tttgagcttt	gttattggca	tgtccatctg	cctactaatg	tagaacagag	catggtcgtc	77700
attttcagag	atgatgtcct	gtttctatca	tggaattttt	ttctcatgct	tctgtgttct	77760
ggaaattacc	cgtttgtgtt	tctcctcttt	gaatttcagc	accaacggag	caaagcccca	77820
cagtccagga	ctgctaccat	ggtgatggac	agagttatcg	aggctcattc	tccaccactg	77880
ttacagggaag	gacatgtcag	tcttggtcct	ctatgacacc	acactggcat	cagagaacca	77940
cagaatacta	cccaaattgg	tatgtccttg	agttttctcc	caagagaaac	agccaccac	78000
ttaaatttct	cctggaagag	ccatgcttcc	agctaacttc	ttatgacca	atttctctca	78060
gaccacagaat	gttggacaga	atgtctcagg	cttcttgctt	tgggcacagg	gtctgagagg	78120
agagaaatgt	caggccagct	ctcttttctc	atagttgata	gaagtaggag	gataacttga	78180
ggtgggtgag	tctcatgaat	agaaagctca	gaagaacata	tgacctgtg	cttagaaata	78240
gcaccattcc	acaatgcca	ctaaagacca	gtgaaatagt	tcaaccaggg	aattctgtca	78300
ttctaattctc	caagccctgg	agtgaagggt	gtgtttgcca	tggttgctt	gggtaaacaa	78360
tgaaggatat	ctatattgac	ttcgagatct	tccgatcact	ttctcctcta	acctgtataa	78420
acacattggg	ttctgagaac	aaggtgtctg	aaaagctatg	tggtgccagc	ccatgagggg	78480
caaaaggagg	aaggcagctg	agagttagga	agtatagaga	tgctgaagag	ttacacattc	78540
aggaagatgg	acagaaaccc	atgtctggct	atgccagcct	ttctgccatg	aaggactatc	78600
aaatacatga	gaaaacagtt	ttcacaggtt	ggacaacaga	tatggtaggc	ttgagagaac	78660
tgagaaaggg	aatcaaaagg	gatcaacttc	atcattaacc	tgtcttcctt	cctggacata	78720
gtgttggtatt	gaaggacaag	cagatggagc	ccagctgacc	acagcagctc	tgcttaactg	78780
aggagagaga	ctggagtctg	cgatgcctca	ggcagctgat	gtgttctagg	ctggctaaga	78840
atgagaaggg	atttgtggaa	gaaaggagct	ccaggaatac	acacagaagt	ctcctcaagg	78900
ctttgggctaa	atacaaaagct	gcgtatgcac	agggagaggt	ttcataaaga	agaacaaca	78960
aagaaaagct	acttgggaaa	gaacaactgc	aggggaacag	taagctcaat	ggagatgcca	79020
gagctcacat	agcactgggg	gatatattgaa	ttctgaccac	tcagaggaga	aacacctcac	79080
tacatttttg	gcattcagta	gagaccaaag	aaagctgtat	tttgggattg	ggatcatctt	79140
attcctagaa	tcaaggtgac	tccagaaaaa	ctccaacaac	ccttcttcca	agccagtcta	79200

aaaggatcca	aatgatctcc	aagtaaat	actgcattcc	acaagaaaa	aaaaactcaa	79260
cccccttag	aggcaaggga	caaatacaag	ttgctcagtt	atatggcatt	cctattgcgt	79320
tacttctatt	taaaaattta	atagagacac	aagaagcttt	cactgtgata	cataactggg	79380
agaaaaaatc	actcaacaca	aacaggccca	gaaattatag	aattgatgac	attggtgaga	79440
acatttaaaa	tgacacctg	agaactgtgt	ttcaggaaaa	tgtagcaaaa	agctgacct	79500
gagagaaaca	aaagcagaat	agcaagagaa	aagaaaagaa	cggagagacc	aatgaaaat	79560
taaagaactg	agaaaaggta	catctcta	gaagaactca	ctggatggcc	ttatcatcac	79620
tttagacatt	acggtaggaa	aggtgacct	gaaaataatt	caataggagc	tacacaaatc	79680
acaggacaga	cagacagacc	aacagacaga	aacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	79740
cacacacaca	cacacacaca	aagactgaac	ctattaatca	acagagcctc	aagggcatct	79800
aggaaaaatc	cacacattta	atatatgtgt	taggcaagtc	acagaaggag	aagaaaaaga	79860
tatcatgaca	gacattatac	ttgaagcgat	gatggctcgc	aacacgcaa	atatacagaa	79920
aacaagaaac	tcattagtcaa	gaagctaaat	gactcaggta	tagaatttta	aagagcaaaa	79980
ctctatgatt	tactgggata	tatcatagtt	aagttgcctc	aattcaaagc	taaaaagaaa	80040
aaaagggggt	tcctatgaac	aacagctttg	acagctggtg	atctaagacc	acagcttaaa	80100
tatctaggca	aggaaaagaa	aataaggcac	aggaaaagag	gatggaagga	aatagtccaa	80160
accaatgaca	ttcagtggaa	aagaaaatag	accaacaaag	gagtaaatcc	atgaaacaga	80220
aagttagggt	ctttgaaaag	tctatatgat	tgcccaaagt	ctggctaaac	agatgacaga	80280
ccaaggaggg	agcatatcca	tcaccatcat	gagtaacagg	agagagatgc	cattgctata	80340
gcatctcca	ggtgtgaaag	gatagaagta	gatattgaga	tcaactgtat	gtaaataaat	80400
tcatgaatgt	agatcatgtg	gatggattgc	ttaggtaat	aacaaatcag	caaatacaac	80460
actgaataga	tcagtcagtt	ttatagagac	ttacagacag	cctgacagat	aaacatttgt	80520
atgtacgtga	aacaatctcc	aagacacact	tcaaatccc	tctcggttaa	tccaaaggaa	80580
tgtatttggc	agaaagtaga	aggagggtat	tctgatcctt	tctggtacac	attgatgttt	80640
tctctcagtt	ttcttataaa	gcatagatta	ctttgaatgt	gttacaataa	gaatcataag	80700
ctgtctttga	aatgttgaca	gtttgtttaga	agttgaggac	catttgtgag	tgttatggga	80760
cttttagtgag	aatatttcaa	atttgcttgt	ttacactttg	ttacaagaaa	acatagaggg	80820
tgccaggtgg	tgtgtatct	tctccaatct	ctggtgacct	gtattgtttt	ggaatttgca	80880
gtggcctgac	caggaactac	tgagggaatc	cagatgctga	gattcgccct	tggtgttata	80940
ccatggatcc	cagtgtcaga	tgaggagtact	gcaacctgac	gcaatgtcca	gtgatggaat	81000
caactctcct	cacaactccc	acggtgggtcc	cagttccaag	cacagagctt	ccttctgaag	81060
aaggtaagaa	gctgtcaatg	agacaacccat	accctcggac	attgggataa	aaagatttgc	81120
aaaatctttg	tgatgcagaa	aacttccatg	ctgcacagga	agtcgaagg	gaagtcattg	81180
acagccaatg	ggaaggaagc	ttcagtgctt	tctctggggg	gaccagagct	gggatgttga	81240
gtgccttgtg	agggatgtgt	tctttaaaag	gggcacagac	cctctaggac	actggattta	81300
tcacttcctt	gttatcaaac	tctccaatct	agtgctcag	ccaagatgga	tattctaaca	81360
tcttgccaaa	cttgtgaaga	tataccaagc	tcttaagcct	gtccagccct	ttcttcaagt	81420
aggcagtggt	tattgcagtc	ttcagcttta	ccattttgaa	ggaatgccat	ttttgaggct	81480
gttggttctt	agaaacctaa	catgtcttca	ttagatccgt	attgtcctga	gactttgaag	81540
cagtcctcct	ggcacaactg	gtttatctcc	ccagcctacc	ttcatcttgg	gcatgccttc	81600
cacacctagg	atttgaggga	agggatttct	cagtgttctc	atccctgctt	ctcatggaac	81660
atttatctcc	gttggttttt	gagaagaaga	gtagtggatg	tcagctttct	tgtaatgagg	81720
gatcctgggc	ccaagattcc	ctgtctcccc	tcttaggcta	taaaattttg	gcctgtactc	81780
cttctccctg	agaggcaatg	tgtctttacc	tacaagtcct	agatgcaaga	tccttttctg	81840
ccccacaccc	cagaatctga	aggcttttgc	tttgaggagg	cagtggctca	gtgtgcaagg	81900
gtttcatgta	tacccccac	taacagccaa	tcaccacct	tagcctgaac	agcttgatgc	81960
atggcacccct	ggtctcctgc	cttggttctca	tgaacaccca	gaagagggtg	aagcaaaaaga	82020
ccattcacat	gagtgtaat	ttgaagtata	ggcactctga	tctgtttttt	gtttgtttct	82080
ttgtttgttt	gttttccagg	gttgaattaa	aatatttatg	actacttatt	aaatttctag	82140
aatcctataa	gtctatttgt	atttttattc	tacatttcaa	tttgcatgct	aatatagaag	82200
agtgtaaatt	gttaatcctc	agattattcc	actttgtgtg	tcataatttt	tttcacattt	82260
ccctttttcta	ggcaataactg	agcttgattt	tctcttttaa	tttcagcacc	aactgaaaac	82320
agcactgggg	tccaggactg	ctaccgaggt	gatggacaga	gttatcgagg	cacactctcc	82380
accactatca	caggaagaac	atgtcagtc	tggtcgtcta	tgacaccaca	ttggcatcgg	82440
aggatcccat	tatactatcc	aaatgcgtat	gtctatcatg	ttagccataa	aaggaacaat	82500
agtcactaa	aatcttctct	agctggccca	tgctacaagc	tcacttcta	ggtccaaatt	82560
tctcatagac	tcagagtttg	tagcaaaatg	tctcaggaaa	cttacttttg	agcaaaagg	82620
ctgaatgaag	agaagtttta	ggattgctat	ctttcataac	aatttgatgg	aagcagcagg	82680
atatatggag	gtggtgaagt	ctcataatg	taaagctaag	gagatcaaat	gaccaaagtc	82740
tgagacaaa	tatcattcca	caatgccac	taaaggcca	tgagtcctt	caaccatgca	82800
attctatcat	tctatcctcc	attccctgaa	gtgaaatttg	tggttgccat	ttttgacacg	82860
aatcagaagt	aacaaattca	ggctgggtgc	agtggctcag	gcctgtgatc	ccaacacttt	82920
gggaggacaa	gacgggcaga	tcaccagagg	tcaggagttc	aagaccagcc	tggttaacat	82980

ggcaaaaccc	catctctacg	aaaaattaaa	aaattagccg	gtcatggtgg	tgggtacctg	83040
taattccaac	tacttgggag	gctgagggcag	gagaaacact	tgagcctggg	attcagagtt	83100
tgctgtgagc	cgagaacatg	ccactgcact	ccagcctggg	tgacagagca	agactcaatc	83160
tcaaaaaaaa	aaaaaaagaa	gaagaagaag	aaaagaagaa	gaggaagaag	aagaagagga	83220
agaagaagaa	gaagaagaag	aggaagagga	agagggaggag	gaggaaggag	aggaagaaga	83280
agaagaagaa	gaagaagaag	aagaagaaga	agaagaagaa	gaagaagaag	aagaagaaga	83340
aaatagaaat	gagtgcata	atttatatat	gagtactagc	ctgtatgaac	acactgggtt	83400
ctaagcacca	gttttctgaa	gggatatggg	ttgtcaggca	gagtaaaagc	aggaatgcag	83460
atgagagtca	ggagtaaac	agatgtgggt	attaaaaatg	gcaggtacat	ggacaaaaaa	83520
atgcatgtct	gacaaaaact	ggcctcttgc	cataagttag	tatgaataat	atggaaaaac	83580
tgtttgcaca	tgttgaacag	cacacagtac	aacctgagat	agtttagaaa	gggaaacaaa	83640
taagatcaac	cccataatta	cccttcctag	acttaagggc	aaagagtttt	aaccaaagca	83700
ttccacagca	gtcttgctaa	actgggggag	gagactggag	ttttgtttac	taataaaacc	83760
gagattttct	aggttaggta	ataatgagaa	agtatttgtg	gagaaaagga	gctccaggga	83820
tacacacaga	agtctcttca	agtctctggc	tgaacagaaa	gctgtgtatg	cacagaaaga	83880
gtttccagag	agaaaggaga	gctactgggg	aaagaacaac	tgctggggaa	tgctggggaa	83940
cagtgcagctc	aatgaagatg	ccagagctca	catagcactg	ggaggtat	gagctctgac	84000
cagcctgagg	agagacactt	catgaacat	cttgggcatt	cagcaagac	cccaaaaaac	84060
catacttcag	gagtagaatt	aatgcattcc	tagaataaag	tctactccag	aaacacccta	84120
gaaaagccta	ctaaaagat	ccaaatgatc	ccaaatgatc	tccaagttaa	ttaattgcct	84180
gtcagaagaa	aacaacctct	tcagaggtaa	acaacaaaat	taaattgtct	aattatatag	84240
tatgcacaat	gtgtggcata	catttaaaaa	tttgctaaac	atacaaaaag	catttagtgt	84300
gacccataac	caggagaaaa	atcagtcaat	acaatatagc	ccaaaaatga	taaaaataac	84360
agaattggca	aggagattta	aatcgtatgt	atcataattg	tgttcaagga	tttaaaagaa	84420
gcgtggacaa	gaaataaata	aatggataat	atcaacagaa	agaaaaattg	taaaaggacc	84480
aaatggagag	tcagaactg	aaaaaaaaga	catctcttta	atgagaaaat	cactacatgg	84540
ccttataatc	atattagata	gtacagatga	taaagctaac	tagaaaaat	taggggtggg	84600
caaaccatag	caagcttata	caaaacctga	gaagataaac	agagcctcaa	ggacatctat	84660
gaaaatatca	aaatatatta	tatttgttta	aagcaagtca	cagaggaagg	gaaagagata	84720
ttggaacaga	aaaaataact	gaagcagtga	tggtgatgta	ctttctaaat	atggaaaaaa	84780
tgataaaatc	acatagtcaa	gaagctcaat	ggatcagata	taggatttta	aaaagttaa	84840
ctgtatgatt	tatttggaca	catcataatt	aaattgtcca	taatacaaga	tagaaaagta	84900
aatcttattt	gaagcccaag	ggaaaaaaca	tacctttaca	tagagtaaca	gtgacacaaa	84960
tgactgatgc	cttctcatca	gaaacaacac	aaatcagaaa	caatagaata	acacctttag	85020
agtggttaaga	agaaaaaaag	atcaaatcag	aaacaacaaa	ataacacggt	tagagtggta	85080
aggaggaaaa	aaagatcaaa	tcagaaacaa	tggaataaca	cttttagagt	gtaagaaaga	85140
aaaaaagatc	aaatcaggaa	caacagaata	acgccttcag	agtggtaaga	aggaaaacaa	85200
gataaaatca	gaacaatga	aataacacct	ttagagttag	aagaagaaga	aaagatcagg	85260
tcagaaaaaa	tggaataata	tgctaagaag	aaaaaaaag	atcaagttag	aaacaatgga	85320
ataaacacatt	tagttggaca	agaaggaaaa	aaacccagca	agcttaaacg	ctatgcacag	85380
caaacaattc	cactgaaaat	gaatgttacg	taagtacata	ttctgtcctc	ctaaaaacaa	85440
agaacaaata	aaagaatgtt	tcacacagcag	gattatgtaa	taaaagatgt	gaaagaatgc	85500
tatgtaagta	gaagaaaaat	aataccatat	gggaattggc	atcaaaacca	caaaatacta	85560
tcaaaacaaa	aaaactttat	tgataaaatt	aacacaatat	gcaaaagaac	tataccatgt	85620
atactacata	acattgggtga	gaagaaaatt	agaagatcta	aataaaagaca	catcatgctt	85680
atagattaaa	aaatccaatg	tcacttttca	caaaactgat	cttttagttt	aacccacacc	85740
caagcagaat	tcctgcagtc	ttttcttgaa	aacctaacag	aatgtatatg	ctagaatcac	85800
caagacaatc	tttaaaaaaga	ataaaaaaact	tggaataaaa	tcacaagttt	gtgggataga	85860
tgcatatggt	aatatggaaa	ttctcataaa	gacacagtaa	tcaagacatg	tggtattggc	85920
tgggacgctt	ggctgtaatc	ctaacacttt	gggaggccaa	gatgagagga	ttgcctgaga	85980
tgaggagtgg	cagacaagcc	tgggcaacat	agcaagaccc	tcactcttac	aaatatttta	86040
aaaaattagc	caggttttgg	gccatgtgcc	tgtagtccca	gctatttcagg	aagctgaggt	86100
gggaggatca	ctggagccca	tgaggtggag	gctgaaatga	gccatgattg	tgctactgaa	86160
cttttagcctg	ggagacagat	taaaaacctc	cctctctctc	tcaaaacaa	aaacaaaaaa	86220
tacatagtat	tgggcaaaaac	atatgcaaac	aaaaacagaa	aagggtcagc	ataaattttac	86280
atatatggtc	aatttatttt	caatacaggt	agcaaaagca	tttaattagg	aaattttttt	86340
ccaaaattgg	tctgaaacaa	ctggatagcc	atagaaaaaa	actataacaa	atgtgacgct	86400
tgaatcctac	tgatgactc	aaattaaatt	aatttgagat	agctcttaga	cctcaatgta	86460
acagctaatt	ctgaggctga	aatataagac	tgctatgaaa	aagtatagta	tcttataacc	86520
ttggagaagg	aaaaattttt	tgaggggaaga	accagaaaaac	actaaactgta	aaagaaaaaa	86580
aatgataatg	tggaacattca	ttgaataaaa	acttatgctc	accaaataatg	actgttaaga	86640
aaataaataa	gtaagtaaca	cactggaaga	aaaacactct	catccatata	tctgacaaat	86700
ggcctgtatc	cagagtatat	aaacatttct	cccactcact	aatcagagga	caaacaacct	86760

