

P-29822

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Solicitud de división para la solicitud de patente No. **NC2018/0006297** a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basel, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, me permito manifestar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir su solicitud en dos o más solicitudes fraccionarias en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una solicitud divisional para la solicitud de patente del Expediente No. **NC2018/0006297**, la cual cumple con los requisitos establecidos en la sección 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, como se detalla a continuación:

1. Contenido de la solicitud divisional

La materia objeto de estudio de esta solicitud fraccionaria se encuentra dirigida al oligonucleótido sintético de las **SEQ ID N.º 1-207, 209-284, 286-478** y las invenciones relacionadas con los mismos. Se hace notar que la materia objeto de estudio de esta solicitud fraccionaria corresponde a las **reivindicaciones 14-37** del pliego radicado el 25 de junio de 2020 para la solicitud NC2018/0006297, por lo que es posible afirmar que la división cumple con lo estipulado en el numeral 1.2.2.3.2.1 del Capítulo Sexto del Título X de la Circular Única, según el cual *"En los casos en que la solicitud divisional se realice a instancias del solicitante, la división deberá hacerse de forma literal, teniendo en cuenta la numeración de las reivindicaciones de forma consecutiva"*.

Asimismo, la memoria descriptiva de la solicitud fraccionaria corresponde a la memoria descriptiva de la solicitud inicial, pero excluyendo las SEQ ID NO: 208 o 285, dado que dichas secuencias son materia objeto de la solicitud del expediente No. NC2018/0006297.

2. Pago de tasas

Vale la pena mencionar que, junto con la solicitud de división, se realiza en el sistema SIPI el pago de las tasas correspondientes a la presentación de la solicitud divisional, la solicitud del examen de patentabilidad y catorce (14) reivindicaciones adicionales a la décima, por lo que no se anexa copia de dichos pagos al presente escrito.

3. Conclusiones

Considerando las aclaraciones aquí realizadas, es posible manifestar que la solicitud divisional cumple con los requisitos estipulados en la Circular Única para solicitudes divisionales, puesto que:

- i. La solicitud de división no amplía la protección que corresponde a la materia de la solicitud original del radicado N.º NC2018/0006297;
- ii. la división se hizo de forma literal, teniendo en cuenta la numeración de las reivindicaciones de forma consecutiva;
- iii. La memoria descriptiva está acorde con la división de la materia realizada,
- iv. La solicitud divisional fue diligenciada debidamente y acompañada de los documentos que fueran necesarios para formar las solicitudes fraccionarias;
y
- v. Se realizó el pago de las tasas correspondientes.

En consecuencia, respetuosamente se solicita aceptar la división de la patente aquí presentada, y por consiguiente examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LA EXPRESIÓN DE TAU*" a nombre de NOVARTIS AG y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para no aceptar

la solicitud divisional, rogamos **comunicarnos** los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad completar la solicitud con base en la interpretación del 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

4. Anexos

- 4.1.** Descripción de la solicitud divisional
- 4.2.** Pliego reivindicatorio conformado por **24** reivindicaciones.
- 4.3.** Resumen
- 4.4.** Listado de secuencias
- 4.5.** Figuras

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LA EXPRESIÓN DE TAU

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nro. 62/270165, presentada el 21 de diciembre de 2015, que se incorpora por referencia en este documento en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

- 10 La presente invención proporciona composiciones y métodos para disminuir la expresión de proteína y ARNm de tau. Estas composiciones y métodos son útiles para tratar enfermedades asociadas a tau.

ANTECEDENTES

- 15 Tau es una proteína asociada a microtúbulo que estabiliza los microtúbulos y facilita el transporte axonal. La proteína Tau interactúa con la tubulina para estabilizar los microtúbulos y promover el ensamblaje de tubulina en microtúbulos. La red de microtúbulos está involucrada en muchos procesos celulares importantes, que incluyen la formación del citoesqueleto y el mantenimiento de la estructura y la morfología de la célula, y la provisión de plataformas para el transporte intracelular de vesículas, orgánulos y macromoléculas. Debido a que la unión de tau a
20 microtúbulos estabiliza los microtúbulos, tau es un mediador clave de estos procesos celulares.

- Existen por lo menos seis isoformas de tau en el cerebro humano, que varían de 352 a 441 residuos de aminoácidos de longitud. Las isoformas de tau se derivan de un único gen MAPT (proteína tau asociada a microtúbulos) ubicado en el
25 cromosoma 17. La transcripción de MAPT atraviesa un complejo corte y empalme alternativo y regulado, lo que da lugar a múltiples especies de ARNm. Los exones 2 y 3 de MAPT codifican una secuencia de 29 o 58 aminoácidos, respectivamente,

y así, el corte y empalme alternativo de los exones 2 y/o 3 conduce a la inclusión de cero, una o dos copias del dominio ácido de 29 aminoácidos N-terminal , que se conocen como 0N, 1N o 2N tau, respectivamente. El exón 10 de MAPT codifica un dominio de unión a microtúbulo, por lo que la inclusión del exón 10 conduce a la presencia de un dominio de unión a microtúbulo adicional. Dado que hay tres dominios de unión a microtúbulo en otras partes de tau, las isoformas de tau que incluyen el exón 10 se denominan "4R tau", lo que significa la proteína tau con cuatro repeticiones del dominio de unión a microtúbulo. Las isoformas de tau sin el exón 10 se denominan "3R tau", lo que significa la proteína tau con tres repeticiones del dominio de unión a microtúbulos. Las isoformas 4R tau presumiblemente se unen a microtúbulos mejor que las isoformas 3R tau, ya que tienen un dominio más de unión a microtúbulo. La relación de 3R tau a 4R tau está regulada por el desarrollo, donde los tejidos fetales expresan exclusivamente 3R tau, y los tejidos humanos adultos que expresan niveles aproximadamente iguales de 3R tau y 4R tau.

Tau es una fosfoproteína con aproximadamente 85 sitios de fosforilación potenciales (Ser, Thr o Tyr) en la isoforma tau más larga (Pedersen y Sigurdsson, Trends in Molecular Medicine 2015, 21 (6): 394). Se ha informado fosforilación en aproximadamente la mitad de estos sitios en proteínas tau normales. Tau es dinámicamente fosforilada y desfosforilada durante el ciclo celular. Tau solo puede asociarse con microtúbulos en su forma desfosforilada, y así, la fosforilación de tau actúa como un interruptor directo de asociación–disociación de microtúbulos dentro de la neurona. En condiciones patológicas, la proteína tau se hiperfosforila, de modo de producir una pérdida de unión a tubulina y la desestabilización de microtúbulos, seguida de la agregación y el depósito de tau en ovillos neurofibrilares patógenos. Se han identificado también fragmentos de escisión de proteasa de tau (Asp13, Glu391 y Asp421) en ovillos neurofibrilares.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Se proporcionan en la presente solicitud oligonucleótidos antisentido que se dirigen a la proteína tau asociada a microtúbulo humana (MAPT, conforme a sus siglas en inglés), composiciones que comprenden los oligonucleótidos antisentido, y métodos para disminuir la expresión de proteína y ARNm de tau usando estos oligonucleótidos antisentido. Las composiciones y los métodos proporcionados en este documento son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a tau.

En un aspecto, se proporcionan en esta solicitud oligonucleótidos que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2–17, donde C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es o bien citosina o 5–metilcitosina, y donde por lo menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'. Estos oligonucleótidos son oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT humana. La modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'–fluoro, 2'–deoxi–2'–fluoro, 2'–O–metilo, 2'–O–metoxietilo (2'–O–MOE), 2'–O–aminopropilo (2'–O–AP), 2'–O–dimetiloaminoetilo (2'–O–DMAOE), 2'–O–dimetiloaminopropilo (2'–O–DMAP), 2'–O–dimetiloaminoetiloxietilo (2'–O–DMAEOE) y 2'–O–N–metiloacetamido (2'–O–NMA). En algunas formas de realización, la modificación 2' es 2'–O–metoxietilo (2'–O–MOE). En algunas formas de realización, cada C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es 5–metilcitosina.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud son de 12 a 30 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleobases. En

algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT son de 12 a 25 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT son de 15 a 20 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases.

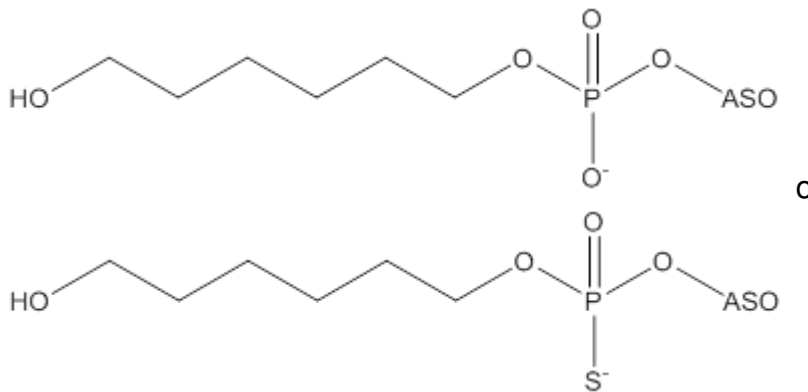
En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son bloqueadores estéricos. Dichos oligonucleótidos antisentido disminuyen la expresión de proteína y/o ARNm tau independientemente de ARNasa H. La unión de internucleósido de bloqueadores estéricos puede ser o bien unión de fosfodiéster o fosforotioato. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son bloqueadores estéricos que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias proporcionadas en las Tablas 2–8, donde C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es o bien citosina o 5–metilcitosina, y donde cada nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias proporcionadas en las Tablas 2–8. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2–8. En algunas formas de realización, un

oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2–8. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2–8.

- 5 En algunas formas de realización, cada C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es 5–metilcitosina.

En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT tiene modificación 2'–O–MOE en cada subunidad de nucleótido.

- En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende un enlazador unido al extremo 3' del oligonucleótido a través de un puente de fosfato, y el oligonucleótido tiene cualquiera de las siguientes estructuras:



15

- En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son gápmeros, que tienen un segmento central de 2'–desoxirribonucleótidos contiguos, posicionado entre dos segmentos de ala en los extremos 5' y 3' (también denominados ala 5' y ala 3', respectivamente). Dichos oligonucleótidos antisentido disminuyen la expresión de proteína y/o ARNm tau mediante la activación de ARNasa H. La unión de internucleósido de gápmeros puede ser de uniones de fosforotioato o fosfodiéster. En algunas formas de realización, los gápmeros comprenden un tramo de por lo menos cinco (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'–desoxirribonucleótidos

20

contiguos, y los segmentos de ala 5' y 3' comprenden uno o más nucleótidos modificados 2'. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido comprende por lo menos siete (por ejemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'-desoxirribonucleótidos contiguos. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido comprende diez
 5 2'-desoxirribonucleótidos contiguos. La modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-deoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetiloaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetiloaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetiloaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metiloacetamido (2'-O-NMA). En algunas formas de
 10 realización, los gápmeros comprenden nucleótido 2'-O-MOE modificado en el ala 5' y el ala 3'.

En algunas formas de realización, los gápmeros que se dirigen a tau son gápmeros 5-10-5 que tienen 20 nucleósidos de longitud, donde el segmento de brecha gap central comprende diez 2'-desoxinucleósidos contiguos, flanqueados
 15 por el ala 5' y el ala 3', donde cada ala comprende cinco nucleósidos cada uno con una modificación 2'-O-MOE.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son gápmeros que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por
 20 ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias proporcionadas en las Tablas 9-15 y 17, donde C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es o bien citosina o 5-metilcitosina, y donde por lo menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una
 25 modificación 2'. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias

proporcionadas en las Tablas 9–15 y 17. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 9–15 y 17. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 9–15 y 17. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 9–15 y 17. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son gápmers 5–10–5 que comprenden cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 9–15 y 17, donde el primero al quinto nucleótidos comprenden cada uno un nucleósido 2'–O–MOE modificado, donde el sexto al decimoquinto nucleótidos comprenden cada uno un 2'–desoxinucleósido, y donde el decimosexto al vigésimo nucleótidos comprenden cada uno un nucleósido 2'–O–MOE modificado. En algunas formas de realización, cada C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es 5–metilcitosina.

En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de SEQ ID NOs: 284, 313, 329, 335, 366, 384, 386, 405, 473 y 474. En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 284. En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT comprende SEQ ID NO: 284.

En otro aspecto, se proporcionan en esta solicitud oligonucleótidos que comprenden una secuencia de nucleobases que es complementaria a por lo menos

12 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NOs: 487–506, con 1, 2 o 3 apareamientos erróneos, donde por lo menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'. Estos oligonucleótidos son oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido

5 comprende una secuencia de nucleobases que es 100% complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NOs: 487–506. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido comprende una o más 5–metilcitosinas. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido tiene una modificación 2'. La modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en

10 2'–fluoro, 2'–deoxi-2'–fluoro, 2'–O–metilo, 2'–O–metoxietilo (2'–O–MOE), 2'–O–aminopropilo (2'–O–AP), 2'–O–dimetiloaminoetilo (2'–O–DMAOE), 2'–O–dimetiloaminopropilo (2'–O–DMAP), 2'–O–dimetiloaminoetiloxietilo (2'–O–DMAEOE) y 2'–O–N–metiloacetamido (2'–O–NMA). En algunas formas de realización, la modificación 2' es 2'–O–metoxietilo (2'–O–MOE). En algunas formas

15 de realización, dicho oligonucleótido comprende por lo menos cinco (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'–desoxirribonucleótidos contiguos. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido comprende por lo menos siete (por ejemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'–desoxirribonucleótidos contiguos. En algunas formas de realización, dicho oligonucleótido comprende diez 2'–desoxirribonucleótidos

20 contiguos.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son capaces de disminuir el nivel de expresión de proteína o ARNm tau por lo menos el 30% *in vitro*.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se

25 dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud son capaces de disminuir el nivel de expresión de proteína o ARNm tau por lo menos el 30% *in vivo*.

En otro aspecto, se proporcionan en esta solicitud composiciones que comprenden cualquiera de los oligonucleótidos antisentido que se describen en la presente solicitud y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para
5 disminuir el nivel de expresión de tau en un sujeto, por ejemplo, un sujeto afectado con una enfermedad asociada a tau o sensible a ella, mediante la administración, al sujeto, de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los oligonucleótidos antisentido descritos en este documento. En algunas formas de realización, dichos métodos pueden incluir la administración de un segundo agente,
10 al sujeto. En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido dirigido a MAPT puede administrarse al sujeto a través de una vía intratecal, intracraneal, intranasal, oral, intravenosa o subcutánea. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

También se proporcionan oligonucleótidos antisentido como se describe en
15 este documento para el uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a tau en un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un sujeto afectado con una enfermedad asociada a tau o sensible a ella. Se incluye además el uso de los oligonucleótidos antisentido o la composición farmacéutica descrita en este documento para tratar una enfermedad asociada a tau en un sujeto que lo necesita. La presente
20 divulgación también incluye el uso de los oligonucleótidos antisentido descritos en la presente solicitud en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a tau en un sujeto que lo necesita.

La enfermedad asociada a tau puede seleccionarse de enfermedad de
Alzheimer (AD, conforme a sus siglas en inglés), esclerosis lateral
25 amiotrófica/complejo de parkinsonismo–demencia (ALS–PDC, conforme a sus siglas en inglés), demencia de grano argirofílica (AGD, conforme a sus siglas en inglés), angiopatía amiloide de tipo británico, angiopatía amiloide cerebral,

encefalopatía traumática crónica (CTE, conforme a sus siglas en inglés), degeneración corticobasal (CBD, conforme a sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (CJD, conforme a sus siglas en inglés), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, síndrome de

5 Dravet, epilepsia, demencia frontotemporal (FTD, conforme a sus siglas en inglés), demencia frontotemporal con parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP–17, conforme a sus siglas en inglés), degeneración lobular frontotemporal, ganglioglioma, gangliocitoma, enfermedad de Gerstmann–Straussler–Scheinker, enfermedad de Hallervorden–Spatz, enfermedad de Huntington, miositis por

10 cuerpos de inclusión, encefalopatía por plomo, enfermedad de Lytico–Bodig, meningioangiomatosis, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann–Pick tipo C (NP–C), enfermedad de neuronas motoras no guameña con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick (Pi D), parkinsonismo posencefálico, angiopatía amiloide cerebral con proteína priónica, gliosis subcortical progresiva,

15 parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, demencia con ovillo predominante, demencia por infarto múltiple, accidente cerebrovascular isquémico o esclerosis tuberosa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 Las Figs. 1A–1C muestra la caracterización física de oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT. La Fig. 1A muestra la estructura del oligonucleótido antisentido (ASO) que comprende la SEQ ID NO: 284, con la fórmula C₂₃₀H₃₂₁N₇₂O₁₂₀P₁₉S₁₉ y el peso molecular esperado de 7212,3 Da. La Fig. 1B muestra los datos de la cromatografía líquida–espectrometría de masas

25 (LC–MS, conforme a sus siglas en inglés) de ASO que comprende la SEQ ID NO: 284, con una masa de pico medida de 7214.3. La Fig. 1C muestra el informe de pico de deconvolución de LC–MS para ASO que comprende la SEQ ID NO: 284.

Las Figs. 2A–2E muestran el nivel de expresión del ARNm y la proteína tau humanos en una línea de ratón transgénica BAC hTau representativa, antes y después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido. La Fig. 2A es representativa de los resultados de la RT–PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, conforme a sus siglas en inglés), que muestran que las seis transcripciones de tau humanas se encontraron en el prosencéfalo de los ratones transgénicos BAC hTau (línea transgénica 510, ratones hembra de dos meses de edad). Los exones 2, 3 y 10 son empalmados alternativamente, de modo de producir seis isoformas de tau: 2–3–10–; 2+3–10–; 2+3+10–; 2–3–10+; 2+3–10+; 2+3+10+. 4R representa isoformas tau con exón 10, 3R representa isoformas tau sin exón 10; 0N representa isoformas tau sin exón 2 ni exón 3; 1N representa isoformas tau con exón 2 o exón 3; 2N representa isoformas de tau tanto con exón 2 como con exón 3. La Fig. 2B es una transferencia de Western representativa que muestra seis isoformas de proteína tau que varían de 352 a 441 aminoácidos con pesos moleculares de 48 a 67 kD. Se diferencian en (1) inclusión de cero, una o dos inserciones de una parte N–terminal de 29 aminoácidos (0N, 1N o 2N), o (2) inclusión de tres o cuatro dominios de unión a microtúbulos (3R o 4R). La Fig. 2C es una imagen de inmunohistoquímica representativa que muestra la distribución axonal normal de la tau humana en el cerebro del ratón transgénico BAC hTau, tal como se tiñó mediante un anticuerpo específico de tau humano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan aquí oligonucleótidos antisentido que se dirigen a la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), las composiciones que comprenden los oligonucleótidos antisentido y los métodos para disminuir la expresión de tau usando estos oligonucleótidos antisentido. Las composiciones y métodos proporcionados en este documento son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a tau.

Definiciones.

Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "una célula" incluye una pluralidad de células, lo que incluye sus mezclas.

Todas las designaciones numéricas, por ejemplo, pH, temperatura, tiempo, concentración y peso molecular, que incluyen rangos, son aproximaciones que varían (+) o (–) en incrementos de 0,1. Debe entenderse, aunque no siempre se indique explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "alrededor de". También debe entenderse, aunque no siempre sea explícitamente establecido, que los reactivos descritos en este documento son meramente ejemplos, y que sus equivalentes son conocidos en la técnica.

El término "modificación 2'" se refiere a la sustitución de H u OH en la posición 2' del anillo de furanosa de un nucleósido o nucleótido, con otro grupo.

Como se usa en este documento, "2'–O–metoxietilo", "2'–MOE" o "2'–OCH₂CH₂–OCH₃" se refiere a una modificación de O–metoxietilo de la posición 2' de un anillo de furanosa. Un azúcar modificado 2'–O–metoxietilo es un azúcar modificado. Un "nucleósido/nucleótido 2'–MOE" o "nucleósido/nucleótido 2'–O–metoxietilo" se refiere a un nucleósido/nucleótido que comprende un resto azúcar modificado 2'–MOE.

Una "5-metilcitosina" se refiere a una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5'.

El término "oligonucleótido antisentido" como se usa en el presente documento se refiere a un oligonucleótido monocatenario que tiene una secuencia
5 de nucleobases que es complementaria a un segmento correspondiente de un ácido nucleico objetivo, por ejemplo, una secuencia genómica objetivo, molécula de pre-ARNm o de ARNm. En algunas formas de realización, un oligonucleótido antisentido tiene una longitud de 12 a 30 nucleobases.

El término "complementariedad" o "complementario" se refiere a la
10 capacidad de apareamiento de bases entre las nucleobases de una primera hebra de ácido nucleico y las nucleobases de una segunda hebra de ácido nucleico, mediada por la unión de hidrógeno (p. ej., enlace de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido) entre nucleobases correspondientes. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria a la timina (T); y guanosina
15 (G) es complementaria a la citosina (C). Por ejemplo, en el ARN, la adenina (A) es complementaria al uracilo (U); y guanosina (G) es complementaria a la citosina (C). En ciertas formas de realización, nucleobase complementaria significa una nucleobase de un oligonucleótido antisentido que es capaz de emparejar bases con una nucleobase de su ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, si una nucleobase en
20 una cierta posición de un oligonucleótido antisentido es capaz de formar enlace de hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico objetivo, entonces se considera que la posición de enlace de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico objetivo es complementaria en ese par nucleobases. Las nucleobases que comprenden ciertas modificaciones pueden
25 mantener la capacidad de emparejarse con una nucleobase contraparte y, por lo tanto, todavía son capaces de complementariedad de nucleobases.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, una cantidad terapéutica es aquella que logra el efecto terapéutico deseado. Esta cantidad puede ser la misma o diferente de una cantidad profilácticamente eficaz, que es una cantidad necesaria para prevenir el inicio de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto terapéutico (es decir, una dosificación eficaz) depende de los compuestos terapéuticos seleccionados. Las composiciones se pueden administrar de una o más veces por día a una o más veces por semana; lo que incluye una vez cada dos días. El experto en la técnica apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación y el tiempo requeridos para tratar eficazmente a un sujeto, que incluyen, sin limitación, la gravedad de la enfermedad o el trastorno, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos terapéuticos descritos en el presente documento puede incluir un único tratamiento o una serie de tratamientos.

Como se usa en el presente documento, el término "gápmero" se refiere a un oligonucleótido antisentido quimérico que comprende un segmento de brecha gap central que consiste en 2'-desoxirribonucleótidos contiguos, que es capaz de activar ARNasa H, flanqueado por dos segmentos de ala en los extremos 5' y 3', donde cada uno comprende uno o más nucleótidos modificados, que confieren una mayor resistencia a la degradación de la nucleasa.

El término "hibridación" se refiere al emparejamiento de bases de hebras de ácido nucleico complementarias y la formación de una estructura de dupla. La hibridación puede tener lugar entre hebras de ácido nucleico totalmente complementarias o entre hebras de ácido nucleico "sustancialmente

complementarias" que contienen regiones minoritarias de emparejamiento o apareamiento erróneo. Aunque no se limita a un mecanismo particular, el mecanismo más común de emparejamiento implica enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlace de hidrógeno de Watson–Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido, entre las nucleobases complementarias de las hebras de ácido nucleico. Por ejemplo, la adenina y la timina son nucleobases complementarias que se aparean mediante la formación de enlaces de hidrógeno. La hibridación puede ocurrir bajo diversas circunstancias de rigurosidad. Como se usa en este documento, la hibridación se refiere al emparejamiento de bases de hebras de ácido nucleico complementarias y la formación de una estructura de dupla por lo menos en una condición de rigurosidad relativamente baja; por ejemplo, puede usarse la hibridación en 2X SSC (cloruro de sodio 0,3 M, citrato de sodio 0,03 M), 0,1% SDS (dodecil sulfato sódico) a 37°C, seguido de lavado en solución que contiene 4 X SSC, SDS al 0,1% a 37°C, con un lavado final en 1 X SSC a 45°C.

El término "inhibir" o "inhibición" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad de un ácido nucleico o proteína objetivo, y no indica necesariamente una eliminación total de la expresión o actividad del objetivo.

El término "unión de internucleósido" se refiere al enlace químico entre nucleósidos.

El término "noqueo" o "noqueo de expresión" se refiere a la expresión reducida de ARNm o proteína de un gen después del tratamiento de un reactivo, por ejemplo, un oligonucleótido antisentido. El noqueo de expresión puede ocurrir durante la transcripción, el corte y empalme de ARNm o la traducción.

El término "apareamiento/emparejamiento erróneo" se refiere al caso en el que una nucleobase de una primera hebra de ácido nucleico no es complementaria a la nucleobase correspondiente de una segunda hebra de ácido nucleico.

El término "secuencia de nucleobases" se refiere al orden de las nucleobases contiguas independientemente de cualquier azúcar, unión y/o modificación de nucleobase.

El término "oligonucleótido" se refiere a un polímero de
5 desoxirribonucleótidos (ADN) y/o ribonucleótidos (ARN) unidos, cada uno de los cuales está modificado o no modificado. A menos que se limite específicamente, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico natural, y ácidos nucleicos que tienen uniones de internucleósidos alternativas distintas de
10 las uniones de fosfodiéster.

El término "unión de fosforotioato" se refiere a una unión entre nucleósidos donde el enlace de fosfodiéster se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes, con un átomo de azufre.

El término "hebra sentido" se refiere a la hebra de codificación, hebra más,
15 o hebra no patrón de la molécula de ADN que consiste en una estructura de doble hebra. La hebra codificante tiene la misma secuencia que la secuencia de ARNm, excepto que la timina (T) en el ADN está reemplazada por uracilo (U) en el ARN. Una "hebra antisentido" se refiere a la hebra no codificante o hebra patrón de la molécula de ADN, que actúa como patrón para la síntesis de ARNm. Por lo tanto,
20 la secuencia de la hebra antisentido es complementaria a la secuencia de la hebra sentido y ARNm (U en ARN en lugar de T).

Como se usa en el presente documento, el término "bloqueador estérico" se refiere a un oligonucleótido antisentido que se hibrida con un ácido nucleico objetivo (por ejemplo, una secuencia genómica objetivo, molécula de pre-ARNm, o
25 molécula de ARNm), e interfiere con la transcripción, el empalme y/o la traducción del ácido nucleico objetivo sin activar la ARNasa H.

Como se usa en el presente documento, "direccionamiento" o "dirigido" se refiere al diseño y la selección de un oligonucleótido antisentido que puede hibridar específicamente con un ácido nucleico objetivo, por ejemplo, una secuencia genómica objetivo, molécula de pre-ARNm, o molécula de ARNm, o su fragmento
 5 o variante, y modular la transcripción, el empalme y/o la traducción del ácido nucleico objetivo.

Como se usa en este documento, "tau" (también conocida como "proteína tau asociada a microtúbulos", MAPT, MSTD; PPND; DDPAC; MAPTL; MTBT1; MTBT2; FTDP-17; PPP1R103) se refiere a una proteína asociada a microtúbulos
 10 codificada por el gen MAPT. El gen MAPT humano es mapeado en la ubicación cromosómica 17q21.1, y la secuencia genómica del gen MAPT humano se puede encontrar en GenBank en NG_007398.1 (SEQ ID NO: 304). Las secuencias de intrón y exón de MAPT y los puntos de ramificación se pueden determinar sobre la base del sitio web de la base de datos de genomas Ensembl, usando Transcript:
 15 MAPT-203 ENST00000344290. Debido al complicado corte y empalme alternativo, ocho isoformas tau están presentes en el ser humano. El término "tau" se usa para referirse colectivamente a todas las isoformas de tau. Las secuencias de proteína y ARNm para la isoforma de tau humana más larga son:

**Proteína tau asociada a microtúbulos de *Homo sapiens* (MAPT),
variante de transcripción 6, ARNm (NM_001123066.3):**

```

1  ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt ggccggagga gaaggctccc
61  gcggaggccg cgtgcccgc cccctccct ggggaggctc gcgttcccgc tgcgcgcc
121  tgcgcgccc gccggcctca ggaacgcgc ctctcgcgc gcgcgcgccc tcgcagtcac
181  cgccaccac cagctccggc accaacagca gcgcgcgtgc caccgccac cttctgcgc
241  cgccaccaca gccacctct ctcctcgc tctctctcc cgtcctgcc tctgtcgact
301  atcaggtgaa ctttgaacca ggatggctga gcccgcag gagttcgaag tgatggaaga
361  tcacgtggg acgtacgggt tgggggacag gaaagatcag gggggctaca ccatgcacca
421  agaccaagag ggtgacacgg acgtggcct gaaagaatct cccctgcaga cccccactga
481  ggacggatct gaggaaccgg gctctgaaac ctctgatgt aagagcactc caacagcgga
541  agatgtgaca gcacccttag tggatgaggg agtcccggc aagcaggctg ccgcgcagcc
601  ccacacggag atcccagaag gaaccacagc tgaagaagca ggcatggag acacccccag
661  ctggaagac gaagctgtg gtcacgtgac ccaagagcct gaaagtggta aggtggtcca
721  ggaaggttc ctccgagagc caggccccc aggtctgagc caccagctca tgcggcat
781  gcctggggct cccctctgc ctgagggcc cagagaggcc acacccaac ctccggggac
841  aggacctgag gacacagagg gcggcccca cgccctgag ctgctcaagc accagcttct
901  aggagacctg caccaggagg ggccgcccgt gaagggggca gggggcaaag agaggccggg

```

961 gagcaaggag gaggtggatg aagaccgcga cgtcgatgag tctcccccc aagactcccc
 1021 tccctccaag gctccccag cccaagatgg ggggctccc cagacagccg ccagagaagc
 1081 caccagcatc ccaggcttcc cagcggaggg tgccatcccc ctccctgtgg atttctctc
 1141 caaagtttcc acagagatcc cagcctcaga gcccagcggg ccagtgtag ggcgggccaa
 1201 agggcaggat gccccctgg agttcacgtt tcacgtggaa atcacacca acgtgcagaa
 1261 ggagcaggcg cactcggagg agcatttggg aagggtgca ttccagggg cccctggaga
 1321 ggggccagag gcccggggcc cctcttggg agaggacaca aaagaggctg acctccaga
 1381 gccctctgaa aagcagcctg ctgctgctcc ggggggaag cccgtcagcc gggtccctca
 1441 actcaaagct cgcattgtca gtaaaagcaa agacgggact ggaagcgatg acaaaaaagc
 1501 caagacatcc acacgttctc ctgctaaaac cttgaaaaat aggccttgcc ttagecccaa
 1561 acacccact cctgtagct cagacctct gatcaacc tccagccctg ctgtgtgcc
 1621 agagccact tctctcta aatacgtctc ttctgtact tccgaactg gcagttctg
 1681 agcaaaggag atgaaactca agggggctga tggtaaacg aagatcgcca caccgcggg
 1741 agcagccct ccaggccaga agggccaggc caacgccacc aggattccag caaaaacccc
 1801 gcccgtcca aagacaccac ccagctctg gactaagcaa gtccagagaa gaccacccc
 1861 tgcagggccc agatctgaga gaggtgaacc tcaaaatca ggggatcgca gcggtacag
 1921 cagcccgccg tcccaggca ctccggcag ccgtcccgcc accccgtccc ttcaacccc
 1981 acccaccggg gagcccaaga aggtggcagt ggtccgtact ccaccaagt cgcgtcttc
 2041 cgccaagagc cgctgcaga cagcccccgt gccatgcca gacctgaaga atgtcaagtc
 2101 caagatcggc tccactgaga acctgaagca ccagccggga ggcgggaagg tgcagataat
 2161 taataagaag ctgattctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataataca
 2221 acacgtcccg ggagggcgca gtgtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt
 2281 gacctcaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataa ccaggagggt gccaggtgga
 2341 agtaaaatct gagaagcttg actcaagga cagagtccag tcgaagattg ggtccctgga
 2401 caatatcacc cagtcctcg gggaggaaa taaaagatt gaaaccaca agctgacctt
 2461 ccgcgagaac gccaaagcca agacagacca cggggcggag atcgtgtaca agtcgccagt
 2521 ggtgtctggg gacacgtctc cacggcatct cagcaatgtc tctccaccg gcagcatcga
 2581 catgtagac tcgcccagc tcgccagct agctgacgag gtgtctgcct cctggccaa
 2641 gcagggttgg tcatcaggcc cctggggcgg tcaataattg tggagaggag agaagtagag
 2701 agtgtggaat aaaaaagaat aatgaccgg ccccgccct ctgccccag ctgctcctg
 2761 cagttcggtt aattggftaa tacttaacc tcttttgc actcggttt ggctcgggac
 2821 ttcaaaatca gtgatgggag taagagcaaa ttcatcttt ccaaattgat ggggtggcta
 2881 gtaataaat atttaaaaa aaacattcaa aaacatggcc acatccaaca ttctcagg
 2941 caattcttt tgattcttt ttctcccc tccatgtaga agaggagaa ggagaggctc
 3001 tgaagctgc ttctggggga ttcaaggga ctgggggtgc caaccacctc tggcctgtt
 3061 gtgggggtgt cacagaggca gtggcagcaa caaaggattt gaaacttgt gtgtctgtg
 3121 agccacaggc agacgatgc aacctgtgt gagtgtgacg ggggttggg tgggcggga
 3181 ggccacggg gaggccagg caggggctgg gcagaggga gaggaagcac aagaagtggg
 3241 agtgggagag gaagccacgt gctggagagt agacatccc ctcttgccg ctgggagagc
 3301 caaggcctat gccacctgca gcgtctgagc ggccgctgt ccttggtggc cgggggtggg
 3361 ggctgtctgt gggtcagtgt gccacctct gcagggcagc ctgtgggaga agggacagcg
 3421 ggtaaaaaga gaaggaagc tggcaggagg gtggcacttc gtggatgacc tcttagaaa
 3481 agactgacct tgatgtctg agagcgtgg cctctctc cctccctgca gggtagggg
 3541 cctgagtga ggggtctcc tctgtccac agaaacctg tttattgag ttctgaaggt
 3601 tggaaactgt gccatgatt tggccactt gcagacctg gacttaggg ctaaccagt
 3661 ctcttgtaa ggactgtgc ctctgggag acgtccacc gttccaagc ctgggcaact
 3721 ggcatctctg gagtgtgtg gggcttggga ggcaggtccc gagccccctg tcttccac
 3781 ggccactgca gtcacccgt ctgcggcgt gtgtgtgtgt ctgccgtgag agccaatca
 3841 ctgctatac cctcatcac acgtcacaat gtccgaatt ccagcctca ccacccctc
 3901 tcagtaatga ccctgggtgg ttgcaggagg tacctactcc atactgaggg tgaatfaag

3961 ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga cccagcctc tcaactcag ttcaactcat
 4021 ccaactggga cctcaccac gaatcctatg atctgattcg gtccctgtc tctcctccc
 4081 gtcacagatg tgagccaggg cactgctcag ctgtgaccct aggtgtttct gccttgtga
 4141 catggagaga gcccttccc ctgagaaggc ctggccctt cctgtgctga gccacagca
 4201 gcaggctggg tgtcttgggt gtcagtgggt gcaccaggat ggaagggcaa ggcaccagg
 4261 gcaggccac agtcccgtg tccccactt gcaccctagc ttgtagctgc caacctcca
 4321 gacagcccag cccgtgctc agctcccat gcatagtatc agccctccac acccgacaaa
 4381 ggggaacaca ccccttga aatgttctt tccccagt cccagctga agccatctg
 4441 tctgtctgc tggagcagct gaacatatac atagatgtg cctgccctc cccatctga
 4501 cctgttgag ttgtgttg atttgtctt ttatgttgg attcaccaga gtgactatga
 4561 tagtgaag aaaaaaaaaa aaaaaagg acgcatgtat cttgaaatgc ttgaaagg
 4621 gttttaacc caccctcag aggtgtctt caccaccaca ctgggactg tgggctgt
 4681 gtgtgccac cctgtgggg cctcccaagt ttgaaaggc ttctcagc acctgggacc
 4741 caacagagac cagcttctag cagctaagg ggcgttcag ctgtgacga ggcctgaagc
 4801 acaggattag gactgaagc atgatgtcc ctccctact tccccggg gctccctgtg
 4861 tcagggcaca gactaggtt tgggctgggt ctggctgag gcgcgaggat ggttctct
 4921 ggtcatagcc cgaagtcca tggcagtc aaaggaggct tacaactct gcatcacaag
 4981 aaaaaggag ccactgccag ctggggggat ctgcagctcc cagaagctcc gtgagcctc
 5041 gccaccctc agactgggt cctctcaag ctgccctct ggaggggag cgcagcctc
 5101 caccaaggc cctgcgacca cagcaggat tgggatgaat tgctgtctt ggatctctc
 5161 tagaggcca agctgctgc ctgaggaag atgactgac aagtcaggag acactgttc
 5221 caaagcctg accagagcac ctacccgc tgacctgca caaactccat ctgtgccat
 5281 gagaaaagg aagccgctt tgcaaacat tctgcctaa agaaactcag cagcctcagg
 5341 cccaattctg cacttctgg ttgggtaca gtaaaaggc accctgaggg acttggcagt
 5401 agaaatccag ggcctcccc ggggctggc gcttctgtg cagctagagc ttacctgaa
 5461 aggaagtct tgggccaga actctcacc aagagcctc ctgccgtc ctgagtcga
 5521 gcaattctc taagtgaag ggatctgaga aggagaagg aatgtgggt agatttgg
 5581 gtgttagag atatcccc ctactactg ccaacagtt cggctgcat tcttcacga
 5641 cctcggttc tctctgaa gttctgtc cctgtcttc agcaccatgg gccttctat
 5701 acggaaggct ctgggactc cccctgtg ggcaggctt tggggcagc ctaagatcat
 5761 ggttaggt gatcagctt ggcagataa ttgaaaagg acgtggctt gtgacttaa
 5821 atgaggaca tccccagg gctgggact cctccctcc cctacttct cccactgca
 5881 gagccagt ccttgggtg gctagatagg atatactga tggcgctcc ttaagctgc
 5941 tgactcatt tatcaatgt tcaattaaa ttgactcag tggtagact gtatcctgt
 6001 tgctattgt tttgtgcta tggggggagg ggggaggat gtgtaagata gtaacatgg
 6061 gcaaaggag atctgggt gcagcacta aactgcctc taaccttt catgattca
 6121 accacattg ctgagggg ggagcagca cggagttag gcccttggg gttctctt
 6181 tccactgaca ggttccca ggcagctgg tagttcatc cctccccagc caggtgcagg
 6241 cgtaggaata tggacatct gttgcttgg cctgtgccc ttttcaggg gtctaagcc
 6301 cacaatcat cctccctaag acctggcat ccttccctt aagcgttgg cactctgtg
 6361 ccactctca cactggctc agacacacag cctgtctt tggagctgag atactctgt
 6421 tcacctct catcttgt ctcaagtaa agccagagg tggggcgag ggcagaggg
 6481 atacctgcg tgtccatct acagacctg agctcataa aactctgat ttctctcag
 6541 ctttgaag ggttaccct ggcactggc tagacctc cctcctaata gacttagcc
 6601 catgattg ccatgtgag caggactat tctggcatt gcaagtcca tgattctc
 6661 ggtaattct aggtggggg gagggacatg aatcatct agcttagct tctgtctg
 6721 aatgtctata tagtgtatt tgtgtttta caatgatt acactgact ttgctgtaa
 6781 agtgaattg gaaataaagt tattactct attaaa (SEQ ID NO: 305)

Proteína tau asociada a microtúbulos de *Homo sapiens* isoforma 6

(NP_001116538.2):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD
 AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA
 AQPHTIEPEG TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQEPESGK VVQEGFLREP
 GPPGLSHQLM SGMPGAPLLP EGPREATRQP SGTGPEDTEG GRHAPELLKH
 QLLGDLHQEG PPLKGAGGKE RPGSKEEVDE DRDVEDESSPQ DSPPSKASPA
 QDGRPPQTAA REATSIPGFP AEGAIPLPVD FLSKVSTEIP ASEPDGPSVG
 RAKGQDAPLE FTFHVEITPN VQKEQAHSEE HLGRAAFPGA PGEGPEARGP
 SLGEDTKEAD LPEPSEKQPA AAPRGKPVSR VPQLKARMVS KSKDGTGSDD
 KKAKTSTRSS AKTLKNRPCL SPKHPTPGSS DPLIQPSSPA VCPEPPSSPK
 YVSSVTSRTG SSGAKEMKLK GADGKTKIAT PRGAAPPQK QANATRIPA
 KTPPAPKTPP SSATKQVQRR PPPAGPRSER GEPPKSGDRS GYSSPGSPGT
 PGSRSRTPSL PTPPTREPKK VAVVRTPPKS PSSAKSRLQT APVPMPLDN
 VKSKIGSTEN LKHQPGGGKV QIINKKLDLS NVQSKCGSKD NIKHVPGGGS
 VQIVYKPVDL SKVTSKCGSL GNIHHKPGGG QVEVKSEKLD FKDRVQSKIG
 SLDNITHVPG GGNKKIETHK LTFRENAKAK TDHGAEIVYK SPVVSQDTSP
 RHLSNVSSSTG SIDMVDSPQL ATLADEVSSAS LAKQGL (SEQ ID NO: 306)

Las secuencias de ARNm y proteína de las otras isoformas tau humanas

5 pueden hallarse en GenBank con los siguientes números de acceso:

tau isoforma 1: NM_016835.4 (ARNm) → NP_058519.3 (proteína);

tau isoforma 2: NM_005910.5 (ARNm) → NP_005901.2 (proteína);

tau isoforma 3: NM_016834.4 (ARNm) → NP_058518.1 (proteína);

tau isoforma 4: NM_016841.4 (ARNm) → NP_058525.1 (proteína);

10 tau isoforma 5: NM_001123067.3 (ARNm) → NP_001116539.1 (proteína);

tau isoforma 7: NM_001203251.1 (ARNm) → NP_001190180.1 (proteína);

tau isoforma 8: NM_001203252.1 (ARNm) → NP_001190181.1 (proteína).

De acuerdo con esta solicitud, proteína tau humana además contempla proteínas que tienen sobre su longitud total por lo menos alrededor de 70%, 71%,
 15 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%,
 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o
 100% de identidad de secuencia con cualquiera de las isoformas tau. Las
 secuencias de proteínas tau de murino, macaco y otros animales se conocen en la
 técnica.

El término "enfermedad asociada a tau" incluye, sin limitación, una enfermedad asociada con la expresión, secreción, fosforilación, escisión, y/o agregación anormal de la proteína tau. Las enfermedades asociadas a Tau incluyen, sin limitación, enfermedad de Alzheimer (AD), esclerosis lateral

5 amiotrófica/complejo parkinsonismo–demencia (ALS–PDC), demencia de grano argirofílica (AGD), angiopatía amiloide de tipo británico, angiopatía amiloide cerebral, encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD), enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, síndrome de Dravet,

10 epilepsia, demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP–17), degeneración lobular frontotemporal, ganglioglioma, gangliocitoma, enfermedad de Gerstmann–Straussler–Scheinker, enfermedad de Hallervorden–Spatz, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión, encefalopatía por plomo, enfermedad

15 de Lytico–Bodig, meningioangiomas, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann–Pick tipo C (NP–C), enfermedad de las neuronas motoras no guameña con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral con proteína priónica, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis

20 esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, demencia con ovillo predominante, demencia multiinfarto, accidente cerebrovascular isquémico y esclerosis tuberosa.

El término "homología" o "identidad" se refiere a la identidad de secuencia de subunidad entre dos moléculas poliméricas, por ejemplo, entre dos moléculas

25 de ácido nucleico, tales como, dos moléculas de ADN o dos moléculas de ARN, o entre dos moléculas de polipéptido. Cuando una posición de subunidad en ambas moléculas está ocupada por la misma subunidad monomérica; por ejemplo, si una

posición en cada una de las dos moléculas de ADN está ocupada por adenina, entonces son homólogas o idénticas en esa posición. La homología entre dos secuencias es una función directa del número de posiciones apareadas u homólogas; por ejemplo, si la mitad (por ejemplo, cinco posiciones en un polímero de diez subunidades de longitud) de las posiciones en dos secuencias son homólogas, las dos secuencias son 50% homólogas; si el 90% de las posiciones (por ejemplo, 9 de 10), son apareadas u homólogas, las dos secuencias son 90% homólogas. El porcentaje de "identidad de secuencia" puede determinarse comparando dos secuencias óptimamente alineadas sobre una ventana de comparación, donde el fragmento de la secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (p. ej., espacios o salientes) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o deleciones) para la alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje puede calcularse determinando el número de posiciones en las que se produce el residuo de aminoácido idéntico en ambas secuencias para obtener el número de posiciones apareadas, dividiendo el número de posiciones apareadas por el número total de posiciones en la ventana de comparación, y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. El resultado es el porcentaje de identidad de la secuencia objeto con respecto a la secuencia de consulta.

El término "aislado" se refiere a un estado alterado o eliminado del estado natural. Por ejemplo, un ácido nucleico o un péptido presente en forma natural en un animal vivo no está "aislado", pero el mismo ácido nucleico o péptido separado parcial o completamente de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado". Una proteína o un ácido nucleico aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula huésped.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para el propósito de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución del alcance de la enfermedad, el estado de enfermedad estabilizado (es decir, no empeoramiento), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, alivio o paliación del estado de la enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede significar la prolongación de la sobrevida, en comparación con la sobrevida esperada si no se recibe tratamiento.

El término "sujeto" se refiere a un animal, humano o no humano, para quien se proporciona el tratamiento de acuerdo con los métodos de la presente invención. Se contemplan aplicaciones veterinarias y no veterinarias. El término incluye, sin limitación, mamíferos, por ejemplo, humanos, otros primates, cerdos, roedores tales como ratones y ratas, conejos, cobayos, hámsteres, vacas, caballos, gatos, perros, ovejas y cabras. Los sujetos típicos incluyen humanos, animales de granja y mascotas domésticas como gatos y perros.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento para poner en práctica la invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones, tendrá el control. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos, y no tienen el propósito de ser limitativos.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

5 **Oligonucleótidos antisentido.**

Los oligonucleótidos antisentido (ASO, conforme a sus siglas en inglés) son agentes potentes y versátiles utilizados en una cantidad creciente de aplicaciones que incluyen reducción de ARN, detención de la traducción, inhibición de ARNm, modulación de empalme y selección del sitio de poliadenilación. Un oligonucleótido antisentido se une a un ácido nucleico objetivo cuando un número suficiente de nucleobases del oligonucleótido antisentido puede formar enlace de hidrógeno con las nucleobases correspondientes del ácido nucleico objetivo, y modula la transcripción y/o traducción del ácido nucleico objetivo. De este modo, la secuencia de nucleobases de un oligonucleótido antisentido es complementaria a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico objetivo, por ejemplo, una secuencia genómica objetivo, pre-ARNm o molécula de ARNm. La hibridación se produce cuando se forma enlace de hidrógeno (por ejemplo, enlace de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido) entre las nucleobases complementarias del oligonucleótido antisentido y el ácido nucleico objetivo. Las nucleobases no complementarias entre un oligonucleótido antisentido y un ácido nucleico objetivo pueden tolerarse, siempre que el oligonucleótido antisentido permanezca capaz de hibridar específicamente con un ácido nucleico objetivo.

Los ASO pueden diseñarse para disminuir la expresión de una proteína objetivo mediante modos dependientes de ARNasa H o independientes de ARNasa H (ver Watts J. K., et al., J Pathol. 2012 enero; 226 (2): 365–379). Cuando un ASO que comprende un tramo contiguo de ADN se hibrida con un ARN objetivo, la heterodupla de ADN-ARN recluta ARNasa H, que escinde el ARN objetivo en la

dupla y promueve la posterior degradación de los fragmentos de ARN por nucleasas celulares. Los ASO también pueden disminuir la expresión objetivo independientemente de la ARNasa H, bloqueando estéricamente el procesamiento de pre-ARNm y/o la traducción del ARNm a la proteína.

- 5 Se proporcionan aquí oligonucleótidos antisentido que se dirigen a la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento tienen una secuencia de nucleobases complementaria a un segmento de ADN genómico de MAPT, pre-ARNm o ARNm, con 1, 2, 3, 4 o 5 apareamientos erróneos. No se
10 cuenta el apareamiento erróneo entre un oligonucleótido y el ácido nucleico objetivo correspondiente si se produce emparejamiento de bases completo (por ejemplo, emparejamiento entre A y T, y entre C y G). Se produce un apareamiento erróneo cuando una nucleobase de un primer ácido nucleico no es capaz de emparejarse con la nucleobase correspondiente de un segundo ácido nucleico cuando las dos
15 secuencias están alineadas al máximo. Por ejemplo, si una posición en una primera secuencia tiene una nucleobase A, y la posición correspondiente en la segunda secuencia tiene una nucleobase (por ejemplo, C o G) que no puede emparejarse con A, se constituye un apareamiento erróneo. También se cuenta un apareamiento erróneo si una posición en una secuencia tiene una nucleobase, y la posición
20 correspondiente en la otra secuencia no tiene nucleobase. Una modificación al resto de azúcar de un nucleótido o una unión de internucleósido no se considera un apareamiento erróneo. Por lo tanto, si una secuencia comprende un G, y la nucleobase correspondiente de una segunda secuencia comprende un C modificado (por ejemplo, 5-metilcitosina), no se contaría apareamiento erróneo.
- 25 En el contexto de un tramo de ácido nucleico, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento son complementarios a un segmento de ADN genómico de MAPT, pre-ARNm o ARNm, por lo menos, 70%, 80%, 85%, 86%,

87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% en toda la longitud del segmento. El porcentaje de complementariedad de un oligonucleótido antisentido con un ácido nucleico objetivo puede determinarse usando métodos de rutina, por ejemplo, programas BLAST (herramientas de búsqueda de alineación local básica, conforme a sus siglas en inglés) o 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). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento tienen una secuencia de nucleobases 100% complementaria (es decir, totalmente complementaria) a un segmento de ADN genómico de MAPT, pre-ARNm o ARNm. Como se usa en el presente documento, "completamente complementario" o "100% complementario" se refiere a que cada nucleobase de un compuesto antisentido es capaz de formar un emparejamiento de bases preciso con las nucleobases correspondientes de un ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 nucleobases es completamente complementario a una secuencia objetivo que tiene una longitud de 400 nucleobases, siempre que haya una porción correspondiente de 20 nucleobases del ácido nucleico objetivo que sea completamente complementaria al compuesto antisentido.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud comprenden una secuencia de nucleobases que es complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 nucleobases contiguas) de cualquier secuencia proporcionada en la Tabla 1, con 1, 2 o 3 apareamientos erróneos. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud comprenden una secuencia de nucleobases que es 100% complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 nucleobases contiguas) de cualquier secuencia proporcionada en la Tabla 1.

Los compuestos antisentido que se proporcionan en esta solicitud pueden tener además un porcentaje de identidad definido a una particular secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO, o una porción de esta. De acuerdo con la presente solicitud, un oligonucleótido antisentido es idéntico a la secuencia divulgada en esta

5 solicitud si tiene la misma capacidad de apareamiento de nucleobases. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN divulgada se considerará idéntica a la secuencia de ADN, ya que tanto uracilo como timidina se aparean con adenina. Se contemplan además versiones abreviadas y extendidas de los oligonucleótidos antisentido que se describen aquí,

10 al igual que oligonucleótidos que tienen bases no idénticas en relación con los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes entre sí, o pueden dispersarse a través de todos los oligonucleótidos antisentido. El porcentaje de identidad de secuencia de un oligonucleótido antisentido puede calcularse de acuerdo con el número de bases

15 que tienen idéntico apareamiento de bases en relación con la secuencia a la cual se compara. El porcentaje de identidad de secuencia puede ser determinado empleando métodos de rutina, por ejemplo, los programas BLAST (herramientas de búsqueda de alineación local básica) o programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang y Madden,

20 Genome Res., 1997, 7, 649-656); o mediante el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), usando los parámetros por defecto, que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

En algunas formas de realización, se proporcionan en esta solicitud

25 oligonucleótidos antisentido que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o

100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–17, donde C de cualquiera de las secuencias de nucleobases es o bien citosina o 5–metilcitosina, y donde por lo menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'. En algunas formas de realización, se proporcionan en esta solicitud oligonucleótidos antisentido que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 90% (por ejemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–17. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT comprenden cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–17. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT consisten en cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–17.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud son de 12 a 30 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleobases. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT son de 12 a 25 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT son de 15 a 20 nucleobases de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que se dirige a MAPT puede comprender 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT comprenden 17 nucleobases. Es posible aumentar o disminuir la longitud de un oligonucleótido

antisentido, y/o introducir bases de apareamiento erróneo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 apareamientos erróneos) en un oligonucleótido antisentido, sin eliminar su actividad.

Modificación química de oligonucleótidos antisentido

- 5 Los oligonucleótidos consisten en unidades de nucleótidos de repetición que están unidas entre sí por enlaces fosfodiéster internucleosídicos. Cada nucleótido está compuesto de un nucleósido, que comprende una nucleobase unida a un resto de azúcar, y uno o más grupos fosfato unidos covalentemente al resto de azúcar. Los enlaces de fosfodiéster están formados por un residuo de azúcar (ribosa para
- 10 ARN o desoxirribosa para ADN, colectivamente, furanosa) unidos mediante un enlace glicosídico a una base de purina (guanina y/o adenina) y/o pirimidina (timina y citosina para ADN; y uracilo y citosina para ARN).

- Los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento pueden contener una o más subunidades de nucleótidos y/o uniones de internucleósidos
- 15 modificados. Las modificaciones químicas en oligonucleótidos abarcan cambios en uniones de internucleósidos, restos de azúcar, nucleobases y/o espinazos. Las modificaciones pueden mejorar la estabilidad, eficacia y/o reducir la inmunogenicidad de los oligonucleótidos antisentido. Por ejemplo, los oligonucleótidos se pueden modificar para que tengan una resistencia
- 20 incrementada a las nucleasas, una afinidad de unión mejorada para el objetivo de ácido nucleico, una captación celular mejorada y/o una actividad inhibidora incrementada, en comparación con los oligonucleótidos no modificados

- En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en la presente solicitud incluyen uniones internucleosídicas de
- 25 fosfodiéster de origen natural. Las uniones de fosfodiéster pueden modificarse en otras uniones que contienen fósforo, tales como uniones de fosforotioato, fosfotriéster, metilfosfonato o fosforamidato, o uniones que no contienen fósforo. En

algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento incluyen una o más uniones internucleosídicas modificadas. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento incluyen uniones fosforotioato. En algunas formas de realización, cada unión de internucleósido de un oligonucleótido antisentido es una unión de internucleósido de fosforotioato

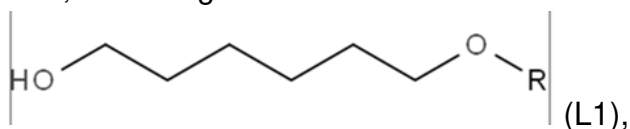
En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento incluyen restos de azúcar químicamente modificados. Por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido pueden incluir una modificación 2' en el anillo de furanosa, puentes de átomos de anillo no geminales para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA, conforme a sus siglas en inglés), reemplazado del átomo de oxígeno del anillo de azúcar por otros átomos, o sus combinaciones. En algunas formas de realización, cada nucleótido de un oligonucleótido antisentido tiene un anillo de furanosa 2'-modificado. La modificación 2' ejemplar incluye 2'-fluoro, 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metilacetamido (2'-O-NMA). En algunas formas de realización, cada nucleótido de un oligonucleótido antisentido tiene una modificación 2'-O-MOE en el resto de azúcar.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en la presente pueden incluir la sustitución de un nucleótido en una posición determinada, con una versión modificada del mismo nucleótido. Por ejemplo, un nucleótido (A, G, C o T) puede ser reemplazado por la correspondiente hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N6-isopenteniladenina, 1-metilguanina, 1-metilinosina, 2,2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, 3-metilcitosina, 5-metilcitosina, N6-adenina, 7-

metilguanina, beta-D-manosilqueosina, 2-metiltio-N6-isopenteniladenina, wibutoxosina, queosina, 2-tiocitosina o 2,6-diaminopurina.

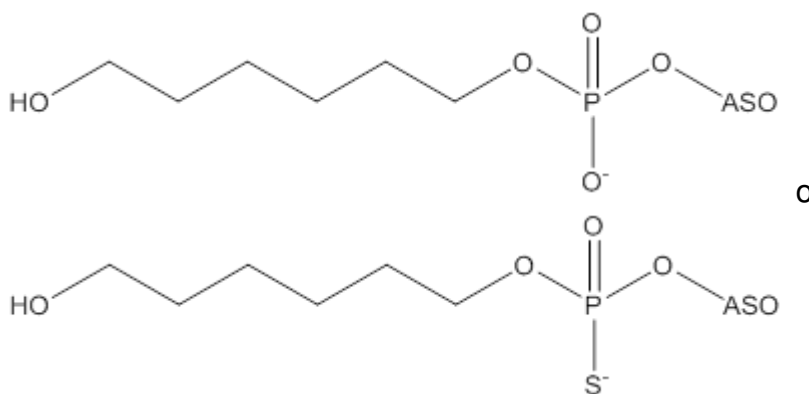
En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados aquí incluyen oligonucleótidos modificados químicamente que reducen la inmunogenicidad de oligonucleótidos. Por ejemplo, se ha demostrado que los oligonucleótidos que contienen modificaciones de 5-metilcitosina o 2'-O-MOE exhiben una estimulación inmunitaria disminuida en ratones (Henry S. y col., J Pharmacol Exp Ther. 2000 Feb; 292 (2): 468-79). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados aquí incluyen 5-metilcitosinas en lugar de citosinas. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento incluyen modificaciones 2'-O-MOE. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento incluyen 5-metilcitosinas y modificaciones 2'MOE.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento incluyen un enlazador C6 en el extremo 3', con la siguiente estructura:



que está unido al extremo 3' del oligonucleótido mediante un puente de fosfato, donde R = PO₂-O-oligonucleótido (para uniones de internucleósido de fosfodiéster) o R = POS-O-oligonucleótido (para uniones de internucleósido de fosforotioato). Dicho enlazador C6 3' puede bloquear el ataque de 3'-exonucleasa y, por lo tanto, mejorar la estabilidad y duración del efecto de los oligonucleótidos antisentido (ver WO 2005/021749 para estrategia similar aplicada a ARNsiA). En algunos casos, el enlazador C6 3' puede además facilitar la síntesis y/o la purificación de los oligonucleótidos antisentido. En algunas formas de realización,

los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT pueden tener cualquiera de las siguientes estructuras:



5

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud pueden incluir un espinazo alternativo, por ejemplo, morfolino, ácido nucleico bloqueado (LNA, conforme a sus siglas en inglés), ácido nucleico desbloqueado (UNA, conforme a sus siglas en inglés), ácido nucleico treósico (TNA, conforme a sus siglas en inglés), ácido nucleico glicólico (GNA, conforme a sus siglas en inglés), y/o ácido nucleico peptídico (PNA, conforme a sus siglas en inglés). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud pueden incluir nucleósido bicíclico (BNA, conforme a sus siglas en inglés) que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar. Por ejemplo, dicho BNA puede incluir “etilo limitado” (o “cEt”), que comprende un puente 4’-CH(CH₃)-O-2’ que conecta el 4’-carbono y el 2’-carbono del resto azúcar. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se proporcionan en esta solicitud pueden incluir ácido nucleico bloqueado (LNA) que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono entre las posiciones 4’ y 2’ de la unidad de azúcar del nucleósido. Dicho LNA puede incluir α -L-metilenoxi (4’-CH₂-O-2’) LNA, β -D-metilenoxi (4’-CH₂-O-2’) LNA, etilenoxi (4’-(CH₂)₂-O-2’) LNA, aminooxi (4’-CH₂-O-N(R)-2’) LNA, oxiamino (4’-CH₂-N(R)-O-2’) LNA o cualquier otro LNA descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 7.053.207; 6.268.490; 6.770.748; 6.794.499;

20

7.034.133; 6.525.191; 7.696.345; 7.569.575; 7.314.923; 7.217.805; 7.084.125; o 6.670.461; Publicaciones de Patente Nros. WO 98/39352 o WO 99/14226. Otros LNA adecuados incluyen los LNA descritos en las referencias de Braasch et al., Chern. Biol. 8: 1–7, 2001; Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs 2: 558–561, 2001; Frieden et al., Nucleic Acids Research, 21: 6365–6372, 2003; Koshkin et al., Tetrahedron, 54: 3607–3630, 1998; Morita et al., Bioorganic Medicinal Chemistry, 11: 2211–2226, 2003; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3: 239–243, 2001; Singh et al., Chem. Commun. 4: 455–456, 1998; Singh et al., J. Org. Chem., 63: 10035–10039, 1998; o Wahlestedt et al., PNAS 97: 5633–5638, 2000.

10 Bloqueadores estéricos.

Un oligonucleótido antisentido puede unirse a un ácido nucleico objetivo y bloquear estéricamente el acceso de proteínas de unión a ADN o ARN, factores de transcripción, factores de empalme, ribosoma y/o maquinaria de traducción al ácido nucleico objetivo, y así disminuir la expresión objetivo, sin activar ARNasa H. Por ejemplo, dichos bloqueadores estéricos pueden reducir la expresión de una proteína objetivo hibridando con secuencias que rodean el codón de inicio del objetivo, bloqueando secuencias puntuales de ramificación intrónicas, dirigiendo a sitios de corte y empalme, delimitando secuencias intrónicas y/o exónicas o dirigiendo a secuencias reguladoras tales como mejoradores de corte y empalme de exones. Los bloqueadores estéricos pueden diseñarse sobre la base de los límites del intrón–exón y la estructura de gen previamente determinados o previstos, y se puede generar un panel de diferentes oligonucleótidos antisentido para bloquear el mismo sitio. Se pueden realizar análisis BLAST para cada ASO a fin de minimizar la hibridación fuera del objetivo.

25 Los bloqueadores estéricos pueden lograr la reducción del ARNm explotando las vías de vigilancia celular endógenas que reconocen y degradan los ARNm aberrantes. Una de estas vías es la desintegración de ARNm mediada por

el no sentido (NMD, conforme a sus siglas en inglés), que modula la expresión génica y evita la producción de proteínas potencialmente tóxicas a partir de ARNm. Los defectos en el procesamiento de pre-ARNm pueden dar lugar a la pérdida de función de la proteína cuando se introduce un codón de terminación prematura (PTC, conforme a sus siglas en inglés) e interrumpe el marco de lectura abierto. Dicho ARNm que contiene PTC puede ser un sustrato para NMD, que implica la comunicación entre el ribosoma de traducción y componentes del complejo de unión de exón, que incluyen el factor de NMD esencial UPF1, para degradar el ARN por actividad de endonucleasa y exonucleasa. Los ASO pueden diseñarse racionalmente para provocar la reducción del ARNm objetivo dirigiendo el ARNm objetivo a la vía de NMD. Esto se puede lograr diseñando las secuencias de bloqueadores estéricos para que sean complementarias a los exones de codificación específicos, uniones intrón-exón u otras secuencias necesarias para un procesamiento de pre-ARNm adecuado, a fin de introducir omisión de exón, desplazamiento de marco y/o introducción de PTC.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos, por ejemplo, oligonucleótidos que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83 %, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–8. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que comprenden cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–8. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que consisten en

cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 2–8. Como se detalla en los ejemplos a continuación, los bloqueadores estéricos se diseñaron para dirigirse a los exones constitutivos tau (por ejemplo, exones 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13), secuencias que delimitan el codón de inicio de MAPT, aceptadores y donantes de empalme, puntos de ramificación de corte y empalme, secuencias relacionadas con la pista de polipirimidina o secuencias mejoradoras o inhibidoras del empalme. El direccionamiento del codón de inicio y el exón 1 potencialmente bloquearía el inicio de la traducción. Los ASO que interfieren con el empalme y/o inducen la omisión de exón darían lugar al desplazamiento de marco y/o la introducción de un codón de detención prematura corriente descendente, lo que conduciría a una reducción del ARNm de MAPT y/o de la proteína tau.

Se pueden incorporar modificaciones químicas en bloqueadores estéricos para mejorar su estabilidad, eficacia y/o captación celular. Los bloqueadores estéricos pueden tener una modificación química en cada posición de nucleótido o en algunas posiciones seleccionadas. Por ejemplo, la incorporación de 2'–modificación del anillo de azúcar (como 2'–O–metoxietilo, MOE), inclusión de ácido nucleico bloqueado (LNA) y/o modificaciones de espinazo (como fosforotioato) pueden disminuir la degradación de nucleasa y/o aumentar la afinidad de unión de los oligonucleótidos antisentido. Además de las modificaciones de azúcar y/o espinazo, los bloqueadores estéricos pueden prepararse a partir de oligómeros que son bastante diferentes de ADN o ARN. El ácido nucleico peptídico (PNA) es un imitador de oligonucleótido cuyas nucleobases están unidas por enlaces de amida. Debido a que el espinazo de amida no está cargado, la unión se caracteriza por altas tasas de asociación y alta afinidad (véase Bentin T, *Biochemistry* 1996; 35: 8863–8699; Smulevitch SV, *Nat Biotech.* 1996; 14: 1700–1704). Los oligómeros de morfolino fosforodiamidato (comúnmente denominados PMO o "morfolinos") son

otro análogo de ADN sin carga. Los PMO no se unen a objetivos complementarios con las altas afinidades que caracterizan la unión a PNA, pero han demostrado ser agentes eficaces dentro de las células (véase Summerton J, Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 1997; 7:187–195; Corey DR, Genome Biol. 2001; 2: REVIEWS1015).

