

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393481 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.18(22) Дата подачи заявки
2022.07.08(51) Int. Cl. A61K 47/68 (2017.01)
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) НАЦЕЛЕННЫЕ НА МЫШЦЫ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИНОПАТИЙ

(31) 63/220,108

(32) 2021.07.09

(33) US

(86) PCT/US2022/073529

(87) WO 2023/283615 2023.01.12

(71) Заявитель:

ДАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Дежарден Коди А., Танг Ким,

МакСвиджен Джеймс, Субраманиян

Ромеш Р., Уиден Тимоти, Катанани

Мохаммед Т., Куинн Брендан, Наджим

Джон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Аспекты изобретения относятся к комплексам, содержащим нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство специфично связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности на мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка стимулирует экспрессию или активность функционального белка дистрофина. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой олигонуклеотид, такой как антисмысловой олигонуклеотид, например олигонуклеотид, который вызывает пропуск экзона в мРНК, экспрессируемой с мутантного аллеля DMD.



A1

202393481

202393481

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580215EA/55

НАЦЕЛЕННЫЕ НА МЫШЦЫ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИНОПАТИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с §119(e) статьи 35 Кодекса США по дате подачи предварительной заявки на патент США 63/220108 под названием "MUSCLE TARGETING COMPLEXES AND USES THEREOF FOR TREATING DYSTROPHINOPATHIES", поданной 9 июля 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящая заявка относится к направляющим комплексам для доставки молекулярных нагрузок (например, олигонуклеотидов) в клетки и их применениям, в частности применениям, касающимся лечения заболевания.

ССЫЛКА НА ЭЛЕКТРОННЫЙ СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0003] Содержание электронного списка последовательностей (D082470063WO00-SEQ-COV.xml; размер: 729857 байтов; и дата создания: 7 июля 2022 года), полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Дистрофинопатии являются группой отдельных нейромышечных заболеваний, которые возникают в результате мутаций в гене, кодирующем дистрофин. Дистрофинопатии содержат миодистрофию Дюшенна, миодистрофию Беккера и X-сцепленную дилатационную кардиомиопатию. Ген DMD ("DMD"), который кодирует дистрофин, является крупным геном, содержащим 79 экзонов и в общей сложности ~2,6 миллионов пар оснований. Многочисленные мутации в DMD, включая сдвиг рамок считывания, делецию, замену и дупликативные мутации в экзонных областях, могут снижать экспрессию функционального дистрофина, что приводит к дистрофинопатиям. Несколько средств, в числе которых казимерсен, вилтоларсен, голодирсен и этеплирсен, которые адресно воздействуют на экзоны DMD человека, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Согласно некоторым аспектам изобретения предложены комплексы, которые направленно взаимодействуют с мышечными клетками с целью доставки молекулярных нагрузок в эти клетки, а также молекулярные нагрузки, которые могут в них использоваться. В некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем документе, особенно полезны для доставки молекулярных нагрузок, которые повышают или восстанавливают экспрессию или активность функционального белка дистрофина. В некоторых вариантах осуществления комплексы содержат молекулярные нагрузки на основе олигонуклеотидов, которые способствуют экспрессии функционального белка дистрофина посредством механизма пропуска экзонов в рамке

считывания или супрессии стоп-кодона, например, путем облегчения пропуска экзона 44 DMD. В некоторых вариантах осуществления молекулярные нагрузки, представленные в настоящем документе, могут применяться для облегчения пропуска экзона в последовательности DMD, например, пропуска экзона 44 DMD. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем документе, содержат нацеленные на мышцы средства (например, нацеленные на мышцы антитела), которые специфично связываются с рецепторами на поверхности мышечных клеток с целью доставки молекулярной нагрузки в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления комплексы проникают в клетки путем рецептор-опосредованной интернализации, после чего молекулярная нагрузка может высвободиться для выполнения функции внутри клеток. Например, комплексы, сконструированные для доставки олигонуклеотидов, могут высвобождать олигонуклеотиды таким образом, что олигонуклеотиды могут вызывать экспрессию функционального белка дистрофина (например, посредством механизма пропуска экзонов, например, путем облегчения пропуска экзона 44 DMD) в мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды высвобождаются путем эндосомального расщепления ковалентных линкеров, соединяющих олигонуклеотиды и нацеленные на мышцы средства комплексов. Комплексы и молекулярные нагрузки, представленные в настоящем документе, могут применяться для лечения субъектов, имеющих мутантный ген DMD, такой как мутантный ген DMD, который может подвергаться пропуску экзона 44.

[0006] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены комплексы, содержащие антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для индукции пропуска экзона 44 в пре-мРНК DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности, которая комплементарна по меньшей мере 8 последовательным нуклеотидам в любой из SEQ ID NO: 160-195.

[0007] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит:

(i) определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1) SEQ ID NO: 33, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2) SEQ ID NO: 34, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3) SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1) SEQ ID NO: 36, определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2) SEQ ID NO: 37 и определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) SEQ ID NO: 32;

(ii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 8, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11, и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 20, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iv) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 24, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(v) CDR-H1 SEQ ID NO: 51, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-

L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50;

(vi) CDR-H1 SEQ ID NO: 64, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50; или

(vii) CDR-H1 SEQ ID NO: 67, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50.

[0008] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 76; и/или вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 75;

(ii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 69; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 71; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iv) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 72; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(v) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 73; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 74;

(vi) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 73; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 75;

(vii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 76; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 74;

(viii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 77; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 78;

(ix) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 79; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 80; или

(x) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 77; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 80.

[0009] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит:

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

(ii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(iii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(iv) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(v) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

(vi) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

(vii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

(viii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78;

(ix) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; или

(x) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[00010] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, scFv, Fv или полноразмерный IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 представляет собой Fab-фрагмент.

[00011] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 101; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 90;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 97; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 98; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(iv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 99; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 100; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 89;

102; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[00013] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 не связывается специфично с участком связывания трансферрина рецептора трансферрина 1, и/или антитело против TfR1 не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина 1.

[00014] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности по меньшей мере с 4 последовательными нуклеотидами элемента сплайсинга в пре-мРНК DMD.

[00015] В некоторых вариантах осуществления элементом сплайсинга является экзонный энхансер сплайсинга (ESE) в экзоне 44 пре-мРНК DMD, где ESE необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 286-296.

[00016] В некоторых вариантах осуществления элементом сплайсинга является точка ветвления, донорный сайт сплайсинга или акцепторный сайт сплайсинга, где, необязательно, элемент сплайсинга расположен на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, на стыке экзона 44 и интрона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 в пре-мРНК DMD, и где также, необязательно, элемент сплайсинга содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 282-285 и 297-301.

[00017] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, комплементарную любой из SEQ ID NO: 160-195, или содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминовое основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

[00018] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или больше фосфородиамидат-морфолиновых олигонуклеотидов, где олигонуклеотид необязательно является фосфородиамидат-морфолиновым олигомером (PMO).

[00019] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 ковалентно связано с олигонуклеотидом через расщепляемый линкер, где расщепляемый линкер необязательно содержит последовательность валин-цитруллин.

[00020] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 ковалентно связано с олигонуклеотидом посредством конъюгирования с остатком лизина или остатком цистеина антитела.

[00021] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлены олигонуклеотиды, которые направлены взаимодействовать с DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности с любой из SEQ ID NO: 160-195, где область комплементарности необязательно содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов, комплементарных любой из SEQ ID NO: 160-195.

[00022] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 196-267, где олигонуклеотид необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминовое основание (T) может быть независимо и необязательно заменено

урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

[00023] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены способы доставки олигонуклеотида в клетку, где способ включает контакт клетки с комплексом, раскрытым в настоящем документе, или с олигонуклеотидом, раскрытым в настоящем документе.

[00024] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены способы стимуляции экспрессии или активности белка дистрофина в клетке, где способ включает контакт клетки с комплексом, раскрытым в настоящем документе, или с олигонуклеотидом, раскрытым в настоящем документе, в количестве, эффективном для стимуляции интернализации олигонуклеотида в клетку, где клетка необязательно является мышечной клеткой.

[00025] В некоторых вариантах осуществления клетка содержит ген DMD, который может подвергаться пропуску экзона 44.

[00026] В некоторых вариантах осуществления белок дистрофин является усеченным белком дистрофином.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00027] На **ФИГ. 1** показаны данные, иллюстрирующие, что конъюгаты, содержащие Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vk3), конъюгированный с олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона DMD, приводили к усиленному пропуску экзона по сравнению с голым олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона DMD, в мышечных трубочках пациентов с миодистрофией Дюшенна.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00028] Аспекты изобретения относятся к подтверждению того, что, хотя некоторые молекулярные нагрузки (например, олигонуклеотиды, пептиды, малые молекулы) могут оказывать благоприятное действие в мышечных клетках, эффективное адресное воздействие на такие клетки оказалось сложным. Таким образом, как описано в настоящем документе, в настоящем изобретении предложены комплексы, содержащие нацеленные на мышцы средства, ковалентно связанные с молекулярными нагрузками, для преодоления таких проблем. В некоторых вариантах осуществления комплексы особенно полезны для доставки молекулярных нагрузок, которые модулируют (например, стимулируют) экспрессию или активность белка дистрофина (например, усеченного белка дистрофина) или DMD (например, мутантного аллеля DMD). В некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем документе, могут содержать олигонуклеотиды, которые стимулируют экспрессию и активность белка дистрофина или DMD, например, способствуя пропуску экзона в рамке считывания и/или супрессии преждевременных стоп-кодона. Например, комплексы могут содержать олигонуклеотиды, которые вызывают пропуск экзона(ов) в РНК DMD (например, пре-мРНК), такие как олигонуклеотиды, которые вызывают пропуск экзона 44. В некоторых вариантах осуществления могут использоваться нагрузки на основе синтетических нуклеиновых кислот (например, ДНК

или РНК нагрузки), которые экспрессируют один или больше белков, которые стимулируют нормальную экспрессию и активность белка дистрофина или DMD.