aatcaaaatg	ggcaacaggc	ttgaatagtc	atctcttagg	agaagatgca	cacagagcca	86820
acaatcacct	gaaaaagtc	acaacatcct	agccatcaaa	aatcaagagt	tataaccctc	86880
ataagatgac	actgaacatc	cagtgtacat	ggatatcatt	aagaagacac	aataataagt	86940
ggtgtcaccg	atttggagct	agaatgtgcc	actctctcat	atgctggtgg	aagttcaaaa	87000
tcatacaaca	aattaaaaaa	tcagtctgat	gctttcttat	aaagtctgat	aaatatgcat	87060
ctatcctaca	aacctgtaat	tctattcttg	aatatttacc	ccccaaaatg	aaaacataag	87120
tccacaaaaa	tctatataaa	tattcatagc	agctttatgt	tttataaaact	caaaataaaa	87180
actattttca	tgttttcac	aaaagaaaa	gaaaactatt	taaatggttt	catcaaaaga	87240
aaatgaaaaa	agaattttcca	gtatattttat	acaaaggaat	actatttcac	aacaaggaac	87300
aagttactga	tagtctcaga	agcatgaaca	aacctcaaaa	atatattaag	gaaagaagcc	87360
agacgtcaaa	gtgtatagtc	tgtatgagtc	cattcatgtg	agtttataga	aaacacaatt	87420
tgtggtgaaa	gaaaccaata	gcatttgaca	ctggccgtgg	gaagagggtg	gcagagattg	87480
attgagcagc	caacaagggy	agtttctggg	gtggtgaaaa	tggtctgcat	tgtagaggga	87540
gtgtgggcta	cacaagtata	tgtattttat	aaatctcatc	cagctacatt	taagatctgt	87600
gcatctcact	ctatgtgaaa	atataactca	ctgaaaaaca	gagcaggtat	ctgtttcagg	87660
tgtctacatc	agagtagcgt	cagttgtgtg	taaaaaccac	tgccctaacc	cctcaaatgg	87720
gggatctggg	cttgagacta	ggtcacatgt	gtagagtctc	tacagagacc	gtggtggatt	87780
cccatgctcc	ataatacgtt	ccaagttttc	tcagacagcc	acaggtcatg	aatgtgagga	87840
ttctgagagg	ttggagcaac	gttcttgagg	ggcataatgg	ggaaggcatt	ctccaagatt	87900
ctctcagctc	ggggtcttta	cctgctgtgc	ctcttactgc	attgttttct	gactcatcca	87960
tagccacttg	accocctcag	atcccatagt	ctacctagcc	gtctcccttt	atgccttggg	88020
tcccgctgtt	ctttcaactc	atcaccatt	ccttcagtcc	cagagtggct	gcagccagca	88080
gaggatggac	tgagagcagg	agaggaggtc	gtgcccattg	acccatccta	gagaagcagc	88140
atcctgtctg	ggagctagt	ttccaggga	gctttttata	gtcctgtaga	cccaaaccca	88200
cttgctctac	cagatacagt	atattatagta	atactatttt	catgattatt	ttatatgca	88260
aatgtagagc	atttatgcta	cactatgagt	aaatagagta	agggggctgg	catgggaatt	88320
atataatcct	ggatgccact	tcttccttgg	ggaaatgtat	ttgagttcca	acttacatat	88380
tactatatag	tcttatagag	agagagacaa	agagctagac	agacagagat	atccttgtat	88440
gtgcattaaa	aaatctaaga	tacatatttc	aaaaatctgt	tcatttattc	tgaggagaaag	88500
tatttgagag	aaggtgaaa	gaagatattc	tgatcctttc	ttgtacagac	atgtattatc	88560
tcagttttca	tagagagcat	atactacttt	tgatgtttta	aaacaaaaat	tataatctgt	88620
attgtggtat	aatgggaata	tttcaaaggc	actgtttaac	actttgttac	agcaaaatgt	88680
agagggcgct	aagtgccctt	gaatattctc	ccatctctgg	tgacctgtgt	tgttttgaaa	88740
tttgacgtgg	cctgaccagg	aactactgca	ggaatccaga	tgctgagatt	cgcccttggg	88800
gttgacacac	ggttcttctg	actgagtgga	agtactgcaa	cctgacacga	tgctccagtga	88860
cagaatcgag	tgctcctaca	actcccacag	tggtcccggt	tccaagcaca	gaggctcctt	88920
ctgaacaagg	taagaaattt	gtggttagac	atctatatac	tggtgatgaa	aaccatggaa	88980
aatccttactg	atgcagaagc	cctcagtggt	acactggagg	gttggttgag	ggtctgcaat	89040
tggtgagaaa	gcctcagcgc	cctctctggg	ggatccagaa	ctgtgatttt	tggtcacgctg	89100
tgaggaggca	gtgtctttag	gaagggcacg	gtgtctttag	gaagggcaca	gacctgccag	89160
ggcactggac	ttaccactcc	cctgggttat	aaatgggtca	tttcagtgct	ctagccaaaa	89220
tggtatattct	aacagcctgc	caaatatgtg	aagattttcca	agccaataag	cctttccagt	89280
gatttaaaagt	agactttttt	cattgcaatc	tacagtttgc	agtttcttaa	gaacatggcc	89340
tttgagtatg	atatacctaga	gaaacctaag	gagactgcat	tatttttcta	ttgtcctggg	89400
gctgcatagc	aggaggtaac	caacgaatgc	tgtctctccc	tggtctatct	cagtctttca	89460
caggctctgt	tcacctcagc	tttgaagtta	gaaattttcta	ggtgttcttg	cctctctctc	89520
tcatgaaaacc	tgcatgggca	gtgagcttac	agaagaagag	gaagagaatt	ctgctttggt	89580
acaattcagg	actctgggca	ctagaagatt	ccctatctct	cctccaaggg	aataagttgt	89640
ttgtctctaa	ccctccttga	gaaacaatga	gtctttgcct	gcactcctaa	atgtaggatg	89700
atcttctgcc	caaattttca	aaagattaag	ccttttgccct	tggtatgagc	aatggtctag	89760
ggaaatgcgc	aagggtcttg	tgtcggcccc	tgactgacca	ccagtacact	cctacagcct	89820
gcaccaagga	atgcattgca	ttctgggtct	ctgcccgtgt	gttctcatga	aaaccagcag	89880
agattcatat	gatggagctg	cacatgaatg	taattttccaa	tgtccagcat	tctcctctgt	89940
tctttatctt	tagattttaa	ataaatgttt	ctatgaactt	attaaaaattc	tagaataacta	90000
tgaatctact	gggtcttttc	acatcctttt	gctactagta	gaaaaaagaa	tagtaataat	90060
tttcagaggc	tactgtccag	tatgtgacat	aaattgtctc	ccatgtttct	ctgctcatgc	90120
aattactgag	tatgatttat	tttattttta	tttcagcacc	acctgagaaa	agccctgtgg	90180
tccaggattg	ctacatggt	gatggacgga	gttatcgagg	catatcctcc	accactgtca	90240
caggaaggac	ctgtcaatct	tggtcatcta	tgataccaca	ctggcatcag	aggaccccag	90300
aaaactaccc	aaatgcgtat	gtatttgatt	aaaaccataa	gaggagcaac	agccaactca	90360
aatattgggt	agaagaccca	tgctttaagc	tcacttccta	gggacaaatt	tctcttagac	90420
tcacattttg	gcaaaatgtc	tcaggacctt	tgcttttgag	caaagagtct	aagagaagag	90480
						90540

aaattttagg	cctgctat	ttcctaata	ttttatggaa	ggagtagaat	atacggaagt	90600
ggcgaagca	tattaatgt	aagctcagaa	gataaatgac	caaagcttaa	acacagcacc	90660
attccacaat	gccactaaa	aatcaatgtc	atctttcact	cgtgcaattc	tgctattcta	90720
aatttcaatt	cccgaaggtt	tgtttgccat	ttttgtcatg	ggtaataagt	aaaaaaaaaa	90780
aaattaagat	gtgtatatat	atatatatat	atatatatat	acacacacac	acacacacac	90840
aaacatctga	atattttatat	atatgtctga	atattttatat	acttgtgtat	aaaacttata	90900
tttaaaat	tgcataaaat	tatatatttt	taatatattca	ttaaaaaatta	tattgtttca	90960
ctaatgtat	ctgagtattt	ttatatattt	taataataaca	ttttaaatat	ttatatataa	91020
atatttcaggt	atgtaactga	atattcattt	acacacacaa	atatatgtgt	gcatgtgtgt	91080
atatatatat	ataccatcat	atatatatat	atatatatat	acatatatat	atatatatat	91140
atatgtatat	atatatatat	atatatatat	acacacacac	acacacacac	atacatacag	91200
gtataaacac	actgggcctg	agaccacagt	ggctctgaaag	gacatgtgtt	gccaggactt	91260
gaagagcaaaa	agcaggaag	cggatgagag	tcaggaggta	cacaaacgct	gaaaagttaa	91320
atggacaagt	acatggacaa	aaagcaggta	taagcataac	agccttttgg	aagtaaatga	91380
ctataaaaata	tatgaaaata	ctgttttcac	aagttgcaca	acagatagta	gtgtattgag	91440
ctaatgtat	acagaaaaca	aatgtgatca	accccataag	tggtgtgtat	ttcatcatgg	91500
attgaaggaa	aaagagatgg	agcccaagaa	gaccacagca	gtcttgatga	actgagagac	91560
accagagttt	gggattacaa	aggcagctgg	gattttctac	acttggtaat	aatgagaaag	91620
aatttgtgga	gataaagagc	tacagtcatg	tacctagaag	tcacctcagt	gtaataataa	91680
tctgcatatg	cacagggagt	gaatcccaa	tgaaagttag	acaaagaaca	gctactgggg	91740
aaagaataaac	tacaaggga	caatgagttc	aatggagatg	gcagagctca	caaagcactg	91800
ggggatattt	gagttcttac	cagctagaaa	agagacctca	ttgcaaatct	tgggcattca	91860
gtagagaccc	cagaaaagcc	actctttgga	aacagagttg	atgtatttta	agagcaaaat	91920
ctactccaca	aaaatcctag	agcaaatgaa	aaagcaagtca	gaaagaccaa	aatcctctca	91980
acataaaatta	gttgcccatc	agaagaaagc	ttaacctctt	cataggtaaa	caataaaatc	92040
aaattgctca	gttatctggc	atccacaata	tgtgacataa	atttaaaaaat	ttactagaca	92100
tacaagaagc	atttagtgtg	atccataacc	aggagaaaaa	tcattcaata	caaataagacc	92160
cagaaatgat	agaaatgata	gaattagcaa	aaacatttaa	aatatacata	tgatcatttg	92220
atcttgtgat	cagatatcac	aagagaagaa	agagataact	gaacagaaaa	aatgcctgaa	92280
gcaatgatgg	ctgaaaactt	tccaaatatg	aagaaaaaaa	agctcacaga	ttcaagaaaa	92340
ctaatacaatc	agaaatatga	ttttgaaaag	taaaaatgta	tgatttactt	tggcaaatct	92400
tcttggttaa	attgtctaaa	atcaaagaaa	gctaggaaaa	ttttataagc	cagaggaaaa	92460
aaagattgtt	atataaagga	acagttacac	aaatgactga	tgcccttctca	tcagaaacaa	92520
tgaaagtcat	aaacaataaa	gtaacatctt	taaagtaata	gaagaaaaac	ccaagagggtg	92580
agggatcgtg	gcagacagga	ggcaggacta	gattgcagct	ctggacagag	cagcatgcag	92640
aggtcatat	tgtaaat	agcccatat	tgactgcaag	aacagaccag	caatcctgag	92700
aggacccaca	gaccgtgtga	aggaaagcaga	ctgctcctgc	aggataagg	agacacccca	92760
aataactgtga	gttccccaac	tgcaagaagt	gaaaagggag	gccttactcc	ctcaaacaca	92820
ccccacaact	ggagaagctg	aaagtctgtt	tgcaaggagaa	gttccccact	ttacctgggc	92880
ctcagtaaat	ttagagagct	cagggtgggg	aaatatagg	gtagaggaa	cagcagagaa	92940
gacctcagag	cttgctggat	ccccaaagcag	ctcattcctg	cctggcacca	cagagatcca	93000
tcagaagtgt	ggccaaagga	acagagggtta	aaactccaca	tggaaggactg	ctctacctga	93060
actttctaac	aatttgaaca	gggggagaa	cctcctggcc	agaacttggg	ggaggggcatg	93120
aatctggtt	gcagacttca	cagggtgggg	aaggactaaa	gcccttttct	ttcacagctg	93180
ggaggtggaa	agcctcaggc	aagttttcaa	gcctgacttt	ccccccacct	ggaaacagac	93240
ttggagctgt	tgccgggttg	ggggcatggt	gggagtaaga	ccagcccttc	agtttgcattg	93300
ggtgctgggt	gaggcctgtg	actgacagct	tccctccact	tccccgacaa	ctcagatgac	93360
tcagcagagg	cagccataat	cctcctaggt	acacaactcc	agtgaacctg	gaacttcacc	93420
cccacaccat	acagaagctt	cagtaagacg	tgcccaagga	aagtctgagc	tcagacacgc	93480
ctagtccac	ccccaaactga	tggtccttcc	ctaccacccc	tggtagcaga	agacaaagag	93540
catataatct	ttggagtctt	agggcccacc	cacctctagt	ccctctccac	actagtatatg	93600
ctgatgcagg	aggccaacca	gcacaaaaat	agagcattaa	accaccaaag	ctaggaaccc	93660
ctatggagtc	cattgcaccc	tctccacct	ccaccagaac	aggcactggt	atccacagct	93720
gagagaccca	tagatggttc	acatcacagg	actctgtaca	gacagtcccc	agtaccagcc	93780
cagagctggg	tagacttgc	aggtggcaag	acccagaaga	caggcaataa	tactgcagt	93840
tcagctcaca	ggaagccaca	tccataggaa	aagagggaga	gtactacatc	aagggaacac	93900
cccatgggat	aaaaacatct	gaacaacagc	cttcagccct	accttccctc	tgacacagtc	93960
tacccaaatg	agaaggaacc	agaaaaccaa	ccctggtaat	atgacaaaac	aaggctcatc	94020
acactcccag	ttcaccagca	atggatccaa	accaagaaga	aatccctgat	ttacctgaaa	94080
gagaattcag	gaggttagtt	attaagctaa	tcaggggagg	accagagaaa	ggcaaaagcc	94140
aatgcaaggga	aatccaaaaa	aaaaaaggta	taagaagtaa	aaggtgaaat	attcaacaaa	94200
atagatagct	taataaaaaa	acaataaaaa	attcagtaga	ctttggacac	acctttggaa	94260
atgtgacatg	ctctggaaa	tctcagcaat	agaactgaac	aagtagaaaa	aataaattca	94320

gagctcaaag	acaaggactt	caaattaacc	caatccaaca	aagacaaaaga	ataaaggata	94380
agaaaatatg	aaacaaagcct	tcaagatgtc	tgggattatg	ttaaatgacc	aaatataaga	94440
ataaatcgtgg	ctcctgagga	aaaagacaat	actaaaagct	tggaaaacat	atltggggga	94500
ataactgggg	aaaacttacc	tggccttgct	ggacacctag	acatgcaaat	acaagaaaca	94560
caaagaacat	gtaaatatac	gcagcacaaa	gaacacctgg	gaaattcatc	acaaaaagat	94620
cttagcctag	gcacattctc	atcaggttat	gcaaagttaa	gacgaaggca	agaatcttaa	94680
gagctgtgag	acagaagcac	caggtaatgt	ataaaggaaa	ccctatcaga	ttaacagcca	94740
gtttttcagc	aggaactgta	caagctataa	aggattggag	ccctatcata	gcctcctcaa	94800
acaaaaacaat	tatcagtcac	gaattttgta	tccagcgaaa	gtaagcatca	tatatgaagg	94860
aaagatacag	tcgttttttg	acaacaaaat	gctaagagaa	ttcaccatta	ccaagtccac	94920
actagaagaa	ctgctaaaag	gagctctaaa	tcttgaaaaca	aatcctagaa	acacatgaaa	94980
acagaatctc	tttaaagcat	aaacacacac	ggacctataa	aacaaaagta	caagttaaaa	95040
acaaaaaaaca	aaaaacaaaa	ccaaagtacg	gaggcaataa	agaatatgat	gaatgcagtg	95100
gcacctcaca	tttcaatgct	aaaattgaat	ctaaatggcc	taaatgctcc	acttaaggga	95160
tacaaaaaaga	gttggtggct	ggcagatggg	ctgaatagga	acagctccag	tctgcccgtc	95220
ccctgtgagt	caacacatag	ggtgggtcat	ttctgcattt	ccaaccaagg	taccgggctc	95280
atctcattgg	gactgggttag	acagtgggtg	cagcccacag	agggtgacct	gaagcagggt	95340
ggggtgtcac	ctcacctggg	aagtgggaagg	ggtcagggaa	ctccctcccc	tagccaaagg	95400
aaagccgtgag	ggactgtgcc	gtgaagacca	gtgcattctg	gcacaaatac	tatgcttttc	95460
ccacgggtctt	tttaaacctc	agaccaggag	attcccttgg	gtgcctacac	caccagggcc	95520
ctgggatttca	agcccaaaac	tgggctggca	tttgggcaga	cactaagcta	gctgcaggag	95580
tttttttttca	taccccagtg	gtccctggaa	tgccagcaag	acagaacccat	tcacccccgt	95640
gaagaaaagg	ctgaagccag	ggagctaagt	ggtctttctc	agtggatccc	acccccatgg	95700
agcccgacaa	gctaagctcc	actggcttga	aattcttgct	gccagcacag	cagtctgaag	95760
ttgacctggg	agcctcaagc	ttggtgggag	gaggggatc	cacaaatact	ggggcttgag	95820
tagggaggttt	tcccctcaca	gtgtaagcaa	aaccgctagg	aagtttgaac	tgggcagggt	95880
gcactgcagc	ttggcaaaag	cattgtagca	agagtgcctc	tctagattcc	tcctctctgg	95940
gcagggcatc	tctgaaaagaa	aggcagcagc	ccagtcagaa	agcttataga	taaaaactccc	96000
atctccctgg	gacagagcaa	ctggaggaa	gggtggctgt	gagtgcagct	ccagcagact	96060
tagtttccctg	cctgccagct	ctgaaaagag	caccagatcc	cccaacacag	cactagagct	96120
ctgataaggg	acagactgcc	tcctcaagtg	ggtcctgggt	tcagaagata	ataagaaaact	96180
ctcctgacac	aaaggagcat	aattgtaaac	agctaaagaa	agctaaagaa	cttgaaaaag	96240
gtcagaggaa	ttgctaacta	cagtaagcag	tttagagaag	aacataaatg	accttagggga	96300
gtgaaaaaac	acagcacgag	aacttcatga	cacatacaca	agtatcaata	gcaaaatcga	96360
tcaagtggaa	gaaggatgat	cagagattga	aaatcaactt	aatgaagtaa	agcgtgaaaa	96420
caagatttaag	gaataaaagaa	tgaacaaatc	tccaagatat	ctccaagtat	gggactatgt	96480
gaaaagattg	aacctacgtt	tgattgggtg	acctgaaagt	gatgggagaa	tgggaaccaag	96540
ttggaaaaaca	ctcttcagga	tattatccag	gagaacttcc	ccaacctagc	aagacaggcc	96600
aacattcaaa	ttaaggaaat	acagagaata	ccacattcaa	attcaggaaa	tacagagaac	96660
accacaaaaga	tactcctcaa	gaagagcaac	ctgaagacac	ataatcgtca	gattcaccaa	96720
ggttgaaatg	aaggaaaaaa	atgttgaggg	cagccagaga	gaaagttttg	gttaccacac	96780
aagggaaccc	catcagacta	acagtggatc	ttcctgcaga	aactctacaa	gccagaagag	96840
agtgaggaggc	caatattcaa	cattcttttt	tactattatt	atactttaag	ttctagggta	96900
catgtgcaca	agggtcaggt	ttgttacata	tgtatacatg	tgccatggtg	gtgtgctgca	96960
cccattaaact	cttcatttac	attaggtata	tctcctaata	ctatccctcc	ccactcccc	97020
catcccatga	caggccccgg	tgtgtgatgt	tcccactctc	gtgtccatgt	actctcattg	97080
ttcaattccc	acctatgagt	gagaacattc	ggtgttttga	tttctgtcct	tgtgatagtt	97140
tgctgagaat	gatgggtttc	agcttcatcc	acatccctac	aaaggacatg	aagtcaccc	97200
tctttatggc	tgcatagtat	tccatgggtg	atatgtgcc	cattttctta	atccagtcta	97260
ccattgatgg	acgttttgtg	tggttccaag	tctttgctat	tgtgaatagt	gccgcaataa	97320
acatatgtgt	gcattgtgtc	ttatagcagc	atgatttata	atcctttaga	tatatatcca	97380
gtaattgtat	ggctgtgtca	aatgggtatt	ctagttctaa	atccttgagg	aatcacgcga	97440
ctgtcttcca	caatgggtga	actagtttac	agtcccacca	ccagtgtaaa	aatgttccca	97500
tttctccaca	tctctcttag	catctgttgt	ttcctgactt	tttaatgatc	accattctaa	97560
ctgggatgag	atggatctct	attgtgggtt	tgatttgcac	ttctctgatg	gccagtgtatg	97620
gtgagcactt	tttcatgtgt	ctcttgactg	cataaaaagt	ttcttttgag	aattgtctgt	97680
taatatccct	tgccaaactt	ttgatggggt	tgtttgattt	ttttcttgt	aaatttgttt	97740
atgttctttg	tagattctgg	atattagccc	tttgtcagat	gggtagattg	taaaaatttt	97800
ctcccattct	gtagcttgcc	tgttcattct	gagggtagtt	tcttttgctg	tgacagaagct	97860
cttttagttta	attagatccc	attgggtcaat	tttggctttt	gttgctattg	cttttggtga	97920
tttagtcatg	aagtccttgc	ccatgcctat	gtcctgaatg	gtattgctta	ggttttcttc	97980
taggggtttat	atgggttttag	gtctaacatt	taagtcttta	atccatcttg	aattaatttt	98040
tatataagggt	gtaaggaagg	gatccagttt	cagctttcta	catatggcta	ggcagttttc	98100