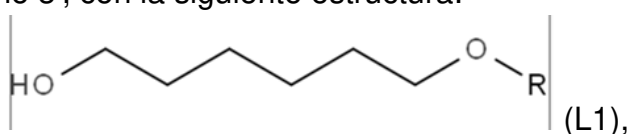
5 En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que comprenden nucleótidos 2'-modificados. La modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-deoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetilo
10 (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metilacetamido (2'-O-NMA). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que tienen modificación 2'-O-MOE en cada subunidad de nucleótido.

15 En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que tienen uniones de fosfodiéster o fosforotioato de internucleósido.

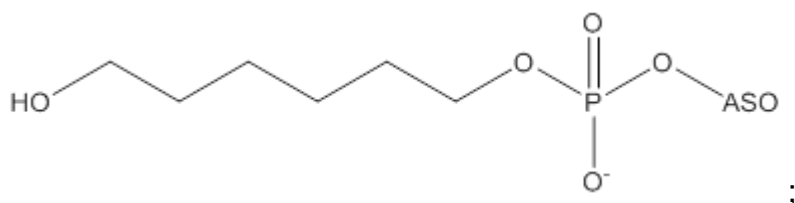
En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que
20 contienen modificaciones de espinazo que impiden la unión a ARNasa H. Tales bloqueadores estéricos pueden incluir uniones de internucleósido modificadas, por ejemplo, unión de fosfonato de metilo, unión de fosfonotioato de metilo, unión de fosforomorfolidato, unión de fosforopiperazidato o unión de fosforamidita. En algunas formas de realización, una unión de internucleósido por medio puede
25 contener un fosfato modificado con un resto alquilo inferior 2' (por ejemplo, alquilo C1–C4, lineal o ramificado, saturado o insaturado, tal como metilo, etilo, etenilo, propilo, 1-propenilo, 2-propenilo e isopropilo) o una combinación de los mismos.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son bloqueadores estéricos que incluyen una o más uniones de internucleósido modificadas descritas en la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.149.797.

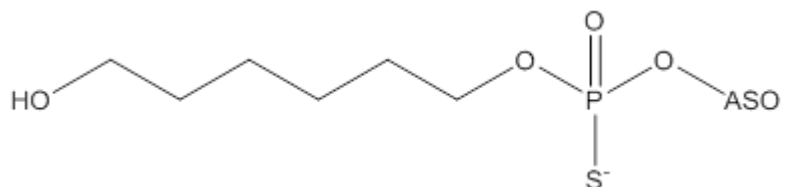
- 5 En algunas formas de realización, los bloqueadores estéricos que se dirigen a MAPT que se proporcionan en esta solicitud incluyen un enlazador C6 en el extremo 3', con la siguiente estructura:



- que está unido al extremo 3' del oligonucleótido mediante un puente de
10 fosfato, donde R = PO₂-O-oligonucleótido (para uniones de internucleósido de fosfodiéster) o R = POS-O-oligonucleótido (para uniones de internucleósido de fosforotioato). Por consiguiente, los bloqueadores estéricos que se dirigen a MAPT con uniones de internucleósido de fosfodiéster pueden tener la siguiente estructura:



- 15 y los bloqueadores estéricos que se dirigen a MAPT con uniones de internucleósido de fosforotioato pueden tener la siguiente estructura:



- 20 Gápmers.

Los oligonucleótidos antisentido que comprenden un tramo contiguo de ADN pueden reclutar endonucleasa ARNasa H celular para la heterodupla ARN:ADN

objetivo y escindir el ARN objetivo en la dupla de ARN:ADN. Los gápmeros son compuestos quiméricos antisentido. Los compuestos antisentido quiméricos contienen típicamente por lo menos una región modificada para conferir resistencia incrementada a la degradación de nucleasas, aumento de la captación celular, 5 afinidad de unión aumentada para el ácido nucleico objetivo y/o actividad inhibidora incrementada, y una segunda región que tiene nucleótidos que son químicamente diferentes de los nucleótidos de la primera región.

Los gápmeros tienen un segmento de brecha gap central que consiste en un tramo de 2'-desoxirribonucleótidos contiguos, situados entre dos segmentos de ala 10 que consisten en nucleótidos modificados en los extremos 5' y 3'. El segmento gap de brecha sirve como el sustrato para la escisión de endonucleasa ARNasa H, mientras que los segmentos de ala con nucleótidos modificados confieren una mayor resistencia a la degradación de otras nucleasas. El segmento de ala-gap-ala se puede describir como "X-Y-Z", donde "X" representa la longitud del ala 5', 15 "Y" representa la longitud de la brecha, y "Z" representa la longitud del ala 3'. "X" y "Z" pueden comprender restos de azúcar uniformes, variantes o alternantes.

En algunas formas de realización, el segmento de brecha central de un gápmero consiste en por lo menos cinco (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'-desoxirribonucleótidos contiguos; y los segmentos de ala 5' y 3' comprenden uno o 20 más nucleótidos modificados 2'. Se ha informado que un oligonucleótido quimérico que comprende un tramo de hasta cuatro 2'-desoxirribonucleótidos contiguos no activa la ARNasa H. Véase la Patente de los Estados Unidos Nro. 9.157.081. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son gápmeros que comprenden por lo menos 25 siete (por ejemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12) 2'-desoxirribonucleótidos contiguos. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son gápmeros que comprenden diez 2'-

desoxirribonucleótidos contiguos. La modificación 2' puede seleccionarse del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-deoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-O-N-metilacetamido (2'-O-NMA).

En algunas formas de realización, los gápmers que se dirigen a MAPT son gápmers 5-10-5 que tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala 5' y 3' que comprenden, cada uno, cinco nucleósidos cada uno con una modificación 2'. Otros gápmers adecuados incluyen, sin limitación, gápmers 5-9-5, gápmers 5-8-5, gápmers 4-8-6, gápmers 6-8-4 o gápmers 5-7-6.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son gápmers, por ejemplo, oligonucleótidos que comprenden una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos 70% (por ejemplo, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 9-15 y 17. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT proporcionados en este documento son gápmers que comprenden cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 9-15 y 17. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son gápmers que consisten en cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 9-15 y 17. Como se detalla en los ejemplos a continuación, los gápmers se diseñaron para dirigirse a secuencias que rodean el codón de inicio, el exón 1 o la región 3'

no traducida (UTR) de la transcripción de MAPT. En algunas formas de realización, los gápmers se diseñaron para dirigirse a 3' UTR.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT proporcionados en este documento son gápmers 5–10–5 que comprenden cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en cualquiera de las Tablas 9–15 y 17, donde los nucleótidos primero a quinto comprenden cada uno un nucleósido 2'–O–MOE modificado, donde los nucleótidos sexto a decimoquinto comprenden cada uno un 2'–desoxinucleósido, y donde los nucleótidos decimosexto a vigésimo comprenden cada uno un nucleósido 2'–O–MOE modificado.

Secuencias genómicas de MAPT dirigidas por oligonucleótidos antisentido.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido se diseñan para dirigirse a una región particular de la secuencia genómica de MAPT (Nro. de acceso de GenBank NG_007398.1; SEQ ID NRO.: 304) o una región del ARNm o transcripción de tau correspondiente (SEQ ID NRO.: 306). Las secuencias de intrón y exón de MAPT y puntos de ramificación se determinaron sobre la base del sitio web de la base de datos de genomas Ensembl usando Transcript: MAPT–203 ENST00000344290. El cribado de exones, intrones y uniones intrón/exón del gen MAPT humano reveló que dirigirse a algunas regiones en el gen MAPT o la transcripción mediante oligonucleótidos antisentido es más eficaz para reducir la expresión de tau que dirigirse a otras regiones. Por ejemplo, la Tabla 1 enumera las secuencias de algunas regiones preferidas en el gen o la transcripción de MAPT que pueden ser dirigidas por oligonucleótidos antisentido.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento comprenden una secuencia de nucleobases que es complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 nucleobases contiguas) de cualquiera de SEQ ID NOs: 487–

506, con 1, 2 o 3 apareamientos erróneos. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento comprenden una secuencia de nucleobases que es 100% complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 nucleobases contiguas) de cualquiera de las SEQ ID NOs : 487–506.

Tabla 1: secuencias genómicas, de ARNm o preARNm de MAPT seleccionadas dirigidas por oligonucleótidos antisentido de tau.

Secuencias genómicas MAPT seleccionadas (hebra antisentido) dirigidas por ASO tau	SEQ ID NO	Ubicación	Correspondiente secuencia ARNm o pre-ARNm MAPT dirigida por ASO tau
ACGCTGGCCTGAAAGGTTAGTGGAC	292	Unión intrón/exón 1	GUCCACUAACCUUUCAGGCCA GCGU (SEQ ID NO: 503)
AAAAGCCAAGGTAAGCTGACGATGC	293	Unión intrón/exón 5	GCAUCGUCAGCUUACCUUG GCUUUU (SEQ ID NO: 504)
TTTTATATTTTATCAGCTCGCATGG	294	Unión intrón/exón 5	CCAUGCGAGCUGAUAAAAUUA AAAA (SEQ ID NO: 505)
ACCCACAAGCTGACCTTCCG	295	Exón 13	CGGAAGGUCAGCUUGUGGGU (SEQ ID NO: 487)
ACCAGCTGAAGAAGCAGGCATTG GAGACAC	296	Exón 4	GUGUCUCCAAUGCCUGCUUCU UCAGCUGGU (SEQ ID NO: 488)
CTCTCATCTCCAGGTGCAAATAGTC	297	Unión intrón/exón 11	GACUAUUUGCACCUGGAGAUG AGAG (SEQ ID NO: 506)
ATAGTCTACAAACCAGTTGA	298	Exón 11	UCAACUGGUUUGUAGACUAU (SEQ ID NO: 489)
ATTAGGCAACATCCATCATA	299	Exon 11	UAUGAUGGAUGUUGCCUAAU (SEQ ID NO: 490)
GAACCAGGATGGCTGAGCCC	300	Exón 1	GGGCUCAGCCAUCUGGUUC (SEQ ID NO: 491)
CGTCCCTGGCGGAGGAAA	301	Exón 12	UUUCCUCCGCCAGGGACG (SEQ ID NO: 492)
TGGTCAGTAAAAGCAAAGAC	302	Exón 5	GUCUUUGCUUUUACUGACCA (SEQ ID NO: 493)
CTGGAAGCGATGACAAAAAA	303	Exón 5	UUUUUUGUCAUCGCUUCCAG (SEQ ID NO: 494)
CCTTGCTCAGGTCAACTGGT	479	Exón 12	ACCAGUUGACCUGAGCAAGG (SEQ ID NO: 495)
GGTTGACATCGTCTGCCTGT	480	3'UTR	ACAGGCAGACGAUGUCAACC (SEQ ID NO: 496)
GTCCCACTCTTGTGCCTGGA	481	3'UTR	UCCAGGCACAAGAGUGGGAC (SEQ ID NO: 497)
GACATCGTCTGCCTGTGGCT	482	3'UTR	AGCCACAGGCAGACGAUGUC (SEQ ID NO: 498)
CCCACTCTTGTGCCTGGACT	483	3'UTR	AGUCCAGGCACAAGAGUGGG (SEQ ID NO: 499)
GTCCCAGGTCTGCAAAGTGG	484	3'UTR	CCACUUUGCAGACCUGGGAC (SEQ ID NO: 500)
GTCTGCCTGTGGCTCCACGA	485	3'UTR	UCGUGGAGCCACAGGCAGAC

			(SEQ ID NO: 501)
AGTCACTCTGGTGAATCCAA	486	3'UTR	UUGGAUUCACCAGAGUGACU (SEQ ID NO: 502)

Conjugados de oligonucleótidos antisentido.

La conjugación de oligonucleótidos antisentido con otro resto puede mejorar la actividad, la captación celular y/o la distribución tisular de los oligonucleótidos antisentido. Por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido se pueden unir covalentemente a uno o más compuestos de diagnóstico, grupos reporteros, agente de entrecruzamiento, resto que confiere resistencia a nucleasa, molécula lipófila, colesterol, lípido, lectina, enlazador, esteroide, uvaol, hecigenina, diosgenina, terpeno, triterpeno, sarsasapogenina, Friedelin, ácido litocólico derivado de epifriedelanol, vitamina, biotina, carbohidrato, dextrano, tinte, pululano, quitina, quitosano, carbohidrato sintético, oligo lactato 15 mer, polímero natural, polímero de bajo o medio peso molecular, inulina, ciclodextrina, ácido hialurónico, proteína, agente de unión a proteína, molécula dirigida a integrinas, policatiónico, péptido, poliamina, mimético de péptido, transferrina, cumarinas, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas y/o rodaminas.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento están unidos a una molécula enlazadora. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento están unidos a lípido o colesterol. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido están unidos a liposomas neutros (NL) o nanopartículas lipídicas (LNP). Las LNP son sistemas a base de lípidos catiónicos autoensamblados, que pueden comprender, por ejemplo, un lípido neutro (la base liposómica); un lípido catiónico (para carga de oligonucleótido); colesterol (para estabilizar los liposomas); y PEG-lípido (para estabilizar la formulación, proteger contra carga y circulación extendida en el torrente sanguíneo). Los liposomas neutros (NL) son partículas a base de lípidos no catiónicos.

En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento están unidos a un ácido graso, por ejemplo, un ácido graso omega-3 o ácido graso omega-6. Los ácidos grasos omega-3 adecuados incluyen, por ejemplo, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido estearidónico (SDA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico.

10 **Prueba de actividades de oligonucleótidos antisentido.**

La actividad de los oligonucleótidos antisentido puede evaluarse *in vitro* o *in vivo*. Para las pruebas *in vitro*, los ASO se pueden introducir en células cultivadas mediante transfección o electroporación. Después de un período de tratamiento, se puede determinar el nivel de expresión de MAPT (tau) en las células tratadas con ASO, y se puede comparar con el nivel de expresión de MAPT (tau) en las células de control no tratadas.

El nivel de expresión de MAPT puede determinarse mediante cualquier método apropiado, por ejemplo, mediante la cuantificación del nivel de ARNm de MAPT, la medición de la cantidad de ADNc producido a partir de la transcripción inversa del ARNm de MAPT, o la determinación de la cantidad de proteína tau. Estos métodos se pueden realizar muestra por muestra, o modificar para análisis de alto rendimiento.

El nivel de ARNm de MAPT puede detectarse y cuantificarse mediante una sonda que hibrida específicamente con un segmento de transcripción de MAPT, por ejemplo, mediante análisis de transferencia Northern. El nivel de ARNm de MAPT también se puede detectar y cuantificar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), usando un par de cebadores que reconocen la transcripción

de MAPT. Los procedimientos generales para PCR se enseñan en MacPherson et al., PCR: A Practical Approach (IRL Press en Oxford University Press (1991)). Sin embargo, las condiciones de PCR utilizadas para cada reacción de aplicación se determinan empíricamente. Una cantidad de parámetros influyen en el éxito de una
5 reacción, por ejemplo, la temperatura y el tiempo de anelación, el tiempo de extensión, la concentración de Mg^{2+} y/o ATP, el pH y la concentración relativa de cebadores, patrones y/o desoxirribonucleótidos. Después de la amplificación, los fragmentos de ADN resultantes se pueden detectar mediante electroforesis en gel de agarosa, seguido de la visualización con tinción con bromuro de etidio e
10 iluminación ultravioleta.

En algunas formas de realización, el nivel de ARNm de MAPT puede detectarse y cuantificarse mediante PCR cuantitativa en tiempo real, que monitoriza la amplificación de ácido nucleico objetivo incorporando simultáneamente un tinte o reportero detectable durante la etapa de amplificación, usando cualquier sistema
15 de PCR en tiempo real comercialmente disponible.

Alternativamente, se puede añadir una etiqueta directamente a la muestra de ácido nucleico original (por ejemplo, ARNm, poliA, ARNm, ADNc, etc.) o al producto de amplificación después de que se completa la amplificación. Los expertos en la técnica conocen bien los medios de unión de etiquetas a ácidos
20 nucleicos, que incluyen, por ejemplo, traducción de mellas o etiquetado de extremo (por ejemplo, con un ARN etiquetado) mediante quinaseado [N. de T.: adición de un grupo fosfato usando quinasa de polinucleótido] del ácido nucleico y posterior unión (ligadura) de un enlazador de ácido nucleico que une el ácido nucleico de la muestra a una etiqueta (por ejemplo, un fluoróforo).

25 Las etiquetas detectables adecuadas para usar en la presente invención incluyen cualquier composición detectable por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos. Las

etiquetas útiles en la presente invención incluyen biotina para la tinción con conjugado de estreptavidina etiquetado, perlas magnéticas (por ejemplo, Dynabeads™), tintes fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína, rojo texas, rodamina, proteína fluorescente verde y similares), radioetiquetas (por ejemplo, 3H, 125I, 35S, 14C o 32P), enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y otras comúnmente usadas en un ensayo ELISA (ensayo inmunosorbente ligado a enzima, conforme a sus siglas en inglés)), y etiquetas calorimétricas como oro coloidal o perlas de vidrio o plástico de color (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, látex , etc.). Las patentes que enseñan el uso de tales etiquetas incluyen las Patentes de los Estados Unidos Nros. 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; y 4.366.241.

La detección de etiquetas es bien conocida por los expertos en la técnica. De este modo, por ejemplo, las radioetiquetas pueden detectarse usando una película fotográfica o contadores de centelleo, los marcadores fluorescentes pueden detectarse usando un fotodetector para detectar la luz emitida. Las etiquetas enzimáticas se detectan normalmente proporcionando a la enzima un sustrato y detectando el producto de reacción producido por la acción de la enzima sobre el sustrato, y las etiquetas calorimétricas se detectan simplemente visualizando la etiqueta coloreada. Para una revisión detallada de los métodos de etiquetado de ácidos nucleicos y detección de ácidos nucleicos hibridados etiquetados, véase Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, vol. 24: Hibridación con sondas de ácido nucleico, P. Tijssen, ed. Elsevier, N. Y. (1993).

La actividad de oligonucleótidos antisentido también puede evaluarse midiendo los niveles de proteína tau usando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el nivel de proteína tau puede cuantificarse mediante análisis de transferencia Western (inmunotransferencia), ensayo inmunosorbente ligado a

enzima (ELISA), inmunohistoquímica, inmunoensayos, inmunoprecipitación, ensayos inmunofluorescentes, inmunocitoquímica, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, conforme a sus siglas en inglés), radioinmunoensayos, ensayos inmunorradiométricos, cromatografía líquida de alto
 5 rendimiento (HPLC, conforme a sus siglas en inglés), espectrometría de masas, microscopia confocal, ensayos enzimáticos o resonancia de plasmón superficial (SPR).

La actividad *in vivo* de los oligonucleótidos antisentido también puede evaluarse en modelos animales. Las pruebas se pueden realizar en animales
 10 normales o en modelos animales de enfermedad experimentales. Los oligonucleótidos antisentido pueden formularse en un diluyente farmacéuticamente aceptable y suministrarse a través de una vía de administración adecuada. Después de un período de tratamiento, se pueden recoger muestras de tejido, por ejemplo, tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo (LCR), médula espinal, y se puede
 15 medir el nivel de expresión de tau usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Puede efectuarse el análisis histológico para evaluar la estructura cerebral y/o la presencia de ovillos neurofibrilares. Los cambios fenotípicos de los animales tratados, como la mejora de la cognición o la movilidad, también pueden controlarse y evaluarse.

20 **Síntesis y caracterización de oligonucleótidos.**

Los oligonucleótidos monocatenarios se pueden sintetizar usando cualquier método de polimerización de ácidos nucleicos conocido en la técnica, por ejemplo, síntesis en fase sólida empleando metodología de fosoramidita (S. L. Beaucage y R. P. Iyer, Tetrahedron, 1993, 49, 6123; S. L. Beaucage y R. P. Iyer, Tetrahedron,
 25 1992, 48, 2223), H-fosfonato, química de fosfotriéster o síntesis enzimática. Se pueden usar sintetizadores comerciales automatizados, por ejemplo, sintetizadores de BioAutomation (Irving, Texas) o Applied Biosystems (Foster City, California). En

algunas formas de realización, los oligonucleótidos monocatenarios se generan usando química de fosforamidita en fase sólida estándar, tal como se describe en *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, Beaucage, S. L. et al. (Editores), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, USA. Las uniones de fosforotioato se pueden

5 introducir usando un reactivo de sulfuración tal como disulfuro de fenilacetilo o DDTT (((dimetilamino–metilideno)amino)–3H–1,2,4–ditiazaolina–3–tiona). Es bien conocido el uso de técnicas similares y amiditas modificadas y productos de vidrio de poro controlado (CPG, conforme a sus siglas en inglés) disponibles comercialmente, tales como amiditas y/o CPG modificados con biotina,

10 fluoresceína, acridina o psoralina, para sintetizar oligonucleótidos modificados, u oligonucleótidos etiquetados fluorescentemente, con biotina, u otros oligonucleótidos conjugados.

El control de la calidad de los materiales de partida y los productos de cada etapa de síntesis es vital para minimizar los niveles de impurezas en el producto

15 final. Sin embargo, dada la cantidad de pasos de síntesis por acoplamiento y el número de acoplamientos, la presencia de impurezas es inevitable. Los métodos de purificación pueden usarse para excluir las impurezas no deseadas del producto oligonucleotídico final. Las técnicas de purificación utilizadas comúnmente para oligonucleótidos monocatenarios incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento

20 de par iónico de fase inversa (RP–IP–HPLC, conforme a sus siglas en inglés), electroforesis en gel capilar (CGE, conforme a sus siglas en inglés), HPLC de intercambio aniónico (AX–HPLC, conforme a sus siglas en inglés) y cromatografía de exclusión por tamaño (SEC, conforme a sus siglas en inglés).

Después de la purificación, los oligonucleótidos pueden analizarse mediante

25 espectrometría de masas y cuantificarse mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 260 nm.

Usos terapéuticos y métodos de tratamiento.

Se proporcionan aquí métodos para disminuir el nivel de expresión de tau en un sujeto, por ejemplo, un ser humano, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los oligonucleótidos antisentido descritos en este documento. En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido se puede administrar al sujeto a través de una vía intratecal, intracraneal, intranasal, intravenosa, oral o subcutánea. En algunas formas de realización, dichos métodos incluyen además la identificación y selección de un sujeto que está afectado con una enfermedad asociada a tau, o es sensible a dicha enfermedad.

Los oligonucleótidos antisentido proporcionados en el presente documento, o sus composiciones farmacéuticas, pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad asociada a tau en un sujeto. En algunas formas de realización, la invención proporciona los oligonucleótidos antisentido como se describe en la presente memoria, o sus composiciones farmacéuticas, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a tau en un paciente. En formas de realización adicionales, la invención proporciona el uso de los oligonucleótidos antisentido como se describe en este documento en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a tau en un paciente.

Las enfermedades asociadas a tau incluyen, sin limitación, enfermedad de Alzheimer (AD), esclerosis lateral amiotrófica/complejo de parkinsonismo–demencia (ALS–PDC), demencia de grano argirofílica (AGD), angiopatía amiloide de tipo británico, angiopatía amiloide cerebral, encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD, conforme a sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, síndrome de Dravet, epilepsia, demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP–17), degeneración lobular

frontotemporal, ganglioglioma, gangliocitoma, enfermedad de Gerstmann–Straussler–Scheinker, enfermedad de Hallervorden–Spatz, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión, encefalopatía por plomo, enfermedad de Lytico–Bodig, meningioangiomatosis, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann–Pick tipo C (NP–C), enfermedad de neuronas motoras no guameña con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral con proteína priónica, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, demencia con ovillo predominante, demencia por infarto múltiple, accidente cerebrovascular isquémico o esclerosis tuberosa.

Terapias de combinación.

Los diversos oligonucleótidos descritos anteriormente pueden usarse en combinación con otros compañeros de tratamiento. Por consiguiente, los métodos para tratar una enfermedad asociada a tau descritos en la presente memoria pueden incluir además la administración de un segundo agente al sujeto que necesita tratamiento. Por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) pueden usarse en combinación con un anticuerpo que se une específicamente a la proteína tau y/o un agente dirigido a beta amiloide (A β), por ejemplo, un anticuerpo que se une a A β o inhibidor de beta–secretasa (BACE, conforme a sus siglas en inglés). En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT se usan en combinación con un anticuerpo que se une específicamente a la proteína tau. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT se usan en combinación con un inhibidor de BACE.

El término "combinación" se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una administración combinada donde un compuesto de la

presente invención y un compañero de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica a continuación, también denominado "agente terapéutico" o "coagente") se pueden administrar en forma independiente al mismo tiempo o por separado en intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los componentes individuales se pueden empaquetar en un equipo o por separado. Uno o ambos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) se pueden reconstituir o diluir a una dosis deseada antes de la administración. Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan en la presente memoria tienen el propósito de abarcar la administración del compañero de combinación seleccionado a un único sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término "combinación fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un oligonucleótido de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un oligonucleótido de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, o bien de manera simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo específicos, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente.

Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

El término "combinación farmacéutica" como se usa en la presente memoria se refiere o bien a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o
5 combinación no fija o un equipo de partes para la administración combinada, donde dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

10 El término "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o un trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Tal administración abarca la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de
15 ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la administración conjunta en recipientes múltiples o separados (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo
20 de agente terapéutico de una manera secuencial, o bien aproximadamente al mismo tiempo, o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o de los trastornos descritos en esta solicitud.

Preparación de la muestra.

25 Se pueden obtener muestras de tejido de un sujeto tratado con oligonucleótido antisentido usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante biopsia o cirugía. Por ejemplo, se puede obtener

una muestra que comprende líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar, donde se inserta una aguja fina unida a una jeringa en el canal espinal en el área lumbar, y se crea un vacío tal que el líquido cefalorraquídeo puede succionarse a través de la aguja y ser recogido en la jeringa. La imagen de tomografía computarizada (TC), el ultrasonido o un endoscopio pueden usarse para guiar este tipo de procedimiento.

La muestra puede congelarse instantáneamente y almacenarse a -80°C para su uso posterior. La muestra también se puede fijar con un fijador, como formaldehído, paraformaldehído o ácido acético/etanol. El ARN o la proteína se pueden extraer de una muestra fresca, congelada o fijada, para su análisis.

Composiciones farmacéuticas, dosis y administración.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento. Las composiciones farmacéuticas incluyen típicamente un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye solución salina, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se formulan típicamente para que sean compatibles con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración intratecal, intracraneal, intranasal, intravenosa, oral o subcutánea.

En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido descrito en la presente memoria puede conjugarse con un anticuerpo capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (por ejemplo, un anticuerpo que se une al receptor de transferrina, insulina, leptina o factor 1 de crecimiento de tipo insulina) y

administrarse por vía intravenosa (Evers et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 87 (2015): 90–103).

Los métodos para formular composiciones farmacéuticas adecuadas son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21^a ed., 2005; y los libros de la serie *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY). Por ejemplo, las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, intratecal o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles, para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS, conforme a sus siglas en inglés). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser

un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de estos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento
5 del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales
10 como manitol, sorbitol, cloruro de sodio, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el
15 compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración.

En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros
20 ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución de estos filtrada por esterilización previamente.

25 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de

comprimidos, trociscos o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un portador fluido para uso como enjuague bucal. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o los materiales coadyuvantes se pueden incluir como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden 5 contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente 10 edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta peperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente o dosificador presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como 15 dióxido de carbono, o un nebulizador. Dichos métodos incluyen los descritos en la Patente de los Estados Unidos Nro. 6.468.798. La administración sistémica de un compuesto terapéutico como se describe en este documento también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera 20 por penetrar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para la 25 administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, savias, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

En una forma de realización, los compuestos terapéuticos se preparan con portadores que protegerán los compuestos terapéuticos contra la rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dosificador, junto con instrucciones para la administración.

En ejemplos no limitativos, la composición farmacéutica que contiene por lo menos un agente farmacéutico se formula como un líquido (por ejemplo, un líquido termoestable), como un componente de un sólido (por ejemplo, un polvo o un

10 polímero biocompatible biodegradable (por ejemplo, un polímero catiónico biodegradable biocompatible), o como un componente de un gel (por ejemplo, un polímero biocompatible biodegradable). En algunas formas de realización, la por lo menos composición que contiene por lo menos un agente farmacéutico se formula como un gel seleccionado del grupo de un gel de alginato (por ejemplo, alginato de

15 sodio), un gel a base de celulosa (por ejemplo, carboximetil celulosa o carboxietil celulosa), o un gel a base de quitosano (por ejemplo, glicerofosfato de quitosano). Ejemplos adicionales, no limitantes, de polímeros liberadores de fármaco que se pueden usar para formular cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen carragenano, carboximetilcelulosa,

20 hidroxipropilcelulosa, dextrano en combinación con polivinil alcohol, dextrano en combinación con ácido poliacrílico, ácido poligalacturónico, polisacárido galacturónico, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, goma de tamarindo, goma xantano, goma de celulosa, goma de guar (carboximetil guar), pectina, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, N-isopropilpoliacrilamida, polioxietileno,

25 polioxipropileno, ácido plurónico, ácido poliláctico, ciclodextrina, cicloamilosa, resilina, polibutadieno, copolímero de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HP MA), anhídrido maleico-alquilviniléter, polidepsipéptido, polihidroxibutirato,

policaprolactona, polidioxanona, polietilenglicol, poliorganofosfaceno, poliorto éster, polivinilpirrolidona, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), polianhídridos, polisilamina, poli N-vinil caprolactama y goma gellan.

En algunas formas de realización, el suministro de oligonucleótido antisentido a un tejido objetivo puede mejorarse mediante el suministro mediado por portador, que incluye, sin limitación, liposomas catiónicos, ciclodextrinas, derivados de porfirina, dendrímeros de cadena ramificada, polímeros de polietilenimina, nanopartículas y microesferas (Dass, C. R. J Pharm Pharmacol 2002; 54 (1): 3 – 27).

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, una cantidad terapéutica es aquella que logra el efecto terapéutico deseado. Esta cantidad puede ser la misma o diferente de una cantidad profilácticamente eficaz, que es una cantidad necesaria para prevenir el inicio de la enfermedad o de los síntomas de la enfermedad. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico (es decir, una dosificación eficaz) depende de los compuestos terapéuticos seleccionados. Las composiciones pueden administrarse de una o más veces por día a una o más veces por semana; lo que incluye una vez cada dos días. El experto en la técnica apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación y el tiempo requeridos para tratar eficazmente un sujeto, que incluyen, sin limitación, la gravedad de la enfermedad o del trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos terapéuticos descritos en el presente documento puede incluir un único tratamiento o una serie de tratamientos.

La dosificación, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos terapéuticos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población), y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación LD50/ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Aunque pueden usarse compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado en diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado con el fin de minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango de acuerdo con la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración en plasma circulante que incluye la IC50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición máxima media de los síntomas) como se determina en cultivo celular. Tal información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido descrito en este documento se disuelve en agua estéril, solución salina (por ejemplo, solución

salina tamponada con fosfato) o líquido cefalorraquídeo (LCR) para la administración. En algunas formas de realización, el oligonucleótido antisentido descrito en la presente memoria se administra por vía intratecal, por ejemplo, mediante inyección en bolo en el espacio de disco L3 o L4 o mediante infusión
5 usando una bomba intratecal.

En algunas formas de realización, se administran alrededor de 0,001–1000 mg (por ejemplo, alrededor de 0,1–800 mg, alrededor de 1–600 mg, alrededor de 10–500 mg, alrededor de 50–450 mg, alrededor de 80–300 mg, alrededor de 100–200 mg) del oligonucleótido antisentido descrito en este documento, a un sujeto que
10 lo necesita.

Equipos.

Además se proporcionan equipos que incluyen uno o más oligonucleótidos antisentido descritos anteriormente e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden incluir instrucciones para el diagnóstico o tratamiento de una
15 enfermedad asociada a tau. Los equipos como se proporcionan en este documento se pueden usar de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento. Los expertos en la técnica conocerán otros usos adecuados para los equipos proporcionados aquí, y podrán emplear los equipos para tales usos. Los equipos como se proporcionan en este documento también pueden incluir un envío
20 de correo (por ejemplo, un sobre con franqueo pagado o paquete de correo) que se puede usar para devolver la muestra para el análisis, por ejemplo, a un laboratorio. El equipo puede incluir uno o más recipientes para la muestra, o la muestra puede estar en un vial estándar de recolección de sangre. El equipo también puede incluir uno o más de un formulario de consentimiento informado, un formulario de solicitud
25 de prueba e instrucciones sobre cómo usar el equipo en un método descrito en este documento. Los métodos para usar dichos equipos también se incluyen aquí. Uno o más de los formularios (por ejemplo, el formulario de solicitud de prueba) y el

recipiente que contiene la muestra pueden estar codificados, por ejemplo, con un código de barras, para identificar al sujeto que proporcionó la muestra.

El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. De hecho, la presente invención no se limita de modo alguno a los métodos y materiales descritos.

EJEMPLOS

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

10 **Ejemplo 1: Materiales y métodos generales.**

Síntesis y purificación de los oligonucleótidos antisentido.

Los oligonucleótidos antisentido modificados descritos en esta invención se prepararon usando química de fosforamidita estándar en un sintetizador Mermade192 Synthesizer (BioAutomation) para uso *in vitro*, y en Mermade 12 (BioAutomation), para propósito *in vivo*. Las fosforamiditas se disolvieron en acetoniitrilo en una concentración de 0,15 M (0,08 M en Mermade192); el acoplamiento se realizó por activación de fosforamiditas mediante una solución 0,5 M de 5-etiltiotetrazol en acetoniitrilo (0,25 M en Mermade192). El tiempo de acoplamiento usualmente fue entre 3–4 minutos. La sulfuración se realizó usando una solución 0,2 M de disulfuro de fenilacetilo durante cinco minutos. La oxidación se realizó mediante una solución de yodo 0,02 M en piridina (20%)/agua (9,5%)/tetrahidrofurano (70,5%), durante dos minutos. Se realizó una cobertura utilizando reactivos de cobertura estándares. Las cadenas de crecimiento de oligonucleótidos se destritaron para el siguiente acoplamiento con ácido dicloroacético al 3% en tolueno. Una vez completadas las secuencias, los compuestos unidos a soporte se escindieron y se desprotegieron mediante hidróxido de amonio líquido a 65°C durante 2 horas. Las soluciones brutas

obtenidas se purificaron directamente por HPLC (Akta Explorer). Las fracciones purificadas se analizaron por espectrometría de masas y se cuantificaron por UV de acuerdo con su coeficiente de extinción a 260 nM. Las fracciones reunidas se desalinizaron y liofilizaron hasta sequedad.

5 Prueba *in vitro* de los oligonucleótidos antisentido.

Los oligonucleótidos antisentido se ensayaron *in vitro* en diversas líneas celulares, que incluyen, sin limitación, líneas celulares humanas tales como células Huh7, células Hela y células SH–SY5Y, y líneas celulares de mono verde COS1. Las células se obtuvieron de proveedores comerciales (por ejemplo, American Type
10 Culture Collection (ATCC), Manassas, VA), y se cultivaron de acuerdo con las instrucciones de los proveedores.

Los oligonucleótidos antisentido también se ensayaron en neuronas humanas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC, conforme a sus siglas en inglés) que se obtuvieron de WiCell Research Institute, Inc., ubicado
15 en Madison, Wisconsin, EE. UU. Las hESC se convirtieron en células neuronales funcionales por expresión forzada de neurogenina–2 (Ngn2), un factor de transcripción específico de linaje neuronal. La construcción Ngn2 se suministró a hESC utilizando el suministro lentiviral para la expresión constitutiva de rtTA y la expresión inducible por tetraciclina de proteínas exógenas dirigida por un promotor
20 de tetO. Las muestras cumplen con las Pautas para la Investigación de Células Madre Embrionarias Humanas establecidas por el Instituto del Consejo Nacional de Medicina de las Academias Nacionales (National Council Institute of Medicine of the National Academies) ("Pautas NAS"), y las regulaciones de la Oficina de Protecciones de Investigaciones Humanas, Departamento de Salud y Servicios
25 Humanos (Office for Human Research Protections, Department of Health and Human Services) ("DHHS"), para la protección de sujetos humanos (45 CFR Parte 1Q).

Los oligonucleótidos antisentido se introdujeron en células cultivadas mediante transfección o nucleofección, cuando las células alcanzaron aproximadamente 60–80% de confluencia en cultivo. Para la transfección, los oligonucleótidos antisentido se mezclaron con reactivo de transfección OptiFect™ Transfection Reagent (Life Tech Cat # 12579–017) en el medio de cultivo celular apropiado para lograr la concentración de oligonucleótido antisentido deseada y una concentración OptiFect™ que varía de 2 a 12 $\mu\text{g/ml}$ por 100 nM oligonucleótido antisentido. Para la nucleofección, los oligonucleótidos antisentido se introdujeron en células de neuroblastoma SH–SY5Y con el dispositivo Amaxa Nucleofector–II (Lonza, Walkersville, MD). Para probar la eficacia de ASO, la nucleofección se llevó a cabo en placas de 96 pocillos. La solución de nucleofector SF se seleccionó sobre la base de la alta viabilidad y la transfección eficiente después de experimentos preliminares. El día de la nucleofección, se tripsinizaron cultivos confluentes 60–80%, y se colocaron células en cada pocillo. Las neuronas humanas derivadas de hESC se trataron añadiendo 1 o 10 μM de oligonucleótidos antisentido en el medio para su captación pasiva.

Las células se recogieron 24–72 horas después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido, momento en el que el ARNm o la proteína tau se aislaron y se midieron usando métodos conocidos en la técnica y tal como se describe en la presente memoria. En general, cuando los tratamientos se realizaron en múltiples repeticiones, los datos se presentaron como el promedio de los tratamientos de repetición. La concentración de oligonucleótido antisentido usada varió de línea celular a línea celular. Los métodos para determinar la concentración óptima de oligonucleótido antisentido para una línea celular particular son bien conocidos en la técnica. Los oligonucleótidos antisentido se usaron típicamente en concentraciones que variaron de 1 nM a 1000 nM cuando se transfectaron con

OptiFect; y en concentraciones que variaron de 25 nM a 20.000 nM, cuando se transfectaron utilizando nucleofección.

La cuantificación del nivel de ARNm de MAPT (tau) se realizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real usando el sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Life Technologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Antes de la PCR en tiempo real, el ARN aislado se sometió a una reacción de transcripción inversa, que produjo ADN complementario (ADNc) que luego se utilizó como sustrato para la amplificación por PCR en tiempo real. La transcripción inversa y las reacciones de PCR en tiempo real se realizaron secuencialmente en los mismos pocillos de muestra. Se utilizó el equipo Fastlane cell multiplex kit (Qiagen Cat. # 216513) para lisar células en el pocillo y transcribir en forma inversa los ARNm en ADNc directamente de células cultivadas sin purificación de ARN. Los ADNc se usaron luego para el análisis de la expresión de tau usando PCR cuantitativa en tiempo real. Los niveles de ARNm de tau determinados por PCR en tiempo real se normalizaron utilizando el nivel de expresión de un gen *housekeeping* cuyo nivel de expresión es constante en células, tal como gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa humana (GAPDH, conforme a sus siglas en inglés), proteína de unión de caja TATA humana (TBP) o hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa humana (HPRT1).

Los ensayos de expresión génica TaqMan se realizaron para RT-PCR cuantitativa en tiempo real, siguiendo el protocolo como se describe en el equipo QuantiTect Multiplex RT-PCR Kit (Qiagen Cat. # 204643) usando una reacción de RT-PCR en dupla. Se usaron sondas Taqman específicas para MAPT humana (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB), GAPDH humana (LifeTech AssayID # Hs02758991_g1: VIC-MGB), TBP humana (LifeTech Cat # 4326322E) o HPRT1 humana (LifeTech Cat # 4333768T). Las muestras se ejecutaron en el sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Life Technologies) siguiendo las condiciones

de ciclado recomendadas para la RT–PCR en dupla. Todos los datos se controlaron para establecer la cantidad de entrada de ADNc, y los niveles de ARNm de tau se normalizaron a los niveles del gen de referencia endógeno. Tau y el gen de control se amplificaron en la misma reacción, con altas eficacias de PCR similares, lo que

5 permitió la cuantificación relativa mediante el método $\Delta\Delta CT$. Los resultados se presentaron como porcentaje de ARNm de tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS.

Ensayo *in vivo* de los oligonucleótidos antisentido.

Los oligonucleótidos antisentido para MAPT se ensayaron *in vivo* mediante

10 el suministro de los ASO al líquido cefalorraquídeo (LCR) de ratones a través de la administración ventricular intracerebral (ICV). Los ratones se anestesiaron con isoflurano al 5%, después de lo cual el contenido de isoflurano en oxígeno/oxígeno

nitroso se redujo a 1,5–2% para el mantenimiento durante todo el procedimiento quirúrgico. La temperatura rectal se mantuvo a $36,9 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ con manto de

15 calentamiento homeotérmico y sonda rectal. Se colocaron los ratones anestesiados en un aparato estereotáxico, y se rasuró la piel de la cabeza, que se desinfectó con solución de povidona yodada (Betadine). Antes de la incisión, a los ratones se les administró buprenorfina (Temgesic, 0,03 mg/kg, 1 ml/kg, s. c.). A continuación, se

realizó una incisión para exponer el cráneo para la determinación de las

20 coordenadas cerebrales para la inyección. La inyección (volumen total 2 μl) se suministró utilizando una jeringa Hamilton de 10 μl y aguja de calibre 28 con microbomba (Harvard Apparatus) en el ventrículo lateral derecho para todos los

animales, en las siguientes coordenadas: AP = +0,5 mm; ML = +1,0 mm; DV = –2,5 mm. El caudal fue de 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, y la aguja se dejó en su sitio durante 1 minuto

25 después de la infusión antes de extraerla. Se cerró la piel, y se permitió que los ratones se recuperaran en jaulas individuales antes de devolverlos a la jaula de

mantenimiento. Se administraron dosis adicionales de buprenorfina (Temgesic, 0,03 mg/kg, 1 ml/kg, s. c.) dos veces al día durante las primeras 48 horas.

Los animales fueron monitorizados diariamente por técnicos de laboratorio/animales. Se monitorizaron el estado general de los animales y la recuperación de la herida; y el peso corporal se midió diariamente. En el punto final, los animales fueron profundamente anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg Mebunat, Orion Pharma, Finlandia). Los ratones se sometieron a punción de la cisterna magna, y se recogió LCR (3–5 µl por ratón). A continuación, los ratones se sometieron a punción cardíaca, y se recogieron muestras de sangre. Se recogieron aproximadamente 0,4–0,5 ml de sangre en tubos anticoagulantes K2EDTA de lavanda de plástico de 500 µl, se centrifugaron a 2000 g durante 10 min a 4°C, y el plasma se dividió en alícuotas. Posteriormente, los ratones fueron decapitados, y los cerebros se recogieron y se disecaron en diferentes regiones cerebrales, tales como la corteza, el hipocampo y el cerebelo. Además, también se recolectaron las médulas espinales.

Ejemplo 2: Inhibición de la expresión de Tau humana en células Huh7 mediante bloqueadores estéricos de 18 mer 2'-O-MOE.

Los bloqueadores estéricos de oligonucleótidos antisentido se diseñaron para dirigirse a las uniones intrón–exón de los exones constitutivos en Tau humana, los exones invariables presentes en todas las isoformas. Los bloqueadores estéricos de oligonucleótidos antisentido se diseñaron para inducir la omisión de exón, o bien hibridando con secuencias de puntos de ramificación intrónicas, dirigiendo los sitios de corte y empalme directamente, delimitando secuencias intrónicas y exónicas, empalmando en exón sitios mejoradores. Los bloqueadores estéricos dirigidos a MAPT se diseñaron inicialmente como 18 nucleósidos de longitud con modificaciones de azúcar ribosa 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-MOE) en todos los nucleósidos, que actúan a través del impedimento estérico y no activan la

ARNasa H o RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN, conforme a sus siglas en inglés). Las uniones de internucleósido en su totalidad son uniones de fosfodiéster. Se llevó a cabo una detección imparcial para los ASO de 18 mer uniformemente modificados 2'-MOE, con espinazo de fosfodiéster. Se realizaron análisis BLAST para cada secuencia de oligonucleótido morfolino a fin de evitar la hibridación fuera del objetivo.

Los bloqueadores estéricos 2'-O-MOE de 18 mer dirigidos a tau se ensayaron *in vitro* para determinar su actividad sobre la inhibición de ARNm de Tau humana. Las células Huh7 se plaquearon a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo OptiFect (LifeTech Cat # 12579-017) con 25 nM del oligonucleótido antisentido. Después de un período de tratamiento de 48 horas, se preparó ADNc directamente a partir de células cultivadas usando el equipo Fastlane cell multiplex kit (Qiagen Cat. # 216513). Los niveles de ARNm de Tau se midieron mediante la PCR cuantitativa en tiempo real en una reacción de RT-PCR en dupla usando sondas Taqman específicas para MAPT humano (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) y control endógeno de TBP humana (proteína de unión de caja TATA) (LifeTech Cat. # 4326322E). Todos los datos se controlaron para establecer la cantidad de entrada de ADNc, y los niveles de ARNm de tau se normalizaron a los niveles del gen de referencia endógeno TBP. Tau y el gen de control TBP se amplificaron en la misma reacción, con altas eficacias de PCR similares, de modo de permitir la cuantificación relativa mediante el método $\Delta\Delta CT$. Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 2 muestra las actividades de dichos bloqueadores estéricos de 18 mer 2'-O-MOE en células Huh7.

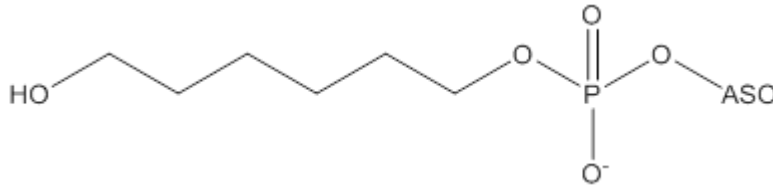
Tabla 2: Inhibición de ARNm de tau por bloqueadores estéricos de 18 mer 2'-O-MOE en células Huh7.

SEQ ID NO	Secuencia ASO ¹	% ARNm residual ²
1	GTCCACTAACCTTTCAGG	19.5
2	GCATCGTCAGCTTACCTT	27.7
3	TATTTGCACCTGGAGATG	38.4
4	GACTATTTGCACCTGGAG	40.8
5	CATGCGAGCTGATAAAAT	40.9
6	ACCATGCGAGCTGATAAA	41.3
7	CCATGCGAGCTGATAAAA	43.3
8	CGTCAGCTTACCTTGGCT	44.1
9	TGACCATGCGAGCTGATA	47.4
10	ATGCGAGCTGATAAAATA	52.1
11	TTTGCACCTGGAGATGAG	52.3
12	TTGCACCTGGAGATGAGA	52.4
13	ATTTGCACCTGGAGATGA	61.9
14	TCCACTAACCTTTCAGGC	68.2
15	GGTTTCAATCTGCAAGAA	68.8
16	CCACTAACCTTTCAGGCC	71.3
17	CACTAACCTTTCAGGCCA	72.9
18	ACTAACCTTTCAGGCCAG	76.7
19	GCTCAGCCATCCTGGTTC	77.3
20	GTTTCAATCTGCAAGAAG	80.4
21	AGTTCACCTGGGGAAAGA	85.8
22	TTGGAGGTTACCTGGGA	85.9
23	GGCTACCTGGTTTATGAT	88.8
24	AAAGTTCACCTGGGGAAA	92.1
25	GTTCACTGACCTTGGGTC	96.8
26	CAAAGTTCACCTGGGGAA	98.4
27	CAGCTTACCTTGGCTTTT	99.8
28	GGGCTACCTGGTTTATGA	101.6
29	TCTTCAGCTGGTGTATGT	103.4
30	TTCAAAGTTCACCTGGGG	103.4
31	CCCTTTACCTTTTTATTT	104.7
32	TGCTTCTTCAGCTGGTGT	106.1
33	TCAGCTTACCTTGGCTTT	106.7
34	CTGCTTCTTCAGCTGGTG	107.9
35	GGCCACCTCCTAGAACAC	108.4
36	TCTTACCAGAGCTGGGTG	108.8
37	AAGTTCACCTGGGGAAAG	109.4
38	GTCAGCTTACCTTGGCTT	109.5
39	GGGGCCTGATCACAAACC	109.7
40	AGGTTCACCTGGGAAGGA	110.2
41	GCTTACCTTGGCTTTTTT	111.4
42	TCAAAGTTCACCTGGGGA	111.7
43	CCACTCTCACCTTCCCGC	112.8

44	CCCCCTTTACCTTTTTAT	113
45	GAGGTTCACCTGGGAAGG	113.3
46	GTTACCTGGGAAGGAAG	113.6
47	CACCTCCTAGAACACAAC	114.1
48	ACTCTCACCTTCCCGCCT	114.5
49	TTCAATCTGCAAGAAGAG	114.6
50	ACTGACCTTGGGTACGT	114.7
51	TTTCAATCTGCAAGAAGA	115.1
52	TTCTTACCAGAGCTGGGT	115.5
53	CAGGGCTACCTGGTTTAT	116.1
54	GGGCCTGATCACAAACCC	116.5
55	AGGGCTACCTGGTTTATG	117.2
56	CCACCTCCTAGAACACAA	117.6
57	CACTGACCTTGGGTACG	118.4
58	CCCCTTTACCTTTTTATT	118.4
59	TTCCTGACCTTGGGTCA	118.6
60	GGCCTGATCACAAACCCT	119.6
61	CACTCTCACCTTCCCGCC	119.7
62	CCTGGCCACCTCCTAGAA	120.4
63	CCTTTACCTTTTTATTTT	120.6
64	TCACTGACCTTGGGTAC	121.7
65	GCCTGATCACAAACCCTG	122
66	CTTTACCTTTTTATTTCC	122.5
67	TTCTTCAGCTGGTGTATG	124
68	GCCACCTCCTAGAACACA	126.5
69	TCTCACCTTCCCGCCTCC	127.4
70	CTTCTTACCAGAGCTGGG	129.8
71	TTCTTCTTACCAGAGCTG	131.2
72	ATCAGCCCCCTGTAAATG	131.3
73	GCTTCTTCAGCTGGTGTAT	133.9
74	ACAGGGCTACCTGGTTTA	134.3
75	CTCAGCCATCCTGGTTCA	134.4
76	CAGCCCCCTGTAAATGAA	136.4
77	GGGCTCAGCCATCCTGGT	137.9
78	TCTTCTTACCAGAGCTGG	139
79	CTCTCACCTTCCCGCCTC	143.1
80	TCAGCCCCCTGTAAATGA	145.9
81	CTTCTTCAGCTGGTGTAT	148
82	GGTTCACCTGGGAAGGAA	153.5
83	CATCAGCCCCCTGTAAAT	156.4
84	ACCATCAGCCCCCTGTAA	157.5

1. Cada nucleótido tiene una modificación 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE); y las uniones de internucleósido son fosfodiésteres. Cada oligonucleótido tiene un

enlazador (L1) unido al extremo 3' del ASO a través de un puente de fosfato, y tiene la siguiente estructura:



2. % de ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células Huh7
5 tratadas con una sola dosis de ASO de tau a 25 nM durante 48 horas, en
comparación con el nivel de ARNm de tau en las células de control Huh7 tratadas
con PBS. Por ejemplo, 19,5% de ARNm residual significa que el ASO de SEQ ID
NO.: 1 tiene 80,5% de actividad en la disminución del nivel de ARNm de tau.

10 **Ejemplo 3: Inhibición de la expresión de Tau humana en células SH-SY5Y por bloqueadores estéricos de 18 mer 2'-O-MOE.**

Los bloqueadores estéricos que disminuyeron significativamente la
expresión de tau en el Ejemplo 2 se seleccionaron y evaluaron en células de
neuroblastoma humano SH-SY5Y. Las células SH-SY5Y cultivadas se
15 nucleofectaron con 1000 nM de un oligonucleótido antisentido seleccionado.
Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se preparó
ADNc directamente a partir de células cultivadas usando el equipo Fastlane cell
multiplex kit (Qiagen Cat. # 216513). Los niveles de ARNm de Tau se midieron
mediante PCR cuantitativa en tiempo real usando una reacción de RT-PCR en
20 dupla, se usaron sondas Taqman específicas para MAPT humano (LifeTech
AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) y GAPDH humana (LifeTech AssayID #
Hs02758991_g1: VIC-MGB). Todos los datos se controlaron para determinar la
cantidad de entrada de ADNc, y los niveles de ARNm de Tau se normalizaron a los
niveles del gen de referencia endógeno GAPDH. Tau y el gen de control GAPDH
25 se amplificaron en la misma reacción, con altas eficacias de PCR similares, lo que

permitió la cuantificación relativa mediante el método $\Delta\Delta CT$. Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 3 muestra las actividades de los bloqueadores estéricos 2'-O-MOE de 18 mer seleccionados en células SH-SY5Y.

5 Tabla 3: Inhibición del ARNm de tau por bloqueadores estéricos de 18 mer 2'-O-MOE en células SH-SY5Y.

ASO SEQ ID NO	% ARNm residual ³
6	5.74
7	6.90
9	8.63
2	9.26
5	9.64
4	14.01
8	14.24
10	15.75
12	26.14
3	29.40
11	34.34
1	37.95

3. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células SH-SY5Y tratadas con una dosis única de 1000 nM de ASO de tau durante 24 horas en
10 comparación con el nivel de ARNm de tau en las células de control tratadas con PBS.

Los bloqueadores estéricos que exhibieron una inhibición *in vitro* significativa del ARNm de tau se evaluaron en diferentes dosis. Las células SH-SY5Y cultivadas se nucleofectaron con 0,125 nM, 0,25 nM, 0,5 nM, 1000 nM, 2000 nM, 4000 nM y
15 8000 nM de un oligonucleótido antisentido seleccionado. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se preparó directamente ADNc, y los niveles de ARNm de tau se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real como se describió anteriormente. La concentración inhibidora máxima media (IC₅₀) se determinó mediante la construcción de una curva de dosis y respuesta y
20 examinando el efecto de diferentes concentraciones de oligonucleótidos antisentido sobre la reducción del ARNm de Tau. Los valores de IC₅₀ se calcularon

determinando la concentración necesaria para inhibir la mitad de la respuesta biológica máxima del compuesto, y se pueden usar como una medida de la potencia del oligonucleótido antisentido. La Tabla 4 muestra los valores de IC50 de los bloqueadores estéricos 2'-O-MOE de 18 mer seleccionados.

5 Tabla 4: IC50 de bloqueadores estéricos seleccionados de 18 mer 2'-O-MOE.

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

Ejemplo 4: Inhibición de la expresión de Tau humana en células SH-SY5Y por bloqueadores estéricos 12-25 mer 2'-O-MOE.

10 Los bloqueadores estéricos que disminuyeron significativamente la expresión de tau en los Ejemplos 2 y 3 se seleccionaron, y se hicieron para tener diferentes longitudes de 12 a 25 nucleósidos de longitud. Estos bloqueadores estéricos de 12-25 mer 2'-O-MOE se evaluaron en células SH-SY5Y. Las células cultivadas SH-SY5Y se nucleofectaron con 2000 nM de un oligonucleótido

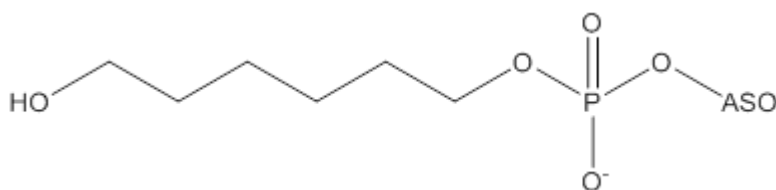
15 antisentido seleccionado. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se preparó directamente ADNc, y se midieron los niveles de ARNm de Tau como se describió anteriormente. La Tabla 5 muestra las actividades de los bloqueadores estéricos de 12-25 mer 2'-O-MOE en células SH-SY5Y.

20 Tabla 5: Inhibición del ARNm de tau por bloqueadores estéricos de 12-25 mer 2'-O-MOE en células SH-SY5Y.

SEQ ID NO	Secuencia ASO ⁴	% ARNm residual ⁵	Longi- tud de ASO	Exón Tau dirigido
85	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGTGT ^m C	61.7	25	1
86	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGTGT	61.6	24	1
87	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGTG	74.7	23	1
88	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CGT	49.2	22	1
89	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m CG	60.2	21	1
90	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C ^m C	60.6	20	1
91	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG ^m C	67.8	19	1
92	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAGG	61.6	18	1
93	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CAG	58.7	17	1
94	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m CA	65.4	16	1
95	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT ^m C	64.2	15	1
96	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTTT	72.5	14	1
97	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CTT	75.3	13	1
98	GT ^m C ^m CA ^m CTAA ^m C ^m CT	87.1	12	1
99	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTTTT	35.4	25	5
100	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTTT	35.3	24	5
101	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CTT	37.8	23	5
102	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m CT	38.7	22	5
103	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG ^m C	50.2	21	5
104	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTGG	49.5	20	5
105	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTTG	42.2	19	5
106	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CTT	25.2	18	5
107	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CT	15.0	17	5
108	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m C	10.6	16	5
109	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C	14.4	15	5
110	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA	11.9	14	5
111	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTT	19.6	13	5
112	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CT	33.8	12	5
113	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAGAG	39.7	25	11
114	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAGA	41.1	24	11
115	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGAG	45.7	23	11
116	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATGA	54.2	22	11
117	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGATG	53.2	21	11
118	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGAT	63.6	20	11
119	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAGA	50.6	19	11
120	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGAG	51.0	18	11
121	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGGA	38.4	17	11
122	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTGG	41.2	16	11
123	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CTG	45.6	15	11
124	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m CT	46.8	14	11
125	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C ^m C	47.5	13	11
126	GA ^m CTATTTG ^m CA ^m C	56.2	12	11

127	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAAAA	20.0	25	5
128	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAAA	14.7	24	5
129	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATAA	24.9	23	5
130	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATATA	20.3	22	5
131	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATAT	24.3	21	5
132	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAATA	27.2	20	5
133	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAAT	23.7	19	5
134	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAA	24.0	18	5
135	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAA	19.8	17	5
136	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAA	17.9	16	5
137	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATA	23.9	15	5
138	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGAT	87.6	14	5
139	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGA	24.6	13	5
140	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTG	23.1	12	5

4. Cada nucleótido tiene una modificación 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE); y ^mC representa 5-metilcitosina. Las uniones de internucleósido son fosfodiésteres. Cada oligonucleótido tiene un enlazador (L1) unido al extremo 3' del ASO a través de un puente de fosfato, y tiene la siguiente estructura:



5. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células SH-SY5Y tratadas con una dosis única de 2000 nM de ASO de tau durante 24 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.
- 10 Los valores de IC₅₀ de los bloqueadores estéricos seleccionados de 12-25 mer 2'-O-MOE con uniones de internucleósido de fosfodiéster se determinaron como se describió anteriormente, y se muestran en la Tabla 6.

- Se sintetizaron una cantidad de bloqueadores estéricos de 12-25 mer 2'-O-MOE con uniones de internucleósido de fosforotioato, y los valores de IC₅₀ de algunos de estos bloqueadores estéricos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 6: IC₅₀ de bloqueadores estéricos seleccionados de 12-25 mer 2'-O-MOE con uniones de internucleósido de fosfodiéster.

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

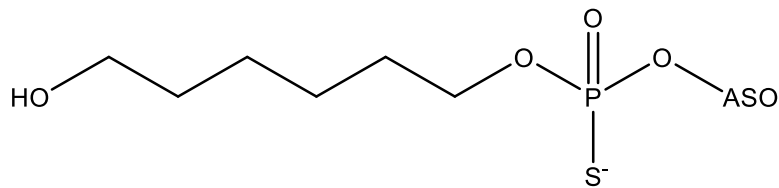
Tabla 7: IC₅₀ de bloqueadores estéricos seleccionados de 12–25 mer 2'–O–

5 MOE con uniones de internucleósido de fosforotioato.

SEQ ID NO	Secuencia de ASO ⁵	IC ₅₀ (nM)	Longitud de ASO
108	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m C	193	16
111	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTT	353	13
109	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C	426	15
107	G ^m CAT ^m CGT ^m CAG ^m CTTA ^m C ^m CT	579	17
140	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTG	877	12
139	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGA	930	13
135	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAA	1201	17
134	^m C ^m CATG ^m CGAG ^m CTGATAAAA	1398	18

5. Cada nucleótido tiene una modificación 2'–O–metoxietilo (2'–O–MOE); y ^mC representa 5–metilcitosina. Las uniones de internucleósido son fosforotioato.

10 Cada oligonucleótido tiene un enlazador (L1) unido al extremo 3' del ASO a través de un puente de fosfato, y tiene la siguiente estructura:



Ejemplo 5: Inhibición de la expresión de Tau humana en células SH-SY5Y por bloqueadores estéricos de 17 mer 2'-O-MOE.

- 5 Se diseñaron bloqueadores estéricos 2'-MOE que tienen 17 nucleósidos de longitud para dirigirse a exones constitutivos en Tau humana. Estos bloqueadores estéricos de 17 mer 2'-O-MOE se evaluaron en células SH-SY5Y. Las células cultivadas SH-SY5Y se nucleofectaron con 2000 nM de un oligonucleótido antisentido seleccionado. Después de un período de tratamiento de
- 10 aproximadamente 24 horas, se preparó directamente ADNc, y se midieron los niveles de ARNm de tau como se describió anteriormente. La Tabla 8 muestra las

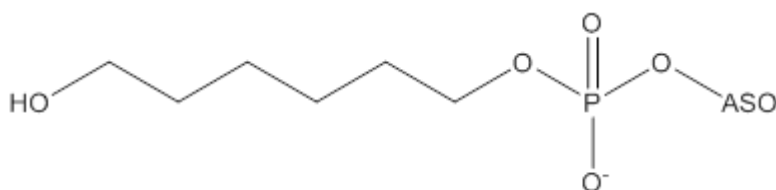
actividades de los bloqueadores estéricos de 17 mer 2'-O-MOE en células SH-SY5Y.

Tabla 8: Inhibición del ARNm de tau por bloqueadores estéricos de 17 mer MOE en células SH-SY5Y.

SEQ ID NO	Secuencia de ASO ⁶	% ARNm residual ⁷	Exón Tau dirigido
141	AG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGTT ^m CAAA	131.7	1
142	^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGTTCAA	173.6	1
143	T ^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGTT ^m CA	148.3	1
144	^m CT ^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTGGTT ^m C	127.7	1
145	GG ^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA	115.9	1
146	G ^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA ^m C	103.6	1
147	^m C ^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA ^m C ^m C	96.5	1
148	^m CAG ^m CGT ^m C ^m CGTGT ^m CA ^m C ^m C ^m C	121.9	1
149	GT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m CTT	125.7	4
150	TGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m CT	120.5	4
151	GTGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG ^m C	43.5	4
152	GGTGT ^m CT ^m C ^m CAATG ^m C ^m CTG	114.1	4
153	T ^m CA ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m CT	105.1	4
154	^m CA ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m CTT	109.1	4
155	A ^m CGTGA ^m C ^m CAG ^m CAG ^m CTT ^m C	114.6	4
156	^m CGAAG ^m CTG ^m CTGGT ^m CA ^m CG	135.5	4
157	TTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C ^m CA	18.9	5
158	^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C ^m C	6.8	5
159	T ^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA ^m C	14.2	5
160	GT ^m CTTTG ^m CTTTTA ^m CTGA	68.2	5
161	TTTTTGT ^m CATCG ^m CTT ^m C	18.5	5
162	TTTTTGT ^m CAT ^m CG ^m CTT ^m C ^m C	20.0	5
163	TTTTGT ^m CAT ^m CG ^m CTT ^m C ^m CA	24.4	5
164	TTTGT ^m CAT ^m CG ^m CTT ^m C ^m CAG	30.5	5
165	AT ^m CTT ^m CGTTTTA ^m C ^m CAT ^m C	110.1	7
166	GAT ^m CTT ^m CGTTTTA ^m C ^m CAT	111.2	7
167	^m CGAT ^m CTT ^m CGTTTTA ^m C ^m CA	108.4	7
168	G ^m CGAT ^m CTT ^m CGTTTTA ^m C ^m C	131.1	7
169	TGGGTGGTGT ^m CTTTGGA	104.6	7
170	GGGTGGTGT ^m CTTTGGAG	101.6	7
171	GGTGGTGT ^m CTTTGGAG ^m C	105.3	7
172	GTGGTGT ^m CTTTGGAG ^m CG	107.4	7
173	AT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGGAG	130.3	9
174	GAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGGGA	117.8	9
175	^m CGAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTGG	99.7	9
176	G ^m CGAT ^m C ^m C ^m C ^m CTGATTTTG	116.1	9
177	G ^m C ^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m CT	129.8	9
178	^m C ^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m CTT	135.7	9
179	^m CT ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m CTT ^m C	133.8	9
180	T ^m C ^m C ^m CGG ^m CTGGTG ^m CTT ^m CA	153.5	9
181	A ^m CTGGTTTGTAGA ^m CTAT	32.6	11
182	AA ^m CTGGTTTGTAGA ^m CTA	51.5	11
183	^m CAA ^m CTGGTTTGTAGA ^m CT	29.4	11

184	T ^m CAA ^m CTGGTTTGTAGA ^m C	28.2	11
185	TATGATGGATGTTG ^m C ^m CT	41.7	11
186	ATGATGGATGTTG ^m C ^m CTA	46.4	11
187	TGATGGATGTTG ^m C ^m CTAA	40.9	11
188	GATGGATGTTG ^m C ^m CTAAT	53.6	11
189	TTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTGG ^m C	130.4	12
190	ATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTGG	111.2	12
191	GATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CTG	119.6	12
192	AGATTTTA ^m CTT ^m C ^m CA ^m C ^m CT	123.1	12
193	ATTT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA	78.0	12
194	TTT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m C	76.1	12
195	TT ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m CG	71.5	12
196	T ^m C ^m CT ^m C ^m CG ^m C ^m CAGGGA ^m CGT	89.0	12
197	AAGGT ^m CAG ^m CTTGTGGGT	62.1	13
198	GAAGGT ^m CAG ^m CTTGTGGG	49.9	13
199	GGAAGGT ^m CAG ^m CTTGTGG	59.3	13
200	^m CGGAAGGT ^m CAG ^m CTTGTG	51.9	13
201	A ^m C ^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGG	116.5	13
202	^m C ^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGA	106.1	13
203	^m C ^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGAG	105.3	13
204	^m CTG ^m CTTGG ^m C ^m CAGGGAGG	133.6	13

6. Cada nucleótido tiene una modificación 2'-O-MOE; y ^mC representa 5-metilcitosina. Las uniones de internucleósido son fosfodiésteres. Cada oligonucleótido tiene un enlazador (L1) unido al extremo 3' del ASO por medio de un puente de fosfato, y tiene la siguiente estructura:



7. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células SH-SY5Y tratadas con una dosis única de 2000 nM de ASO de tau durante 24 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.