[00029] Миодистрофия Дюшенна - X-сцепленное мышечное заболевание, вызванное одной или более мутациями в гене DMD, расположенном на Xp.21. Белок дистрофин, как правило, формирует дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс (ДАГ-комплекс) в сарколемме, который соединяет саркомерную структуру мышц с внеклеточным матриксом и защищает сарколемму от вызванного сокращением повреждения. У больных с миодистрофией Дюшенна белок дистрофин обычно отсутствует, и мышечные волокна, как правило, повреждаются в результате избыточного механического натяжения. Мутации в гене DMD связаны с двумя типами мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна и мышечной дистрофии Беккера, в зависимости от того, теряется или сохраняется трансляционная рамка считывания. Миодистрофия Беккера является клинически более умеренной формой миодистрофии Дюшенна и характеризуется признаками, подобными миодистрофии Дюшенна. В некоторых вариантах осуществления пропуск экзона, вызванный олигонуклеотидами (например, доставленными при использовании комплексов, предложенных в настоящем документе), может применяться для восстановления рамки считывания мутантного аллеля DMD, что приводит к продукции усеченного белка дистрофина, который обладает достаточной функциональностью, чтобы улучшить мышечную функцию. В некоторых вариантах осуществления такой пропуск экзона преобразует фенотип миодистрофии Дюшенна в более мягкий фенотип миодистрофии Беккера.

[00030] Дополнительные аспекты изобретения, включая описание определенных терминов, представлены ниже.

I. Определения

[00031] **Введение:** При использовании в настоящем документе термин "введение" означает предоставление комплекса субъекту таким образом, который является физиологически и/или (например, и) фармакологически полезным (например, для лечения состояния у субъекта).

[00032] **Приблизительно:** При использовании в настоящем документе термин "приблизительно" или "примерно" в отношении одного или более значений, представляющих интерес, относится к значению, подобному указанному референсному значению. В некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" или "примерно" относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного референсного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случая, когда такое число будет превышать 100% возможного значения).

[00033] **Антитело:** При использовании в настоящем документе термин "антитело" относится к полипептиду, который содержит по меньшей мере один переменный домен иммуноглобулина или по меньшей мере одну антигенную детерминанту, например,

паратоп, который специфично связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антитело является полноразмерным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является химерным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным антителом. Однако в некоторых вариантах осуществления антитело является Fab-фрагментом, Fab'-фрагментом, F(ab')₂-фрагментом, F_v-фрагментом или scF_v-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления антитело является нанотелом, полученным на основе антитела Верблюдового, или нанотелом, полученным на основе антитела акулы. В некоторых вариантах осуществления антитело является диателом. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит каркас, имеющий последовательность зародышевой линии человека. В другом варианте осуществления антитело содержит константный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из константных доменов IgG, IgG1, IgG2, IgG2A, IgG2B, IgG2C, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgM и IgE. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой (H) цепи (сокращенно именуемую в настоящем документе как VH), и/или (например, и) переменную область легкой (L) цепи (сокращенно именуемую в настоящем документе как VL). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константный домен, например, Fc-область. Константный домен иммуноглобулина относится к константному домену тяжелой или легкой цепи. Известны аминокислотные последовательности константного домена тяжелой цепи и легкой цепи IgG человека и их функциональных вариантов. Что касается тяжелой цепи, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела, описанного в настоящем документе, может быть тяжелой цепью альфа (α), дельта (Δ), эpsilon (ε), гамма (γ) или мю (μ). В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела, описанного в настоящем документе, может содержать тяжелую цепь альфа (α), дельта (Δ), эpsilon (ε), гамма (γ) или мю (μ) человека. В конкретном варианте осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит домен CH1, CH2 и/или (например, и) CH3 гамма 1 человека. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность VH домена содержит аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи гамма (γ) человека, такую как любая известная в данной области. Неограничивающие примеры последовательностей константной области человека были описаны в уровне техники, например, см. патент США 5,693,780 и Kabat E A et al., (1991) выше. В некоторых вариантах осуществления VH домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или по меньшей мере на 99% идентична любой из константных областей переменной цепи, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано, например, модифицировано путем гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахара или углевода. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода конъюгированы с антителом посредством N-

гликозилирования, О-гликозилирования, С-гликозилирования, глипирования (присоединения GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода являются моносахаридами, дисахаридами, олигосахаридами или гликанами. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода являются разветвленным олигосахаридом или разветвленным гликаном. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода содержит маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления антитело является конструкцией, которая содержит полипептид, содержащий один или больше антигенсвязывающих фрагментов согласно изобретению, связанных с линкерным полипептидом или константным доменом иммуноглобулина. Линкерные полипептиды содержат два или больше аминокислотных остатка, соединенных пептидными связями, и используются для соединения одной или больше антигенсвязывающих частей. Примеры линкерных полипептидов описаны в литературе (см., например, Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123). Кроме того, антитело может быть частью более крупной молекулы иммуноадгезии, образованной в результате ковалентной или нековалентной ассоциации антитела или части антитела с одним или больше другими белками или пептидами. Примеры таких молекул иммуноадгезии содержат использование коровой области стрептавидина с получением тетрамерной молекулы scFv (Kipriyanov, S. M., et al. (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101) и использование остатка цистеина, маркерного пептида и С-концевой полигистидиновой метки для получения бивалентных и биотинилированных молекул scFv (Kipriyanov, S. M., et al. (1994) Mol. Immunol. 31:1047-1058).

[00034] **Точка ветвления:** При использовании в настоящем документе термин "точка ветвления" или "участок ветвления" относится к мотиву в последовательности нуклеиновой кислоты интрона гена или пре-мРНК, который участвует в сплайсинге пре-мРНК с получением мРНК (т.е. удаление интронов из пре-мРНК) и может быть указан как элемент сплайсинга. Точка ветвления, как правило, расположена за 18-40 нуклеотидов от 3'-конца интрона, и содержит аденин, но в остальных отношениях относительно не ограничивается по последовательности. Обычными мотивами последовательности точек ветвления являются YNYRAY, YTRAC и YNYTRAY, где Y представляет собой пиримидин, N представляет собой любой нуклеотид, R представляет собой любой пурином, и A представляет собой аденин. В ходе сплайсинга пре-мРНК расщепляется на 5'-конце интрона, который затем присоединяется к расположенной по ходу транскрипции области точки ветвления посредством переэтерификации, соединяющей гуанины и аденины на 5'-конце и точку ветвления, соответственно, с образованием петлевой структуры в форме лассо.

[00035] **CDR:** При использовании в настоящем документе термин "CDR" относится к определяющей комплементарность области в переменных последовательностях

антител. Типичная молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), которые обычно участвуют в связывании антигена. Области VH и VL могут дополнительно подразделяться на области гиперпеременности, также известные как "определяющие комплементарность области" ("CDR"), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, которые известны как "каркасные области" ("FR"). Каждая VH и VL, как правило, состоит из трех CDR-областей и четырех FR-областей, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Протяженность каркасной области и CDR-областей можно точно определить способами, известными из уровня техники, например, с помощью определения Кабата, определения IMGT, определения Чотиа, определения AbM и/или (например, и) определения по контактной системе, которые хорошо известны в данной области. См., например, Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; IMGT[®], the international ImMunoGeneTics information system[®] www.imgt.org, Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 (1999); Ruiz, M. et al., *Nucleic Acids Res.*, 28:219-221 (2000); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 29:207-209 (2001); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 31:307-310 (2003); Lefranc, M.-P. et al., *In Silico Biol.*, 5, 0006 (2004) [Epub], 5:45-60 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 33:D593-597 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 37:D1006-1012 (2009); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 43:D413-422 (2015); Chothia et al., (1989) *Nature* 342:877; Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917, Al-lazikani et al (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948; and Almagro, *J. Mol. Recognit.* 17:132-143 (2004). Также см. bioinf.org.uk/abs. При использовании в настоящем документе "CDR" может относиться к CDR, определенной любым способом, известным в данной области. Если два антитела имеют одну и ту же CDR, то это означает, что два антитела имеют одинаковую аминокислотную последовательность такой CDR, как определено с помощью одного и того же способа, например, определения IMGT.