ccagcaccat	gtattaaata	gggaaacctt	tccctatttc	ttgtttttgt	caggttttgtc	98160
atagatcaga	tggtttaga	tgtgtggtat	tatttctgag	ggctctgttc	tggtccattg	98220
gtctatatct	ctgttttggt	accagtacca	tgctgttttg	gttactgtag	ccttgtaatg	98280
tagtttgaag	tcaggcagag	tgatgcctcc	agctttgctt	ttttggctta	ggattgtcct	98340
ggcaatgcat	gctctttttt	gttccatag	aactttaaag	tagttttttc	caattctgtg	98400
aagaaagtca	ttggtagctt	gatggggatg	gcattgaatc	tataaattac	cttaggcagt	98460
atggccattt	tcacaatatt	gattcttcct	atccatgagc	atggaatggt	cttccatttg	98520
tttgtgtcct	cttttatttc	atttaagcagt	ggtttgtagt	tctccttgaa	gaggctcctc	98580
ccatcccttg	taagttggat	tcctaggtat	tttattctct	ttgaagcaat	tgtgaatggg	98640
agttcatcca	tgccctaca	aaggacatga	agtcatgtat	gggaatgctt	gtgatttttg	98700
cacattgatt	ttgtatcttg	agactttgct	gaagttgctt	atcagcttaa	ggagattttg	98760
gtctgagaag	atggggttt	ctaaatatac	aatcatgtca	tctgcaaaaca	gggacaattt	98820
aacttcctct	tttcttaact	gaataccctt	tatttccttc	tcctgcctaa	ttgccctggc	98880
cagaacttcc	aaactatgt	tgaataggag	tggtgagaga	gggcatccct	gtcttggtgc	98940
agttttcaaa	gggaatgctt	ccagtttttg	cccattcagt	atgatattgg	ctatgggttt	99000
gtcataaata	gtctttatta	ttttgagata	tgtcccatca	atacatagtt	tattgagagt	99060
tcagcatgga	gagctgttga	attttgtcaa	aggccttttc	tgcatctatt	gagataatca	99120
tgtgggtttt	gtctttggtt	ctgtttatat	gatggattac	atttattgat	ttgcatatgt	99180
tgaaccagcc	ttgcatccca	gggataaagc	caacttgatc	atgggtggata	agctttttga	99240
tgtgctgctg	gattcggttt	gccagttatt	tattgaggat	ttttgcatca	atgttcatca	99300
tggatgttgg	tctaaaattc	tcattttttg	tgtgtctctg	ccaggatttg	gtatcaggat	99360
gatgctggcc	tcataaaatg	agttaggagg	gattccctct	ttttctatga	ttggaatagt	99420
ttcagaagaa	ttggtaccag	ctcctctttg	tatctgtggt	agaattcggc	tatgaatctc	99480
tcctggactt	tttttggttg	ttaggctctt	aattattgct	tcaatttcag	agcctgttat	99540
tggctatttc	aaggattcaa	tttctttctg	gtttagtctt	ggtaggggtg	atgtgtccag	99600
gaatttttcc	atttcttcta	gattttctag	tttatttgca	cagaggtggt	tataatattc	99660
tctgatggta	gtttgtattt	ctgtgggatt	ggtagtgata	tcccctttat	cattttttat	99720
tgcataaatt	tgattcttct	cttttttctt	cttctagtgt	cttgctagtg	gtctatcaat	99780
tttgttgatc	ttttcaaaaa	accagctcct	ggattcattg	atgttttgaa	gggttttttg	99840
tgtctctatc	tccttcagtt	ctgtctctgt	cttagttatt	tcttgctctc	tgctagcttt	99900
ttaatgtggt	tgctcttgct	tctctagttc	ttttaatggg	gatgttaggg	tgtcaatttt	99960
agatcttatt	tgctttctct	tgtgggcatt	tagtgctgta	aatctccccc	tacacactgc	100020
tttaaattgtg	tcacagagat	tctgggtatg	tgtgtctttg	ttgtcatttg	tttcaaagaa	100080
tatcttttatt	tctgccttca	tttcggtaca	taccagtag	tcactcaggt	gcaggttggt	100140
cagtttccat	atagttgagc	agtttttaat	gagtttctta	atcctgagtc	ctagttttgat	100200
gctcatctgg	tctgagagat	agttttgttt	aatttctggt	cttttacatt	tgctgaggaa	100260
tgcctcactt	ccaactatct	ggtcaatttc	agaataagtg	cgatgtgggtg	ctgagaagaa	100320
tgtatattct	gttgatttgg	gggtggagat	tctgtagatg	tctattaggt	ctgcttggtg	100380
cagagctgag	ttcaattcct	ggatatccat	gttaactttc	tgtctcattg	atctgtctaa	100440
tgttgacagt	gggtgtttaa	agttctccat	tattattgtg	tgggagtcta	agtccttttg	100500
taggtctcta	aggacttgct	ttatgaatct	aggtgctcct	gtattgggtg	catatatatt	100560
taggatagtt	agctcttctt	gttaaatggg	tccctttacc	attatgtaat	ggccttcttt	100620
gtctcttttg	atctttgtta	gtttaaagtc	tgttttatca	gagactagga	ttgcaacccc	100680
tgtctttttt	gttgttttcc	atttgcttgg	tagatcttcc	tccatccctt	tattttgagc	100740
ctatgtgtgt	ctctgcacgt	gagatgtgtc	ttcagaatac	agcacactga	tggatcttga	100800
ctcttttatcc	aattttccag	tctgtgtctt	ttaatgggag	catttagccc	atttacattt	100860
aaggttaata	tttttatgtg	tgaatttgat	cctgtcatca	tgatgttcgc	tggttatttt	100920
gctcattagt	tgatgcagtt	tcttcttagc	atcgatgggt	tttacaattt	ggcatgtttg	100980
tgcagtggct	gataccgatt	gtttctttcc	atgttttagt	cttccttcag	gagctcttgt	101040
aaggcaggcc	tggtgggtgac	aaaatctctc	agcatttgct	tgtctgtaaa	ggattttatt	101100
tctccttcac	ttatgaagct	tagtttggct	ggatatgata	ttctcagttg	aaaattcttt	101160
tctttaagaa	tgttgaatat	tggctgccac	tctcttctgg	cttgtagagt	ttctgctgag	101220
agatctgctg	ttagtctgat	gggcttccct	ttgtgggtaa	cccgaccttt	ctgggtgaatc	101280
tgacaattat	gtgtcttgga	gttactcttc	tcgaggagta	tttttggtgc	attctctgta	101340
tttctgaagt	ttgaatgttg	gcctgccttt	gtaggttggg	gaagttctcc	tggataatat	101400
cctgaagagt	gttttccaac	ttggttccat	tctcctcgct	actttcaggt	acaccaagca	101460
gatgtagatt	tggctttttc	acatagctcc	atattttattg	gaggctttgt	tcatttcttt	101520
ttactccttt	ttttctctaa	acttctcttc	tcgcttcatt	tcattcattt	gatctttaat	101580
cactgatacc	ctttcttcca	cttgattgaa	tcaactactg	aaacttgctc	atgtgtcacg	101640
tagttctctg	gccatgggtt	tcagctccat	tagatcattt	aaggtcttct	ctatgctggt	101700
tatttttagtc	tgccattcat	ctaaaacttt	tcaagggttt	tagcttcttt	gcaatgggtt	101760
cgaacatcct	tcttttagctc	ggagaaattt	gttattacag	atcgtctgaa	gccttcttct	101820
ctcaactcat	caaagtcat	ctctgtccag	ctttgttctg	ttgctcgtga	ggagctgcgt	101880

tccttcggag	gagaagaggc	accctgattt	ttagaatttt	cagctgttct	gctctggttt	101940
ctccccatct	ttgtggttta	tctacctttg	gttcttggatg	atggtgatgt	acagatgggg	102000
ttttggtgtg	gatgtctttt	ctgtttgtta	gttttccttc	taacagtcag	gacctcagc	102060
tgcaggctcg	ttggagtttg	ctggagggtcc	actccagtc	ctgtttgcct	gggtattacc	102120
agtggaggct	gcagaacagc	aaatattaca	gaacagcaaa	tgttgctgcc	tgattcttcc	102180
tctggaagct	tcatctcaga	ggggcacc	gctgtatgag	gtgtcagttg	gcccctactg	102240
ggagggtgtcc	ccaggttagg	ctactcgggg	gtcaccggacc	cacttgagga	ggcagctctgt	102300
ccattctcag	atctcaaaact	ctctgctggg	agaaccacta	ctctcttcaa	agctgtcaga	102360
cagggatggt	taagtctgca	gaagtttctg	ctgccttttg	ttcagctatg	ccctgcccc	102420
agagggtggag	tctacagagg	caggcaggtc	tccctgagct	gtggtgggct	ccaccagtt	102480
tgagcttctct	ggtcgctttg	tttacctact	caagtctcag	caatggcaga	cgccccctcc	102540
ccagctttgc	tgccgcttg	cagtcgggtc	tcagactact	gtgctagcag	ttcaatctca	102600
gactgctgta	gtcagagtg	gcaaggtctct	gtgggcatgg	gacctctga	gccatgtgca	102660
ggatataatc	tctgtgtgtg	ccgtttgcta	agaccattgg	aaaagtgc	tattagggtg	102720
ggagtgtccc	gattttccgg	gtacatctgt	catgggttcc	cttggtcagg	aaaggggaatt	102780
ccctgaccoc	ttacacttcc	ggggtgagcc	aatatccgc	cttggtctcg	ctcactctcc	102840
gtgggctgca	ccactgtct	gacaagcccc	gggtgagatga	accagtagc	tcagctggaa	102900
atgcagaaac	caccatctct	ctgttttgct	catgctggga	actgtggact	ggagctgttc	102960
ctattcggcc	atctgaaac	ctccccctct	tcacgatcac	aaggtcccac	aataggccgt	103020
ctgcaggctg	ggagcaaga	aaagccagtc	tgaattccaa	aactgaagaa	attggagtct	103080
gatgttcaag	ggcaggaaac	atccagtgcc	aaagaaagat	gtagaatatt	caacattctt	103140
aaagaaaata	attttcaacc	tagaatttca	tatccagcca	aactaagctt	tataacaaag	103200
gagaagtaaa	atcctttaca	aacaagcaaa	tgctgaggaa	ttttgtcaac	accaggcctg	103260
ccttacaaga	ggtcctgaag	aaaacactaa	atatggaaaag	gaaaaaccag	taacagctac	103320
tgcaaaaaaca	taccaaattg	taaacacccat	caacactata	aagaaactgc	atcaactaat	103380
gggcaaaaata	gcagctagc	atcataatga	caggatcaaa	ttcacacata	acaatattaa	103440
ccttaaatgt	aaatgggcta	aatgccccaa	ttaaaagaca	cagactggga	aattgaataa	103500
agagtcaaga	cccattggtt	tgctgtgttc	agaagacc	tctcaggggtg	aaaagacata	103560
catgggctca	aaataaagaa	atgaagggaat	atttaccaag	caaatggaaa	gaaaaaaaaa	103620
gagcggttg	caatcttagt	ctttgatgaa	acagacttta	aacctcaaaa	gatcaaaaga	103680
gacaaaggag	ggcattacct	aatggtaaaa	gtatcaatgc	aacaagaaga	tctgactgtc	103740
ctacttatat	atgcacccaa	taagagagca	cccagattaa	taaagcaagt	tcttagagac	103800
ctacaaagag	acttagactt	ccacacaaaa	atagtgggag	actttaacac	cccacagcca	103860
atattagatc	gacgtgacag	aaaattaaca	aggatattca	ggacgtgaat	tcagctctgg	103920
accaagctga	cctaataagac	atctacagaa	ctcgacacca	caaatcaaca	gaatatacat	103980
tcttctcaagc	cccattggtt	acttattcta	aaattgacca	cataattgga	agtaaaacac	104040
ttctcagcaa	atgccgtaga	atggaaatca	taacaaacag	tctctcagac	caaagtgc	104100
tcaaaactaga	actcaggatt	aataaactca	ctcaaaacca	cacaactata	tggaaactga	104160
acaacctgct	cctgaattac	tactgggtaa	atacaaaaat	taaggcagaa	gtagataagt	104220
atcttagaaac	taaaacaaat	ataaatccaa	tgctgccagaa	tctctggtac	acagctaaag	104280
ccatgttttag	agggaaattt	atagcactaa	atgcccacag	gagaaagcgg	gaaagatcta	104340
aaatcaaac	cctaacatca	caattcaaa	aaccagagaa	gcaagagcaa	acaaatacaa	104400
aagctagcag	aagacaagaa	ataactaaga	tcagagcaga	actgaagggg	ataaagacac	104460
gaaaaccctt	taaaaaatta	ataaatccaa	gagctgggtt	tttgaaaaga	ttacaaaaat	104520
acatagaagc	ctagccagac	taataaagaa	gaaaatagag	aagaatcaaa	tagacacaat	104580
aaagaataat	aaaggggata	tcaccaaatga	tgccacagaa	atacaaaacta	ccatcagaga	104640
atactttaaa	cacctctatg	caaataaaaat	agaaaatcta	aaagaaatgg	ataaattcct	104700
ggacacatac	accctcccaa	gactaaacca	ggaagaagtc	aaatccctga	atagaccaat	104760
aacaagttct	gaaatcgagg	cagtaattaa	tagcttacca	acaaaaaaa	gccagacca	104820
gagggattaa	cagtcaaatc	ctaacagagg	tacaaagaag	agctagtact	attccttctg	104880
aaactattcc	acacaataga	aaaagaggga	ctcctgccta	actcatttta	tgaggccagc	104940
atcattctga	taccaaaacc	tgccagagac	acaacaagaa	aagaaaattt	caggccaaca	105000
tccctgatga	acatcaatgt	gaaaaatcct	aataaaatc	tggaactg	aatccagcag	105060
cacatcaaaa	agcttatcca	ccatgatcaa	gttggttcca	tccctgggat	gcaaggctgg	105120
ttcaacatat	tcaaatcaat	aacacataatc	catcacataa	acagaaccaa	tgacaaaaac	105180
cgatatgatta	tcgcaataga	cgcagaaaag	gcctttgata	aaattcaata	cccaatcatg	105240
ctaaaaactc	ttataaaact	aggtattgat	ggagcatgtc	tcaaaataat	aagagctact	105300
tatgacaaat	gcatagccaa	tatcatactg	aatgagcaga	agctggaagc	attccctttg	105360
aaaaccagca	caagacaagg	atgcctctc	tcaccactcc	tattcaacat	agtattggaa	105420
attctgtcca	gggcaatcag	gcaagagaaa	gaaataaagg	tattcaagtg	ggaagagagg	105480
gagtcaaat	atctctcttt	gcagatgaca	tgattgtata	tttagaaaac	tctatcatct	105540
cagcccaaaa	tctccttaag	ctgataagca	acttcagcaa	agctctcagga	tacaaaatca	105600
atgtgcaaaa	atcacaagca	ttcctataca	ccaataagag	acacagagcc	aaatcctgag	105660

tgaattccca	ttcacaattg	ctacaaagag	aataaaatat	acctaggaat	ccaacttaca	105720
agggatgtga	aggacctctt	caaggagaac	tacaaaccac	tgctcaagga	aataagatag	105780
gacacaaaaca	aatggaaaaa	cattccatgc	taatggattg	gaagaatcaa	tattgtgaaa	105840
attgccatag	tgcccaaaagt	gatttataga	ttcaatgtta	tcccatcaa	gctaccattg	105900
atttcttcac	ataattagaa	aaaactactt	tcaatttcat	atggaataga	aaaaggccct	105960
gtatatccaa	gacaacctaa	gcaaaaagaa	caaagctgga	ggcatcatgc	tatctgactt	106020
caaaatatac	tacaaggcta	cagtaacaaa	aacagcatgg	tatggtagtg	gtacccaaaac	106080
agatatatag	accaatagaa	cagaaacagag	gcctcagaaa	taacaccaca	catctacaac	106140
tattggatct	ttgacaaact	ggacaaaaat	aagcaatggg	gaaaggattc	cctattttaat	106200
aaatggtgtt	gggaaaactg	gctagccata	tgacagaaaac	tgaaactgga	tcccttcctt	106260
acaccttata	cacaaattaa	ctcaagatag	attaaagaat	taaatgtaag	acctaaaacc	106320
ataaaacccc	tgaagacac	tttgggaggc	cgaggtggat	ggatcacgag	gtcaggagat	106380
cgagaccatc	ttggctaaca	cagtgaaggc	ccatctctac	taaaaataca	aaaaatttagc	106440
tggtgtgtgt	cgtgggcacc	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgaggg	aggagaatgg	106500
catgagctga	ggaggttgag	cttgacagca	gccaaagattg	tgccactgca	ctccagcctg	106560
ggcaacagag	tgagactcca	tcaaaaaaac	aaaaacaaaa	acaaaaaatc	aaacctaga	106620
agaaaaacata	ggcaatacca	ttcaggacat	aggcatggga	gaagacttca	tgactaaaac	106680
agcaaaacca	atggcaacaa	aagccaaaat	ttacaaatca	gatctaatta	aaataaagag	106740
cttctgcaca	gcaaaaaact	ctcatcagag	tgaaaaagca	acctaaggag	aaaaattctg	106800
tggtctagcg	atctgacaaa	gggtctaagt	ttagaatgta	caagcaactt	aaacaaatgt	106860
acaagaaaaa	aaaaacaacc	ccatcaaaaa	gtgggcaaaag	gatatgaaca	gacacttctg	106920
acaggaagac	ctttatgtgg	ctgacaaaaca	tgaaaaaagc	tcatcatcac	tggttaattag	106980
agaaatgcaa	atcgaaacca	caatgagata	ccatctcatg	cccgttagaa	tggtcgatcat	107040
taaaaagtca	ggaaacaaca	gatgctgaag	aggatgtgtg	gagaaagagg	aacacatttta	107100
cactgttggt	gggagtgtaa	attagttaa	ccattgtgga	agacagtgcg	gtgattcctc	107160
aaggatctag	aaccagaagt	accatttgac	ccagcaatcc	cattactggg	tatatacca	107220
aaaggattata	aatcattcta	caataaagac	acatgcacac	gtatgtttat	tgtagcacta	107280
ttcacaaatag	caaagacttg	gaaccaactg	aaatgcccat	caatgataga	ctggataaag	107340
aaaatgtggc	acataatac	tgtggaatac	tatgcagcca	taaaaacagga	tgagttcatg	107400
tcttttgag	ggacatggat	gaagctggaa	accatcattc	tcagcaaaact	aacacaagaa	107460
cagaaaaacca	aacaccatat	gttctcactc	ataagtgtga	gttgaaacaat	gagaacacat	107520
ggacacagga	aggggaacca	cacacacag	ggcctgttgg	ggagttgagg	ctaggggagg	107580
gattggatta	ggagaaatac	ctaatagtaga	tgatgggttg	ctgggtgcag	caaacaccaca	107640
tgacacgtgt	atacctatgt	aacaaaccca	cacattctac	acatgtatct	cagaacttaa	107700
agtataataa	taataagata	cagaactgca	gaatgaataa	gaactcacca	accatctgct	107760
gctctcagga	gaactcattta	actcacataa	acttaagta	aatgggtgga	aatgggtgga	107820
aataataata	agtgggtgtca	ctgatgtgga	ggtagattat	aaaactctta	tcatatgctg	107880
gtggaagatc	aaaatgatata	aacgaattaa	aaaatcagtc	agatggtttc	ttaaaaagtt	107940
ccatcaatat	gcctctatct	tacaaacctg	caattctatt	cctgaatctt	tatcccaagg	108000
aaatgaaaaa	gtagtccac	aaagagttct	atatgaatat	ttataggagc	tttattttatt	108060
ataattcaaa	ctgtaaaaat	aatttcaatg	ttcatcaata	acaaaatgaa	aaaataattt	108120
gaacctaact	ggtacacttg	aatactattc	agcactgagt	atcttaataa	gcatggatgg	108180
agctcaaaaa	tatactcagg	aaagaagcca	tgatatattct	gtatgagttc	atttacatga	108240
gatcatttac	atttctcca	aaagaggaaa	aactaatttc	tggtgaaaga	aaccaatgta	108300
tttgccctctg	gcagtggtaa	gggggtagca	cagattaatt	gggtaggagc	tcaagagagt	108360
ttctggggtc	acagaaatgt	tccgtgtgtg	gatgggagtt	tggtgtccac	agggtatagg	108420
gttgatccaa	aatcatcaaa	aaaacaacat	tgcatctctg	tgcatctcac	tctgtgggaa	108480
agtatatctc	aactgtaaaa	agggcagaaa	ttgcttttaa	acgctcagcc	ttttagcaca	108540
tccagttgct	tgagaaacca	gcttactcaa	atgggggtct	aggctggaga	ctaggtcaca	108600
ggcatagagt	ctctaaactt	tcccatggca	cataatacgt	ttcaggtttt	ctcagagagc	108660
tgacaggttag	taatctgagg	attctgacaa	gttgggtcaa	cgttcctagg	aggcatgaat	108720
gggagtgcat	tctctaagat	ccctccacc	cagggtcctt	gctttctgtg	cctcttactc	108780
cattgttttc	tgaactcctc	gtagccactc	gacctcttca	gatcccattg	tctaccagc	108840
catcgccctt	tatgacttgg	gtcccactgt	tcttctcatc	catcctccat	tccctcagtt	108900
tcggagtggt	tgccgctagg	agaggatgga	ctgagagcag	gagaggtggg	cctgcccagg	108960
aacccatcct	agagaaatgg	catcctgtct	gggagctagt	tttttagggc	aggttttata	109020
agtcttgtaa	agccagacac	acttgatcta	cctggtatgt	tatttacagt	aataactattt	109080
tcataaattgc	ttttcactct	aaaagtagag	ccttttagct	acactgtgag	taaataaagg	109140
ggctggcctg	ggaatggtat	catgttggat	gttgtttctt	ccctgaagta	atataatatca	109200
gttacaattt	acatgttact	cgagagtcct	agagagagac	acagagaatg	agacagatac	109260
caatacatctt	ttatgtgcat	taaaaaaatc	taaggccagg	cgcagtggct	cacacctgta	109320
atcccagcac	tttgggaggc	cgaggtgggt	ggatcacgag	gtcaggagat	tgagaccatc	109380
ctggctaaca	cggtgaaacc	ctgtctctac	taaaaatata	aaaaatttagc	caggcgtggg	109440