10

Ejemplo 6: Inhibición de la expresión de Tau humana en células Huh7 por gámpmeros 5-10-5.

Las secuencias de oligonucleótidos antisentido se diseñaron para que fueran complementarias a la isoforma de Tau más corta, la variante de transcripción 4,

ARNm (GenBank: NM_016841.4). Se realizaron análisis BLAST para cada secuencia de oligonucleótidos a fin de evitar la hibridación fuera del objetivo. Los oligonucleótidos antisentido quiméricos modificados recientemente diseñados se diseñaron como gápmers 5–10–5 que tienen 20 nucleósidos de longitud, en los
 5 que el segmento de brecha gap central comprende diez 2'–desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno, con una modificación de azúcar ribosa 2'–O–MOE. Las uniones de internucleósido a lo largo de cada gápmers son uniones de fosforotioato (P = S).

10 Los gápmers dirigidos a tau se evaluaron para establecer la inhibición de la expresión de ARNm de Tau humana *in vitro*. Las células Huh7 se plaquearon a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo OptiFect (LifeTech Cat. # 12579–017) con 25 nM del oligonucleótido antisentido. Después de un período de tratamiento de 48 horas, se preparó ADNc directamente
 15 a partir de células cultivadas usando el equipo Fastlane cell multiplex kit (Qiagen Cat. # 216513). Los niveles de ARNm de Tau se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real en una reacción de RT–PCR en dupla usando sondas Taqman específicas para MAPT humana (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM–MGB) y control endógeno de TBP humana (proteína de unión de caja TATA)
 20 (LifeTech Cat. # 4326322E). Todos los datos se controlaron para establecer la cantidad de entrada de ADNc, y los niveles de ARNm de Tau se normalizaron a los niveles del gen de referencia endógeno TBP. Tau y el gen de control TBP se amplificaron en la misma reacción con altas eficacias de PCR similares, de modo de permitir la cuantificación relativa mediante el método $\Delta\Delta CT$. Los resultados se
 25 presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 9 muestra las actividades de los gápmers en células Huh7.

Tabla 9: Inhibición del ARNm de Tau por gápmers 5–10–5 MOE en células

Huh7.

SEQ ID NO	Secuencia deASO ⁸	% RNA m residual ⁹
205	C*C*G*T*A*CGTCCCAGCGT*G*A*T*C*	22.5
206	G*G*C*T*C*AGCCATCCTGG*T*T*C*A*	26.4
207	C*C*C*G*T*ACGTCCCAGCG*T*G*A*T*	29
209	G*G*G*C*T*TCAGCCATCCTG*G*T*T*C*	30.1
210	G*G*C*C*A*GCGTCCGTGTC*A*C*C*C*	32.8
211	G*G*C*T*C*TCCCAGCGGCA*A*G*G*A*	32.8
212	C*C*C*T*C*TTGGTCTTGGT*G*C*A*T*	33.2
213	C*G*G*G*A*CCTGCCTCCCA*G*A*C*C*	33.6
214	G*C*T*G*G*TCTCTGTTGGG*T*C*C*C*	34.5
215	G*G*G*C*T*CTCTCCATGTC*A*A*C*A*	34.6
216	G*G*T*C*T*CTGTTGGGTCC*C*A*G*G*	34.9
217	G*G*G*A*C*CTGCCTCCCAG*A*C*C*C*	35.2
218	C*C*C*A*A*CCCGTACGTCC*C*A*G*C*	37.4
219	G*C*T*T*C*GTCTTCCAGGC*T*G*G*G*	39
220	C*C*G*T*G*TCACCCTCTTG*G*T*C*T*	40.8
221	C*T*T*G*G*CTCTCCCAGCG*G*C*A*A*	40.8
222	C*G*G*C*C*TCCTTAGCTGC*T*A*G*A*	41.7
223	C*A*G*C*G*TCCGTGTCACC*C*T*C*T*	42.8
224	G*C*T*C*A*GCCATCCTGGT*T*C*A*A*	42.9
225	C*C*T*G*G*ACTTTGCCTTC*C*C*T*T*	43.5
226	G*T*C*C*C*ACTCTTGTGCC*T*G*G*A*	44.1
227	A*C*C*T*G*GCCACCTCCTG*G*T*T*T*	45
228	T*T*G*G*C*TTTGGCGTTCT*C*G*C*G*	45.1
229	C*G*C*T*T*CCAGTCCCGTC*T*T*T*G*	46.4
230	G*G*T*G*A*TCACCTCTGCC*C*T*C*G*	46.4
231	G*G*T*A*C*CTCCTGCAACC*A*A*C*C*	47.7
232	C*A*C*G*T*GGCTTCCTCTC*C*C*A*C*	49.4
233	G*C*G*T*C*CGTGTACCCCT*C*T*T*G*	50.6
234	C*A*C*C*C*TCTTGGTCTTG*G*T*G*C*	52.3
235	G*T*C*C*C*AGCGTGATCTT*C*C*A*T*	52.5
236	G*C*C*A*G*CACTGATCACC*C*T*A*A*	53.1
237	T*G*G*T*C*TCTGTTGGGTC*C*C*A*G*	53.6
238	C*C*G*C*C*TCCCGGCTGGT*G*C*T*T*	55.6
239	G*G*C*C*A*CACGAGTCCCA*G*T*G*T*	58.2
240	G*T*C*C*C*TCAGGGTTGCC*T*T*T*A*	58.5
241	G*G*A*C*C*ACTGCCACCTT*C*T*T*G*	58.8
242	C*A*C*C*T*GGCCACCTCCT*G*G*T*T*	58.9

243	C*C*C*G*C*CTCCCGGCTGG*T*G*C*T*	59.7
244	G*G*T*G*C*CTTGCCCTTCC*A*T*C*C*	60.3
245	C*C*C*G*T*CACACTCACAC*A*A*G*G*	61.1
246	C*C*C*A*A*TCCCTGCTGTG*G*T*C*G*	61.4
247	G*G*G*T*C*CCACTCTTGTG*C*C*T*G*	62.9
248	G*C*T*T*C*CAGTCCCGTCT*T*T*G*C*	63
249	C*C*C*T*T*CTCCCACAGGC*T*G*C*C*	63.1
250	C*T*G*G*T*GCCACCACTGA*C*A*A*C*	63.2
251	G*C*C*A*C*TGCCTCTGTGA*C*A*C*C*	63.3
252	G*T*G*C*C*ACCACTGACAA*C*C*A*A*	63.5
253	C*T*T*G*C*CCTTCCATCCT*G*G*T*G*	63.7
254	G*C*C*T*G*GACTTTGCCTT*C*C*C*T*	64.3
255	G*C*C*T*C*TAACCTCCGTGG*C*T*G*C*	65.1
256	G*A*T*C*C*CAGAGCCTTCC*G*T*A*T*	66.3
257	C*A*T*C*C*TCGCGCCGCAA*G*C*C*A*	66.7
258	G*C*C*T*C*CCGGCTGGTGC*T*T*C*A*	66.8
259	G*T*G*C*C*TGGACTTTGCC*T*T*C*C*	67.1
260	C*T*G*C*C*ACTGCCTCTGT*G*A*C*A*	69.7
261	C*C*T*G*G*CCACCTCCTGG*T*T*T*A*	70.3
262	G*G*G*T*G*CCCTTGCCCTT*C*A*T*C*	71.1
263	C*C*A*C*T*CCCACCTTCTTG*T*G*C*T*	71.8
264	G*T*G*C*T*TCAGGCCTTCG*T*C*A*C*	74.6
265	C*T*G ^m C*C*AGCTTGCCCTT*C*T*T*	75.9
266	C*T*C*C*C*GGCTGGTGCTT*C*A*G*G*	76.2
267	C*G*C*C*T*CCCGGCTGGTG*C*T*T*C*	78
268	C*T*G*G*C*CACCTCCTGGT*T*T*A*T*	78.7
269	G*G*C*C*A*CCTCCTGGTTT*A*T*G*A*	79.1
270	C*C*A*T*C*CTGGTGCCACC*A*C*T*G*	82.9
271	C*C*T*G*C*CAGCTTGCCCTT*C*T*C*T*	83.7
272	A*A*T*C*C*CTGCTGTGGTC*G*C*A*G*	83.7
273	G*C*C*A*C*CACTGACAACC*A*A*G*A*	84.1
274	C*T*T*G*T*CGGCCATGAT*A*T*A*G*	87.7
275	T*A*A*G*C*AGTGGGTTCCTC*T*A*G*T*	88
276	C*C*T*C*C*CGGCTGGTGCTT*C*A*G*	88.8
277	C*T*C*C*T*GCCAGCTTGCC*T*T*C*T*	92.2
278	C*T*T*C*T*CCTCCGGCCAC*T*A*G*T*	93.6
279	C*T*C*C*T*CCGGCCACTAG*T*G*G*G*	94.2
280	C*C*T*T*C*TCCTCCGGCCA*C*T*A*G*	94.9
281	G*A*G*C*C*TTCTCCTCCGG*C*C*A*C*	105.7
282	G*C*C*T*T*CTCCTCCGGCC*A*C*T*A*	112.5
283	C*C*T*T*A*CCTGCTAGCTG*G*C*G*T*	128.7

8. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'-O-MOE; los nucleótidos sin * son 2'-desoxinucleósidos. Las uniones de internucleósidos son fosforotioato.

9. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células Huh7 tratadas con una sola dosis de ASO de tau a 25 nM durante 48 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en las células de control Huh7 tratadas con PBS.

Ejemplo 7: Inhibición de la expresión de Tau humana en células SH-SY5Y por gápmeros 5-10-5.

Los gápmeros que disminuyeron significativamente la expresión de ARNm de Tau en el Ejemplo 6 se seleccionaron y se evaluaron en células SH-SY5Y. Las células SH-SY5Y cultivadas se nucleofectaron con oligonucleótido antisentido 2000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se preparó ADNc directamente a partir de células cultivadas usando el equipo Fastlane cell multiplex kit (Qiagen Cat. # 216513). Los niveles de ARNm de Tau se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real usando una reacción de RT-PCR en 10
15
20
25
dupla; se usaron sondas Taqman específicas para MAPT humana (LifeTech AssayID # Hs00902194_m1: FAM-MGB) y GAPDH humana (LifeTech AssayID # Hs02758991_g1: VIC-MGB). Todos los datos se controlaron para establecer la cantidad de entrada de ADNc, y los niveles de ARNm de Tau se normalizaron a los niveles del gen de referencia endógeno GAPDH. Tau y el gen de control GAPDH se amplificaron en la misma reacción, con altas eficacias PCR similares, lo que permitió la cuantificación relativa mediante el método $\Delta\Delta CT$. Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 10 muestra las actividades de los gápmeros 5-10-5 seleccionados en las células SH-SY5Y. Los valores de IC₅₀ de los gápmeros 5-10-5 seleccionados con 5-metilcitosinas se determinaron en células SH-SY5Y como se describió anteriormente, y se muestran en la Tabla 11.

Tabla 10: Inhibición de ARNm de Tau por gápmers 5–10–5 en células SH–SY5Y.

ASO SEQ ID NO	% RNAm residual ¹⁰
204	3.0
205	7.6
202	10.7
203	15.3
207	24.6
209	34.3
210	46.9
206	51.4
211	62.1
201	83.2

10. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células SH–SY5Y
5 tratadas con una sola dosis de 2000 nM de ASO de tau durante 24 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.

Tabla 11: IC₅₀ de gápmers 5–10–5 seleccionados con 5–metilcitosina en células SH–SY5Y.

SEQ ID NO	Secuencia ASO ¹¹	IC ₅₀ (nM)
284	^m C* ^m C*G*T*A* ^m CGT ^m C ^m C ^m CAG ^m CGT*G*A*T* ^m C*	331
286	G*G*G* ^m C*T* ^m CAG ^m C ^m CAT ^m C ^m CTG*G*T*T* ^m C*	268
287	G*G* ^m C*T* ^m C*T* ^m C ^m C ^m CAG ^m CGG ^m CA*A*G*G*A*	78
288	^m C* ^m C* ^m C*T* ^m C*TTGGT ^m CTTGGT*G* ^m C*A*T*	366
289	G* ^m C*T*G*G*T* ^m CT ^m CTGTTGGG*T* ^m C* ^m C* ^m C*	133
290	G*T* ^m C* ^m C* ^m C*A* ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C*T*G*G*A*	458
291	G*G*G* ^m C*T* ^m CT ^m CT ^m C ^m CATGT ^m C*A*A* ^m C*A*	118

10 11. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'–O–MOE; los nucleótidos sin * son 2'–desoxinucleósidos; y ^mC representa 5–metilcitosina. Las uniones de internucleósido son fosforotioato.

Ejemplo 8: Caracterización de oligonucleótidos antisentido dirigidos a MAPT.

Los oligonucleótidos antisentido que se dirigen a MAPT se caracterizaron usando el instrumento de espectrometría de masas/cromatografía líquida de alto rendimiento (LC–MS) de Thermo Scientific. Este método se utilizó para confirmar las masas esperadas de oligonucleótido antisentido (ASO) y proporcionar información sobre la pureza de la muestra y la identificación de los principales componentes presentes. Por ejemplo, el oligonucleótido antisentido que comprende la SEQ ID NO: 284 tiene la estructura mostrada en la FIG. 1A, y la fórmula de C₂₃₀H₃₂₁N₇₂O₁₂₀P₁₉S₁₉. Por lo tanto, el peso molecular esperado para ASO que comprende la SEQ ID NO: 284 es alrededor de 7212,3 Da. La Fig. 1B muestra que la masa de pico para ASO que comprende la SEQ ID NO: 284 medida por LC–MS es 7214.3 Da. La Fig. 1C muestra el informe de pico de deconvolución de LC–MS para ASO que comprende la SEQ ID NO: 284.

15

Ejemplo 9: Prueba *in vivo* de gápmeros dirigidos a MAPT.

Generación de ratones transgénicos de Tau humana (hTau).

Los vectores BAC (pBACe3.6) que contenían el gen tau humano MAPT se obtuvieron de genotecas genómicas humanas de Life Technologies. Tres vectores que se predijo contenían todas las regiones reguladoras del gen MAPT fueron cribados. El ADN genómico humano se sometió a PCR estándar para evaluar la presencia de cada exón; se usaron también cebadores que abarcaban intrones del gen tau humano y regiones reguladoras para determinar la secuencia de los clones. La comparación con el ADN humano mostró que un clon (RP11 669E14) estaba intacto para todas las porciones del gen tau. Este vector BAC se usó para generar ratones transgénicos BAC hTau. El ADN purificado se inyectó en embriones fertilizados de ratones C57BL/6. El ADN de cola de las crías fundadoras se digirió

25

con enzimas de restricción y se hibridó con sondas específicas de exón, usando ADN humano digerido de manera similar como control para evaluar la integridad del transgén. Las crías fundadoras positivas se expandieron. Se generaron varias líneas transgénicas BAC hTau, y una línea mostró expresión de proteína y ARNm de MAPT humano (Figuras 2A–2C). Esta línea expresaba las seis transcripciones del cerebro humano y las isoformas de proteínas encontradas en el cerebro humano (Figuras 2A–2C). Los ratones transgénicos heterocigotos BAC hTau portan una copia del transgén, y los niveles de expresión de ARN y tau humana son comparables a la expresión de Tau murina endógena.

10 Noqueo *in vivo* de Tau humana por oligonucleótidos antisentido.

Se evaluaron *in vivo* oligonucleótidos antisentido seleccionados. Se administró a grupos de cinco ratones transgénicos BAC hTau con 1, 10, 50, 200 o 400 µg de un oligonucleótido antisentido seleccionado mediante inyección en bolo intracerebroventricular (ICV), o los ratones se dejaron sin tratar, como un grupo de ratones de control. Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia con isoflourano y de acuerdo con las regulaciones de IACUC. Para las inyecciones en bolo ICV, el oligonucleótido antisentido se inyectó en el ventrículo lateral derecho de ratones transgénicos BAC hTau. Se inyectaron dos o cuatro microlitros de una solución de PBS que contenía 100 ug/ul de oligonucleótido. Los tejidos se recogieron inmediatamente después, 1 hora, 4 horas, 24 horas, 2 semanas, 4 semanas, 12 semanas o 24 semanas después de la administración de oligonucleótido. Se extrajo ARN del hipocampo o la corteza y se examinó para establecer la expresión de ARNm de tau humana mediante análisis de PCR en tiempo real. Los niveles de ARNm de tau humana se midieron como se describió anteriormente. Los resultados se calcularon como el porcentaje de inhibición de la expresión de ARNm de tau humana normalizado a niveles de GAPDH en comparación con los ratones de control no tratados. La proteína se extrajo del

hipocampo o la corteza y se examinó para establecer el nivel de expresión de la proteína tau humana mediante ELISA y se normalizó al nivel de proteína total.

La actividad *in vivo* de gápmeros 5–10–5 se ensayó usando los métodos descritos anteriormente. Como se muestra en la Tabla 12, ambos oligonucleótidos antisentido inhibieron significativamente la expresión de ARNm de tau humana en la corteza y el hipocampo 2 semanas después de una única inyección ICV de oligonucleótidos antisentido. El noqueo del ARNm de tau humana fue aproximadamente del 42% tanto en la corteza como en el hipocampo para el gápmero que comprendía SEQ ID NO: 284. Para el nivel de proteína tau después de 2 semanas de tratamiento con ASO, el gápmero que comprendía SEQ ID NO: 284 noqueó alrededor del 36% de la expresión de la proteína tau en la corteza. No observamos una reducción significativa del nivel de proteína tau en el hipocampo después de 2 semanas de tratamiento con ASO.

Tabla 12: Inhibición de la expresión de ARNm y proteína Tau por gápmeros

5–10–5 MOE *in vivo*.

ASO SEQ ID NO	% ARNm tau residual dos semanas después de tratamiento de ASO ¹²		% proteína tau residual dos semanas después de tratamiento de ASO ¹³	
	Corteza	Hipocampo	Corteza	Hipocampo
284	58.8	56.77	64	100

12. % ARNm de tau residual es el nivel de ARNm de tau en el tejido cerebral indicado de ratones transgénicos BAC hTau dos semanas después de una única inyección ICV del ASO indicado, en comparación con el nivel de ARNm de tau en el tejido cerebral correspondiente de los ratones transgénicos BAC hTau de control que no fueron tratados con ASO.

13. % de proteína tau residual es el nivel de proteína tau en el tejido cerebral indicado de ratones transgénicos BAC hTau dos semanas después de una única inyección ICV del ASO indicado, en comparación con el nivel de proteína tau en el

tejido cerebral correspondiente de ratones transgénicos BAC hTau de control que no fueron tratados con ASO.

El nivel de ARNm y proteína Tau también se evaluaron 4 semanas después de la inyección única ICV de los gápmeros.

- 5 A fin de detectar la distribución cerebral de los oligonucleótidos antisentido en el cerebro de ratones transgénicos BAC hTau, se realizaron experimentos de hibridación *in situ* usando una sonda de ácido nucleico bloqueado marcada con digoxigenina doble (DIG) (LNA™, Exiqon). Las sondas de LNA de doble DIG complementarias a los oligonucleótidos antisentido objetivo se hibridaron durante
- 10 la noche. Luego se detectaron las sondas usando un anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina anti DIG de oveja (Roche Diagnostics, Cat. # 11093274910) y la reacción colorimétrica de tetrazolio nitro azul conjugado con el sustrato fosfatasa alcalina 5-Bromo-4-Cloro-3-Indolil Fosfato (BCIP).

15

Ejemplo 10: Inhibición de la expresión de Tau humana en células Huh7 y SH-SY5Y por gápmeros 5-10-5 adicionales con 5-metilcitosina.

- Se ensayaron secuencias de gápmeros adicionales con 5-metilcitosina dirigidos a tau para inhibir la expresión de ARNm de Tau humana *in vitro* en células
- 20 Huh7 y SH-SY5Y, como se describió anteriormente. Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 13 muestra las actividades de secuencias cribadas adicionales de gápmeros 5-10-5 en células Huh7 y SH-SY5Y.

- Tabla 13: Inhibición de ARNm de Tau por gápmeros 5-10-5 MOE en células**
- 25 **Huh7 y SH-SY5Y.**

SEQ ID NO	Secuencia ASO ¹⁴	% ARNm residual en células SHSY5Y ¹⁵	% ARNm residual en células Huh7 ¹⁶
307	G ^m C ^m C ^m C ^m T ^m CTGG ^m C ^m CTGGA ^m G ^m G ^m G ^m G ^m	66.8	34.7
308	T ^m G ^m G ^m C ^m C ^m C ^m CTT ^m CTGG ^m C ^m CTG ^m G ^m A ^m G ^m G ^m	57.7	41.1
309	G ^m C ^m T ^m G ^m G ^m TG ^m CTT ^m CAGGT ^m C ^m T ^m C ^m A ^m	60.4	42.7
310	T ^m C ^m A ^m G ^m G ^m T ^m CAA ^m CTGGTTT ^m G ^m T ^m A ^m G ^m	30.5	37.3
311	T ^m G ^m C ^m T ^m C ^m AGGT ^m CAA ^m CTGG ^m T ^m T ^m T ^m G ^m	42.6	35.5
312	T ^m T ^m G ^m C ^m T ^m C ^m CAGGT ^m CAA ^m CTG ^m G ^m T ^m T ^m T ^m	44.9	44.7
313	C ^m C ^m T ^m T ^m G ^m CT ^m CAGGT ^m CAA ^m C ^m T ^m G ^m G ^m T ^m	10.3	20.9
314	C ^m C ^m C ^m C ^m T ^m C ^m TT ^m CTA ^m CATGGA ^m G ^m G ^m G ^m G ^m	67.7	51.3
315	T ^m T ^m C ^m T ^m C ^m C ^m CT ^m CTT ^m CTA ^m CA ^m T ^m G ^m G ^m A ^m	76.7	95.1
316	C ^m T ^m T ^m C ^m T ^m C ^m C ^m CT ^m CTT ^m CTA ^m C ^m A ^m T ^m G ^m G ^m	68.2	77.6
317	C ^m C ^m T ^m T ^m C ^m T ^m C ^m C ^m CT ^m CTT ^m CTA ^m C ^m A ^m T ^m G ^m	50.4	72.3
318	C ^m A ^m A ^m A ^m T ^m C ^m CTTTGTTG ^m CT ^m G ^m C ^m C ^m A ^m	33.6	54.4
319	T ^m C ^m A ^m A ^m A ^m T ^m C ^m CTTTGTTG ^m C ^m T ^m G ^m C ^m C ^m	28.5	44.5
320	T ^m G ^m G ^m C ^m T ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA ^m CA ^m C ^m C ^m A ^m A ^m	24.2	55.1
321	G ^m T ^m G ^m G ^m C ^m T ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA ^m C ^m A ^m C ^m C ^m A ^m	22.9	51.6
322	T ^m G ^m T ^m G ^m G ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA ^m CA ^m C ^m A ^m C ^m C ^m	25.4	62.4
323	C ^m T ^m G ^m T ^m G ^m G ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA ^m C ^m A ^m C ^m A ^m C ^m	31.1	49.2
324	C ^m C ^m T ^m G ^m T ^m GG ^m CT ^m C ^m CA ^m CGAA ^m C ^m A ^m C ^m A ^m	34.8	56.7
325	G ^m C ^m C ^m T ^m G ^m TGG ^m CT ^m C ^m CA ^m CGA ^m A ^m C ^m A ^m C ^m	31.4	51.3
326	T ^m G ^m C ^m C ^m T ^m GTGG ^m CT ^m C ^m CA ^m CG ^m A ^m A ^m C ^m A ^m	24.2	50.2
327	C ^m T ^m G ^m C ^m C ^m TGTGG ^m CT ^m C ^m CA ^m C ^m G ^m A ^m A ^m C ^m	18.9	56.7
328	T ^m C ^m T ^m G ^m C ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m CA ^m C ^m G ^m A ^m A ^m	25.0	43.7
329	G ^m T ^m C ^m T ^m G ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m C ^m A ^m C ^m G ^m A ^m	10.1	35.5
330	C ^m G ^m T ^m C ^m T ^m G ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m C ^m A ^m C ^m G ^m	12.6	37.9
331	T ^m C ^m G ^m T ^m C ^m TG ^m C ^m CTGTGG ^m CT ^m C ^m C ^m A ^m C ^m	9.1	44.6
332	A ^m T ^m C ^m G ^m T ^m CTG ^m C ^m CTGTGG ^m C ^m T ^m C ^m C ^m A ^m	18.8	55.4
333	C ^m A ^m T ^m C ^m G ^m T ^m CTG ^m C ^m CTGTGG ^m C ^m T ^m C ^m C ^m	17.1	62.3
334	A ^m C ^m A ^m T ^m C ^m GT ^m CTG ^m C ^m CTGTG ^m G ^m C ^m T ^m C ^m	14.3	57.7
335	G ^m A ^m C ^m A ^m T ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CTGT ^m G ^m G ^m C ^m T ^m	11.7	33.5
336	T ^m G ^m A ^m C ^m A ^m T ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CTG ^m T ^m G ^m G ^m C ^m	15.2	38.4
337	T ^m T ^m G ^m A ^m C ^m AT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m CT ^m G ^m T ^m G ^m G ^m	26.2	43.3
338	G ^m T ^m T ^m G ^m A ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m C ^m T ^m G ^m T ^m G ^m	18.0	44.5
339	A ^m G ^m G ^m T ^m T ^m GAT ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m C ^m C ^m T ^m G ^m	23.4	48.9
340	A ^m A ^m G ^m G ^m T ^m TGA ^m CAT ^m CGT ^m CT ^m G ^m C ^m C ^m T ^m	17.2	38.6
341	C ^m A ^m A ^m G ^m G ^m TTGA ^m CAT ^m CGT ^m C ^m T ^m G ^m C ^m C ^m	25.7	47.4
342	A ^m C ^m A ^m A ^m G ^m GTTGA ^m CAT ^m CGT ^m C ^m T ^m G ^m C ^m	24.3	43.0
343	C ^m A ^m C ^m A ^m A ^m GGTTGA ^m CAT ^m CG ^m T ^m C ^m T ^m G ^m	28.9	52.9
344	A ^m C ^m A ^m C ^m A ^m AGGTTGA ^m CAT ^m C ^m G ^m T ^m C ^m T ^m	23.0	51.4
345	C ^m A ^m C ^m A ^m C ^m AAGGTTGA ^m CAT ^m C ^m G ^m T ^m C ^m	33.5	78.2

346	T ^m C [*] A [*] mC [*] A [*] mCAAGGTTGA ^m CA [*] T ^m C [*] G [*] T [*]	44.4	60.4
347	mC [*] T ^m C [*] A [*] mC [*] A [*] mCAAGGTTGA ^m C [*] A [*] T ^m C [*] G [*]	35.4	67.6
348	A [*] mC [*] T ^m C [*] A [*] mCA ^m CAAGGTTGA [*] mC [*] A [*] T ^m C [*]	61.9	66.1
349	mC [*] A [*] mC [*] T ^m C [*] A [*] mCA ^m CAAGGTTG [*] A [*] mC [*] A [*] T [*]	67.3	72.0
350	A [*] mC [*] A [*] mC [*] T ^m CA ^m CA ^m CAAGGTT [*] G [*] A [*] mC [*] A [*]	64.0	72.7
351	mC [*] A [*] mC [*] A [*] mC [*] T ^m CA ^m CA ^m CAAGGT [*] T [*] G [*] A [*] mC [*]	46.3	64.8
352	T ^m C [*] A [*] mC [*] A [*] mCT ^m CA ^m CA ^m CAAGG [*] T [*] T [*] G [*] A [*]	55.9	73.2
353	G [*] T ^m C [*] A [*] mC [*] A [*] mCT ^m CA ^m CA ^m CAAG [*] G [*] T [*] T [*] G [*]	31.9	53.3
354	mC [*] G [*] T ^m C [*] A [*] mCA ^m CT ^m CA ^m CA ^m CAA [*] G [*] G [*] T [*] T [*]	29.1	57.6
355	mC [*] mC [*] G [*] T ^m C [*] A [*] mCA ^m CT ^m CA ^m CA ^m CA [*] A [*] G [*] G [*] T [*]	33.5	57.7
356	mC [*] mC [*] mC [*] mC [*] G [*] T ^m CA ^m CA ^m CT ^m CA ^m CA [*] mC [*] A [*] A [*] G [*]	33.3	70.1
357	mC [*] mC [*] mC [*] T [*] T ^m CT ^m C ^m C ^m CA ^m CAGG ^m C [*] T [*] G [*] mC [*] mC [*]	40.3	65.4
358	mC [*] A [*] T ^m C [*] A [*] AGGT ^m CAGT ^m CTT [*] T [*] T ^m C [*] T [*]	43.5	61.8
359	mC [*] mC [*] A [*] A [*] mC [*] mCTT ^m CAGAA ^m CT ^m C [*] A [*] A [*] T [*] A [*]	30.7	71.0
360	T ^m C [*] mC [*] A [*] A [*] mC ^m CTT ^m CAGAA ^m CT ^m mC [*] A [*] A [*] T [*]	30.7	77.6
361	T [*] T ^m C [*] mC [*] A [*] A [*] mC ^m CTT ^m CAGAA ^m C [*] T ^m C [*] A [*] A [*]	29.7	66.5
362	G [*] T [*] T ^m C [*] mC [*] AA ^m C ^m CTT ^m CAGAA ^m C [*] T ^m C [*] A [*]	22.9	72.7
363	A [*] G [*] T [*] T ^m C [*] mCAA ^m C ^m CTT ^m CAGA [*] A [*] mC [*] T ^m C [*]	47.6	66.5
364	mC [*] A [*] G [*] T [*] T ^m C [*] CAA ^m C ^m CTT ^m CAG [*] A [*] A [*] mC [*] T [*]	63.6	70.0
365	G [*] mC [*] A [*] G [*] T [*] T ^m C [*] CAA ^m C ^m CTT ^m CA [*] G [*] A [*] A [*] mC [*]	28.6	47.6
366	G [*] T ^m C [*] mC [*] mC [*] AGGT ^m CTG ^m CAAA [*] G [*] T [*] G [*] G [*]	18.1	41.7
367	A [*] A [*] G [*] T ^m C [*] mC [*] mCAGGT ^m CTG ^m CA [*] A [*] A [*] G [*] T [*]	48.5	68.1
368	A [*] A [*] A [*] G [*] T ^m C [*] mC [*] mCAGGT ^m CTG ^m C [*] A [*] A [*] A [*] G [*]	53.0	73.7
369	G [*] G [*] mC [*] A [*] mC [*] AAGT ^m C ^m CTTA ^m CA [*] A [*] A [*] G [*] A [*]	43.7	80.9
370	A [*] G [*] G [*] mC [*] A [*] mCAAGT ^m C ^m CTTA ^m C [*] A [*] A [*] A [*] G [*]	41.8	76.8
371	T ^m C [*] A [*] mC [*] mC [*] mCT ^m CAGTATGGA [*] G [*] T [*] A [*] G [*]	35.8	67.9
372	T [*] T ^m C [*] A [*] mC [*] mC [*] mCT ^m CAGTATGG [*] A [*] G [*] T [*] A [*]	35.7	58.3
373	T [*] T [*] T ^m C [*] A [*] mC ^m C ^m CT ^m CAGTATG [*] G [*] A [*] G [*] T [*]	33.9	65.5
374	A [*] T [*] T [*] T ^m C [*] A [*] mC ^m C ^m CT ^m CAGTAT [*] G [*] G [*] A [*] G [*]	51.1	54.0
375	A [*] A [*] T [*] T [*] T ^m CA ^m C ^m C ^m CT ^m CAGTA [*] T [*] G [*] G [*] A [*]	86.4	67.7
376	mC [*] mC [*] T [*] T [*] A [*] ATTT ^m CA ^m C ^m C ^m CT ^m C [*] A [*] G [*] T [*] A [*]	35.6	72.8
377	mC [*] mC [*] mC [*] T [*] T [*] AATTT ^m CA ^m C ^m C ^m CT ^m C [*] A [*] G [*] T [*]	32.4	60.4
378	T ^m C [*] mC [*] mC [*] T [*] TAATTT ^m CA ^m C ^m C ^m C [*] T ^m C [*] A [*] G [*]	26.7	71.7
379	T [*] T ^m C [*] mC [*] mC [*] TTAATTT ^m CA ^m C ^m C [*] T ^m C [*] A [*]	20.4	73.9
380	mC [*] T [*] T ^m C [*] mC [*] mCTTAATTT ^m CA ^m C ^m C [*] mC [*] T ^m C [*]	28.1	86.4
381	A [*] mC [*] T ^m C [*] T [*] TGTG ^m C ^m CTGGA ^m C [*] T [*] T [*] T [*] G [*]	32.4	44.6
382	mC [*] A [*] mC [*] T ^m C [*] TTGTG ^m C ^m CTGGA [*] mC [*] T [*] T [*] T [*]	33.4	58.2
383	mC [*] mC [*] A [*] mC [*] T ^m CTTGTG ^m C ^m CTGG [*] A [*] mC [*] T [*] T [*]	26.8	68.5
384	mC [*] mC [*] mC [*] A [*] mC [*] T ^m CTTGTG ^m C ^m CTG [*] G [*] A [*] mC [*] T [*]	16.5	43.4
385	T ^m C [*] mC [*] mC [*] A [*] mCT ^m CTTGTG ^m C ^m CT [*] G [*] G [*] A [*] mC [*]	10.6	38.9
386	G [*] T ^m C [*] mC [*] mC [*] A [*] mCT ^m CTTGTG ^m C ^m C [*] T [*] G [*] G [*] A [*]	23.0	37.4
387	G [*] G [*] T ^m C [*] mC [*] mCA ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C [*] T [*] G [*] G [*]	31.0	36.9
388	G [*] G [*] G [*] T ^m C [*] mC ^m CA ^m CT ^m CTTGTG ^m C ^m C [*] T [*] G [*]	45.9	47.5
389	G [*] T [*] G [*] mC [*] mC [*] mCTGG ^m CT ^m CA ^m CAT ^m C [*] T [*] G [*] T [*]	42.8	81.7
390	A [*] G [*] T [*] G [*] mC [*] mC ^m CTGG ^m CT ^m CA ^m CA [*] T ^m C [*] T [*] G [*]	28.1	51.0

391	$mC^*A^*G^*T^*G^{*m}C^mCTGG^mCT^mCA^mC^*A^*T^{*m}C^*T^*$	49.1	85.8
392	$G^{*m}C^*A^*G^*T^*G^{*m}C^mCTGG^mCT^mCA^mC^*A^*T^{*m}C^*$	34.4	65.8
393	$A^*G^{*m}C^*A^*G^*TG^mC^mCTGG^mCT^mC^*A^{*m}C^*A^*T^*$	40.5	72.6
394	$T^*G^*A^*G^{*m}C^*AGTG^mC^mCTGG^mC^*T^{*m}C^*A^{*m}C^*$	91.8	57.9
395	$G^{*m}C^*A^*T^*G^*G^mCTT^mC^mCAG^mCTG^*G^*A^{*m}C^*$	38.5	60.3
396	$A^*G^{*m}C^*T^*G^{*m}CT^mC^mCAG^mCAGAA^mC^*A^*G^*A^*$	80.8	78.5
397	$T^*A^*T^*A^*T^*GTT^mCAG^mCTG^mCT^{*m}C^mC^*A^*G^*$	89.9	63.2
398	$G^*T^*A^*T^*A^*TGTT^mCAG^mCTG^mC^*T^{*m}C^mC^*A^*$	55.2	64.3
399	$T^*G^*T^*A^*T^*ATGTT^mCAG^mCTG^mC^*T^{*m}C^mC^*$	59.9	74.6
400	$G^{*m}C^*A^*G^*G^*G^mCAA^mCAT^mCTAT^*G^*T^*A^*T^*$	58.3	73.2
401	$G^*G^{*m}C^*A^*G^*GG^mCAA^mCAT^mCTA^*T^*G^*T^*A^*$	61.5	74.5
402	$G^*G^*G^{*m}C^*A^*GGG^mCAA^mCAT^mCT^*A^*T^*G^*T^*$	48.1	68.0
403	$T^{*m}C^*A^{*m}C^*T^{*m}CTGGTGAAT^mC^mC^*A^*A^*G^{*m}C^*$	21.9	54.5
404	$G^*T^{*m}C^*A^{*m}C^*T^mCTGGTGAAT^mC^mC^*A^*A^*G^*$	13.8	61.3
405	$A^*G^*T^{*m}C^*A^{*m}CT^mCTGGTGAAT^mC^mC^*A^*A^*$	15.1	55.2
406	$T^*A^*G^*T^{*m}C^*A^mCT^mCTGGTGAAT^mC^mC^*A^*$	36.7	70.9
407	$A^*T^*A^*G^*T^{*m}CA^mCT^mCTGGTGA^*A^*T^{*m}C^mC^*$	42.4	76.6
408	$mC^*A^*T^*A^*G^*T^mCA^mCT^mCTGGTG^*A^*A^*T^{*m}C^*$	57.0	77.2
409	$T^{*m}C^*A^*T^*A^*GT^mCA^mCT^mCTGGT^*G^*A^*A^*T^*$	45.8	65.5
410	$mC^*T^*G^*G^*T^{*m}CT^mCTGTTGGGT^{*m}C^mC^mC^*A^*$	37.2	60.5
411	$A^*T^{*m}C^*mC^*T^*GTG^mCTT^mCAGG^mC^mC^*T^*T^{*m}C^*$	31.2	66.6
412	$A^*A^*T^{*m}C^mC^*TGTG^mCTT^mCAGG^mC^mC^*T^*T^*$	41.2	73.5
413	$mC^*T^*A^*A^*T^{*m}C^mCTGTG^mCTT^mCA^*G^*G^{*m}C^mC^*$	38.7	65.1
414	$mC^mC^*T^*A^*A^*T^mC^mCTGTG^mCTT^mC^*A^*G^*G^{*m}C^*$	31.9	64.8
415	$T^{*m}C^mC^*T^*A^*AT^mC^mCTGTG^mCTT^mC^*A^*G^*G^*$	45.9	73.6
416	$G^*T^{*m}C^*mC^*T^*AAT^mC^mCTGTG^mCT^*T^{*m}C^*A^*G^*$	50.0	80.9
417	$A^*G^*T^{*m}C^mC^*TAAT^mC^mCTGTG^mC^*T^*T^{*m}C^*A^*$	51.9	77.1
418	$mC^*A^*G^*T^{*m}C^mCTAAT^mC^mCTGTG^mC^*T^*T^{*m}C^*$	53.2	68.4
419	$T^{*m}C^*A^*G^*T^{*m}C^mCTAAT^mC^mCTGT^*G^mC^*T^*T^*$	58.9	78.3
420	$T^*T^{*m}C^*A^*G^*T^mC^mCTAAT^mC^mCTG^*T^*G^{*m}C^*T^*$	51.1	72.9
421	$mC^*T^*T^{*m}C^*A^*GT^mC^mCTAAT^mC^mCT^*G^*T^*G^{*m}C^*$	49.4	69.1
422	$G^{*m}C^*T^*T^{*m}C^*AGT^mC^mCTAAT^mC^mC^*T^*G^*T^*G^*$	39.5	56.8
423	$G^*G^*A^*G^*T^*TGTAAG^mC^mCT^mC^*T^*T^*T^*G^*$	61.8	66.4
424	$G^{*m}C^*T^{*m}C^*T^*GGT^mCAAGG^mCTT^*T^*G^*G^*G^*$	33.8	49.8
425	$T^*G^{*m}C^*T^{*m}C^*TGGT^mCAAGG^mCT^*T^*T^*G^*G^*$	37.9	55.5
426	$G^*T^*G^{*m}C^*T^{*m}CTGGT^mCAAGG^mC^*T^*T^*T^*G^*$	48.0	74.1
427	$G^*G^*T^*G^{*m}C^*T^mCTGGT^mCAAGG^mC^*T^*T^*T^*$	51.4	68.7
428	$T^*G^*A^*G^*G^*TG^mCT^mCTGGT^mCA^*A^*G^*G^{*m}C^*$	38.0	72.9
429	$T^*T^*T^{*m}C^*T^{*m}CATGG^mCAG^mCAG^*A^*T^*G^*G^*$	87.5	84.7
430	$T^*G^{*m}C^*T^*G^*AGTTT^mCTTTAG^*G^{*m}C^*A^*G^*$	61.8	94.7
431	$mC^*T^*G^{*m}C^*T^*GAGTTT^mCTTTA^*G^*G^{*m}C^*A^*$	51.5	61.1
432	$G^{*m}C^*T^*G^{*m}C^*TGAGTTT^mCTTTA^*G^*G^{*m}C^*$	46.5	94.4
433	$G^*G^{*m}C^*T^*G^{*m}CTGAGTTT^mCTT^*T^*A^*G^*G^*$	61.8	80.4
434	$A^*G^*G^{*m}C^*T^*G^mCTGAGTTT^mCT^*T^*T^*A^*G^*$	68.1	74.7
435	$G^*A^*G^*G^{*m}C^*TG^mCTGAGTTT^mC^*T^*T^*T^*A^*$	52.3	83.7
436	$T^*G^*A^*G^*G^{*m}CTG^mCTGAGTTT^mC^*T^*T^*T^*$	62.3	71.5

437	^m C*T*G* ^m C* ^m C*AAGT ^m C ^m C ^m CT ^m CAG*G*G*T*T*	43.3	74.6
438	A* ^m C*T*G* ^m C* ^m C*CAAGT ^m C ^m C ^m CT ^m CA*G*G*G*T*	53.4	78.8
439	T*A* ^m C*T*G* ^m C* ^m C*CAAGT ^m C ^m C ^m CT ^m C*A*G*G*G*	34.5	74.9
440	^m C*T*A* ^m C*T*G* ^m C* ^m C*CAAGT ^m C ^m C ^m CT ^m C*A*G*G*	35.4	73.6
441	T* ^m C*T*A* ^m C*T*G* ^m C* ^m C*CAAGT ^m C ^m C ^m C*T* ^m C*A*G*	65.7	84.0
442	T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CAAGT ^m C ^m C* ^m C*T* ^m C*A*	47.9	93.1
443	T*T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CAAGT ^m C* ^m C* ^m C*T* ^m C*	53.6	85.3
444	A*T*T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CAAGT ^m C* ^m C* ^m C*T*	72.4	100.6
445	G*A*T*T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CAAGT ^m C* ^m C* ^m C*T*	68.6	79.7
446	G*G*A*T*T*T* ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CAA*G*T* ^m C* ^m C*	72.1	88.6
447	T*G*G*A*T*TT ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*CA*G*T* ^m C*	65.7	79.7
448	^m C*T*G*G*A*TTT ^m C*T*A* ^m CTG ^m C* ^m C*A*A*G*T*	51.0	68.6
449	A*T* ^m C*T*T*AGG ^m CTGG ^m C* ^m C* ^m C*A*A*G*A*	43.6	74.1
450	T*G*A*T* ^m C*TTAGG ^m CTGG ^m C* ^m C* ^m C*A*A*	38.8	70.0
451	T*T*T*A*T* ^m C*CTG ^m C* ^m C*CAAG ^m C* ^m C*T*G*A*T* ^m C*	51.0	76.2
452	A*T*T*T*A*T* ^m C*CTG ^m C* ^m C*CAAG ^m C* ^m C*T*G*A*T*	55.2	77.7
453	A*A*T*T*T*AT ^m C*CTG ^m C* ^m C*CAAG ^m C* ^m C*T*G*A*	68.1	71.1
454	T*A*T*A*T* ^m C*CTAT ^m C*CTAG ^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C* ^m C*	60.1	88.2
455	G*T*A*T*A*T* ^m C*CTAT ^m C*CTAG ^m C* ^m C* ^m C*A* ^m C*	64.2	85.2
456	A*G*T*A*T*AT ^m C*CTAT ^m C*CTAG ^m C* ^m C* ^m C*A*	62.8	86.2
457	A*A* ^m C* ^m C* ^m C*CAAGGG ^m C* ^m C* ^m C*T*A*A* ^m C*T*	83.3	90.7
458	G* ^m C*A*A* ^m C* ^m C*CAAGATGT ^m C* ^m C*CA*T* ^m C*	50.9	87.2
459	G*G* ^m C*T*T*AGGA ^m C* ^m C* ^m C*CTGA*A*A*G*A*	59.8	71.1
460	G*G* ^m C*A*T*GATTGTGGG ^m C*T*T*A*G*G*	32.3	51.6
461	A*G*G* ^m C*A*TGATTGTGGG ^m C*T*T*A*G*	31.0	60.2
462	G*T*A*A* ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*CAAG* ^m C*T*G*A*	50.2	63.6
463	G*G*T*A*A* ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*CAAA*G* ^m C*T*G*	27.1	51.9
464	G*G*G*T*A*A* ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*CAA*A*G* ^m C*T*	45.6	64.5
465	A*G*G*G*T*AA ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*CA*A*A*G* ^m C*	60.3	61.5
466	^m C*A*G*G*G*TAA ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*A*A*A*G*	59.2	82.8
467	^m C* ^m C*A*G*G*GTAA ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*A*A*A*	48.5	57.9
468	^m C* ^m C* ^m C*A*G*GGTAA ^m C* ^m C* ^m C*CTTT ^m C*T* ^m C*A*A*	37.8	70.2
469	G* ^m C* ^m C* ^m C*A*GGGTAA ^m C* ^m C* ^m C*CTT*T* ^m C*A*	31.9	58.2
470	T*G* ^m C*T* ^m C*AA ^m C*CATGG ^m C*CAAA* ^m C*T* ^m C*A*	42.1	70.5
471	T* ^m C* ^m C*T*G* ^m C*CT ^m C*CAAG ^m C*CATGG ^m C*A*A*A* ^m C*	45.2	77.7
472	G*T* ^m C* ^m C*T*G* ^m C*CT ^m C*CAAG ^m C*CATGG ^m C*A*A*A*	42.9	64.0

14. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'-O-MOE; los nucleótidos sin * son 2'-desoxinucleósidos; y ^mC representa 5-metilcitosina. Las uniones de internucleósidos son fosforotioato.

15. % de ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células SH–SY5Y tratadas con una dosis única de 2000 nM de ASO de tau durante 24 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.

16. % de ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células Huh7
5 tratadas con una única dosis de ASO de tau a 25 nM durante 48 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en las células de control tratadas con PBS.

Los gápmers que disminuyeron significativamente la expresión de ARNm de Tau en la Tabla 13 se seleccionaron y se evaluaron en células SH–SY5Y. Los
10 valores de IC50 de los gápmers 5–10–5 seleccionados con 5–metilcitosinas se determinaron en células SH–SY5Y como se describió anteriormente, y se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: IC50 de gápmers 5–10–5 seleccionados con 5–metilcitosina en células SH–SY5Y.

SEQ ID NO	Secuencia ASO ¹⁷	IC50 (nM)
313	mC*mC*T*T*G*mCT ^m CAGGT ^m CAAmC*T*G*G*T*	1115
327	mC*T*G*mC*mC*TGTGG ^m CT ^m CmCA ^m C*G*A*A*mC*	844
329	G*T*mC*T*G*mC ^m CTGTGG ^m CT ^m CmC*A*mC*G*A*	481
330	mC*G*T*mC*T*G ^m CmCTGTGG ^m CT ^m C*mC*A*mC*G*	555
331	T*mC*G*T*mC*TG ^m CmCTGTGG ^m CT ^m C*mC*A*mC*	818
332	A*T*mC*G*T*mCTG ^m CmCTGTGG ^m C*T*mC*mC*A*	918
333	mC*A*T*mC*G*T ^m CTG ^m CmCTGTGG ^m C*T*mC*mC*	981
334	A*mC*A*T*mC*GT ^m CTG ^m CmCTGTG*G*mC*T*mC*	608
335	G*A*mC*A*T*mCGT ^m CTG ^m CmCTGT*G*G*mC*T*	414
336	T*G*A*mC*A*T ^m CGT ^m CTG ^m CmCTG*T*G*G*mC*	393
338	G*T*T*G*A* ^m CAT ^m CGT ^m CTG ^m CmC*T*G*T*G*	588
340	A*A*G*G*T*GA ^m CAT ^m CGT ^m CT*G*mC*mC*T*	496
366	G*T*mC*mC*mC*AGGT ^m CTG ^m CAAA*G*T*G*G*	793
384	mC*mC*mC*A*mC*T ^m CTTGTG ^m CmCTG*G*A*mC*T*	810
385	T*mC*mC*mC*A*mCT ^m CTTGTG ^m CmCT*G*G*A*mC*	954
404	G*T*mC*A* ^m CmCT ^m CTGGTGAAT ^m C*mC*A*A*G*	12035
405	A*G*T*mC*A* ^m CT ^m CTGGTGAAT ^m C*mC*A*A*	743
381	A*mC*T*mC*T*TGTG ^m CmCTGGA ^m C*T*T*T*G*	2737

17. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'–O–MOE; los nucleótidos sin * son 2'–deoxinucleósidos; y ^mC representa 5–metilcitósina. Las uniones de internucleósido son fosforotioato.

5 **Ejemplo 11: Inhibición de la expresión de Tau de mono y humano por oligonucleótidos antisentido con 5–metilcitósina.**

Algunos gápmers que disminuyeron significativamente la expresión de ARNm de Tau se seleccionaron y se evaluaron en células de mono verde COS1. Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 15 muestra las actividades de gápmers 5–10–5 seleccionados en células COS1.

Tabla 15: Inhibición de ARNm de Tau de mono verde por gápmers 5–10–5 MOE en células Cos1.

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

15 18. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'–O–MOE; los nucleótidos sin * son 2'–desoxinucleósidos; y ^mC representa 5–metilcitósina. Las uniones de internucleósido son fosforotioato.

19. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las células Cos1 tratadas con una única dosis de 2000 nM de ASO de tau durante 24 horas en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.

Se seleccionaron y se evaluaron algunos oligonucleótidos antisentido que disminuyeron significativamente la expresión de ARNm de Tau, en neuronas derivadas de células madre embrionarias humanas (hESC). Los resultados se presentan como porcentaje de ARNm de Tau residual en relación con las células de control tratadas con PBS. La Tabla 16 muestra las actividades de oligonucleótidos antisentido seleccionados en neuronas humanas.

Tabla 16: Inhibición de la expresión de Tau humana en neuronas derivadas de hESC por ASO de Tau seleccionados.

SEQ ID NO	Secuencia ASO ²⁰	% ARNm residual ²¹
475	^m C* ^m C*A*T*G* ^m C*G*A*G* ^m C*T*G*A*T*A*A*A*	20.9
476	G* ^m C*A*T* ^m C*G*T* ^m C*A*G* ^m C*T*T*A* ^m C* ^m C*T*	40.0
477	^m C*T*T*T*G* ^m C*T*T*T*T*A* ^m C*T*G*A* ^m C* ^m C*	16.2
478	T* ^m C*A*A* ^m C*T*G*G*T*T*T*G*T*A*G*A* ^m C*	34.9

20. Los nucleótidos con * tienen una modificación 2'–O–MOE; los nucleótidos sin * son 2'–desoxinucleósidos; y ^mC representa 5–metilcitosina. Las uniones de internucleósido son fosforotioato.

21. % ARNm residual es el nivel de ARNm de tau en las neuronas derivadas de hESC tratadas con una única dosis de 10 µM de ASO de tau durante 10 a 14 días, en comparación con el nivel de ARNm de tau en células de control tratadas con PBS.

Ejemplo 12: Prueba *in vivo* de gápmeros dirigidos a MAPT.

La actividad *in vivo* de gápmeros 5–10–5 seleccionados se evaluó usando los métodos descritos en el Ejemplo 9. Como se muestra en la Tabla 17, algunos oligonucleótidos antisentido inhibieron significativamente la expresión de proteína y ARNm de tau humana en la corteza y el hipocampo.

5

Tabla 17: Inhibición de la expresión de ARNm y proteína de Tau por gápmeros 5–10–5 MOE *in vivo*.

SEQ ID NO	Dosis (ug)	Duración de tratamiento (semanas)	% ARNm tau residual luego de tratamiento ASO ²²		% Proteína tau residual luego de tratamiento ASO ²³	
			Corteza	Hipocampo	Corteza	Hipocampo
284	200	4	56	61	98	82
473	200	4	76	44	73	69
474	200	4	48	26	73	66
386	200	4	50	48	69	68
335	50	4	N/T ²⁴	76	N/T	103
384	50	4	N/T	65	N/T	111
313	50	4	N/T	98	N/T	144

10

22. % ARNm tau residual es el nivel de ARNm de tau en el tejido cerebral indicado de ratones transgénicos BAC hTau cuatro semanas después de una única inyección ICV del ASO indicado, en comparación con el nivel de ARNm de tau en el tejido cerebral correspondiente de los ratones transgénicos de control BAC hTau que no fueron tratados con ASO.

15

23. % proteína tau residual es el nivel de proteína tau en el tejido cerebral indicado de ratones transgénicos BAC hTau cuatro semanas después de una única inyección ICV del ASO indicado, en comparación con el nivel de proteína tau en el tejido cerebral correspondiente de los ratones transgénicos de control BAC hTau que no fueron tratados con ASO.

20

24. N/T significa no evaluado.

A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el generalmente entendido por el especialista experto en el campo al que pertenece la divulgación.

A menos que se indique lo contrario, todos los métodos, las etapas, técnicas
5 y manipulaciones que no se describen específicamente en detalle se pueden realizar y se han realizado de una manera conocida *per se*, como será claro para el experto. Por ejemplo, nuevamente se hace referencia a los manuales estándares y al estado de la técnica general mencionado en esta solicitud, y a las referencias adicionales citadas en este documento. A menos que se indique lo contrario, cada
10 una de las referencias citadas en este documento se incorpora en su totalidad por referencia.

Las reivindicaciones de la invención no son limitativas, y se proporcionan a continuación.

Si bien en la presente solicitud se han descrito en detalle aspectos
15 particulares y reivindicaciones, esto se ha realizado a modo de ejemplo solo con fines de ilustración, y no tiene el propósito de limitación con respecto al alcance de las reivindicaciones adjuntas, o el alcance del objeto del asunto de las reivindicaciones de cualquier solicitud futura correspondiente. En particular, los inventores contemplan que se pueden realizar diversas sustituciones, alteraciones
20 y modificaciones a la divulgación, sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación tal como se define en las reivindicaciones. La elección de material de partida de ácido nucleico, clon de interés o tipo de genoteca se considera una cuestión de rutina para un experto en la técnica con conocimiento de los aspectos descritos en este documento. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se
25 consideran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes de los aspectos específicos de la

invención descritos en este documento. Dichos equivalentes tienen el propósito de estar abarcados por las siguientes reivindicaciones. La reformulación del alcance reivindicatorio en solicitudes correspondientes presentadas posteriormente puede deberse a limitaciones de las leyes de patentes de diversos países, y no debe

5 interpretarse como una renuncia al objeto del asunto de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

14. Un oligonucleótido sintético que comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos un 90% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478,

en donde C en cualquier de las secuencias de nucleobases es o bien citosina o 5-metilcitosina, y en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'.

10

15. El oligonucleótido de la reivindicación 14, en el que el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleobases que tiene por menos un 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478.

15

16. El oligonucleótido sintético de la reivindicación 14, en el que el oligonucleótido comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478.

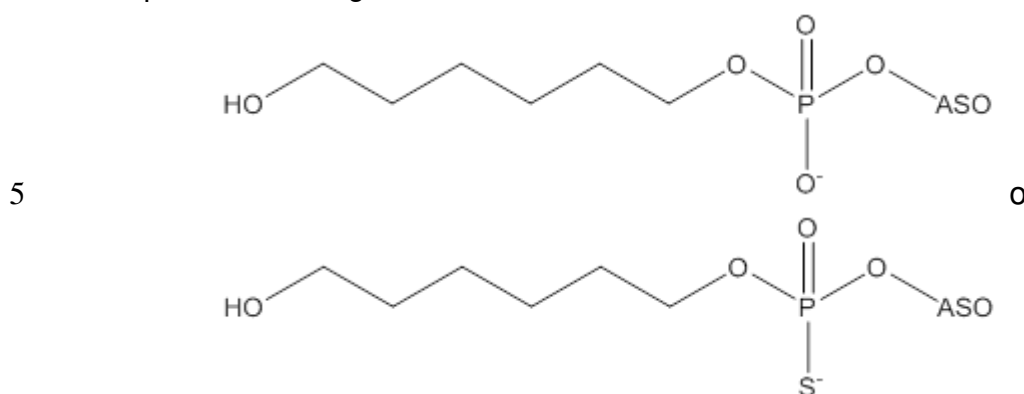
20

17. El oligonucleótido sintético de la reivindicación 14, en el que el oligonucleótido consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478.

25

18. El oligonucleótido sintético de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la unión de internucleosídico del oligonucleótido es o bien unión de fosfodiéster o fosforotioato.

19. El oligonucleótido sintético de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el oligonucleótido comprende un enlazador unido al extremo 3' del oligonucleótido a través de un puente de fosfato, y el oligonucleótido tiene cualquiera de las siguientes estructuras:



20. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en el que el oligonucleótido disminuye la expresión de ARNm o proteína tau independientemente de la ARNasa H.

10

21. El oligonucleótido sintético de cualquiera de las reivindicaciones 14-20, en el que cada C en cualquiera de las secuencias de nucleobases es 5-metilcitosina.

15

22. Un oligonucleótido sintético que comprende una secuencia de nucleobases que es complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 487-506, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'.

20

23. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleobases que es 100% complementaria a por lo menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 487-506.

24. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que el oligonucleótido comprende una o más 5-metilcitosinas.

5 25. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que cada nucleótido del oligonucleótido tiene una modificación 2'.

26. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que el oligonucleótido comprende por lo menos cinco 2'-desoxinucleósidos contiguos.

10

27. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que el oligonucleótido comprende por lo menos siete 2'-desoxinucleósidos contiguos.

28. El oligonucleótido de la reivindicación 22, en el que el oligonucleótido
15 comprende diez 2'-desoxinucleósidos contiguos.

29. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-28, en el que el oligonucleótido comprende 12 a 30 nucleobases.

20 30. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-28, en el que el oligonucleótido comprende 12 a 25 nucleobases.

31. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-28, en el que el oligonucleótido comprende 15 a 20 nucleobases.

25

32. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-31, en el que la modificación 2' se selecciona del grupo que consiste en 2'-fluoro, 2'-desoxi-

2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetilo (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietilo (2'-O-DMAEOE) y 2'-ON-metilacetamido (2'-O-NMA).

5 33. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-31, en el que la modificación 2' es 2'-O-metoxietil (2'-O-MOE).

34. Una composición que comprende el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

35. El oligonucleótido de la reivindicación 24, en donde el oligonucleótido comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478, en donde el primero al quinto nucleótidos comprenden un nucleósido modificado 2'-O-MOE, en donde el
15 sexto al decimoquinto nucleótidos cada uno comprende un 2'-desoxinucleósido, y en donde el decimosexto al vigésimo nucleótidos comprenden cada uno un nucleósido modificado 2'-O-MOE.

36. Un oligonucleótido comprende una secuencia de nucleobases
20 seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 284, 313, 329, 335, 366, 384, 386, 405, 473 y 474.

37. El oligonucleótido de la reivindicación 36, en el primero al quinto nucleótidos comprenden cada uno un nucleósido modificado con 2'-O-MOE, en
25 donde el sexto al decimoquinto nucleótidos comprenden cada uno un desoxinucleósido 2' y en donde el decimosexto al vigésimo nucleótidos comprenden cada uno 2'-O-MOE nucleósido modificado.