[00036] В каждой из переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи существуют три CDR-области, которые обозначают как CDR1, CDR2 и CDR3, для каждой из переменных областей. При использовании в настоящем документе термин "набор CDR" относится к группе из трех CDR-областей, которые присутствуют в одной переменной области, способной связывать антиген. Точные границы этих CDR-областей определяют по-разному согласно разным системам. Система, описанная Элвином Кабатом (Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) и (1991))), не только представляет собой систему точной нумерации остатков, которая может использоваться в отношении любой переменной области антитела, но также дает точные границы остатков, определяющие три CDR-области. Эти CDR могут быть указаны как CDR Кабата. Подчасти CDR-областей могут быть обозначены как L1, L2 и L3 или H1, H2 и H3, где "L" и "H" означают области легкой цепи и тяжелой цепи соответственно. Эти области могут быть обозначены как CDR-области Чотиа, которые имеют границы, перекрывающиеся с CDR-областями Кабата. Другие границы,

определяющие CDR-области, перекрывающиеся с CDR-областями Кабата, описаны в публикациях Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995)) и MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45 (1996)). Другие определения границ CDR не должны обязательно строго следовать одной из указанных выше систем, но при этом они будут перекрываться с CDR-областями Кабата, хотя они могут быть укорочены или удлинены с учетом прогноза или экспериментальных данных, связанных с тем, что конкретные остатки или группы остатков, или даже целые CDR-области не влияют в значимой степени на связывание антигена. В способах, используемых в настоящем описании, могут использоваться CDR-области, определенные согласно любой из этих систем. Примеры систем определения CDR приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Определения CDR

	<u>IMGT</u> ¹	<u>Кабат</u> ²	<u>Чотиа</u> ³
CDR-H1	27-38	31-35	26-32
CDR-H2	56-65	50-65	53-55
CDR-H3	105-116/117	95-102	96-101
CDR-L1	27-38	24-34	26-32
CDR-L2	56-65	50-56	50-52
CDR-L3	105-116/117	89-97	91-96

¹IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, imgt.org, Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)

² Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242

³Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))

[00037] **Антитело с перевитой CDR:** Термин "антитело с перевитой CDR" относится к антителам, которые содержат последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей одного биологического вида, но в которых последовательности одной или больше CDR-областей VH и/или (например, и) VL заменены CDR-последовательностями другого биологического вида, таким как антитела, имеющие мышинные вариабельные области тяжелой и легкой цепей, в которых одна или больше CDR-областей мыши (например, CDR3) заменены CDR-последовательностями человека.

[00038] **Химерное антитело:** Термин "химерное антитело" относится к антителам, которые содержат последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей одного биологического вида и последовательности константной области другого биологического вида, таким как антитела, содержащие мышинные вариабельные области тяжелой и легкой цепи, соединенные с человеческими константными областями.

[00039] **Комплементарный:** При использовании в настоящем документе термин "комплементарный" относится к возможности точного спаривания между двумя нуклеозидами или двумя наборами нуклеозидов. В частности, "комплементарный" представляет собой термин, который характеризует степень спаривания посредством образования водородных связей, которое приводит к связыванию между двумя

нуклеозидами или двумя наборами нуклеозидов. Например, если основание в одном положении олигонуклеотида может связываться посредством образования водородных связей с основанием в соответствующем положении нуклеиновой кислоты-мишени (например, мРНК), то тогда основания считаются комплементарными друг другу в этом положении. Спаривание оснований может содержать каноническое спаривание по Уотсону-крику и не-уотсон-криковское спаривание (например, неоднозначное спаривание оснований и хугстиновское спаривание оснований). Например, в некоторых вариантах осуществления, в случае комплементарного спаривания оснований, основания типа аденозина (А) комплементарны основаниям типа тимидина (Т) или основаниям типа урацила (U), основания типа цитозина (С) комплементарны основаниям типа гуанозина (G), и универсальные основания, такие как 3-нитропиррол или 5-нитроиндол, могут гибридизоваться и считаются комплементарными любому из А, С, U или Т. В уровне техники инозин (I) также считается универсальным основанием и считается комплементарным любому из А, С, U или Т.

[00040] **Консервативная аминокислотная замена:** При использовании в настоящем документе термин "консервативная аминокислотная замена" относится к замене аминокислоты, которая не приводит к изменению относительных характеристик заряда или размера белка, в котором проведена такая аминокислотная замена. Варианты могут быть получены согласно способам изменения полипептидной последовательности, известным специалисту в данной области, таким как способы, которые можно найти в источниках, в которых собраны такие способы, например, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook, et al., eds., Fourth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2012, или *Current Protocols in Molecular Biology*, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New York. Консервативные замены аминокислот содержат замены, проведенные среди аминокислот в следующих группах: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; и (g) E, D.

[00041] **Ковалентно связанный:** При использовании в настоящем документе термин "ковалентно связанный" относится к характеристике двух или более молекулы, соединенных по меньшей мере одной ковалентной связью. В некоторых вариантах осуществления две молекулы могут быть ковалентно связаны одинарной связью, например, дисульфидной связью или дисульфидным мостиком, которые служат в качестве линкера между молекулами. Однако в некоторых вариантах осуществления две или более молекулы могут быть ковалентно связаны посредством молекулы, которая служит в качестве линкера, который соединяет две или более молекул через множество ковалентных связей. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым линкером. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым линкером.

[00042] **Перекрестно-реактивный:** При использовании в настоящем документе и в отношении направляющего средства (например, антитела) термин "перекрестно-реактивный" относится к способности средства специфично связываться больше чем с

одним антигеном подобного типа или класса (например, антигенами множества гомологов, паралоогов или ортологов) со сходной аффинностью или авидностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело, которое является перекрестно-реактивным в отношении антигенов человека и не относящегося к человеку примата аналогичного типа или класса (например, рецептора трансферрина человека и рецептора трансферрина не относящегося к человеку примата), может связываться с антигеном человека и антигенами не относящегося к человеку примата с аналогичной аффинностью или авидностью. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно-реактивным в отношении антигена человека и антигена грызуна аналогичного типа или класса. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно-реактивным в отношении антигена грызуна и антигена не относящегося к человеку примата аналогичного типа или класса. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно-реактивным в отношении антигена человека, антигена не относящегося к человеку примата и антигена грызуна аналогичного типа или класса.

[00043] **DMD:** При использовании в настоящем документе термин "DMD" относится к гену, который кодирует белок дистрофин, ключевой компонент дистрофин-гликопротеинового комплекса, который соединяет внутренний цитоскелет и внеклеточный матрикс в мышечных клетках, в частности, в мышечных волокнах. Делеции, дубликации и точечные мутации в DMD могут вызывать дистрофинопатии, такие как миодистрофию Дюшенна, миодистрофию Беккера или кардиомиопатию. Использование альтернативных промоторов и альтернативный сплайсинг приводят к образованию множества различных вариантов транскриптов и изоформ белка для этого гена. В некоторых вариантах осуществления ген дистрофина (DMD или ген DMD) может быть геном человека (Gene ID: 1756), не относящегося к человеку примата (например, Gene ID: 465559) или геном грызуна (например, Gene ID: 13405; Gene ID: 24907). Кроме того, было охарактеризовано несколько вариантов человеческих транскриптов (например, аннотированных под номерами доступа в GenBank RefSeq: NM_000109.3, NM_004006.2, NM_004009.3, NM_004010.3 и NM_004011.3), которые кодируют различные изоформы белка.

[00044] **Аллель DMD:** При использовании в настоящем документе термин "аллель DMD" относится к любой из альтернативных форм (например, дикому типу или мутантным формам) гена DMD. В некоторых вариантах осуществления аллель DMD может кодировать дистрофин, который сохраняет свои нормальные и типичные функции. В некоторых вариантах осуществления аллель DMD может содержать одну или больше мутаций, которые приводят к мышечной дистрофии. Обычные мутации, которые приводят к миодистрофии Дюшенна, содержат сдвиг рамки считывания, делеции, замены и дубликативные мутации в одном или больше из 79 экзонов, присутствующих в аллеле дистрофина, например, в экзоне 8, экзоне 23, экзоне 41, экзоне 44, экзоне 45, экзоне 50, экзоне 51, экзоне 52, экзоне 53 или экзоне 55. Дополнительные примеры мутаций DMD раскрыты, например, в публикации Flanigan KM, et al., *Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large*

cohort. Hum Mutat. 2009 Dec; 30 (12):1657-66, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00045] **Дистрофинопатия:** При использовании в настоящем документе термин "дистрофинопатия" относится к мышечному заболеванию, возникающему вследствие присутствия одного или больше мутантных аллелей DMD. Дистрофинопатии содержат спектр состояний (от легких до тяжелых), содержащих миодистрофию Дюшенна, миодистрофию Беккера и DMD-ассоциированную дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). В некоторых вариантах осуществления дистрофинопатия с одной стороны фенотипически связана с бессимптомным повышением концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови и/или (например, и) мышечными судорогами с миоглобинурией. В некоторых вариантах осуществления дистрофинопатия с другой стороны фенотипически связана с прогрессирующими мышечными заболеваниями, которые обычно классифицируются как миодистрофия Дюшенна или Беккера, когда преимущественно поражаются скелетные мышцы, и как DMD-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), когда поражается сердце. Симптомы миодистрофии Дюшенна содержат потерю мышечной массы или дегенерацию мышц, снижение мышечной функции, псевдогипертрофию языка и икроножных мышц, повышенный риск неврологических нарушений и сокращение продолжительности жизни. Миодистрофия Дюшенна связана с записью в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) под номером 310200. Миодистрофия Беккера связана с записью в OMIM под номером 300376. Дилатационная кардиомиопатия связана с записью в OMIM под номером X 302045.