ggcgggccc	tgtagtccca	gctactcagg	agactgaggg	aggagaatgg	cttgaaccca	109500
ggaggcagac	cttgagtgga	gccgagattg	cgccactgca	ctccagtgctg	ggcgacagag	109560
cgagactccg	tcacaaaaaa	aaaaaaaaat	ctaaaatgca	ctcttcaaaa	tctatgtcat	109620
ttattctgga	ggaatgcagt	tggcagaagg	aggaagatat	tccgaatttt	tcttgatatac	109680
atattatgtat	gatctcagtt	tttttatgga	tcatagacca	attttgatat	tttaaaataa	109740
aaattataat	ctatcttgga	aattttacatg	gttcttttaga	acttgaggac	cgtttttgct	109800
tttcggaata	ttattgtacc	taaaaatggga	atattacaac	gtcacttttt	aacactttgt	109860
tataacaaag	tttagacagc	gctgggtgcc	cctgaatttt	ttcccgcttc	ttgtgacctg	109920
tggtgttttg	gaatttgacg	tgccctgacc	gagaactact	gcaggaaatcc	agattctggg	109980
aaacaaccct	ggtgttacac	aaccgatccg	tgtgtgaggt	gggagtactg	caatctgaca	110040
caatgctcag	aaacagaatc	aggtgtccta	gagactccca	ctggtgttcc	agttccaagc	110100
atggaggctg	atctctgaagc	aggtgaagaag	tctgtggcca	gatattctaca	catttgaaca	110160
ttgggatgaa	aagagatgga	aaatctgact	gatgcagaag	ccttccatgc	tacacagaaa	110220
cttgagggtga	tgccaggtgg	aaagaagcct	cagcactctc	tctgtgtggag	caatttttgg	110280
cgcaacgtgc	gtgggctgtg	acttcaggaa	tggtgcaaac	ccacctgggc	acttgactta	110340
cactcaattc	tttatgaaa	ggggttatct	cggtgttcca	gacaaaattc	caattctaac	110400
atcaggccaa	atttgtgcca	aatttcacac	tagtgagtg	ttccaggcat	ttattaaaat	110460
ggacagtggt	catgtcaatc	ttcagcattg	cagttgctga	ggtatgtggc	cgctgagttt	110520
gtcatcctgg	ggaaccta	tatgatgata	tttattccat	ctaactctgg	ggctatttgg	110580
cagtaaatat	cacagaatc	acttttctc	tggtcttatt	cagctctagg	taggctctgc	110640
acacctaagc	ttggaaggca	ggaatttctt	ggtgttcttg	tgccttcttc	tcatggaacg	110700
tgcatccttg	gtgtgtgttg	agaggaagg	tagtagactt	ctgctttgtt	gcaatgcagg	110760
atgctggaac	aagaggattc	cctgtctcta	ctgtaaggga	ataagatttt	agcctccatc	110820
cttctctaag	aagcaatgtg	tctttgcctc	caagtactag	atgcaggacc	atgaactgcc	110880
ccgtccacca	gaagcttaag	gctttggcct	ttcaggagca	atcatctagg	gaactgtgca	110940
gggttttcat	gtctgtcccc	tactgacagc	caatcaccat	acagcctgca	taacctaatc	111000
catcatcgtc	tggtttctctg	cctcattgtt	ttcatgaaca	accagtagag	agccatacga	111060
aagagcttgc	acatgagctg	ttgttccaat	tgtaagagca	ctgataggtc	cttttcccac	111120
cagggttttg	atataaaatt	tctaagaact	tattaaaata	ttagaatgtt	attaatctat	111180
tggttttctg	tcagcatgtc	cttctgcttg	tgagtatact	aaagagaaca	gtcataaattc	111240
tgaaactact	gtcctgtttg	tgctataaat	tgcttcacat	gtttctgcat	actagtagtt	111300
actcagcttg	attttctcta	ttttcagcac	caactgagca	aacctctgtg	gtccggcagt	111360
gctaccatgg	taatggccag	agttatcgag	gcacattctc	caccactgtc	acagggaagg	111420
catgtcaatc	ttggtcatcc	atgacaccac	accggcatca	gaggacccca	gaaaactacc	111480
caaatgagta	tgtctttgat	gttacttgta	agaggagcaa	cagccaactt	aagttcctcc	111540
tagaagagct	ttgcttcaag	aggaacaaatt	tccttagac	ccagaagggtg	ccagaagggtg	111600
tgtaaaaatg	tcagacaaac	tttgcttttg	atcaaaagat	ctgagagaat	aggtatttta	111660
ggcttgctat	cttttcta	agtctgatgg	aagcagaagg	ctacatggag	ctgatgaggt	111720
cttttttaata	taaaagctcaa	gagatcaaat	gatcaaatat	ttagagtggc	attctacaag	111780
gctcataaaa	catcaatgca	ctctttcacc	catgcaattc	tatcattcta	acctcccttc	111840
tctgaaatga	aggctttttg	ccatttttgt	catgggtcac	aagtaataa	ttcacatgta	111900
tatgagtata	tataatacca	ggtgtgttta	ttcagactag	tatgtatata	tatacatata	111960
tatgttcata	taagttagta	ttcatatata	tgttcatata	tatatgttca	tacagactag	112020
tattcatata	tatacatata	tatatataca	cacacatata	tatatatata	tatatgttct	112080
agggaacat	gcaaggtttt	tatgtctgtc	cctgactgat	gaccaaatat	cctatagcct	112140
gcacagctgc	aagctgtata	gccatacaat	ttgcaggaca	cacacacata	cacacacaca	112200
cacacacaca	cacacactaa	catataatat	aataataat	aatataatat	aatataatat	112260
aatataatat	aattaatata	tataaacctg	tgtgaacaca	ctgggttcta	agctccagtt	112320
ttctgaagg	atatgggttg	ccaggagagg	aagagcaaaa	gcaagaatgt	agatgagaat	112380
taggaagtta	acagatatgg	agattaaaat	gggcagggtac	atggacaaaa	aaccagggtc	112440
gacaaaaact	ggctttctgc	cataaatgac	tataaaagat	attaaaaaac	actttccaca	112500
tggttgacaa	gagacagtac	aggactgaga	taattttagaa	aaggaaatga	atgagcgcaa	112560
ctccgtaact	attatgactt	tcttctctga	gaaccttct	ggactgaagg	gcaagggaat	112620
ggagccaaag	ccaaccacag	cagtcttgct	gaactgagga	aagagactgg	agtttgggat	112680
agctaagaaa	atgtgtattt	tctatgctag	gtaataatga	gaaagaattt	gtggtgaaaa	112740
ggagctgaag	gaatatgcat	ggaagtctaa	tataaactgc	atatgcacag	ggagaaattc	112800
tacaaagtgg	gacagagaac	cactactggg	gaaaggacaa	attcagggaa	acagtgagct	112860
caatggtgac	gccagagctc	acgtagcact	gggggatacc	ggggttctga	tcagcccag	112920
gagagacacc	tcattgaaca	tctcgggcat	tcagttagaga	ccccagaaaa	gtcatacttt	112980
aggagtacga	tttatgcctt	cttagaataa	agactacccc	agaaacaccc	tagtaaaagct	113040
taaaaaccga	gtctaaaagg	acccaaatga	tctccaagta	aattaaactgc	ctgacagaag	113100
aaaactcaac	catcactgga	ggtaaaataac	atgattacag	tgctctgtaa	tggtgcatc	113160
acaaggagtg	acatcattta	aaaatttatg	aggcaggaaa	aagcaattag	tgtgatccat	113220

aactaggaga	aaaaccagtc	aatacaaaata	gaccaagaaa	tagtagaaaac	gatggaattg	113280
acaaagaaat	taaaactgt	tatatgataa	ttgtgttcaa	agattttaaag	aaaacatgaa	113340
catgagggaa	acaaatgcag	aataataaaaa	aaagcaaatg	cgtaaaacaa	ccaaatggaa	113400
attaaagaac	tacaaaaaag	tataacctta	ataaaatact	caactggatgg	ccttaatat	113460
agttttataca	ttacagaaga	aaaagtgaac	cagaagataa	ctcaatgaaa	gccatacaat	113520
ctgtaagaca	cacacacacg	cacacgcgcg	cgcgcgcaca	cacacacaca	cacagagaga	113580
gagagagaga	gaaagagaga	gagagaaaag	ctgaaaaaaa	taaatagaac	cttaaggata	113640
tcagtgaaaa	tagcaaaaag	tttaatatat	gggttaaagca	agtcacagaa	ggacgggaag	113700
gagatatggg	gacagaaaaa	aataactcaa	gcaatgatgg	ctgaagactt	tacacgtatg	113760
aagaaaatga	taaactcaca	gtcaagaagc	tcaatgaatc	agaaatagta	ttttttaaag	113820
caaaactcta	tgatttactt	gggtacatta	tagataaatc	gtccaacatc	aaagataaca	113880
aggataatct	tataagccag	aggaaaacaa	tatcattttac	atagagggac	agtaatgaaa	113940
gtgaccgatg	ccttctcctt	ggaaacaaatg	gcataacatc	tttaaagtga	taaagagaaa	114000
taaaaacaga	tcacactagg	acgacatgtc	cagccaaaac	aaacaataaa	acaaaaaaac	114060
cctttaaaat	aaacgtgatg	taaatacgt	ttctgccacc	tccagaggaa	acaagcaaaa	114120
aaacaaaaag	atgtttccaa	ggcaggcttc	tgattttaaag	gattttaaag	aaagttattc	114180
aggtagaaga	aaaataatac	gcagtgaggaa	ccttaatacca	tactaagtaa	tgaagagccc	114240
tggaatggc	aaatggcaat	gtcaatataa	aataactctta	tttatctaata	ttttaaatgt	114300
atttaaagga	caatttgtga	tattaattaa	aataatagga	atatattgtt	gtttcaacgt	114360
atgtagtagt	aaaattccta	gaaacagtag	cacaataaat	gcagatgata	actggaagta	114420
tactgttaat	gagttttttg	cattatccat	gaagttatat	aatattaata	gatggttgaa	114480
tgtgatagtt	taaggtggga	tattataaat	cctaggacaa	ccaaaaaaat	ttaaactgag	114540
aggaatggat	agtaagagga	atagtccttt	tatgcaaaag	aagggaagaa	aagaggaata	114600
aagaatatata	aagatattgt	gtaaacagaa	aatacatagc	attattgtag	acacaaaactg	114660
aactacctta	tgtgatatatt	aaatataaaa	ggattaagca	ttacaaaataa	aaggcagaga	114720
ttgtaaattg	aataaaaaac	acagctaagt	gtgttctttt	tagaataaat	actcctttaag	114780
tgtaaaagtc	tacttttaaac	acccaaaatat	gaaaaaggat	atataccatg	aaaacctgaa	114840
tcataaaataa	gctggagtg	tgattaatgg	atgcaggcac	tcctaaagac	taataagtga	114900
atgtggtcaa	ttggaagaaa	caaaagtata	tacgtgctca	atgtgcataa	actttttctg	114960
tatacatgct	atgatccttt	ggaaaattaa	agtttttaaag	caataatcact	gacaatagta	115020
tcaaaaccac	aaaatatatta	gtgataaatt	tcacacacta	tgctcaagga	ctatacacct	115080
tgcaatagaa	acaaatgtct	aggaagaagt	taaaagatct	aaataacac	catgcttata	115140
gattaaaaaga	ctccatatca	gttctcgtga	aattgatctt	tggaatgaaac	ccacacccaa	115200
gcactattgc	aaacgtcctt	ttttgaaaaa	aaaaattgga	ggacttatat	accttaatat	115260
aaagacttat	aaaagtacag	gaatcaagac	atgtgggtatt	ggcctggccc	cttggctcat	115320
tcctgattacc	ccaactcttt	gggaggctga	gtctggagga	tggtctgagc	ccagatgttc	115380
aagaccagcc	ttagcaacag	agtgagaccc	tctctctaca	aaaaataaac	aattagatcg	115440
atgtgatgac	ttgcacatgt	agtttcagct	actcggaatg	ctgaggtgag	aggattgctt	115500
gactcaggag	gtctagccat	gagtgagcat	tgatcatgcc	tctgcattcc	agcctggatg	115560
atggaatgag	acactgtctc	aaaaaaaag	ataatgttta	ttggccaaaa	ttggccaaaa	115620
aaagtatgcaa	acctaataag	ggatggccca	ccaccagacc	cacatacata	tatggtaaat	115680
ggattttccg	tatagatggc	aaagcaattc	aatggagaca	aaaatgtttt	acaaaatcat	115740
tctgaaccat	ttggatatcc	atgatacaaa	acaaaagcag	aacttgactt	ttgcttttca	115800
tctcaaatata	ttttgatatc	tcttccacct	aagtgtcaga	gctaaaactg	aacctgaaat	115860
atgaaagttc	catgaaaaaa	tataaaatct	tcacaacctt	ggagaaggca	aacttttttg	115920
aggcaggagt	ctgtaaacac	tcactataaa	ataaaacaaa	ttataatgtg	ggctttcatg	115980
aaaactcatg	cttaccaaaa	gtcattgtta	agaaaataaa	taggcaagta	acacatgaga	116040
agaaaaaatgc	tctctgtcca	tatatctgac	aaatggcttg	tgctccagaat	ataggaacat	116100
ttctcccact	cactaaacag	aggacaaaca	actaatgggc	aacagattga	ataggcattt	116160
cttggggata	gatagatgta	cacatagcca	ataagcacct	gaaaaaatgt	ccagtatctc	116220
agccatgaaa	aataaagagt	tataatcatc	atgagatgtc	accaaaccac	caatggacat	116280
ggatattatt	aagaagacac	cacagtaact	gatgtcactg	atgtagagca	aggatgtgaa	116340
actctctcat	atgctgggtga	aagtgcataa	tgatacaacc	acttttgaaa	tcagtctgat	116400
agttttctcca	aaagttcaat	aaatgcactt	ttaccctaca	aacctgcaat	cctgtttgtg	116460
aatattttacc	ccacagaaat	ggaaaacataa	gtccacgaag	acatctccaa	gaatattcat	116520
agcagcttta	ttttttataa	cccccactg	tagacaattt	caatgtcaat	caataagaaa	116580
atgaataaat	aatttgtgaa	ctagtcatat	aatggcatac	tgttcagcaa	taaaaggag	116640
catgtttttg	atactctcaa	atagtatgga	agatgctcaa	aaatattaca	ttaaagaaag	116700
atgccagata	acaaaaatga	acattatgta	tgagtctatt	gatgtaaggt	tccagaaagg	116760
taaaactaat	ttctgggtgaa	agaaaccaat	atcatttggc	tctggccatg	ggaagagagt	116820
agcagagatt	gattgagcag	taaaaacgaag	tttttttctg	gggtgatgta	aatgtcctgt	116880
attgtgattg	aagtgtgagt	tacacaagt	tacatgttca	tcagaagtca	tcaaaactaca	116940
tctaagatct	gtgcatttga	ctatacatga	aaatataacct	cagttgaaaa	tagatcaata	117000