RESUMEN

Un oligonucleótido sintético que comprende una secuencia de nucleobases que tiene por lo menos un 90% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de nucleobases seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1-207, 209-284 y 286-478. Las composiciones y métodos de los mismos para disminuir la expresión de proteína y ARNm tau que comprenden Estas composiciones y métodos son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con tau.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> NOVARTIS AG
 <120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LA EXPRESIÓN DE TAU
 <130> PAT057142-WO-PCT
 <140>
 <141>
 <150> 62/270.165
 <151> 2015-12-21
 <160> 506
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"
 <400> 1
 gtccactaac ctttcagg 18
 <210> 2
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"
 <400> 2
 gcatcgtcag cttacctt 18
 <210> 3
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"
 <400> 3
 tatttgcacc tggagatg 18
 <210> 4
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 4
gactatttgc acctggag 18

<210> 5
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 5
catgcgagct gataaaat 18

<210> 6
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 6
accatgcgag ctgataaa 18

<210> 7
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 7
ccatgcgagc tgataaaa 18

<210> 8
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 8
cgtcagctta ccttggct 18

<210> 9
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 9
tgaccatgcg agctgata 18

<210> 10
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 10
atgcgagctg ataaaata 18

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 11
tttgacctg gagatgag 18

<210> 12
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 12
ttgcacctgg agatgaga 18

<210> 13
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 13
atttgacct ggagatga 18

<210> 14
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 14
tccactaacc tttcaggc 18

<210> 15
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 15
ggtttcaatc tgcaagaa 18

<210> 16
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 16
ccactaacct ttcaggcc 18

<210> 17
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 17
cactaacctt tcaggcca 18

<210> 18
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 18
actaaccttt caggccag 18

<210> 19
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 19
gctcagccat cctgggttc 18

<210> 20
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 20
gtttcaatct gcaagaag 18

<210> 21
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 21
agttcacctg gggaaaga 18

<210> 22
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 22
ttggaggttc acctggga 18

<210> 23
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 23
ggctacctgg tttatgat 18

<210> 24
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 24
aaagttcacc tggggaaa 18

<210> 25
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 25
gttcactgac cttggggtc 18

<210> 26
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 26
caaagttcac ctggggaa 18

<210> 27
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 27
cagcttacct tggctttt 18

<210> 28
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 28
gggctacctg gtttatga 18

<210> 29
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 29
tcttcagctg gtgtatgt 18

<210> 30
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 30
ttcaaagttc acctgggg 18

<210> 31
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 31
ccctttacct ttttattt 18

<210> 32
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 32
tgcttcttca gctgggtg 18

<210> 33
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 33
tcagcttacc ttggcttt 18

<210> 34
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 34
ctgcttcttc agctgggtg 18

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 35
ggccacctcc tagaacac 18

<210> 36
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 36
tcttaccaga gctgggtg 18

<210> 37
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 37
aagttcacct ggggaaag 18

<210> 38
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 38
gtcagcttac cttggctt 18

<210> 39
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 39
ggggcctgat cacaacc 18

<210> 40
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 40
aggttcacct gggaagga 18

<210> 41
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 41
gcttaccttg gctttttt 18

<210> 42
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 42
tcaaagttca cctgggga 18

<210> 43
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 43
ccactctcac cttcccg 18

<210> 44
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 44
ccccctttac ctttttat 18

<210> 45
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 45
gaggttcacc tgggaagg 18

<210> 46
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 46
gttcacctgg gaaggaag 18

<210> 47
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 47
cacctcctag aacacaac 18

<210> 48
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 48
actctcacct tccgcct 18

<210> 49
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 49
ttcaatctgc aagaagag 18

<210> 50
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 50
actgaccttg ggtcacgt 18

<210> 51
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 51
tttcaatctg caagaaga 18

<210> 52
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 52
ttcttaccag agctgggt 18

<210> 53
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 53
cagggctacc tggtttat 18

<210> 54
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 54
gggcctgatc acaaacc
18

<210> 55
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 55
agggctacct ggtttatg
18

<210> 56
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 56
ccacctccta gaacacaa
18

<210> 57
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 57
cactgacctt gggtcacg
18

<210> 58
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 58
cccctttacc tttttatt
18

<210> 59
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 59
ttcactgacc ttgggtca 18

<210> 60
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 60
ggcctgatca caaacctt 18

<210> 61
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 61
cactctcacc ttcccgcc 18

<210> 62
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 62
cctggccacc tcctagaa 18

<210> 63
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 63
cctttacctt tttatttc 18

<210> 64
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 64
tcactgacct tgggtcac 18

<210> 65
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 65
gcctgatcac aaaccctg 18

<210> 66
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 66
ctttaccttt ttatttcc 18

<210> 67
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 67
ttcttcagct ggtgtatg 18

<210> 68
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 68
gccacctcct agaacaca 18

<210> 69
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 69
tctcaccttc ccgcctcc 18

<210> 70
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 70
cttcttacca gagctggg 18

<210> 71
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 71
ttcttcttac cagagctg 18

<210> 72
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 72
atcagccccc tgtaaagt 18

<210> 73
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 73
gcttcttcag ctggtgta 18

<210> 74
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 74
acagggtac ctggttta 18

<210> 75
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 75
ctcagccatc ctggttca 18

<210> 76
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 76
cagccccctg taaatgaa 18

<210> 77
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 77
gggctcagcc atcctggt 18

<210> 78
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 78
tcttcttacc agagctgg 18

<210> 79
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 79
ctctcacctt cccgcctc 18

<210> 80
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 80
tcagccccct gtaaata 18

<210> 81
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 81
cttcttcagc tgggtgat 18

<210> 82
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 82
gggtcacctg ggaaggaa 18

<210> 83
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 83
catcagcccc ctgtaaat 18

<210> 84
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 84
 accatcagcc ccctgtaa 18

<210> 85
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 85
 gtccactaac ctttcaggcc gtgtc 25

<210> 86
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 86
 gtccactaac ctttcaggcc gtgt 24

<210> 87
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 87
 gtccactaac ctttcaggcc gtg 23

<210> 88
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 88
 gtccactaac ctttcaggcc gt 22

<210> 89
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 89
 gtccactaac ctttcaggcc g 21

<210> 90
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 90
 gtccactaac ctttcaggcc 20

<210> 91
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 91
 gtccactaac ctttcaggc 19

<210> 92
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 92
 gtccactaac ctttcagg 18

<210> 93
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 93
 gtccactaac ctttcag 17

<210> 94
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 94 gtccactaac ctttca	16
<210> 95 <211> 15 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 95 gtccactaac ctttc	15
<210> 96 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 96 gtccactaac cttt	14
<210> 97 <211> 13 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 97 gtccactaac ctt	13
<210> 98 <211> 12 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 98 gtccactaac ct	12
<210> 99 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	

<400> 99
 gcatcgtcag cttaccttgg ctttt 25

<210> 100
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 100
 gcatcgtcag cttaccttgg cttt 24

<210> 101
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 101
 gcatcgtcag cttaccttgg ctt 23

<210> 102
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 102
 gcatcgtcag cttaccttgg ct 22

<210> 103
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 103
 gcatcgtcag cttaccttgg c 21

<210> 104
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 104 gcatcgtcag cttaccttgg	20
<210> 105 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 105 gcatcgtcag cttaccttg	19
<210> 106 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 106 gcatcgtcag cttacctt	18
<210> 107 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 107 gcatcgtcag cttacct	17
<210> 108 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 108 gcatcgtcag cttacc	16
<210> 109 <211> 15 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	

<400> 109 gcatcgtcag cttac	15
<210> 110 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 110 gcatcgtcag ctta	14
<210> 111 <211> 13 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 111 gcatcgtcag ctt	13
<210> 112 <211> 12 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 112 gcatcgtcag ct	12
<210> 113 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 113 gactatttgc acctggagat gagag	25
<210> 114 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	

<400> 114
 gactatttgc acctggagat gaga 24

<210> 115
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 115
 gactatttgc acctggagat gag 23

<210> 116
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 116
 gactatttgc acctggagat ga 22

<210> 117
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 117
 gactatttgc acctggagat g 21

<210> 118
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 118
 gactatttgc acctggagat 20

<210> 119
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 119
 gactatttgc acctggaga 19

<210> 120
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 120
 gactatttgc acctggag 18

<210> 121
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 121
 gactatttgc acctgga 17

<210> 122
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 122
 gactatttgc acctgg 16

<210> 123
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 123
 gactatttgc acctg 15

<210> 124
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 124 gactatttgc acct	14
<210> 125 <211> 13 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 125 gactatttgc acc	13
<210> 126 <211> 12 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 126 gactatttgc ac	12
<210> 127 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 127 ccatgcgagc tgataaaata taaaa	25
<210> 128 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 128 ccatgcgagc tgataaaata taaa	24
<210> 129 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	

<400> 129
 ccatgcgagc tgataaaata taa 23

<210> 130
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 130
 ccatgcgagc tgataaaata ta 22

<210> 131
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 131
 ccatgcgagc tgataaaata t 21

<210> 132
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 132
 ccatgcgagc tgataaaata 20

<210> 133
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 133
 ccatgcgagc tgataaaat 19

<210> 134
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 134
 ccatgcgagc tgataaaa 18

<210> 135
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 135
 ccatgcgagc tgataaa 17

<210> 136
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 136
 ccatgcgagc tgataa 16

<210> 137
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 137
 ccatgcgagc tgata 15

<210> 138
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 138
 ccatgcgagc tgat 14

<210> 139
 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 139 ccatgcgagc tga	13
<210> 140 <211> 12 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 140 ccatgcgagc tg	12
<210> 141 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 141 agccatcctg gttcaaa	17
<210> 142 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 142 cagccatcct ggttcaa	17
<210> 143 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 143 tcagccatcc tggttca	17
<210> 144 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	

<400> 144
ctcagccatc ctgggttc 17

<210> 145
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 145
ggccagcgtc cgtgtca 17

<210> 146
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 146
gccagcgtcc gtgtcac 17

<210> 147
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 147
ccagcgtccg tgtcacc 17

<210> 148
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 148
cagcgtccgt gtcaccc 17

<210> 149
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 149
gtctccaatg cctgctt 17

<210> 150
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 150
tgtctccaat gcctgct 17

<210> 151
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 151
gtgtctcaa tgcctgc 17

<210> 152
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 152
ggtgtctcca atgcctg 17

<210> 153
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 153
tcacgtgacc agcagct 17

<210> 154
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 154
 cacgtgacca gcagctt 17

<210> 155
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 155
 acgtgaccag cagcttc 17

<210> 156
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 156
 cgaagctgct ggtcacg 17

<210> 157
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 157
 tttgctttta ctgacca 17

<210> 158
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 158
 ctttgctttt actgacc 17

<210> 159
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 159
tcttttgcttt tactgac 17

<210> 160
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 160
gtcttttgctt ttactga 17

<210> 161
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 161
ttttttgtca tcgcttc 17

<210> 162
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 162
tttttgtcat cgcttcc 17

<210> 163
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 163
ttttgtcatc gcttcca 17

<210> 164
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 164
tttgtcatcg cttccag 17

<210> 165
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 165
atcttcggtt taccatc 17

<210> 166
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 166
gatcttcggt ttaccat 17

<210> 167
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 167
cgatcttcgt ttacca 17

<210> 168
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 168
gcatcttcg tttacc 17

<210> 169
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 169
tgggtggtgt ctttgga 17

<210> 170
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 170
gggtggtgtc tttggag 17

<210> 171
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 171
ggtggtgtct ttggagc 17

<210> 172
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 172
gtggtgtctt tggagcg 17

<210> 173
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 173
atcccctgat tttggag 17

<210> 174
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 174
gatcccctga ttttgga 17

<210> 175
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 175
cgatcccctg attttgg 17

<210> 176
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 176
gcgatcccct gattttg 17

<210> 177
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 177
gcctcccggc tgggtgct 17

<210> 178
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 178
cctcccggc ggtgctt 17

<210> 179
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 179
ctcccggctg gtgcttc 17

<210> 180
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 180
tcccggctgg tgcttca 17

<210> 181
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 181
actggtttgt agactat 17

<210> 182
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 182
aactggtttg tagacta 17

<210> 183
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 183
caactggttt gtagact 17

<210> 184
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 184
 tcaactgggtt tgtagac 17

<210> 185
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 185
 tatgatggat gttgcct 17

<210> 186
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 186
 atgatggatg ttgccta 17

<210> 187
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 187
 tgatggatgt tgcctaa 17

<210> 188
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 188
 gatggatgtt gcctaata 17

<210> 189
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 189
ttttacttcc acctggc 17

<210> 190
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 190
attttacttc cacctgg 17

<210> 191
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 191
gattttactt ccacctg 17

<210> 192
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 192
agattttact tccacct 17

<210> 193
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 193
atttcctccg ccaggga 17

<210> 194
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 194
 tttcctccgc caggac 17

<210> 195
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 195
 ttctccgcc agggacg 17

<210> 196
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 196
 tcctccgcca gggacgt 17

<210> 197
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 197
 aaggtcagct tgtgggt 17

<210> 198
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 198
 gaaggtcagc ttgtggg 17

<210> 199
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 199
ggaaggtcag cttgtgg 17

<210> 200
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 200
cggaaggtca gcttgtg 17

<210> 201
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 201
accctgcttg gccaggg 17

<210> 202
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 202
ccctgcttgg ccagggg 17

<210> 203
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 203
cctgcttggc cagggag 17

<210> 204
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 204
 ctgcttgcc agggagg 17

<210> 205
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 205
 ccgtacgtcc cagcgtgatc 20

<210> 206
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 206
 ggctcagcca tcctggttca 20

<210> 207
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 207
 cccgtacgtc ccagcgtgat 20

<210> 209
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 209
 gggctcagcc atcctggttc 20

<210> 210
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 210
 ggccagcgtc cgtgtcaccc 20

<210> 211
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 211
 ggctctccca gcggaagga 20

<210> 212
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 212
 ccctcttggt cttggtgcat 20

<210> 213
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 213
 cgggacctgc ctcccagacc 20

<210> 214
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 214
 gctggtctct gttgggtccc 20

<210> 215
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 215
 gggctctctc catgtcaaca 20

<210> 216
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 216
 ggtctctgtt ggggtcccagg 20

<210> 217
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 217
 gggacctgcc tcccagaccc 20

<210> 218
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 218
 cccaacccgt acgtcccagc 20

<210> 219
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 219
 gcttcgtctt ccaggctggg 20

<210> 220
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 220
 ccgtgtcacc ctcttggctct 20

<210> 221
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 221
 cttggctctc ccagcggcaa 20

<210> 222
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 222
 cggcctcctt agctgctaga 20

<210> 223
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 223
 cagcgtccgt gtcaccctct 20

<210> 224
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 224
 gctcagccat cctggttcaa 20

<210> 225
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 225
cctggacttt gccttcctt 20

<210> 226
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 226
gtcccactct tgtgcctgga 20

<210> 227
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 227
acctggccac ctcttggtt 20

<210> 228
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 228
ttggctttgg cgttctcgcg 20

<210> 229
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 229
cgcttccagt cccgtctttg 20

<210> 230
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 230
 ggtgatcacc tctgccctcg 20

<210> 231
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 231
 ggtacctcct gcaaccaacc 20

<210> 232
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 232
 cacgtggctt cctctccac 20

<210> 233
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 233
 gcgtccgtgt caccctcttg 20

<210> 234
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 234
 caccctcttg gtcttggtgc 20

<210> 235
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 235
 gtcccagcgt gatcttccat 20

<210> 236
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 236
 gccagcactg atcaccctaa 20

<210> 237
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 237
 tgggtctctgt tgggtcccag 20

<210> 238
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 238
 ccgcctcccg gctggtgctt 20

<210> 239
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 239
 ggccacacga gtcccagtg 20

<210> 240
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 240
 gtccctcagg gttgccttta 20

<210> 241
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 241
 ggaccactgc caccttcttg 20

<210> 242
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 242
 cacctggcca cctcctggtt 20

<210> 243
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 243
 cccgcctccc ggctggtgct 20

<210> 244
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 244
 ggtgccttgc ccttccatcc 20

<210> 245
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 245
cccgtcacac tcacacaagg 20

<210> 246
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 246
cccaatccct gctgtggctcg 20

<210> 247
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 247
gggtcccact cttgtgcctg 20

<210> 248
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 248
gcttccagtc ccgtctttgc 20

<210> 249
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 249
cccttctccc acaggctgcc 20

<210> 250
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 250
 ctggtgccac cactgacaac 20

<210> 251
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 251
 gccactgcct ctgtgacacc 20

<210> 252
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 252
 gtgccaccac tgacaacaa 20

<210> 253
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 253
 cttgcccttc catcctggtg 20

<210> 254
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 254
 gcctggactt tgccttcct 20

<210> 255
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 255
 gcctctaact ccgtggctgc 20

<210> 256
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 256
 gatcccagag ccttccgtat 20

<210> 257
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 257
 catcctcgcg ccgcaagcca 20

<210> 258
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 258
 gcctcccggc tggcttca 20

<210> 259
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 259
 gtgcctggac tttgccttcc 20

<210> 260
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 260
ctgccactgc ctctgtgaca 20

<210> 261
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 261
cctggccacc tcctggttta 20

<210> 262
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 262
gggtgccttg cccttccatc 20

<210> 263
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 263
ccactcccac ttcttgtgct 20

<210> 264
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 264
gtgcttcagg ccttcgtcac 20

<210> 265
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
oligonucleótido sintético"

<400> 265
 ctgccagctt gccttctctt 20

<210> 266
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 266
 ctcccggctg gtgcttcagg 20

<210> 267
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 267
 cgcctcccg ctggtgcttc 20

<210> 268
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 268
 ctggccacct cctggtttat 20

<210> 269
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 269
 ggccacctcc tggtttatga 20

<210> 270
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 270
 ccatcctggt gccaccactg 20

<210> 271
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 271
 cctgccagct tgccttctct 20

<210> 272
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 272
 aatccctgct gtggtcgag 20

<210> 273
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 273
 gccaccactg acaaccaaga 20

<210> 274
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 274
 cttgtcggcc atgatatag 19

<210> 275
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 275
 taagcagtggt gttctctagt 20

<210> 276
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 276
 cctcccggct ggtgcttcag 20

<210> 277
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 277
 ctcttgccag cttgccttct 20

<210> 278
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 278
 cttctcctcc ggccactagt 20

<210> 279
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 279
 ctctccggc cactagtggg 20

<210> 280
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 280
 ccttctcctc cgccactag 20

<210> 281
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 281
 gagccttctc ctccggccac 20

<210> 282
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 282
 gccttctcct ccggccacta 20

<210> 283
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 283
 ccttacctgc tagctggcgt 20

<210> 284
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 284
 ccgtacgtcc cagcgtgatc 20

<210> 286
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 286
 gggctcagcc atcctggttc 20

<210> 287
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 287
 ggctctccca gcggcaagga 20

<210> 288
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 288
 ccctcttggt cttggtgcat 20

<210> 289
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 289
 gctggtctct gttgggtccc 20

<210> 290
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 290
 gtcccactct tgtgcctgga 20

<210> 291
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 291
 gggctctctc catgtcaaca 20

<210> 292
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 292
 acgctggcct gaaaggtag tggac 25

<210> 293
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 293
 aaaagccaag gtaagctgac gatgc 25

<210> 294
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 294
 ttttatattt tatcagctcg catgg 25

<210> 295
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 295
 acccacaagc tgaccttccg 20

<210> 296
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 296
 accagctgaa gaagcaggca ttggagacac 30

<210> 297
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 297
 ctctcatctc caggtgcaaa tagtc 25

<210> 298
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 298
 atagtctaca aaccagttga 20

<210> 299
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 299
 attaggcaac atccatcata 20

<210> 300
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 300
 gaaccaggat ggctgagccc 20

<210> 301
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 301 cgtccctggc ggaggaaa	18
<210> 302 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 302 tggtcagtaa aagcaaagac	20
<210> 303 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"	
<400> 303 ctggaagcga tgacaaaaaa	20
<210> 304 <211> 140924 <212> ADN <213> Homo sapiens	
<400> 304 gggattacag gcgtgagcca ccacaccag cccagaatgt ttattagaat gcacaattaa	60
taccagaggc agtggggaag gaaggactga gcagaggagg aagttgagtt gtgattcaac	120
ccaacaactg cctggctggc atggggagct ctggagttaa atagggccat cagactttcc	180
cagtgtgggg ccaacatgac tgggtcttta tacccccacc tctgtcagtc actcaacgtg	240
gtctccctgc aacaaggtga ctcttcgagc cgagacaatc cctgaaggga cagaggctga	300
agcctgtctg ccaacagcac tcccagtggc tggaacaagt ccttccttat aggggaatct	360
gggcggcaca cctccatctc catgtccatc acatacgata tcacagacat ttaaataattt	420
tgataactgt acataagagt ttcctttata atcttataga tcttatttta tgcatttgaa	480
aatattcttc tgagacaggg cttttatcat attgccatag ggtgccacga tataaaaaag	540
gttaaatact ctctgattca gaagtatcca atgatgactt ctctctcatg catttaattg	600
aaaatctggg ttttctcctt ctctgctagt tctctacctc tctccccacc tcccatatca	660
tagcctattc acatatgtct gaatctcatg atagacaagt tcaggttctt ttcccagggt	720
ctttttacca catccccca cccccacata aaaagtatat atggcacagc ctaggttcca	780
cccaaactct tttctcctct cttcctgggc ccacaactct cctacatata ttggtataacc	840
ttgcgcttag ggatggccat gtgactaagt tctaacagtg gaacatgatc agatgccact	900
tccagcctct aagacagcca gtgtgtttcc tccataagct ccttctcttc ctcccaactg	960

gagactctaa atgatgaccc tgcctcaagc aagcaaacaa caagtccttc aggggtggtg	1020
taggctgcaa atggaaggag cttgagtccc aaaccttcca cggagaaggc tggctaccaa	1080
cctggatcac tcaccaaga ctgctcgaag agttggtttg aaccattgtg ttttggggtc	1140
tatttattac aacagtttag cttgctttgt gaatagattt agtggcagag cctccaaatt	1200
ctatagatac attgatctca gtcctaaccg catctggaac accattaaat aaaggaattg	1260
caaaccaga gaaggtaatg aatttgtcta aggtcataca agatggctag gatcaggacc	1320
caactctcca gttttctttc ttctctgcta ttctgccttc tgtgatccta cataagtggg	1380
catgattgta taacatatgc ggccatgaga tttctctttc agcaagagaa agggacagga	1440
agaaagagag ggaatgcatt ttcttggcct gaattagtgt gagccattag ttacctacat	1500
tgactaaatt atctggaatg aacattcaac tctacatcac atatagttaa aatgacagat	1560
ctgcttaaga ttgtttctag catacgttat ttcaatttag gcaaagtga ccattcagtg	1620
tgaggggacc atactgtcat taggtccctg tcagttctca attatactgt tatcttagag	1680
ggggaaaaat gtgaaatttg aatgtagacg agtgttgatt tgactgctac agtttatttt	1740
acgtatagaa ataaaataat gtgtagcaaa agcattatta caaagatgat aatgaaataa	1800
ctagtattta taatagtata atagtatagt atttataata gtatgatagt ttaatgacta	1860
tttgtcagat gttgtgtaag aaactttata cacacacaca cacacacctc atttaattcc	1920
tgtatcaatc aggatacagg acgctgtggt aacaactcct caaatctcgg tggcttgcac	1980
aacaaatgct tatttctttt ttttttttga caccaagtct tgctctgtaa caggctggag	2040
tgcaatggtg caatctcggc tcaactgcagc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct	2100
gcctcagtct ctcgagtagc tgggaacaca ggcacgcgcc accacatctg gctaattttt	2160
gtgatttttag tagagatggg atttcaccat gttgctcagg ctggccttga actcctgacc	2220
tcaagcgatc caccacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccactgc	2280
gcccagcccc aaatgtttat ttcttgctca tgtgacatgt acttcctcga gtttttcctt	2340
cctgagatct aagctgaagg aacagctctc tggagccacg ccattctggt ggcggaaagg	2400
aagagtaaaa gtggtagaac cttgcaatgc tcttgaagcg cctatttgga atgtctacat	2460
catgtaaatg gtaatggaca agtatgtata atccccacac caaaaaaagg ggacactatt	2520
ggggacaata accacatttc aatgctgcaa gacggatatt gactgcaccc cttccctact	2580
ttcagaaaaga agaagagtaa ttttgctgaa ctccttctag agactggaaa tgtcccttcc	2640
agttggggtg attaggaag gctttggtaa aatttgagct agagtttgaa ggttaggtag	2700
actactggtg ggtgaagaaa gaacaaggac ctttgtaggc aaaggaaaac ctcagaatta	2760
cagaggtgga aaaagagttc tagtcaagcc acttcagctg gctacagagt aggtgggaaa	2820
gaaaatggga ggacaagggc tcagatgatg gggggttggg gcattggggg gacacttgaa	2880
agctaaacta aggggttgaa cttaatttag gaggcagtta gaagctttta catatttttg	2940
agcaagagag tgacataatt aaaatgatct gggccagggtg tgggtggctca cacctgtaat	3000
cccagcactt tgggaggctg aggagcttgg gtcacctgag gtcaggagat cgagaccagc	3060

ctggccaaca	tggtgaaatc	ccgtcctact	aaaaatacaa	aaattagccg	ggagtgggtg	3120
catatgcctg	taatcccagt	agctgggagg	ctgagacagg	aaaatcgctt	gaacccggga	3180
aacaggttgc	agtgagccga	gatcgtgcc	ctgcactcca	gcctgggcaa	cagagcgaga	3240
ctccatctca	aaaaaaca	acaaacacac	acaaaaaacc	aaaaataaat	aaataaaatg	3300
atcacttctg	aatactgatc	taactagggg	ttgcaggggtg	ggctgatata	gggagaaact	3360
ggagagcaag	gagatcacta	aggtccctac	atgtccagaa	ccaagataga	ggctctgaac	3420
taggatgggtg	gcagttagaa	caacaacaac	aaaaagtcaa	ttccaggctg	agtgcagtgg	3480
ctcatgcttg	taatcccaac	gctttgggag	gctgaggtgg	gagttagaaa	gcagcctggg	3540
caacactgca	agacctctc	tctaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagttagcc	aggtgtgggtg	3600
gtgcccacct	gtagtccag	caactcagaa	ggctgaggtg	ggaagattgc	ttgagcccca	3660
ggagtccaag	cttgccgtga	gctacgattg	tgccactgca	ctccagcctg	agcaagacct	3720
tgtctccaaa	aaaaggtcaa	ttccactgac	ttttctaagg	tgtacaccat	caaggggcag	3780
ctccatctcc	aggccattgg	ctcatgagac	attctgtagt	cagaaggcta	gggcagattg	3840
ctttgagcaa	gcccccatgg	tggttctcac	tcctacttct	ttgggtatat	gcccctctgt	3900
ttaaaaataa	agttaatatg	catttaaaaa	aaaaaaggag	aaaaaggtca	gttcagaaa	3960
ctgtgtgaat	aaagcatttt	acttgctttt	tctattaatc	tataacatat	gttgattttt	4020
taaaaagaat	ataagagcta	tgcaaattgg	agcttcaaga	caacttccca	tctccctagg	4080
aggagatggc	tgccctaaac	ccccctacat	agaaatcatc	ccactgcttg	ggcttaaaact	4140
tgatgttggg	gaaatgaaaa	atccaagcta	aggccgaagc	ctggggcctg	ggcgaccagc	4200
agaatgagga	ccactggtca	gtttcaggct	gaggtgcgtc	ttccagggga	caatctctag	4260
ctggccctta	aacattcaga	cttcaagctc	tattttacagc	ataaaggtgt	ttcaaaagac	4320
gtgatacaaa	taactgcaaa	tgctctgcga	tgtgttaagc	actgtttgaa	attcgtctaa	4380
tttaagattt	ttttttctga	cgtaacggtt	agattcacgt	ttcttttttt	ttaagtacag	4440
ttctactgta	ttgtaactga	gttagcttgc	tttaagccga	tttgtaagg	aaaggattca	4500
ccttggtcag	taacaaaaaa	ggtgggaaaa	aagcaaggag	aaaggaagca	gcctggggga	4560
aagagacctt	agccaggggg	gcggtttcgg	gactacgaag	ggtcggggcg	gacggactcg	4620
agggccggcc	acgtggaagg	ccgctcagga	cttctgtagg	agaggacacc	gccccaggct	4680
gactgaaagt	aaagggcagc	ggacccagcg	gcggagccac	tggccttgcc	ccgaccccg	4740
atggcccga	ggaggacacc	cacccccaca	acgacacaaa	gactccaact	acaggaggtg	4800
gagaaagcgc	gtgcgccacg	gaacgcgcgt	gcgcgctgcg	gtcagcgccg	cggcctgagg	4860
cgtagcggga	gggggaccgc	gaaagggcag	cgccgagagg	aacgagccgg	gagacgccgg	4920
acggccgagc	ggcagggcgc	tcgcgcgcgc	ccactagtgg	ccggaggaga	aggctcccg	4980
ggaggccgcg	ctgcccggcc	cctcccctgg	ggaggctcgc	gttcccgcgtg	ctcgcgcctg	5040
cgccgcccgc	cggcctcagg	aacgcgcctt	cttcgccggc	gcgcgccctc	gcagtcaccg	5100
ccaccaccca	gctccggcac	caacagcagc	gccgctgcca	ccgccacct	tctgccgccg	5160

ccaccacagc	caccttctcc	tcctccgctg	tcctctcccg	tcctcgccctc	tgctgactat	5220
caggtaaagc	ccgcggctcc	gaaatctgcc	tcgccgtccg	cctctgtgca	cccctgcgcc	5280
gccgcccctc	gccctccctc	tccgcagact	ggggcttcgt	gcgccgggca	tcggctcgggg	5340
ccaccgcagg	gcccctccct	gcctcccctg	ctcgggggct	ggggccaggg	cggcctggaa	5400
agggacctga	gcaagggatg	cacgcacgcg	tgagtgcgcg	cgtgtgtgtg	tgctggaggg	5460
tcttcaccac	cagattcgcg	cagaccccag	gtggaggctg	tgccggcagg	gtggggcgcg	5520
gcggcggtga	cttgggggag	ggggctgccc	ttcactctcg	actgcagcct	tttgccgcaa	5580
tgggcgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	gaggggtccg	5640
ataacgaccc	ccgaaaccga	atctgaaatc	cgctgtccct	gccgctgttc	gccatcagct	5700
ctaagaaaga	cgtggatcgg	gttctagaaa	agatgactcc	ctgcacgccc	ctccctgcac	5760
ctcccgagca	gtgattccga	cagggccttc	actgcccctg	atcttaggcg	ggggccggcc	5820
ccctcccctt	ttcctccttc	agaaaccgt	aggggacatt	tgggggctgg	gagaaatcga	5880
ggagatgggg	aggggtccac	gcgctgtcac	tttagttgcc	cttccccctg	cgcacgcctg	5940
gcacagagac	gcgagcagcg	ccgtgcctga	gaacagtgcg	cggatcccac	tgtgcacgct	6000
cgcaaaggca	gggttcacct	ggcctggcga	tgtggacgga	ctcggcgggc	gctggtcccc	6060
gttcgcgggc	acgcacagcc	gcagccacgc	acggatgggc	gcggggctgc	aggtgcatct	6120
cggggcggat	ttctttctca	gcgctcggag	cgcagggcgc	ccggcgtgtg	cgctccctgc	6180
cggaggcgcg	gggctggcgc	gcagggctcg	cccctcactg	cggcagtggg	tgtggacctt	6240
ggtgggagag	gaagggggag	gataggctgt	gcctcctccc	actcccggcc	ccagcccccc	6300
tttttttccc	cctcggaacg	cgaggtgcca	tccttttttcg	gcgtgtcacg	tcctttacggt	6360
gccatgccaa	accgggtggc	cgggcttcct	aggacagggc	ggggcctggc	attaaagggg	6420
gggggacaa	cagcgctgaa	atcttggcgt	tttgctgctg	cgggcgtgag	cactgggggg	6480
gttcgcccag	caccttcttc	gggggtctct	tgctttgtct	gtagagggtta	cgtgatctgc	6540
gctcccagcc	ctggtttctg	gctttttattc	tgagggtgtt	cagtcaacct	ccccctacg	6600
cccatgcgcc	tctctttcct	ttttcgctcc	tcattttccga	gcccattgtt	ggatctcgag	6660
gcttgctggg	ttcgatgaac	tcgagtcaac	ccccgaccc	ccggcacgca	tggaacgggc	6720
gtgaccgcgc	gcagcctcgt	ctcggagtct	gccggcgccg	ggaagcttct	gaagggatgg	6780
gattcgagtc	tccgtgcgcg	ctgcgggcgg	cggcagaggg	atctcgcccc	tccttacacc	6840
ccaagtgtcc	tgagggccac	gccacaccag	gttgcccagc	gagggacgct	ggctacccat	6900
ccgggggatgg	gtggggagcc	ctggcggggc	ctctccggct	ttacgccctg	ttgcttcgcc	6960
tggccggaga	atgtgaggaa	ggggcataag	gttactgggtg	cttcggccac	acccatcttt	7020
ctgagcccac	tggactgggc	gcagaggggg	gattgccatg	gaaaccacag	gtgtccggag	7080
aggggatctt	ggggctggcc	tcaccccttc	cctgcggaga	ttggggaccc	tggggtaggg	7140
ggagccgcgc	ccagtcggcc	tcctggagga	cacgggagga	agccccgaac	ccccgcgcct	7200
gaggctgttt	ctgattggcc	cctggaggcc	gcagacacgc	agataggcgg	ccctgggtgt	7260

atTTTTatta	atattatgtc	cgtactgatt	aatattatTT	atcttaaata	aatttcaccc	7320
gtgtccaagt	tcaccgcgcc	cccaaaaccg	agtctggggc	ggcaggggga	actcctggcc	7380
aacgaatcca	tgcctcgccc	tcctgtgatg	aacctggtac	gcacggTTTT	ctggttaatt	7440
ctatcgctga	aaactgggtg	ggggggcgca	cttctgagac	ggaagagcat	ctaggagctg	7500
aatcctccac	gcgggtcgcc	caggttgatc	tgaatttctg	gggaatggct	tggctgccc	7560
cccgggacca	ggccgaccct	ccttgacggg	ggcgtagagg	gctggagcct	gggtactgcg	7620
aggctcctcg	catggctggg	cccgccgcga	ggggttgcag	agcggctcag	ggatcgattc	7680
aagcatcgtc	tctcctccct	cgccccaga	cagagctggg	cgcggggttc	cccttccaga	7740
tggagcgagg	gtctcggggg	ggccccgga	aaggggagcc	cgcgccacg	gctacgtatt	7800
gccatctcgc	gagcagagat	gtcacctcct	gcctttggag	gaaagggagc	ccggtgggga	7860
tgagcgcatt	tagcccaatg	ctgggaacaa	agcgcactcc	gcgcttctgc	gatttcgctc	7920
cattttgaaa	tgtgttggcg	ctttggtggg	gccgctgcgg	tgggcaaggc	cgggggcgct	7980
gttaatggag	gaacctcagg	gggacgggtc	ttcgtaggaa	actctatcct	ggctctgcgc	8040
gcgctttaag	gaaatggctt	ccctccagga	cctcgaggga	tgcagctttt	gcgcggatga	8100
cgggtggggg	ctgaaccagc	cgggtgcgcct	ctggaaatgt	ctgggcacgg	atcctggggc	8160
catcgacgac	tcctcccat	tcccagcagg	cgggagctct	tacattccga	gcgagtgacc	8220
cctctcacc	tctggcgctc	acacacctgt	aactccaaac	ctccgtctca	gaatgggtcca	8280
ggctggaagg	gatgatgggg	gctccgacag	cgactgccta	gctcaccct	ctgcgtgctc	8340
agggtccagg	ctcagcagga	ccaatttgag	ttctatctga	tccccctcgg	ccccttaact	8400
gacccatcct	acaggagaca	gggaaatgtc	tttctaccg	cggttgattc	tgggggtgtca	8460
ttttgtgttt	tgtgatggct	gcttatatTT	actgtataag	cattgtatTT	actgtataag	8520
cattgtatta	taattactgt	ataagctgct	tatatTTact	gtataagcat	ctccaaatcc	8580
tccctctacg	taaacaaatt	aatggataaa	cagataagtg	tatcccctgc	ccccaccct	8640
gctacgcagg	tccggagtga	ctcttgaagc	tcatacatTC	cttggccaag	tttgcttctc	8700
taacagatgt	ttatatagca	ataacctggc	ttggctcttg	ggttcacctt	tggacgattt	8760
ggggaagggg	cttgttggct	ttgctgggtt	ttggatgagt	gacagtccat	gactgttcct	8820
gctggaaggg	cgtgactttt	aagtgggttc	taatatcagg	cattgctcct	ccgacaggaa	8880
caaaagaaat	ggatactgcc	cataaattgt	tagaaaactt	agaatcgctt	tgattgagga	8940
aaggtagat	ttattccggt	tggaaaaagt	ggcctttcta	ttaaacgtgc	cctttgaccc	9000
tcatgccctt	ggaggctcgg	gccagcctgg	agatgggata	agattgtggg	tttcttctg	9060
cctttttaac	atctgttgtt	acagtccatt	tgttgaaaat	ttaaagaaac	tgttttattc	9120
cactttccct	cagcatttat	gtgtgtgggt	tcagtagctc	tgtggctata	tgtacgaaca	9180
cgtgttatTT	ttccaattgg	acatgtgata	atTTTccaac	tggaccttgc	cttctattga	9240
tgtatTTatt	tagcatcttc	cttactccct	ccttgaaaaa	gaatcactca	aaaacaaata	9300
aaaacagccg	taggggccta	atacagtgct	agacatacaa	gaggatattc	gtccatacca	9360

aatggatttt	atccatgaag	gataaatggg	gaaatacagt	gggaagcagg	tgggaaactg	9420
cgtttgactc	tgctctttcc	tccaccacca	ctttcctcat	caccgtgttc	agagaccccc	9480
aaagccccct	cacactccca	gaaacacccc	cctggccact	cctaacttgc	catgcccagg	9540
agttaggtgc	ttccactagt	gacatggagc	tggcgtttgg	ggggcacctc	agcaggtgac	9600
gggaagagaa	gaccccagcc	tcaccagctg	ggctgcagca	gggagaggag	tcctcatgtt	9660
ccagcagggg	ctctcagctg	ttttcctgta	aaaccatggt	tctcaactgg	gggccactga	9720
gatgtctaga	gagatgtttt	tgttttcaca	actcggggag	ggtgctactg	acatcttgtg	9780
ggtagaggcc	aggaatgctg	ttaaacaatcc	tacaaggaag	gcacaggaca	gtctcctaca	9840
tcaaaatatg	accagtccc	aatgtcacca	ctgctggggg	tgacactggc	actgctatct	9900
taattacatt	cattgagtgt	cttttaggag	gccctattct	aagtgcttgc	taagattatc	9960
tcatttaatc	ctcacaacac	ttccgctatg	tagcaggtgc	tgttattatc	tccgtgatgg	10020
ggaaactgaa	gcacagagag	ggtagtaaac	ttgctaaagg	tcacagagcc	agtgggtggt	10080
ggagctggtt	gcctgacact	agttccctcc	cctctcagcc	acatgtgggt	ttacttggcc	10140
attgtggact	agtctgggaa	cccagatatg	atctataaca	ttgaccagct	agaatattga	10200
ttccaaaacc	actgtctcac	aatgaattt	ttacaagagt	ctgtaatcgg	agcatgaccc	10260
agaataaggt	tagggagatg	tggagttaaa	gctctcaatt	tcttatctgg	ccccgacaca	10320
gagagcaagg	catttcactc	tacattggtg	ctctgtttat	aaaacaaaga	gcaaatatct	10380
cttcctaagg	tccttaaacc	tcttcccca	atccagggtt	tctggactgc	tctgccatat	10440
gacggggcag	ctggtttgat	tgaccagggg	aaggctggaa	atcaagactg	ggggatcaag	10500
acgtagattc	agtgtggcca	aggtcaagtc	tctgagggtt	agggacatca	gatccccagc	10560
ttaggttctg	tacctcgga	aggtgaaagc	gttggcgccc	actgatgagg	cctgctctga	10620
gattgtgggt	gtgggttgag	ttgggtgggc	ataggcaagt	cctcttgtaa	gaatcttttg	10680
gcaaagatgg	gcctgggagg	cttttctcac	ttcctggggc	ccaggctttg	caataagtat	10740
tccattatac	tgtggtacct	tggggctacc	tgagaatcct	ctgtctcgcc	cctgttgcc	10800
tgccaaagag	tttgctgtcc	aagaattcct	ttcctgtctc	caggtgccat	gctcctgcca	10860
cctctgccag	gttccctgcc	tgcccagatg	gctcccaact	gagtgtgagg	aggaatttga	10920
gacaggtttt	gagctttctg	ggttctccag	ttaggaaact	ttctgtaagc	atgcagatag	10980
aatgggcttc	agcaaaatac	aaactcgaac	aacttccatg	tatagtcctt	taattttctt	11040
tgcttttttc	atatttcatc	aggctccatg	ctgagcccaa	tcagggaccc	gatagaaatc	11100
caaacaccat	gtcagcgagt	ccccaaagaa	tgcattttgt	gccaaggcta	ttcaaggaag	11160
gtttgggagc	agctcaaggg	cagacactgt	taccctcccc	caggtcccca	gtgcagggca	11220
gtgttctgca	tgtggaggca	gtttggccta	atggttaagg	aggtaggctc	tgatcgggcc	11280
tcctgggcac	aaatcccagc	tccctgctca	ctgtgagacc	taagccatat	tgtttagctg	11340
cttggagagt	tttttgtcat	ccacaacttg	gagtatgatg	gtacctgtct	cacgggttgc	11400
catgggggtt	acacaagcta	acccgttact	cactagggcc	aagcacatag	taactgctca	11460

gtaaatggca	tcatcggcgg	tgtcctgtgg	atgagtgcct	gtgattggct	gaatgaccag	11520
aggggtctaa	agatcctggg	gatggaatca	gttgtacaga	taaattgtta	cactgagtag	11580
ggatcaagat	aggaaaagtc	ggcaactacc	cagctcccct	gcaccaaact	gggcagaagt	11640
ggatcctctg	aaaattgcac	acacccatgt	ttaaattgtac	acacagaact	cttgccacag	11700
gcaagcggag	atttgtcatc	tgctgtccct	gcctcatctt	cttcctgaaa	tccactccat	11760
gccaggaata	aactgcatgc	tctccaccag	cccaaactga	cctgccttcc	cgccagccat	11820
cccgggcagg	gtgacctggc	ttagtacatc	gggttcagag	atctttccag	tttactcggt	11880
gaataaaaag	tgagggtcga	tcgagaaagt	aatggcagtc	agggaaggcg	aaggaggtaa	11940
agaagagatt	ttacaaatga	agtaattcaa	cagagtgcctg	acattggtaa	actggcaaac	12000
agatttcagg	gtggttgggt	gagagtagag	tagaaaagga	ttaaataaag	caaacttgtg	12060
gtgtactgaa	tcttaggaat	tccatgtatc	caataagtat	agtcatttat	gaattaataa	12120
attcggccta	agaagccttc	ttatcgctta	aatcaagact	aagtaacaat	atatcagttt	12180
taaaaagtca	ttatatcaga	aaatcattta	aatgatacac	atagatttcc	aagattttac	12240
tttaaccgaa	actatataaa	tgtgaatttg	ttcaccatc	ttttgacaca	gggctcaggt	12300
cttctcttgg	tgtctggatc	agccagttga	aatttcttgt	ctgttttgcc	tatgccacat	12360
taataatgca	ctgtctgggt	cctccgattt	cagtttggat	tttgggttta	cattgtggag	12420
tcatctgaat	gcagaatcct	tcagggattt	tacttttttt	tttttttttc	atggctctta	12480
ccatccccatt	tgatagtaaa	tattactcac	ctttatgaag	tctttccaaa	acattcaact	12540
aaattttctt	aaaatcattg	aatgatttga	agagcttatt	cctcagcact	tttactccat	12600
cagcttgcac	cttatttttt	aatctttttt	tgagacggag	tctcgctcta	tcgcccaggc	12660
ttaagtgcaa	tggcgcgatc	ttggctcact	gcgacctcca	cctcctgggt	tcaagcaatt	12720
ccgcctcagc	ctccgccgta	gccgggacta	caggtagaca	ccataatgct	cggctgattt	12780
ttgtattttt	gtagggatgg	ggtatcgcca	tgttggccag	gctgggtccc	aacttctgac	12840
ccaagtgatc	caccacctc	ggcctcccaa	agtgtcggga	ttacagggtgt	gagccaccgc	12900
gcccggccag	cttgcacctt	atttaggata	tgtgattatt	atagcaagtc	tggtgtacat	12960
acaagatttt	gaatgggcac	agatgacctt	tagtaagtgc	ttggctgtga	taagaggcag	13020
tcctgactgc	agatcaggct	gtgtggaccc	cagccttgca	tgtttacaga	ccttcatgtc	13080
ttattcttac	agggtatcag	aagaacacct	actggggaaa	cttataaatt	agtaaaagggt	13140
gggcattctc	cccgccatc	ttctgtctgt	ctgccaggac	tagcacagca	ctttgaagtc	13200
attcacatag	aatcccaact	taagagggtg	aaatcctcct	caacagactg	aaaataagtt	13260
taaattccct	ttgctatatt	aactcccctg	aggaaagagt	cttagatcaa	tgtccaacac	13320
taaaaacagt	tttaaactag	caagtgagaa	ttaaactctga	agcaattgat	aataatgttt	13380
cattcattcc	tctccttttg	ccccgtccac	cctactgcta	aatccaggca	tcaaagagaa	13440
gagggacata	attatctcta	gtcccagctg	ctggtttttc	ttccagccta	tggcccagtt	13500
ttctgtttta	ctgagaaggc	tggtgatgtt	atcttgggat	ctaagtctgc	agtttcacca	13560

caaaaagtcc	agggatgcac	tttcatgctt	gtgtcctcct	ccctgggata	gcaaggatat	13620
tagaagaccc	ctggctctgt	aattgcttgt	catgtgctct	acagacgcca	cagaatgcca	13680
agaacgaagt	gctgggaagg	acaaattcat	ggaaccgtgg	gacggtgctc	ctcccccagc	13740
gtaaaggaca	gctcctcctc	ctgaattgga	gccagcgttc	taaatcatgt	gtcaacagag	13800
ttgtcctgga	tcggatccag	ttctgccatt	gatttgcagg	tcatttcagt	ggtacctggt	13860
tccagttggt	cttaattgaa	cagtggcacc	aaactattgt	cttgccctcat	ccccctccca	13920
tggcctgtcc	cccaaaaaga	gacttcttgg	gtaattaatc	agggcaacat	caggcagtct	13980
gggcgcggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgaggcg	ggcagatcat	14040
gaggttagga	gattgagacc	atcctggctt	tgtgaaaccc	cgtctctact	aaaaatacaa	14100
aaaattagcc	gggcgtggtg	gcggg'gcct	gtagtcccag	ctactcgaga	ggctgaggca	14160
ggggaatggc	gtgaaccg	gaggtggagg	ttgcagtgag	ccgagatcgc	accactgcac	14220
tctagcctgg	gcgacagagc	tagacttctt	ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	ggaatctctt	14280
tggttttata	tatTTTTTTT	tatatatata	atatatatta	aaatataata	tatatattta	14340
tataatataa	tatataaata	tattatatat	tatatatttt	tatatattat	atattatata	14400
tattatatat	tatatattta	tatatattata	tattatatat	atttatatat	tatatattta	14460
tatatattat	atatttatat	ataatatata	ttatatatta	tatatattat	attatatatt	14520
atatatttat	atatattata	tattatatat	attatatatt	atatatttat	atattatata	14580
tttatatata	ttatatatta	tatatattat	atttatatat	tatatattta	tatattatat	14640
atatttatat	atattatata	ttatatatta	tatatgtata	tattatatat	gttatatat	14700
atatatattt	atatatataa	tatatgtat	atattatata	tctaatatat	tatatatatt	14760
atatatatta	tatatataa	tatatattat	atattatata	tattttttata	tatatataat	14820
gtataatata	taatatatat	aaaaacatat	ataatatata	ttatatatta	tatatatat	14880
atatatatta	tatatattaa	atatatttta	tatatattat	atatattata	tatatataat	14940
atattttata	tatatattat	atatatacac	atatatatat	ataaatgagg	ccaggctcgg	15000
tggctcacac	ttgtaatccc	agcactgtgg	gaggatcact	tgaagccagg	agtctgagac	15060
tagcctgggc	aacaaaacaa	gacctgtct	ctacaaaagg	aaactgtaaa	aattagctgg	15120
gcatgatggc	atgtgtctgt	agccctagct	acttgggagg	ccgaagcagg	aggatcgctt	15180
gagcccagga	gttcaaggct	acagtgagct	atgattgtcc	catagcactc	cagcctgggt	15240
aacacagcaa	ggccctgtct	ctaaactttt	tttttttaat	tctattttata	tttacctgta	15300
tttaaagtgt	aatattcact	acctatttgt	tgcattgcctg	catttttttat	actgggcttg	15360
ccaaaaaccc	gaacagcttt	ctactttgac	aatgtatcag	aattttaaatac	agcaatatgt	15420
taataagcca	agcaaagggt	atatatgcaa	ataaaactgt	tgtctataac	ctcctgttac	15480
actggggcac	agcaaaagtc	atggtgtagt	cgcatgtgaa	cctgtccctt	tcatactgac	15540
tcattgccag	gaaacatcag	gaatagccat	ttggaagagt	catcagccct	cccaccatcc	15600
gttttctgtc	ttgtcttttc	cctatgagca	ggggaaattc	cacgctggcc	ccaatcccca	15660

gtgcagcggc	tcagcctctg	cctctgctgc	tggtcccat	gaggccagct	tagaaacgga	15720
ggattttgca	gaacatccct	aatccgctt	gaataatgaa	gtgatcattc	ataaactcac	15780
ctgaacctta	ttaaaaccta	tttaatat	ttcctggata	atcctatagg	gataaacttg	15840
ctcctgggct	tctctccacc	gggttcagtt	cttccttttag	tggtgaagtt	cctcccttct	15900
tagcatctca	actgtgcctg	agaaaaggcc	agtggcggct	gcactctggt	ccctgtggag	15960
tgtaataaaa	gactgaataa	attgaaataa	atccctttca	atgtcattaa	gtgctataaa	16020
taatcatgaa	ccaatgttcg	atggctgatg	agaaatgcaa	gaaaaaattt	ttaatcagta	16080
ggattcataa	gttgacaatc	tgggccaagt	taaaaaaaat	aaaaataaaa	agacttttaa	16140
aaagatctta	tcgtttgtta	ccagtaagac	tgaattccag	aagcaagcta	ctccctcatt	16200
tgtgggcccc	tgttatcact	ggctgcttag	ggttgccaa	ccctgaattc	atttgtcaac	16260
taagagattt	ttggccaaga	ttaagatttc	ccatgcctcc	atatttccat	ctgagaaatg	16320
gagattatac	tgtcttcccc	ctcagaatgg	atgataatgt	ggtctctctt	ctgttcgcat	16380
agtcatagaa	ctgaaataaa	acaacttaag	agaattcctt	tgagcttctc	agaagtgctg	16440
cagggctggg	ggatgcctcc	caggagccgc	agtcagggtgc	tgatctgaag	tctttggtgg	16500
gctgacttta	gcctgacctg	aaatagtata	gctgctgcca	cctggctccc	ttagcgctcag	16560
tcagacggtg	cagctggttc	ctaggggtga	gggctgagcc	agcaggggtcc	gtgcccagga	16620
gggatgcatg	ggtggccaca	gcccagcctg	cactgatctt	gtctgtcccc	ttctttggaa	16680
ggaaggagcc	caaaccagg	gtgcaagaca	gtgggtgggg	gtgccttgag	catgacctca	16740
agtgatttcc	agcccctgcc	agtgctgact	tctctgggga	agggtgga	cttccttctg	16800
ggctcaagtc	acgacccttg	gatggaattt	cctgggagct	tttctgtttt	ttctggagtt	16860
ttcagttttt	tcctaaccag	acagggactt	ggtacagaat	ctcatattct	aattatgcct	16920
aggagcagcc	tctccccacc	actcacagtg	tttagcatgt	gacaggaatc	gattaaggca	16980
tgagtgatta	aattaaagcc	aggcattgac	ttggatggtg	taatattctg	acatctgttt	17040
ggtgtcaaag	gcacggggca	ggcgcttaa	ttgaactgct	tgcacctggc	atttgaattg	17100
agccagagcg	gggctaaagt	cagtttgcct	tcaccctgta	aatggagggt	ttctccggag	17160
cgtggatggt	gggaggtatt	tcagggtgta	tgcataaccc	ccaccctgac	aatggcccat	17220
ctcttctcca	gcgtggccag	gtttgagtgc	cagtcctggg	tgtccagtgg	ccccatagcc	17280
ttgcgtttta	gtaaaatgct	gccccatta	ccacctgggtc	tgtgcacttc	ggtcactgga	17340
atttgccatc	ttccagtccc	gaatgtggca	agccatggag	ccttaagctc	ttctccctcc	17400
acatcctgga	acagaccgc	cagtttcttc	caggcattgc	ctcagtttgc	ccctctgttt	17460
ccagtccac	tctcaccagc	gataaaatga	ttttagacct	tatcatctca	ccctcggatc	17520
cttatggaaa	caataatgag	ttgttcctg	tttcaattcc	aaaattcata	tccaatccgt	17580
tttgcatgcc	attgccaat	tcctcccaga	gcaacccgt	cacctgccct	ggccctctcc	17640
aagtgtggtc	ctgccatggg	catgcctgc	taagccaagc	tggcctcgag	ctgcctgccc	17700
gggtccccc	accttggtc	acctccctgc	ccagtccgc	ctcctgccag	cctgcctgt	17760

ggctccttca	tagatgccgt	gctctttctg	ccccttgctc	acccatggca	gccttgcccc	17820
tctctccctg	ccccaccccc	tattttaaatt	gacctgacct	tcctcagtgt	ccatcttccc	17880
cgaagctttc	cccagccttg	gcactcaagg	tccagaggct	acgcgtttcc	tctcacctgt	17940
ggcagcgccg	tgctccccag	tgccctcacag	tttccttctt	gcccccgctt	cctgtgtagg	18000
actcatctgc	ccacaggttg	cacgtcctgt	gagggcaagg	actgtgtctt	atgtgacttt	18060
ccttctccag	tcacagagct	gggcacatag	atagctcaaa	accctcttta	ttaacacagt	18120
tggaatgtga	gaaatcaaac	aggccaatgt	caaagttagct	ctccttattt	aaatcaagtc	18180
agttctccac	ctcctagcac	tcagttccag	tactctatat	acatggaaat	aataaaaaac	18240
acatttcctt	tgaaacattc	tataatcggt	cctttgcctt	acttcagacc	aacttaacgc	18300
actccccatt	ggtccaaatg	agttttgcta	tacgaagatg	ctgataataa	tagcagcagt	18360
ggattattct	gctaaaacca	ttgcctcggt	aatcctcagt	cccgagggtg	ggattattat	18420
cctcattttg	cagagaagca	aactgagact	cagagatttc	acagctgggg	agggagccag	18480
ctcatccctc	tgtccaggcc	caagctctct	cccgttgcc	ttcctgcctc	tgcaacctca	18540
gagcatcccc	catctggttc	tactgcctgt	gctagtcgtg	caggagccaa	aagacacgtc	18600
tttagtgcta	aggactggag	aagccatgcc	ctccagcctc	tgtgaatggg	tcatatgtaa	18660
catgagcctg	gagaaattat	ttgaaaccaa	aggcaagcct	ctaaaccagg	ctgctgcttc	18720
atggcgccgg	tgacggcaga	accaaattta	gtgctgtggg	cagggtccaca	cttatcaaata	18780
agagaagctc	atTTTTtctt	cggctcacat	caagcatgaa	aaatgttcac	acataccccc	18840
cacacacaca	tgctttccgg	aggggtccat	gtggctagag	gctggaagat	gtggatgaga	18900
ggagcctggc	aggtaaagcc	aggaagatg	acattcagct	tcccagacag	catctacagg	18960
gagaaattta	attaaaagt	gggcggtttc	cctgagcaag	gcagacaaag	tcagccctct	19020
actgttaaga	aaaaggggtca	cagtgagagg	ggagggtgagg	agactgagtc	tgtattttct	19080
agtctgttgg	gtacacttac	ctgatcccc	ttcctcaaaa	atccacttta	ctttccccat	19140
gtctacacca	atgtggttca	cactctggga	ccaggaaaag	ggggagtgat	ggggaacaga	19200
gaaggaggga	gctcacacag	ctgaggctgg	ggttatgcat	atcgaattac	ttagaatttg	19260
caacctcaca	gggtactttc	atggcgttga	aatacacttc	ccacagccac	cctccctcta	19320
actaaaagca	agagtcattt	ctcagttctg	gtcttgccctc	ccacgttctc	ctccacattt	19380
aagaaaatcc	accagctaca	aagtgaagat	accatatgtg	atatcccacc	ctagtttctg	19440
ttttatcagg	gtttggagca	ggtggagcag	gcagagggat	catttcagcc	tataaattgt	19500
attaaggggtg	agtactgagt	cattcttcaa	gaaaagtttt	agaagcatcc	aaaactgaag	19560
ggtggagcca	cctggagaca	gtatcatcag	tcctggcccc	gagcatggcc	tgcataggcc	19620
cccatggatc	ccagcgggag	ctgcagagt	cgggcacctt	ggcacacagc	cctgagtgc	19680
aaattaggag	ctgggcagag	ggcatctctc	tgctcgccatt	gggcagccca	gggcacactg	19740
gtcatagcct	tagaccacga	acaccctgtg	ccggggggac	agatgcaacc	agtgtgccct	19800
gggctgcca	atggcaacag	agagatcgac	acctggaccc	catgtcacgg	ggactccact	19860

actaaggctc	ctaagactgc	caccttccag	tgggataagc	cctgcctcct	actggggccca	19920
caatgtgcag	agaacacttg	ggactacctg	gcttttctgga	tacacaaata	ttgatccaat	19980
ctggactaat	tagaagggtca	gtcccaataa	caaatcgaag	tcagctgggc	gtgatggctc	20040
actcctataa	tcccagcact	ttgggagggt	gaggtgggca	gatcatttga	agccagaagt	20100
tcaagaccag	cctgggcaac	atagcaaaac	cctgtctcta	ctaaaaatac	aaataattag	20160
gctgggtgtg	gtggctcatg	cctgtaatcc	caacagtttg	ggaggctgag	gcagggtggtc	20220
acctgagggtc	aggagtttga	gaccagcctg	gccaacaggg	tgaaaccccg	tgtctactaa	20280
aaacataaaa	attagccaag	catgatggca	tgtgcctata	atcctggcta	ctagggaggc	20340
tgagacagga	gagaatcgct	tgaatccagg	aggtggttgc	agtgagctga	gatggtgccca	20400
ctgcactcca	gcctggttga	cagagcaaga	ctctgtctca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	20460
aaaagccatg	cctggtggag	cactacgtgt	aatctcagct	atgtgggagg	ctgaggcacg	20520
agaatcactt	gaacctggga	ggcagtggtt	gcagtgagct	gagatcgcg	cactgcactc	20580
cagcctgggc	gacagagtga	gtgagactcc	atttcaaaaa	aataataaat	ctgagtcact	20640
ttaatattgt	tatttgatg	tcaacctcta	ggtgtttgag	acaggagagt	gatatggggg	20700
cactggaaac	acacaggcac	ggggtgtcct	cacacttggg	tagcccacac	gatgtgattt	20760
cagggtgctg	ggagggtccc	ccactcccca	aattactaac	aagtggatag	tactttacag	20820
tttatatgat	ctcatttgat	tcttaacatg	agcctgtgag	tgaaaaattc	cttcccctct	20880
tctacagatt	aggacgttga	gattcaggga	ggttcagagg	gattcaggga	agtcaagtgg	20940
cacctggagt	cccgtggcta	atgtgaggcc	ggtaggggat	tcgaaccag	gatttgtgct	21000
tcttatgcct	gggcttctgc	tccctggggc	atggtcttcc	ccctagcttt	cccattcact	21060
gcttttagcct	aggggtccta	ccctttatta	aactgccagt	gcctcactgc	ttttctcccc	21120
caaagacaaa	aaaaaagtgt	ttttgctttt	gttttgtttt	tcatgggcag	agacctggaa	21180
tttcagcttg	agaatttggt	ccatatgata	aataaatcaa	cagatggctt	tttccttaaa	21240
aaaaaaaaaa	aaaaaaacta	agatgtatgt	gcagtgaggc	ataatttgta	ccaaaaagtg	21300
ctcaccacac	tgtagtcatg	ggggcaggag	gcagccgcgg	gtgaaggagg	aaatcttgga	21360
gtccaggcag	cccccttctg	ggctgaactg	gggagctggg	ggtgctgcca	gccctgccag	21420
gttctcctag	gaggcggcag	ctcatatggc	tgtgggagga	ggcagaggga	gcctcatatg	21480
caccacatt	tccagggatc	tagaagacag	aaggaggaaa	accaccatca	tggttaaagca	21540
gacagttagg	taacacatcc	tgtaatacaa	gttatttttt	ccacatctaa	aggctaaaaa	21600
tagttgttag	aatttaaaga	taattggtaa	atgagtttct	atccttctag	tttcacatca	21660
aatggaatca	tgctgccttc	acatcactag	tgcccgttat	ttgtgtttta	tttccacaat	21720
gttgtcta	tccactcttt	gggcttcccc	agggatccag	cctccctcac	tcgcccacg	21780
caggggagatg	ctttattcat	ctttgtgtct	tctgtgccgg	gcatagcgca	tgccacagaa	21840
taagcactca	gtaattgatt	cacgagtga	taaatggatg	agtgggtgag	ttcaatattg	21900
actacaaaaa	ccctaaggcc	acactggtga	gtggctgcgc	ctgtagtccc	agctgctggg	21960

gaatctgagg	caggaggatc	tcttgagccc	aggagtttga	aactagcctg	ggcgatatag	22020
cgagaacctg	tctcaaatga	caaaaacagg	gccagggtgca	gtggctcacg	cctggaatcc	22080
cagcacttta	ggaggccaag	atgggaggat	cacttgaggc	caggagtccg	agaccagcct	22140
gggcaacata	gggagaccct	gtctctacaa	aaaatttttt	aaaaatttagc	tgggcatggc	22200
ggtgtgcgct	tgtagtccca	gctactcagg	aggctgaggc	aggaggatca	cttgagccca	22260
ggaaattgag	gctgcagcga	gccatgatgg	caccactgca	ctgcagcctg	ggcgtcagaa	22320
cgagacctgc	tctcaaaaaa	acaaacaaac	aacaaaaaaa	aaggctttct	taaagagact	22380
tgagaacaga	aaggggaaca	gatacataac	ttatatattt	atttgttcat	ctttccacct	22440
tcctggaggg	tggaggggaa	cagggtctgta	tttgaggttt	tgaatgctaa	aagtgggaat	22500
acatgtactg	tttgccatga	tctgttcaaa	agttaagcca	aatgccttag	attctcctga	22560
aaactggaat	gccactgtaa	actataagcc	ccacttcaaa	gataaaagat	cttgatgaac	22620
agggctgggt	ctgtggactg	ggcctctccc	caccacacaa	ggaaggggtg	tgccagttga	22680
aggaaaatca	cttaaactct	tgctgtctcc	taataagggtg	tgggtcccagg	tagggctgtc	22740
agaattagca	aattaaaaca	cagggcatct	gtgaaaatta	gaatttcaga	taacaacaaa	22800
taattggcat	aggctgcata	atgtccctca	aagatatcag	gtcctaattct	ccagaacctg	22860
taaatgtgat	cttatttgga	aaaggggtct	ttgtagatgt	ggttaaatta	aggattttga	22920
gatgggggga	ttatcctgta	ttatctaggt	aggtcctaaa	tgcagtcaca	ctcatccttg	22980
taagaggaag	gaagagagag	atggaaaaca	cagaagagaa	gacaatgtgg	tgatggaggc	23040
agagattgga	gtgaggtggc	cacaagccaa	ggactgctgg	cagctaccag	cagccagaaa	23100
agtccaggaa	ccaattctct	cttgagctc	cagagggagt	gtggccctgc	tgacacctta	23160
gcttcaacct	agtgatcctg	attttggaact	ttggccttca	gaagtgtgag	ggaatgaata	23220
tctgttggtt	taagccacca	agtttatggt	catttcctac	agcagccaca	ggaatcaaaa	23280
acagtaagta	tgtcccatgc	aatgtttgtg	acacacacca	aaaatattac	ttgttggttca	23340
cctgaaattc	aaatttaact	gggtctcctg	tattttatatt	ggccaacctta	gttcccaggc	23400
ccaaagaaag	aggcttttga	aatttgcaag	aaagctgggt	ggagctgtca	gaaagtggac	23460
tttgtaaaca	cagtaccacc	gaaccaattt	gaactgtact	acctctagac	aaaagagagg	23520
gcagtcagac	agttgttcgt	gatttcttct	ttcaacagtc	atttgagcac	ttactacaaa	23580
acagaagcta	tgtgtaagg	tggaggcggt	agctgttaat	caggacctcc	aggctaagtt	23640
tctgtattag	tccgttttca	cgctgctgat	aaagacatac	ccgagactgg	ggaatttaca	23700
aaagaaagag	gtttaattgg	acttacagtt	ccaagtggct	ggggaagcct	cacaatcatg	23760
gcagaaggca	aggaggagca	agccacatct	tacatggatg	gcagcagaca	gacagggaga	23820
gagagcttgt	gcaggggaac	tcctcttttt	aaaaccatca	gatctcggtta	gacttattca	23880
ctatcaagag	aacagcacag	aaaagacctg	cccccatgat	tcagttactt	cccaccagat	23940
ccctcccaca	acatgtggga	attcaagatg	agatttggtta	ccatatcagt	taccaacctt	24000
tccagataaa	tcacgtgaaa	tatcgccatt	aacagagtga	gctcaggtgg	ttcttcagtg	24060

catttctgat	acctgaacct	tccctgggaa	tttcacagac	catcaggctc	tccacccttt	24120
gatagcagga	tagcagggcc	caggttctgc	aggaggagat	gttaccacag	gcctgaaagg	24180
gagggagggg	cagatgctac	aggaagatgc	tggctctgga	ttcgctggag	gagctttcaa	24240
gggaagtaga	tacacactgt	ctccatcatt	tcatgtccat	cacactctaa	aatgcttttg	24300
acaagaagca	aatgttaaag	acaaatgtgg	cccattttcc	tgtacaaaga	gggctgctcc	24360
catgccaggc	tattggcact	ggtgggcatg	aggcttctct	gctgccctgg	ccgggggggt	24420
ctctcactca	ccattggctc	tctgacacct	ggagagacca	ccacccttgg	gctttcatga	24480
tgctcacaga	atccacactg	ttggagcttt	aaggagcctg	gatcaactgg	aacaggcagg	24540
gagtactagg	acagcccagc	attgccccaa	aatatccagg	cctgataaaa	gagaaaaaca	24600
ggtagctcac	agggaaaagg	taaaaaaagg	aggagggatt	taacatgaaa	aggtgcttga	24660
tctccctcat	aataaaaaaga	ctgctgattc	catccaggca	agtgacagaa	aaaaaaaaatt	24720
taatttaaaa	agactgctga	taaaaccaca	gcgagacact	gctgctcagg	gatctgaggg	24780
tgtgggcagc	caggctgcc	cgcacatcatg	gtcggagagg	aagaccacac	ccctggagca	24840
gagggcggct	gatctgtcag	atgccctttg	acagcacctc	agcttccaag	aattaaccct	24900
ttctatgtga	gcagaggcat	ccatgggggg	acacactggt	gaatcatctg	ttatgtagaa	24960
gtctggaaaa	catcaggatg	gaactgggtga	aataagtgtg	gcctctgacg	gaatggagcg	25020
gtccgtctgc	actgctgcgg	gtgcccctca	gatcctgtgg	gtcagtgaga	aaagcagtga	25080
ggaacaaggc	aggtactgtg	tactgtcctc	tgcgtgcaag	gaaggccagc	gcatgcaaca	25140
gagtccacac	agacatagcc	taactctgga	aggaagaatg	agaatgcagt	ttcagtgggtg	25200
gcctctggtg	gggagaaaact	gggtgaaggg	agatgtcatt	tccatttctc	tactattaat	25260
tttgtattac	catgcttaaa	tgttactttt	tacctttttt	tttttttttg	agacagggtc	25320
tctctctgtt	gcccaggcag	gagtgcagtg	gtacaatcat	ggttcactgc	agcctgaacc	25380
tcccaggctc	aagcaatcct	cccacctcag	cctcctgagt	agctgggact	ataggcacgc	25440
ataccaccgt	gcccagctat	tttttttaat	caagatggag	tttttctatg	ttgcccaggc	25500
tggctctcaag	ctcctggact	caagcaatcc	tcctgcctca	gcctcccaaa	gggctgagat	25560
taaaacgtga	gtcacctgc	ccagccaatt	gcttttttaa	aaagattaaa	tgcattgtata	25620
cgctcaggca	tcagcacact	tggaaaggat	gaaaatatcc	ggaagaaggg	ttcttttaaa	25680
aggctcctca	agtgatgctg	gcaggcatga	cgaatgtccc	tggtcacaaa	agctctgatc	25740
tggcctaacc	ctgtcatgtt	agagactgga	gtgcgtgtgt	gtgcgcgcaa	agtgtggggg	25800
gatgggggtg	agtgtgtgtg	gtgtgtaagc	atgagtgtgt	atgtgtgtgg	tgtgggggtg	25860
tgtgctgtgt	gagcgtgtgt	gagtctgtgt	gtgtagtgtg	tgtgtgaagt	atgtggtgtg	25920
tatgtgtgac	gtgagggtgt	tgtggtgtgt	gagttgtgta	tgggtgtgtg	atgagcatgt	25980
gtgtgggcat	gtgatgtgtg	tgtggtgtgt	aagcatgtgt	gagtgtgtat	gtttgagcat	26040
gtgtggtgtg	ttgtgatatg	tgtgtggtgt	gtgagcatgt	gtgtgtgatg	tgtctgtgtg	26100
tgggtgtgtg	gagcatgtgt	gttgtgtgtg	tgggtgcatgt	gtgtggcgtg	tgagcgtgtg	26160