[00046] **Экзонный энхансер сплайсинга (ESE):** В настоящем документе термин "экзонный энхансер сплайсинга" или "ESE" относится к мотиву в последовательности нуклеиновой кислоты экзона гена, пре-мРНК или мРНК, который направляет или усиливает сплайсинг пре-мРНК с образованием мРНК, например, как описано в публикации Blencowe et al., Trends Biochem Sci 25, 106-10 (2000), включенной в настоящий документ посредством ссылки. ESE может быть указан как элемент сплайсинга. Элементы ESE могут направлять или усиливать сплайсинг, например, с удалением одного или больше интронов и/или одного или больше экзонов из транскрипта гена. Мотивы ESE обычно имеют длину 6-8 нуклеиновых оснований. Белки SR (например, белки, кодируемые генами SRSF1, SRSF2, SRSF3, SRSF4, SRSF5, SRSF6, SRSF7, SRSF8, SRSF9, SRSF10, SRSF11, SRSF12, TRA2A или TRA2B) связываются с ESE посредством области мотива распознавания РНК, способствуя сплайсингу. Мотивы ESE могут быть идентифицированы с помощью ряда методов, в том числе методов, описанных в публикации Cartegni et al., Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 13, 3568-3571, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00047] **Каркасная область:** При использовании в настоящем документе термин "каркасная область" или "каркасная последовательность" относится к остальным последовательностям вариабельной области без CDR-областей. Поскольку точное

определение последовательности CDR можно выполнить с помощью различных систем, значение термина "каркасная последовательность" подлежит, соответственно, разным интерпретациям. Шесть CDR-областей (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 легкой цепи и CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 тяжелой цепи) также разделяют каркасные области легкой цепи и тяжелой цепи на четыре подобласти (FR1, FR2, FR3 и FR4) на каждой цепи, причем CDR1 располагается между FR1 и FR2, CDR2 - между FR2 и FR3, и CDR3 - между FR3 и FR4. Без определения конкретных подобластей как FR1, FR2, FR3 или FR4, каркасная область, как указано другими, представляет собой комбинированные FR в переменной области одной, природной цепи иммуноглобулина. При использовании в настоящем документе FR представляет собой одну из четырех подобластей, и FR-области представляют собой две или больше из четырех подобластей, составляющих каркасную область. Ацепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи человека известны в уровне техники. В одном варианте осуществления ацепторные последовательности, известные в уровне техники, могут использоваться в антителах, раскрытых в настоящем документе.

[00048] **Человеческое антитело:** Предполагается, что при использовании в настоящем документе термин "человеческое антитело" содержит антитела, имеющие переменные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или возникающие в результате соматической мутации *in vivo*), например, в CDR-областях и, в частности, CDR3. Впрочем, термин "человеческое антитело" при использовании в настоящем документе не предназначен для включения антител, в которых CDR-последовательности, происходящие из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, перевивают на человеческие каркасные последовательности.

[00049] **Гуманизированное антитело:** Термин "гуманизированное антитело" относится к антителам, которые содержат последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи из не относящихся к человеку видов (например, мыши), но в которых, по меньшей мере, часть последовательности VH и/или (например, и) VL изменена с получением более "человекоподобной" последовательности, т.е. более похожей на последовательности переменной области зародышевой линии человека. Одним из типов гуманизированного антитела является антитело с перевитой CDR, в котором человеческие CDR-последовательности содержат нечеловеческие последовательности VH и VL для замены соответствующих нечеловеческих CDR-последовательностей. В одном из вариантов осуществления предложены гуманизированные антитела против Tfr1 и их антигенсвязывающие части. Такие антитела могут быть созданы путем получения мышиных моноклональных антител против Tfr1 с использованием классической гибридомной технологии с последующей гуманизацией при использовании генной инженерии *in vitro*, например, как раскрыто в публикации PCT WO 2005/123126 A2 Kasaiian

et al.

[00050] **Интернализующийся рецептор клеточной поверхности:** При использовании в настоящем документе термин "интернализующийся рецептор клеточной поверхности" относится к рецептору клеточной поверхности, который интернализуется клетками, например, в результате внешней стимуляции, например, связывания лиганда с рецептором. В некоторых вариантах осуществления интернализуемый рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством эндоцитоза. В некоторых вариантах осуществления интернализуемый рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления интернализуемый рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством клатрин-независимого пути, такого как, например, фагоцитоз, макропиноцитоз, кавеола- и рафт-опосредованный захват или конститутивный клатрин-независимый эндоцитоз. В некоторых вариантах осуществления интернализуемый рецептор клеточной поверхности содержит внутриклеточный домен, трансмембранный домен и/или (например, и) внеклеточный домен, который, необязательно, может дополнительно содержать лиганд-связывающий домен. В некоторых вариантах осуществления рецептор клеточной поверхности интернализуется клеткой после связывания лиганда. В некоторых вариантах осуществления лиганд может являться нацеленным на мышцы средством или нацеленным на мышцы антителом. В некоторых вариантах осуществления интернализуемый рецептор клеточной поверхности является трансферриновым рецептором.

[00051] **Выделенное антитело:** При использовании в настоящем документе термин "выделенное антитело" служит для обозначения антитела, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфично связывает трансферриновый рецептор, по существу не содержит антител, которые специфично связываются с другими антигенами кроме трансферринового рецептора). Впрочем, выделенное антитело, которое специфично связывается с комплексом трансферринового рецептора, может обладать перекрестной реактивностью в отношении других антигенов, таких как молекулы трансферриновых рецепторов из другого биологического вида. Кроме того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или (например, и) химических веществ.

[00052] **Нумерация по Кабату:** Термины "нумерация по Кабату", "определения по Кабату" и "мечение по Кабату" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины, известные в уровне техники, относятся к системе нумерации аминокислотных остатков, являющихся более вариабельными (т.е. гипервариабельными), нежели другие аминокислотные остатки в вариабельных областях тяжелой и легкой цепи антитела или его антигенсвязывающей части (Kabat et al. (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-391 и Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). В случае

вариабельной области тяжелой цепи гипервариабельная область расположена в границах положений аминокислот 31-35 в случае CDR1, положений аминокислот 50-65 в случае CDR2 и положений аминокислот 95-102 в случае CDR3. Что касается вариабельной области легкой цепи, гипервариабельная область расположена в границах положений аминокислот 24-34 в случае CDR1, положений аминокислот 50-56 в случае CDR2 и положений аминокислот 89-97 в случае CDR3.

[00053] **Молекулярная нагрузка:** При использовании в настоящем документе термин "молекулярная нагрузка" относится к молекуле, функция которой заключается в модуляции результата биологического процесса. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка соединена или иным способом ассоциирована с нацеленным на мышцы средством. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка является низкомолекулярным соединением, белком, пептидом, нуклеиновой кислотой или олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления функция молекулярной нагрузки заключается в модуляции транскрипции последовательности ДНК, модуляции экспрессии белка или модуляции активности белка. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка является олигонуклеотидом, который содержит цепь, имеющую область комплементарности с геном-мишенью.

[00054] **Нацеленное на мышцы средство:** При использовании в настоящем документе термин "нацеленное на мышцы средство" относится к молекуле, которая специфично связывается с антигеном, экспрессирующимся на мышечных клетках. Антиген в мышечных клетках или на их поверхности может быть мембранным белком, например, интегральным мембранным белком или периферическим мембранным белком. Как правило, средство, нацеленное на мышцы, специфично связывается с антигеном на мышечных клетках, что способствует интернализации нацеленного на мышцы средства (и любой ассоциированной молекулярной нагрузки) в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство специфично связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности на мышцах и может интернализироваться в мышечные клетки посредством рецептор-опосредованной интернализации. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является малой молекулой, белком, пептидом, нуклеиновой кислотой (например, аптамером) или антителом. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство соединено с молекулярной нагрузкой.

[00055] **Нацеленное на мышцы антитело:** При использовании в настоящем документе термин "нацеленное на мышцы антитело" относится к нацеленному на мышцы средству, которое представляет собой антитело, которое специфично связывается с антигеном, присутствующим в мышечных клетках или на их поверхности. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело специфично связывается с антигеном на мышечных клетках, что способствует интернализации нацеленного на мышцы антитела (и любой ассоциированной молекулярной нагрузки) в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело специфично

связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, присутствующим на мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело является антителом, которое специфично связывается с трансферриновым рецептором.