acctccctca	tatactatac	ttgctaacac	agccagctgc	ttgggagaacc	agcttgctgg	117060
aatggagaa	ctgggcttga	gactgggtca	catgtataga	gtctctacag	agacaatgtt	117120
gcattcccac	ggtacataat	acattttcaag	gtttctcaga	cagccacatg	tcataaatgt	117180
gaggattctg	agaggttgga	gcaacattcc	tgggaggaac	gaaggggagc	acattctcca	117240
agatccccca	ccaccggggt	cctcacccgc	tgtgcttttt	tttttttttt	tcttgacaga	117300
gtctcgctct	gtcgccaggc	aggagtgtaa	tggcccaatc	tcggctgatt	gcagcctcca	117360
actccagggt	tcaagagatt	ctcctgcctc	agcttcatga	gtagctggga	ctacagatgt	117420
gcgcactgc	cccagctaa	tttttgatt	tttagtagag	acggggtttt	gccatgttgg	117480
ccaagatggt	ctcgctctgt	tgacctcgtg	atccaccgcg	cctggcttcc	caaagtgtcg	117540
ggattacagg	cgtgagccaa	agcaccagc	ctgtgcctct	cacttactca	attgtttttc	117600
tgaaccctcc	atagctggtg	gaccttttca	gatcccatag	tctagccagc	cctctcactt	117660
tatgccttgg	gtcccactgt	tccttcactc	catccccctt	ctgtcagtc	cgcagtgggt	117720
gtggccagta	gaggatggac	tgagagttag	agaggagggt	ctgcccagga	acccatccta	117780
gagaaacagc	atcctgcctg	ggacctagtc	ttccagggtca	gcttttataa	gtcttttaga	117840
ctcaaaactca	cttgaccac	ctgaagtgtg	attgacaata	atgctatttt	catggttgtt	117900
tttccactgt	aatcttgga	cttttagcta	cacgactagt	acagagagta	agggaggctg	117960
gcctgggaat	gatatactct	tggatggcat	ttcctccttg	gagaaatata	tgtagtttcc	118020
aactcacatg	ttactataca	gtcctgtaga	aagagataca	gagagttaga	caggatagat	118080
cgcattttgt	tatgcataac	aatctataag	acacacatca	aaatccgtat	accggttcc	118140
ctaggggtat	gtgcttgga	gagagttaga	ggagggtatt	ctgggttctt	tcttttgac	118200
atattatgtat	gatctcagtt	tttatatgga	gcattgatag	ggtttggcta	tgtccccacc	118260
caaaatctca	tcttgacttg	taactctctat	aatcctgata	atccccatgt	gtcaagggca	118320
ggaccagggtg	gaggttaactg	gatcatgggg	gcagtttctc	ccaggctgtt	ctcatgacag	118380
tgagagagtc	tctctggga	tgtgggtttt	gtaagtgtct	ggcatttccc	ctacttgac	118440
ttactctgtc	ctgccgcctg	tgaagaaggt	gcctgtttct	cccttgccct	ctgccatgac	118500
tgtaaatttc	cagaggcctc	cccagcaatg	tggaaactgtg	agtcaattaa	aactcttttc	118560
tttgtaactt	accagctctg	tctcggtgat	ttcctcatag	caatgtgaga	acgggcta	118620
acaagcatat	actacttttg	atatttttaa	ataaaaaatta	tcactctatc	ttgaaaggca	118680
tgacacaaatg	ggaagttgag	gaacatttgt	gttggtggcaa	ttgtatgata	cctttaatgg	118740
gaatattttca	aagacacttg	ttaaagacttt	gttagaacia	aatgtagagg	gtgctggatg	118800
ttcctgaata	ttcttccgcc	tcctgttaact	tgtattgtct	tggaaatttcc	agtggcctga	118860
caatgaacta	gtcgtgcaac	ccagatgccg	atacaggccc	ttgggtgttt	accatggacc	118920
ccagcatcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcgatgctc	agacacagaa	gggactgtgg	118980
tcgctcctcc	gactgtcatc	caggttccaa	gcctagggcc	tccttctgaa	caaggtaaga	119040
agtctgtgtc	ttaccttgtc	tagcacatac	ctctctatgt	gcttgagcaa	cgggatgaaa	119100
agaagcatat	accacacttg	atctagtgtc	acacgggagc	tcagagtgtt	tcagagtgtt	119160
gttgaggttc	tgccatgacc	aaggaagtct	cagtgcctgc	cctgggaaaag	ccagagctgt	119220
gattttttggc	acaacttbtg	ggagttagtg	ctttaggact	ggcgcaaaac	ctccagggtg	119280
ctcaacttaa	ccactcacct	tattctaaaa	tgggttattt	cagtgtccca	gtcaaatctc	119340
tattctaaca	tgtgtgcaac	tttccaagcc	aataagcatt	tcagtaatt	tcagtaatt	119400
tcttaaaata	gtgttcattg	cagtcttcag	cgttggtggc	cctgagggat	gtggccctcg	119460
attctgtcgt	cctagagaag	cctgacatga	ctgcattgat	tctgtatcgt	cctgggtcta	119520
tgtggctgcc	tggctgtctg	taactcatctg	ttttattttt	atttttttct	acagactgta	119580
tgttttggaa	tgggaaaagg	taccggggca	agaaggcaac	cactgttact	gggacgccat	119640
gccagggaatg	ggctgcccag	gagccccata	gacacagcac	gttcattcca	gggacaaata	119700
aatgggagcag	tctggaaaaa	aatgtaagcc	actttgattt	ggactctttt	tccctttgct	119760
gacaaatctt	ttcaaacaga	agaggggagc	aggaaaatac	tggaaaagact	tcaggaggct	119820
aagcgtaatt	agccttagca	tggaaagtgc	aagcagcaca	ggccagcaaa	gccccacgcg	119880
tgtgggggtt	ctcaggcctc	ttctcttttg	acatttcttt	actgtttcca	ttgttgggtg	119940
ctgttttctcg	tttctagtgc	ttgtcctcta	agccaggggt	ccccactcca	gtactggtac	120000
tggtagctgtg	actggaactg	gtaattatct	gtggcctgtt	aggaaactggg	ctgcacagca	120060
ggagggtgagc	ttcgggggag	caaacaaaagc	ttcatctgta	ttttctgctg	cttcccatca	120120
ctctcatagc	tgcctgagct	ctgccagctg	tcagatcaga	ggcagcatta	gattatcata	120180
gcacaaaccc	tattgtgaac	tgacatgtg	aggaaatctag	attgcatgct	ccttatgaga	120240
gtctaattgcc	tgatgatctg	tcatgcttcc	atcaccccca	gatgggagca	cctacttgca	120300
ggaaaattag	ctcagggtc	ccactgattt	taccttatgg	tgagatgcac	atttatctca	120360
ttatatatta	caatgtaata	ataattgaaa	taaagtgcac	gataaatgga	aggtacttga	120420
gtcatccttt	aaccatcgcc	ccctcacc	aggtgcacag	aaaaattggc	ttttatgaaa	120480
ctggtctctg	gtgcaaaaaa	agttggggaa	ccacactgct	ctgggttcta	gtagtacag	120540
atgccctcta	tgaggcttaa	gtcagatttt	tctagaaaag	atttggatgg	gcatcagggt	120600
caccatgaga	cttcccttag	cctcatgcat	tctctgtgat	ggtttacttt	ggggcctatg	120660
aatagggag	actgagatat	aggaaaaacc	aaagtgtctg	tgttcccca	ctctcacacc	120720
catgtaacat	aacacttctc	acaccagata	tggggggatt	tctcctcaca	ccccaaagca	120780

gtctccagca	gataccagct	gggtgtccta	caatgtaact	cggtcctgac	actctatctg	120840
gagacagtgt	cagatcccac	aagttaaggc	tcagtccctac	aagactgccc	cactgcagat	120900
gccaatccca	agttgcaggc	tgtgacctgt	acttctgccc	agctggataa	agatctgttt	120960
ttctatatga	ccctccatgg	gtttgattac	tttgctagag	tggctcacag	aactcagggg	121020
aacacgttac	ttttattttac	ccattttatta	taaaagatat	taaaaaggat	cctgggtgaac	121080
agccaggtgg	aagagatgca	cagggcaagg	cacgtgggaa	ggggctcaga	gcctctatgc	121140
cctctccagt	gcaccagtc	ccagtaccct	aagtgttcag	caaccagaa	gctctccaag	121200
tgcagtcttg	ttgggttttt	atggaggcct	cattacagag	gcacagttga	ttacatcatt	121260
ggccatcggg	gatcgggctca	ccttcggccc	ctctccctc	cctggagggt	ggagggtggg	121320
gctgaacagt	tccaaccctc	aagtcacatg	gttggttccc	ttggcaacca	gcccctgggg	121380
ctatccagga	accacccaag	agttgcttca	ttgcagctcc	cttcacccag	gaaactccaa	121440
gggattttagg	agctctgtgt	taagaactgg	ggggcagaga	cccaatatac	atttcttatt	121500
ctatcacaa	atcacagga	gctaaaggtg	atactgcctt	tgtgtgtctt	ggctgtggat	121560
ggtgcataat	gcattggaag	aagcattttct	gaatcaacag	caaacaggct	ttatcaggta	121620
gaagaccctc	cagcgcccca	gggacaaaag	tcacatga	tgtccactg	tcctctgagg	121680
tatctagtct	aagacctcca	ctcctggaga	agtggcacat	agtggcacat	ttcccaaaga	121740
cccttcaggg	tcaccacacc	ctgggttaag	gtgtggcctc	ataactcctt	ttgactatga	121800
ctgatggctt	acagcataga	aagaataaac	tttgtcaaaa	aatataataa	tgatagaaag	121860
gaagaaggaa	cgctcccttt	tgtcttctaa	gaatagatgt	gaaatgtgtg	tgcccttagaa	121920
tatcttctct	ctctctctcc	ccagtgagc	tggagcttac	atgcctgctt	gttttcagta	121980
ctgccgtaac	cctgatggtg	acatcaatgg	tccttggtgc	tacacaatga	atccaagaaa	122040
actttttgac	tactgtgata	tcctctctctg	tggtaagttg	ccttctgttt	tggttaaggaa	122100
actgcttctc	taatatggat	ttggaaaaaa	aaaagcaaaa	aaaacagaaa	atggcttttg	122160
agctgagtgc	ttctggggag	gagatggctg	ccctctccac	cagagcctgc	ttttcatcat	122220
ggccaccttg	aacctgccc	actattggcc	ccatttggtt	ggaaaacacc	cgccccctcc	122280
accacacaca	cataaataaa	ataaatgtca	aattcccaaa	gggcaaaact	agaggtgatc	122340
taatcagccc	gggatagctc	caccgaaccc	ttctttgtct	agcgtgggat	gcatgaaaaa	122400
caaattttaga	gtcattatga	tgaaaaactg	tcctcttctg	cagctgagaa	gaaaaaaa	122460
atacgagcag	caggaaaacag	ctaagcatgt	aatgcacatt	gtaaaacctca	gatggccatc	122520
ctaggaaatc	aatgaagggt	agtgcagctc	tttagcccca	gatggccttt	ctcgtaagat	122580
tactactcat	gagtcccat	agcgacattg	cctagagact	gcttggttagg	ttccttctct	122640
attgctctga	cactcttatt	ggagtgatga	ggccttgatc	aggggaaggg	gaattgacat	122700
tagatcttaa	atgattgggg	taacaaatcc	atgggggaaa	aaaagccact	tgtacttgtt	122760
ccctattttc	ttctgtctga	ccaatcaact	tgtctgtccg	agttacagaa	caccaccctg	122820
gacttttctt	ttgtgtaatt	tggttgcttg	tggttgggtc	tgccatgtga	agggaccttg	122880
agctggggga	agaagggttg	cctccaaagt	cactgaagac	cagcatcctg	agattgcctg	122940
gggagggtgg	acagggcagt	gatgaagatc	atgggagcca	cactgcccac	cgtcacattt	123000
gggccactcc	tggggagagc	aagagggaag	aaggagaggt	tagggtgata	ggaaagattc	123060
tacttggcca	atattattat	aatgtggcat	tgtggtctct	ggatttagtg	tgagttgata	123120
gctgactttt	ttctcgagtg	ggtgcttttg	ttctattttg	tcggtgctat	tcgagaagca	123180
tccttggtgg	tcctctacct	caaagtctct	tgatggggtc	agttccagtt	ctccgcttct	123240
ggccccatct	agtacacgcc	actgcctctc	actgcctggg	ctctctatcc	ttgacaggct	123300
gccttgaatt	taagcccagt	ctgacttacc	tgccctaaaac	acccacagta	gtgcctggga	123360
ctcatgcacc	tttgactccc	atggaaaggga	agtgacgtag	cttcccagggt	gcaattctgc	123420
tgtcctcacc	cacattgagg	atgtatgaga	atcaggttct	tagagattgg	agaaagaagg	123480
aagaatggga	acaagatttc	ttccaatgga	ctgtgagggt	ccccacctta	ctttgtatga	123540
agacaagtga	ggttaacccc	aagcctgggt	aggagggttc	ccatcagaca	cttggaatc	123600
ctgaggactg	tttctgcag	aaggatgtgg	ttggtgggat	attcagggtt	gactcatgat	123660
tgagaaagtt	agagcctctg	gttgagagaa	gagtttaata	actatttcat	ttccaccaac	123720
acattcagta	cgaataataa	ataagtaaaa	ataaatagaa	acattcagtt	ttattttgaa	123780
tagtaggagt	agggataaat	ttctgtagtt	actcttttag	tacaatgatg	catgtttact	123840
gtatgtaagg	catactagca	gaaattgagc	tcagcactag	aaaagatgat	tgcatcccat	123900
gccatgcttc	ttttttacaa	aagacttcta	tagatagatt	ctcaaaacaa	cccacagcaa	123960
atgaaaagtt	atttggaaaa	ctcagggttc	agattcactg	gagtgtagaa	tcctctgggtg	124020
gttggggagg	aatttctctc	tgagttgtt	attaataatt	atatgaataa	ttattaacta	124080
tattaatatt	tatagttttg	aagaccctga	aggcctggag	acaacagaga	agcatttttg	124140
aacaccctct	gtagcccctg	cactgttgta	ggcattgatg	ggtggtacca	aagatgggac	124200
actttcccta	cctccagaga	ccttgtgggc	ttgctgcaga	gagaaggcag	ggaggaggaa	124260
aagaagaata	gaggcacatg	tgtgtaaat	acccccacag	cagtcagtta	gtcatgggag	124320
gctccccaga	agaactgtcc	tgaagctggc	tgagagaagg	caacatttca	acataggaca	124380
gttatccttg	ctacataaaa	tcacatacac	acatgcacat	atgtccacac	acagagactc	124440
acatgcaaaa	gaatcctttg	tgcccttcag	taaactttac	atggttttaga	aagaacttat	124500
atttccttga	aaggagagtg	tcctttgttg	tttactacca	ctttttaaac	ttagaaagaa	124560

aaatctaaag	agtgtttatg	atthttaccat	ttaattttcac	ctttgagatg	tgaaaaacta	124620
gtgcttgga	ttcgtcctga	attaaacgac	acaatttgcta	acttggaactc	aaatgcgact	124680
tcttttccca	ccttgtgcca	cagcatcctc	ttcattttgat	tgtgggaagc	ctcaagtgga	124740
gccgaagaaa	tgtcctggaa	gcattgttagg	ggggtgtgtg	gccaccacc	attcctggcc	124800
ctggcaagtc	agtctcagaa	caaggtaaga	acaggcccag	aaaccatcta	tactgtcctt	124860
ccatgtaagc	cccacaaaac	ccttctacat	ttacacagaa	cccacacagc	tgatgcatca	124920
atacctgcct	ctctgttttc	tgaaggagga	aaaaatatag	aaaaattaaa	aaaagttata	124980
ttattatagg	ttctctactt	ggaaaatagc	caaaaatacaa	atctttttct	tgatctgggc	125040
agttccatca	aaatctgtag	gcacagtgat	ttgcaccaag	ttccaatact	tttggaataa	125100
attgaagatg	ctctgagggg	ttctatggat	atccattgtc	tcactgtcag	atgaaaagaa	125160
agggaagttt	ttagaaatgt	gacactttgc	agtgaaggag	gacaagagca	aacttaccta	125220
cagtctatca	caggcacaga	ttttttttta	cactttttgt	aatcattgaa	ttcaatgccg	125280
aggctattca	tctatttaca	aacacatgaa	caaatatttg	gttgtgatcc	ccataaatga	125340
agagtaatca	gtcogaaccc	acagaacctg	gacatttttg	gtatcgtttc	agtggaaacat	125400
gcaattcgta	agttcagttt	gcttgggtgt	ctcttaggaa	gaacacatag	gacacagacc	125460
catctgcctg	catgttttgc	ttctctcatct	cctttctaca	ccagggcacc	tgtgctcaat	125520
tgctgttctc	ctctaaagag	acttccttct	gtaagtttgt	gaaatgccat	cgacaaacct	125580
gatcgcatcg	catttcactc	tgctgttgag	ttgatttttc	tttactttat	cgtttgtaac	125640
ttcttgcctc	acagagcttt	caccttccac	atatttcaga	ttcatttctt	cctaaactgt	125700
tggtgtgtgt	atgtcctctc	gtcatatcaa	catactgcca	tcactgcaat	cctatctcta	125760
ttcctcctcg	ttgcaatctg	gctccaagt	gctcacacca	ttattctgat	ctatcaactg	125820
cctacacagt	cctagaaagt	aagtgcagtca	agaaacatcc	cccaaaagta	aacttttcag	125880
gtaagatcag	aagaccctca	tgagtcaactg	ctgctcagga	tcgtatctgg	ctccttgaag	125940
agtgaccttg	catgactctg	gtcataaaaa	atgaaagaga	ccttggaag	gtcctgggct	126000
ggctcacttt	gtcagagtcc	agggtgtgtg	gggtaaaagc	acagctatag	agcttcattc	126060
tgaggtcact	tagcttttgc	ctcctgggga	caggctgtgc	ctattcttgc	ctcaggcatc	126120
aaaaaaagt	gcacagatgg	gcccttctga	aaaatctcac	tactggagca	cagctcgaag	126180
tttctactat	cctgacgttg	ggcggtagt	ctttgctttg	ggaatatgaa	catgatcaaa	126240
actgagtcaa	cttgtcttcc	ggcttttctg	tacaatgaag	tagaacaac	catccaattt	126300
gaccaaagcc	ttggcatgtt	ttctttctag	gtttggaaag	cacttctgtg	gaggcacctt	126360
aatatcccca	gagtgggtgc	tgactgctgc	tcactgcttg	aagaagtacg	tttaagggaa	126420
aactgacata	gggtcttctc	tttccctccc	tttccctccc	tctcttctc	catcccttct	126480
ttcttcccac	cttccccttc	cttccctccc	acctctcttc	cttttctgga	aggaacacta	126540
ggaaccaggg	aatgcatgca	gaatcctgag	gcagaatttc	cagggcaatt	ggatgagaga	126600
ggaggggaagt	gtttctagag	ggaatctgca	gagggaagac	ccagtgcag	tgattttttg	126660
cactgtata	agcagcagga	cactaccaga	ggcatcaatc	tgatttgcat	126720	
tgctctagag	caatatctga	ggctgaataa	tttataaaga	aaagagttaa	attggcacat	126780
gtttctgcag	gctttacagg	aagcaggatg	ctgtcatctc	ctctgcttct	gtgtgggct	126840
aaggaagatt	acaatcatgg	tggagggcaa	agtgggagca	ggcatgtcac	atggccagag	126900
cagggaagaa	agacagagag	agatgggggt	ggggtgctgc	acaataccaa	atgaccagac	126960
tttgcaagaa	ctaagagtga	gagctcactg	atcaccatga	agatgtggcc	caagccattc	127020
aagagggatg	cacctctatg	atccaaaccc	ctttcacagg	ccatagctcc	atcactgggg	127080
actacagtgg	aacacgagat	ttaggtgggg	acaaatatat	aaactatatc	acagtctctg	127140
atgaaacaga	ttgagaacag	accttaactg	tcagtttcca	gcaaattgtg	aattttgttt	127200
cttgccactc	ataagtcact	gattctgggt	ggccgagggg	gtcagaggga	cagcgccaag	127260
ttcatggcac	agaggatacc	tgaaggggct	ggaccatatt	tttctcttga	catcctcatc	127320
ttttctaggt	cctcaaggcc	ttcatcctac	aaggtcatcc	tgggtgcaca	ccaagaagt	127380
aaacctgcaat	ctcatgttca	ggaatataga	gtgtctaggc	tggtcttgga	gccacacaaa	127440
gcagatatgg	ccttgctaaa	gctaagcagg	tactcgctca	cctgtggtct	tcacccacag	127500
ctgggtgaaga	tatttgcttt	atgtctgggt	tttatgggct	atggccactg	catggcagtg	127560
gggaggaact	gtctatcaca	tgaagggtc	aagggtcttg	gggacagcat	caatcttcaa	127620
ccccagccct	gccacatgtt	agttgtgctc	tttaaaaagg	cagaaggatt	cgtttcctca	127680
cgtggaaaaa	gagataccct	gttaccctga	aaacttactt	aatgttcacc	agttcatcca	127740
cattcatgat	cagggaagg	ttgttattcc	aggctaacta	ttctcctttc	ataataatat	127800
gctggagaga	atcaaatgag	tatgcatttc	aaagcgcttg	aaaaaccacc	atatcgagcc	127860
atgcttagtg	tgggcgcctc	taatcactgc	tattcaggag	gctgacgagg	aagaattgct	127920
tgagcccagg	acttcaaggc	tgtaggcagc	tatgatgtgt	ccactgcact	ccaggctggg	127980
tgacagatca	agaccctgtc	tcaacaaaag	aaaagaaaac	aaaacaaatg	aacagaaata	128040
ttccacaatg	tcaaaaaaaa	aaaaaaccca	cacaacatac	aattttacaaa	tgcaataaat	128100
aatattattg	ttgtcttctt	tgattttctc	tttctgtgtg	aaattttgtt	ttattaagcc	128160
tgacaaagt	atccctttgc	ttacatcact	taaagttagt	ctattttggac	ctaggtgaca	128220
gtacaatcag	ctaagaaaca	gtattttgtg	gagaggcagg	tttgggacag	gtgacaaggc	128280
atgtgggggt	ctcgctgtgc	tggtggctct	ggaaggcagg	gtgtcaatgc	agacagggat	128340