tgtgcattgt	gtctgtgagc	atgtgtgagt	gtgtgtgtgt	tcagcatata	taaggcatgt	26220
aactgaacac	agcactttag	agggctctcc	tggagtcaga	gggggtgggt	aggaggagaa	26280
gggaggtggg	ctagtgtgct	gaagtatcta	ctccttgtca	tagtctgtga	caaccagac	26340
tagcccatga	gccaccctgt	tccctgcatt	tccaatgaga	cctcggtgga	catgttccct	26400
gaggtgaggc	tgactgatgt	catttgacga	tcttgatgcc	aaatcctttt	atatcaaaaa	26460
caaccagaac	actctctttt	ctcttagtgc	tttcacccag	atgaccacat	ttcatcctcc	26520
cagccactct	gggccagggtg	gcactgctgg	tttgaaagg	aggtctcccc	tggagtaact	26580
tccgtgggcg	gattcacacc	ctgcccacag	tcctgtccca	gtcagcccac	catggtggtc	26640
tccggttcct	ccagaattcc	cgcttttcag	ctcatcccca	cattcccggg	gggactgaga	26700
gcgcagcccc	agggccctgc	tctttggggg	ccgtctctac	accagagaa	gcagcaaggc	26760
attcctaggt	ttctctttca	gatgcagaac	ttcagtgttc	agagatgttc	ccactggtcc	26820
tgagagggct	cagttcagct	ttaatgactg	cgctgttgcg	tgtgctctgc	agagggcggg	26880
tggcccagcg	tggctgactg	cagttttcct	gacgtggagc	ccgagcctgc	cccgtgtttt	26940
attaattaag	gatcactctg	cttgcagaac	cctgaactcc	ccagaactgt	gaggtgggag	27000
aaccccgaga	ggccacctgg	ccccacttcc	cacctgctgc	ccaaaccccc	tctctgcctt	27060
cctgacagtc	accccaactc	ccagtgatcc	ccatcaacca	tctgacaagg	ggactgagag	27120
ggaagagaaa	ggagggggcc	aaagaggaag	gtaaaactgt	cgggaacagc	ccccaaatgt	27180
gtgacagcct	tcagtggagt	tgcccacttt	cccttttctc	ctccctgcag	gacctccctt	27240
ctccccagtc	ctccccaaact	tctgaggtta	cattgagaaa	agtctgcaga	gaggtgccag	27300
catcacaagg	tgtaaggac	cacgagtttg	gcattttaac	agatgccaga	gccacttgag	27360
aaatgtggta	actaagccca	gagaggtaca	gttaacctcc	ccagagtcac	acagcagggt	27420
catggcaaag	ctggactagc	acaggtgtcc	ttcccctgca	gatccccttc	tgtgccccac	27480
atcacctccc	tccagtgtct	gggccacctg	gagatgggcc	ctcagactca	cccggccaga	27540
ggtgccatct	catgggagag	gtctggccag	gaagcatcga	tatttgagat	ccaagaaat	27600
gaagacttgg	cctgtcagat	gacagacttc	ggtcatggga	acacgtgatc	tgttttacac	27660
atgctgtccc	tcagcagcag	ctttccagaa	cattcccact	ttcttctgta	gtgagaagaa	27720
ctctttccct	gcagcctcct	gcccactcc	tccttcagtg	tctttgcttc	agtgtctttg	27780
ataaaccatt	ctgctttgca	gagtgcgagc	tctgccttgc	agggttcgca	tctgcctgtg	27840
ctgagtaacc	aacgctaagg	tcgagtggtc	ggtcacctct	cataagagct	agggttgtct	27900
catgctgatg	actaggactt	gccctcaagg	agaaaaataa	atcaaaaaca	aagcaaaaac	27960
agcaaacatg	catctcttaa	agaaggctct	gagtccagg	aaatttcctt	ccactgaagc	28020
agccaggctg	aattcgaatt	atctttgccc	ctgcttaaaa	actaatgcaa	attttcctag	28080
agaatatcca	ctaattcctg	gagggggcat	gggcattcct	gatgcccattg	agaggaccat	28140
ttgctcttcc	ctcagtatgc	taaataacag	aagcgacatt	tgttgctgga	aagtatcagt	28200
gaagttaata	aggtttttct	tgcccagggt	gaggggaacag	ttcccaatga	caaatgctgt	28260

atgggaaggg	gctgtagaac	tgccagcccc	tttgggtccat	ccgtaaagtg	aactctgtgg	28320
atcctggagg	attccagcgt	ctttttttttt	ttttctttttt	ttttaagaca	gagccttgct	28380
gtcaccaggg	ctggagtgca	gtggcacgat	ctcagttcac	tgcaacctcc	gcctcccggg	28440
ttcaagcgat	tctcatgtct	cggcctcccc	agcagcaaga	ctacaggtgc	gcaccaccat	28500
gcccgactaa	tttttgtatt	attagtagag	acggggggtt	cactctgttg	gccaggctgg	28560
tctcaaactc	ctgacctcag	gtgatccacc	cgcctcagcc	tcccaaagtg	ctgggattac	28620
aggcatgagc	caccatgccc	agccagcatc	tttcattttt	ctgtctgctt	tggccctttc	28680
ctctctcact	gtcttccttt	tccattttcca	aagtcagtcc	atctcactat	tagcacaaaa	28740
actgctagag	cgcttgtcat	tggatcatctc	tccctgcacc	tggctgggtct	gttcttggcc	28800
actgaagcgt	ttccccagc	tgttgcttta	atcattttat	tgttattatg	ccttacttaa	28860
gaaatggata	tgagatgcat	ttacctgtct	cttcctgcca	ctctgcagag	ccagtaagat	28920
gtggtggaaa	gggcccaggc	tttgaggag	ggctggctgg	ggttggatct	tggctgcccc	28980
ctactagctg	tgtgaccttg	ggtaagtagc	tggacctctc	tgagcctggg	tcggaatcat	29040
agcacctctc	tttcagggtc	gctgtaagga	atagcagtgg	tgtgtataaa	gcagagcgca	29100
cagccagcaa	ctggcccccta	gccacactgc	tgagcaccta	ctgtgataag	ctgccattgt	29160
ggtgtgtgaa	gcaaagggga	aacatgcctg	ctgtagtgag	cttcctgtag	ggcaggttgt	29220
agaaccagag	gtgggttcca	aggttacaaa	gggactctta	gtgtattagt	ctgttctcac	29280
attactataa	agacctacct	gagactggat	cattttataaa	gaaaagaggt	ttaattggct	29340
cacattggct	gggtgcggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cattttggga	ggccaaggcc	29400
ggcggatcac	ttgaggtcag	gaatttgaga	ccagcctggc	caacatgggtg	aaaccctgtc	29460
tcttctaaaa	taaaatacaa	aaatttagctg	gccatggtgg	tgtgcgctg	gaatcccagc	29520
tactcaggag	gctgaggtgg	aagaattgct	tgagcccggg	aggtggaggt	tgcagtgagc	29580
caagatcgcc	ccactgcact	ctagcctggg	cagcagactg	agactctgtc	tcaataaaaa	29640
aaaaaaaaaa	gaaaagaaaa	agaattgcaa	gaaataaatt	attgtttatg	agctatatgg	29700
tctgtggtac	cttgttgtgg	gactgggagt	cttggcgtct	ccctgaccct	gcctgttgct	29760
gcagcaccgc	tcagccctgc	ctgctcccta	cctgcctccc	ctcgccctct	cctgcctcca	29820
ccggggcccc	ggtgcctcct	ctagagacag	tcctcctggg	accgattgtg	ttctcactta	29880
cacgaggcat	ccaggactac	agataaccag	aggaaggggc	gcccccccg	cctgcccctcc	29940
tccctggcat	cctcacgctg	cagaggtcag	agcctcatcc	cagccccctta	cctgccccta	30000
ctctgtggag	aaccgtgggtc	agttcgccag	gccggatcca	cgaacggcct	tgtggaagat	30060
ggtgagctca	caccagagc	tggctccgat	gaccctgtct	cctttacatg	tttctacctt	30120
cccctcccta	ccttccccca	ctgctgggcg	cagagtggag	gcagatgagg	tttaaagctc	30180
agaagggctt	aaacgggttg	gggcgcagtg	gctcatgcct	gtaatcccgg	cactttggga	30240
ggccaaggca	gaggatcact	tgagcccagg	agttcgagac	caacctgagc	aacatagtga	30300
gaccgcgtct	ctacaaaaaa	taaaataaat	aaaattagct	ttgcagggtg	gcatgcacct	30360

gcagtccctg	ctactcagaa	ggctgaggtg	ggaggatcgc	ttgtgcccag	gagtttgagg	30420
ctgcagtgag	ctatgctggc	accacagcac	tccagcctga	gtaacagaat	gagatcctgt	30480
ctcaaaacaa	acaaacaaac	aaacaaaaga	aggcttaaag	ggggctccag	gtgggcttgg	30540
cagcaciaag	ctatgaagtt	ctatcttaga	cacaagttct	gttactgggc	ctttgcaggc	30600
tggcctgggt	acctggctgc	catagacagg	gaaccttcca	gatgagctgc	aggcgtggag	30660
cacaggagcc	agggtgctct	tcctgggctc	tgtccacagg	cagaacgtac	acagtctttg	30720
tacacgtccg	gcggctctgg	tgcctatttt	tgtttgtgtt	tttcttttgt	ttggggggat	30780
ggatttggtt	tccccgagc	cctctgtcct	cctgtcacct	ggctgggtgct	cggcaatggt	30840
gaccagctgc	ctggctggag	ttggcagtg	ctaaggctgt	gacagctaac	atgttcctga	30900
gtcctctcat	ttcttcacca	taatgccctg	ttgagtttgc	agatactgtc	tctgttttta	30960
tctcccgagg	aaactgaggc	tcagagtggc	taggccacct	tcccatggtc	cctcagctca	31020
tgagggccac	acagggcatt	gcgggtggcct	tctcctcagc	cttgaccctc	cggccccagc	31080
attgtgcct	caaggggtct	cctctgctga	gccgtgcacc	ttctgcctgg	cagctccaac	31140
tctgtggctg	tgttcagtg	ctcagcactg	ccccttgacc	ctccctggcc	ttctgcggat	31200
gccagactgg	agcactctga	caaggtctgg	ggtggttgta	tgggtcctgt	gacctctata	31260
cacctcccag	tgcctgggaa	tcctgcagat	acaccctcct	tagccgtccc	taaccataga	31320
ggacatttct	gaggtccccg	agagagtggg	gcaccctgc	aggatccaac	tgctgggccc	31380
aggaaggata	gcagcagcat	gaggggttcc	attagccaca	aactcacggc	atggaacctt	31440
caccacctc	gcccctcatc	tgctgtttag	cacctggcac	gccgtgtata	cttactgatt	31500
attacatttt	aatggcaaat	tatagtggca	aacgtatgca	tctttgcaca	attgttgtag	31560
agcatgatga	acaagtcatt	aatagtaaag	aataaatgtg	aaagtgagaa	aaatctgact	31620
gccaaagttt	ttactccttc	cttccctccc	cagactttta	aatgaaagtt	tagggataat	31680
cccttagttg	tcctgctagt	aggacttgca	attaaaagaa	ttggggccaag	aacacttcta	31740
cgcttctcct	tttaggtttg	ggtgtaaat	cggggtattt	ctcactgatg	aaagcctggt	31800
gcagggcaga	ccgtgggaag	ctttcatttc	cggaatggac	catcaacatc	ccttgagaaa	31860
gaattctctt	ctccagacct	agacctggtg	tcctggcacc	cattgggcaa	gtgggtccta	31920
gaagacaaac	ctggctcagag	cctggagggt	gcttagcatt	ccccacgcac	attagcagct	31980
cggagagctc	aggaagccgc	agcccctcct	tgcctcacca	gcctggatca	ggacagcatc	32040
ccctggaaga	cacacagggc	ctggcctctg	attaccagc	ctggagggaa	agctcaatcg	32100
agcatcatgt	caccgggtgc	ccccatgcag	ggtggcactg	gtgagacccc	caagccaatg	32160
ataccacctc	acaggagtgc	aggcccattg	tggccagatc	atcttgactt	ttcaagataa	32220
atcagaaatc	gtatttccat	gagatatccc	tatttgcaag	tgatggtgac	taaattagaa	32280
gtttttgaat	attgtaacat	gttcgtaggc	tgtttgtctg	gttttaaactc	tatctggagg	32340
aattcaagct	agacttcagg	aataacttct	tgaggcaagg	attttgagac	cttagggaaa	32400
gaaggacgtc	ttgggggtat	tctgactgtt	gtcctcctgg	aagggaagaa	cagagaacta	32460

gaagactgcc	cttagcgaag	ttcaaagcac	ctaagcccgg	gaccctcagc	aagtgttctt	32520
gagtcacaga	ttctccctga	ggcgcctctt	tctggctcca	tagaatggct	gattctgtaa	32580
ctcgggtgagt	ttgctttttt	tttttcctcc	atcaccagc	ctggagtgc	gtgaagctgg	32640
agtgccgtgg	agcgatcact	gcaacctctg	tctcccaggt	tcaagcaatt	ctccttcctc	32700
agcctcccaa	gtagctggga	ttacaagcat	gcagcaccac	acctggctaa	tttttggtgt	32760
tttaatagag	acggcccga	gtgctaggat	tacaggcatg	agccaccgcg	gccagccata	32820
actctgtgac	tcttggtaca	aaggccttat	atcttgctct	ttgaggggtg	ttttggtttg	32880
atgcctgttg	gttgccatct	tttaactagg	gatgttttat	caaaatgccc	agccaaagtg	32940
tccaaacaaa	ttatacctta	aagtttgaaa	atgtctggca	cttctaattc	aatgcctgtt	33000
gtgccaggca	ctgggctgct	gaggaactga	gtcccgtccc	tgcaggctag	ctagagaaca	33060
cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	gagtggctct	acaagtcagt	tttatattct	33120
acctatatgc	aataaaggt	ttattatgtt	gaggtgcctt	gatataaaaa	tttttcttaa	33180
aggagaggat	gcctaaaaca	ggcattacct	gaaacctcct	ctctccagca	ttggttgtct	33240
tctgtcatga	ctcaggggtt	tcactgagaa	tgggatggaa	atgtgggtct	aagatagggc	33300
caatgttggg	actggatccc	ctctgggaag	tcagaccagg	ctagggcagg	tccttgaagc	33360
catcaggaaa	agcctctgga	gccagaaaca	aaacaaaaaa	aaaatggtgt	taactaaact	33420
cagtctcaaa	tcctgaatag	gactcaagtc	aagcaaaata	attaaaggag	ttagcaaagg	33480
gcaagtcaga	gagaccgagc	aacaccaatg	tcttcgggga	gccctgtggc	gagtgcagag	33540
gcctggactc	tggagtagaa	ctcatcttgt	gtcttcttct	gccactcggt	agctgggtga	33600
ccttgagcca	agccccttaa	cctcttgga	cctatgttct	tatctctaag	taggggctgg	33660
taatatcttc	ccctttgagg	aatgccctct	aaggggtgtt	gtgaagattc	ggtaagggtg	33720
caggggtagg	actcctggcc	agaaacaggc	acataataaa	tgctaagtct	ctccttctct	33780
ccacctgtg	gatgctgtag	atactaagga	tttcgatgtg	aatgagacaa	aaccctgcc	33840
ttccaggagc	ctttgagaat	cagagaacta	gaccatttct	cagaacaagg	ggatgcaggg	33900
tctggataaa	gttttgggga	tcaatagagc	agagggctcc	cagaggatcc	cataggggtg	33960
actcctaact	caagggcag	agacaacccc	caggaagggc	accctggaag	gggtccggct	34020
gtcccgtgatt	tacttggtgg	cactggggga	atgcccgag	ccatccagcc	ctcagggctc	34080
tgtgtgattc	tgggttcctc	ccataaaaga	taatcagatt	ctttcacggt	aatgtctttc	34140
tccacctcat	tgcacatcat	gcagctattc	attgactcag	caagtatcag	ctttgcatgc	34200
gaccttggcc	taccactttt	agcttttagt	aatagctccc	ttcttgaata	atacaaccag	34260
tggggaaaca	gaacctaaact	cttacctctg	ggaggcttat	ttgctttgag	aacatatgtc	34320
ctgcagtttt	gttcatatgg	cagtgaagtt	tcgtgcacac	actctagagc	caggcagcct	34380
gggttcaaag	cgcagctctg	ccaggtccta	actgcatgaa	tttgggcaag	tcgctcaacc	34440
tctccatgcc	tgagtttcct	catctgtaag	attggagcaa	tggttaatacc	tgcttttttag	34500
ggttgagaag	agaattaaat	gaattaagat	gggtaaagtg	cttagagtgg	agctttgcaa	34560

gtagtaagtg	ctatgtaagt	gttcgattta	aaatgaaaga	cccttaaata	cattctttgt	34620
tcatttcaca	agcccttcat	ttcacacact	tacatttcac	aaccaagctc	tgtctcccct	34680
ggaatccagc	cataactctg	ctcacaaagt	tgagacaggc	cccagcagag	ctgcacgaag	34740
aggagagaag	gcagcccccc	agactcccaa	ccccctgtcc	aagatggcaa	aaccagaaca	34800
cagcctctgt	accaccccag	caggtattca	gaatctgcaa	tctccaaagc	ccacttcaat	34860
tgtaaagtga	gagccacgtg	cgctttaagt	cacctgtcac	tctggagggt	cttttgtctca	34920
gttcctcacc	attagcaggg	atgacaggga	gtgcaggagt	gcggtcgact	cccagatatt	34980
ggagagcgct	gggctagctg	cccattctcc	cggcctccac	tcctctttgc	tgtccagcca	35040
tcacttgctc	tttgaaggca	aacaaaacag	aaaacagtgc	caaaagtatg	ggaagaaagc	35100
cagcttctcc	cctgggggtgc	ctgtgatgcc	atgcccaccc	tccctgacca	cgcagcccct	35160
gtggaccctc	agggccccaa	gccccattt	ccatcacatg	cgtacacca	tgtgtgtcca	35220
tagccgcca	tctcagtcaa	taaggctgct	cctgcccact	tggaaatagt	gtgacaacca	35280
ggagtggctt	atgggaacta	tcccaatggc	ctgacagcat	gtccgctgca	aaccgctgag	35340
gtaggacact	gccctcatgt	ctagctgatc	agcaagaggc	gcagttgctt	tcttaggtaa	35400
cattgctgct	gtgtcctggc	cattgctggg	gggtggcact	taatctacac	cagatttttc	35460
cctcctgtat	cttccaagct	gcttggatct	tggtgctgaa	ttaggttgga	ctttgtcttg	35520
tggggaagg	aggactatag	accctcaacg	taagcaatgg	tcagactatt	ctaagaaaac	35580
tcgccgaatt	aaagcatgag	gtaaatttag	ttctgacttc	tgtccacccc	actgccactg	35640
tcccctttta	tcccatgatc	ccttgctttt	cttttcctcc	tctctcccta	tctcttgtgt	35700
ttgacgcatg	ataggaattc	agaaatatat	gtttgtggat	ttgtttattc	acgtagcaaa	35760
ccatttcttg	agtgcctacc	atgggccagg	tagaatgggc	ggccccgggc	tgcagtgggt	35820
tcttcagccc	ctctccaggg	tttactactgt	gcaagacggt	ttgtgatggg	tcctcccatc	35880
gaggaccaca	ctcttctttc	tctgtgcccc	ttggtcctca	gtctctgacc	ccacttcaaa	35940
ggcagcattc	actcaggga	gctcccatac	aatgctagtc	agagtaaaag	tttggaacaa	36000
ttgccaggaa	gcagcttgtc	agtatgcata	aacagccttt	aaaatattac	tactctttga	36060
cccagaattt	cacttctagg	aatctgtcct	aaggaagtag	tcacatgcaa	aagatttatg	36120
taccaagatg	ttcatcaaag	tgttggttta	taacagggaag	tctcagaagc	tggataaata	36180
tccaacctct	ggaaatgggt	agatagaata	gtatgtagcc	attagaaaat	tatgtctatg	36240
gggtttaaaa	tgtcatggga	aaacacttct	gacataaaag	agcatgagaa	ctgtatatatt	36300
agcataatct	taactatggt	ttagaatgca	caggaaaaaa	atgtacaaac	atattcatag	36360
tgatgtctct	ggtggtagga	ttatgatcag	taagtacttc	tgtctcttca	tattttcctg	36420
tatttgataa	tacatgcata	tgttggtttt	aaaataagaa	aaattttaag	tttaaaattg	36480
gagctgaaaa	gtgttttttag	gtcaggcgag	gtggctcaca	cctgtaatag	caccactttg	36540
ggaggctgag	gcagtcagat	cacttgagcc	caggagttcg	agaccagcct	ggccaacatg	36600
gtgaaacccc	atctctacta	aaaataaaaa	aattagccat	gtgtggtggc	acacatctgt	36660

aatcccagct	acttgggagg	ctgaggcatg	agaattgctt	gaacccagga	ggtggagggtt	36720
gcagtgagcc	aagatcgtgc	cactgcactc	tagtctgggc	aacagagtaa	gactctatgt	36780
caaagaaaaa	aaaaaaagaa	aagccttttt	aaacagtagc	agacataact	atataatcct	36840
tactaagctg	tcggtcaaat	ttttatttat	atattttattt	tattcattta	ttatttttag	36900
acagggcttc	actctgttgc	ccaggctgga	gtacagtggc	gtgatcatgg	ctctcttcaa	36960
acttgacctc	ccgggctcaa	gtgatcctcc	catcttagcc	tcccaagtag	atgggaccac	37020
aggtgcatac	caccacacct	ggctaatttt	ttttattttt	tatttttaga	gatgggtgtt	37080
actatgttgc	ccaggctagt	ctcaaactcc	tgggctcaag	ctatcctccc	acctcggcct	37140
cccgaagtgc	tgggggttacc	agcatgagcc	actgtaccca	gccctcaa	ttttaaaa	37200
ctataagaga	cattattgga	caattagaga	aattcacata	tggacttata	atagtatcag	37260
agtgtgtggt	gtgatggttc	tggagggaat	ggactttttc	tttggagaca	ggcttttcta	37320
tgcccaccct	tttatcttgc	taacttatca	tcatccaggt	tccagcagaa	acattacttc	37380
ccccaggaaa	tttcttaagg	gtgcagtatc	atgatgtctg	cagcaaattc	tcaaatagct	37440
caggaaaaaa	gtacgtgtgt	ggtatgagt	tgtgtatgta	tgtgtgtata	tatatacaca	37500
tatatacaca	tatatataca	tatatgtgta	tatatataca	tatatgtgta	tatatataca	37560
cacacataca	catatatata	cacacacaca	tacatacatg	tatttttata	taattatata	37620
tgacagagag	gcaaatgttg	ccaagttaaa	gattggtgag	tctaggtgaa	gggaatatgg	37680
tattttattgt	attattttgtg	caacttttct	taagtttgaa	aattttcaaa	acaaaaaatt	37740
ggaggaagaa	ggcatgccag	tctaccccaa	gccctccatt	ggaatgctga	aaatctaaac	37800
aatgtgattt	ggcaatttca	tttcttttct	gttgtgggcc	agtagtcctt	agatgttggg	37860
gaagggggta	gtcgtgagg	tgtggttgac	ttaggatgga	agaagcagaa	gtcaagactc	37920
ccaggggtcaa	agtggtttgc	tctgctgacc	caagtgtggg	aggcccagag	tcagcgtttc	37980
aggtgtgcta	attcagcatg	gttctattca	cggccaaagt	ccaccctggg	cacctctctg	38040
gcagcaatct	tgggtgactc	tactaaggcc	aggcctccat	gaccctatgt	ctggatccca	38100
tatctccacc	tctccactg	tctcaggaac	ggtgcttagc	tttttctttt	ccctctcctg	38160
tcttctttgc	cagcatgtag	aaagttaaaa	taattcccct	ctttacaaca	aaacaaaaca	38220
tacccccctt	agtcaaccac	cctagctctc	ttctcctttt	cccagccaga	tttttttaaa	38280
agcatcctag	gccaggcgcg	gtgactcacg	cctgtaattc	cagcactttg	ggaggccaag	38340
gtgggtggat	cacaaggcca	ggagatcgag	accatcctgg	ctaactgggt	gaaaccccat	38400
ctctactaaa	aatacaaaaa	agtagccggg	agtgggtggc	ggtgcctgta	gtcccagcta	38460
ctcgggaggc	tgaggcagga	gaatggcggt	aacctggtag	gcggagggtt	cagtgaagccg	38520
agatggcgcc	actgcactcc	agcctgggtg	acagagttag	actccgtctc	aggaaaaaaa	38580
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaagc	atcctcagca	ctttggcaac	tccatctcct	cccaacatgt	38640
ccctgttact	ggaatccagc	caggactcag	ccccgatctt	tctactctaa	ccagttgtct	38700
cagttaacaa	ggacagggtt	atgctgcagt	gacaaacaag	atcccaaatt	cttgtggcct	38760

cacacatctg	gcaccacctc	atcttccagc	cttaggagtc	atcttttagt	tccttgaaaa	38820
ctctttacag	ttttctgttg	gggccttgtc	atatactatt	cccctggaat	gttctttcct	38880
atccccctccc	tttcaccttg	ctaacttg	cccaccttc	aggtctcagc	agaaacatca	38940
cttccttggg	gaagttttct	ccaacaccca	cactacacag	gtgtcccatc	tacactccta	39000
tgactttgtg	gtacttgtct	cacttcattt	tccactgcct	tccccacaag	gcacctgcac	39060
aagggcaagg	accgtaccac	tgtacctatg	tcactcattg	ctgtgggtcac	ctgcactctg	39120
gctgcctacc	ttaactacac	attagaatca	cctgaggagc	ttttaaagcc	acaatgcaag	39180
actccaccct	aggccaattg	gatccaaatc	cctggggtag	ggccagacat	cagtggagtt	39240
atatatacat	atatatattt	tgtttgtttg	tttgtttgtt	ttttgagaca	gagttttgct	39300
ctgtcaccca	ggctggagtg	cagtggcgcg	atcttggctc	actgcaagct	ccgcctctcg	39360
ggttcacacc	attctcctgc	ctcagcctcc	tgagtggctg	gaactacaag	tgctcgccac	39420
cacgcccagc	taattttttt	gtgttttttag	tagagatggg	gtttcaccgt	gttagccagg	39480
atggtctcga	tctcctgacc	tcagtatctg	cctgcctcat	cagcctccca	gagtgtctggg	39540
attacaggca	tgagccactg	cacccggcca	tcagtggata	tattttttaa	gcactgcaga	39600
gaattctgtt	gcatcagctt	gagaaccact	gatctgcctt	gtgcttcaca	tttaaaactt	39660
ttttttaatg	aataaataaa	ccccaaaaaa	ttaatctccc	taagcctccc	tagaagatag	39720
gatggtaagg	atattttcct	aggtaaaaat	atgttaattt	catatttcat	gaaatttcat	39780
gtttcatttc	aatcaagctc	tgtcatacac	cttacatggg	gcaagcccag	tgcttgggca	39840
gggtgtaatt	atactcatta	cacaggcaag	gaaaagtcac	attaggtgat	ggagcacaaa	39900
taggcagtta	atggtttcag	ggctagttag	gatatgtttg	tctttcaatt	gcaagtaata	39960
gaagcccaaa	gaaattgggt	atttatataa	tataattgat	tggttcccaa	atttgaaaaa	40020
ttcaggaata	gaccagctt	aggtacagct	ggatccagtc	actcaaacia	tgtcacaaag	40080
aaccctttga	caggaatgta	tcctgtgttg	actctacttt	gctctgagta	gtctttcccc	40140
aggtgatgat	aaaaatgggt	atcatcgcca	ggcttgtgtc	ctgttttagta	ggaatataca	40200
agaagagctc	agtaaagtct	ggccccacca	ctaagcaaaa	acaaaacttt	tgttgttggt	40260
attgttggtt	taaataacag	cttagacctt	tcttctttcc	ttgttattct	ctttcatctg	40320
taatccagtt	ttctacttct	gaagtataga	atgttctgat	gatttattct	tcattaccca	40380
caacttgcac	atgtttattt	aaaaatgcca	ggattgcctg	gccgttgtgt	gctgttaacc	40440
tttgtttgct	gttagtggat	ccctgaagtt	caggctccca	ggggagcaga	taatgggtat	40500
ccagttcctg	caatatccac	cctctggcaa	gccaaagtcc	ttcctgggta	aggttttgcc	40560
tacctgcatt	cctaggggaag	tttctggggc	tgaccaccaa	gccagctctg	agaaggggtg	40620
cataagcccc	accatgcttt	ggctctgtcc	ctatagaata	ttttatgttg	ttactgaaaa	40680
ctaaaggaag	atgggtgcgg	tggctcatgc	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccaaga	40740
cagattgatc	actcgatgcc	aggagttaa	gaccagcctg	gccaacatgg	tgaaaccttg	40800
tctctacaaa	aacaaaacia	aacaaaatt	agccgggtat	ggtggcatgc	acctgtggta	40860

ccagctactc	aagaggctga	ggcacaagaa	tctcttgaac	ctgggaggta	gaggttgacg	40920
tgagccgaga	tcgcactact	gcattccagc	ctgggtgaca	gagcaagatt	ctgtctccaa	40980
aaaaaaaaaa	aaaaagaaaa	ggaaagctaa	aggagagaga	ctaaaatgat	atcaggttcc	41040
tggagaacaa	acagacatga	ttttgcttca	tggcaggaca	gccggaagaa	gtgggattat	41100
atcctcacat	tacaaataag	aaaactgaga	ctcagaatgg	ttaagtcact	tgtcccaggc	41160
cacacagcca	gtaaattaca	gaaacagaat	ttgaacccaa	atcttccagc	tccaaagctt	41220
gtgttctttt	cactacctcc	tgcttaattt	tttaatttct	aagattagac	ccttcatcta	41280
tccatgacac	ctgcctgtca	tcccctgaaa	aaagggtgaac	gccgttcaga	aatttttcta	41340
gcctgagctc	actcccagtt	cacttatatt	tgctttgtca	tggctgcccc	gtccccactt	41400
gtagaccagg	aatagggtcat	ggctgcgggg	actacacgct	gtcgctgctg	caagggccgg	41460
cctctgtttc	cggggctgag	tgggggccag	acctgccagg	agcaccatct	tctgtgggtc	41520
ctgcctggat	gtcacatccc	ggccccaaga	agtcactgca	aaccttcgta	ttattgagct	41580
tcacatccta	gaatttgctg	tcactgtggc	tgctgcatga	agttgtcctg	agagaaacgg	41640
gcattgtcat	taacagggaa	attgatggtc	tgggggaaaa	gtcatcctca	ttctcttgca	41700
gatctatggg	tgattgagac	tggctgatgt	tgaaggggtt	tctcagccat	cgtgtgccat	41760
gttatggaac	agtgggtgtag	ccagccattt	gacaccagc	gctgaccttt	gtttaacaac	41820
ctcacctata	tatgacaaaa	tgattgtcag	aaataatcgt	gtaatgaaat	gactgtaata	41880
atggccagaa	aagaaacgca	gatagtaaaa	tgtttctctt	gttgaactct	gtacatataa	41940
ttgcaccagg	atTTTTTTca	aataaaaagt	aaatattata	ctacaaaaaa	gggaaaaagc	42000
acaagcattt	attaaatagc	tttctatatc	tttctgagtt	ttgatccttt	gattgcagac	42060
tgatgtaata	ttttatgtaa	atcattgctt	ggttactaag	tgaactttta	gaaaagttag	42120
acgtctgcag	aagttgccca	taatttagca	gctactgtat	tgtaccattg	atgtacggct	42180
ttattttctt	gattaattat	ttaaacaata	taattcacaa	ttttaaaata	ataaatttcc	42240
acttaaaatg	gtattttaac	tcagcaaaat	atatcatcta	tgagtaaaat	ttgtattttac	42300
caagcaaaaa	tattacagtt	tgtggttcac	atgctgtctc	actgttttaa	attttaaata	42360
caaaaactcc	aagtaggctg	ggtgtgggtg	ctcacacctg	taatcccagt	actttgggag	42420
gctgaggcag	gcatatcgct	tgagttcagg	agttcaagat	ttgcctgggc	aacatagtga	42480
gatcctgtct	ctactgaaaa	caattagctg	ggtgtgggtg	cacatgcctg	cgggtcccagc	42540
tactcaggag	gctgagatag	gaggatcact	tgaaccctgg	gggacagagg	ttgcagtgag	42600
gcaagattgc	accactgcac	tccagcctgg	gtgacagatt	gagaccctgt	ctcaaaaaaa	42660
gaaaaaaaaa	aaagaaacac	aaaaactcca	ggtgggtcgca	cagaatgaca	ggactgaagt	42720
aacttagctc	caatttctgt	cttcataatc	actgtcctac	cattgtctgt	gcttagaatc	42780
tacttgctta	atgcaggaac	atgtgttctc	acagagatgg	aaaatgcaaa	tggcgccaga	42840
agcaagctgg	aaattctgaa	ccattaagaa	tttactctct	gccaggcacg	gtggctcacg	42900
cctgtaatcc	caggactttg	ggaggctgag	gcaggcagat	catctgaggt	caggagttca	42960

agaccagcct	ggccaacatg	gtgaaacttc	atctctacaa	aaatacaaaa	attagccagg	43020
catgatggtg	ggtgcctgta	atcccagcta	ctcgggaggc	tgaggcagga	gaatcgcttg	43080
cacctgagag	gtggagggtt	cagtgcgccc	agatctatct	gcaccattgc	acttcagcct	43140
gggagacaga	gtaagactcc	atctcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaagaac	ttactctcaa	43200
aataaaatag	tgtggctgac	tccacatatg	gtagggccaa	ctgtataact	agaagttctc	43260
caaataactt	ctgtggagaa	aaaaaagttt	attaaagggt	aactttttta	aagtgcatac	43320
tagaacctta	ctaactactg	gatcgcacca	attgtttata	acttagacag	ggccgggtgc	43380
agtggctcat	gcctataatc	ccaacacttt	gggaggccga	ggcagggtga	tcacttgatg	43440
tcaggagttc	gagaccagcc	taaccaacat	gatgaaaccc	catctctact	aaaaatacaa	43500
aaattagcca	ggcacggtgg	tacacgcctg	taatcccagc	tactggggag	ggtgaggcag	43560
gagaatctct	tgaaccagc	aggcggagat	tgcagtgggc	caagatcgca	ccattgcact	43620
ctagccccag	caacaagagt	gaaactctgt	ttcaaacaaa	caaacaaaaa	aaaaaacctc	43680
ttggaccagg	aaaatatttt	ttaagggagg	agtattttat	cactggcatt	gtttaggatt	43740
gcaggcacat	gatgctaata	aaaagcagac	taactattag	ttggttttat	tactgttttt	43800
gaactctctc	tctccctttt	tttttttttt	gagacagagt	ctctctctct	gtcaccagc	43860
ctggaatgca	gtgactgcag	tctcagctca	ctacatcctc	tgcctcctca	gttcaagtga	43920
ttctcgtgcc	tcagcctccc	gagtagctgg	gattacaggg	caccacacca	ggctaagttt	43980
ttgtattttt	agtagaggca	gggtttcacc	atgttgccca	ggctgggtct	aaactcctgg	44040
cctcaagcga	tctgcccata	ttgacctccc	aaagtgttgg	gattacaggc	gtgagccacc	44100
gtgcctagcc	ctgtttttga	actctctaga	gacagtccag	cccccttata	cttgcctgta	44160
ggcagctgct	cccttcacct	ggccccccgc	attgtgttcc	ggacccttgt	cctgggtggt	44220
ctaaagaata	tctctgtcga	tcctttgggg	actggggaaa	ctgaggccca	gtgccacgcg	44280
atgccatttg	ttcagggaag	attaggtcat	ctgctaggtc	cccagtcact	tgaccttctt	44340
cccagacagg	aagaagctgc	tctgggtctc	tcagtgtctc	acgtgtcttt	gcacattgaa	44400
atgttttctg	atgttttttt	tttttttttt	gctgtttacat	ttacttttaa	aaaataacaa	44460
gcaataaaaat	gttacatttg	agaagggtga	aatgagaatt	gatttgagtt	aaattctagc	44520
agatttttct	tagaagaatg	atatcatcat	ctccagctac	ctgcaattga	tctactctga	44580
attaagaaaag	agacttccat	ttgttggtta	tattttgcac	tcttgatgtg	tttctttaaa	44640
ttatgggtcat	gggccagggt	taggagctca	cacctgtaat	cccagcacct	tgggactctg	44700
aggagggagg	atcactggag	gccaggagtt	caagacctcg	tctgtacagt	aaattttaaa	44760
aattagccag	gcatggtagc	attcacctgt	agtcttagct	acttgggagg	ctgagatggg	44820
aggattgctt	gagccagaac	tttgaggcta	cagtgcgtta	ttttcacgcc	actgccctct	44880
agcctggctg	acagagcaag	acctgcctca	aaaaaataag	taaaaaataa	attaaatttc	44940
aatcattagc	agtcattagg	atatttaaat	acagtatggt	gaatcaaagt	tacgcatgtg	45000
tgtatttttt	tttccagaga	gttggtttatc	atgtgggttt	taatttaact	ttaaaaaat	45060

gttggtgga	cagttgccc	aatggtatca	tcagccattt	ggttgagaac	gtatgtcctg	45120
cggtctctc	tgtcactgga	gttttgctag	ctgacagcca	ctggctagtt	agagactgca	45180
gtcagcacag	atgcaggcgt	ggacttgctg	acgtaaccat	gtcaatgcaa	agccatcact	45240
tcttaaaaa	tctgaaccct	gctgtctgag	atggtggtgc	agcgataga	actctgctct	45300
aagaggcagt	agctaattcc	atgtcttctt	tgcccttgac	tagctgagtg	actttgcaca	45360
tggggcttgc	ctctctgttg	ccttgctctg	aaagtggaat	catcttttcc	ttgctagaca	45420
gaagggtgg	cctggaccta	tggccttttt	gagtttcccc	cccgcttctt	agaaggacct	45480
ctgatcctac	tgagttaaat	accacgggt	taataattgg	gaaaagcaaa	ggaagcgctt	45540
ctgttttagt	aattatatgc	atgtttttgt	ctttttctgg	ctggaaagat	atccaagcca	45600
ctgggaaggt	ccgtggctac	ccagggtagc	cctctctggg	gagggtgct	atatccaaga	45660
gcccctcatg	agaatttgaa	aatcgacct	ggtagggcct	gctgactttt	gacagctaata	45720
ggtgtgctga	gaattgtccc	tccaaagatg	cctttccatt	ccctcgggag	agtctgggca	45780
gcccctactg	ggggctggga	tgctggctct	tccctcagcc	tccaccccaa	ctgctctctt	45840
ccctcctccc	ctccccagcc	ccctaatttc	tctcacaagg	ctttgttctg	cagcaacctt	45900
tcctaattg	gtcctggcct	cttcgcagct	tcattacata	accttcctgt	gactcctggt	45960
ccaaggatca	ccccagaaag	ccagtcagag	gtaggcacgc	agctgggggtc	catttactta	46020
ccttccccac	cccctcgga	ctcagaggtg	gtgcaggaat	ttggactcca	agaattaaca	46080
gctccaccac	catcaccaga	gccccaaactc	aggatgcatg	tgcttcattct	gctgcttatt	46140
tccagctgag	agccagtgg	gcatgggttc	cttagggagc	cggtcccctg	atgccggctc	46200
ctggcccaa	atctctctga	tccgggctct	tccagaatgt	cttgtctcca	ccatcgctt	46260
tgaccaatgg	tgtccctttg	cctggtaatg	ttccctttgc	ctgatgatgg	ccctgtcact	46320
cctctcttta	gcacagagga	ggctgtttca	tcccttcaag	cctgccctcc	cttcaagtct	46380
tagctcaagt	tcaccttctc	cgagagcct	tctccaatct	tcttgactac	gtctcctctc	46440
agctccagca	acctctgtct	ctggcactga	ttccttactt	agctaagaga	atcacagaca	46500
cttggggctc	aggacaatct	gctttctctc	ttcttacc	tgcccttgga	ctgtgtgtac	46560
ctctttgtct	ccactcccaa	acccaacccc	cagagggcag	agagcatgtt	gtctgtccct	46620
ttgctcagca	tgaagccatg	cgtgtggtag	atcggcagag	ttccataact	tgtgttgacc	46680
gaggggtcac	tttgctctga	aattaccct	gtgtccttca	gtatttgcac	agatagcttc	46740
ctggccagac	cgaatatatc	caagggcag	gcccacctct	gctcctgttt	ccaggctcct	46800
ggtgggggtt	agttcatgcc	ttcctcataa	tctgcccact	ggcctgggtcc	tcaaggctct	46860
cccaactgct	cagccagagt	tgagaaaatg	ggtcgctcca	tcctgtttgt	gtcgttctct	46920
ccttcctggc	ccactctcct	gcccacaggt	atccaggggc	tgccctgtagc	attagaggac	46980
atacatgcac	atgcgtgggc	atgggacact	cacgtagcct	ccaagcacag	catcaataat	47040
gcattctgtg	ctttatagca	tggaaagctg	ctctaaactt	tattacacag	tggacatgtc	47100
tgaagcagct	cccaaatacca	cccctgagt	tggttgaatt	ggcaagccta	tcacttggga	47160

gtctagtttt	tttgttcgtt	aataatagat	gcttcctgtg	gccccagctt	ggcaattttg	47220
atttaaagt	atcttaactg	aagagactaa	tggacgggtc	tgaattttgtg	ccttttaagc	47280
acaaagtatt	gctcttaatt	aactggattc	tatcctttga	gcaggcagag	gccttcccc	47340
aagggcgtca	ttaacgatcc	acatctggac	atcttccaaa	gccttcttct	gtttcaggcc	47400
aaccgcaggt	gtgttcctga	acaccagga	ggctatgaga	gccacatatg	cctcccaa	47460
acacacagt	tgcatgcccc	gggacataga	gcagtgtgca	aagtccatt	ccatctctct	47520
ccacctggga	gaggatggct	cttctgtctg	attcatggct	caaagtggta	aaggagctcc	47580
ccactccccg	tcccacgcct	actcagagtc	tgcaaata	tatgcgatat	gagagctcgt	47640
cagttagctg	tcttcagtgt	ggcgacatt	tgaggagtct	gactcccctc	cagcacaggc	47700
caatgtgcac	tgctctccta	tctttgtacc	cccactgttg	caactgtgcag	aggttgaggc	47760
catagaagta	ccagagctgt	gaaaggagag	gccccctctc	acctctgccc	tggtctccat	47820
ccccactttc	tctaggaagc	tagtaggtgc	tgacagggga	gagaagggag	gggaggggtc	47880
cagaaacagt	ggctcatgcc	tgcaatccta	gcactttggg	aggctgaggc	aggaggatca	47940
tttgagggtca	ggagtttgag	accagcctgg	gcaatgtagc	aagaccctat	ctctacaaaa	48000
agaaaaaatg	taattagctg	ggtgtgggtg	tgggcacctg	tagtcctagc	tacttgggag	48060
gatgagggtg	gaggattgct	tgagcccaag	agtttgagggt	tacagtaagc	tgtgattgca	48120
ccactgcact	ccagcctggg	caacagagct	gagaccctat	ctcaaaaaaa	gaaaaaaaaa	48180
aagaaaggag	agagagagaa	agaaaagaaa	agaaaaaaaa	aaaagaaggg	aagggaaagc	48240
ccagaagagt	gtggggagag	gaggcgccg	tcattctggg	gccctcagt	tgacacaacca	48300
gataacacat	gctctgtggg	cttttgtacc	atcttgcctg	agcataaaga	aaggaaggct	48360
gcccctaaat	agaaagcact	ctggaggcaa	acaaatctga	ctccaatcct	ggccctgcc	48420
ctttcccagc	tgaggactta	gacaagcacc	ctagcctctt	ggacattctc	agagccatct	48480
gctgcaagt	ggtgctgcc	taccacctt	actgggcagg	cttgggggac	caagggtggt	48540
aaatgggtca	gtctttcatg	atgcgccac	acagcagggt	cgccatccag	gtccatttct	48600
ttccttcctt	tccccaaat	caagttgtca	ttaaagtact	agtccacatt	aatgaaatca	48660
actgtattaa	ttttctattt	gctgctataa	taaatcatca	gaaatttagt	ggcttaaacc	48720
aacacaaatg	tattacctta	cagttctgga	ggccagaagc	cctccatagg	tgtcactggg	48780
ctgaaatcaa	ggttttggca	aggttgcggt	cctttctgga	gggtccaggg	gagaatccat	48840
tttcttcctt	tttccagctt	ctaaagggtt	catgcattcc	ttggctcatg	atcttctata	48900
gctatagtca	gaaaaatttt	ccatcaatca	tcttcaaagc	cagcaatggc	aggatgagtc	48960
ctcacatcac	cttgctctga	caccagttct	ctgcctccct	cttcacatg	tcaggaccct	49020
catgattact	ttgggctcac	tctgataatc	tgggatgatc	tctctatttt	agagtcagct	49080
gactgggaac	cttaattcca	tctacaacc	caattcctct	ttgccatgta	cagtgcata	49140
ttcacagggt	ctggggatta	ggacgagcct	gtctctgaaa	ggctacttta	catgaaaatt	49200
cattttttta	attaagattt	tttttctctc	ttgagacaag	gtctcactct	atgggttcagg	49260

ctggagtgca	gtggtatgat	cacagctcac	tgcagcctcg	acgtctcttg	gctcaggtga	49320
tcctcccacc	tcagcttccc	tagtagctgg	aactacaggg	gtgagcccc	atgcccagct	49380
aatTTTTTTTT	TTTTTTTTT	tttgagacag	agtctcactc	agtcacccag	gctggtgtgc	49440
agtggtgcaa	tctcagctca	cagcaacctc	cgcctcctgg	gttcaagtga	ttcttgtgcc	49500
tcagcctccc	aaggagctgg	gactacaggt	gtgcaccacc	acgcccgact	aatTTTTtga	49560
TTTTtagtaa	agatgggggtt	tcaccatgtt	ggccaggctg	gtctcaaact	cctgatctca	49620
agtgatccac	caacctcagc	ctctcaaagt	gctgggatta	caggtgtaag	ccaacatgcc	49680
cggccccagc	taatTTTTaa	atTTTTTTTT	tgtagagatg	gggTTTTacc	atTTTgtcta	49740
ggctggtctt	gaactcctgg	gctcaagcaa	acctcccacc	ttggtctccc	aaagtgtctg	49800
gattacagca	tgagccactg	cactcggcct	taagagaaga	TTtaataatt	aatactttac	49860
aacaagatct	ggaagaggtg	ggatgagtaa	ctaaatgagg	atacaagtaa	cccgggtcat	49920
atTTgcta	acccttggtc	acattgaact	tgatatctta	tcagatTTTc	ctaatcagct	49980
cTTTTagcag	cagtgttgca	gcatcttatc	tcatTTTgtt	TTTTgtTTTT	ttgcctagca	50040
catgcctgta	aatcactgga	ttgaggtgtt	tagatgtttg	ttgtcctttg	gatgcttctt	50100
ataaatccat	atTTcatggc	tccctggaaa	gtgctatgca	aatgataagc	tgcaaggatg	50160
gaaaggaaat	tgcaagtgtc	ctgaattgta	aatgggcttt	tacgaggagg	TTtctaatta	50220
ctcgtctttt	ctcttgaact	gaggagttga	agtgtaggtg	gcagatccat	aacagataat	50280
catgtgtgtg	atgtgacttc	agcctgagcg	tcgaggacca	agtcacagag	caggaacagc	50340
cactctccag	tgtccttggg	gctacgtctg	aggagaacct	gggatttcat	atatgacctg	50400
cactggctgg	ggggctctct	tgacgtaacg	tgttccctct	gagcatgtta	cagattctga	50460
cattcttatg	ttccttctgt	ggagagacat	gtacttagtg	acctaaactca	cttttagcata	50520
TTTTgtctca	tcgtttgtgt	agcttaaagg	aatcagataa	ttacccccctc	cccactactt	50580
tcggaagcac	aaatgcaatg	ccctagaatt	gtactgggga	ctcaaaaaga	aaagagagta	50640
gtaaaatcta	ttaaagggga	caaagacagc	ctatatacta	caagctttct	atTTTTatgg	50700
cagagaatgc	cattttctaa	gtaaacagag	aactgcattt	gacctgcaat	atcaaagtca	50760
tggatttgat	gctttgga	gcaactgttt	tctgcgttaa	tctgggtgtc	ttccgtgaaa	50820
tgtcctcctg	cctttggctt	aaacactagc	tttgtctaca	gccattccat	cctgaacctg	50880
cccaatcttg	tctgaatcct	ggtttcacca	ctgacaagct	gtgtgtcctt	gggcaagtta	50940
cttcacctgt	ctgtgcttca	gagtcctcat	ctgtgagttg	gggaatctgg	acagaatcta	51000
ccccataggg	cgtagtgagg	atgtgttgaa	ttatcccaag	tggctacaca	gagtaagcac	51060
tcaaagtatg	tcatcgttgt	catgattgct	gttaccagag	cctagagttc	attctgatac	51120
tcgagtctgt	ggcccatcca	gccaggttaa	ggaatagttg	gaggagttgg	gcatgttcag	51180
cttgaagagg	agacgacagg	ggatatggga	tagttgaatc	tgtgaagggc	cccctgggat	51240
gaagaactgg	catgttctgt	gtggctccag	ggcactgagc	aggaccatt	tgccaaagtc	51300
tcagggacac	agtttctagc	tatagacaga	aaaatTTTct	gtcactcaga	ggatgaaaat	51360

agaatgagcc	cccttaagag	gtaatgagct	ccctgtcatt	ggaaggattc	cagaagagct	51420
aggttaaccac	tttaggtgct	atcaaggggc	ttttttcttt	aaagtccttt	ccaaaagctt	51480
ctgagattgc	ataaacaata	ggaagccatc	ttggtgcttt	aacacaaact	ctccccagtg	51540
atgaggggtg	agccaaagcc	agattggcaa	gcagagagga	gacttggtga	caaggagttc	51600
ctcgagtcaa	ttgctttttc	cttgttctag	ccagccagag	ggctcctggt	ggaaaacagg	51660
agaccggaga	ggctgaggcc	tgaccaaacc	agcttctgca	ggccagctgg	gaggccacaa	51720
ctcctaccta	cgggaaaact	gaagggcatc	tctattttta	gattagcaaa	agaaaataaa	51780
tttaagtttg	agtctccttt	gcaactttta	aaagacatct	ttattgagat	gatcattcac	51840
attctataaaa	attccccac	tttgagttac	aattcagtg	ttttagtctt	ccttgatgat	51900
tttgatgggtc	ttttcttaag	gctcttgga	gaccagaag	cctctcagac	acagggtgggt	51960
gtggagggcg	tagcacagag	gcagacttct	catttcctgg	gtctccctt	taatgactct	52020
cagagacccc	tccttcccc	tgcccctggc	ttctaccca	ggggtgtaga	gttttgccat	52080
ttccaagca	gaacttcatt	tcctcttctg	tgtctacact	ctttgtgctt	ctttcttgcc	52140
agctttttct	cctttgccc	cccttccttc	cttccttccc	tccctccctc	cttccttctt	52200
tccctctttc	cctccttccc	cccttcacc	cttccccct	tcccccttc	cctccttctt	52260
tccttccctc	cttccttctt	tccttcctgc	cttccttctt	tcctgccttc	cttccttctt	52320
gccttccctc	cttccttctt	tccttccttc	cttccttctt	ggtatgtgac	taatttctgt	52380
ttcaggacat	aaatgttgct	caggctgttc	tttgggtctt	ctggttgata	atggacattt	52440
ggcattgaga	gaggctgctt	tttctgaaat	catgttcttg	gggccagaa	cctaggtgtg	52500
tgcttctgac	tttgttttct	tcctgatcca	aattctgata	tgtccattta	aattgatcta	52560
gaccacagg	gcactgtggg	acagatcctc	agtggaacat	gactctgtaa	cgagagcatt	52620
ttgttttgtc	aaaatgagaa	catattattg	cctttcatct	gattgtaaac	ataatacatg	52680
tttataaaac	agtataatga	gacaaaaatg	tagacactaa	taagggaaaa	tctccctaata	52740
tgtattttct	ttcacagaga	aagcccctgt	tgggcatata	tactctagtt	tgttttatttg	52800
tttgactaca	catatatgta	ttcttttctt	atgtataaaa	attctgaaca	tgcacatttc	52860
tgcaactact	gttttcactt	gatgatgcat	ggacctctct	agagtgtacg	tttcttcttc	52920
cttaciaaagc	agttggcttc	gcccagggtg	caccaggaca	cggttttggc	tctgtcccca	52980
gggtgtcacg	ggaccagggg	atgatctcac	agggtctgcc	atctgccctg	cctggccgga	53040
ggctgcatcg	agagggccaa	ggggcaccac	gtgtcgtggg	tactgtcaaa	caagagcctt	53100
cagagccttc	cacagtcttt	cttttgcttc	ccagcattgc	ttccccgctg	gtggactctg	53160
aatctagaac	tagctccagg	cgcctctcca	aattcagacg	ggagctgggg	cactattata	53220
atgcaaactct	aggcaaagcc	ctccaatac	caggatccag	aatgggggtg	ggccctttgc	53280
cctgaaaagc	tgtttagttt	gaaaatacaa	acaggagaca	gaaaagtttg	gctaaattaa	53340
tggataaagt	tttaacgatg	gtaaccatag	tagggttcat	cgacagccag	cgatggttct	53400
gaacacttga	catgtattaa	ctcacctaata	ccccacattt	tacagacaat	gcaaaggagg	53460

ctctgggagg	ttgagtgact	tgccccaag	tcgcacagct	cctaagtga	ggattcggag	53520
tggactccag	gcagcctggt	ctgactccct	gcactgcgct	gtgcttatct	ctggcccca	53580
tgccgccatg	cagaagtgtc	tgggggcact	ttgtctctgt	cagacagaat	tcggagatgt	53640
gtatgcttgc	cctggtatgg	cacttctctt	tttttgagac	agaatctcac	tctgtcaccc	53700
tggctggagt	gcagtggcat	gatctcagct	cactgcaacc	tccgcctccc	aggttcaagc	53760
aattcttgtg	cctcagcctc	ccaagtagct	gggattatag	atgtgcacca	tcgtgcctag	53820
ctaaatTTTT	gtacttttag	taaagatgtt	gttttgctgt	gttggccaag	ctgatctcga	53880
acttttggcc	tcaagtgatc	tgccctacctc	agcctcccaa	agtgtctggga	ttacaggcat	53940
gagccaccat	gcctggcagt	gtggcacttc	ttacgtgtgt	tcagcggaca	ctgtttatct	54000
tctgtccctc	caagacggtg	ctgagctcag	gtcgttcatt	actggcagac	aactgctgat	54060
ttccaacaga	attgccatcc	tcttctcccc	tgcgactttc	agagtgtgac	ctcagactca	54120
aaaattagaa	gtgaaaacat	cttaaaaact	atcacctttt	cttcctaata	ctcctctccc	54180
ctccctgtct	tccttgttgt	ccccatctaa	tgaactatca	tggcaaaaag	agcccatttc	54240
tggtcatttt	ctgtggcctt	tcaaactccc	acctacccca	ctgctcctgg	gtgcattacc	54300
cgaaagctga	gacttcagtg	cagaaagtgc	caggccctct	gtccccccag	atgccttccc	54360
ttgtcttccc	tgtgcttgcc	tgtcacattg	tgtgggttcc	agcgctggaa	ggaatgagga	54420
acagattctc	tggttctcct	tttgaagttt	accttcgctc	caccacttct	gagaccttcc	54480
cggaaagtgc	cccttgtttc	tctcctctcc	agggtgccc	cagagctgcc	tctcacctct	54540
tcctgctgtc	acccaccac	catcagggca	gaagttggga	caaagcctct	cctactggct	54600
cctgcttttc	tcccttaggt	ccagcctcct	cttctccatc	ttcaggagtc	tccttctcca	54660
ctcacacgtc	atgacttcag	cacctcgcat	cagtccagaa	tatgactgct	tgttcaagtg	54720
ccacctttct	catgcatttt	tttctagtga	caatcacagc	caccctgtgg	ggcaggagtg	54780
tcatcatccc	catgtttcaa	atgaagaatt	gcagttcaga	gagggcaagt	gactggccca	54840
gcctcaacag	ctagccagt	gacccacca	gggttcttga	ctccagtccg	ggttcccttt	54900
ccacccaaat	ccatggaggg	agctgagccg	agaacaggtg	tccttcagga	agacgtgaag	54960
ccaaagcctc	cacctccaaa	ctcaggggcc	cagggagtcc	aggcaccat	ccactcaca	55020
ggctggatat	ggtgcattcc	aggagagggg	ttgggggcga	gtggcctctc	tgtgtacccg	55080
tggggataga	tgcgcaagt	gcatcgccac	atcgtgagtc	ctggcttcat	gggtgagctc	55140
caggtccaac	gagaagccaa	gcagggggcc	cttcaagctc	agctttgggc	ccgggtcggg	55200
gtacagggta	gagcgggcct	ccccagcccc	tgccatgagg	ccaaggcagt	gcatcgttcg	55260
cagcgtacat	tcagaaacca	aagcctagga	gctgggttatc	attccggttt	acagctgatg	55320
gaagagcagg	tgcttccgag	aaccacagt	gctctttggc	cagtgacca	agggtgcctc	55380
tgagaggcct	cgcagacccc	ggaggtgctg	ctgaggcaac	gccctgactg	taagaaggac	55440
cattcatcct	cagagagtgg	ccgtgatgct	gctgcgacag	tcccaccatc	cctcccgaact	55500
ctcactccca	acagacttcc	cactgtaaaag	ctgaactctc	cagcaaatca	cctctcgcca	55560

gactctctcc	tcactctctc	tgggtccact	agaggttcct	cagcctctct	ttgccttggt	55620
tttcccagct	gtaaaatgga	gcaaagaggg	cctatgtacc	cacaaaggtg	tggttgagac	55680
gactcctcct	acattagggc	ctcgagtggg	gcttcatgat	tggttggtgg	aggctctcaa	55740
acccacccag	tgccaccgaa	ggctgagact	gcagatgcaa	tgccacaggt	gtccttcctc	55800
agcctgggca	gctgaacatc	atgtgtaaaa	cggggataat	aagataataa	cagccccctg	55860
cacctatgtg	gctgtgagga	ttaaacaaga	taaatgtgta	acagtgcctg	gctatagaaa	55920
tatttactct	tgttattaag	ggaagaatat	gtgtggctaa	aaagggatcg	aagatgtaaa	55980
agccaatccc	tccccctcta	gcatatttaa	gggtaatggt	gagttgggtt	gtggaccatt	56040
tgctgcctgt	tagagctgga	aggtagggac	cccctctcaa	cagcgatgct	acaaattata	56100
cccattggag	gtcaacaaaa	agacaaagct	tattggctgg	acatggtggc	tcacacctgt	56160
aatcctagca	ctttgggagg	ccaaggcagg	cggatcactt	gagatcagga	gttcgagacc	56220
agcctggcca	acatggtgaa	accccatccc	tactaaaaat	acaaaaatta	gctgggcgtg	56280
gtggtgcaca	cctgtaatcc	cagctactca	ggaggctgag	gcaggagaat	cactagaacc	56340
caggaggtga	aggttgcagt	gagccgagat	cgcaccactg	tactcaaacc	gaggcaacag	56400
agggagacgc	aatctcaaaa	aaaagaaaaa	aagacaaagc	ttgttaatac	cagcatattg	56460
ttaagggaa	aaagtaggct	gcagaacaac	tggtgtaata	tggtgccatg	tagggaaaat	56520
tacatgtgtg	cataggagag	gggtctgcaa	ggttgtgccc	taagatgtta	gagtggttcc	56580
tttgcttttc	tcttttataa	ttttgtattt	gactttttaa	taaggaccat	aaatcacttt	56640
tataaaatac	attctctcca	gcccctacta	ctccttttaa	gaataagagt	ggtttgccca	56700
agaaagacag	ttttttttgc	tctggttttc	ttgattctga	catcagagga	aactccttct	56760
catccacttg	gggctctggg	ttcaggggat	tcatttcagg	cagattaaag	tggtgaccag	56820
gggcattcgt	ggacacaggg	agggacagga	gcaccatcag	tttgtctcac	acaaccactg	56880
tcacctcac	tgaaggctgt	tgctgatca	aaaacagtat	tgggccaggc	acggtggctc	56940
acacctgtaa	taccaccact	ttgggaggct	gaggtgagtg	gatcacttga	ggtcaggagt	57000
tcgagatcaa	cctggccaac	atggtgaaac	cttgtctcta	ctaaaagtgc	aaaaattagc	57060
caggcgtggt	gggtgcctgt	agtcccagct	acttgggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	57120
gaacccgaga	ggtagagggt	gcagtgagcc	gagatggcac	caccacactc	cagcctgggc	57180
gaccgagggg	gactctgtct	taaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaatatat	atatatatat	57240
atgtcaaaaa	tggggtagtt	tttagatcta	tagtagttct	aaaaacaaag	gccatccaag	57300
catgacagat	ttacaagcac	tattggctat	tccagtagtt	acaatggagg	agagaagctt	57360
ttagttaaaa	caaacaacaa	acacaacaaa	cccagaaacc	ttaggtcaaa	acaaaaattg	57420
tcctctcaga	cacaatctgg	gaattttctc	atgacagtgg	gcattagcca	actgacatca	57480
gcagcaacca	tccgtgtgca	cacagtggca	ccacctctc	ccaaaaagca	gccttcatct	57540
atgccctcat	acaatcgttg	attattctct	ttggattgag	gcccgggaatt	atttaagttt	57600
cttcttgcca	gcatgagtct	ttcctttctg	tatgctcctt	atcttctctc	tttaatttgg	57660

cagttctgct	tgaaatctgg	gtctttcatt	agtagtagtt	caatttggtt	ccagaacatt	57720
ctgtggtgtg	atgcaatgtg	accagagctc	acacttcaga	gctcttcaag	ggccagtctt	57780
actgagcacc	tcccagtggtc	tgctgtgtgtg	ctgggcgcca	cttgtggttg	gcaggagaga	57840
ggaggggaca	caaaaggaga	cacagctcct	tcttagaagc	tcaaagttgg	ggaccagctg	57900
ccacagaaga	gtatgttttag	catctgagac	accaagatcc	agcgtcaca	gggtgtttat	57960
taagcctcct	catctctttc	tttttctttt	tttttttttt	tttcctcagg	cagtcttact	58020
ctgtcaccca	ggctggagtgtg	cagtggcatg	atctcggctc	actgcatgca	accaccacct	58080
cccgggttta	agcaattctc	ctgcctcagc	ctccccagta	gctgggatta	cagggtgcca	58140
ccaccacacc	cagctaattt	ttgtgttttt	agtagagaca	gggtttcacc	atgttggtca	58200
ggctggtctc	gaactcctga	cctcagatga	ttcaccacc	tcggcctccc	agtgtgctgg	58260
gattacaggt	gtgagccacc	gcgcctggcc	ttgctgttga	ttcatctata	gtatgtttga	58320
cttgatgacc	tccagttacc	ttagacagag	gttctcatct	aagctccaac	tttccatttc	58380
ctttgtcctc	gtctttcccc	ttaaccctc	cacatttctc	tcaaaatcac	cccacttcta	58440
aaaaatactg	tttatttttc	ttttaaat	caaattatct	atactcattg	aaataaatca	58500
aaatagcatg	gaataagcga	aaaaaatgga	tcccaccctt	ccccactccc	attccctagg	58560
gctaaccata	gttaaccatt	taatgactag	gtttttttgt	tgttgttatt	ttttatttat	58620
ttattttgag	acagagtctt	actctgtcac	ccaggctgga	gtgcagtggg	gtgatctcgg	58680
ctcactgcaa	cctctgcctc	ccaggttcaa	gcattctcct	gcctctgcct	cctgagtagc	58740
tgggattaca	ggtgcctgcc	accacacctg	gctaattttt	gtacttttgg	tagagacagg	58800
gtttctcaat	gttagccagg	ctggtctcga	actcctggcc	tcaagtgatc	tgcccacctt	58860
ggccttccaa	aatactggga	ttaaggtatg	agccaccgca	cccagccctc	ctgggctctt	58920
ttcctttagt	tgactcgcct	ccccgctcct	ggagtagagg	gatttccgag	agactgtggg	58980
ctccagcctt	cacctaggcc	caggactagg	atgcctgccc	taacatttat	ctttatacct	59040
taaagcaaaa	cagctggacc	ataagcattc	aagaacaaac	tgtgaataag	gagaaagttc	59100
tcccaggaaa	caagagcttt	agttatgttg	ggccagccct	tatattcctt	agctgttacc	59160
agtcactgct	tgatttaatc	tcggctatca	cttggcctga	caggctctgct	gctggtgcca	59220
ggatgtctgg	gttttgaagc	ctggctccat	tacatacttc	ctgtgtgacc	ttgggcaact	59280
tactcaacct	gtctgttcct	cagtttcccc	agctgtatta	tgtcagcata	atagtttggt	59340
gtgtgaatta	aatgaggtaa	taactggaaa	tgcttcaaac	atggttccta	tcatgagaaa	59400
tcctgctttc	cgcctaaatg	tgctggaaaa	ttcctggtgg	tgcagaacag	gagaccagag	59460
caaaggaaa	acagggtgca	gaagccaaaa	attaccttgg	agaacaaagc	gcatgttaag	59520
gttatttttg	gattctaggt	ttatctctgc	ttggtcttca	gttacctaca	agagatccat	59580
ttaggggatt	tttgtttggt	tttaacgata	gctttattga	gatataattc	atatgccata	59640
aaagtcactc	ttttaaaatg	tttccggtat	attcacaagg	ctgtgcagcc	ttccctgtcc	59700
ttgattccag	tctgagtttt	taactgaagg	gataaggagg	accacgcttt	ccccagacca	59760