[00056] **Олигонуклеотид:** При использовании в настоящем документе термин "олигонуклеотид" относится к олигомерному соединению нуклеиновой кислоты длиной до 200 нуклеотидов. Неограничивающие примеры олигонуклеотидов содержат РНКи олигонуклеотиды (например, миРНК, мшРНК), микроРНК, гэпмеры, миксмеры, фосфородиамидат-морфолинопроизводные, пептидо-нуклеиновые кислоты, аптамеры, гидовые нуклеиновые кислоты (например, гидовые РНК Cas9) и т.д. Олигонуклеотиды могут быть одноцепочечными или двухцепочечными. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать один или больше модифицированных нуклеозидов (например, 2'-О-метил- модификации сахара, модификации пурина или пиримидина). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать одну или больше модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать одну или больше фосфоротиоатных связей, которые могут находиться в стереохимической конформации Rp или Sp.

[00057] **Рекомбинантное антитело:** При использовании в настоящем документе термин "рекомбинантное человеческое антитело" служит для включения всех антител человека, полученных, экспрессированных, созданных или выделенных рекомбинантными способами, таких как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (что более подробно описано в настоящем описании), антитела, выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки человеческих антител (Hoogenboom H. R., (1997) TIB Tech. 15:62-70; Azzazy H., and Highsmith W. E., (2002) Clin. Biochem. 35:425-445; Gavilondo J. V., and Larrick J. W. (2002) BioTechniques 29:128-145; Hoogenboom H., and Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378), антитела, выделенные у животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor, L. D., et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295; Kellermann S-A., and Green L. L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13:593-597; Little M. et al (2000) Immunology Today 21:364-370), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые содержат сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулинов человека в другие последовательности ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела содержат переменные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования животного, трансгенного по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности VH и VL областей рекомбинантных антител являются последовательностями, которые, хоть и получены и относятся к последовательностям VH

и VL зародышевой линии человека, могут не присутствовать в природном репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*. Один вариант осуществления изобретения относится к полностью человеческим антителам, способным связываться с трансферриновым рецептором человека, которые могут быть созданы способами, хорошо известными в данной области, такими как, без ограничения, использование фаговых библиотек Ig человека, таких как описанные в публикации PCT WO 2005/007699 A2 Jermutus et al.

[00058] **Область комплементарности:** При использовании в настоящем документе термин "область комплементарности" относится к нуклеотидной последовательности, например олигонуклеотида, которая достаточно комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности, например, нуклеиновой кислоты-мишени, в результате чего две нуклеотидные последовательности могут отжигаться друг с другом в физиологических условиях (например, в клетке). В некоторых вариантах осуществления область комплементарности полностью комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоты-мишени. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления область комплементарности частично комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоте-мишени (например, по меньшей мере 80%, 90%, 95% или 99% комплементарности). В некоторых вариантах осуществления область комплементарности содержит 1, 2, 3 или 4 некомплементарных оснований по сравнению с когнатной нуклеотидной последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени.

[00059] **Специфично связывается:** При использовании в настоящем документе термин "специфично связывается" относится к способности молекулы связываться с партнером по связыванию с такой степенью аффинности или avidности, которая позволяет использовать молекулу для различения партнера по связыванию и соответствующего контроля в анализе связывания или другом контексте связывания. В отношении антитела термин "специфично связывается" относится к способности антитела связываться со специфическим антигеном с такой степенью аффинности или avidности по сравнению с соответствующим референсным антигеном или антигенами, которая позволяет использовать антитело для различения специфического антигена от других, например, в такой степени, которая обеспечивает избирательное направленное взаимодействие с некоторыми клетками, например мышечными клетками, посредством связывания с антигеном, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается с мишенью, если антитело имеет K_D для связывания мишени по меньшей мере приблизительно 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M или меньше. В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается с трансферриновым рецептором, например, эпитопом апикального домена трансферринового рецептора.

[00060] **Акцепторный сайт сплайсинга:** При использовании в настоящем документе термин "акцепторный сайт сплайсинга" или "акцептор сплайсинга" относится к

мотиву в последовательности нуклеиновой кислоты на 3'-конце интрона или в стыке интрона/экзона гена или пре-мРНК, который участвует в сплайсинге пре-мРНК с образованием мРНК (т.е. удалении интронов из пре-мРНК) и может быть указан как элемент сплайсинга. Акцепторный сайт сплайсинга содержит терминальную последовательность AG на 3'-конце интрона, перед которой (в 5'-положении), как правило, расположена область с высоким содержанием пиримидинов (C/U). Слева от акцепторного сайта сплайсинга располагается точка ветвления. Формирование промежуточной петлевой структуры типа лассо в результате реакции переэтерификации между точкой ветвления и донорным сайтом сплайсинга высвобождает 3'-ОН 5'-экзона, который затем реагирует с первым нуклеотидом 3'-экзона, в результате чего экзоны соединяются, и высвобождается петля интрона. Последовательность AG на 3'-конце интрона в акцепторном сайте сплайсинга, как известно, важна для правильного сплайсинга, так как изменение даже одного из этих нуклеотидов приводит к ингибированию сплайсинга. В редких случаях альтернативные акцепторные сайты сплайсинга имеют AC на 3'-конце интрона вместо более распространенного AG. Общий мотив акцепторного сайта сплайсинга имеет последовательность [Y-богатая область]-NCAGG или Y_xNYAGG, или подобную последовательность, в которой Y представляет собой пиримидин, N представляет собой любой нуклеотид, и x является числом от 4 до 20. После AG следует сайт разреза, который представляет собой 3'-концевые нуклеотиды вырезанного интрона.

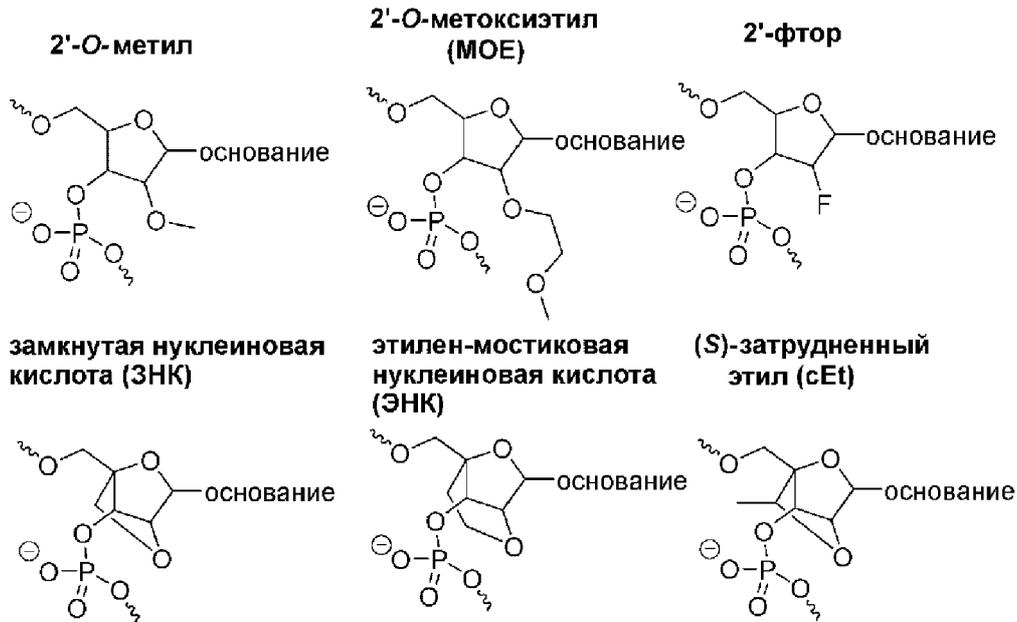
[00061] **Донорный сайт сплайсинга:** При использовании в настоящем документе термин "донорный сайт сплайсинга" или "донора сплайсинга" относится к мотиву в последовательности нуклеиновой кислоты на 5'-конце интрона или на стыке экзона/интрона гена или пре-мРНК, который участвует в сплайсинге пре-мРНК в мРНК (т.е. удалении интронов из пре-мРНК) и может быть указан как элемент сплайсинга. Донорный сайт сплайсинга содержит концевую последовательность GU на 5'-конце интрона в более протяженной и в целом неограниченной последовательности. В ходе сплайсинга, 2'-ОН нуклеотида в точке ветвления инициирует реакцию переэтерификации посредством нуклеофильной атаки на 5'-G интрона в донорном сайте сплайсинга. В результате G отщепляется от пре-мРНК и связывается уже с нуклеотидом в точке ветвления, образуя петлевую структуру типа лассо. 3'-нуклеотид экзона, расположенного выше против хода транскрипции, затем связывает акцепторный сайт сплайсинга, с соединением экзонов и вырезанием интрона. Типичный донорный сайт сплайсинга имеет последовательность GGGURAGU или AGGURNNG, или подобную последовательность, в которой R представляет собой пурин, а N представляет собой любой нуклеотид. Сайт разреза расположен перед первым GU (т.е. GG/GURAGU или AG/GURNNG), который представляет собой 5'-концевые нуклеотиды вырезанного интрона.

[00062] **Субъект:** При использовании в настоящем документе термин "субъект" относится к млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой не относящегося к человеку примата или грызуна. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах

осуществления субъект является пациентом, например, пациентом-человеком, имеющим заболевание или подозреваемым на наличие заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект является пациентом-человеком, имеющим или подозреваемым на наличие заболевания, которое вызвано присутствием мутантной последовательности гена DMD, например, с мутацией в экзоне последовательности гена DMD. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет дистрофинопатию, например, миодистрофию Дюшенна. В некоторых вариантах осуществления субъектом является пациент, имеющий мутацию гена DMD, который может подвергаться пропуску экзона 44.