gagcatggcc	tggttgggaa	ggcatggggc	aggcaggagc	ctgagctgct	ctcctggggc	128400
tggtcacaa	cccatggcag	cttctctggg	tctgtgaact	gaggggtgat	gtcctggaat	128460
cctctgacac	tctaggaagg	agagaagggc	ctttctggct	cagcctttat	aaacagtagc	128520
tgatctccct	cttgcctccc	agggtcctcc	ccaccatccc	agcaaatgtg	caaatacaag	128580
atctctgctc	ctcatgggtcc	tcagagagct	ggggtgttct	gatggcttga	acaagtcact	128640
taggaaatgt	ggggttttgg	aggcattctc	tgataggctg	atacgttttg	agtttagagt	128700
tcccaccgca	catccccaca	cccctagagt	ctagggcatt	tagtgctcca	tgagggaacc	128760
tgtagagtga	ggacatctgc	atcacaggct	gggccttcta	gtgtccagaa	gcagaaagtg	128820
tgtctgcttc	aaagtgtgtg	ctaattgatga	tttttgggtca	gaatacggca	tttctcattt	128880
ccattccttt	atcccccttga	acttactaaa	gtagaatcag	gtctaaaaac	cagagtctta	128940
atctttaaga	gtccctggga	ttctaaggta	tatgaatgtc	cttggaatac	aataccattt	129000
agttcatgca	aggtgcttat	ttcccatcct	ctttcatttg	atgtctagca	ttttactgca	129060
ttcttaccac	cacgggtttag	taaacattcac	gaggaggaag	tggaggatcc	agatggagca	129120
acttgctctg	ggcacacaag	gcattttgcaa	ttttataccc	tcttgatgat	gtctcagcca	129180
gacattctgc	ccagtcatca	atgcctctct	caattaatat	gaaaggacac	acttggcattg	129240
agattccaat	ctgcacaga	atatacatga	gaagtgtgcc	tttgtcatcc	ctactttcaa	129300
aggctaaggc	caccctcagt	ttcttgcattg	caactgatgc	ctttcaaatg	aaaccttaca	129360
tctgtgtagt	ccataggcaa	ccacaggcaa	atgtgagggt	gaaacgctgt	gttctacatt	129420
gttctgtgtc	agtgaagcaa	ggcagtgcca	gctcagaggg	ctctggggct	tcaaggcagg	129480
gatgctcagt	tgtaggttg	gcccattcca	gctgggcagt	gaaacataac	tgctaatact	129540
ttcctttacag	gcctgccgtc	atcactgaca	aagtaatgcc	agcttgtctg	ccatccccag	129600
actacatggt	caccgccagg	actgaatgtt	acatcactgg	ctggggagaa	acccaagggtg	129660
agatcaattc	cattgcccac	gtaacaaatt	gtttttgacc	ttcagtgcac	gttacaaaat	129720
gagcattttg	gagatagttg	tacaaattcc	taccatgaa	tgtggtctac	ccactcctga	129780
ctttgcctgg	acacctgtct	atgtctccat	aatcagtcct	caagggaactt	gggcaagggtg	129840
agcgggtcca	tttcccttgg	tctctctctt	ttttgttttc	agaatctttt	aatttttttt	129900
gtaatgattg	tatgtttccc	ttacaacaaa	aacaaacacc	agtagagggtc	tttgagtctc	129960
ttaatcataa	tttcagcatt	catattgctt	ccccaggtaa	gtgggggtttt	gacccagccc	130020
tcaagttaag	ggtgttagat	tatttttcat	gtgaaattag	acagactgcg	tttctaaaca	130080
tggtgcaaaa	cagtaacgac	aaaagtgtga	attaaactat	tcttcttccc	aaatacccac	130140
atgtctaattg	tgtgtgtgag	ggtgttaggc	aggggacctg	aagctggggg	agaggcagac	130200
agttcccattg	gccccaaagt	taggatggca	tttggtattg	gttgatgggt	gagagcaaga	130260
gagggaatat	ttttgtgcat	gatgtggtat	cagcacctgt	actacatttt	atggattcct	130320
tcttctcttt	gcggtatgcc	ctgacaataa	ttatatccgt	cagccttacc	cccttggcag	130380
taggaaaact	gaaactgtct	taaagtctca	gctctacttt	ctcagagggtg	caggcaagggtg	130440
cactgggagt	ctggggccct	ggaaaactgt	tctgactctg	ccacttgcca	gatagacattg	130500
aactagacac	gttacctctt	tgtaccactt	ggctctaatac	ccttatctgt	aaaaccagca	130560
ttttcaaatg	gtgcttttga	catcagcctt	ttgcataagc	tttgatttga	taaaatgttt	130620
tttgtgtttt	taaaaagatt	aaaaaccaca	ggtttagata	atttcaaagt	aggcttccct	130680
ttttctgtca	ttttcctatt	atttttaaaa	cctcacctcc	tgactcctt	gttccctttt	130740
tctgcactgc	tgagtctggg	agcactgagg	ccaggtaaaa	ggaaaacttg	caaagtgggtg	130800
gcacctatgg	gtgtgggagg	ctgctcctgg	tggttgcata	ttttaaaatt	taaatgctac	130860
aaaccactgt	gagttaggtg	ttattgttcc	tattttacca	ttgaggaagc	tggggctcag	130920
agaagggtga	gggtgttaca	gacaaacctg	aattggaacc	ctggctcctg	cctatggggt	130980
gtcaggactt	agaaaagtgc	tgagctctcg	ctgattgttt	cctcagctga	tgtgggctgc	131040
agggtctgtt	tggtgggaaat	aataagaaag	tgcatcaagt	gctgagcaca	tcctaagcac	131100
tccatcatgg	cagctcctac	tactaataaa	gaatagaatt	atatctaaca	tgattctttc	131160
ttgcaagtga	cagaaaatcc	aactcaaatt	ggattaagca	aaacaaggga	aattcttagt	131220
gagctgcaaa	gttttcaggc	tcacatgatg	gccccaaatc	ccaggctcctc	ccaatcatgg	131280
agtaggcact	atttgggggc	acaaagggtg	cattcccatg	gctgcagatg	ctgtggtgct	131340
gtggctgtac	cgggaaagaa	taagaaaggc	cactctccca	attatgtgaa	caatagtctg	131400
cccactctga	gaagtcaaac	ttgggtcaca	gtcctgcccc	tgaacccatc	actgactggc	131460
tctgacctgc	accaattgtt	ccatgttgga	ggtgaaggca	agaccccaact	aatacccata	131520
aggggcaaaa	gttagataga	tccttcaaga	ggattatggg	aggtagggtga	aaaagctgct	131580
gggcagccag	aaagcaaaaca	gagcctctat	gatccctcaa	ctgatgaaag	catgaagcta	131640
aaatcataag	gatctgggtg	tgagttctgg	ctctcccatc	ttccatgtga	cattgggcag	131700
ttattttaatc	tcttttagcc	tccgctttct	catcttacat	atgagataat	tgtgaggatt	131760
aagattacac	ataatcatca	tcatcaccgt	ccaccactac	caccatcatc	cccatcaaca	131820
tcatcgccac	cactatcatc	attcttactg	gcactaccat	caccatcacc	accattccac	131880
caccatcacc	aatatcatca	ctgtcaacat	cattaccacc	atcaccatca	ccaccaccat	131940
catcattact	accactacca	ctactaccac	catcaccatc	accaccattc	caccaccatc	132000
accaatatca	tactctcaa	catcatcacc	atcaccatca	ccaccaccat	catcatcatt	132060
actaccacta	ccactactac	caccatcacc	atcaccactg	tcccactact	atcagcatga	132120

catcaccatc	accaccacca	tcattcattac	caccgctact	accaacatca	ccatcaccac	132180
aattctactg	ccatcaccat	taacattacc	accaccatca	tcactatcac	catcaccacc	132240
atcatcacca	ctgccattat	cactgccacc	atcatcacta	tcctctatat	ttcctcatct	132300
gtattatcat	tactaccacc	atcactatca	ccaccatcgt	caccatcata	atcaccatca	132360
acaccatctc	caataccacc	atcactgtaa	ccatcatcac	caccaccatg	atcactatca	132420
ccatcatcac	aatgatcact	gtaaccatca	ttactaccca	ccaccatcac	cactactcca	132480
ccaccatcac	cattatcatt	accatcacca	ttatcaccac	catcatcatc	accagcacca	132540
ccatcatcac	cagcaccacc	atcaccatca	ccatcattaa	caccatcact	atcaccattg	132600
gtttaatcat	caccaccatc	atcataaata	aacatcacat	aaccagggtg	tagctgggtg	132660
ttgaccccag	agcccactca	ctgtttcctc	tctcccaccc	ccatccacac	atcttctaacc	132720
accatcctgc	actgggctcc	cagtctcctc	tggtctcacc	cacatgtcca	ctgagaaaag	132780
gattttcaga	acaccaacta	gaccaggagg	agccacatac	ataactcagg	cctgcttatc	132840
aactttctac	atgttaataa	tgacatcaga	tcaatgggtg	ttctcagctt	ctcagaagga	132900
ggtcaaaatt	ctccccctct	cccttccatg	tgctccagacc	ttcccggatt	tggatgtacc	132960
aaagtgcagag	tggtgttgag	gccaaagggc	tcattccatgt	aagtctcatc	tgcaatcact	133020
gggctgatcc	cgtggccctg	tctccagggc	gccatcagag	agggcttcaa	tcctcagggt	133080
acctgtggcc	caccctgccc	tcagagggtc	catctctaca	ttggccacga	gatggcagca	133140
catactcata	gactgcatta	atttcccagc	aactcctggt	gggttttccc	tcctatcagg	133200
atgtttgcct	tgctcagaga	gcaaatctga	gagcagtgac	acctaaacta	actttcagca	133260
aaatattttg	agaaaggtgc	ctctttacac	atctgtgcag	tcaggtgat	gcatcccatg	133320
cccaatgctc	ggtagtcagg	aggagcttcc	tccatgcagc	tctgcggaag	agactcttcc	133380
acgctgctca	tgtaaaactcc	agattcgggtg	tcagttttct	gacaccgaag	acaatgatct	133440
aaagtgcagtc	aaaggccttg	gggaaagcag	gagagagtgc	ctcagttcta	gcctgtgcca	133500
tgcttgcaaa	gttttgcaaa	attctaatga	gagctgggct	tgcaacattg	gaaacttggg	133560
ttattttgtga	gagcactgag	aaatccctgg	gcatgtccat	ctggaaaaac	agcatttccct	133620
ctggcacttt	agcagaggtt	ctgtttcaat	ttggcgaagg	aaattaagca	gtttttcaca	133680
aaagaagaac	tacaacgagg	agaattgtcc	ctagtatttc	ttctccctaa	ttgtcaagga	133740
agtgtaaatt	agaaaattga	tcaggacaat	ttccacctac	tatgttagct	aatattttta	133800
aaattgaata	tcacaagggg	gaggcaaaat	aattgttttc	cagtgcacatt	ttccactgtc	133860
acaccctttt	agagaataat	ttggcaatgt	tactgtgaga	tagaaatatg	tcctatataat	133920
tatgggaact	gagacttcag	aaagtaataa	ggaataagaa	tgaaatttat	gaacaaacat	133980
tggaaggttg	ggaagcaaga	gtggggccaa	cacgcatggg	gaggaagcat	ttgggcagcg	134040
actccgcaga	cccagactca	agctgagcta	tacaacctcc	ttacgcctca	gtttcctcaa	134100
ctgaagaaca	ggaatgacaa	gtgcctgttt	cataggaccg	ttgtgaggat	taagtगत	134160
ataccacatt	atgagcttgt	gcctggaaag	gttgattctt	agtaaatgat	gactattctt	134220
ttttatttga	ataaaattta	tacaacatag	agttactatt	ttaaccattt	ttgcaggtac	134280
cactgagtgg	cattcagtac	attcacatag	gtgtgcaacc	gtcaccatat	ttccaggaca	134340
tttttctcat	cccaaagga	aacctcatgc	ccattaagca	gtcactcctc	attaaaaatat	134400
tagttatgaa	gactgtagca	tttttttaaa	aactcatgat	ataacattga	ttgaaaaaat	134460
cagtataata	aaagaatagc	aattgtatgt	tagtaaaaaga	agcatataaa	aatctgaaaa	134520
aaagtataata	aaagaatagc	aattgtatgt	ctcagactct	ctttacattg	taaaaatcat	134580
tttgatagct	tcaaaagaaa	agcaaaaagt	acacaaacaa	caaccaaccc	caaagcagca	134640
tgacaaaacc	cagattgttg	aatccaggtc	ttgggaacat	aaaatccttat	atgacatttg	134700
cactttaattg	ggtcagagag	tccagtggca	ttgggagctg	ccttgtgttc	tgacgcctca	134760
cggacagaca	ggaggtccag	ctccactgct	ctgttcttct	ggaatttccct	cgtgaacaag	134820
ctttggcctc	agtaaccatt	tctttcatct	ttttaaacac	aggtaccttt	gggactggcc	134880
ttctcaagga	agcccagctc	cttgttattg	agaatgaagt	gtgcaatcac	tataagtata	134940
tttgtgctga	gcatttggcc	agaggcactg	acagttggca	ggtaagaaaa	gatcaataga	135000
tcaaagtctt	gtgctctccc	gtctcagctc	cagtcacctta	gacgtcagtc	ccaaagtggc	135060
aaattcagga	aggttttgtc	agtggagac	cccagtcctaa	gtgttgctca	gaaactcccc	135120
agatctgtcc	ctgaatgcac	attcagatca	tctaaggaga	cgtcttgggg	cttgagttcc	135180
agatccatag	caagggagcc	gtaagtggca	taactacctc	aggccactca	ccttccctggt	135240
gtgtgctggt	caccagtgc	tgaagtgggt	gcttttccag	tagagaggaa	ggtagagggt	135300
acaggaccga	gacaaattac	acacacttaa	caatgatgtc	caggctagcc	cagtctaaag	135360
gaaacacca	gttaggaagc	aatgcacgca	ggattcacaa	gggattatct	tttttcccag	135420
gaaaaaacta	agtgatgtgg	ttttgttgaa	tagactttgc	taagtactta	agcactgcag	135480
atgcttgagt	aatatgctca	taagttcctt	tctgatttga	attactggga	aaatgtacat	135540
atggataaga	gaaggatggc	atcccatatt	aaaagggttg	cagcttaaa	ctcacatgaa	135600
ttttccctca	cctctgttta	gggtgacagt	ggagggcctc	tggtttgctt	cgagaaggac	135660
aaatacatct	tacaaggagt	cacttcttgg	ggtcttggct	gtgcacgccc	caataagcct	135720
ggtgtctatg	ctcgtgttcc	aaggtttgtt	acttggtattg	agggaatgat	gagaaataat	135780
taattggacg	ggagacagag	tgaagcatca	acctacttag	aagctgaaac	gtgggtaagg	135840
atthagcatg	ctggaaataa	tagacagcaa	tcaaacgaag	acactgttcc	cagctaccag	135900

ctatgccaaa	cottggcatt	tttggatatt	ttgtgtataa	gcttttaagg	tctgactgac	135960
aaattctgtg	ttaaggtgtc	atagctatga	catttggttaa	aaataaactc	tgcacttatt	136020
ttgatttgaa	ttaatttttg	ttttgggtctt	caaaatttttc	atgctctttt	catcccatct	136080
attttttatt	ttatttttta	gactttacgt	cctgggggtac	atgtgcagaa	tgtgcagggt	136140
tgttacatag	atgtacacgt	gccatggtag	tttgctgcac	ccatcaacct	gtcatctaata	136200
tcggtatttc	tttttagttct	atccctcccc	tagccctcca	ccccttgaca	ggcccagggtg	136260
tgtgatgttg	ccctccctgt	gtccatgtgt	tctcattgtt	caactcacac	ttatgagtga	136320
gaacatgccg	tgtttgtttt	tctgttcttg	tgtagtttg	ctgagaatga	tagtttccag	136380
cttcatccat	gtccctgcaa	aggacatgaa	ctcatccttt	tttatggctg	catagaattc	136440
catgggtgat	atgtgccaca	ttttatccaa	tctaaccattg	atgggcaatt	gggttggttc	136500
caactccttg	ctattgtgaa	tagtgccaca	ataaacatac	gtgtgcatgt	gttttcatag	136560
cagaatgatt	tataatcctc	tgggtatata	cccagtaatg	ggattgcagg	gtcaaagtgt	136620
gtttctgggtg	ctagatcttt	gaggaatcac	cacactgtct	tccacaatgg	ttgaactaat	136680
ttatgctctc	accaacaata	tcaaggcatt	cctatttctc	cacatcctct	ccagcatctg	136740
ttgtttcctg	actttttaat	gatcgccatt	ctaactggca	tgagatggta	tctcattgtg	136800
gttttgattt	gcatttctct	aatgatcagt	gatgatgagc	ttttctcata	tgtttggttg	136860
ctgcataaat	gccttttttg	gagaagcatc	tgttcatatc	ccttgcccac	tttttgatgg	136920
tgttgttttt	ttctggtaaa	tttgtttaag	ttctttgtag	attctggata	ttagcctttt	136980
gtcagatgga	tagatggcaa	aaattttatc	ctattatgta	ggttgcctgt	tcactccgat	137040
gatagtttct	tttgctgtgc	agaagctctt	tggtttaatt	agatctcatt	tgtctatttt	137100
ggcttttggt	accattgctt	ttagtgtttt	agtcatgaag	tcttctccca	tgctatgtcc	137160
tgaatgggat	tgccctaaagt	ttcttccagg	gtttttatgg	ttttagggtt	tgcatttaag	137220
tctttaatcc	atcttgagtt	aatttttgta	taagtaatgc	ccttctttgt	ctcttttgat	137280
ccttggtggc	ttaaaagtata	ttttatcaga	gactagaatt	gcaatccctg	cttttttttt	137340
tctttttgct	ttccttttgc	ttggtaaata	ttcttccatc	cctttatttt	gagcctatgt	137400
atgtctgcac	atgagatagg	tttctgaat	acagcacacc	aatgggtctt	gactctttat	137460
tcaatttgcc	agtctgtgtc	ttttaattgg	gggcatttag	tccattttaca	tttaagggtta	137520
atattgttat	gtgtgaattt	gatcctgtca	ttatgatgct	agcgggttat	tttgcccatt	137580
agttgatgca	gtttcttcat	agtgtggatg	gccttttaca	tttggtagtt	tttgcatggg	137640
ctgggtaccaa	ttgttccttt	ccatgttttag	tgcttcgttc	aggagctctt	gtgaggcagg	137700
ccttggtggg	acaaaatctt	tcagcatttg	cttgctgtga	aaggatttta	tttctccttt	137760
gcttatgaag	cttagtttcg	ctgggtatga	aattctgggt	tgaataattat	tttcttttag	137820
aatgttgaat	attggccccc	actctcttcg	ggcttggttg	gtttctgcag	agagatccac	137880
tgttagtctg	attggcttcc	ctttccgggt	aacccaacct	ttctctctgg	ctgcccttag	137940
aaatttttcc	ttcatttcaa	ccttggtgaa	tctgacgatt	atgtcttgag	gtggctcttc	138000
t						138001