gaaccgcggg	ccagggggcg	attccgctga	gtcaccgcgg	gcgcttggtg	cgcggcggcg	59820
gagcccggga	ccttccttgg	ctgcccccta	gcgagggccg	cagcgcagcc	tgagacaccc	59880
gccggggccg	ctccacggcc	gtcggattta	gactggaagc	tcggtccagg	tccccagctt	59940
gatgcgcccc	cggtgtagga	gaccagcccc	actcgagctt	cccctgagcc	cctggactct	60000
tgactccagc	agggcctggg	taatgaacgt	cagctcccct	ttcccaaagg	ggttgctctg	60060
ttgggaaggc	acccgtttga	tacagtagca	tagagatggg	ttttagcatc	aaaatatcag	60120
aattcaagcc	ttgctctctg	cttactagct	gtgtgaccct	aaaaagggtt	ctgaacgtct	60180
ctgagcttca	gtttcctcat	cattccttct	cacggggtgg	ttgtgagcat	tacagagatc	60240
ctctctgtga	agcccctgtg	agtggctcat	cctgagggct	gaaataaaca	tgttattaat	60300
aatccaaaac	tggcaaggga	tgttgactgg	tccccctccc	ttgcccaagg	agctttctag	60360
aacctgagtt	atcattacca	aactgtactg	ccttgagtaa	gaaagttaga	aggaatggga	60420
aggatggtgg	caggtggagg	aaggcggatt	ggcatcacc	tccttgagc	aagaaacagc	60480
cccagatcgt	gggaaaccta	cagacctgct	agacagacta	ggagcaaaag	ctggggcttt	60540
aagaatcccc	agggaggttc	tcctgagaga	gtagccagtt	ggattttgta	agcagagatt	60600
tgtttgggga	ggaggtgaca	acgtagggag	cagaggggca	aagctgtcgg	gaatcctgcc	60660
ttgagggcag	ggatgtgtgt	tggggggagt	tgggtcactg	gggctcgggt	gccttgggca	60720
agtttctacc	tctcaggtcc	tttaccacc	tagggtcgcc	atcctgcca	cctcacaggt	60780
tacagtgagc	ctggatgcac	tgtcatgggc	aggtgcccag	gaaaatggca	gacatgttcc	60840
aaacagcacg	cagcattccc	cagtgatgcc	cagggtcacc	ttggaggtgg	gcgagatgcc	60900
tggggtttct	cgtccacccc	acaacacctc	aggggacagc	caaagctgtc	ccttcaggta	60960
agctgcacag	aagatgtgaa	ctctgctgca	aagactctat	tctttgggag	caaaagggac	61020
ccagggcttc	acctgcacat	ccctgtccct	gagggcctag	gggttcttgg	aggccccagc	61080
cttggcaaaa	tgaggaagaa	ggtgaagggt	gtctgggccc	ctgccaggct	ccttcctcgg	61140
ccacgcactc	cccttcctgc	acacacaccc	ttctccctcc	accccatctc	cattgttgtc	61200
agaaaagtca	caataaaaag	gtccatattg	tctagttccc	atacttttaa	tttttaaaat	61260
tttatttatt	tatttattta	tgtatttttt	gagacagagt	cttaaccag	gctggagttc	61320
agtggcatga	tctaggctca	ctgcaacctc	tccctcctgg	gttcaagtga	ttctcatgcc	61380
tcagcctccc	gagtagctga	gattacagat	atgtgccact	atgccagct	aatttttgta	61440
tttttagtag	agacgggggt	tcaccatggt	ggccaggctg	gtctcgaact	cctggcctca	61500
agtgatctgc	ctgcctgagc	ctccggaagt	gctgggattt	caggtgtgag	ccaccgcact	61560
cggctccaca	cttttcactt	attaaaagac	tgtgggtgtcc	atcaatggat	gaatgaataa	61620
accaatgtgg	actatccctc	ccattacca	aggaatgaag	cacggagccg	tgccaagatc	61680
tggattcaca	gtgaaagaag	ccagtcacca	aaagccacgt	gctgtgtgac	ttcccttata	61740
cgaaatatcc	agaagagata	catccatggt	gacagaaagt	agatgagcag	ctggggactg	61800
gcgaagggga	gaagggggag	cagctgtcta	tgaggtccag	cctttcttct	gggtttggtg	61860

agaatgtttt	ggaactagat	agaggtgata	gttgtacaac	attgtgaatg	tactaaatgc	61920
cactgaatca	ttcattttta	atcgttcttt	acgttgcatg	aattttaagt	caatcaaaaa	61980
cagttgtttg	aaaagagaaa	agcctatggg	tagcggcagc	agtgattgga	tttatgattc	62040
gattccatgg	ctcatccctc	ccctgcctca	ccccctcgcc	ctccgacgtc	ttcttctttt	62100
actctgaact	gttatctttg	ttctcatctc	tctctctctc	tctcaaccct	gcagacactt	62160
ttccctttct	ttgtctgccc	ccaccctcca	gattttcgtg	tctccagtgt	ctccctacga	62220
ggcatgaatt	gagactggga	gggtgtgatt	ctgaagaagg	caccaacagt	gactcagcta	62280
gccccttccc	ccaccccgcc	ccccgggcct	caatttagct	aaaaaaccac	agggacggac	62340
tcaggaggca	atacctttcc	aagggtcctt	aaaaaatgtc	ccatttttagt	gtccagggtt	62400
cactcaactt	tagtgcctcc	cctaaaatgt	gttccttacc	tcccacccca	ctgcatctaa	62460
gtcactgcct	gagaaaacag	gattgaggaa	aggagaaagg	aagagagaga	gagaggagga	62520
gagagagaga	gagggaggaa	ggctgatgga	tttagaaaag	aagaaaacaa	gtgggtctgag	62580
gaaaacagcc	ttgggtgtgt	tattttcctg	tctgtgtatc	gcttctcggc	cttttggcta	62640
agatcaagtg	tattttcctg	tctgtgtgtc	tcgcttagat	tacagggatc	tgtgggtgat	62700
gacacgtctg	gtccaggctg	cgtagtcacc	tcaagggcat	gcttattgat	gtgtttttca	62760
attcactatc	tttgcatggg	agtcccaggc	caagaggcac	agctgcgcca	tttgtctgtt	62820
ggtttagata	tcctttatcc	agttcttcca	gagaaatcat	cctgcccttc	tggaggaggt	62880
gggcagcagg	ggtcagagat	gggagggaaa	ggaaggagcc	aggtccttgg	ctaggatgcc	62940
agggtcccct	gcctctcacc	tggcctgggc	tggaggcctc	ctgctgtcct	gtcactgatc	63000
actaccccg	cccagcctcc	tgagttagaa	gacacaggct	aaagtagagt	atttcttcat	63060
tgaaaaaccc	atacaaaata	aaggttcata	aaaaataaaa	atttagactg	ggtgctgtgg	63120
ctcacacctg	tgatcccagc	actttgggag	gccaaggcag	gtggatcgct	tgagccctgg	63180
ggttcatgac	cagcctgggc	aacatagtga	aaccccatct	ctacaaaaaa	tacaaaaaat	63240
tagccaggca	tgggtggtgca	tacctgtggt	cccagcttct	cagcctatgg	accacatag	63300
aatacaatgt	cagcataaga	agggagccct	ggggtcacca	aatggtttgg	gcggcaaaga	63360
acctgaaggt	tgagagaagt	ggcttggtta	cccagctggt	ggatgtgaga	cctggccact	63420
gcttcttcca	taccctagac	ctgcaccctg	acatctcaag	taaaaagttg	ggggatgttt	63480
tatggtccag	gatgaaggaa	gggcagtgag	gggcagcgga	gcatcacttt	gcatttctgt	63540
ctgcctctta	ctggctgtgt	gacctggggc	aggtaacttc	ccagactcct	gggaatcata	63600
acacctatga	tgatgatgat	gatgatgatg	atgatgatga	tgacacctac	ctcaaggatt	63660
gccctgaagg	gtcacagaga	tgcctgcaag	gcacctgcat	ggagcaagcg	ccccttctct	63720
ggcaggtgct	gggtgagcac	tacctgctgc	caggccctgg	ggctatggca	ctgcgtgacc	63780
ctgcaagtcc	tacctggcga	agctgtcgtt	cttgtgtctca	gtcagtgttg	gttgtaagac	63840
tgagaagagt	cacttcattt	tgctctccag	ggacatcttt	ctgggtccta	ttttctgcct	63900
atgtcaagta	gcgcctcaag	gatgctcctg	aaaatgggct	tgtctttctt	aacatggcag	63960

gtaggtccca	aagcattagc	atggggcagc	tgacctagcc	cagccaatgc	agtgcagtga	64020
ctcttgcaac	cgagtcta	cagaagggtcc	atgaacctac	gagcatttcc	tgtcccagga	64080
tcaggggtgga	ggctgagcct	ccctgcttag	agattcttcc	catgcattcc	acttttttcc	64140
ccaaaagaaa	atattgaccc	ttgagaggca	cacagtttat	ttatttttgca	tagtaaata	64200
tagcctgtat	tttaaggatg	agttgatttc	tgcatcagcc	cctgtaggtc	atcagccttc	64260
tattggtgca	tctgactctc	tctagccctg	cagggatggt	ggagggggag	gggaaggagg	64320
gatctttatt	ggaaaccagg	acagtgagac	tcattgccct	gtcatctgct	ctgtggtgct	64380
gaatgaggca	gccaacaga	gaaataccct	gagcgagcat	ccccagcctc	caaaacagt	64440
gcgcatgtcc	ctgagtcctg	ggaatgacct	ttgattctcc	tgctcctgac	ttggaaccca	64500
tggaaacctc	tagaagcagc	tgaggaaaac	ccaacatgaa	aagcagaact	ccacactgag	64560
aatataggag	gtgatcgga	catacaatga	ttcttgctaa	gaccgattca	cagtttttct	64620
tttttttcga	tcgaagaaat	actggagaag	cctaaagaag	gagtctaaaa	actctggcac	64680
gtgggcaaaa	actgtccttg	agctaagaat	gattttcaca	tttttaagt	gttgaaaaat	64740
gaaataaaaat	aagatgatgt	tttgtgacac	atgaaagcta	tgggaaattc	aaattcta	64800
atctataaat	agtgttttat	cagaacacag	tcatgctcat	ttatttatgc	tcgatggctg	64860
ctttcccgct	acaattacgt	tgagcagtta	caacagagac	cacgtggccc	acaaagcctt	64920
acaatattta	ctatctggcc	ctttccagaa	aaaaatgtgc	cgactcttga	ccttaacctc	64980
agcaatttgg	gaggccgagg	caggcggatc	gcttgagctc	tggagtcat	gaccagcctg	65040
ggcaacatag	taagactcca	tctctacaaa	aaatacaaaa	cattagccag	gcatggtggt	65100
gcacacctgt	ggtcctagcc	actcgggaga	ctgaggtggg	aggatcgct	gagcccagga	65160
agtcgaggct	gcagtgagct	gtgatggcac	cactgcacct	cagcctgggc	gacagagcaa	65220
gaccttgtct	ccaaataaat	aaataatgca	aagtaaaata	aataaaacca	tataaaaagg	65280
aatcaattta	aaattataat	gaaagctggc	cgggcatggt	ggctcacgcc	tgtaatccca	65340
gcactttggg	aggctgaggt	gggtggatca	cgaggccagg	agatcgagac	catcttggct	65400
aacacggtga	aaccccgctc	ctactaaaaa	tacaaaaaaa	aaattagccg	ggcacagtgg	65460
cgggcgcctg	tagtcccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaatgtct	tgaacccggg	65520
agggtggagct	tgcatgagc	cgagatcgtg	ccacttgcat	tccagcctgg	gcgaaagagc	65580
gagactccgt	ctcaaaaaca	aaaacaaaaa	caaaaacaaa	aaaaaattat	aatgaaagcc	65640
aaggggcata	gtagaacaaa	ttttctagag	ctcattaagt	caaatgagtc	accagttagt	65700
aaaacgcagt	cacggggaag	agagggcagg	attctttgaa	gcagcggtc	tcctaaaaac	65760
aacccaccct	tgtccagctg	ccttccctcc	tgagggtggt	ccctttgact	gtgtgacccc	65820
catcccctat	ttccaaccg	tccaagccca	cctctagcat	aatacgagct	tttaatccct	65880
ctccctgacc	ccaacccgat	tttgaagccc	agtctagtat	tttctcaa	acattcttg	65940
gctccattcc	ttcctttcca	tcacctctgc	cttttctactg	catgcttgga	ccactgcagt	66000
cagctcccta	tgaacagttg	ctctctaccc	atccaatcgg	ccccgcctgc	tgctgcaaaa	66060

ttcaccgagg	gcacctctgt	ggtgctgcct	gtggacaaag	tccaagccag	ccacctcacc	66120
cacctacagg	tgagtgggga	gcagccagcg	tgtccagtgg	tttaccat	cgccacagac	66180
ttggtgatgt	gtcgatgtgc	agagaagggg	tggtggcagc	cacaacacaa	gcaaccccg	66240
cccatgtgag	atctaagatg	ggcgtgctgg	gagccacctc	tgagaatcca	acagaaggca	66300
gaggggagaa	cggctcacac	ggcacaacaa	ctccttcctt	tttttttttt	ctttttcctt	66360
tttgaaagga	gtctcactct	attgcccagg	caggagtgc	gtggtgcaat	ctcagctcac	66420
tgcaacctcc	gcctcctagg	ttcaagcgat	tctccagcct	cagcttccca	agtagctggg	66480
attacaggta	cactccacca	tgcccggcta	atTTTTgtgt	tttttagtaga	gacggggttt	66540
ccctatgttg	gccaggctgg	tcttgagctc	ctgacctcag	gtgatctgcc	tgctttggcc	66600
tcccaaagtg	ctgggattac	aggtgtgagc	catggggcct	agcctccttc	catttaaagt	66660
tatgccta	ttgcccattg	agaacggctg	agacgcattt	taagtggcca	gggtctactt	66720
agagttagtg	ctcatgacca	ggcccaggct	aagcctggct	ggccagatgg	tgcttttgac	66780
ctgctctgtc	tctgtgcaaa	ggaatgagct	gaaggatggg	ggtgcagtgt	gtgggcagtg	66840
ggctggggct	ggcaggactc	agtgactaag	ggaagagaac	tttcctcact	accagcctgt	66900
cttttcaggg	caccgcgggg	ggctttggga	cttggtgatg	aacacagcac	agagagctgt	66960
ccagcatg	ggtccctggc	ttctcacact	tcccaggctc	cttcagaggc	tctctccaaa	67020
gggagctgct	ctctctagaa	cccatgaatt	tggaatatag	gcaaccactg	cattggggac	67080
cactgacctc	aaacatagag	accagagcaa	atggggctca	tcacgtgaaa	ctcatctgga	67140
actctagcag	gttcttttat	atatatatat	atatatatat	atTTTTtatt	attatacttt	67200
aagttctagg	gtacatgtgc	acaacatgca	ggtttggttac	atatgtatac	atgtgccatg	67260
ttggtgtgct	gcaccatta	attcatcatt	tacattagg	atatctccta	atgctatccc	67320
tccccactcc	ccccaccca	caacaggccc	cagtgtgtga	tgttccccct	cctgtgtcca	67380
agtgttctca	ttgttcaatt	cccacctacg	agtgagaaca	tgctgtgttt	ggtttttttg	67440
tccttgcgat	agtttgctga	gaatgatgg	ttccagcttc	atccatgtcc	ctacaaagga	67500
catgaactca	tcatttttta	tggctgcata	gtattccatg	gtgtatatgt	gccacatttt	67560
cttaatccag	tctatcattg	ttggacattt	gggttggttc	caagtctttg	ctattgtgaa	67620
tagtgccgca	ataaacatac	gtgtgcatgt	gtctttataa	cagcatgatt	tatattcctt	67680
tggttatata	cccagtaatg	agatggctgg	gtcaaagtgt	atTTctagtt	ctagatccct	67740
gaggaatcgc	cacactgtct	tccacaatgg	ttgaactagt	ttacagtcct	accaacagtg	67800
taaaagtgtt	cctattttctc	cacatcctct	ccagcagctg	ttgTTtcctg	actTTttaat	67860
gatcgccatt	ctaactgggtg	tgagatgtta	tctcatgggtg	gttttgattt	gcattttctt	67920
gatggccagt	gatgatgagc	atTTTTtcac	atgtctgttg	gcgaactcta	gcagcttctt	67980
ttcacaagtt	catggagaga	ggtttccac	tgagggaatc	acatctgtct	gatcaaaaga	68040
ggcttgggaa	atggctctcc	tgttcattcc	ctgaaaacct	ctgatggaac	cactgccact	68100
gtggcagccc	cagcactggc	acccagcca	tgattggtgc	cccagccaca	tctctgctgt	68160

gagccccaga	gccctggtta	attaatcatc	cacgtgttga	tggggagagg	cccattcaca	68220
aaagcgacat	aaagcccagg	gagacgtggc	cgtggcaaga	aggggtgtggg	actacattcc	68280
gcccccaact	gagagattca	gaaaccagaa	aaaaatggaa	aaacatactg	tgctcttggg	68340
tgggaaaact	aaatatcatg	aaggggagcaa	tttttatagt	tttggcctat	aatacaattc	68400
cagccgaaat	cccagtggaa	ctttgagaat	ttgcaggaaa	aaaaaaaaatg	tctaaagtac	68460
atctggaaga	caaacttaca	agaagggtcaa	ataattttga	aaaagaaaat	gatatactaa	68520
cccacctaga	gaataagact	tgagatccaa	agctaaatca	ggagggtcta	gcaaaattga	68580
cagataagca	ggacagagt	catggtgcat	tcacctgggg	aagagggcag	attggtctac	68640
aaataggcct	gggtccactg	acttttagctg	ttatatattg	ggagaaaactt	ttcaacctca	68700
ctccatctta	aacctaaaaa	tattccagat	gaattaataa	atataaaaaa	ttagaccact	68760
aaaaatgtag	aagaaaatgg	atgatctttc	tataccatag	agcaatggaa	taaatcacia	68820
aggaaaacag	atttgactat	ataaaactta	aaccctgccc	atcaaaaacc	atcagaaacc	68880
aaaataaaaag	gcaaccaact	ggagaagata	gttgccacaa	atatgatcaa	gggttaatgt	68940
tattcataaa	ttaagagccc	acacaagtca	ttagaataag	cactgagacc	tgaacagaca	69000
agcaaaaaga	atgagagtgg	gtcggcgcg	cggctcatgc	ctgtaatccc	agcactttgg	69060
aaggctgaag	caggcggatc	acttgatccc	aggagttcca	acaccagcct	gagcaacatg	69120
gtgaaaccct	gcctctacaa	aagtcataaa	tattagccgg	gtgtgatggc	acacgcctgt	69180
agtcccagct	actcaggagg	ctgaggtggg	tggatcactt	gagcccggga	ggtagagtct	69240
gcagtgagcc	aagatcacac	cgctgcactc	cagctggagc	aacagagtga	gaccctgact	69300
taaaagaaaa	aaaaaaaaaa	agaggagaaa	aatgctgatc	tcactagtaa	ttaaaacatc	69360
aggccaggcg	cagtggctca	cacctttaat	cccagcactc	tgggagggtg	aggcaggcag	69420
atcacttgag	atcaggagtt	ctagaccagc	ttggccaaca	tggtgaaatc	ccgtctctac	69480
aaaaaataca	aaaattcgcc	aagcgtggtg	gcacatgcct	gtgatcccag	ctactcggga	69540
ggctgagaca	ggagaattgc	ttgaacacgg	gaggcagagg	ttgcagtaag	ctgagatcgt	69600
accattccag	tccagcctgg	gctacagagc	gagactctgt	cccagaaaaa	attaaaacat	69660
cacatattta	aacaactcta	ggatatcatt	taaaaaaaca	ttaatagact	gttttttaga	69720
gcacttttag	gttcacagt	aaactgagt	gaagggtacag	agacttccc	tatgttccct	69780
gccctccacg	tacagcctcc	cccactgcca	acgtcctgca	ccagagtggg	acacttggtta	69840
caaccaatga	atcctcatta	acatatcatt	atcacccaag	ttcatagttt	acattagtaa	69900
aacatcatct	ttcatctata	agcacaaaaa	ttttttggca	tttatttagg	tgtatgatta	69960
actcagtgtt	gacaagactc	acacttcata	cccacttgca	ctgcatctga	gaagcaattg	70020
gtgtctacag	ccgctacacc	ctcaacaagc	ccgatcttgt	ttgaaaagca	attggtgatg	70080
cttctcaaaa	ttctatggac	aaagtcagcc	gggcatgggtg	gctcatgcct	gtaatcccta	70140
aactttggga	ggccgaggca	ggcagatcac	ctgaggtctg	gtgaaaccct	gtctctacta	70200
aaaatgcaaa	aattaccag	gcatggtggc	tggggcctgt	aatcccagct	actcgggagg	70260

ctgaggcagg	agaatcgctt	gaagcaagga	ggcggagggtt	tcagtgagcc	aagattgcac	70320
cactgcactc	cagcctgggt	gacaagagt	aaactccatc	taaaaaaaaa	aaattatgga	70380
caaagttttt	caaaaagata	tttaatgcaa	ctttattttgt	aatattggaa	catctgaggc	70440
catttcagt	ctaactatta	ggggatgggt	aggaaaatat	ggtacatatg	tggaaaggaa	70500
catttggtag	ttagtcccc	tgatgtttac	aaaggctttt	agtgaccaac	aaatgctcat	70560
gctataatct	tatgtgaaaa	aagcaagtag	cataattgca	actatatattt	taatgcatag	70620
aataaaaaggc	tagaaggaaa	tatcacagat	ccttgacata	cattcccaaa	cctttgtaaa	70680
tccgcggatt	catgaaaaca	gacacatttg	cacaagtgcc	tgatcttttc	tgttatacat	70740
tcattagaag	tcaagccctg	gtgccacaaa	gtatctgcct	tttcaaattgt	gatcagaatg	70800
ttctcttttg	cttcaaggcc	atttttcacg	aagcagtggc	atttttgcct	cttcatcaga	70860
gtcaccgtgt	gccctggagg	actgagaaca	gcagagccgt	tttaggatgg	gacagggcag	70920
ccaggaggat	tgggctcact	ccctactgag	tgccctcactc	ccgtacagcc	cccatagagg	70980
aagagggggtt	caaatttatt	cctcagccag	atggcatgtg	ccgcctgtcc	tggaatttca	71040
catcacttat	gatggaccaa	aattccaaaa	gctgaatcca	tgattgtcaa	agtctggtat	71100
ggcaggatgt	caacagtaat	cgtttctggg	cagagggatg	attttctctt	cccatcttgc	71160
tttgataaaa	tacattttct	ataataaggt	tgtattactt	ttctcatcaa	gaaatagcaa	71220
agtactgttt	tactcaaaat	atgaatagag	ccaggcatgg	tggcagctta	tgccctgtaat	71280
cccaacactt	tgagaggcgg	atatgggagg	atcacttttag	cccaggagtt	tgagaccagc	71340
ctgggcaaca	tagtgagacc	cccgtcccca	ctcccccaaa	gaaaaccac	aaagcattta	71400
tcctggatta	ttcacagggg	ccaaaaaaa	aaaaaaattc	aggcctccta	tagccatgag	71460
ctacgaatat	gaaaatatgc	aaatgtgtaa	gaaaagccag	cacatccgat	ttttactttt	71520
actttcacac	ctctgtccac	catgttccaa	gagaagaaac	ttggtcattg	aaaggaatag	71580
atcaaatcca	aagaacaaaa	ccactgtgct	cattaaactt	cttagtgttc	acaaagcttt	71640
agctgcaggt	tgaatggggc	aaccggaatt	ggctgggtca	cctgggctgc	agggagcaga	71700
gatcgcgaca	ctgcactcca	gcctgggcaa	caaagcgaga	ctctatctca	aaaaaaaaaa	71760
agttcataaa	ttcaaagtta	tgaattattt	ttaaaataat	aataatttac	aataaagatg	71820
aggacaaagt	gtgagtaaat	ggtggtttct	atccagctct	gttgagctga	agtggtcatct	71880
ccctgctggg	gcttttgggg	aagaagggtg	tgtgttgctc	ttcagatccc	aagcctcatg	71940
cccctactgg	gccctgtggg	gtgcttctca	gccaccagg	agagccaccg	ttggaacaca	72000
cacgtggggg	acctgggtggg	tgccggtgtg	gtgaatgggg	gccacagcct	gactccagga	72060
agccagcaaa	ctcggagctg	gaggagtcag	gacacccccg	atgagtcaag	agttggtttt	72120
gctgccagtt	gacatctgat	tgaaccatct	cttcacttct	ccgtgcctca	ctttccttac	72180
cagacaggct	ctgctgatgc	tgtccctctc	ctgttcagtc	gtgccctcac	cgtaaagag	72240
aaagagcaaa	ctgctgggca	gcagcattga	tttttttaat	gaagtggaaa	gagagctggg	72300
aataacaagt	cgggccacc	tcacctgcct	cacctggtgg	gtttatttgt	tttgtttttt	72360

tttttttgtt	ttgagacaga	gtttcacct	gtcaccagg	ctggagtga	gtggtgtaat	72420
ctcagctcac	tgcaacctcc	acctgccagg	ttcaattgat	tctcctgcct	cagcctcccc	72480
agtagctggg	attacaggca	cctgccacat	gcctggctaa	ttattgtatt	tttagtagag	72540
atggggtttt	accatgttgg	ccaggctggg	ctcgatctcc	tgacctcagg	tgatccaccc	72600
acctcggcct	cccaaagtgc	tgagatcaca	ggcgtgagcc	accatgcctg	gccgtcacct	72660
ggtggtgttg	aatatgaact	gctgcggtgt	tggtaaatta	agcaagcaga	tagatgtaaa	72720
taacgcttgg	gcaggaatat	ggagcacggg	atgaggatgg	gcggccaact	gttagagagg	72780
gtagcaggga	ggctgagatc	tgctgccat	gaactgggag	gagaggctcc	tctctctctt	72840
cacccccact	ctgccccca	acactcctca	gaacttatcc	tctcctcttc	tttccccagg	72900
tgaactttga	accaggatgg	ctgagccccg	ccaggagtcc	gaagtgatgg	aagatcacgc	72960
tgggacgtac	gggttggggg	acaggaaaga	tcaggggggc	tacaccatgc	accaagacca	73020
agaggggtgac	acggacgctg	gcctgaaagg	ttagtggaca	gccatgcaca	gcaggccag	73080
atcactgcaa	gccaaggggt	ggcgggaaca	gtttgcatcc	agaattgcaa	agaaatttta	73140
aatacattat	tgtcttagac	tgtcagtaaa	gtaaagcctc	attaatttga	gtgggccaag	73200
ataactcaag	cagttagata	atggccagac	acgggtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	73260
ttggaaggcc	caggcaggag	gatcccttga	ggccagggaat	ttgagaccgg	cctgggcaac	73320
atagcaagac	cccgtctcta	aaataattta	aaaatttagcc	aggtgttgtg	gtgcatgtct	73380
atagtcctag	ctactcagga	tgctgaggca	gaaggatcac	ttgagcccag	gagttcaagg	73440
ttgcagtaag	ctgtgattat	aaaactgcac	tccagcctga	gcaacagagc	aagaccctgt	73500
caaaaaaaaa	agaaaagaaa	aaagaaagaa	agaaatttac	cttgagttac	ccacatgagt	73560
gaatgtaggg	acagagattt	tagggcctta	acaatctctc	aaatacaggg	tactttttga	73620
ggcattagcc	acacctgtta	gcttataaat	cagtgggtatt	gattagcatg	taaaatatgt	73680
gactttaaac	attgcttttt	atctcttact	tagatcaggc	ctgagtggcc	tctcttttagc	73740
aagagtgtgg	tagccctggg	attcttactg	tagccacatt	aataaacaac	atcgacttct	73800
aaacattcta	taataccatc	ttttggccaa	attgacttcg	cctcttcctc	tctctttcca	73860
aatgaaatgt	gtttcatttc	actgtcagac	cacatgggtg	gggaccccac	agagcacaca	73920
gccctccctc	tgctttccca	tgctggccct	tcacccactg	ctggagtgcc	aggttggtcc	73980
aagggttgga	ccaagtgtgc	tgaggttgtc	tcaaggttgg	tcgaggctgt	ctccgcgctg	74040
ggttgtgcta	caaggagccc	ttctttccat	gggtgtggct	ggcagtgagt	gctcacagca	74100
acagcccaca	gtgcagcccc	agggcaggat	ggactcagtc	cctgcctcca	taccattttc	74160
taaggaggca	aaatggcaaa	cactctactt	ttctctttta	atgctaaaaa	taagaaaaca	74220
ccttgagcc	cagggtatgg	gtagtgcatt	gaagccgtgg	agttgtgagg	tgggaagtga	74280
cctctgctgg	atatgtctat	tcaggaagat	tgctggagtg	gggtgggtct	ctgggaggtc	74340
ccctgagtgt	gggaagctgg	gaccaccagc	tttctcgcac	agggagtggc	catcccagct	74400
tggagaggtt	ccaggactgg	ttgggaggca	cgtttcagat	ttctatctgt	tgaatcagcg	74460

aagatattgg	attatgagga	atttggaat	taggaaagt	ggtgcaggt	ggttgggggt	74520
aggtgaagga	agacatgggc	gtattggggg	agcaggggct	gctcagaggt	gttccagaag	74580
ctctgggtga	ggaggtgaga	gggaccgggg	aatgcagctc	ggcccagcct	ccctgcctga	74640
ggtcagccat	cacgtggtga	tggcaagatg	gaaatgtgct	ttctgactgc	tccagccagt	74700
gctgccagat	tcagctcccc	agggagggca	cctgagaggc	tccaagccag	gagatctgtt	74760
ttctcctttg	ttttgttttt	ttttgttttg	ttttgtttta	ttatacttta	agttctaggg	74820
tacatgtgca	caacgtgcag	gtttgtttaca	tatgtataca	tgtgccatgt	tgggtgtgctg	74880
cacccatcaa	cttgtcattt	acattaggtg	tatctcctaa	tgctatccct	ccccctccc	74940
cccacccccct	gttttctcct	ttgaatcctt	cttagaggcc	gggtgcgggtg	gctcacgcct	75000
gtaatcccag	cactttggga	ggctgcggca	ggaggattgc	ttgagcccag	gagttccaga	75060
ccagcctggg	caacatagtg	agacctcgtc	tctacagata	ataattttta	aaattatccg	75120
ggcatagtg	catgcaccta	tagtcccagc	tactcaagag	gcagaggcag	gaggatcact	75180
tgagcccagg	aggcggaggt	tgccgtgagc	caagatccca	ccactgcact	ccagcctggg	75240
cgacagagac	ccccatgtca	aataataata	ataataaata	aatccttctc	agtcccttcc	75300
tcactgtgtc	cccctccact	gaatttttcc	acctcctctc	ccacttcccc	cactcccgtc	75360
ttccctctcc	ttctctcccc	actccatctt	tttctttctc	tgctgtttct	cgccccctcc	75420
tcctctccat	cccacaacac	tgcctaccct	gtccctgccc	caccctgggtg	ctcaggatgt	75480
gtgaagttag	gggtggtagc	ccccaaagacc	tcaacccga	aggtttagcct	gttgaaacca	75540
ctttctccca	gctgcccccc	tggcagttgg	tgctgctggg	ggaaactggg	attggggggcc	75600
agattttgcc	tcttttctg	acaaagagag	atgaagagtt	ctctcaccag	gtgcctggga	75660
ctgggggtgtg	ggtgtcccag	cctatcccag	cgcattctgtt	ctgcatcatg	attaatagtg	75720
ctgctttcag	ccgggcgcgg	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctaagg	75780
tgggcagatc	acaaggctag	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatgggtg	aaacctcgtc	75840
tctactaaaa	atacaaaaat	taaccaggtg	tgggtgggtggg	tgcctgtagt	cccagctact	75900
tgggaggctg	aggcaggaga	atcacttgaa	tctgggaagc	agaggttgca	gtgagccaag	75960
atcgtgccac	tgcactccag	cctgggtgac	agagcgagac	tccgtcctaa	aaaaaaagga	76020
gttttgctct	gtcgcccagg	ctggagtgtg	gtggcgccat	ctcggtcac	cgcaacctgc	76080
gcctcccggg	tgcaagcgat	tctcctgcct	cagcctccca	agtagctagg	attacaggcg	76140
cctaccacca	cgcccggcca	gttcttgat	ttttagaaga	gacgggggtt	caccctgttg	76200
gccaggctcg	tctgggactc	ctgacctcag	gtaatccgcc	cacctcagcc	tcccaaagtg	76260
ctgggattgc	aggcatgagc	caccgtgccc	agtcaactcc	ttctcaaaaa	aaaaaaaata	76320
gtgctgcttt	ctctttcaag	tgtcctgatt	tgggtgatag	taaatgccac	tctacttata	76380
agggatctac	ctcagaatgc	taattgggac	atttttgtag	cactctactg	ttggcagcag	76440
gtgatgctca	caacagcccc	tgagggtgga	tgacgtccgc	ttcacagatg	acaaaggagc	76500
ctcatgctca	gaccgtgggc	tgccagagca	ggtccatggc	tgacgcccc	catggaccat	76560

atttccccct	tgtcactctt	tccaccaagc	tcccttgga	cttcagttat	taagctctct	76620
tgggtggaat	ccaagttaga	atcacaacat	gtgcctcata	tggattgtgc	cagtgaaaaa	76680
tgacattcta	tttagaggca	gggcagcctg	gcttagagtc	agttttaa	atgtattatg	76740
ctgcaacaaa	tgtacatga	tcctgtaaga	tgttcacaac	aagggaaactg	gatgtggggt	76800
atactgtctg	tactaacttc	acaagttttc	tgtaa	aaactgttcc	aaaataacaa	76860
gttcgtttaa	aattaactcc	aggagaccag	gtacggtagc	taatgcctat	aatcccagca	76920
cttcggaagg	ctgaggcagg	tggattgctt	gagcccagga	gtttgagaca	agcctgggca	76980
acatggtgaa	atcctgtctc	taaaaaaat	cacaaaaatt	agccaggtgt	ggtggcgc	77040
tcctgtagtc	ccagctactt	gcggggctga	ggtgggagaa	tcctctgagc	ccaggagttt	77100
gaggctgcag	tgagctgtga	ttgtaccact	gcactccaac	ctgggcaaca	gagcaagacc	77160
ctgtctcaaa	aaacaaaaat	gaaataaagt	ccaggaaaga	agtaggtttt	accactctta	77220
ttttctgaag	agaaaactaa	attta	atgtg	ttaa	aggtg	77280
tttgagttgc	ctaaaat	atg	tttgctaaa	ctattca	ag	77340
agaagttcta	tgccaaaaca	tatgtgtgtg	tatatata	tgactatat	atactgtata	77400
taaaaatgca	aatctaaat	tgccaacctt	ttagaaattg	ctctgaaagg	aaagcatttc	77460
aagataattt	gcttacccaa	agaatatact	ttccaagaaa	gcaagtaata	cttaaggtgt	77520
tcataatcct	catcaaatta	attcttgcta	ctgaaagctt	acaaggagct	gttttgatgt	77580
cgggtgtgac	aggtttgact	tggcagaagg	tgtcacttta	ctaacaacat	tttaaataag	77640
tgacagaaga	caagaaacta	cacgttaa	at	gccagaacaa	agagtgctta	77700
aagagttgaa	atatggctgg	atacctgccc	aagagagctg	aaaagtagat	gaaagttggt	77760
tacctataaa	ctagtgcacc	cta	atgaatt	aaaaggtg	tt	77820
cttccagata	agacatgcaa	atggggcttc	ttcctccttc	actacttcca	agggatttaa	77880
caaggagacc	aatgcaa	atg	ataaggactg	tagggctcaa	gctggggaca	77940
agggggacca	tcatgccc	at	atagatgtcc	ctgtgccctg	gcagtcaagg	78000
ataacaaaac	ccagaagtct	gcgtgatgct	gcctctccat	ttgtccaaag	ccttcttg	78060
gcagtttgca	ggcttttgca	aaagctccag	gaccaaggag	ctatgttcat	gctggaagct	78120
tgttcaggat	tagctgttct	ttgtgggatg	ggtgcagcca	gggccagggtg	tccagggaca	78180
gtgttttaac	aaagggcatg	aggtgtctga	tctcacagtg	gaactccact	tgctttttt	78240
tcactttctc	attctgcttc	atgcacagaa	ccagcccat	cctgaaactg	actctaaatt	78300
actcccgcc	caggtggagt	gcctttctcg	gagttcaaca	gagccttcct	gtcgcccaag	78360
ggacaactcc	actgaatgcc	caagccacac	ccaaaaccta	acaagtaaaa	accaaattct	78420
gtgctcccc	atcctgggcc	attcctggtt	tctctactgc	tggttggtgat	accaccatca	78480
gcttgtccat	catgaccctg	gccagttcct	cccacaacc	tccacagcac	ccagggacct	78540
cacctccatt	ccatccgaca	cagatctcct	caccacaaac	cttggttttg	caacagcagc	78600
catgagacct	ttacaccctc	cgcccttc	at	cctgtcccc	actgaggccc	78660

ccttaaagca	gcgcgccaca	aactataacc	cacaagccaa	ttctggtacc	cagcctgttt	78720
tgacagcca	gtgaactgac	aatgatcttt	tcatacagcc	agaaaaacaa	aacaaaacaa	78780
aaaacaacaa	aaaaaaaccc	caccattctg	agcatgtgac	ttccatgttc	aagatgtctc	78840
atgttcagaa	aggcccctgg	aaaaggagga	aggggagctg	ggcaciaagg	gagaccctct	78900
cagctgagct	cctcccatcc	agacattttc	ctggacttcc	tatccaatga	cttcccttag	78960
cttcttatca	gccaccctg	tctgcccagg	aggctggaag	atgtggcctt	ttactgggc	79020
acagctctgt	cctctatcat	atcagggctc	tgttcccaag	gagggtagag	agaatggaca	79080
ccaggtggac	cctcagcagt	ctgtgccaca	gagggagtgt	ttgcaatttc	cagactaaaa	79140
gtcccatgt	gcttgacggg	gtatgtgact	acaacgtgat	gcttgacttt	tcctcatatg	79200
accagagcca	ctttgtccat	ctggtacaat	gtcagctatc	tgctaggggc	cctccaggat	79260
tcccagtcaa	ttccatatct	gcatcaccac	cattggcact	aaataaaata	aaataactcaa	79320
gttcctgctg	gtgagcatga	gcagtgttac	actgggccct	tcaaccaagg	tgacatgata	79380
atgactgaaa	ataatcactg	ccacttattg	gggacgtctc	atctgccagg	catggtacaa	79440
agtgccttaa	ataagcattc	aacaatttca	tgctgacaga	agccctgtga	gccagtggag	79500
ctactactat	gccattata	caggggagaa	aactgaggca	gagagagggt	aggtaattcg	79560
ctcagcctca	cacaaccaat	aggtggtgga	gccaggattt	gggccccatc	tgctgactc	79620
tctagaggct	ctatcttcca	gtcttccaga	gttgagtcta	agccatgaat	aggacaatta	79680
gacagcagag	gaaaccatt	cagccaccat	gtgcatgaag	agtaagggaat	ttctgtcata	79740
cagaggggag	tgaattcact	gagctgagag	ctgaggaacc	attgatctga	tggctgagac	79800
accactggga	agactggaga	ggcttttctg	ggcatgcagt	gccaggcaca	ggaggagctg	79860
agggaagatg	actaagaggt	actggcaaag	aattcagaaa	ttctgatgga	agctttacat	79920
gttaccatca	catccatcca	tctatccacc	catccatcca	cccatatctt	cctccctcca	79980
cccaatcatg	catacatcca	gtcatctata	caccaccac	ccaccatcc	atccatccat	80040
ccatcccttc	atccatccca	tcatccatcc	aattatacat	acatccaatc	atatatctgt	80100
acataatcca	ttcttccctc	ggttcatcca	tccatccatt	catccatcca	tccaccatc	80160
ccttccttca	tccttcttat	catccatcca	atcatatatc	tgtacataat	ccattcttcc	80220
ctcggttcat	ccatccatcc	attcatccat	ccatccaccc	atcccttctc	tcaccttcc	80280
tatcatccat	ccaatcatac	atatatccaa	tcatacatct	gcacatcacc	agctcatcca	80340
tctatccatt	tatccatcca	tccttcttcc	catccatcat	tcatccatca	tacatacatc	80400
taaccataca	tctctacatc	attcattctt	ccatcgattc	atccaattat	ccatcattcc	80460
ttcctccatc	catcccatta	tccatttgat	catacatata	tcactataac	atcatccatt	80520
catccatcca	tccatccatc	caccatatac	ttcatccaat	caatcataca	tacatcgaat	80580
catctacaca	tcaccatcc	atccatccat	ccattcatct	atccacccat	ccatccatcc	80640
atccatccat	tcacttatcc	acccatccat	ccatccatcc	atccatccat	ccatgtaacc	80700
atccagtcac	atatccaatt	acacatccat	ccagttatac	attcatacat	gcacttaatc	80760

attcaattat	acatacacac	atccatataa	ttctacatcc	aattatacct	ccatccaatt	80820
acacattcat	acacccacct	aataaattat	taattcatat	atccatccat	ataattatac	80880
atcaattata	catccatcta	atcattcagt	aattcaccca	ccatccagtc	atctatccaa	80940
taatacattc	atccaatcat	ccatccatcc	atccacccat	tcatccatcc	atccgtccgt	81000
ccacccatca	tggtatgagc	catgatttac	cacgatggtc	ccctgtggac	agcccagggtg	81060
gggcagaact	gaaggggaagc	ccagggctgc	ccccataaac	at ttgcctcc	tttcatgga	81120
tgagaactag	atccacatgt	ataaatcctc	atgatttgaa	gggtgctttta	ccaacattca	81180
ctcatgggat	tctcccagga	gctctaggag	gaggcaggta	gagttgaggt	catctcacgc	81240
at tttaacaga	tgaggaaacg	gaggccctga	gaggcaggtc	caaggccacc	tgaccagaaa	81300
gaagtggaaac	tgggacttga	acccagccat	cttgcccctt	gggtcccatgc	tctctagcct	81360
gtaactcctg	cttcttggtg	gggcatctcc	aggaggaccc	tatcggctgg	ccatgggcct	81420
gccctggagt	cttttgctct	gtgtggccat	ccttcctccc	tcaggagagt	gtgtgctccc	81480
agagcacagg	ctgtatcttc	tgagcatttt	gtcccttccc	agtacctagc	actcagctct	81540
gtatacattg	ggctctcaag	aattctcaac	cttccagagt	gtaaggcctt	gacctgctca	81600
gccctggata	ctgcatgatg	cattgataag	cccataaaat	aaccagggca	gattgactcc	81660
cagtggccaa	agtgccacag	ggaagggaca	attcagccct	tctaggagga	ggaggaggta	81720
gttttctcat	ttctattaag	gcaacaaaag	ctgccttact	aaggacattc	ttggtggagg	81780
gcgtgactgt	caaccactgt	gatcatttg	gcctctcttg	cccaggcttc	ccattctgaa	81840
aggacagttt	tattgtaggt	acacatggct	gccatttcaa	atgtaactca	cagcttgctc	81900
atcagtcctt	ggaggtcttt	ctatgaaagg	agcttggtgg	cgtccaaaca	ccacccaatg	81960
tccacttaga	agtaagcacc	gtgtctgccc	tgagctgact	cctttttcaa	ggaaggggtt	82020
ggatcgctga	gtgtttttcc	aggtgtctac	ttgttggttaa	ttaatagcaa	tgacaaagca	82080
gaaggttcat	gcgtagctcg	gctttctggt	at ttgctgcc	cgttgaccaa	tggaagataa	82140
ac tttgcct	caggtggcac	cactagctgg	ttaagaggca	ctttgtcctt	tcacccagga	82200
gcaaacgcac	atcacctgtg	tcctcatctg	atggccctgg	tgtggggcac	agtcgtgttg	82260
gcagggaggg	aggtgggggt	gggtcccctt	gtgggtttgt	tgcgaggccg	tgttccagct	82320
gtttccacag	ggagcgattt	tcagctccac	aggacactgc	tccccagttc	ctcctgagaa	82380
caaaaggggg	cgctggggag	aggccaccgt	tctgagggtc	cactgtatgt	gttccagaat	82440
ctcccctgca	gacccccact	gaggacggat	ctgaggaacc	gggtcttgaa	acctctgatg	82500
ctaagagcac	tccaacagcg	gaaggtgggc	cccccttcag	acgccccctc	catgcctcca	82560
gcctgtgctt	agccgtgctt	tgagcctccc	tcctggctgc	atctgctgct	ccccctggct	82620
gagagatgtg	ctcactcctt	cggtgctttg	caggacagcg	tggtgggagc	tgagccttgc	82680
gtcgatgcct	tgcttgctgg	tgctgagtgt	gggcaccttc	atcccgtgtg	tgctctggag	82740
gcagccaccc	ttggacagtc	ccgcgcacag	ctccacaaag	ccccgctcca	tacgattgtc	82800
ctccacaccc	cccttcaaaa	gccccctcct	ctctctttct	tcaggggcca	gtaggtccca	82860

gagcagccat	ttggctgagg	gaaggggag	gtcagtggac	atctgatctt	ggtttagtat	82920
ccttcatttt	gggggctctg	ggtgtggcct	gggcctctgg	actttggcca	cggtgtttgt	82980
tccagccctt	ctcctaacct	gtcctttcca	gacactcggc	atctaggtta	ttagcacctc	83040
gcatactttc	tgacatgctc	ctcagtcctg	atcttgacca	tcttctcttg	cttcccatct	83100
gtgtcagtca	agactgcatt	tggctgtaag	aaacagaaac	cccaactaac	tgtggcattt	83160
acatgaagag	gtttactttt	ctcacataat	cagatgtcta	gacttggcca	gcacctcaag	83220
ggtcattgat	gctctcctgt	ctttattttc	tgtcatcttt	agtgggttga	ttgttgccctc	83280
atggttacaa	agtggctgct	gcacttccag	gcatacacatc	tgcccttgaa	gcaggaacaa	83340
gttgcaaagt	aaagtggcca	aaagggccct	gaaactaaat	gtgtcccctt	aggaaagcag	83400
gagttttctt	gcaagtggca	atcttctgct	tatgtctcat	tggccagagc	tgggtcttac	83460
ggccaccctt	tgctgagagc	aaggctggga	cattgagcat	tttgccgtcc	aacctcttta	83520
gcagaataaa	ccaaggggga	agaacgttaa	tagtggcttt	tgagtcacta	gttggcagta	83580
tctgcccctc	tatctttcca	tcctcccat	ggagtttcaa	ggttcctttc	tcagtacttc	83640
ttcaggctct	gcacgttcat	ttggatcttg	tgtcttgggg	tgaaaaactg	gccaagtgt	83700
ctccccaagc	atccaccttt	ggattaattt	ggaaaatggc	tgtcaagtgc	ccgcctcttg	83760
cttggataaa	tgctacagct	ttagaggacg	cagcaggcat	gggccttgcc	gctgagggttc	83820
ttagcctcat	gagaatatcc	agatcagatt	ctcttggctc	cttcttagag	ccagtgatgc	83880
aagacacttc	ctgctcatct	tgtcgggacg	gtttttacaag	ttgcctgcca	tcctgagaaa	83940
gtctacaaaa	cgatgccaga	cctcatgcca	gcttcccaa	ccttgactct	cagtgtctccc	84000
tcaacaggat	tctggaagaa	tctcccaa	aagtcgcaat	cccctctgga	ccctgtgcag	84060
gcatagagact	caagagcatt	ggctcccacc	cctggtggag	ggaacactgc	tggggctggg	84120
atcttgccctg	gttgctccgc	ctgcacccaa	gacaaccata	attaaaatgt	ccttcattga	84180
acttggaag	ccttcaaagc	tgacaactcc	ttatgtgtac	ccggaaaggc	ctgggagtgt	84240
gccagggcat	tgctcgggag	ggacgctgat	ttggaagcat	ttacctgatg	agagactgac	84300
agcagctcct	ggtagccgag	ctttccctcc	tgctctgct	gtgaagggtg	acccatccaa	84360
cagtcaaatg	cctgactctg	gacaggagcg	gacctattta	ttgcatgca	agggactctg	84420
cacttttgaa	ttgtgggtca	tgggcttgga	tttaggggtt	agagctggga	gaagtcttg	84480
aagtcaccta	gagatgacac	tgccattttg	cagatgagga	aaccgtccaa	tcaaaatgga	84540
ccaaggactt	gcccagagcc	tcacagcaaa	accataggcc	cccgactaa	ccccagagtc	84600
cctgtgctgt	cttaagaatc	aaatagttgt	aagcaatcat	ctggttttca	gtatttcttc	84660
ttttaaaatg	cctggggcca	tgcccagcag	tctgtttcac	tgacgcgttt	acacagggct	84720
gccgggcttt	cctggtggat	gagctgggag	gttcatgagc	cagaaccact	cagcagcatg	84780
tcagtgtgct	tcctggggag	ctggtagcag	gggctccggg	ccctacttca	gggctgcttt	84840
ctggcatatg	gctgatcccc	tcctcactcc	tcctccctgc	attgctcctg	cgcaagaagc	84900
aaaggtgagg	ggctgggtat	ggctcgtcct	ggcccctcta	aggtggatct	cggtgggttc	84960

tagatgtgac	agcaccctta	gtggatgagg	gagctcccgg	caagcaggct	gccgcgcagc	85020
cccacacgga	gatcccagaa	ggaaccacag	gtgagggtaa	gccccagaga	cccccaggca	85080
gtcaaggccc	tgctgggtgc	cccagctgac	ctgtgacaga	agtgagggag	ctttgcgtgt	85140
ttatcctcct	gtggggcagg	aacatgggtg	gattctggct	cctgggaatc	ttgggttggtg	85200
agtagctcga	tgcttggtg	ctcagttacc	tccctggctg	cctgccagcc	tctcagagca	85260
tttagggcct	tctggacttc	tagatgctcc	tcattcttgcc	tcagtcagcg	cgtcagttcc	85320
agagacttct	ctgcagggtt	ttctggggca	ggtggtggca	gacccgtgcc	ttcttgacac	85380
ctgaggtcag	tccaccctcc	tgctcagact	gcccagcaca	gggtcacctc	ccaaggggtg	85440
gacccaaga	tcacctgagc	gcacagaggg	tgcagatgac	tggaccacac	cttttggtga	85500
tcttaatgag	gtgggtccag	aggagctcag	acatgcaatc	tagcatccag	ttctgggact	85560
ctgtctcctt	ttcaaacgta	ttcatgtaga	acaggcatga	cgagaatgcc	ttgtcaacat	85620
gggtgatggg	gaatcaatca	gacagggcgc	cgggctcaag	gctgcagtca	ccaagagtg	85680
gctcagccca	ccaggcccta	ggaaacgcct	gcacagcctg	gagctcctgg	agtcatttcc	85740
ttcatgtctt	cttactgca	cttacgtaaa	gatgccagcc	attggtttgg	tgatttgag	85800
ggtgcccagt	tgcccaacaa	gaaatgcaga	agaggcctag	ccaggatttc	accagcagtg	85860
gagagtagag	aagatgtggc	cagaaaagag	tttcctttcc	ctcctaaaga	tggtactccc	85920
tgagctact	ggggaagcct	gcagcattct	ctagggctct	gtgtgttgag	agcagcccca	85980
ccctggcccc	ttctgagtgc	atttctgctt	tgtgacttga	tccgtgaagt	cccctgagat	86040
gggcagaggg	gatgtcctcg	aagctggggc	agagcctcat	ccttgaacgt	gaaggacgtt	86100
tgaagactgt	ggcatgatca	caggatgaga	tcacagggaa	cttgagtttc	tctcctcctc	86160
tcccttcaca	gttatttcac	tgagggaaat	ccctcccctg	cccagaatga	aaactctagc	86220
caactcttga	cttttccatc	actccaaagt	agttgaaagt	acattagtct	ccacagtggc	86280
aaaacagtgt	gcaaaagcta	aataattaga	acagccagtc	ccatgtgaca	gtcaaagctt	86340
ctaactccat	tcaaagttgc	agccattccc	ctcagaggct	ggcagggagg	ggaggggtaa	86400
gagaaacagg	aaggttctta	ctgagttggt	cctgggtgtga	gctgcgtcac	actccctgca	86460
gaggtttcaa	ggagactctc	tctctctctg	tctccatggg	gaccttattt	gaattcttct	86520
actcttacct	cagcctgcc	tctccagcta	tctcccctg	aagagccctt	ctgctgcgt	86580
ggattctggt	ggccatgtca	tctcctcggc	cccgtgggag	tctgaagatc	tggctgcagc	86640
ctcacctctg	aggtcctgct	agttgccacc	tcttaaacat	gatctgaggc	tcccatgcac	86700
tctgacctgt	gcccacatgg	ggcccacggg	aaacacgctg	gcaagcaaac	tgtgggtgtg	86760
cagacggttc	tcagggtctg	agcacctgtc	ctttgctctg	cccccaaagc	aaggccagcc	86820
catcttccat	cctctagtgt	tccttggtgg	ggccctgacc	acagtccacc	aggtccctaa	86880
ccagagggga	cacacaccag	gtgtcctcaa	tgtattgcct	tgaaacagtt	gtgctgggac	86940
tgtgatgggg	ggtggccatg	tagccacccc	caccaccccc	aagccactct	ctccaaggaa	87000
atcctcctaa	agatcccttt	acatcctcca	tgtggtgggg	aggttctaga	gttgggtgca	87060

tgtgtcttca	gctactgaca	atgcagacct	tagttggcac	ctcgctctgg	cctatcctgt	87120
ttgctgttct	tggcgctcca	gtgaaactcc	ccatgggcca	tccagttggg	gtgcagtgtg	87180
gccacccccct	tgcaggttcc	tgccttgctg	gagagcacag	ggccctcctg	gctcttgtaa	87240
aacactcccc	atggtacaga	gaggccagca	gtgatgtgag	gcccacctc	cctccatggt	87300
gttcccaagc	agctcccttt	ctgggggtcaa	ggggtggcaa	agacagtgca	gcgtccaatt	87360
tctgactcaa	gccgggcctg	gctatcgag	ctctgactg	tgtgtgacag	caaggcaact	87420
cacccagtgc	cgtggcagt	accgtgtccg	aggaagcctc	ctcacaccct	ctgtctcaag	87480
gactctggca	tttagctgga	cttgctgtag	ctctgagcct	ttctgccatt	gccatcacct	87540
tgtcagaaac	tcaggccgaa	tctgactca	gagttgtgcc	caggcagttg	agccaacact	87600
tgctcagcga	tattgtcaca	tgacaaggca	ctgtcaccac	tgggcgtcgt	gggtagcgca	87660
gtgtcggctg	gatggacccg	gaggggtgtct	gtgtcatgct	agtgttagtg	atgggagccc	87720
cgtgagccca	ttgcccggcc	tcccatgccc	tcagcagctg	cctgggggaca	gccaatggcc	87780
tgggtgtttc	tgaggctacc	acatggcttc	caggaaactc	gagaaccttt	ctctcccttg	87840
cctacactct	tcacacaggc	ctgtgctggc	cagcgggtggg	gatccggcat	tcctatctta	87900
ggtgcagaaa	gtgactgact	cattgcaggc	ctgggagata	agactgatgg	cccagccagc	87960
aagatgtatg	gatttctcag	aggcagtggc	ctctgtcatt	gtcctcagga	aatgctgggtg	88020
attctgggtg	cctgaggtca	atgcatgtca	acgtggccaa	cttgcccttat	aaactttttt	88080
tctggacaat	tgcgtgcact	gtcctgtaac	agtgtcctgt	tgtttatgat	gcagaaatag	88140
gtgtttttta	agcctattga	ttttgggtact	attaatgtgg	tcaggaactt	tctcagtctt	88200
tcttgtttgg	ggtgagctgt	ggcttcctaa	acaggaaccc	aagacacccc	caaaagctgc	88260
tcaccagcac	tgccagcctc	cctcttacca	agtagcacc	gttcaggaca	ttctgcgaaa	88320
ggcatttgcc	cagaagttgg	gaggaaggaa	atgtaacatt	ttggggcacc	taccatatgc	88380
caggcaccag	gctaaacgtg	ttcacacaaa	ttctcttact	aaccctcacc	atccttctac	88440
aagacaaact	agtatcttca	tcttgggggt	caagatgagg	aaatggaggc	tcagagaggt	88500
tgaatgaatg	ccggtgcctg	gatatgaacc	ccatctgcct	gactccgcaa	cccaggcaaa	88560
gtctttcctt	gaacttccca	gcagccactg	cttagacaca	gcctccacaa	ccatggctca	88620
gcagcaaatt	gcttctctga	cctcactcag	cctgtgtgtc	cttggtgagt	gaggcattca	88680
ggaccctggt	cccaaagtgg	agaaagtctt	tcctactagg	tcatagctac	acctgcatgt	88740
gggtgctgtg	ccttttgttt	agtgaacttt	tatcaccagc	atcctcagca	atgacatttg	88800
cagagaagcc	agagctgagg	caccttggtg	ttcttgggat	gtgactttcc	tgaatgttta	88860
agggaaaatg	cccgaaggta	cagagagctt	ggtttctagt	aaacaataac	tgtcttgctt	88920
ttacccccct	tcatttgctg	acacatacac	cagctgaaga	agcaggcatt	ggagacaccc	88980
ccagcctgga	agacgaagct	gctgggtcacg	tgaccaaggg	tcagtgaact	ggaattgcct	89040
gccatgactt	gggggttggg	gggaggggaca	tgggggtgggc	tctgccctga	aaagatcatt	89100
tggacctgag	ctctaattca	caagtccagg	agatttttagg	gagttgggtt	ttatcaaagg	89160

ttggctactc	agatatagaa	agagccctag	tggttttttt	ctaataccat	ttctgggtaa	89220
ttcctaaggc	atttagtggt	ctgaaagatg	ctagccttgt	ccagcctggg	agttgagaat	89280
gaatgtctaa	cagaaactct	aggccgggcg	tggtggctca	cgcctctaata	cccagcacta	89340
tgggagaccc	aggtgggcag	atcacctgag	gtcaggagtt	tgagaccagc	ctggccaaca	89400
tgtgaaatcc	tgtctcacta	caaataaaaa	aattagccgg	gtgtgggtgg	aggtgcctat	89460
aatcccagct	actcaggagg	ctgaggcagg	acaatcgctc	gaaccagga	ggtaggacgtt	89520
gcagttagcc	gagatcgcat	cattgcactc	cagcctgggc	aacaaaagca	aaactccgtc	89580
tcaaaaaaaaa	aaaagaaact	caaatatgtg	tgacaggcga	ttctcactgc	aggctgcctt	89640
gtggctgatc	caggagcaag	gccttaacca	tgtcatcccc	aagcgattgc	ttgtaaaactt	89700
tcttctgtgc	agccttcaac	ccttattatg	atcttcttct	caggaaccaa	actgctgtat	89760
tcaagaaagg	cagctttgtg	taatcattta	tcataaatat	cttaagaaaa	atcctagaga	89820
ttcctaattt	taggaaatgg	gagacctatg	gtactgatat	aatgtgggct	gggcttgttt	89880
tctgtcattt	gctagataaa	tgaacttgag	agcctactgt	aaaatgtgga	agcttctaga	89940
ttgcagaagg	gctggaaaga	cactgttctt	ttctcccgag	tgatgggatc	tgtccagtat	90000
ttagagctgc	ctctgaggcc	atctgattct	aggagactct	gcctcggtga	ggatattttg	90060
aggcctaact	acacattcct	gccccagag	aggtcacagc	ctatagcagg	ctgatgtttc	90120
tcatgtcaca	tggcacagaa	aggcacattt	tcgttctcag	gctaacaaag	agcttcaaaa	90180
actattagaa	gggacagtgg	ctataagaga	agaacctcag	tcaatgtgtg	aaattaacta	90240
ggaacctggc	tcctgtttct	tttaggtcat	gtttttcagc	ttaggtaaaa	ctagaggcctt	90300
tgataaagca	tgacctctag	aatcatttgc	ttttcataaa	tggaagtggg	tttgagtttt	90360
ttctactgat	tgtagtgca	ggtagtgtct	acatgcccc	agaacatatt	ccatgcaaca	90420
aaaaaagccc	aggtcaccgt	ctttgctggg	aacttgactt	ttgtgctcac	tgaattttta	90480
gctttctgac	agcagcctgg	aatcatggag	ggataaagta	cctattagta	agatggaaaa	90540
aggtgtttca	ggttgaggct	gcagtctgtt	gagagtaagc	tatgggaagg	cctgtatacg	90600
aggggtggac	ttttcttctg	taagtgtcca	gagaccaggc	ctcctgaaga	gggcatgggg	90660
gcttaactta	cctggactac	tgtgtttaca	atactcattt	atcttgaact	cctcctaacc	90720
cctgagaatt	gctacattta	gtatttgctg	agtacttcct	agcatcctag	ggaatcaata	90780
gaacattctc	ccaaccaggc	tgggtgcggt	ggctcatgtc	tgtaatccca	gcactttggg	90840
aggccaaggt	aggcagatcc	cttgaggcca	ggagtgaag	actagcctgg	ctgacatggt	90900
gaaaccccgt	ctttactaaa	aatacaaaag	ttagccaggc	atggtggtac	acacctgtaa	90960
tcccagctac	atgggaggag	taggaggcag	gagaattgct	tgaacctggg	aggtggagggt	91020
tgctgtgagc	cgagatcatg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagtg	agtgagactc	91080
tgtttaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagaacatt	ctcctaacct	ggcttcttcc	tccaggggtg	91140
taattaatca	tgtcagtttc	ctcattgata	cacacacaca	cacactacaa	tcctgtatcc	91200
attacttttc	aaggtagatt	tactattttac	gtttgggggtc	cttgtctctt	ttttaatagt	91260

gtttcttaaa	gtcttgtatt	atatcagagt	acagtaacat	cccagtcaag	agcactctag	91320
taagctctag	gaggaaagcg	acttccggaa	ggcagtggag	acctgtcctg	ttggggcagc	91380
ataggggcag	cccctgcctc	tggtcagttc	tggcgctcag	gctcaggggt	gcctctgggc	91440
tgttcttccc	agagactgac	aaagggctcc	cataaggcac	ctgcagagcc	tgtgagaagc	91500
tgaagtcaat	gttttcctga	caccagttga	tctgtgcagg	atccattgat	ttaaccacct	91560
gctgtgtggc	atgcactgtg	gtcgatgcca	ggaacaggaa	ttggaggggc	ccatgagcat	91620
ggccagtatc	acaggctgga	ggtgctgctg	cgctctgacc	gggcctcttg	gggatgagcc	91680
catgtcaacc	accttgcctc	cgatggggtc	gggcccacag	gttacctttg	tgtgtccatg	91740
accacacctt	cctccccgac	ctcatccaaa	tctcttttct	ttccaagccc	ctgaatcctt	91800
cagggctgca	ggttttgttt	aaagcagagc	tggtagagttg	catagggttgt	tgcgttggga	91860
ctagatgggg	tgttcaaaga	gttgggagtt	aaaaaacata	aagggtattt	attaggagaa	91920
ccaaggagtg	taattctcct	gttcttaata	tgcggccagg	ttaatgaatg	tcacgtgaat	91980
gaaccagaaa	aaaatgaagt	gtgcccttga	tcagctgggt	tggtagtcag	caagcttgtg	92040
gaccagggga	cagcagtggg	cctgagggcc	gtcactgtct	gccgtgcaga	gcccttcctc	92100
ccacgggggc	ctacctcacc	tgtgccaaag	gcttgtctgt	ggtcagtgac	ctggatagat	92160
ctgaatgggg	cttctttttc	gaggagtctt	atggcaggtc	tctcagtaaa	gactccattc	92220
ttgatgatca	cacatttttg	attttccaaa	tctgtcagag	aatgggcttg	aggcgggggt	92280
tgtgggcact	agtttctactg	gtttcattta	ccaaaaaggg	gagcagaagt	caagtatggt	92340
ggctcatccc	tgtaatccca	gaggcaagag	aattgcttga	gcccaggagt	tcgagaccag	92400
cctgagcaac	ataaggagac	cccgtctcca	caaaaatgaa	aaataacatt	ttagtcagac	92460
gtggtggcat	gcatctgtgg	tcccagctgc	ttgggagggg	gagatgggag	ggttgtttga	92520
gccctggagt	taaagttgca	atgagctgtg	attgcaccac	tgcactctag	cctgggtgac	92580
agaacgagac	cctgtctcaa	aaaaaaaaaa	aaagaaagaa	aaaaaggaaa	aaaaaaactc	92640
atgcctgtaa	tcccagcact	ttggggaccg	gggtgggcag	atcacgaggt	caggagatca	92700
agactatcct	agccaacatg	gtgaaacccc	gtttctacta	aaaatacaaa	aattagccag	92760
gtgtggtggc	acgtgcctgt	aatcccagtt	actcgggagg	ctgaggcagg	agaatcgctt	92820
gaaccagggg	gtcagaggtt	gcagtgagct	gagatcgtgc	cactgtactc	cagcctgggc	92880
gacagagtga	gactctgtct	caaaccaaaa	aaaaggggtg	gggggcgggg	gcaggagaac	92940
agtgagaggt	agggagagga	aaggggattc	tcgctacacc	caaaccagat	accatctaga	93000
ggctagaatc	tttgggaggc	tcaaattccc	tagaaagcag	gagaagcttc	tgtagccctc	93060
ccgctttccc	agtagattaa	gcccagggcg	gctccagatg	tgtgacatgc	tctgtgcccc	93120
accagagccc	atcataggca	gaggaataac	acccacacca	gaagggccct	cggaggtcac	93180
cacgtccaag	aaccctcttt	acagatgagg	aaactgaggc	ccagagaggg	gagagccacc	93240
tagcgagctg	gtggcggcta	gaccaggaga	gctgtcattc	caagcaagca	aaggcaacga	93300
gacgagccca	gagctgtgct	cccatctctt	tgttaggggg	cctgggatgc	cctctcagtg	93360