[00063] **Трансферриновый рецептор:** При использовании в настоящем документе термин "трансферриновый рецептор" (также известный как TFRC, CD71, p90 или TFR1) относится к интернализирующемуся рецептору клеточной поверхности, который связывается с трансферрином, способствуя захвату железа посредством эндоцитоза. В некоторых вариантах осуществления трансферриновый рецептор может происходить из человека (NCBI Gene ID 7037), не относящегося к человеку примата (например, NCBI Gene ID 711568 или NCBI Gene ID 102136007) или грызуна (например, NCBI Gene ID 22042). Кроме того, охарактеризовано множество вариантов человеческих транскриптов, кодирующих разные изоформы рецептора (например, аннотированные под номерами доступа в GenBank RefSeq: NP_001121620.1, NP_003225.2, NP_001300894.1 и NP_001300895.1).

[00064] **2'-модифицированный нуклеозид:** При использовании в настоящем документе термины "2'-модифицированный нуклеозид" и "2'-модифицированный рибонуклеозид" используют взаимозаменяемо и относятся к нуклеозиду, имеющему остаток сахара, модифицированный в 2'-положении. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом, где 2'- и 4'-положения сахара соединены мостиком (например, метиленовым, этиленовым или (S)-затрудненным этиловым мостиком). В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом, например, в котором 2'-положение остатка сахара замещено. Неограничивающие примеры 2'-модифицированных нуклеозидов содержат: 2'-дезокси, 2'-фтор (2'-F), 2'-О-метил (2'-O-Me), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-аминопропил (2'-O-AP), 2'-О-диметиламиноэтил (2'-O-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE), 2'-О-М-метилацетамидонуклеозид (2'-O-NMA), замкнутую нуклеиновую кислоту (ЗНК, нуклеиновую кислоту с метиленовым мостиком), нуклеиновую кислоту с этиленовым мостиком (ЭНК) и нуклеиновую кислоту с (S)-затрудненным этиловым мостиком (сEt). В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированные нуклеозиды, описанные в настоящем документе, представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды, при этом олигонуклеотиды, содержащие 2'-модифицированные нуклеозиды, обладают повышенной аффинностью к последовательностям-мишеням по сравнению с немодифицированным олигонуклеотидом. Примеры структур 2'-модифицированных нуклеозидов приведены ниже:



Эти примеры приведены с фосфатными группами, но между 2'-модифицированными нуклеозидами предусмотрены любые межнуклеозидные связи.

II. Комплексы

[00065] В настоящем документе предложены комплексы, которые содержат направляющее средство, например антитело, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит нацеленное на мышцы антитело, ковалентно связанное с олигонуклеотидом. Комплекс может содержать антитело, которое специфично связывается с одним антигенным участком или связывается по меньшей мере с двумя антигенными участками, которые могут существовать на одном или на разных антигенах.

[00066] Комплекс может использоваться для модуляции активности или функции по меньшей мере одного гена, белка и/или (например, и) нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка, присутствующая в комплексе, отвечает за модуляцию гена, белка и/или (например, и) нуклеиновых кислот. Молекулярная нагрузка может быть малой молекулой, белком, нуклеиновой кислотой, олигонуклеотидом или любой молекулой, способной модулировать активность или функцию гена, белка и/или (например, и) нуклеиновой кислоты в клетке. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой олигонуклеотид, который направленно взаимодействует с повтором, ассоциированным с заболеванием, в клетках, например, мышечных клетках или клетках ЦНС.

[00067] В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит нацеленное на мышцы средство, например, антитело против трансферринового рецептора, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, например, антисмысловым олигонуклеотидом, который направленно взаимодействует с DMD, способствуя пропуску экзона, например, в транскрипте, кодируемом мутантным аллелем DMD. В некоторых вариантах осуществления комплекс направленно взаимодействует с пре-мРНК DMD, способствуя

пропуску экзона 44 в пре-мРНК DMD.

А. Нацеленные на мышцы средства

[00068] Некоторые аспекты изобретения относятся к нацеленным на мышцы средствам, например, для доставки молекулярной нагрузки в мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления такие нацеленные на мышцы средства способны связываться с мышечной клеткой, например, посредством специфического связывания с антигеном на мышечной клетке и доставлять связанную молекулярную нагрузку в мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка связана (например, ковалентно связана) с нацеленным на мышцы средством и интернализуется в мышечную клетку при связывании нацеленного на мышцы средства с антигеном на мышечной клетке, например, посредством эндоцитоза. Следует понимать, что в соответствии с изобретением могут использоваться различные типы нацеленных на мышцы средств, и что любые мышечные мишени (например, мышечные поверхностные белки) могут быть подвергнуты адресному воздействию с применением любого типа нацеленного на мышцы средства, описанного в настоящем документе. Например, нацеленное на мышцы средство может содержать или состоять из малой молекулы, нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК), пептида (например, антитела), липида (например, микровезикулы) или остатка сахара (например, полисахарида). Примеры нацеленных на мышцы средств более подробно описаны в настоящем документе, впрочем, следует понимать, что примеры нацеленных на мышцы средств, представленных в настоящем документе, не являются ограничивающими.

[00069] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены нацеленные на мышцы средства, которые специфично связываются с антигеном на мышце, такой как скелетная мышца, гладкая мышца или сердечная мышца. В некоторых вариантах осуществления любые нацеленные на мышцы средства, предложенные в настоящем документе, связываются (например, специфично связываются) с антигеном на скелетно-мышечной клетке, гладкомышечной клетке и/или (например, и) кардиомиоците.

[00070] При взаимодействии с мышечно-специфическими элементами распознавания клеточной поверхности (например, белками клеточной мембраны) можно обеспечить тканевую локализацию и селективный захват мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления молекулы, которые являются субстратами для переносчиков мышечного захвата, могут использоваться для доставки молекулярной нагрузки в мышечную ткань. Связывание с элементами распознавания поверхности мышечной клетки с последующим эндоцитозом может позволять проникать в мышечные клетки даже крупным молекулам, таким как антитела. В качестве другого примера, молекулярная нагрузка, конъюгированная с трансферрином или антителами против TfR1, может захватываться мышечными клетками посредством связывания с трансферриновым рецептором, который затем может подвергаться эндоцитозу, например, посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза.

[00071] Нацеленные на мышцы средства могут использоваться для сосредоточения

молекулярной нагрузки (например, олигонуклеотида) в мышце при снижении токсического действия, ассоциированного с эффектами в других тканях. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство сосредотачивает связанную молекулярную нагрузку в мышечных клетках по сравнению с другим типом клеток в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство сосредотачивает связанную молекулярную нагрузку в мышечных клетках (например, скелетно-мышечных, гладкомышечных клетках или кардиомиоцитах) в количестве, которое по меньшей мере в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз больше, чем количество в неммышечных клетках (например, клетках печени, нервных клетках, клетках крови или жировых клетках). В некоторых вариантах осуществления токсичность молекулярной нагрузки у субъекта снижается по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% при введении субъекту, когда она связана с нацеленным на мышцы средством.

[00072] В некоторых вариантах осуществления для достижения селективности в отношении мышц может потребоваться мышечный элемент распознавания (например, антиген мышечной клетки). В качестве одного примера нацеленное на мышцы средство может быть малой молекулой, которая является субстратом для переносчика мышечно-специфического захвата. В качестве другого примера нацеленное на мышцы средство может быть антителом, которое проникает в мышечную клетку посредством опосредованного переносчиком эндоцитоза. В качестве еще одного примера нацеленное на мышцы средство может быть лигандом, который связывается с рецептором клеточной поверхности на мышечной клетке. Следует понимать, что, хотя подходы на основе переносчиков обеспечивают прямой путь для проникновения в клетку, таргетинг на основе рецепторов может содержать стимулируемый эндоцитоз для достижения нужного участка действия.

i. Нацеленные на мышцы антитела

[00073] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является антителом. Как правило, высокая специфичность антител по отношению к их антигену-мишени обеспечивает потенциал селективного воздействия на мышечные клетки (например, скелетно-мышечные клетки, гладкомышечные клетки и/или (например, и) кардиомиоциты). Такая специфичность также может ограничивать нецелевую токсичность. Примеры антител, способных направленно взаимодействовать с поверхностным антигеном мышечных клеток, были описаны и включены в объем изобретения. Например, антитела, которые направленно взаимодействуют с поверхностью мышечных клеток, описаны в публикациях Arahata K., et al. "Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide" *Nature* 1988; 333: 861-3; Song K.S., et al. "Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins" *J Biol Chem* 1996; 271: 15160-5; и Weisbart R.H. et al., "Cell type specific targeted intracellular delivery into muscle of monoclonal antibody that binds myosin lib" *Mol Immunol*.