<210> 4

<211> 13938

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctgggattgg	gacacacttt	ctggacactg	ctggccagtc	ccaaaatgga	acataaggaa	60
gtgggtcttc	tacttctttt	atctctgaaa	tcagcagcac	ctgagcaaag	ccatgtggtc	120
caggattgct	accatggtga	tggacagagt	tatcgaggca	cgtactccac	cactgtcaca	180
ggaaggacct	gccaaagctt	gtcatctatg	acaccacatc	aacataatag	gaccacagaa	240
aactacccaa	atgctggctt	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	300
ccttattggt	atacagaggga	tcccgggtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	360
tcagacgcag	aagggactgc	cgtcgcgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	420
gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	aggcctgggg	tgcaggagtg	ctaccatggt	480
aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	caggaaagaa	ctgccaaagt	540
ttgtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggaccccag	aatactaccc	aaatgctggc	600
ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	660
gatccccggt	tcagggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggact	720
gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	780
ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	tgctacccatg	gtaatggaca	gagttatcga	840
ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaaag	ccttggtcatc	tatgacacca	900
cactgcgata	gtcggacccc	agaatactac	ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	960
aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	tggtatacga	gggatcccg	tgtcagggtg	1020
gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	1080
gttaccgccg	ttccaagcct	agaggctcct	tccgaacaag	caccgactga	gcaaaggcct	1140
ggggtgcagg	agtgtaccca	tggtaatgga	cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	1200

gtcacaggaa	gaacctgcca	agcttgggtca	tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	1260
ccagaatact	acccaaatgc	tgggttgatc	atgaactact	gcaggaaatcc	agatgctgtg	1320
gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	ggtgtcaggt	gggagtactg	caacctgacg	1380
caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	gcgcctccga	ctgttaccct	ggttccaagc	1440
ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	gagcaaaggc	ctggggtgca	ggagtgcctac	1500
catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	1560
caagcttggt	catctatgac	accacactcg	catagtcgga	ccccagaata	ctacccaaat	1620
gctggcttga	tcatgaacta	atgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	1680
acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtag	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	1740
gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	1800
caagcaccga	ctgagcaaaag	gcctgggggtg	caggagtgtc	acccatggtta	tggacagagt	1860
tatcgaggca	catactccac	tctatgcaca	ggaagaacct	gccaaagcttg	gtcatctatg	1920
acaccacact	cgatagtgct	gaccccgaa	tactacccaa	atgctggctt	gatcatgaac	1980
tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	ccttattggt	atacagaggga	tcctcggtgtc	2040
aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	tcagacgcag	aagggtactgc	cgctcgccct	2100
ccgactgtta	cccggttcc	gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	2160	
aggcctgggg	tgagaggagt	ctaccatggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	2220
accactgtca	caggaagaac	ctgccaagct	tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	2280
cggaacccag	aatactacc	aaatgctggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	2340
ctgtgccaag	ctccttattg	ttatagcagg	gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	2400
ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggaact	gccgtcgccg	ctccgactgt	taccccggtt	2460
ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	2520
tgtaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	2580
ccctgccaag	cttggttact	tatgacacca	cactcgcata	gtcggaccct	agaatactac	2640
ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	2700
tgttatacga	gggatcccg	tgtcaggtgg	gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	2760
gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	gttaccctcg	ttccaagcct	agaggctcct	2820
tcogaaccaag	cccagactga	gtcaacaaat	ggggtgcagg	agtgtaccac	tggtaatgga	2880
cagagtattc	gaggcacata	ctccaccact	gtcacaggaa	gaacctgcc	agcttggtca	2940
tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	tggtctgatc	3000
atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	3060
ggtgtccagg	gggttactg	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	3120	
gcgcctccga	ctgttaccct	gggtccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	3180
gagcaaaagg	ctggggtgca	ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	3240
tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	accacactcg	3300
gctgactcga	cccatggtta	gtcggcttga	acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	3360
ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	3420
tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	caagcaccga	ctgagcaaa	gcctgggggtg	3480
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	tatcgaggga	catactccac	cactgtcaca	3540
caggagtgtc	gccaagcttg	gtcatctatg	acaccacact	cgcatagtgc	gaccccgaa	3600
tactacccaa	atgttggtct	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	3660
ccttattggt	atcagaggga	tcctcggtgtc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	3720
tcagacgcag	aagggaactgc	cgtcgccct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	3780
gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	aggcctgggg	tgagggagtgc	ctaccatggt	3840
aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	caggaagaac	ctgccaaagct	3900
tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggaccccg	aatactacc	aaatgctggc	3960
ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	4020
gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggaact	4080
gccgtcgccg	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	4140
ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	4200
ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaa	cttggtcatc	tatgacacca	4260
cactcgcata	gtcggaccct	agaatactac	ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	4320
aggaatccag	atgtgtggc	agctccttat	tggttatcga	gggatcccg	tgtcaggtgg	4380
gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	4440
gttaccctcg	ttccaagcct	agaggctcct	tccgaacaag	caccgactga	gcaaaggcct	4500
ggggtgcagg	agtgtaccac	tggtaatgga	cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	4560
gtcacaggaa	gaacctgcca	agcttgggtca	tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	4620
ccagaatact	acccaaatgc	tggcttgatc	atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	4680
gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	ggtgtcaggt	gggagtactg	caacctgacg	4740
caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	gcgcctccga	ctgttaccct	ggttccaagc	4800
ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	gagcaaaagg	ctggggtgca	ggagtgtctac	4860
catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	4920

caagcttggt	catctatgac	accacactcg	catagtcgga	ccccagaata	ctacccaaat	5040
gctggcctga	tcatgaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	5100
acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	5160
gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	5220
caagcaccga	ctgagcaaaag	gcctgggggtg	caggagtgtc	accatggtaa	tggacagagt	5280
tatcgaggca	catactccac	cactgtcaca	ggaagaacct	gccaaagcttg	gtcatctatg	5340
acaccacact	cgcatagtcg	gaccccagaa	tactacccaa	atgctggctt	gatcatgaac	5400
tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	ccttattggt	atacgaggga	tcctcggtgc	5460
aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	tcagacgcag	aagggaactgc	cgctcgccct	5520
ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	5580
aggcctgggg	tgaggaggtg	ctaccatggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	5640
accactgtca	caggaagaac	ctgccaagct	tggatcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	5700
cggaacccag	aatactaccc	aaatgctggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	5760
gctgtggcag	ctccttattg	ttatagcagg	gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	5820
ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggaact	gccgtcgccg	ctccgactgt	taccccggtt	5880
ccatgacag	aggtccttc	cgacaagca	ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	5940
tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	6000
acctgccaa	cttgggtcatc	tatgacacca	cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	6060
ccaaatgtcg	gcttgatcat	gaactactgc	aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	6120
tgttatccga	gggactcccg	tgtaggtgg	gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	6180
gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	6240
tcgaacaag	caccgactga	gcaaaaggcct	gggggtgcagg	agtgtacca	tggtaatgga	6300
caagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	gtcacaggaa	gaacctgcc	agcttggtca	6360
tctatgcac	cgcaatcgca	tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	tggcttgatc	6420
atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	6480
ggtgtcaggt	gggagtactg	caacttgacg	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	6540
gcgcctccga	ctgttaccoc	ggttccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	6600
gagcaaaagg	ctgggggtgc	ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	6660
tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	caagcttgg	catctatgac	accacactcg	6720
catagtcgga	ccccagaata	ctacccaaat	gctggcttga	tcatgaacta	ctgcagggaat	6780
ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	6840
tactaaccaa	atgctggctt	gatcatgaac	gggactgcgc	tcgcgcctcc	gactgttacc	6900
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caagcaccga	ctgagcaaa	gcctgggggtg	6960
caggagtgtc	accatggtta	tggacagagt	tatcgaggca	catactccac	cactgtcaca	7020
ggaagaacct	gccaagcttg	gtcatctatg	acaccacact	cgcatagtgc	gacccagaa	7080
tactaaccaa	atgctggctt	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	7140
ccttattgtt	atcgaggga	tcctcggtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	7200
tcagacgcag	aagggaactgc	cgtcgccgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	7260
gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	aggcctgggg	tgaggaggtg	ctaccatggt	7320
aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	caggaaagaac	ctgccaaagct	7380
tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggaccccag	aatactaccc	aaatgctggc	7440
ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	7500
gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggaact	7560
gccgtcgccg	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	7620
ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	7680
ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaag	cttggtcatc	tatgacacca	7740
cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	7800
aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	tggtatagca	gggatcccg	tgtcaggtgg	7860
gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	7920
gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	tccgaacaag	caccgactga	gcagaggcct	7980
gggggtgcagg	agtgtacca	cggtaatgga	cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	8040
gtcactggaa	gaacctgcca	agcttggtca	tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	8100
ccagaatact	acccaaatgc	tggcttgatc	atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	8160
gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	ggtgtcaggt	gggagtactg	caacctgacg	8220
caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	gcgcctccga	ctgttaccoc	ggttccaagc	8280
ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	gagcaaaagg	ctgggggtgcc	ggagtgtctac	8340
catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	8400
caagcttggt	catctatgac	accacactcg	catagtcgga	ccccagaata	ctacccaaat	8460
gctggcctga	tcatgaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	8520
acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	8580
gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	8640
caagcaccga	ctgagcaaa	gcctgggggtg	caggagtgtc	accatggtta	tggacagagt	8700
tatcgaggca	catactccac	cactgtcaca	ggaagaacct	gccaaagcttg	gtcatctatg	8760

acaccacact	cgcatagtcg	gacccacagaa	tactacccaa	atgctggcct	gatcatgaac	8820
tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	ccttattggt	atacagggga	tcccgggtgc	8880
aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	tacagcgag	aagggactgc	cgtcgcgcct	8940
ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcag	9000
aggcctgggg	tgcaggagtgc	ctaccacggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	9060
accactgtca	ctggaagaac	ctgccaagct	tggatcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	9120
cggacccacg	aatactacc	aaatgctggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	9180
gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	gatcccggtg	tcagtgaggga	gtactgcaac	9240
ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggact	gccgtcgcg	ctccgactgt	taccccggtt	9300
ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	ccgactgagc	agaggcctgg	ggtgcaggag	9360
tgtaccacg	gtaatggaca	gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	caactggaaga	9420
acctgccaa	cttggtacat	taagacacca	actcgcata	gtcggacccc	agaatactac	9480
ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	9540
tgttatacga	gggatcccg	tgtcaggtgg	gagtagctgca	acctgacgca	atgctcagac	9600
gcagaaggga	ctgccgtgc	gcctccgact	gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	9660
tcogaacaa	cccgactatg	ccagagggcct	ggggtgcagg	agtgtaccac	cggtaatgga	9720
cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	gtcactggaa	gaacctgcc	agcttggtca	9780
tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	tggcttgatc	9840
atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	9900
ggtgtcaggt	gggagtactg	caactgctag	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	9960
gcgcctccga	ctgttacc	gggtccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	10020
gagcagaggc	ctggggtgca	ggagtgtctac	cacggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	10080
tactccacca	ctgtcactgg	aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	accacactcg	10140
cactagtcgga	cccagaata	ctacccaaat	gctggcttga	tcatagaacta	ctgcaggaa	10200
ccagatcctg	tggcagcccc	ttattgttat	acgagggatc	ccagtgtcag	gtgggagtag	10260
tgaacacctga	cacaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	aactattacc	10320
ccgattccaa	gcctagaggc	tccttctgaa	caagcaccaa	ctgagcaaa	gcctgggggtg	10380
caggagtgc	accacgaaa	tggacagagt	tatcaaggca	catacttcac	tactgtcaca	10440
ggaagaacct	gccaagcttg	gtcatctatg	acaccacact	cgcatagtcg	gacccacagca	10500
tactacccaa	atgctggcct	gatcaagaac	tactgccgaa	atccagatcc	tgtggcagcc	10560
ccttggtgtt	atacaacaga	tcccagtgct	aggtgggagt	actgcaacct	gacacgatgc	10620
ctcagtcag	aatggactgc	cttcgtccct	ccgaatgtta	ttctggctcc	aagcctagag	10680
gctttttttg	aacaagcact	gactgaggaa	accccgggg	tacaggactg	ctactaccat	10740
tatggacaga	gttaccgag	cacatactcc	accactgtca	caggagaagc	ttgccaaagt	10800
tggatcatcta	tgacaccaca	ccagcatagt	cggacccacg	aaaactacc	aaatgctggc	10860
ctgaccagga	actactgcag	gtcagagattc	gccccttggtg	gtccagtgtg	ttacaccatg	10920
gatcccagtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacacaat	gcctgggtgac	agaatcaagt	10980
gtccttgcaa	ctctcacggt	gggtccagat	ccaagcacag	aggcttcttc	tgaagaagca	11040
ccaacggagc	aaagcccgg	gggtccaggat	tgctaccatg	gtgatggaca	gagttatcga	11100
gctgtttctg	ctaccactgc	acatgtcagt	cttggtcttc	cttggtcttc	tatgacacca	11160
cactggcatc	agaggacaac	agaatattat	ccaaatgggtg	gcctgaccag	gaactactgc	11220
aggaatccag	atgctgagat	tagtccttgg	tgttatacca	tggatcccaa	tgtcagatgg	11280
gagtactgca	acctgacaca	atgtccagtg	acagaatcaa	gtgtccttgc	gacgtccacg	11340
gctgtttctg	aacaagcacc	aacggagcaa	agccccacag	tcaggactgc	ctaccatggt	11400
gatggacaga	gttatcgagg	ctcattcttc	accactgtta	cagggaaggac	atgtcagtc	11460
tggtcctcta	tgacaccaca	ctggcatcag	agaaccacag	aatactacc	aaatggtggc	11520
ctgaccagga	actactgcag	gaatccagat	gctgagattc	gccccttggtg	ttataccatg	11580
gatcccagtg	tcagatggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gtccagtgtg	ggaatcaact	11640
ctcctcaca	ctccacgggt	gggtccaggt	ccaagcacag	agcttctctc	tgaagaagca	11700
ccaactgaaa	acagcactgg	gggtccaggac	tgctaccgag	gtgatggaca	gagttatcga	11760
ggcacactct	ccaccactat	cacaggaaga	acatgtcagt	cttggtcgtc	tatgacacca	11820
cattggcatc	ggaggatccc	attatactat	ccaaatgctg	gcctgaccag	gaactactgc	11880
aggaatccag	atgctgagat	tcgcccttgg	tgttacacca	tggatcccg	tgtcaggtgg	11940
gagtactgca	acctgacacg	atgtccagtg	acagaatcga	gtgtcctcac	aactccacac	12000
gtggccccgg	ttccaagcac	agaggctcct	tctgaacaag	caccacctga	gaaaagccct	12060
gtgggtccagg	attgctacca	tggatgatgga	cggagttatc	gaggcatatc	ctccaccact	12120
gtcacaggaa	ggacctgtca	atcttggtca	tctatgatac	cacactggca	tcagaggacc	12180
ccagaaaact	acccaaatgc	tggcctgacc	gagaactact	gcaggaaatcc	agattctggg	12240
aaacaacct	ggtgttacac	aaccgatccg	tgtgtgaggt	gggagtactg	caatctgaca	12300
caatgctcag	aaacagaatc	agtgctccta	gagactccca	ctgttggtcc	agttccaagc	12360
atggaggctc	attctgaagc	agcaccaact	gagcaaaccc	ctgtggtccg	gcagtgtctac	12420
catggtaatg	gccagagtta	tcgaggcaca	ttctccacca	ctgtcacagg	aaggacatgt	12480
caatcttggt	catccatgac	accacaccgg	catcagagga	ccccagaaaa	ctacccaaat	12540

```

gatggcctga caatgaacta ctgcaggaat ccagatgccg atacaggccc ttggtgtttt 12600
accatggacc ccagcatcag gtgggagtag tgcaacctga cgcgatgctc agacacagaa 12660
gggactgtgg togtctctcc gactgtcatc caggttccaa gcctagggcc tccttctgaa 12720
caagactgta tgtttgggaa tgggaaagga taccggggca agaaggcaac cactgttact 12780
gggacgccat gccaggaatg ggctgcccag gagcccata gacacagcac gttcattcca 12840
gggacaaaata aatgggcagg tctggaaaaa aattactgcc gtaacctga tggtgacatc 12900
aatggtccct ggtgtacac aatgaatcca agaaaacttt ttgactactg tgatatccct 12960
ctctgtgcat cctcttcatt tgattgtggg aagcctcaag tggagccgaa gaaatgtcct 13020
ggaagcattg taggggggtg tgtggcccac ccacattcct ggccctggca agtcagtctc 13080
agaacaaggt ttggaaagca cttctgtgga ggcacctaa tatcccaga gtgggtgctg 13140
actgtgtctc actgttgaa gaagtcctca aggccttcat cctacaaggt catcctgggt 13200
gcacaccaag aagtgaacct cgaatctcat gttcaggaaa tagaagtgtc taggctgttc 13260
ttggagccca cacaagcaga tattgccttg cttaaagctaa gcaggcctgc cgtcatcact 13320
gacaaagtaa tgccagcttg tctgccatcc ccagactaca tggtcaccgc caggactgaa 13380
tgtttacatca ctggctgggg agaaacccaa ggtacctttg ggactggcct tctcaaggaa 13440
gccagctcc ttgttattga gaatgaagtg tgcaatcact ataagtatat ttgtgctgag 13500
catttggcca gaggcactga cagttgccag ggtgacagtg gagggcctct ggtttgcttc 13560
gagaaggaca aatacathtt acaaggagtc acttcttggg gtcttggctg tgcacgcccc 13620
aataagcctg gtgtctatgc tctgttttca aggtttgtta cttggattga gggaatgatg 13680
agaaataatt aattggacgg gagacagagt gaagcatcaa cctacttaga agctgaaacg 13740
tgggtaagga tttagcatgc tggaaataat agacagcaat caaacgaaga cactgttccc 13800
agctaccagc tatgccaaac cttggcattt ttggtatttt tgtgtataag cttttaaggt 13860
ctgactgaca aattctgtat taaggtgtca tagctatgac atttgttaaa aataaactct 13920
gcacttattt tgatttga 13938