tcattttgtc	caggatgatg	ctccctctct	taagcgatta	atgcgccctt	gctaaccttt	93420
tgctatcgct	gcctcttcaa	accagaggag	ttgagagttc	cgggccggca	gaggaaggcg	93480
cctgaaaggc	ccctggccaa	tgagattagc	gcccacgtcc	agcctggacc	ctgcggagag	93540
gcctctgggg	tctctgggcc	gtgcctcggg	gagaaagagc	cagaagctcc	cgtcccgtcg	93600
accgcgagcc	ttcctcagca	ccgtcccgtt	tgcccagcgc	ctcctccaac	aggaggccct	93660
caggagccct	ccctggagtg	gggacaaaaa	ggcggggact	gggccgagaa	gggtccggcc	93720
tttccgaagc	ccgccaccac	tgcgtatctc	cacacagagc	ctgaaagtgg	taaggtgggtc	93780
caggaaggct	tcctccgaga	gccaggcccc	ccaggtctga	gccaccagct	catgtccggc	93840
atgcctgggg	ctcccctcct	gcctgagggc	cccagagagg	ccacacgcca	accttcgggg	93900
acaggacctg	aggacacaga	gggcggccgc	cacgcccctg	agctgctcaa	gcaccagctt	93960
ctaggagacc	tgcaccagga	ggggccgccg	ctgaaggggg	cagggggcaa	agagaggccg	94020
gggagcaagg	aggaggtgga	tgaagaccgc	gacgtcgatg	agtcctcccc	ccaagactcc	94080
cctccctcca	aggcctcccc	agcccaagat	gggcggcctc	cccagacagc	cgccagagaa	94140
gccaccagca	tcccaggctt	cccagcggag	ggtgccatcc	ccctccctgt	ggatttcctc	94200
tccaaagttt	ccacagagat	cccagcctca	gagcccgacg	ggcccagtgt	agggcgggcc	94260
aaagggcagg	atgccccctt	ggagttcacg	tttcacgtgg	aaatcacacc	caacgtgcag	94320
aaggagcagg	cgcactcgga	ggagcatttg	ggaagggctg	catttccagg	ggcccctgga	94380
gaggggccag	aggcccgggg	cccctctttg	ggagaggaca	caaaagaggc	tgaccttcca	94440
gagccctctg	aaaagcagcc	tgctgctgct	ccgcggggga	agcccgtcag	ccgggtccct	94500
caactcaaag	gtctgtgtct	tgagcttctt	cgctccttcc	ctggggacct	cccaggcctc	94560
ccaggctgcg	ggcactgcca	ctgagcttcc	aggcctcccc	actcctgctg	cttctgacgt	94620
tcctaggacg	ccactaaatc	gacacctggg	tgcagctgct	ccactccctc	ggcctcctcc	94680
cgtgctcagg	ctgtggccgc	acgcgcccct	cacgcttgcc	cgccactctg	catgtcacca	94740
gcacccccgc	tccgtgctcc	ccaccttggt	tgactctctg	gccacttgat	ttgtccacaa	94800
cggcccatca	gcccacagga	ggtttggtgg	gtgccttcca	ccgacaggat	gacgggtgcc	94860
ctcatggtgt	ctagaactct	ccaaccctcc	catgtaggca	taagcagccc	cactttgcag	94920
atgaggaaac	ggaggctcag	agaagtacag	taacttgccg	aaggccaatg	agtagtaagt	94980
gacagagcca	ggtttgggat	ccaggtaggt	tgtctctgaa	agacacgcct	gtcctgcatc	95040
ccacaacgcc	tcccaggagg	tgctggagtg	tggacgccta	acacagagat	gtgcagggca	95100
cacacagcag	gtgacacaca	cagcatccag	aggtggccca	gagctcatgc	tgtgcctttg	95160
gcccagtgcc	ctgccccac	ccactctgcc	ttgtggcagg	aagacaagga	gcagacacaa	95220
gatctccctg	gtccacatgc	caccacctcc	ctctgcagag	gacaagggga	tcctcatgct	95280
ggcattggag	ggggttgagc	agggccacc	ttgagccctc	aggagcacga	ccacagcagc	95340
cctgcaggga	gggattggtg	ggaggagagt	cccaagtatc	agggagagga	gagttggtgt	95400
cccacaggag	acctcagagc	cacaaggcga	gcttgttcat	aaatttgga	cccttagcat	95460

ttcacagtta	tttgcagagc	ccagaaatgg	atgttactga	agctcacagt	tgcaagcatc	95520
tgtaaatttt	ttattagatt	ttacttttag	ggaaaacttt	gaaatgctat	aaagaagcct	95580
gtgttttaaaa	gttaagacag	aggctggggg	cgatggctca	cgcctgtaat	ctcagcactt	95640
tgggaggcca	aggcaggtgg	atcatttgag	gttaggagtt	cgagaccagc	ctggccaaca	95700
tggtagagacc	ctgtctctac	taaaattaca	aaaaattagc	tgggcgtggt	ggcgggcacc	95760
tgtagtccca	gctactgggg	aggctgaagc	aggataagtg	cttgaacca	ggaggcggag	95820
gttacagtga	gccaagatca	caccactgta	ccctaagcct	gggcgacaga	gtgagactct	95880
gtctcaaaaa	ataaaataaa	ataaagttaa	gagagaaaaa	aatatatcct	atatcctttg	95940
ttaaattcca	aaacagtagg	ggacaaataa	ctgacttgac	aggttactac	aatatttcct	96000
gaaatgatgt	tttcttgaat	actggcctac	tagaggttca	taggtgtggt	tggattaaaa	96060
aagagttcca	tggcccagtg	actgggggaa	aaaaataaaa	gactaaagta	agttaaacag	96120
gcttttctgc	tgaggactt	gtcagagcct	ttaatgtact	aatggccatt	gtgaccctct	96180
gagaaggcca	cagagtgggt	ttcccaaact	tacttgattc	tacctgctaa	catttcctgg	96240
aggaagtttg	ggaaatgccg	atttagcaga	ttcttttggt	gtgccgtgga	tgggtgctggt	96300
tgatgtgggc	aaaacaaaga	acacgtgagt	cagatccgcc	tggggctctt	actaaagtgc	96360
aggttcccag	gtgccacttt	aggcttacag	accagttgt	ggggtaagcc	tgggagtctt	96420
ttagcaggtg	attctgccac	atagtatagt	tggaaaacct	ctgggcatac	tcattgctgg	96480
tccctctaga	aatccaggtg	acaatagcca	atgagaagct	ccaagagacc	cagttgtcca	96540
tggggtagag	ggaatgtgat	attgaaacca	aagaagaaaa	tctatgatca	gttttcagca	96600
gtgactgtca	agagaaggag	aagggtgagt	tagcgctgat	gctggctgac	aggtcagcgg	96660
gttggtttca	ccaaggagtg	tgatgaaggc	tgatgttgct	tgtgggaatg	tatgatggta	96720
actggtttgt	agctaatttg	gggaagcagt	gagaattcgt	gccctttgaa	gaccagtaag	96780
tggcaagaaa	cccaccaggc	ctggctcagg	gctgggctgg	gcttggctcg	tctcagagca	96840
gctggggctg	gtggccaaag	ccaccattag	tgaggggcag	gccctggggg	tacaaccagc	96900
aactagggga	caaagacaac	cctgccagcc	tctcctattc	tggaggcgtg	tgaccagaaa	96960
tggagatggg	ttggtcagca	taagatggcc	aggaaggtgg	aaatcaggac	tgctggcaat	97020
ctagccacat	gggcagggga	gccgggtggt	tccaggcagt	ttccaaggcc	aagagggtga	97080
gcaggcacct	cacagggaat	cagggccaaag	cctggctgca	gtgtggagac	aatgcaccca	97140
ccccatcct	tggatcttgc	aggaggctgg	gtcctcactg	agctaccaac	atccatggcc	97200
ctgaggcttt	taaaacaccc	atccatggag	tggggctggt	cccagtgggg	tgaggctgac	97260
cctggcagaa	acagggcagg	agcctgtggg	ttaggagagac	tgacacttcc	ttagatagcc	97320
tccatgccat	catgtccccg	tgacagtttc	tgctgcgtcc	cctctgcatg	gtcccaccct	97380
cggccagcct	gctgccccct	cttgccaggt	tgcgctaata	agtgaccca	gtgtgctgtg	97440
ttgatactaa	caatgcgagg	cctagcagat	tcaagggaaa	agagaaccaa	ctgggtttcc	97500
accagacca	actaaacaaa	catggaccta	tcccagagaa	atccagcttc	accacagctg	97560

gctttctgtg	aacagtga	atggagtgtg	acaagcattc	ttatattata	ttttatcagc	97620
tcgcatggtc	agtaaaagca	aagacgggac	tggaagcgat	gacaaaaaag	ccaaggtaag	97680
ctgacgatgc	cacggagctc	tgcagctggg	caagttttaca	gagaagctgt	gctttatgtc	97740
tgattcattc	tcatatataa	tgtggggagt	atgtgtcact	aaagtacagc	tgtcatttaa	97800
agtgccttgt	atgttggggc	aggcttttaa	aaagtccagc	atgtattagt	tttgatactt	97860
accccagggg	agagcagttg	gcaggttcat	gaagtcatgc	tcctaattcc	agctttctta	97920
gtgtactttc	agtgaagacc	tgacagtaaa	tgaagggtgtg	tttgaaaacc	aaaccagga	97980
cagtaaatga	aggtgtgttt	gaaaaccagc	cctaggacag	taaatgaagc	catcttctca	98040
ctgcataaac	tgcaccagca	tctttgccca	tccttctcag	tatttctactt	caccattgt	98100
ttactgtctc	aatgactggg	gaaatgtctg	gggaaatgct	cccgtaattg	cacagtggcg	98160
tttttcctgg	aaaatcccac	catggctcta	gataagacct	atgtttctta	aaggatatcta	98220
aaatttccag	cataaattct	gtctgaaaca	cctgaatttt	aatcagtact	ggagcccggg	98280
gggcatctcc	agttgccaca	tagctctgag	cattcagtgg	tgtgttgagg	gctgctcccc	98340
gaagtgcctg	cagagtcagg	gctccccagc	ctcatctagt	gaggcagtgg	aagggcctgt	98400
ggggatttgg	agagctggcc	tgggtctctg	aagtgatagt	gacagctgct	tgtcaatcac	98460
ggtgcacatt	tagtgccggg	ggcagggggc	agggaatacc	agcctcatgc	atgcatgcat	98520
tcatttggtc	cttccttcat	tcattcattc	agtacacatg	ggtacaacat	ccctgccctg	98580
gagttgccca	gagtctaggg	aggggaaaga	tctattaccc	tgggcctcgg	ccagctgggg	98640
agtgtgtgtg	gtggagaggg	gccgtgtgca	gagaggggaag	gaggagtcgt	caatacccc	98700
accccagctt	tgctttcttg	tcacagccc	cagggcccca	gcctgtgtcc	ctcctctccc	98760
attgctactt	catctcctgg	gtcctcctta	ccaagcctga	ccacacagag	ggccttggcc	98820
gcttccatgg	ggaattggaa	agcaataaga	tagcatcccc	tagaagccca	gtgaagtctg	98880
ggacaggacc	cttctctgag	ctctgacttg	ctcttgga	cacttcgagg	cttagcctcc	98940
ccactttgtt	tccaagagt	gtgacctgtt	cccctccaaa	caccccttc	tcctccaggg	99000
ccatgcccac	ccgtcaaaat	ccccacggg	caggacgaac	tgtgggtgtc	agtcaccatc	99060
tatcctgcat	cctgggtcca	gggccccccc	cagccccgcc	tccataggga	caggcgtgca	99120
gacacccgtc	cctgggtgct	tcctcttggtg	gaatgggttc	aaaagtaagc	agtgttgttt	99180
acactgacaa	actgaaaaaa	aaagaaaaag	agataacatt	ggaggcttgg	cacagtggct	99240
catgcctgta	atcccagcac	tttgggaggg	taagggtggga	ggatgtcccc	agcccaagag	99300
ttctagacca	gcctgggcaa	catagcaaga	ccccatctca	aaaaaaaaat	ttaattggcc	99360
aggcagaggt	gggaggatca	cttgaaccca	aagggtggag	gctgcagtga	gccgtgatgg	99420
caccactgca	ctccagccag	ggcaacagag	ggagaccctg	tctctaaaac	aaacaacaa	99480
acaaacaaac	aaaagagtta	acattggcca	gattaggatt	caccagatag	tgtaaatatt	99540
agtttgattt	gagactttta	tcagaaagca	catgtgtggg	gggggtgggt	gtaacctaa	99600
tcaggtagaa	tctttccaac	ttgggggggg	cacactcctg	attgtagcca	tatgagtctg	99660

tcagtgtggt	ggaagagacc	atggggttaat	gggcaggtaa	aaaagcacct	tgccctggaat	99720
tgagtagaaa	gtaaggccct	tcagaccccg	tgacacactt	ggggacattt	tcttgagtaa	99780
catcctaaga	ttcatgtacc	ttgatgatct	ccatcaactt	actcatgtga	agcaccttta	99840
aaccagtcgt	ctccaaattc	aggggcacag	taacatccaa	caggctggag	aaagaacgta	99900
ctagaacttc	cattcctttt	tcatgtcctc	ttctaaaagc	tttgtcaggg	ccaggcgcg	99960
tggctcacgc	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccgaga	cgggtggatc	acgaggctag	100020
gagatcgaga	ccatcctggc	taacacagtg	aaaccccatc	tctactaaaa	atacaaaaaa	100080
acgagccggg	cgtggtggtg	ggcgcctgta	gtcccagcta	ctcgggaggc	tgaggcagga	100140
gaatggcgtg	aaccaggag	gcagagcttg	cagtgagccg	agattgcacc	actgcagtcc	100200
agcctgggcg	acagagcgag	actccgtctc	aaaaaagaaa	aagaaaaaga	aaaagaactg	100260
tgattgggga	ggacggtcac	tttcctgttc	ttactgatca	gaagggatat	taagggtacc	100320
tgattcaaac	agcctggaga	tcactgcttt	caaccattac	ctgccttatt	tatttttagt	100380
tactgtcctt	ttttcagttt	gtttccctcc	tccatgtgct	gacttttatt	ttgattttat	100440
ttatgtttat	gtttaagaca	tccacacgtt	cctctgctaa	aaccttgaaa	aataggcctt	100500
gccttagccc	caaacacccc	actcctggta	gctcagaccc	tctgatccaa	ccctccagcc	100560
ctgctgtgtg	cccagagcca	ccttcctctc	ctaaacacgt	ctcttctgtc	acttcccga	100620
ctggcagttc	tggagcaaag	gagatgaaac	tcaaggtaag	gaaaccacct	ttgaaaagaa	100680
ccaggctgct	ctgctgtggt	ttgcaaagt	ggggtttgtt	tattttgttt	ttagcctcaa	100740
agacctttct	tcaaatgagt	tctggcatag	aagcacctgt	taaaatagtt	agaattctgg	100800
gcaaagggga	aaagagagct	gggggccatc	cctctcagca	ccccacaggc	tctcatagca	100860
gcagctccta	agacacctgg	tgggaccttg	gtttcgaaat	cgctactcta	aggctgggca	100920
cggtggctca	cacctgtaat	cccagctctt	taggaggccg	aggagggtgg	atcacctgag	100980
atcaggagtt	cgagaccagc	ctggctaaca	tggcaaaacc	ctgtctctac	taaaaataca	101040
aaaattagcc	gggcgtggtg	ttatgcgtgg	tggtaatcgc	agctactcgg	gaggctgagg	101100
cacaaggatt	gcttgaaccc	cagaggcaga	ggttgtagtt	agctccagct	tgggcgacag	101160
agcaagacc	tgctgcaaaa	attgtttaaa	aaacaaaccc	aaaattgcta	ctctcattgg	101220
gttcctttgc	ccattcctga	ttttggcaag	agaaatgctt	ccagattgcc	ctgatctggg	101280
taggacagca	tcacgccata	gcaacactgc	cccgtgagct	cactgcccc	tcaactagct	101340
tgtggtcctt	ggttaatgtc	agtttctttt	ttgagtttgt	gttatgtcta	agggtcatct	101400
gctgggtaac	ggaaccagg	gactgcccta	gtccctagac	tgtgccatgc	ccgactctgc	101460
cagctttgtc	agtgatgctg	gtgctcgcct	cctcgggtgc	tcgcctggtc	tgagcacacc	101520
caaggagttc	ttgaggcctt	agggttggtt	gcgagagaat	gaaagaacac	gacctagctc	101580
tcttttagcat	ccttggtcag	gttcaacact	gccccagg	gcctctgggtg	gagccaacca	101640
ccatcagcca	aataaatcca	taattagagt	cagaaaatgg	atgtctgcat	atgtgtagtg	101700
cactaatgtc	ctgccgatga	ttgacatgga	gtggagagtg	acctgatcat	tgctgtgagc	101760

tctgctggcc	ttggcacaac	tcatgctgat	aactaatgca	cacagttcct	ctgggaggaa	101820
atgtcctcag	ggaacttgga	gtttgggtgg	ggatgtgggt	ttgtgtgccc	agcaagccct	101880
tgtggttgta	gcagacacta	gtggcatcta	ggaggcaaag	ggtcacccca	gtcttagcca	101940
cgttttgagt	caaggtggcg	gagtggggct	ggtgttgact	cttggtggca	gtaacttttc	102000
ccaatggtga	aaaaccctc	tatcatgttt	catttacagg	gggctgatgg	taaaacgaag	102060
atcgccacac	cgcggggagc	agccctcca	ggccagaagg	gccaggccaa	cgccaccagg	102120
attccagcaa	aaaccccgcc	cgctccaaag	acaccacca	gctctggtaa	gaagaacgtt	102180
ctcttgaatc	ttagaggaag	ctgaagctct	cagaggtaca	gccttcattt	taggaggcct	102240
taggccactg	agaatgaata	accctggca	gctggtcagc	agcttgcatg	ttactaagca	102300
ctggagtctt	cattgccttc	tcagtccttt	tgatttctga	ggcaaagtgt	gaatccctac	102360
cttttttttt	ttttttcttt	tgagacagag	tttcgctttt	gttatccagg	ccggagtgca	102420
gtggtgtgat	ctcagctcac	tgcatcctcc	acctcccagg	ttcaagcgat	tctcctacct	102480
cagcctccct	agtagctggg	attacaggca	cctgccacta	tgcccggcta	atTTTTtGta	102540
tttttagtag	agacagggtt	tcaccatgtt	ggccaggctg	gtctcgaacg	cctgacctca	102600
ggtgatccac	ctgcctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcatgag	ccaccactcc	102660
cagcctgaat	cctcactttt	tatcaatgaa	gaaattgagg	ctgattctgc	agcatgataa	102720
aaaaaaatac	agaaaaagga	aaaaaaagaa	agaaatcgag	cctctgagag	tttgcttgac	102780
tgagtctaac	cagctcattt	taaacccgag	gaaaatgcag	tcacatgact	actaagtggc	102840
agctctcgga	gcctctctgg	ccccaagtcc	agggttccat	agaggcagcc	ccagcatggc	102900
atgttttcag	tcccaaatg	agactctgga	gacaaatgtc	tctggagaca	gagcagcagc	102960
ctggataagt	cacaatgggt	gacgtcactc	agggctcaac	ccctgggcag	cttaacttgc	103020
tagggacgtt	aggagtctgc	tgcaaaacct	gagggcttta	gctgagcagt	cacaggctgg	103080
gcccgttgcc	ctgggctcct	gtgagtaaaa	cccagtcaat	tttgagtacc	cagtaaggca	103140
tccattgagt	tattttgcag	ccaggagtgc	tattaagaac	agtcgcggt	gggcgtggtg	103200
gctcatgcct	gtaatccag	cactttggga	ggccaagggtg	ggcggatcac	ctgaggctcag	103260
gagttcgaga	ccagcttggc	caacatggca	aaaccccgct	tctaataaaa	atacaaaata	103320
attagctggg	cggtgtggcg	ggcgctgta	atcccagctt	ctcaggaggg	tgaggaagga	103380
gaatcacttg	aaccaggag	gcagagggtg	cagtgtgctg	agatcgacc	attgcactcc	103440
agcctggatg	acaaaagtga	gattccttct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	cagtcgtcct	103500
ctttggggat	tagggacagc	ctgcctgcct	gcccagacac	ttctctcttc	cattgccccca	103560
gtgaagtatt	ccaggccct	gggttttagac	tctgcaccat	gtaggggtgt	ctgacctgca	103620
cttgctcctt	ggtggcacgg	gcagcctatg	gcacttgctg	cgggctgtga	ccaaagcctg	103680
gcctggatct	tggatcttgg	tgactctgct	tctccctggc	ctgaggggagc	tgcccagagc	103740
ctgcccacca	cctgctgcgt	gtctttgcgg	tggcatttct	cgcacacatg	ccgtgcgggtg	103800
gcacccccaa	ggatggccat	tcactaaggc	ccattgtttt	tgtcttttcg	cttcgtgttt	103860

tctggcctgg	tgtttttctc	atatacatgt	gatccagggg	taattcccag	aattttgaca	103920
ggattttaag	tagcgtttgg	atcctgctgt	ttttttttca	cttaacatcg	ggccagttga	103980
ctcacactct	gtttttttgtt	gttggtttttt	tgagacggag	tctcactgtg	tcacccaggc	104040
tgaagtgcag	tggcacaatc	ttggcatact	gcaacctctg	cttcccaa	tcaagcagtt	104100
ttcctgcctc	agcctcctga	gtagctggga	ctacaggcac	agggcaccac	gccctgctaa	104160
tttttgtatt	tttagtaaag	acaggggtttc	accatttttg	ccagcctagt	ctcgaactcc	104220
tgacctcaag	tgatccgccc	acctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggggactcac	104280
actttgtaac	aacctgaaac	aacgtgatgc	atttcccttt	gggtcttacc	tgctcttcgg	104340
tggctgcctg	caggtggaga	gaccctcccc	cttgggcccc	tcgaccttgt	ttcagaatgg	104400
ggccccctgct	gggccagctg	tgggtgcctg	ccacgtgaag	gactcattaa	ggccccgttt	104460
aagcctgatg	ataataaggc	tttcgtggat	ttttctcttt	aagcgactaa	gcaagtcag	104520
agaagaccac	cccctgcagg	gcccagatct	gagagaggta	ctcgggagcc	tacttcgctg	104580
ggagcagcct	ccctttgcgt	gtgtggccat	tactggcctt	gtgtttctag	agccgggagg	104640
acccttttct	gcaatgcagg	gttcacacag	ggttcgcagc	ctgaagatgg	agcagtcgga	104700
attctcttcc	ctgtgcagtt	tgcgagctg	tgtttgtctg	atgggctttc	taatcctgtg	104760
tgctctcctt	gacttcaggg	acaatggcat	tacaggcatg	agccaccatg	cctggctgtc	104820
tccctatgtt	tcagatgaag	acataggctt	aaggagggtca	ggtgacttgc	ccacgaccac	104880
tctgtaaata	agaggcatga	aaagtatttg	gagccaccac	caccaagccc	actggtcacc	104940
ctgggtctct	gaagtcaggg	aggcaggagg	atgggagggtc	tgaggaggca	gagaggctga	105000
gcctggaggc	cctggaggcc	gaggcccat	ctgttggtttc	cttatgtgga	aaataagagg	105060
cttcatttgt	cctattgcc	cagagcgtag	tacttcagga	acatccaaga	catggaaatc	105120
cgcagggcac	ggtggctcac	gtctataatc	ccggcacttt	gggagggtga	ggtgggagaa	105180
tcgcttgagg	ccagaagttc	aagaccagcc	tgagcaacat	agtcagaccc	cgtctctata	105240
aaaaacatta	tttttaaaaa	agacatggaa	gtcaaattct	aaaaactgg	gctggctggg	105300
tgcggtggct	catgcctata	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcggt	ggatcacctg	105360
aggtcaggag	ttcaagacca	gcctggccaa	catggtaaaa	cctctactaa	agaaatcttt	105420
actgaaaata	caaaaatcca	gtctctacta	aaataagtct	ctactaaaaa	tacaaaaatt	105480
agccaggcgt	ggtgctgcac	acctgtaata	tcagctactc	gggaggctga	ggcaggagac	105540
tcgcttgatc	ccatgcagcg	gaggttgag	tgagccgaga	tcacgccatt	gcactccagc	105600
ctgggcatca	gaataagact	ccgtctcaaa	aaaaaaacca	caaaaaaaca	aaacaacaac	105660
aaaagaaaac	tagtgcttat	tcgtcactgg	ccaagctgcc	cattggctac	atgggtgctt	105720
caaagagctg	cccttctcca	ggtctggcca	gcaggatagt	gttacagcaa	atgcctgggg	105780
cagcggcagg	ggcattgctg	cggaagctt	ctggacttgc	aggaaagcta	agttctcaga	105840
ctgcagggga	gctaagcaca	cctcggcaca	gggtgaggcc	tgcggttctc	agacttcagt	105900
ctttgtggag	cttgagaaaa	atgaggcttt	gcagggtcca	cccctagaga	ttctgctcta	105960

tccactcttg	aaggggatcg	agaaatttgc	atthttgcaac	tcccactttc	ctccttgaaa	106020
gctccggaga	ttctgacgca	gggttccgtg	ggccacactt	tggaaaatac	agacccatga	106080
gatagaatac	cagactgttg	aagtgtaacg	ggggcctggg	aagtgcagta	acagaagcaa	106140
gtttgaggg	aaaggacacc	cagaggaggg	agggacagca	tctgcatgga	gaggagaaga	106200
gacccccag	cagcttccag	ggtgttgga	gggtgcgcta	gtaactgcta	tgcattggcag	106260
gtggggaact	gtacgtcagg	gcacagcagc	atgaagcgg	atggctcgtg	tggacagcta	106320
gggacaggca	ggcgtggagc	aggcatcctg	ttctgaaggc	caaattccac	agaggagcca	106380
gggtgctggc	aggagccctg	aactagccga	acagctgaac	agctgaacat	tcaccctgtg	106440
gggaaaggg	cagaagcgtc	caggcttgag	ggcacagctg	ggtctcgtca	ctgcatcacc	106500
cttatttagg	ataaaggccc	tgaagaattg	tatttagagg	tggcaaagca	tattctaccac	106560
ctcctggagc	cacgtggccc	gcagggatta	taattatttc	cattttcaaa	ttaaggcctc	106620
tgagctcaga	gaggggaagt	tacttgtctg	aggccacaca	gcttggttga	gcccattctt	106680
tgacccaaag	actgtggagc	cgagttggcc	acctctctgg	gagcgggtat	tggatggtgg	106740
ttgatgggtt	tccattgctt	tcctgggaaa	ggggtgtctc	tgtccctaag	caaaaaggca	106800
gggaggaaga	gatgcttccc	cagggcagcc	gtctgctgta	gctgcgcttc	caacctggct	106860
tccacctgcc	taaccagtg	gtgagcctgg	gaatggaccc	acgggacagg	cagccccag	106920
ggccttttct	gacccacccc	actcgagtcc	tggcttccct	cccttccttc	cttcccaggt	106980
gaacctccaa	aatcagggga	tcgcagcggc	tacagcagcc	ccggctcccc	aggcactccc	107040
ggcagccgct	cccgaccccc	gtcccttcca	acccacccca	cccgggagcc	caagaagggtg	107100
gcagtgggtc	gtactccacc	caagtcgccg	tcttccgcca	agagccgcct	gcagacagcc	107160
cccgtgcccc	tgccagacct	gaagaatgtc	aagtccaaga	tcggctccac	tgagaacctg	107220
aagcaccagc	cgggaggcgg	gaagggtgaga	gtggctggct	gcgcgtggag	gtgtgggggg	107280
ctgcgcctgg	aggggtaggg	ctgtgcctgg	aagggtaggg	ctgcgcctgg	aggtgcgcgg	107340
ttgagcgtgg	agtcgtggga	ctgtgcatgg	aggtgtgggg	ctccccgcac	ctgagcacc	107400
ccgcataaca	ccccagtccc	ctctggaccc	tcttcaagga	agttcagttc	tttattgggc	107460
tctccactac	actgtgagtg	ccctcctcag	gcgagagaac	gttctggctc	ttctcttgcc	107520
ccttcagccc	ctgttaatcg	gacagagatg	gcagggctgt	gtctccacgg	ccggaggctc	107580
tcatagtcag	ggcaccacac	gcggttcccc	acctgccttc	tgggcagaat	acactgccac	107640
ccataggtca	gcatctccac	tcgtgggcca	tctgcttagg	ttgggttcct	ctggattctg	107700
gggagattgg	gggttctgtt	ttgatcagct	gattcttctg	ggagcaagtg	ggtgctcgcg	107760
agctctccag	cttcctaaag	gtggagaagc	acagacttcg	ggggcctggc	ctggatccct	107820
ttccccattc	ctgtccctgt	gcccctcgtc	tgggtgcgtt	agggctgaca	tacaaagcac	107880
cacagtgaac	gaacagcagt	atgcctcctc	actagccagg	tgtgggcggg	tgggtttctt	107940
ccaaggcctc	tctgtggccg	tgggtagcca	cctctgtcct	gcaccgctgc	agtcttccct	108000
ctgtgtgtgc	tcctggtagc	tctgcgcatg	ctcatcttct	tataagaaca	ccatggcagc	108060

tgggcgtagt	ggctcacgcc	tataatccca	gcactttggg	aggctgaggc	aggcagatca	108120
cgaggtcagg	agttcgagac	caacctgacc	aacaggggtga	aacctcgtct	ctactaaaaa	108180
tacaaaaata	cctggggcgtg	gtggtggtgc	gcgcctataa	tcccagctac	tcaggaggct	108240
gaggcaggag	aatcgcttga	acccaggagg	cagaggttgc	agtgagccga	gatagtgccca	108300
ctgcactcca	gtttgagcaa	cagagcgaga	ctctgtctca	aaacaaaata	aaacaaacca	108360
aaaaaaccca	ccatggctta	gggcccagcc	tgatgacctc	attttttact	tagtcacctc	108420
tctaaaggcc	ctgtctccaa	atagagtcac	attctaaggt	acgggggtgt	tggggagggg	108480
ggttagggct	tcaacatgtg	aatttgcg	gaccacaatt	cagcccagga	ccccgctccc	108540
gccaccagc	actggggagc	tggggaagg	tgaagaggag	gctgggggtg	agaaggacca	108600
cagctcactc	tgaggctgca	gatgtgctgg	gccttctggg	cactgggcct	cggggagcta	108660
gggggctttc	tggaaccctg	ggcctgcgtg	tcagcttgcc	tccccacgc	aggcgctctc	108720
cacaccattg	aagtctttat	cacttgggtc	tgagcctggg	gcatttggac	ggagggtggc	108780
caccagtgc	catgggcacc	ttgcctcaaa	ccctgccacc	tccccccacc	caggatcccc	108840
cctgcccccg	aacaagcttg	tgagtgcagt	gtcacatccc	atcgggatgg	aaatggacgg	108900
tcgggttaaa	agggacgcat	gtgtagaccc	tgctctgtg	catcaggcct	cttttgagag	108960
tccctgcgtg	ccaggcgggtg	cacagagggtg	gagaagactc	ggctgtgccc	cagagcacct	109020
cctctcatcg	aggaaaggac	agacagtggc	tcccctgtgg	ctgtggggac	aagggcagag	109080
ctccctggaa	cacaggagg	agggaaggaa	gagaacatct	cagaatctcc	ctcctgatgg	109140
caaacgatcc	gggttaaatt	aagggtccggc	cttttctgc	tcaggcatgt	ggagcttgta	109200
gtggaagagg	ctctctggac	cctcatccac	cacagtggcc	tggttagaga	ccttggggaa	109260
ataactcaca	ggtgaccag	ggcctctgtc	ctgtaccgca	gctgagggaa	actgtcctgc	109320
gcttccactg	gggacaatgc	gctccctcgt	ctccagactt	tccagtcctc	attcggttct	109380
cgaaagtgc	ctccagaagc	cccatcttgg	gaccaccgtg	actttcattc	tccagggtgc	109440
ctggccttgg	tgctgcccaa	gaccccagag	gggccctcac	tggcctttcc	tgcttttct	109500
cccattgccc	acccatgcac	ccccatcctg	ctccagcacc	cagactgcca	tccaggatct	109560
cctcaagtca	cataacaagc	agcaccaca	aggtgctccc	ttccccctag	cctgaatctg	109620
ctgctccccg	tctgggggtc	ccgcccag	cacctctggg	ggccccctgg	ttctgccata	109680
ccctgccctg	tgtcccatgg	tggggaatgt	ccttctctcc	ttatctcttc	ccttccctta	109740
aatccaagtt	cagttgcat	ctcctccagg	aagtcttct	ggattcccct	ctctcttctt	109800
aaagcccctg	taaactctga	ccacactgag	catgtgtctg	ctgctcccta	gtctggggcca	109860
tgagtgaggg	tggaggccaa	gtctcatgca	tttttgagc	ccccacaaga	ctgtgcaggt	109920
ggccggccct	cattgaatgc	gggggttaatt	taactcagcc	tctgtgtgag	tggatgattc	109980
aggttgccag	agacagaacc	ctcagcttag	catgggaagt	agcttccctg	ttgaccctga	110040
gttcatctga	ggttggttgg	gaagggtgtg	gcaccatttg	gcccagttct	tacagctctg	110100
aagagagcag	caggaatggg	gctgagcagg	gaagacaact	ttccattgaa	ggcccccttc	110160

agggccagaa	ctgtccctcc	caccctgcag	ctgccctgcc	tctgcccattg	aggggtgaga	110220
gtcaggcgac	ctcatgccaa	gtgtagaaaag	gggcagacgg	gagccccagg	ttatgacgtc	110280
accatgctgg	gtggaggcag	cacgtccaaa	tctactaaag	ggttaaagga	gaaaggggtga	110340
cttgactttt	cttgagatat	tttggggggac	gaagtgtgga	aaagtggcag	aggacacagt	110400
cacagcctcc	cttaaagtcc	aggaaagcct	agaaaaattg	tctgaaacta	aacctcagcc	110460
ataacaaaga	ccaacacatg	aatctccagg	aaaaaagaaa	aagaaaaatg	tcatacaggg	110520
tccatgcaca	agagccttta	aatgacccg	ctgaagggtg	tcaggcctcc	tcctcctgga	110580
ctggcctgaa	ggctccacga	gcttttgctg	agacctttgg	gtccctgtgg	cctcatgtag	110640
taccagtat	gcagtaagt	ctcaataaat	gtttggctac	aaaagaggca	aagctggcgg	110700
agtctgaaga	atccctcaac	cgtgccggaa	cagatgctaa	caccaaaggg	aaaagagcag	110760
gagccaagtc	acgtttggga	acctgcagag	gctgaaaact	gccgcagatt	gctgcaaadc	110820
attgggggaa	aaacggaaaa	cgtctgtttt	cccctttgtg	cttttctctg	ttttcttctt	110880
tgtgcttttc	tctgttttca	ggatttgcta	cagtgaacat	agattgcttt	ggggcccca	110940
atggaattat	tttgaaagga	aatgcagat	aatcagggtg	ccgcactgga	gcaccagctg	111000
ggtaggggta	gagattgcag	gcaaggagga	ggagctgggt	ggggtgccag	gcaggaagag	111060
cccgtaggcc	ccgccgatct	tgtgggagtc	gtgggtggca	gtgttcctc	cagactgtaa	111120
aaggagcac	ctggcgggaa	gagggaattc	ttttaaacat	cattccagtg	cccagacctc	111180
ctggacctgt	tgtcatcttg	aggtgggcct	cccctgggtg	actctagtgt	gcagcctggc	111240
tgagactcag	tggccctggg	ttcttactgc	tgacacctac	cctcaacctc	aaccactgcg	111300
gcctcctgtg	caccctgatc	cagtggctca	ttttccactt	tcagtcccag	ctctatccct	111360
atttgagtt	tccaagtgcc	tggctctcag	tcagctcaga	cccagccagg	ccagcccctg	111420
gttcccacat	cccctttgcc	aagctcatcc	ccgccctggt	tggcctgcgg	gagtgggagt	111480
gtgtccagac	acagagacaa	aggaccagct	tttaaaacat	tttgttgggg	ccagggtgtg	111540
tggctcacac	ctaattccaa	cacctgggga	ggccaaggca	gaaggatcac	ttgagtccag	111600
gagttcaaga	ccagcctggg	caacataggg	agaccctgtc	tctacaattt	ttttttta	111660
tagctgggcc	tgttggcact	ctcctgtagt	tccagctact	ctagaggctg	aggtgggagg	111720
actgcttgag	cctgggaggt	cagggctgca	atgagccatg	ttcacaccac	tgaacgccag	111780
cctgggagag	accctgtatc	aaaaaagtaa	agtaaaatga	atcctgtacg	ttatattaag	111840
gtgccccaaa	ttgtacttag	aaggatttca	tagttttaaa	tacttttggt	atttaaaaa	111900
ttaaatgact	gcagcatata	aattaggttc	ttaatggagg	ggaaaaagag	tacaagaaaa	111960
gaaataagaa	tctagaaaca	aagataagag	cagaaataaa	ccagaaaaca	caaccttgca	112020
ctcctaactt	aaaaaaaaaa	atgaagaaaa	cacaaccagt	aaaacaacat	ataacagcat	112080
taagagctgg	ctcctggctg	ggcgcggtgg	cgcatgcctg	taatcccaac	actttgggag	112140
gccgatgctg	gaggatcact	tgagaccagg	agttcaaggt	tgagtgagc	tatgatcata	112200
ccactacacc	ctagcctggg	caacacagtg	agactgagac	tctattaaaa	aaaaaatgct	112260

ggttccttcc	ttatttcatt	cctttattca	ttcattcaga	caacatttat	ggggcacttc	112320
tgagcaccag	gctctgtgct	aagagctttt	gccccaggg	tccaggccag	gggacagggg	112380
caggtgagca	gagaaacagg	gccagtcaca	gcagcaggag	gaatgtagga	tggagagctt	112440
ggccaggcaa	ggacatgcag	ggggagcagc	ctgcacaagt	cagcaagcca	gagaagacag	112500
gcagaccctt	gtttgggacc	tgttcagtgg	cctttgaaag	gacagcccc	acccggagtg	112560
ctgggtgcag	gagctgaagg	aggatagtgg	aacactgcaa	cgtggagctc	ttcagagcaa	112620
aagcaaaata	aacaactgga	ggcagctggg	gcagcagagg	gtgtgtgttc	agcactaagg	112680
ggtgtgaagc	ttgagcgcta	ggagagttca	cactggcaga	agagaggttg	gggcagctgc	112740
aagcctctgg	acatcgcccc	acaggacaga	gggtggtgga	cgggtggcct	gaagagaggc	112800
tcagttcagc	tggcagtggc	cgtgggagtg	ctgaagcagg	caggctgtcg	gcatctgctg	112860
gggacggtta	agcaggggtg	agggcccagc	ctcagcagcc	cttcttgggg	ggtcgctggg	112920
aaacatagag	gagaactgaa	gaagcaggga	gtcccagggt	ccatgcaggg	cgagagagaa	112980
gttgctcatg	tggggccag	gctgcaggat	caggagaact	ggggaccctg	tgactgccag	113040
cggggagaag	ggggtgtgca	ggatcatgcc	caggggaagg	cccagggggc	caagcatggg	113100
ggggcctggg	tggctctgag	aagatggagc	taaagtcact	ttctcggagg	atgtccaggc	113160
caatagttag	gatgtgaaga	cgtgaagcag	cacagagcct	ggaagcccag	gatggacaga	113220
aacctacctg	agcagtgggg	ctttgaaagc	cttggggcgg	ggggtgcaat	attcaagatg	113280
gccacaagat	ggcaatagaa	tgctgtaact	ttcttggttc	tgggccgcag	cctgggtggc	113340
tgcttccttc	cctgtgtgta	ttgatttggt	tctctttttt	gagacagagt	cttgctgggt	113400
tgcccaggct	ggagtgcagt	ggtgcgatca	tagctcactg	cagccttgaa	gtcctgagct	113460
caagagatcc	ttccacctca	gcctcctgag	tagttgggac	cacaggcttg	caccacagtg	113520
cccaactaat	ttcttatatt	ttttgtagag	atggggtttc	actgtgtcgc	ccaggatggg	113580
cttgaactcc	tgggctcaag	tgatcctcct	gcctcagcct	cgcaaattgc	tgggattaca	113640
ggtgtgagcc	accatgcccc	accttctctt	tttaagggcg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	113700
tgggcgcact	ctcgtcttca	ccttccccca	gccttgctct	gtctctaccc	agtcacctct	113760
gcccattctt	ccgatctggt	tctctctcct	tttaccctc	tttctctcct	cctcatacac	113820
cactgaccat	tatagagaac	tgagtattct	aaaaatacat	tttattttatt	tattttgaga	113880
cagagtctca	ctctgtcacc	caggctggag	tgcagtgggtg	caatctcggc	tactgtcaac	113940
ctccgcctcc	caggttgaag	caactctcct	gcctcagcct	ccctagtagc	tgggattaca	114000
agcacacacc	accatgccta	gcaaattttt	atatttttag	tagaggagga	gtgtcaccat	114060
gtttgccaag	ctggctctcaa	actcctggcc	tcagggtgatc	tgcctacctt	ggtctcccaa	114120
agtgtgagg	ttacagggtg	gagccaccac	gcctgccctt	aaaaatacat	tatatattaat	114180
agcaaagccc	cagttgtcac	tttaaaaagc	atctatgtag	aacattttatg	tggaataaat	114240
acagtgaatt	tgtacgtgga	atcgtttgcc	tctcctcaat	cagggccagg	gatgcagggtg	114300
agcttgggct	gagatgtcag	acccacagct	aagtgggggg	cagagccagg	ctgggaccct	114360

cctctaggac	agctctgtaa	ctctgagacc	ctccaggcat	cttttcctgt	acctcagtgc	114420
ttctgaaaaa	tctgtgtgaa	tcaaatacatt	ttaaaggagc	ttgggttcat	cactgtttta	114480
aggacagtgt	aaataattct	gaaggtgact	ctaccctgtt	atttgatctc	ttctttggcc	114540
agctgactta	acaggacata	gacaggtttt	cctgtgtcag	ttcctaagct	gatcaccttg	114600
gacttgaaga	ggaggcttgt	gtgggcatcc	agtgccacc	ccgggttaaa	ctcccagcag	114660
agtattgcac	tgggcttgct	gagcctggtg	aggcaaagca	cagcacagcg	agcaccaggc	114720
agtgtgggag	acaggccaag	tctgggcccag	cctgggagcc	aactgtgagg	cacggacggg	114780
gctgtggggc	tgtggggctg	caggcttggg	gccagggagg	gagggctggg	ctctttggaa	114840
cagccttgag	agaactgaac	ccaaacaaaa	ccagatcaag	gtctagttag	agcttagggc	114900
tgctttgggt	gctccaggaa	attgattaaa	ccaagtggac	acacaccccc	agccccacct	114960
caccacagcc	tctccttcag	ggtcaaactc	tgaccacaga	catttctccc	ctgactagga	115020
gttccctgga	tcaaaattgg	gagcttgcaa	cacatcgttc	tctcccttga	tggtttttgt	115080
cagtgtctat	ccagagctga	agtgtaatat	atatgttact	gtagctgaga	aattaaattt	115140
caggattctg	atttcataat	gacaaccatt	cctcttttct	ctcccttctg	taaatctaag	115200
attctataaa	cgggtgttgac	ttaatgtgac	aattggcagt	agttcaggtc	tgctttgtaa	115260
atacccttgt	gtctattgta	aaatctcaca	aaggcttggt	gccttttttg	tgggggttaga	115320
acaagaaaaa	gccacatgga	aaaaaaattt	cttttttggt	tttttgtttg	cttgtttttt	115380
tgagacagag	tttactctg	tcgcccaggc	tggagtgcag	tgggtgcgatc	tccgcccact	115440
gcaagctcca	cctcccgggt	tcatgctatt	ctcctgtctc	agcctcccaa	gtagctggga	115500
ctgcagggtg	ccgccaccac	acctggctaa	tttttttgta	tttttagtag	agacgggggt	115560
tcaccgtgtt	agccaggatg	gtctcaatct	cctgacctcg	tcattctgcct	gcctcggcct	115620
cccaaagtgc	tgagattaca	ggcgtgagcc	accgtgcccg	gccagaaaaa	aacattttcta	115680
agtatgtggc	agatactgaa	ttattgctta	atgtcctttg	attcatttgt	ttaattttctt	115740
taatggatta	gtacagaaaa	caaagtcttc	ttccttgaaa	aactggtaag	ttttctttgt	115800
cagataagga	gagttaaata	acctatgaca	tttccctttt	tgccctcggct	tccaggaagc	115860
tcaaagttaa	atgtaatgat	cactcttgta	attatcagtg	ttgatgccct	tcccttcttc	115920
taatgttact	ctttacattt	tcctgcttta	ttattgtgtg	tgttttctaa	ttctaagctg	115980
ttcccactcc	tttctgaaag	caggcaaatc	ttctaagcct	tatccactga	aaagttatga	116040
ataaaaaatg	atcgtcaagc	ctacaggtgc	tgaggctact	ccagaggctg	aggccagagg	116100
accacttgag	cccaggaatt	tgagacctgg	gctgggcagc	atagcaagac	tctatctcca	116160
ttaaaactat	ttttttttat	ttaaaaaata	atccgcaaag	aaggagttta	tgtgggattc	116220
cttaaaatcg	gagggtggca	tgaattgatt	caaagacttg	tgacaggggc	gacagtgact	116280
ccttgagaag	cagtgtgaga	aagcctgtcc	cacctccttc	cgcagctcca	gcctgggctg	116340
aggcactgtc	acagtgtctc	cttgctggca	ggagagaatt	tcaacattca	ccaaaaagta	116400
gtattgtttt	tattaggttt	atgaggctgt	agccttgagg	acagcccagg	acaactttgt	116460

tgtcacatag	atagcctgtg	gctacaaact	ctgagatcta	gattcttctg	cggctgcttc	116520
tgacctgaga	aagttgcgga	acctcagcga	gcctcacatg	gcctccttgt	ccttaacgtg	116580
gggacggtgg	gcaagaaagg	tgatgtggca	ctagagattt	atccatctct	aaaggaggag	116640
tggattgtac	attgaaacac	cagagaagga	attacaaagg	aagaatttga	gtatctaaaa	116700
atgtaggtca	ggcgctcctg	tgttgattgc	agggtatttc	acaatagcca	agatttgga	116760
gcaacccaag	tgtccatcaa	cagacaaatg	gataaagaaa	atgtggtgca	tatacacaat	116820
ggaatactat	tcagccatga	aaaagaatga	gaatctgtca	tttgaaacaa	catggatgga	116880
actggaggac	attatgttaa	gtgaaataag	ccagacagaa	ggacagactt	cacatgttct	116940
cacacatttg	tgaggagctaa	aaattaaact	catggagata	gagagtagaa	ggatggttac	117000
cagaggctga	ggagggtgga	ggggagcagg	gagaaagtag	ggatggttaa	tgggtacaaa	117060
aacgtagtta	gcatgcatag	atctagtatt	ggatagcaca	gcagggtgac	gacagccaac	117120
agtaatttat	agtacattta	aaaacaacta	aaagagtgtg	actggactgg	ctaacatggt	117180
gaaaccccgt	cttactataa	aatacaaaaa	ttagctgggc	acggtggctc	acgcctgtaa	117240
tcccagcact	ttgggaggcc	gaggcgggcc	gatcacgagg	tcaggagatc	gagaccatcc	117300
tagctaacat	ggtgaaaccc	cgtctctact	acaatacaaa	aaaaaagaaa	aaattagccg	117360
ggcatggtgg	tgggcgcttg	tagtcccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaatggcg	117420
tgaacccggg	aggcggagct	tgcagtgagc	cgagatcgcg	ccactgcact	ccagcctggg	117480
cgacaaggca	agattctatc	tcaaaaaaat	aaaaataaaa	taaaataaaa	taataaaaata	117540
aaataaaaata	aaataaaaata	aaataaataa	aataaaatgt	ataattggaa	tgttttataac	117600
acaagaaatg	ataaatgctt	gagggtgatag	atacccatt	caccgtgatg	tgattattgc	117660
acaatgtatg	tctgtatcta	aatatctcat	gtacccca	agtatatata	cctactatgt	117720
acccatataa	atttaaaatt	aaaaaattat	aaaacaaaaa	taaataagta	aattaaaatg	117780
taggctggac	accgtggttc	acgcctgtaa	tcccagtgct	ttgtgaggct	gagggtgagag	117840
aatcacttga	gccaggaggt	ttgagaccgg	cctgggtgac	atagcgagac	cccatcatca	117900
caaagaat	ttaaaaatta	gctgggcgtg	gtagcacata	ccggtagttc	cagctacttg	117960
ggagaccgag	gcaggaggat	tgcttgagcc	caggagttta	aggctgcagt	gagctacgat	118020
ggcgccactg	cattccagcc	tgggtgacag	agtgagagct	tgtctctatt	ttaaaaataa	118080
taaaaagaat	aaataaaaaat	aaattaaaaat	gtaaatatgt	gcatgttaga	aaaaatacac	118140
ccatcagcaa	aaagggggta	aaggagcgat	ttcagtcata	attggagaga	tgcagaataa	118200
gccagcaatg	cagtttcttt	tattttgggtc	aaaaaaaata	agcaaaaaca	tggtgtaaac	118260
accagtgct	ggcagcaatg	tggtgaggct	ggctctctca	ccagggtc	cagggaaaac	118320
tcatgcaacc	cttttagaaa	gccatgtgga	gagttgtacc	gagaggtttt	agaatattta	118380
taactttgac	ccagaaattc	tattctagga	ctctgtgtta	tgaaaataac	ccatcatatg	118440
gaaaaagctc	ctttcagaaa	gaggttcatg	ggaggctggt	tgtatttttt	ttttctttgc	118500
atcaaatcca	gctcctgcag	gactgtttgt	attattgaag	tacaaagtgg	aatcaataca	118560

aatgttggat	agcaggggaa	caatattcac	aaaatggaat	gggacatagt	attaacata	118620
gtgcttctga	tgaccgtaga	ccatagacaa	tgcttaggat	atgatatcac	ttcttttgtt	118680
gttttttgta	ttttgagacg	aagtctcatt	ctgtcaccca	ggctggagtt	cagtggcgcc	118740
atctcagctc	actgcaacct	ccatctcccg	ggttcaagct	attctccttc	ctcaacctcc	118800
cgagtagctg	ggttgcgcac	caccatgcct	ggctaacttt	tgtattttta	gtacagacgg	118860
ggtttcacca	cgttggccag	gctgctcttg	aactcctgac	gtcaggtgat	ccaccagcct	118920
tgacctcca	aagtgctagg	attacaggag	ccactgtacc	cagcctagga	tatgatataca	118980
cttcttagag	caagatacaa	aattgcatgt	gcacaataat	tctaccaagt	ataggtatac	119040
aggggtagtt	atatataaat	gagacttcaa	ggaaatacaa	caaaatgcaa	tcgtgattgt	119100
gttaggggtg	taagaaaacg	gtttttgctt	tgatgagctc	tgttttttaa	aatcgttata	119160
ttttctaata	aaaatacata	gtcttttgaa	ggaacataaa	agattatgaa	gaaatgagtt	119220
agatattgat	tcctattgaa	gattcagaca	agtaaaatta	aggggaaaaa	aaacgggatg	119280
aaccagaagt	caggctggag	ttccaacccc	agatccgaca	gcccaggctg	atggggcctc	119340
cagggcagtg	gtttccaccc	agcattctca	aaagagccac	tgaggtctca	gtgccatttt	119400
caagatttcg	gaagcggcct	gggcacggct	ggtccttcac	tgggatcacc	acttggaat	119460
tatttacacc	tgagacgaat	gaaaaccaga	gtgctgagat	tacaggcatg	gtggcttacg	119520
cttgtaatcg	gctttgggaa	gccgaggtgg	gctgattgct	tgagcccagg	agtttcaaac	119580
tatcctggac	aacatagcat	gacctcgtct	ctacaaaaaa	tacaaaaaat	ttgccaggtg	119640
tggtggcatg	tgctgtgggt	cccagctact	tgggaggctg	aagtaggaga	atccccctgag	119700
ccctgggaag	tcgaggctgc	actgagccgt	gatggtgtca	ctgcactcca	gcctgggtga	119760
caaagtgaga	ccctatctca	caaagaaaaa	aaacaaaaca	aaaaacccaa	agcacactgt	119820
ttccactgtt	tccagagtcc	ctgagaggaa	aggtcaccgg	gtgaggaaga	cgttctcact	119880
gatctggcag	agaaaatgtc	cagtttttcc	aactccctaa	accatgggtt	tctatttcat	119940
agttcttagg	caaattggta	aaaatcattt	ctcatcaaaa	cgctgatatt	ttcacacctc	120000
cctggtgtct	gcagaaagaa	ccttccagaa	atgcagtcgt	gggagacca	tccaggccac	120060
ccctgcttat	ggaagagctg	agaaaaagcc	ccacgggagc	atttgctcag	cttccgttac	120120
gcacctagtg	gcattgtggg	tgggagaggg	ctggtgggtg	gatggaagga	gaaggcacag	120180
cccccccttg	cagggacaga	gccctcgtac	agaagggaca	ccccacattt	gtcttcccca	120240
caaagcggcc	tgtgtcctgc	ctacggggtc	agggttcttc	aaacctggct	gtgtgtcaga	120300
atcaccaggg	gaacttttca	aaactagaga	gactgaagcc	agactcctag	attctaattc	120360
taggtcaggg	ctaggggctg	agattgtaaa	aatccacagg	tgattctgat	gcccggcagg	120420
cttgagaaca	gccgcaggga	gttctctggg	aatgtgccgg	tgggtctagc	caggtgtgag	120480
tggagatgcc	ggggaacttc	ctattactca	ctcgtcagtg	tggccgaaca	catttttcac	120540
ttgacctcag	gctggtgaac	gctcccctct	ggggttcagg	cctcacgatg	ccatcctttt	120600
gtgaagtgag	gacctgcaat	cccagcttcg	taaagcccgc	tggaaatcac	tcacacttct	120660

gggatgcctt	cagagcagcc	ctctatccct	tcagctcccc	tgggatgtga	ctcgacctcc	120720
cgtcactccc	cagactgcct	ctgccaagtc	cgaaagtgga	ggcatccttg	cgagcaagta	120780
ggcgggtcca	gggtggcgca	tgtcactcat	cgaaagtgga	ggcgtccttg	cgagcaagca	120840
ggcgggtcca	gggtggcggtg	tcactcatcc	ttttttctgg	ctaccaaagg	tgcagataat	120900
taataagaag	ctggatctta	gcaacgtcca	gtccaagtgt	ggctcaaagg	ataatatcaa	120960
acacgtcccg	ggaggcggca	gtgtgagtac	cttcacacgt	cccatgcgcc	gtgctgtggc	121020
ttgaattatt	aggaagtgggt	gtgagtgcgt	acacttgcca	gacactgcat	agaataaatc	121080
cttcttgggc	tctcaggatc	tggctgcgac	ctctgggtga	atgtagcccg	gctccccaca	121140
ttccccaca	cgggtccactg	ttcccagaag	ccccttcctc	atattctagg	aggggggtgtc	121200
ccagcatttc	tgggtccccc	agcctgcgca	ggctgtgtgg	acagaatagg	gcagatgacg	121260
gaccctctct	ccggaccctg	cctgggaagc	tgagaatacc	catcaaagtc	tccttccact	121320
catgcccagc	cctgtcccca	ggagcccat	agcccattgg	aagttgggct	gaagggtggtg	121380
gcacctgaga	ctgggctgcc	gcctcctccc	ccgacacctg	ggcaggttga	cgttgagtgg	121440
ctccactgtg	gacaggtgac	ccgtttgttc	tgatgagcgg	acaccaaggt	cttactgtcc	121500
tgctcagctg	ctgctcctac	acgttcaagg	caggagccga	ttcctaagcc	tccagcttat	121560
gcttagcctg	cgccaccctc	tggcagagac	tccagatgca	aagagccaaa	ccaaagtgcg	121620
acaggtccct	ctgcccagcg	ttgaggtgtg	gcagagaaat	gctgcttttg	gcccttttag	121680
atttggctgc	ctcttgccag	gagtggtggc	tcgtgcctgt	aattccagca	ctttgggaga	121740
ctaaggcggg	aggttcgctt	gagcccagga	gttcaagacc	agcctgggca	acaatgagac	121800
ccctgtgtct	acaaaaagaa	ttaaaattag	ccaggtgtgg	tggcacgcac	ctgtagtccc	121860
agctacttgg	gaggctgagg	tgggaggatt	gcctgagtc	gggaggcgga	agttgcaagg	121920
agccatgatc	gcgccactgc	acttcaacct	aggcaacaga	gtgagacttt	gtctcaaaaa	121980
acaatcatat	aataatttta	aaataaatag	atttggcttc	ctctaaatgt	ccccggggac	122040
tccgtgcatc	ttctgtggag	tgtctccgtg	agattcgga	ctcagatcct	caagtgaac	122100
tgaccacccc	gataagctga	ggcttcatca	tcccctggcc	ggtctatgtc	gactgggcac	122160
ccgaggctcc	tctcccacca	gctctcttgg	tcagctgaaa	gcaaactgtt	aacaccctgg	122220
ggagctggac	gtatgagacc	cttgggggtg	gaggcggtga	tttttgagag	caatcacctg	122280
gccctggctg	gcagtaccgg	gacactgctg	tggctccggg	gtgggctgtc	tccagaaaat	122340
gcctggcctg	aggcagccac	ccgcatccag	cccagagggt	ttattcttgc	aatgtgctgc	122400
tgcttcctgc	cctgagcacc	tggatcccg	cttctgccct	gaggccctt	gagtcccaca	122460
ggtagcaagc	gcttgccctg	cggctgctgc	atggggctaa	ctaacgcttc	ctcaccagtg	122520
tctgctaagt	gtctcctctg	tctcccacgc	cctgctctcc	tgtcccccca	gtttgtctgc	122580
tgtgagggga	cagaagaggt	gtgtgccgcc	cccaccctg	cccgggccct	tgttcctggg	122640
attgctgttt	tcagctgttt	gagctttgat	cctggttctc	tggcttcctc	aaagtgagct	122700
cggccagagg	aggaaggcca	tgtgctttct	ggttgaagtc	aagtctggtg	ccctgggtgga	122760

ggctgtgctg	ctgaggcgga	gctggggaga	gagtgcacac	gggctgcgtg	gccaacccct	122820
ctgggtagct	gatgccccaa	gacgctgcag	tgcccaggac	atctgggacc	tccctggggc	122880
ccgcccgtgt	gtcccgcgct	gtgttcatct	gcgggctagc	ctgtgacccg	cgctgtgctc	122940
gtctgcgggc	tagcctgtgt	cccgcgctct	gcttgtctgc	ggcttagcct	gtgacctggc	123000
agagagccac	cagatgtccc	gggctgagca	ctgccctctg	agcaccttca	caggaagccc	123060
ttctcctggg	gagaagagat	gccagcccct	ggcatctggg	ggcactggat	ccctggcctg	123120
agccctagcc	tctccccagc	ctggggggccc	cttcccagca	ggctggccct	gctccttctc	123180
tacctgggac	ccttctgcct	cctggctgga	ccctggaagc	tctgcagggc	ctgctgtccc	123240
cctccctgcc	ctccaggtat	cctgaccacc	ggccctgggt	cccactgcca	tccactcctc	123300
tcctttctgg	ccgttccctg	gtccctgtcc	cagccccctt	ccccctctca	cgagttacct	123360
caccagggcc	agaggggaaga	gggaaggagg	ccctgggtcat	accagcacgt	cctcccacct	123420
ccctcgggcc	tgggtccacc	cctcagtgtc	ggcctcagag	cacagctctc	tccaagccag	123480
gccgcgcgcc	atccatcctc	cctgtccccc	aacgtccttg	ccacagatca	tgtccgcctt	123540
gacacacatg	ggtctcagcc	atctctgccc	cagttaactc	cccatccata	aagagcacat	123600
gccagccgac	acaaaataa	ttcgggatgg	ttccagttta	gacctaatgt	gaaggagaaa	123660
ccaccacctg	ccctgcacct	tgttttttgg	tgaccttgat	aaaccatctt	cagccatgaa	123720
gccagctgtc	tcccaggaag	ctccagggcg	gtgcttcctc	gggagctgac	tgataggtgg	123780
gaggtgggtg	cccccttgca	ccctcaggtg	acccacaca	aggccactgc	tggaggccct	123840
ggggactcca	ggaatgtcaa	tcagtgcact	gccccccagg	ccccacacag	ccatggctgc	123900
atagaggcct	gcctccaagg	gacctgtctg	tctgccactg	tggagtccct	acagcgtgcc	123960
ccccacaggg	gagctggttc	tttgactgag	atcagctggc	agctcagggg	catcattccc	124020
agagggagcg	gtgccctgga	ggccacaggc	ctcctcatgt	gtgtctgcgt	ccgctcgagc	124080
ttactgagac	actaaatctg	ttggtttctg	ctgtgccacc	taccaccctt	gttgggtgtg	124140
ctttgttcct	attgctaaag	acaggaatgt	ccaggacact	gagtgtgcag	gtgcctgctg	124200
gttctcacgt	ccgagctgct	gaactccgct	gggtcctgct	tactgatggg	ctttgctcta	124260
gtgctttcca	gggtccgtgg	aagcttttcc	tggaataaag	cccacgcata	gacctcaca	124320
gcgcctcccc	tctttgaggc	ccagcagata	ccccactcct	gcctttccag	caagattttt	124380
cagatgctgt	gcatactcat	catattgatc	acttttttct	tcatgcctga	ttgtgatctg	124440
tcaatttcat	gtcaggaaag	ggagtgcata	ttttacactt	aagcgtttgc	tgagcaaagt	124500
tctgggtctt	gcacaatgac	aatgggtccc	tgtttttccc	agaggctctt	ttgttctgca	124560
gggattgaag	acactccagt	cccacagtcc	ccagctcccc	tggggcaggg	ttggcagaat	124620
ttcgacaaca	cattttttcca	ccctgactag	gatgtgtctc	tcatggcagc	tgggaaccac	124680
tgtccaataa	gggcctgggc	ttacacagct	gcttctcatt	gagttacacc	cttaataaaa	124740
taatcccat	ttatcctttt	tgtctctctg	tcttcctctc	tctctgcctt	tcctcttctc	124800
tctcctcctc	tctcatctcc	aggtgcaa	agtctacaaa	ccagttgacc	tgagcaaggt	124860

gacctccaag	tgtggctcat	taggcaacat	ccatcataaa	ccaggtagcc	ctgtggaagg	124920
tgagggttgg	gacgggaggg	tgagggggt	ggaggagtcc	tggtgaggct	ggaactgctc	124980
cagacttcag	aaggggctgg	aaaggatatt	ttaggttagac	ctacatcaag	gaaagtgttg	125040
agtgtgaaac	ttgcgggagc	ccaggaggcg	tggtggctcc	agctcgctcc	tgcccaggcc	125100
atgctgcca	agacaaggtg	aggcgggagt	gaagtgaaat	aaggcaggca	cagaaagaaa	125160
gcacatattc	tcggccgggc	gctgtggctc	acgcctgtaa	ttccagcact	ttgggaggcc	125220
aaggtgggtg	gatcatgagg	tcaggagatt	gagaccatcc	tggctaacac	agtgaaaccc	125280
cgtctctact	aaaaatacaa	aaaattagcc	gggcgtgggtg	gtgggcgctt	gtagtcccag	125340
ctactccgga	ggctgaggca	ggaaaatggc	gtgaaccggg	aaggcggagc	ttgcagttag	125400
cggagtgagc	agagatcgcg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagcg	agactccgtc	125460
tcaaaaaaaaa	aaagcacatg	ttctcgcttc	tttgtgggat	ccaggagata	gagaatagaa	125520
ggatgggttac	cagaggctgg	gaagggtagt	gaggggatgg	tgggggggatg	gtcaatgggt	125580
acaaaaaaaa	tagaataaga	cctagtattt	gatagtgcaa	cagggtgact	atagtcaata	125640
ataatttaat	tgtacattta	aaaataacta	aaagatagcc	gggtgcagtg	gcttacgtct	125700
gtaatcccag	tactttggga	ggctgagggtg	ggcgtttgag	accagcctgg	ccaacatggt	125760
gaaaccccat	cttactaaa	aatacaaaaa	ttagccaggc	atggtggcgg	gcgcctgtaa	125820
tcccagctac	tcgggaggct	gaggcaggag	aatcacttga	acctgggagg	cagaggttgc	125880
agtgagccga	gatcttgcca	ctgcactcca	gcctgggtga	cagtgaaact	ccgtctcaaa	125940
aataaaaaata	aaaatacagc	tgggcacgggt	ggctcacgcc	tgtaatccca	gcactttggg	126000
aggccgaggc	gagcggatca	caaggtcagg	agatatagac	catcctggct	aacacggtga	126060
aaccgggtct	ctactaaaa	tacaaaaaat	tagccaggcg	tggtggcagg	tgcttatagt	126120
cccagctact	cacaaggctg	aggcaggaga	atggcatgaa	cctgggaggc	ggagcttgca	126180
gtgagccgag	attgtgccac	tgactccag	cctgggcgag	agagtgagac	tccgtctcaa	126240
aacaaaaaca	aaaacaaaa	caaaaacaaa	cacacaacaa	aaacctaaaa	gaatataaat	126300
ggattgtttg	taacacaaag	gacaaatggt	tgaggggatg	gatacccat	tttccatgat	126360
gtgattatta	tacatttgtt	gtctgtatca	aaacatctca	tgagcccat	aaatatatac	126420
acctaactat	gtaccacaa	aaattaaaa	aatatatattt	ttaagggtgaa	gagggaggcg	126480
agatgctggc	cttaaccctt	aaccggttgt	tctccctgca	agctgtccac	agggcctctc	126540
agactcgagg	ttcagctata	tggatgcatg	agcttggtcc	ccagccaaca	tgggagacac	126600
ttcaccatcg	gcagcagcta	cagcacagga	accctgggtc	actgccatgt	cccctctgtg	126660
actttgttta	aacagaaaat	gatgctctgg	gccggctgtg	gtggcccaca	cctataatcc	126720
cagcaccttg	ggaggcgggg	gtgggcagat	tgcttgaggt	caggagttgg	agatcagcct	126780
ggccgacatg	gcgaaacccc	atgtctacta	aaaatacaaa	aactagccag	gcatgggtggc	126840
acatgcctgt	aatcccagct	acttgggagg	ctgaagcagg	agaatcactt	gaaccagga	126900
ggcagaggct	gagttagcca	agatcgtgcc	aatgcactcc	agcttgggtg	agggagttag	126960