2003 *Mag*, 39(13):78309; полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

а. Антитела против трансферринового рецептора (TfR)

[00074] Некоторые аспекты настоящего изобретения основаны на понимании того, что средства, связывающиеся с трансферриновым рецептором, например антитела против трансферринового рецептора, способны к адресному взаимодействию с мышечной клеткой. Рецепторы трансферрина являются интернализирующимися рецепторами клеточной поверхности, которые транспортируют трансферрин через клеточную мембрану и участвуют в регуляции и гомеостазе внутриклеточных уровней железа. В некоторых аспектах изобретения предложены связывающие трансферриновый рецептор белки, которые способны связываться с трансферриновым рецептором. Таким образом, в аспектах настоящего изобретения предложены связывающие белки (например, антитела), которые связываются с трансферриновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления связывающие белки, которые связываются с трансферриновым рецептором, интернализируются вместе с любой связанной молекулярной нагрузкой в мышечную клетку. При использовании в настоящем документе антитело, которое связывается с трансферриновым рецептором, может попеременно именоваться как антитело к трансферриновому рецептору, антитело против трансферринового рецептора или антитело против TfR1. Антитела, которые связываются, например специфично связываются, с трансферриновым рецептором, могут интернализоваться в клетку, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, при связывании с трансферриновым рецептором.

[00075] Следует понимать, что антитела против TfR1 могут быть получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании нескольких известных способов, например, конструирования библиотек с использованием фагового дисплея. Примеры таких способов охарактеризованы в данной области и включены посредством отсылок (Diez, P. et al. "High-throughput phage-display screening in array format", *Enzyme and microbial technology*, 2015, 79, 34-41; Christoph M. H. and Stanley, J.R. "Antibody Phage Display: Technique and Applications" *J Invest Dermatol*. 2014, 134:2; Engleman, Edgar (Ed.) "Human Hybridomas and Monoclonal Antibodies", 1985, Springer). В других вариантах осуществления антитело против TfR1 было ранее охарактеризовано или описано. В уровне техники известны антитела, которые специфично связываются с трансферриновым рецептором (см., например, патент США 4,364,934, поданный 12/4/1979, "Monoclonal antibody to human early thymocyte antigen and methods for preparing same"; патент США 8,409,573, поданный 6/14/2006, "Anti-CD71 monoclonal antibodies and uses thereof for treating malignant tumor cells"; патент США 9,708,406, поданный 5/20/2014, "Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use"; патент США 9,611,323, поданный 12/19/2014, "Low affinity blood brain barrier receptor antibodies and uses therefor"; WO 2015/098989, поданную 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier"; Schneider C. et al. "Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9" *J Biol Chem*. 1982, 257:14, 8516-8522; Lee et al. "Targeting

Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse", 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052).

[00076] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с трансферриновым рецептором с высокой специфичностью и аффинностью. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, специфично связывается с любым внеклеточным эпитопом трансферринового рецептора или эпитопом, который становится экспонированным для антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, специфично связываются с трансферриновым рецептором человека, не относящихся к человеку приматов, мыши, крысы и т.д. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связываются с трансферриновым рецептором человека. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом трансферринового рецептора человека или не относящегося к человеку примата, как представлено в SEQ ID NO: 105-108. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом, соответствующим аминокислотам 90-96 трансферринового рецептора человека, как представлено в SEQ ID NO: 105, который не является апикальным доменом трансферринового рецептора.

[00077] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, клон 8 антитела против TfR в Таблице 2 ниже), связываются с эпитопом в TfR1, где эпитоп содержит остатки аминокислот 214-241 и/или аминокислот 354-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, содержащий остатки аминокислот 214-241 и аминокислот 354-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, содержащий один или больше остатков Y222, T227, K231, H234, T367, S368, S370, T376 и S378 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, содержащий остатки Y222, T227, K231, H234, T367, S368, S370, T376 и S378 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105.

[00078] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывает эпитоп в TfR1, где эпитоп содержит остатки аминокислот 258-291 и/или аминокислот 358-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, содержащий остатки аминокислот 258-291 и аминокислот 358-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывают эпитоп, содержащий один или больше из остатков K261, S273, Y282, T362, S368, S370 и

K371 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывают эпитоп, содержащий остатки K261, S273, Y282, T362, S368, S370 и K371 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105.

[00079] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора человека, соответствующей последовательности NCBI NP_003225.2 (изоформы 1 белка трансферринового рецептора 1, *Homo sapiens*), является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLA VDEEENADNNTK
 ANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPEGE
 DFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNEN SYVPREAGSQKDENLALYVENQF
 REFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGRL VYLVENPGGYVAYSKAATVTGK
 LVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEK VANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV
 NAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSR SGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGD
 CPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKLN IFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDA
 WGPAAKSGVGTALLKLAQMFSDMVLKDGFPQRSIIF ASWSAGDFGSGVATEWLEG
 YLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTL IEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNW
 ASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYP YLGTMDTYKELIERIPELNKVAR
 AAAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLLSFVRDL NQYRADIKEMGLSLQWLYSAR
 GDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKNDRVMRVEY HFLSPYVSPKESPFRRHVFWGS
 GSHTLPALLENLKLRRQNNGAFNETLFRNQLALATW TIQGAANALSGDVWDIDNEF
 (SEQ ID NO: 105).

[00080] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора не относящегося к человеку примата, соответствующей последовательности NCBI NP_001244232.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Macaca mulatta*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLG VDEEENTDNNTK
 PNGTKPKRCGNICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEE
 DFPAAPRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFSTIKLLNEN LYVPREAGSQKDENLALYIENQF
 REFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGGL VYLVENPGGYVAYSKAATVTGK
 LVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEK VANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV
 KADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPSSQ SGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEG
 DCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILN IFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRD
 AWGPAAKSSVGTALLKLAQMFSDMVLKDGFPQRSIIF ASWSAGDFGSGVATEWLE
 GYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTL IEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSN
 WASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYP YLGTMDTYKELVERIPELNKV
 ARAAAEVAGQFVIKLT HDTELNLDYERYNSQLLFLRDL NQYRADVKEMGLSLQWLYS
 ARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKNDRVMRVEY YFLSPYVSPKESPFRRHVFW
 GSGSHTLSALLESLKLRQNNSAFNETLFRNQLALATW TIQGAANALSGDVWDIDNEF
 (SEQ ID NO: 106)

[00081] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора

не относящегося к человеку примата, соответствующей последовательности NCBI XP_005545315.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Macaca fascicularis*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLGVD EENTDNNTK
 ANGTPKPKRCGGNICYGTIAV IIFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEE
 DFPAAPRLYWDDLKRK LSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGS QKDENLALYIENQF
 REFKLSKVWRDQH FVKIQVKDSAQNSV IIVDKNGGLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGK
 LVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV
 KADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEG
 DCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLT VSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRD
 AWGPGA AKSSVGTALLKLAQMFSDMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATEWLE
 GYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKV SASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSN
 WASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKV
 ARAAAEVAGQFVIKLTHTDELNDYERYNSQLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYS
 ARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDK FVMKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPRHFVFW
 GSGSHTLSALLESLKLRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF
 (SEQ ID NO: 107).

[00082] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора мыши, соответствующей последовательности NCBI NP_001344227.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Mus musculus*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDN SHVEMKLAAD EEEENADNNM
 KASVRKPKRFNGRLCFAAIALVIFLIGFMSGYLG YCKRVEQKEECVKLAETEETDKSET
 METEDVPTSSRLYWADLK TLLSEKLN SIEFADTIKQLSQNTYTPREAGS QKDESLAYYIE
 NQFHEFKFSKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVS
 GKL VHANFGTKKDFEELSYSVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKF
 PVVEADLALFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GK
 MEGSCPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGA
 QRDALGAGVAAKSSVGTGLLLKLAQVFS DMISKDGF RPSRSIIFASWTAGDFGAVGATE
 WLEGYLSSLHLKAFTYINLDKVV LGTSNFKV SASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLY
 RDSNWISKVEKLSFDNAAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQ
 LNQMVRTAAEVAGQLIKLTHDVELNDYEMYSKLLSFMKDLNQFKTDIRDMGLSLQ
 WLYSARGDYFRATSRLTTDFHNAEKTNR FVMREINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPRHI
 FWGSGSHTLSALVENLKL RQKNITAFNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNE
 F (SEQ ID NO: 108)

[00083] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 связывается со следующим аминокислотным сегментом рецептора:

FVKIQVKDSAQNSV IIVDKNGRLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGKLVHANFGT
 KKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAEL SFFGH
 AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPSDWKTD
 STCRMVTSESKNVKLT VSNVLKE (SEQ ID NO: 109) и не ингибирует связывающие

взаимодействия между трансферриновым рецептором и трансферрином и/или (например, и) белком гемохроматоза человека (также известным как HFE). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, не связывает эпитоп в SEQ ID NO: 109.