```

<210> 5

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 5

acagcaatca aacgaagaca ctg 23

<210> 6

<211> 28

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 6

agcttataca caaaaataacc aaaaatgc 28

<210> 7

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sonda

<400> 7

tcccagctac cagctatgcc aaacctt 27

<210> 8

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 8

ccacagtggc cccggt 16

<210> 9

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 9
 acagggtttt tctcaggtgg t 21
 <210> 10
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sonda
 <400> 10
 ccaagcacag aggctccttc tgaacaag 28
 <210> 11
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 11
 ggcaggtcct tcctgtgaca 20
 <210> 12
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 12
 cctgtgacag tgggtggagta 20
 <210> 13
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 13
 tcctgtgaca gtggtggagt 20
 <210> 14
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 14
 cttcctgtga cagtgggtga 20
 <210> 15
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 15
 ccttcctgtg acagtgggtg 20
 <210> 16
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 16

tccttcctgt gacagtgggtg 20
 <210> 17
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 17
 gtccttcctg tgacagtgggt 20
 <210> 18
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 18
 ggtccttcct gtgacagtgg 20
 <210> 19
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 19
 aggtccttcc tgtgacagtg 20
 <210> 20
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 20
 caggtccttc ctgtgacagt 20
 <210> 21
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 21
 gcaggtcctt cctgtgacag 20
 <210> 22
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 22
 tggcaggtcc ttcctgtgac 20
 <210> 23
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 23
 ttggcaggtc cttcctgtga 20

<210> 24
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 24
 cttggcaggt ccttcctgtg 20
 <210> 25
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 25
 gcttggcagg tccttcctgt 20
 <210> 26
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 26
 tcttcctgtg acagtgggtg 20
 <210> 27
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 27
 ttcttcctgt gacagtgggtg 20
 <210> 28
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 28
 gttcttcctg tgacagtgggt 20
 <210> 29
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 29
 ggttcttcct gtgacagtgg 20
 <210> 30
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 30
 aggttcttcc tgtgacagtg 20
 <210> 31

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 31
 caggttcttc ctgtgacagt 20
 <210> 32
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 32
 tggcagggttc ttcctgtgac 20
 <210> 33
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 33
 ttggcagggtt cttcctgtga 20
 <210> 34
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 34
 cttggcagggt tcttcctgtg 20
 <210> 35
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 35
 agcttggcag gttcttcctg 20
 <210> 36
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 36
 actatgcgag tgtggtgtca 20
 <210> 37
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 37
 gactatgcga gtgtggtgtc 20
 <210> 38
 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 38
 cgactatgcg agtgtggtgt 20
 <210> 39
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 39
 ccgactatgc gagtgtggtg 20
 <210> 40
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 40
 tccgactatg cgagtgtggt 20
 <210> 41
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 41
 gtccgactat gcgagtgtgg 20
 <210> 42
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 42
 ggtccgacta tgcgagtgtg 20
 <210> 43
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 43
 ggggtccgact atgcgagtgt 20
 <210> 44
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 44
 ctgctcagtc ggtgcttgtt 20
 <210> 45
 <211> 20
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 45
 cctctgctca gtcggtgctt 20
 <210> 46
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 46
 gcctctgctc agtcggtgct 20
 <210> 47
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 47
 cttccagtga cagtgggtga 20
 <210> 48
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 48
 ttcttccagt gacagtgggtg 20
 <210> 49
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 49
 gttcttccag tgacagtgggt 20
 <210> 50
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 50
 ggttcttcca gtgacagtgg 20
 <210> 51
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 51
 gaccttaaaa gcttatacac 20
 <210> 52
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 52
 gtcagacctt aaaagcttat 20
 <210> 53
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 53
 tgtcagtcag accttaaaag 20
 <210> 54
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 54
 gaatttgtca gtcagacctt 20
 <210> 55
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 55
 agaatttgtc agtcagacct 20
 <210> 56
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 56
 ccttaataca gaatttgtca 20
 <210> 57
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 57
 gctccgttgg tgcttgttca 20
 <210> 58
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 58
 tgctccgttg gtgcttgttc 20
 <210> 59
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 59
 ttgctccgtt ggtgcttggt 20
 <210> 60
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 60
 tttgctccgt tgggtgcttg 20
 <210> 61
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 61
 ctttgctccg ttgggtgcttg 20
 <210> 62
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 62
 tcctgtaaca gtgggtggaga 20
 <210> 63
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 63
 ttctgtaac agtgggtggag 20
 <210> 64
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 64
 cttcctgtaa cagtgggtgga 20
 <210> 65
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 65
 ccttcctgta acagtgggtgg 20
 <210> 66
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 66
 tccttcctgt aacagtgggtg 20
 <210> 67
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 67
 gtccttcctg taacagtgggt 20
 <210> 68
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 68
 tgccttcctg gtaacagtgg 20
 <210> 69
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 69
 tggagccaga ataacattcg 20
 <210> 70
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 70
 cctctaggct tggagccaga 20
 <210> 71
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 71
 agttcttcct gtgacagtgg 20
 <210> 72
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 72
 gtccgactat gctggtgtgg 20
 <210> 73
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 73

ggtccgacta tgctgggtgtg 20
 <210> 74
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 74
 ggggtccgact atgctgggtgt 20
 <210> 75
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 75
 cctctaggct tggaatcggg 20
 <210> 76
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 76
 gttcagaagg agcctctagg 20
 <210> 77
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 77
 tgttcagaag gagcctctag 20
 <210> 78
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 78
 gcttggttcag aaggagcctc 20
 <210> 79
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 79
 tgcttggttc gaaggagcct 20
 <210> 80
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 80
 gtgcttggttc agaaggagcc 20

<210> 81
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 81
 ggtgcttggt cagaaggagc 20
 <210> 82
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 82
 tgggtgcttggt tcagaaggag 20
 <210> 83
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 83
 gctcagttgg tgcttggtca 20
 <210> 84
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 84
 tgctcagttg gtgcttggtc 20
 <210> 85
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 85
 gcttgatct gggaccaccg 20
 <210> 86
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 86
 gcctccatgc ttggaactgg 20
 <210> 87
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 87
 gctcagttgg tgctggtca 20
 <210> 88

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 88
 cctcgataac tctggccatt 20
 <210> 89
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 89
 tcctgtgaca gtggtggaga 20
 <210> 90
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 90
 gtaggttgat gcttcactct 20
 <210> 91
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 91
 cgtttgattg ctgtctatta 20
 <210> 92
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 92
 ctctgtgctt ggatctggga 20
 <210> 93
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 93
 cctctgtgct tggatctggg 20
 <210> 94
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 94
 gcctctgtgc ttggatctgg 20
 <210> 95
 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 95
 agaagcctct gtgcttggat 20
 <210> 96
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 96
 ttcagaagaa gcctctgtgc 20
 <210> 97
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 97
 gctccgttgg tgcttcttca 20
 <210> 98
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 98
 tttgctccgt tgggtcttct 20
 <210> 99
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 99
 gctttgctcc gttggtgctt 20
 <210> 100
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 100
 ggctttgctc cggttggtgct 20
 <210> 101
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 101
 gggctttgct ccgttggtgc 20
 <210> 102
 <211> 20
 <212> ADN

```

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 102
ccttcctgtg acagtggtag    20
<210> 103
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 103
tccttcctgt gacagtggta    20
<210> 104
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 104
tgtccttcct gtgacagtgg    20
<210> 105
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 105
cctctaggct tggaaccggg    20
<210> 106
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 106
tgcttggttc gaaggagcct    20
<210> 107
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 107
gtgcttggttc ggaaggagcc    20
<210> 108
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 108
gcttggaact gggaccaccg    20
<210> 109
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 109
ctgtgcttgg aactgggacc 20
<210> 110
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 110
ctctgtgctt ggaactggga 20
<210> 111
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 111
cctgtgacag tgggtgga 17
<210> 112
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 112
tcctgtgaca gtggtgg 17
<210> 113
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 113
ttcctgtgac agtgggtg 17
<210> 114
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 114
cttcctgtga cagtgggt 17
<210> 115
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 115
ccttcctgtg acagtgg 17
<210> 116
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>

```

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 116
 tccttcctgt gacagtg 17
 <210> 117
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 117
 gtccttcctg tgacagt 17
 <210> 118
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 118
 ggtccttcct gtagacag 17
 <210> 119
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 119
 ccgactatgc gagtgtg 17
 <210> 120
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 120
 gtccgactat gcgagtg 17
 <210> 121
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 121
 ggtccgacta tgcgagt 17
 <210> 122
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 122
 gtcagacctt aaaagct 17
 <210> 123
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 123
 aagcctctgt gcttgga 17
 <210> 124
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 124
 agcctctgtg cttggat 17
 <210> 125
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 125
 gcctctgtgc ttggatc 17
 <210> 126
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 126
 gctccgttgg tgcttct 17
 <210> 127
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 127
 ctctgtgctt ggaactg 17
 <210> 128
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 128
 tgcctcgata actctgt 17
 <210> 129
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 129
 tgtgcctcga taactct 17
 <210> 130
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 130

gctcagttgg tgctgct 17

<210> 131

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<400> 131

gcgtttgctc ttcttcttgc gtttttt 27

<210> 132

<211> 3987

<212> ADN

<213> Macaca mulatta

<400> 132

atgtatcggtt	ttggaatttc	cagtggcttg	atcaggaact	actgcaggaa	tccagatcct	60
gtggcagccc	cttattgtta	tacgatggat	cccaatgtca	ggtgggagta	ctgcaacctg	120
acacaatgct	cagatgcaga	agggactgcc	gtcgcacctc	cgaatgtcac	cctggttcca	180
agcctagagg	ctccttccga	acaatcaccg	actgagcaaa	ggcctggggt	gcaggagtgc	240
taccacggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatacttca	ccactgtgac	aggaagaacc	300
tgccaagctt	ggtcattctat	gacaccgcac	tctcatagtc	ggaccccgga	aaactaccca	360
aatgggtggct	tgatcaggaa	ctactgcagg	aatccagatc	ctgtggcagc	cccttattgt	420
tataccatgg	atcccaatgt	cagtgaggag	tactgcaacc	taacacaatg	ctcagacgca	480
gaagggattg	ccgtcacacc	tctgactgtt	accccggttc	caagcctaga	ggctccttcc	540
aagcaagcac	caactgagca	aaggcctggg	gtccaggagt	gctaccatgg	taatggacag	600
agttatcgag	gcacatactt	caccactgtg	acaggaagaa	cctgccaagc	ttggtcatct	660
atgacaccac	attctcatag	tcgtacccca	gaaaactacc	caaatggcag	tccgacctct	720
tcagatctct	tagtctaccc	tgccgtcttc	cttgatgcca	tgggtcccac	tgttctttca	780
actcatccgc	tttccctcag	tcccggagtg	gctgcgacca	gcagaggata	tattgagagc	840
aagagagaag	caccgactga	gcaaaggcct	ggggtgcagg	agtgtacca	cggtaatgga	900
cagagttatc	gaggcacata	cttcaccact	gtgacaggaa	gaacctgcca	agcttggtca	960
tctatgacac	cgcactctca	tagtcggacc	ccggaaaact	acccaaatgg	tggcttgatc	1020
aggaactact	gcaggaatcc	agatcctgtg	gcagcccctt	attgttatac	catggatccc	1080
agtgtcaggt	gggagtactg	caacctgaca	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	1140
gcacctccga	atgtcacccc	ggttccaagc	ctagaggctc	cttctgagca	agcaccaact	1200
gagcaaaggc	ttggggtgca	ggagtgtctac	cacagtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	1260

tacttcacca	ctgtgacagg	aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	accacactct	1320
catagtcgga	ccccagaaaa	ctacccaaat	gctggcttgg	tcaagaacta	ctgccgaaat	1380
ccagatcctg	tggcagcccc	ttggtgttat	acaacggatc	ccagtgtcag	gtgggagtac	1440
tgcaacctga	cacgatgctc	agatgcagaa	gggactgctg	tcgtgcctcc	aaatattatt	1500
ccggttccaa	gcctagaggc	ttttcttgaa	caagaaccga	ctgaggaaac	ccccgggta	1560
caggagtgtc	actaccatta	tggacagagt	tatagaggca	catactccac	cactgttaca	1620
ggaagaactt	gccaaagctt	gtcatctatg	acaccacacc	agcatagtgc	gaccccaaaa	1680
aactatccaa	atgctggcct	gaccaggaac	tactgcagga	atccagatgc	tgagattcgc	1740
ccttggtgtt	ataccatgga	tcccagtgct	agggtgggag	actgcaacct	gacacaatgt	1800
ctggtgacag	aatcaagtgt	ccttgaaaact	ctcacagtgg	tcccagatcc	aagcacacag	1860
gcttcttctg	aagaagcacc	aacggagcaa	agtcccagg	tccaggactg	ctaccatggt	1920
gatggacaga	gttatcgagg	ctcattctcc	accactgtca	caggaaaggac	atgtcagctc	1980
tggtcctcta	tgacaccaca	ctggcatcag	aggacaacag	aatattatcc	agatgggtgc	2040
ctgaccagga	actactgcag	gaatccagat	gctgagattc	gcccttgggtg	ttataccatg	2100
gatcccagtg	tcagggtggg	gtactgcaac	ctgacacaat	gtccagtgc	agaatcaagt	2160
gtcctcgcaa	cgtccatggc	tgtttctgaa	caagcaccaa	tggagcaaag	ccccggggtc	2220
caggactgct	accatgtgtg	tggacagagt	tatcgaggtt	cattctccac	cactgtcaca	2280
ggaaggacat	gtcagtcctt	gtcctctatg	acaccacact	ggcatcagag	gaccatagaa	2340
tactacccaa	atggtggcct	gaccaagaac	tactgcagga	atccagatgc	tgagattcgc	2400
ccttggtgtt	ataccatgga	tcccagagtc	agatgggagt	actgcaacct	gacacaatgt	2460
gtggtgatgg	aatcaagtgt	ccttgcaact	cccatgggtg	tcccagttcc	aagcagagag	2520
gttccttctg	aagaagcacc	aactgaaaac	agccctgggg	tccaggactg	ctaccaaggt	2580
gatggacaga	gttatcgagg	cacattctcc	accactatca	caggaaagac	atgtcagctc	2640
tggttgtcta	tgacaccaca	tcggcatcgg	aggatcccat	tacgctatcc	aaatgctggc	2700
ctgaccagga	actattgcag	aaatccagat	gctgagattc	gcccttgggtg	ttacaccatg	2760
gatcccagtg	tcagggtgga	gtactgcaac	ctgacacaat	gtccagtgc	agaatcaagt	2820
gtcctcacia	ctcccacggt	ggtcccgggt	ccaagcacag	aggctccttc	tgaacaagca	2880
ccacctgaga	aaagccctgt	ggtccaggat	tgctaccatg	gtgatggaca	gagttatcga	2940
ggcacatcct	ccaccactgt	cacaggaagg	aactgtcagt	ccttggtcatc	tatgatacca	3000
cactggcatc	agaggacccc	agaaaactac	ccaaatgctg	gcctgaccag	gaactactgc	3060
aggaatccag	attctgggaa	acaaccctgg	tgttacacga	ctgatccatg	tgtgaggtgg	3120
gagtactgca	acctgacaca	atgtcagaaa	acagaatcag	gtgtcctaga	gactcccact	3180
gttggtccgg	ttccaagcat	ggaagctcat	tctgaagcag	caccaactga	gcaaaccctc	3240
gtggtccagc	agtgtacca	tggtaatgga	cagagttatc	gaggcacatt	ctccaccact	3300
gtcacaggaa	ggacatgtca	atcttgggtc	tccatgacac	cacaccagca	taagaggacc	3360
ccggaanaac	acccaaatga	tggcttgaca	atgaactact	gcaggaaatcc	agatgctgac	3420
acaggccctt	ggtgttttac	catggacccc	agcgtcaggc	gggagtactg	caacctgacg	3480
cgatgctcag	acacagaagg	gactgtggtc	acacctccga	ctgttatccc	ggttccaagc	3540
ctagaggctc	cttctgaaca	agtgttgga	attcatcctg	aattaaacga	cacaattgct	3600
aacttggact	caaaggtgaa	ttctttccca	ccttgtgcca	cagcatcctc	ttcatttgat	3660
tgtgggaagc	ctcaagtgga	gccaaagaaa	tgtoctggaa	gcattgtagg	tgggtgtgtg	3720
gcccacccac	attcctggcc	ctggcaagtc	agtcttagaa	caaggtttgg	aaagcacttc	3780
tgtggaggca	ccttaatatc	cccagagtgg	gtgctgactg	ctgcttgctg	cttggagacg	3840
ttctcaaggc	cttcttcta	caaggtcatc	ctgggtgcac	accaagaagt	gaatctcgaa	3900
tctcatgttc	aagaaataga	agtgtctagg	ttgttcttgg	agcccatagg	agcagatatt	3960
gccttgctaa	agctaagcag	gtactaa				3987

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto para disminuir la expresión de apo(a) que comprende un oligonucleótido modificado constituido por de 15 a 30 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una porción de al menos 15 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las bases nitrogenadas 3900 a 3923 de la SEQ ID NO: 1, y donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 80% a la SEQ ID NO: 1.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado está constituido por de 18 a 24, de 19 a 22, de 15 a 25, 16 o 20 nucleósidos ligados.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado comprende una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una porción de al menos 16, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 bases nitrogenadas contiguas complementaria a una porción de igual longitud de la SEQ ID NO: 1.
- 20 4. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado es complementaria en al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o un 100% a la SEQ ID NO: 1.
- 25 5. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde la secuencia de bases nitrogenadas del oligonucleótido modificado comprende al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58.
- 30 6. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde el oligonucleótido modificado está constituido por de 18 a 24 nucleósidos ligados, y donde la secuencia de bases nitrogenadas comprende al menos 18 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58.
- 35 7. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde:
 - (i) el oligonucleótido modificado es monocatenario,
 - (ii) al menos una unión internucleosídica es una unión internucleosídica modificada, opcionalmente donde al menos una unión internucleosídica es una unión internucleosídica fosforotioato,
 - (iii) el oligonucleótido modificado comprende al menos un azúcar modificado, opcionalmente donde: (a) al menos un azúcar modificado es un azúcar bicíclico, opcionalmente un etilo restringido o un azúcar que comprende un puente 4'-(CH₂)_n-O-2', donde n es 1 o 2, o (b) al menos un azúcar modificado comprende un 2'-O-metoxietilo o es un 3'-fluoro-HNA, y/o
 - (iv) al menos un nucleósido comprende una base nitrogenada modificada, opcionalmente donde la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina.
- 40 8. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde el oligonucleótido modificado comprende:
 - un segmento gap constituido por desoxinucleósidos ligados;
 - un segmento lateral en 5' constituido por nucleósidos ligados;
 - un segmento lateral en 3' constituido por nucleósidos ligados;
 donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3' y donde cada nucleósido de
- 45 cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados y comprende:
 - un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados;
 - un segmento lateral (*wing*) en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados;
 - un segmento lateral (*wing*) en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados;
 donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de
- 50 cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.
- 55 10. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde el oligonucleótido modificado está constituido por 20 nucleósidos ligados y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 15 bases nitrogenadas contiguas de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende:
 - un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados;
 - un segmento lateral (*wing*) en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados;
 - un segmento lateral (*wing*) en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados;
 donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de
- 60 cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

11. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por 20 nucleósidos ligados y que tiene la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende:
un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos ligados;
5 un segmento lateral (*wing*) en 5' constituido por cinco nucleósidos ligados;
un segmento lateral (*wing*) en 3' constituido por cinco nucleósidos ligados;
donde el segmento gap se ubica entre el segmento lateral en 5' y el segmento lateral en 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un 2'-O-metoxietilazúcar, donde cada unión internucleosídica es una unión fosforotioato y donde cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.
10
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-11, donde el oligonucleótido es monocatenario.
13. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, donde el compuesto es un compuesto antisentido conjugado.
- 15 14. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde opcionalmente el compuesto es una sal, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición de la reivindicación 14, para su uso en terapia.
20
16. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 15, donde la terapia es tratar, prevenir o ralentizar la evolución de una enfermedad relacionada con una elevación de apo(a) y/o una elevación de Lp(a), opcionalmente donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios, cardiovasculares o metabólicos.