actccgtctc	aaaaaaaaa	aaaaagaaag	aaaaagaaaa	gaaagtgatc	ctactggaac	127020
catgcttact	cccctcccca	cctcacactg	tgtagaaatt	agtgtgtgtc	gccaggcgcg	127080
gtggctcatg	cctgtaatcg	cagcactttg	ggaggccaag	gcaggcggat	cacgagggtca	127140
ggagatcaag	accatcctgg	ctaacacagt	gaaaccctgt	ctctactaaa	aatacaaaaa	127200
attagccggg	catggtggca	ggcacctgta	gtcccaacta	cttgggaggc	tgaggcagga	127260
gaatggcatg	aacctgggag	gcgagagctt	cagttagcca	agatcgcgcc	actgcatacc	127320
agcctagggtg	acagagttag	actcagcaaa	aaaagaaaga	aagaaagaaa	gaaatcagtg	127380
ctgtctatac	ttctttctgc	agtgatggaa	atattctgta	tctgtgtgtg	ccagtatagt	127440
agccactagc	tacatgtggc	acttgaaaca	tggctggtac	agttgaggaa	gagtggctgc	127500
catatcggac	gacacagcta	tagattctgt	cacccacccc	cgagagtcca	gagcggggac	127560
ttctgcctta	ggccctattc	agggtctgatt	tttacttgaa	cccttactgt	gggaagagaa	127620
ggccatgaga	agttcagtct	agaatgtgac	tccttatttt	ctggctccct	tggacacttt	127680
gtgggattta	gtctccctgt	ggaaagtatt	ccacaagtgg	tgccactacc	ccagctgtga	127740
gagcagctgg	gagctgcttt	tgtcatcttt	ccctggaaag	tcctgtgggc	tgtctcttcc	127800
tcatgccttg	tcccatgctt	gggcatggtg	tcaagcgtca	ggagggagaa	agggtcctta	127860
tttattttatt	tagagagggg	cccttcttct	gttcccaggc	tggagtgcag	tggtgcatc	127920
tcggctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	tcaagtgatt	ctcctgcctc	agcctcctga	127980
gtagctgaga	ttacaggcac	atgccaacat	gcccggctaa	tttttttttt	tttttttttt	128040
tttttttttt	tttttttttt	gagatggagt	tgtactctca	ttgcccaggc	tggaatgtaa	128100
tggcacaatc	tcggctcact	gcaacctcca	cctcctggat	tcaagcaatt	ctcctgtctc	128160
agcttcccaa	gtagctggga	ttacagggtg	ccgccaccat	gctcaactaa	tttttgtatt	128220
tttttttttag	tagagacgag	gtttcaccat	gttggtcaga	ctggtctcaa	actcctgacc	128280
tcaggtgatc	cacctgcctc	ggcctcccaa	agtgttagga	ttacaggcat	gagccaccac	128340
gcccggcctg	aaagggttct	tatttagtgt	gcattttgac	attcaattta	attccaaggt	128400
cttgtggggg	catggtttac	aggatgttga	tatagaaaag	acttcactta	atgggccggg	128460
cgcagtggct	catgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcaggc	agatcaggag	128520
gtcaggagat	tgagaccatc	ctggctaaca	cagtgaacc	ccatctctac	tgaaaataca	128580
aaaaattagc	tgggcgtggg	ggcaggcacc	tgtagtccca	gccactcggt	tggctgaggc	128640
aggagaatgg	catgaacctg	ggaggcggag	cttgcagtga	gcagagacca	tgccactgca	128700
ctccagcctg	ggcgacagag	caagactctg	tctcaagaaa	aaaaaaaaaa	aacagacttt	128760
acttactgga	agccaaccaa	tgtatatatta	gagtaatttt	tcctgggctg	agctgtcatt	128820
tacttttgca	gtatctcaag	aagaagagtt	tacagtgtaa	atatttgatg	cacactttga	128880
ttatatagat	gaagcaaact	attttcaaga	gctttgcaag	gacttacttg	tatccaaaca	128940
ccattctaaa	aggagtctta	cctacttcta	aaggctgggt	tctacttgga	accacttgct	129000
tggccctggg	tcaagtcctg	ctgcaaacct	ggaagtcctg	tcattgtctt	cttccctcca	129060

gagcagtggc	acccaatcta	atTTTTgctg	tgccccagca	gcccctggca	ctttgccctg	129120
tagactgcag	acctcatgta	atgtatgtta	agtccacaga	accacagaag	atgatggcaa	129180
gatgctcttg	tgtgtgttgt	gttctaggag	gtggccaggt	ggaagtaaaa	tctgagaagc	129240
ttgacttcaa	ggacagagtc	cagtcgaaga	ttgggtccct	ggacaatatc	accacagtcc	129300
ctggcggagg	aaataaaaag	gtaaaggggg	taggggtgggt	tggatgctgc	ccttgggtat	129360
atgggcatta	atcaagttga	gtggacaaag	gctgggtccag	ttcccagagg	aggaaaacag	129420
aggcttctgt	gttgactggc	tggatgtggg	ccctcagcag	catccagtgg	gtctccactg	129480
cctgtctcaa	tcacctggag	ctttagcacg	tttcacacct	gggccccaac	ctggagaggc	129540
tgaccaatgg	gtctcagggg	cagctcgggt	gctggagtgtt	ttgtttttat	ttatttttat	129600
gtatttaagg	caggggtctct	gtattagtcc	attctcacac	tgctaataaa	gacataccca	129660
agactgggta	atttataaag	gaaagagggt	taatggactc	acagttccac	atggctgggg	129720
aggcctcaaa	atcatggcgg	aaggcaaagg	agaagcaaag	gcattttctta	catggcgaca	129780
ggcaagagag	cgtgtgcagg	ggaactccca	tttataaaac	catcagacct	catgagattt	129840
attcactatc	atgagaacag	catgggaaag	acccgcccc	atgattcagt	tacctccac	129900
tgggtccctc	ccatgacaca	tggaattatg	ggagctacaa	ttcaagatga	gatttgggtg	129960
gggacacagc	caaaccatat	cagtctccct	ctgtcatcca	ggctggagtg	cactggcatg	130020
atctcggctc	actgcagcct	ctacctccct	gggtcaggtg	atcttcccac	ctcagcctcc	130080
caggtagctg	gaactacagg	tacctgccac	tatgcctggc	taaatatattt	gtatttcctg	130140
tggagacgag	gttttgccac	gttgcccagg	ctggctcttg	actcctgagg	tcaagcaata	130200
tgcccacctc	ggcctcccaa	ggtgctggga	ttacaggtgt	gagccacagt	gctcggccta	130260
agtcactgca	gttttttaaag	ctcccaggtg	attcttcagt	gcagtcaaaa	gtgagaactg	130320
gctgggtgcg	gtggctcatg	cctgtaatcc	cagcaccttg	ggaggcgaag	gtgggcagat	130380
ggcttgaggt	caggagttca	agaccagcct	ggccaacatg	gtaaaacccc	atctctacta	130440
aaaatacaaa	agtttagctgg	gtgtgggtgg	gcgtgcctgt	aatcccagct	acttgggagg	130500
ctgaggcatg	agaattgctt	gaaccagggg	gacagagggt	gtagttagcc	gagatcgtgc	130560
cactgcactc	cagcctgggc	aacagagtga	gattccatct	cacaaaaaaa	aaaaaaagcg	130620
agaaccactg	tcctaggccc	tgatgtttgc	aggcaactaa	aaaaggaagt	ggacatcccc	130680
agtcagctgt	ggcgcaccaa	gaacaagtca	tgggaacata	acctaatttt	ctaaatgggt	130740
tactaggcac	ttagagcaaa	acaatgatgc	cgaaatcctg	atttcagcaa	agcctctgcc	130800
tgctgtctt	ggaagtatcc	acatgaggct	gctggggcct	tgggtgtcccc	agcagtttct	130860
agtctctagg	tcttgctgtg	ggtgtctgtg	cagtgaggggt	gtgtgtggcg	ctgggtgagc	130920
tctgtctagg	cctggcacag	gatgcggtct	ggtagctgct	gcttctcttc	tgcagaagcg	130980
cagccaagca	ccctctgggg	tttcaggccc	acaccagcc	tgaagtctctg	ggagtggctc	131040
actttccaac	cttcagggtc	tcccagcagc	tgactgggga	gtgggtggagg	gaaaagggat	131100
tgtattagtc	cgttttcacg	ccgctgatga	agacataccc	gatactgggc	agtctaaaag	131160

atagaggtct	gatggactca	cagttccacg	tgactgggga	ggcctgacaa	tcatggtgga	131220
aggtgaaagg	cttgtctcac	acggtggcag	acaagagaaa	agagcttggtg	caggggaact	131280
cccctttata	aaaccatcag	atctcgggag	acttattcac	tatcatgaga	acagcacggg	131340
aaagaccctc	ctctatgatt	caattacctc	ccaccaggtc	cctcccacaa	catgtaggaa	131400
ttgtgggaac	tacaattcaa	gatgacattt	gggtggggac	acagccaaac	catatcaggg	131460
cgtcccagaa	aggggtatagg	gtctgagacc	caagtcagca	tgagaaagta	tgcttctcat	131520
ggtggcccag	ttgggtggaa	gtggcagccg	ggccgtcttt	ccaccaggcc	actcaagtag	131580
cagctgagag	accctgccc	tggccagtcc	ccgccctccc	ctcttgccac	tgcttctggt	131640
tctgaacaga	tgggcaccct	catcttgtat	ttgtgattaa	tgtctaacaa	tgtagttttg	131700
tgagaaggg	ttgctgatac	agccttgctg	cagatgctgc	gaactgtggc	ctggggcaga	131760
ccttacctcc	agacacgccc	tgaggcaggg	gagggcactg	gcccgtagct	ggccgagagc	131820
tctcgggttg	cgcgacaggg	atacttttca	gcggctgggt	cgctatccaa	agtgagaaaa	131880
cgaggaggga	ccaggaggct	gtccgcctca	agagatgtgg	gggccaggtc	cagttatctg	131940
gggaagcagt	aagcttctct	gctgtttcta	accccaggcc	tcccctgggtc	taaggcaggg	132000
cctcccagcc	tcggggcact	ttaaagatat	ctgggcctgg	ccccatcccc	acagtctgac	132060
tgagtgggtc	tggatagggc	ctgagcattg	gtgatttcct	gggtgaaagg	aggccctca	132120
cagtctctgg	aagcttctct	gtgttaggaa	aagctctggg	cttgactctg	ctttgaaagt	132180
caagatccgc	aaatcctctc	agcctcagtt	tctccttcag	caagatgaaa	tggaaatgct	132240
gtacctacgt	cccgggggtg	ttgtgagacc	caaaaaagac	aatgttctgg	aaggttcctg	132300
gtgcgttgca	gtcctctaag	aacctgagtt	agagccacgc	tgagtctcag	cttcttggtc	132360
ccttctgttt	caaactcgtc	catgtgatag	ctcaggaagg	gtaggcaggg	ccctgcccc	132420
tactcagaaa	acaccatcct	ggtcctgggg	atccccgcag	cattagtccc	ctgttttccc	132480
agtgtattga	gaaaaattgc	taacaagcag	tggggcacac	caccagcctc	ctgggttcct	132540
ttcagtttgg	ggatttttgg	acattcccag	gaatgtctta	aaaaacactt	caaaaaacat	132600
taacataaat	atttttatca	aagcctgtat	taaatggtct	ttcaagaaaa	tacagtaaca	132660
ggtcaggcat	ggtggctcat	gcctgtaacc	ccagcacttt	gggaggccaa	ggcaggcaga	132720
tcacctgaaa	tcaggagttc	aagaccaacc	tggccaacac	agccaaatcc	catctctaca	132780
aaaaatacaa	aaattagctg	ggtgtgggtg	cacacacctg	tagtcccagc	tacttgggag	132840
gccgaggcag	gagaattgct	tgatcccgga	ggcggagggt	gcagtgagcc	gagatcgtgc	132900
cactgcactc	cagcgtgggt	gacaagggtg	atctttgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	132960
agataaaata	cagtatacag	taatagagaa	caatcctttt	ttcaaagtag	tgaccccaaa	133020
tgaacaaaat	atgcatctag	cttaaattgcg	aacctggttt	tctctacgcc	cattcaagcc	133080
cctgcaatag	gggcccttca	ccccgcattc	atggactcct	aaaattatat	ggaaaatggc	133140
tgtgtgtgag	tgtggatgga	catgtgcaca	catatttttg	gctttaccag	atgctcaaag	133200
agcctaggac	ccaaaaaggg	ctgagaatga	ccgtgtcggc	cacttcaggg	tcatcaggaa	133260

ttgctgtgca	ctgctcactt	ctccagtga	cactttctgc	ttctgtgttt	cctggatatcc	133320
tttgggactc	ctggctaggt	catgtgtttc	tctactttca	aaagggcttc	agccaggcac	133380
gatggcatga	gcctgtagtc	ccagttgctc	tggaggttaa	ggtgggaaga	ttgcttgagc	133440
ccaggaattt	gaggccagcc	tgggcaagta	gataggtaga	tgattgatag	atagatagat	133500
agataaatag	atggatagat	aagtcgctag	acagtcatcc	atccacccat	ccacacataa	133560
aaaggccttt	gtcatgtcat	gttttgtggc	ccacctgcca	gtgttgccca	cagttgctgc	133620
ccctccaaac	tcatcagtca	ctggcaaaca	ggaggaatgt	gtggctcatg	tctgggcatc	133680
agtggctgtg	ggagacatcc	ttgatcttct	ccagcttctc	cttccacatt	ttcctttgca	133740
atctggcaat	atctattaaa	ataaaatgtg	catgcctttt	gacctaaagag	cttcacttct	133800
aggaccact	tacacgtgtg	tgacatgatg	ttcatacggg	tttattttatc	tgaggttggt	133860
catacacacc	attgcctgta	atcactaaag	gcgggagcag	cctacacatc	catccacaga	133920
ggagtagatg	ccttttggta	catccgtggc	gacggaatac	taagcagcct	gtgtatctat	133980
acactcacac	gtgtttgttt	atgtgtggaa	tatctctgga	gggtacacaa	gaaacttaaa	134040
atgatcactg	tctctgggga	gggtacctgg	gtgcctggga	ggcaggtcag	ggaaggagtg	134100
ggcacaggta	ttaccaattg	gaagacaata	aaaacaacag	ctcctggcca	ggcgcagtgg	134160
ctcacgcctg	taatggcagc	actctgagag	gctgaggcgg	gcagattgct	tgcgctccagg	134220
agttcaagac	cagcctgggc	aacatagcaa	aaccccgttt	ctattaaaaa	tacaaaaaat	134280
tagccagggtg	tgggtggcatg	cacctgtaat	cccagctact	cgggaggctg	aggtgggaga	134340
atcacctgag	cctgggaggt	caaggctgca	gtgaggtgag	attgtgccac	cgcactctag	134400
cctgggcgat	agagcaagac	cctgtctcaa	aaacaaacaa	aaaacagtcc	ctggcactct	134460
gggccaggcc	tggcagggca	gttggcaggg	ctggctcttc	tctggcactt	catctcacc	134520
tccctccctt	cctcttcttg	cagattgaaa	cccacaagct	gaccttccgc	gagaacgcca	134580
aagccaagac	agaccacggg	gcggagatcg	tgtacaagtc	gccagtgggtg	tctggggaca	134640
cgtctccacg	gcattctcagc	aatgtctcct	ccaccggcag	catcgacatg	gtagactcgc	134700
cccagctcgc	cacgctagct	gacgaggtgt	ctgcctccct	ggccaagcag	ggtttgtgat	134760
caggcccctg	gggcgggtcaa	taattgtgga	gaggagagaa	tgagagagtg	tggaaaaaaa	134820
aagaataatg	acccggcccc	cgccctctgc	ccccagctgc	tcctcgcagt	tcggttaatt	134880
ggttaatcac	ttaacctgct	tttgtcactc	ggctttggct	cgggacttca	aaatcagtga	134940
tgggagtaag	agcaaatttc	atctttccaa	attgatgggt	gggctagtaa	taaaatattt	135000
aaaaaaaaac	attcaaaaac	atggccacat	ccaacatttc	ctcaggcaat	tccttttgat	135060
tcttttttct	tccccctcca	tgtagaagag	ggagaaggag	aggctctgaa	agctgcttct	135120
gggggatttc	aagggactgg	gggtgccaac	cacctctggc	cctgttgtgg	gggtgtcaca	135180
gaggcagtgg	cagcaacaaa	ggatttgaaa	cttgggtgtg	tcgtggagcc	acaggcagac	135240
gatgtcaacc	ttgtgtgagt	gtgacggggg	ttgggggtgg	gcgggaggcc	acgggggagg	135300
ccgaggcagg	ggctgggcag	aggggagagg	aagcacaaga	agtgggagtg	ggagaggaag	135360

ccacgtgctg	gagagtagac	atccccctcc	ttgccgctgg	gagagccaag	gcctatgcca	135420
cctgcagcgt	ctgagcggcc	gcctgtcctt	ggtggccggg	ggtggggggcc	tgctgtgggt	135480
cagtgtgcca	ccctctgcag	ggcagcctgt	gggagaaggg	acagcgggta	aaaagagaag	135540
gcaagctggc	aggaggggtg	cacttcgtgg	atgacctcct	tagaaaagac	tgaccttgat	135600
gtcttgagag	cgctggcctc	ttcctccctc	cctgcagggg	agggggcctg	agttgagggg	135660
cttccctctg	ctccacagaa	accctgtttt	attgagttct	gaagggttga	actgctgcca	135720
tgattttggc	cactttgcag	acctgggact	ttagggctaa	ccagttctct	ttgtaaggac	135780
ttgtgcctct	tgggagacgt	ccaccgttt	ccaagcctgg	gccactggca	tctctggagt	135840
gtgtgggggt	ctgggaggca	ggtcccagac	cccctgtcct	tcccacggcc	actgcagtca	135900
cccctgtctg	cgccgctgtg	ctgttgctctg	ccgtgagagc	ccaatcactg	cctatacccc	135960
tcatcacacg	tcacaatgtc	ccgaattccc	agcctcacca	ccccttctca	gtaatgacct	136020
tggttggttg	caggaggtac	ctactccata	ctgaggggtga	aattaaggga	aggcaaagtc	136080
caggcacaag	agtgggacct	cagcctctca	ctctcagttc	cactcatcca	actgggacct	136140
tcaccacgaa	tctcatgatc	tgattcgggt	ccctgtctcc	tcctcccgtc	acagatgtga	136200
gccagggcac	tgctcagctg	tgaccctagg	tgtttctgcc	ttgttgacat	ggagagagcc	136260
ctttcccctg	agaaggcctg	gccccttcct	gtgctgagcc	cacagcagca	ggctgggtgt	136320
cttggttgct	agtggtgga	ccaggatgga	agggaaggc	acccagggca	ggcccacagt	136380
cccgtgtctc	cccacttgca	ccctagcttg	tagctgcca	cctcccagac	agcccagccc	136440
gctgctcagc	tccacatgca	tagtatcagc	cctccacacc	cgacaaaggg	gaacacaccc	136500
ccttggaat	ggttcttttc	ccccagtccc	agctggaagc	catgctgtct	gttctgctgg	136560
agcagctgaa	catatacata	gatgttgccc	tgccctcccc	atctgcaccc	tgttgagttg	136620
tagttggatt	tgtctgttta	tgcttgatt	caccagagtg	actatgatag	tgaaaagaaa	136680
aaaaaaaaaa	aaaaaggacg	catgtatctt	gaaatgcttg	taaagagggt	tctaaccac	136740
cctcacgagg	tgtctctcac	ccccacactg	ggactcgtgt	ggcctgtgtg	gtgccacct	136800
gctggggcct	ccaagtttt	gaaaggcttt	cctcagcacc	tgggacccaa	cagagaccag	136860
cttctagcag	ctaaggaggc	cgttcagctg	tgacgaaggc	ctgaagcaca	ggattaggac	136920
tgaagcgatg	atgtcccctt	ccctacttcc	ccttggggct	ccctgtgtca	gggcacagac	136980
taggtcttgt	ggctgggtctg	gcttgccggc	cgaggatggg	tctctctggg	catagcccga	137040
agtctcatgg	cagtcccaaa	ggaggcttac	aactcctgca	tcacaagaaa	aaggaagcca	137100
ctgccagctg	gggggatctg	cagctcccag	aagctccgtg	agcctcagcc	accctcaga	137160
ctgggttcct	ctccaagctc	gccctctgga	ggggcagcgc	agcctccac	caagggccct	137220
gcgaccacag	cagggattgg	gatgaattgc	ctgtcctgga	tctgctctag	aggcccaagc	137280
tgctgcctg	aggaaggatg	acttgacaag	tcaggagaca	ctgttcccaa	agccttgacc	137340
agagcacctc	agcccgtga	ccttgacaaa	actccatctg	ctgccatgag	aaaagggag	137400
ccgcctttgc	aaaacattgc	tgccataaga	aactcagcag	cctcaggccc	aattctgcca	137460

cttctggttt	gggtacagtt	aaaggcaacc	ctgagggact	tggcagtaga	aatccagggc	137520
ctcccctggg	gctggcagct	tcgtgtgcag	ctagagcttt	acctgaaagg	aagtctctgg	137580
gcccagaact	ctccaccaag	agcctccctg	ccgttcgctg	agtcccagca	attctcctaa	137640
gttgaagggg	tctgagaagg	agaaggaaat	gtggggtaga	tttggtggtg	gttagagata	137700
tgccccctc	attactgcca	acagtttcgg	ctgcatttct	tcacgcacct	cggttcctct	137760
tcctgaagtt	cttgtgccct	gctcttcagc	accatggggc	ttctttatac	gaaggctctg	137820
ggatctcccc	cttgtggggg	caggctcttg	gggccagcct	aagatcatgg	tttaggggtg	137880
tcagtgtctg	cagataaatt	gaaaaggcac	gctggcttgt	gatcttaa	gaggacaatc	137940
cccccagggc	tgggcactcc	tcccctcccc	tcatttctcc	cacctgcaga	gccagtgtcc	138000
ttgggtgggc	tagataggat	atactgtatg	ccggctcctt	caagctgctg	actcacttta	138060
tcaatagttc	catttaaatt	gacttcagtg	gtgagactgt	atcctgtttg	ctattgcttg	138120
ttgtgctatg	gggggagggg	ggaggaatgt	gtaagatagt	taacatgggc	aaagggagat	138180
cttggggtgc	agcacttaaa	ctgcctcgta	acccttttca	tgatttcaac	cacatttgct	138240
agagggaggg	agcagccacg	gagttagagg	cccttggggg	ttctcttttc	cactgacagg	138300
ctttcccagg	cagctggcta	gttcattccc	tcccagcca	ggtgcaggcg	taggaatatg	138360
gacatctggt	tgctttggcc	tgctgccctc	tttcaggggt	cctaagccca	caatcatgcc	138420
tccctaagac	cttggcatcc	ttccctctaa	gccgttggca	cctctgtgcc	acctctcaca	138480
ctggctccag	acacacagcc	tgtgcttttg	gagctgagat	cactcgcttc	acctctctca	138540
tctttgttct	ccaagtaaag	ccacgaggtc	ggggcgaggg	cagaggtgat	cacctgcgtg	138600
tcccatctac	agacctgcgg	cttcataaaa	cttctgattt	ctcttcagct	ttgaaaaggg	138660
ttaccctggg	cactggccta	gagcctcacc	tcctaataga	cttagcccca	tgagtttgcc	138720
atgttgagca	ggactatttc	tggcacttgc	aagtcccatg	atttcttcgg	taattctgag	138780
ggtgggggga	gggacatgaa	atcatcttag	cttagctttc	tgtctgtgaa	tgtctatata	138840
gtgtattgtg	tgttttaaca	aatgatttac	actgactgtt	gctgtaaaag	tgaatttgga	138900
aataaagtta	ttactctgat	taaataaggt	ctccattcat	ggattccaag	gacaagaaag	138960
tcatatagaa	tgtctatttt	ttaagttctt	tcccacgcac	ccttagataa	tttagctcag	139020
aacaggaaat	gatagtatta	ataaaagctg	gacatcagga	ttaacagctc	tctctggggc	139080
cctgaaggtg	agagttctca	gacttgctca	tttgcagttg	cttctttgtg	atgctggcaa	139140
accatcctag	tccattcaa	agggaatac	aaagccttgt	ggctgacctc	acgatgcagc	139200
actcagtttg	caagaccggc	accagtgtat	gcaaacctga	gaagggttggg	gatgaggata	139260
tgggatcttt	catccctgga	aatttagtcc	agaggcctgg	ggctggagca	gaacaccaag	139320
ccaatcagct	taatgaatgg	cttagattcc	tgctaggttt	gcagagctgc	cttctttcct	139380
ttggtacctt	attatagatt	gaggagtatt	tctgctaaac	caagataggg	ataaccagat	139440
agcatcttca	tagcaatgcc	acaaaggaaa	acaaaaacaa	aacagtaatc	catcatatta	139500
ttccttagta	actatgcaa	ggtcatgata	ctgaatcctt	agattgtttc	aaaatactac	139560

ttttctttgc	tcttcctgat	gtgtttgcc	ccgcaggcag	atgtttaagt	aaaacagatt	139620
ttaactgcag	ctacaaaagc	agcaacaggc	cagcaaaaga	gaagtgctat	ctcagagagc	139680
atggcctttca	gagccacaag	agacagcctc	actggctggt	tcagcttgac	tgccatgcaa	139740
agaagagagc	agagggagaa	ccagccccac	ccacttattc	atcttgtaga	aaaaaaaaagc	139800
acctaccagc	ctaggctaca	tagtgagaca	ctatctccac	aaaaaaccca	cgaaaactag	139860
ctgggtatgg	tggcacatgc	ctacagtccc	agctactggt	aaggctgtgg	tgggaggatc	139920
tcttgaggcc	aggaaggaga	tccaggctgc	agttagccaa	gattgcacca	ctgcactcca	139980
gtctggacaa	tcgagcaaga	tcccatctca	aacaataaaa	aaaaaaagcg	tgtaacctcc	140040
tcagaagaaa	gatgttataa	tctcaggcag	caggcaagaa	ccaatccagg	ctctaagcaa	140100
attatgtatc	tcactgacct	caccaaacct	cagaaaaatt	taacagttag	aagcaaaatc	140160
tcctttaaag	agcaacttag	aacagataga	aaatatcata	cagctgactt	cactagagag	140220
aaagtgcatt	aactgctttc	actcaacaaa	aagaaaaaag	agatgatcaa	tgcagatccc	140280
ctctcctcct	ggcagccctt	accctcagtg	aaaagccacc	accattctct	ctctggtggc	140340
catcagatca	acctgcggcg	ttcccacaag	acagaatgga	gattttccaa	ggtatagagc	140400
aagtcagagt	accccaaaga	acggcggcag	agagccagct	ccgaaactgc	caacactacc	140460
atgcatacac	agttcagtaa	gtcaagaaag	gcctggtaca	cagcattctg	taactttttt	140520
ttttattttt	ttcaattttt	ccttcctttt	tttttttaag	cactagtctg	tgctttgcga	140580
acagaatcaa	gacattaaca	aagatcagct	tctctgaaga	aaagcatttc	tatagaacaa	140640
agacagctac	atgtttcgct	gccattacac	agctccaaag	caggaaaaga	aaatattttac	140700
aaaatacaag	gttttttttt	tccatttttt	gtttttggtt	tttttttcaa	tgctaaaagg	140760
gttattcaga	attttcaacc	ttataaatag	aagaagcact	ttatgcatag	ggatatggtg	140820
cattattgta	ttttttttta	aagaaacaat	gacaaaccct	ttaacttgca	aacagaaaaa	140880
aaaatcacta	atgttgaaaa	ttgtgaaaaa	accccaacca	ttaa		140924

<210> 305

<211> 6816

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 305

ggacggccga	gcggcagggc	gctcgcgcgc	gccactagt	ggccggagga	gaaggctccc	60
gcggaggccg	cgctgcccg	cccctcccct	ggggaggctc	gcgttcccgc	tgctcgcgcc	120
tgcgccgccc	gccggcctca	ggaacgcgcc	ctcttcgccg	gcgcgcgccc	tcgcagtcac	180
cgccaccac	cagctccggc	accaacagca	gcgccgctgc	caccgcccac	cttctgccgc	240
cgccaccaca	gccaccttct	cctcctccgc	tgctctctcc	cgctctcgcc	tctgtcgact	300
atcaggtgaa	ctttgaacca	ggatggctga	gccccgccag	gagttcgaag	tgatggaaga	360
tcacgctggg	acgtacgggt	tgggggacag	gaaagatcag	gggggctaca	ccatgcacca	420
agaccaagag	ggtgacacgg	acgctggcct	gaaagaatct	cccctgcaga	ccccactga	480
ggacggatct	gaggaaccgg	gctctgaaac	ctctgatgct	aagagcactc	caacagcgga	540

agatgtgaca	gcacccttag	tggatgaggg	agctcccggc	aagcaggctg	ccgcgcagcc	600
ccacacggag	atcccagaag	gaaccacagc	tgaagaagca	ggcattggag	acacccccag	660
cctggaagac	gaagctgctg	gtcacgtgac	ccaagagcct	gaaagtggta	aggtgggtcca	720
ggaaggcttc	ctccgagagc	caggcccccc	aggtctgagc	caccagctca	tgtccggcat	780
gcctggggct	cccctcctgc	ctgagggccc	cagagaggcc	acacgccaac	cttcggggac	840
aggacctgag	gacacagagg	gcgggccgca	cgcccctgag	ctgctcaagc	accagcttct	900
aggagacctg	caccaggagg	ggccgccgct	gaagggggca	gggggcaaag	agaggccggg	960
gagcaaggag	gaggtggatg	aagaccgcga	cgtcgatgag	tcctcccccc	aagactcccc	1020
tccctccaag	gcctccccag	cccaagatgg	gcggcctccc	cagacagccg	ccagagaagc	1080
caccagcatc	ccaggcttcc	cagcggaggg	tgccatcccc	ctccctgtgg	atttcctctc	1140
caaagtttcc	acagagatcc	cagcctcaga	gcccgcgggg	cccagtgtag	ggcgggcca	1200
agggcaggat	gcccccttg	agttcacgtt	tcacgtggaa	atcacacca	acgtgcagaa	1260
ggagcaggcg	cactcggagg	agcatttggg	aagggctgca	tttccagggg	cccctggaga	1320
ggggccagag	gcccggggcc	cctctttggg	agaggacaca	aaagaggctg	accttccaga	1380
gccctctgaa	aagcagcctg	ctgctgctcc	gcgggggaag	cccgtcagcc	gggtccctca	1440
actcaaagct	cgcatggtca	gtaaaagcaa	agacgggact	ggaagcgatg	acaaaaaagc	1500
caagacatcc	acacgttcct	ctgctaaaac	cttgaaaaat	aggccttgcc	ttagcccca	1560
acacccact	cctggtagct	cagaccctct	gatccaaccc	tccagccctg	ctgtgtgccc	1620
agagccacct	tcctctccta	aatacgtctc	ttctgtcact	tcccgaactg	gcagttctgg	1680
agcaaaggag	atgaaactca	agggggctga	tggtaaaacg	aagatcgcca	caccgcgggg	1740
agcagcccct	ccaggccaga	agggccaggc	caacgccacc	aggattccag	caaaaacccc	1800
gcccgtcca	aagacaccac	ccagctctgc	gactaagcaa	gtccagagaa	gaccaccccc	1860
tgcaggggcc	agatctgaga	gaggtgaacc	tccaaaatca	ggggatcgca	gcggctacag	1920
cagccccggc	tccccaggca	ctcccggcag	ccgtctccgc	accccgctcc	ttccaacccc	1980
acccacccgg	gagcccaaga	aggtggcagt	ggtccgtact	ccaccaagt	cgccgtcttc	2040
cgccaagagc	cgctgcaga	cagcccccg	gcccattgcca	gacctgaaga	atgtcaagtc	2100
caagatcggc	tccactgaga	acctgaagca	ccagccggga	ggcgggaagg	tgcagataat	2160
taataagaag	ctggatctta	gcaacgtcca	gtccaagtgt	ggctcaaagg	ataatatcaa	2220
acacgtccc	ggaggcggca	gtgtgcaa	agtctacaaa	ccagttgacc	tgagcaaggt	2280
gacctccaag	tgtggctcat	taggcaacat	ccatcataaa	ccaggagggtg	gccagggtgga	2340
agtaaaatct	gagaagcttg	acttcaagga	cagagtccag	tcgaagattg	ggtccctgga	2400
caatatcacc	cacgtccctg	gcggaggaaa	taaaaagatt	gaaaccaca	agctgacctt	2460
ccgcgagaac	gccaaagcca	agacagacca	cggggcggag	atcggtgaca	agtcgccagt	2520
ggtgtctggg	gacacgtctc	cacggcatct	cagcaatgtc	tcctccaccg	gcagcatcga	2580
catggtagac	tcgccccagc	tcgccacgct	agctgacgag	gtgtctgcct	ccctggccaa	2640

gcagggtttg	tgatcaggcc	cctggggcgg	tcaataattg	tggagaggag	agaatgagag	2700
agtgtggaaa	aaaaaagaat	aatgacccgg	ccccgcctt	ctgccccag	ctgctcctcg	2760
cagttcgggt	aattggttaa	tcacttaacc	tgcttttgtc	actcggcttt	ggctcgggac	2820
ttcaaaatca	gtgatgggag	taagagcaaa	tttcatcttt	ccaaattgat	gggtgggcta	2880
gtaataaaaat	atttaaaaaa	aaacattcaa	aaacatggcc	acatccaaca	tttcctcagg	2940
caattccttt	tgattctttt	ttcttcccc	tccatgtaga	agagggagaa	ggagaggctc	3000
tgaaagctgc	ttctggggga	tttcaaggga	ctgggggtgc	caaccacctc	tggccctggt	3060
gtgggggtgt	cacagaggca	gtggcagcaa	caaaggattt	gaaacttggg	gtgttcgtgg	3120
agccacaggc	agacgatgtc	aaccttggtg	gagtgtgacg	gggggtgggg	tggggcggga	3180
ggccacgggg	gaggccgagg	caggggctgg	gcagagggga	gaggaagcac	aagaagtggg	3240
agtgggagag	gaagccacgt	gctggagagt	agacatcccc	ctccttgccg	ctgggagagc	3300
caaggcctat	gccacctgca	gcgtctgagc	ggccgcctgt	ccttggtggc	cgggggtggg	3360
ggcctgctgt	gggtcagtgt	gccaccctct	gcagggcagc	ctgtgggaga	agggacagcg	3420
ggtaaaaaga	gaaggcaagc	tggcaggagg	gtggcacttc	gtggatgacc	tccttagaaa	3480
agactgacct	tgatgtcttg	agagcgctgg	cctcttcctc	cctccctgca	gggtaggggg	3540
cctgagttga	ggggcttccc	tctgctccac	agaaaccctg	ttttattgag	ttctgaaggt	3600
tggaaactgct	gccatgattt	tggccacttt	gcagacctgg	gacttttaggg	ctaaccagtt	3660
ctctttgtaa	ggacttggtc	ctcttgggag	acgtccaccc	gtttccaagc	ctggggccact	3720
ggcatctctg	gagtgtgtgg	gggtctggga	ggcagggtccc	gagccccctg	tccttcccac	3780
ggccactgca	gtcaccctgt	ctgcgccgct	gtgctgttgt	ctgccgtgag	agcccaatca	3840
ctgcctatac	ccctcatcac	acgtcacaat	gtcccgaatt	cccagcctca	ccacccttc	3900
tcagtaatga	ccctggttgg	ttgcaggagg	tacctactcc	atactgaggg	tgaaattaag	3960
ggaaggcaaa	gtccaggcac	aagagtggga	ccccagcctc	tcactctcag	ttccactcat	4020
ccaactggga	ccctcaccac	gaatctcatg	atctgattcg	gttccctgtc	tcctcctccc	4080
gtcacagatg	tgagccaggg	cactgctcag	ctgtgaccct	agggtgtttct	gccttgttga	4140
catggagaga	gccctttccc	ctgagaaggc	ctggcccctt	cctgtgctga	gcccacagca	4200
gcaggctggg	tgtcttggtt	gtcagtgggt	gcaccaggat	ggaagggcaa	ggcaccacgg	4260
gcaggcccac	agtcccgtg	tccccactt	gcaccctagc	ttgtagctgc	caacctccca	4320
gacagcccag	cccgtgctc	agctccacat	gcatagtatc	agccctccac	acccgacaaa	4380
ggggaacaca	cccccttggg	aatggttctt	ttcccccagt	cccagctgga	agccatgctg	4440
tctgttctgc	tggagcagct	gaacatatac	atagatgttg	ccctgccctc	cccatctgca	4500
ccctgttgag	ttgtagttgg	atttgtctgt	ttatgcttgg	attcaccaga	gtgactatga	4560
tagtgaaaag	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaag	acgcatgtat	cttgaaatgc	ttgtaaagag	4620
gtttctaacc	caccctcacg	agggtgtctt	cacccccaca	ctgggactcg	tgtggcctgt	4680
gtggtgccac	cctgctgggg	cctcccaagt	tttgaaaggc	tttcctcagc	acctgggacc	4740

caacagagac	cagcttctag	cagctaagga	ggccgttcag	ctgtgacgaa	ggcctgaagc	4800
acaggattag	gactgaagcg	atgatgtccc	cttccctact	tccccttggg	gctccctgtg	4860
tcagggcaca	gactaggtct	tgtggctggg	ctggcttgcg	gcgcgaggat	ggttctctct	4920
ggtcatagcc	cgaagtctca	tggcagtccc	aaaggaggct	tacaactcct	gcatcacaag	4980
aaaaaggaag	ccactgccag	ctggggggat	ctgcagctcc	cagaagctcc	gtgagcctca	5040
gccaccctc	agactggggt	cctctccaag	ctcgccctct	ggaggggcag	cgcagcctcc	5100
caccaagggc	cctgcgacca	cagcagggat	tgggatgaat	tgcctgtcct	ggatctgctc	5160
tagaggccca	agctgcctgc	ctgaggaagg	atgacttgac	aagtcaggag	acactgttcc	5220
caaagccttg	accagagcac	ctcagcccgc	tgaccttgca	caaactccat	ctgctgccat	5280
gagaaaaggg	aagccgcctt	tgcaaaacat	tgctgcctaa	agaaactcag	cagcctcagg	5340
cccaattctg	ccacttctgg	tttgggtaca	gttaaaggca	accctgaggg	acttggcagt	5400
agaaatccag	ggcctcccct	ggggctggca	gcttcgtgtg	cagctagagc	tttacctgaa	5460
aggaagtctc	tgggcccaga	actctccacc	aagagcctcc	ctgccgttcg	ctgagtccca	5520
gcaattctcc	taagttgaag	ggatctgaga	aggagaagga	aatgtggggg	agatttggtg	5580
gtgggttagag	atatgcccc	ctcattactg	ccaacagttt	cggctgcatt	tcttcacgca	5640
cctcggttcc	tcttcctgaa	gttcttgtgc	cctgctcttc	agcaccatgg	gccttcttat	5700
acggaaggct	ctgggatctc	ccccttgtgg	ggcaggctct	tggggccagc	ctaagatcat	5760
ggtttagggg	gatcagtgtc	ggcagataaa	ttgaaaaggc	acgctggcct	gtgatcttaa	5820
atgaggacaa	tccccccagg	gctgggcact	cctcccctcc	cctcacttct	cccacctgca	5880
gagccagtgt	ccttgggtgg	gctagatagg	atatactgta	tgccggctcc	ttcaagctgc	5940
tgactcactt	tatcaatagt	tccatttaaa	ttgacttcag	tgggtgagact	gtatcctgtt	6000
tgctattgct	tgttggtgta	tggggggagg	ggggaggaat	gtgtaagata	gttaacatgg	6060
gcaaagggag	atcttggggg	gcagcactta	aactgcctcg	taaccctttt	catgatttca	6120
accacatttg	ctagaggggg	ggagcagcca	cggagttaga	ggcccttggg	gtttctcttt	6180
tccactgaca	ggctttccca	ggcagctggc	tagttcattc	cctccccagc	cagggtgcagg	6240
cgtaggaata	tggacatctg	gttgctttgg	cctgctgccc	tctttcaggg	gtcctaagcc	6300
cacaatcatg	cctccctaag	accttggcat	ccttccctct	aagccgttgg	cacctctgtg	6360
ccacctctca	cactggctcc	agacacacag	cctgtgcttt	tggagctgag	atcactcgct	6420
tcaccctcct	catctttgtt	ctccaagtaa	agccacgagg	tcggggcgag	ggcagagggtg	6480
atcacctgcg	tgtcccatct	acagacctgc	agcttcataa	aacttctgat	ttctcttcag	6540
ctttgaaaag	ggttaccctg	ggcactggcc	tagagcctca	cctcctaata	gacttagccc	6600
catgagtttg	ccatgttgag	caggactatt	tctggcactt	gcaagtccca	tgatttcttc	6660
ggtaattctg	aggggtgggg	gagggacatg	aaatcatctt	agcttagctt	tctgtctgtg	6720
aatgtctata	tagtgtattg	tgtgttttaa	caaatgattt	acactgactg	ttgctgtaaa	6780
agtgaatttg	gaaataaagt	tattactctg	attaaa			6816

<210> 306
 <211> 776
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 306
 Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
 1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
 20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
 35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
 50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
 65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
 85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
 100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser
 115 120 125

Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly
 130 135 140

Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro
 145 150 155 160

Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu
 165 170 175

Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu
 180 185 190

Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly
 195 200 205

Lys Glu Arg Pro Gly Ser Lys Glu Glu Val Asp Glu Asp Arg Asp Val
 210 215 220

Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala
 225 230 235 240

Gln Asp Gly Arg Pro Pro Gln Thr Ala Ala Arg Glu Ala Thr Ser Ile
 245 250 255

Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu
 260 265 270
 Ser Lys Val Ser Thr Glu Ile Pro Ala Ser Glu Pro Asp Gly Pro Ser
 275 280 285
 Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His
 290 295 300
 Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu
 305 310 315 320
 His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu
 325 330 335
 Ala Arg Gly Pro Ser Leu Gly Glu Asp Thr Lys Glu Ala Asp Leu Pro
 340 345 350
 Glu Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ala Ala Ala Pro Arg Gly Lys Pro Val
 355 360 365
 Ser Arg Val Pro Gln Leu Lys Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp
 370 375 380
 Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Thr Ser Thr Arg Ser Ser
 385 390 395 400
 Ala Lys Thr Leu Lys Asn Arg Pro Cys Leu Ser Pro Lys His Pro Thr
 405 410 415
 Pro Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ile Gln Pro Ser Ser Pro Ala Val Cys
 420 425 430
 Pro Glu Pro Pro Ser Ser Pro Lys Tyr Val Ser Ser Val Thr Ser Arg
 435 440 445
 Thr Gly Ser Ser Gly Ala Lys Glu Met Lys Leu Lys Gly Ala Asp Gly
 450 455 460
 Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys
 465 470 475 480
 Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro
 485 490 495
 Lys Thr Pro Pro Ser Ser Ala Thr Lys Gln Val Gln Arg Arg Pro Pro
 500 505 510
 Pro Ala Gly Pro Arg Ser Glu Arg Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
 515 520 525

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys
545 550 555 560

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
565 570 575

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
580 585 590

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
595 600 605

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
610 615 620

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
645 650 655

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
660 665 670

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
675 680 685

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
690 695 700

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
705 710 715 720

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
725 730 735

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
740 745 750

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
755 760 765

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
770 775

<210> 307

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 307
 gcccttctgg cctggagggg 20

<210> 308
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 308
 tggcccttct ggcctggagg 20

<210> 309
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 309
 gctggtgctt caggttctca 20

<210> 310
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 310
 tcaggtcaac tggttttag 20

<210> 311
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 311
 tgctcaggtc aactggtttg 20

<210> 312
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 312
 ttgctcaggt caactggttt 20

<210> 313
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 313
 ccttgctcag gtcaactggt 20

<210> 314
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 314
 ccctcttcta catggagggg 20

<210> 315
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 315
 ttctccctct tctacatgga 20

<210> 316
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 316
 cttctccctc ttctacatgg 20

<210> 317
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 317
 ccttctccct cttctacatg 20

 <210> 318
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 318
 caaatccttt gttgctgcca 20

 <210> 319
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 319
 tcaaatcctt tggctgccc 20

 <210> 320
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 320
 tggctccacg aacacaccaa 20

 <210> 321
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 321
 gtggctccac gaacacacca 20

 <210> 322
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 322
 tgtggctcca cgaacacacc 20

 <210> 323
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 323
 ctgtggctcc acgaacacac 20

 <210> 324
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 324
 cctgtggctc cacgaacaca 20

 <210> 325
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 325
 gcctgtggct ccacgaacac 20

 <210> 326
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 326
 tgcctgtggc tccacgaaca 20

 <210> 327
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 327
ctgcctgtgg ctccacgaac                                20

<210> 328
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 328
tctgcctgtg gtcacagaa                                20

<210> 329
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 329
gtctgcctgt ggctccacga                                20

<210> 330
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 330
cgtctgcctg tggctccacg                                20

<210> 331
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 331
tcgtctgcct gtggctccac                                20

<210> 332
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 332
atcgtctgcc tgtggctcca                                20

<210> 333
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 333
catcgtctgc ctgtggctcc                                20

<210> 334
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 334
acatcgtctg cctgtggctc                                20

<210> 335
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 335
gacatcgtct gcctgtggct                                20

<210> 336
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 336
tgacatcgtc tgcctgtggc                                20

<210> 337
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 337
 ttgacatcgt ctgcctgtgg 20

 <210> 338
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 338
 gttgacatcg tctgcctgtg 20

 <210> 339
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 339
 aggttgacat cgtctgcctg 20

 <210> 340
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 340
 aaggttgaca tcgtctgcct 20

 <210> 341
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 341
 caaggttgac atcgtctgcc 20

 <210> 342
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 342
 acaaggttga catcgtctgc 20

<210> 343
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 343
 cacaaggtg acatcgtctg 20

<210> 344
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 344
 acacaaggtt gacatcgtct 20

<210> 345
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 345
 cacacaaggt tgacatcgtc 20

<210> 346
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 346
 tcacacaagg ttgacatcgt 20

<210> 347
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 347
 ctcacacaag gttgacatcg 20

<210> 348
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 348
 actcacacaa ggttgacatc 20

<210> 349
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 349
 cactcacaca aggttgacat 20

<210> 350
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 350
 aactcacac aaggttgaca 20

<210> 351
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 351
 cacactcaca caaggttgac 20

<210> 352
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 352
 tcacactcac acaaggttga 20

 <210> 353
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 353
 gtcacactca cacaaggttg 20

 <210> 354
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 354
 cgtcacactc acacaaggtt 20

 <210> 355
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 355
 ccgtcacact cacacaaggt 20

 <210> 356
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 356
 ccccgtcaca ctcacacaag 20

 <210> 357
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 357
 cccttctccc acaggctgcc 20

<210> 358
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 358
 catcaaggctc agtcttttct 20

<210> 359
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 359
 ccaaccttca gaactcaata 20

<210> 360
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 360
 tccaaccttc agaactcaat 20

<210> 361
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 361
 ttccaacctt cagaactcaa 20

<210> 362
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 362
 gttccaacct tcagaactca 20

 <210> 363
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 363
 agttccaacc ttcagaactc 20

 <210> 364
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 364
 cagttccaac cttcagaact 20

 <210> 365
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 365
 gcagttccaa cttcagaac 20

 <210> 366
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 366
 gtcccaggtc tgcaaagtgg 20

 <210> 367
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 367
 aagtcccagg tctgcaaagt 20

<210> 368
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 368
 aaagtcccag gtctgcaaag 20

<210> 369
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 369
 ggcacaagtc cttacaaaga 20

<210> 370
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 370
 aggacaagt cttacaaag 20

<210> 371
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 371
 tcaccctcag tatggagtag 20

<210> 372
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 372
 ttcaccctca gtatggagta 20

<210> 373
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 373
 tttcaccctc agtatggagt 20

<210> 374
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 374
 atttcaccct cagtatggag 20

<210> 375
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 375
 aatttcaccc tcagtatgga 20

<210> 376
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 376
 ccttaatttc accctcagta 20

<210> 377
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 377
 cccttaattt caccctcagt 20

 <210> 378
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 378
 tcccttaatt tcaccctcag 20

 <210> 379
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 379
 ttcccttaat ttcaccctca 20

 <210> 380
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 380
 cttcccttaa tttcaccctc 20

 <210> 381
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 381
 actcttgatg ctggactttg 20

 <210> 382
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 382
cactcttggtg cctggacttt                                20

<210> 383
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 383
ccactcttggt gcctggactt                                20

<210> 384
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 384
cccactcttggtg tgctggact                                20

<210> 385
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 385
tcccactctt gtgcctggac                                  20

<210> 386
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 386
gtcccactctt tgtgcctgga                                20

<210> 387
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 387
 ggtcccactc ttgtgcctgg 20

<210> 388
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 388
 ggggtcccact cttgtgcctg 20

<210> 389
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 389
 gtgccctggc tcacatctgt 20

<210> 390
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 390
 agtgccctgg ctcacatctg 20

<210> 391
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 391
 cagtgccctg gtcacatct 20

<210> 392
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 392
gcagtgccct ggctcacatc                                20

<210> 393
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 393
agcagtgtccc tggctcacat                                20

<210> 394
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 394
tgagcagtgc cctggctcac                                20

<210> 395
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 395
gcatggcttc cagctgggac                                20

<210> 396
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 396
agctgctcca gcagaacaga                                20

<210> 397
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 397
 tatatgttca gctgctccag 20

 <210> 398
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 398
 gtatatgttc agctgctcca 20

 <210> 399
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 399
 tgtatatgtt cagctgctcc 20

 <210> 400
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 400
 gcagggaac atctatgtat 20

 <210> 401
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 401
 ggcagggaac catctatgta 20

 <210> 402
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 402
 gggcagggca acatctatgt 20

<210> 403
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 403
 tcactctggg gaatccaagc 20

<210> 404
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 404
 gtcactctgg tgaatccaag 20

<210> 405
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 405
 agtcactctg gtgaatccaa 20

<210> 406
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 406
 tagtcactct ggtgaatcca 20

<210> 407
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 407
 atagtcactc tggatgaatcc 20

<210> 408
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 408
 catagtcact ctggatgaatc 20

<210> 409
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 409
 tcatagtcac tctggatgaat 20

<210> 410
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 410
 ctggctctctg ttgggtccca 20

<210> 411
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 411
 atcctgtgct tcaggccttc 20

<210> 412
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 412
 aatcctgtgc ttcaggcctt 20

<210> 413
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 413
 ctaatcctgt gcttcaggcc 20

<210> 414
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 414
 cctaatacctg tgcttcaggc 20

<210> 415
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 415
 tcctaatacct gtgcttcagg 20

<210> 416
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 416
 gtcctaatacc tgtgcttcag 20

<210> 417
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 417
agtcctaatac ctgtgcttca                                20

<210> 418
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 418
cagtcctaatac cctgtgcttc                                20

<210> 419
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 419
tcagtcctaata tcctgtgctt                                20

<210> 420
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 420
ttcagtcctaata atcctgtgct                                20

<210> 421
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 421
cttcagtcctaata atcctgtgct                                20

<210> 422
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 422
 gcttcagtcc taatcctgtg 20

<210> 423
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 423
 ggagttgtaa gcctcctttg 20

<210> 424
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 424
 gctctggtca aggctttggg 20

<210> 425
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 425
 tgctctgggc aaggctttgg 20

<210> 426
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 426
 gtgctctggt caaggctttg 20

<210> 427
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 427
 ggtgctctgg tcaaggcttt 20

 <210> 428
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 428
 tgaggtgctc tggtaaggc 20

 <210> 429
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 429
 tttctcatgg cagcagatgg 20

 <210> 430
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 430
 tgctgagttt ctttaggcag 20

 <210> 431
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 431
 ctgctgagtt tctttaggca 20

 <210> 432
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 432
 gctgctgagt ttcttttaggc 20

<210> 433
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 433
 ggctgctgag tttcttttagg 20

<210> 434
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 434
 aggctgctga gtttcttttag 20

<210> 435
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 435
 gaggctgctg agtttcttta 20

<210> 436
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 436
 tgaggctgct gagtttcttt 20

<210> 437
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 437
 ctgccaagtc cctcagggtt 20

 <210> 438
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 438
 actgccaagt ccctcagggt 20

 <210> 439
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 439
 tactgccaag tccctcaggg 20

 <210> 440
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 440
 ctactgcca gtccctcagg 20

 <210> 441
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 441
 tctactgcca agtcctcag 20

 <210> 442
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 442
 ttctactgcc aagtcctca 20

 <210> 443
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 443
 tttctactgc caagtcctc 20

 <210> 444
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 444
 atttctactg ccaagtcct 20

 <210> 445
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 445
 gatttctact gccaagtccc 20

 <210> 446
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 446
 ggatttctac tgccaagtcc 20

 <210> 447
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 447
 tggatttcta ctgccaagtc 20

 <210> 448
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 448
 ctggatttct actgccaagt 20

 <210> 449
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 449
 atcttaggct ggccccaaga 20

 <210> 450
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 450
 tgatcttagg ctggcccaa 20

 <210> 451
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 451
 tttatctgcc agcactgatc 20

 <210> 452
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 452
 atttatctgc cagcactgat 20

 <210> 453
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 453
 aatttatctg ccagcactga 20

 <210> 454
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 454
 tatatcctat ctagcccacc 20

 <210> 455
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 455
 gtatatccta tctagcccac 20

 <210> 456
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 456
 agtatatcct atctagccca 20

 <210> 457
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 457
 aacccaagg gcctctaact 20

 <210> 458
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 458
 gcaaccagat gtccatattc 20

 <210> 459
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 459
 ggcttaggac ccctgaaaga 20

 <210> 460
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 460
 ggcatgattg tgggcttagg 20

 <210> 461
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 461
 aggcatgatt gtgggcttag 20

 <210> 462
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 462
gtaacccttt tcaaagctga                                20

<210> 463
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 463
ggtaaccctt ttcaaagctg                                20

<210> 464
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 464
gggtaaccct tttcaaagct                                20

<210> 465
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 465
agggtaacc ttttcaaagc                                20

<210> 466
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 466
cagggtaacc cttttcaaag                                20

<210> 467
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 467
ccagggtaac ccttttcaaa                                20

<210> 468
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 468
cccagggtaa cccttttcaa                                20

<210> 469
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 469
gcccagggta acccttttca                                20

<210> 470
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 470
tgctcaacat ggcaaactca                                20

<210> 471
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 471
tcctgctcaa catggcaaac                                20

<210> 472
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 472
 gtcctgctca acatggcaaa 20

<210> 473
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 473
 cccgtacgtc ccagcgtgat 20

<210> 474
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 474
 ggccagcgtc cgtgtcaccc 20

<210> 475
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 475
 ccatgcgagc tgataaa 17

<210> 476
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 476
 gcatcgtcag cttacct 17

<210> 477
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 477
 ctttgctttt actgacc 17

 <210> 478
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 478
 tcaactgggt ttagac 17

 <210> 479
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 479
 ccttgctcag gtcaactggt 20

 <210> 480
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 480
 ggttgacatc gtctgcctgt 20

 <210> 481
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

 <400> 481
 gtcccactct tgtgcctgga 20

 <210> 482
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

```

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 482
gacatcgtct gcctgtggct
20

<210> 483
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 483
cccactcttg tgcctggact
20

<210> 484
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 484
gtcccagggtc tgcaaagtgg
20

<210> 485
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 485
gtctgcctgt ggctccacga
20

<210> 486
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
        oligonucleótido sintético"

<400> 486
agtcactctg gtgaatccaa
20

<210> 487
<211> 20
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

```

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 487
 cggaagguca gcuugugggu 20

<210> 488
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 488
 gugucuccaa ugccugcuuc uucagcuggu 30

<210> 489
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 489
 ucaacugguu uguagacuau 20

<210> 490
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 490
 uaugauggau guugccuaau 20

<210> 491
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 491
 gggcucagcc auccugguuc 20

<210> 492
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 492
 uuuccuccgc cagggacg 18

<210> 493
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 493
 gucuuugcuu uuacugacca 20

<210> 494
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 494
 uuuuuuuguca ucgcuuccag 20

<210> 495
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 495
 accaguugac cugagcaagg 20

<210> 496
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 496
 acaggcagac gaugucaacc 20

<210> 497
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 497
 uccaggcaca agagugggac 20

<210> 498
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 498
 agccacaggc agacgauguc 20

<210> 499
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 499
 aguccaggca caagaguggg 20

<210> 500
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 500
 ccacuuugca gaccugggac 20

<210> 501
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 501
 ucguggagcc acaggcagac 20

<210> 502
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 502
 uuggauucac cagagugacu 20

<210> 503
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 503
 guccacuaac cuuucaggcc agcgu 25

<210> 504
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 504
 gcaucgucag cuuaccuugg cuuuu 25

<210> 505
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 505
 ccaugcgagc ugauaaaaua uaaaa 25

<210> 506
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:
 oligonucleótido sintético"

<400> 506
 gacuauuugc accuggagau gagag 25

FIG. 1A

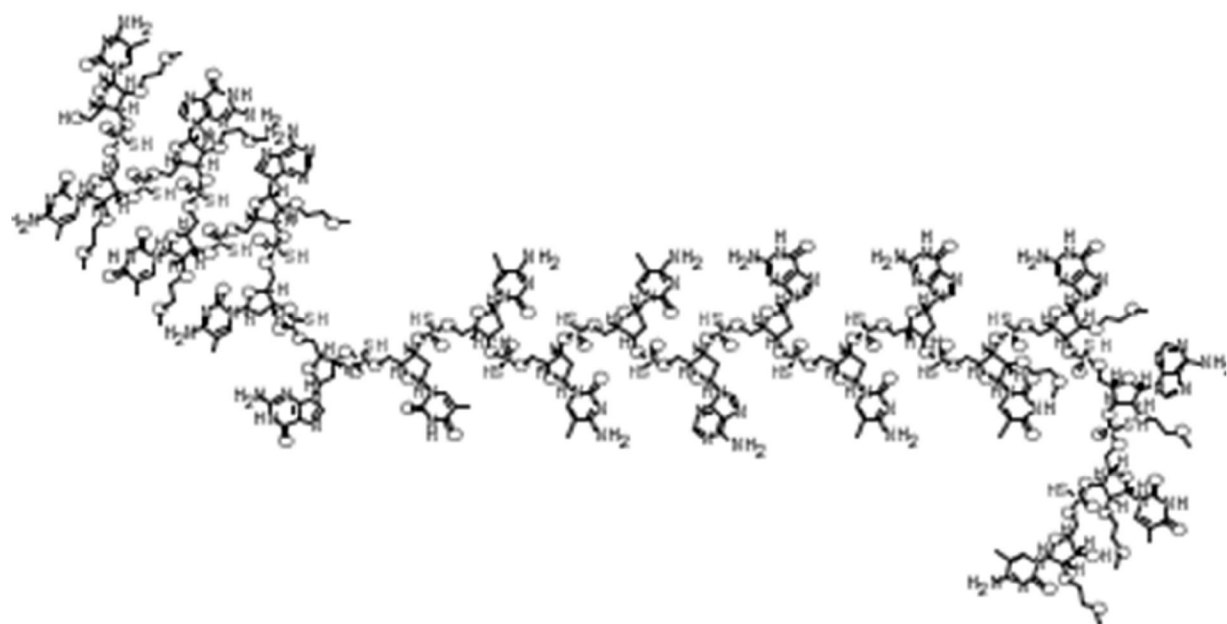


FIG. 1B

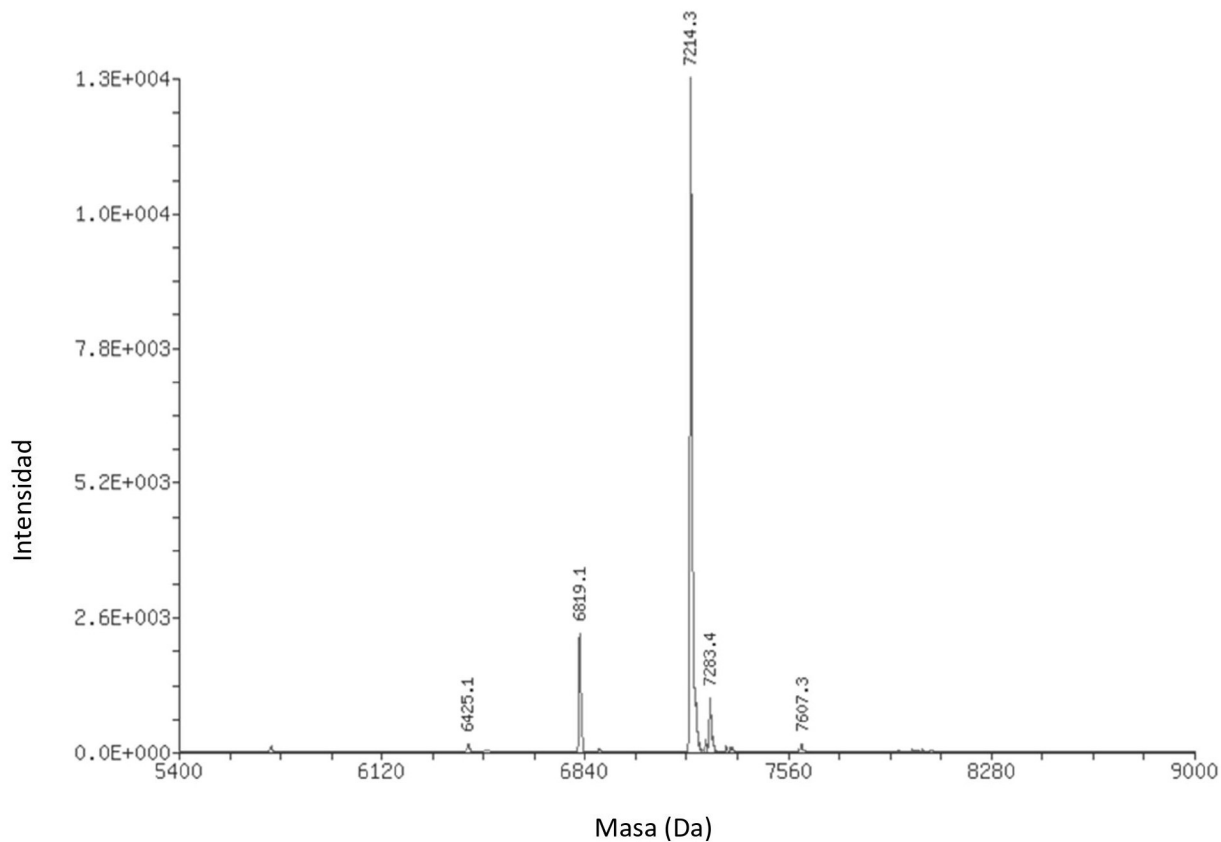


FIG. 1C

Listado pico masa clasificado por intensidad:

Masa (Da)	+/- Desv. típica	Intensidad	Puntuación	Masa Delta	% Relativa	% Total	Identidad supuesta
7214.3	0.2	1.30E+004	15.45	0.0	100.00	68.15	Masa objetivo: 7212.2
6819.1	0.5	2.29E+003	8.56	-395.2	17.64	12.02	
7229.7	0.3	1.22E+003	8.71	15.4	9.42	6.42	
7283.4	0.6	1.04E+003	8.18	69.1	7.99	5.45	
6826.8	0.7	9.83E+002	5.33	-387.5	7.57	5.16	
7267.0	0.5	2.23E+002	4.20	52.7	1.72	1.17	
7607.3	0.4	1.56E+002	3.21	393.0	1.20	0.82	
6425.1	0.5	1.56E+002	5.21	-789.2	1.20	0.82	

FIG. 2A Transcripciones isoformas
proencéfalo RT-PCR

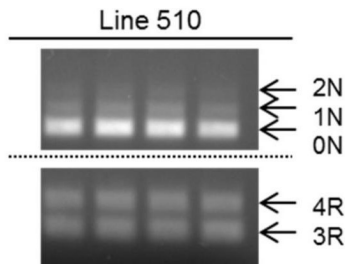


FIG. 2B Isoformas proencéfalo
Transferencia Western

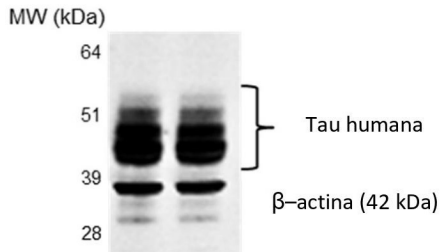


FIG. 2C Distribución Tau humana
Inmunohistoquímica