[00084] Для получения антител, фрагментов антител или антигенсвязывающих средств можно использовать соответствующие методы, например, методики рекомбинантных ДНК. В некоторых вариантах осуществления антитело также может быть получено путем создания гибридом (см., например, Kohler, G and Milstein, C. "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity" *Nature*, 1975, 256:495-497). Представляющий интерес антиген можно использовать в качестве иммуногена в любой форме, например, рекомбинантной или природной форме. Гибридомы подвергают скринингу при использовании стандартных методов, например, скринингу с помощью ИФА, для обнаружения по меньшей мере одной гибридомы, которая продуцирует антитело, которое направлено на конкретный антиген. Антитела также могут быть получены путем скрининга библиотек экспрессии белков, которые экспрессируют антитела, например, библиотеки фагового дисплея. Дизайн библиотек фагового дисплея также может использоваться в некоторых вариантах осуществления (см., например, патент США 5,223,409, поданный 3/1/1991, "Directed evolution of novel binding proteins"; WO 1992/18619, поданную 4/10/1992, "Heterodimeric receptor libraries using phagemids"; WO 1991/17271, поданную 5/1/1991, "Recombinant library screening methods"; WO 1992/20791, поданную 5/15/1992, "Methods for producing members of specific binding pairs"; WO 1992/15679, поданную 2/28/1992, и "Improved epitope displaying phage"). В некоторых вариантах осуществления представляющий интерес антиген может использоваться для иммунизации не относящегося к человеку животного, например, грызуна или козы. В некоторых вариантах осуществления антитело затем получают из не относящегося к человеку животного, и при этом, необязательно, оно может быть модифицировано с использованием ряда методов, например, технологий рекомбинантных ДНК. В уровне техники известны дополнительные примеры получения антител и методов (см., например, Harlow et al. "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1988).

[00085] В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано, например, модифицировано посредством гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахаров или углеводов. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов конъюгированы с антителом посредством N-гликозилирования, O-гликозилирования, C-гликозилирования, глипирования (присоединения GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов представляют собой моносахариды, дисахариды, олигосахариды или гликаны. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов является

разветвленным олигосахаридом или разветвленным гликаном. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов содержат маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления присутствует приблизительно 1-10, приблизительно 1-5, приблизительно 5-10, приблизительно 1-4, приблизительно 1-3 или приблизительно 2 молекул сахара. В некоторых вариантах осуществления гликозилированное антитело полностью или частично гликозилировано. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано в результате химических реакций или ферментативными методами. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано *in vitro* или внутри клетки, которая, необязательно, может быть дефицитной по ферменту в пути N- или O-гликозилирования, например, гликозилтрансферазе. В некоторых вариантах осуществления антитело функционализировано с использованием молекул сахаров или углеводов, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*".

[00086] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 согласно настоящему изобретению содержит VL домен и/или (например, и) VH домен любого из антител против TfR1, выбранных из любой из Таблиц 2-7, и содержит константную область, содержащую аминокислотные последовательности константных областей молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY любого класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или любого подкласса (например, IgG2a и IgG2b). Неограничивающие примеры константных областей человека описаны в уровне техники, например, см. Kabat E A et al., (1991), выше.

[00087] В некоторых вариантах осуществления средства, связывающиеся с трансферриновым рецептором, например антитела против TfR1, могут направленно воздействовать на мышечную клетку и/или (например, и) опосредовать транспорт средства через гематоэнцефалический барьер. Трансферриновые рецепторы являются интернализирующимися рецепторами клеточной поверхности, которые переносят трансферрин через клеточную мембрану и участвуют в регуляции и гомеостазе внутриклеточных уровней железа. В некоторых аспектах настоящего изобретения представлены связывающие трансферриновый рецептор белки, которые способны связываться с трансферриновым рецептором. Антитела, которые связываются, например специфично связываются, с трансферриновым рецептором, могут интернализироваться в клетку, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, при связывании с трансферриновым рецептором.

[00088] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены гуманизированные антитела, которые связываются с трансферриновым рецептором с высокой специфичностью и аффинностью. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, специфично

связывается с любым внеклеточным эпитопом трансферринового рецептора или эпитопом, который становится доступным для взаимодействия с антителом. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, специфично связываются с трансферриновым рецептором человека, не относящихся к человеку приматов, мыши, крысы и т.д. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с трансферриновым рецептором человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом трансферринового рецептора человека или не относящегося к человеку примата, как представлено в SEQ ID NO: 105-108. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом, соответствующим аминокислотам 90-96 трансферринового рецептора человека, как представлено в SEQ ID NO: 105, который не присутствует в апикальном домене трансферринового рецептора. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1, но не связываются с TfR2.

[00089] В некоторых вариантах осуществления антитело против TFR1 специфично связывает TfR1 (например, TfR1 человека или не относящегося к человеку примата) с аффинностью связывания (например, как указано значением K_d) по меньшей мере приблизительно 10 M^{-4} , 10 M^{-5} , 10 M^{-6} , 10 M^{-7} , 10 M^{-8} , 10 M^{-9} , 10 M^{-10} , 10 M^{-11} , 10 M^{-12} , 10 M^{-13} или меньше. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1 с KD субнанолярного диапазона. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, селективно связываются с трансферриновым рецептором 1 (TfR1), но не связываются с трансферриновым рецептором 2 (TfR2). В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1 человека и TfR1 яванского макака (например, с K_d 10 M^{-7} , 10 M^{-8} , 10 M^{-9} , 10 M^{-10} , 10 M^{-11} , 10 M^{-12} , 10 M^{-13} или меньше), но не связываются с TfR1 мыши. Аффинность и кинетику связывания антитела против TfR1 можно определить с помощью любого подходящего метода, в том числе, без ограничения, биосенсорной технологии (например, ОСТЕТ или VIACORE). В некоторых вариантах осуществления связывание любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, не конкурирует со связыванием или не ингибирует связывание трансферрина с TfR1. В некоторых вариантах осуществления связывание любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, не конкурирует со связыванием или не ингибирует связывание HFE-бета-2-микроглобулина с TfR1.

[00090] Неограничивающие примеры антител против TfR1 представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Примеры антител против TfR1

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
3-A4	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPENGDT (SEQ ID NO: 2)	WIDPENGDTHEYASKFQD (SEQ ID NO: 8)	ENG (SEQ ID NO: 13)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPENGDTHEYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 17)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54T*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPETGDT (SEQ ID NO: 19)	WIDPETGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 20)	ETG (SEQ ID NO: 21)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPETGDTEYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 22)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54S*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPESGDT (SEQ ID NO: 23)	WIDPESGDTEYASKFQD (SEQ ID NO: 24)	ESG (SEQ ID NO: 25)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPESGDTEYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 26)		
	VL	DIVMTQAAPSPVPTPGESVSISCRSSKLLHSNGYTYLFWFLQRPQGS PQLLIYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-M12	CDR-H1	GYSITSGYY (SEQ ID NO: 27)	SGYYWN (SEQ ID NO: 33)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 38)
	CDR-H2	ITFDGAN (SEQ ID NO: 28)	YITFDGANNYNPSLKN (SEQ ID NO: 34)	FDG (SEQ ID NO: 39)
	CDR-H3	TRSSYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 29)	SSYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 35)	SYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 40)
	CDR-L1	QDISNF (SEQ ID NO: 30)	RASQDISNFLN (SEQ ID NO: 36)	SQDISNF (SEQ ID NO: 41)
	CDR-L2	YTS (SEQ ID NO: 31)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 37)	YTS (SEQ ID NO: 31)
	CDR-L3	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	GHTLPY (SEQ ID NO: 42)
	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLE WMGYITFDGANNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSVTTEDTATY YCTRSSYDYDVLDDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 43)		
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNFLNWWYQQRPDGTVKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFSLTVSNLEQEDIATYFCQQGHTLPY TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 44)		
5-H12	CDR-H1	GYSFTDYC (SEQ ID NO: 45)	DYCIN (SEQ ID NO: 51)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYCINWVNQRPGQGLEW IGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVY FCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 61)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33Y*	CDR-H1	GYSFTDYY (SEQ ID NO: 63)	DYYIN (SEQ ID NO: 64)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYINWVNQRPGQGLE WIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 65)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33D*	CDR-H1	GYSFTDYD (SEQ ID NO: 66)	DYDIN (SEQ ID NO: 67)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYDINWVNQRPGQGLE WIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 68)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
Клон 8 против TfR	CDR-H1	GYSFTSYW (SEQ ID NO: 138)	SYWIG (SEQ ID NO: 144)	GYSFTSY (SEQ ID NO: 149)
	CDR-H2	IYPGSDT (SEQ ID NO: 139)	IIYPGSDTRYSPSFQ GQ (SEQ ID NO: 145)	GDS (SEQ ID NO: 150)
	CDR-H3	ARFPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 140)	FPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 146)	PYDSSGYYSFD (SEQ ID NO: 151)
	CDR-L1	QSISSY (SEQ ID NO: 141)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 147)	QSISSY (SEQ ID NO: 152)
	CDR-L2	AAS (SEQ ID NO: 142)	AASSLQS (SEQ ID NO: 148)	AAS (SEQ ID NO: 142)
	CDR-L3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	SYSTPL (SEQ ID NO: 153)

* положения мутаций в соответствующих последовательностях VH, содержащих мутации, соответствуют нумерации Кабата

[00091] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения является гуманизированным вариантом любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1

настоящего изобретения содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, которые являются такими же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в любом из антител против TfR1, представленных в Таблице 2, и содержит гуманизированную переменную область тяжелой цепи и/или (например, и) гуманизированную переменную область легкой цепи.

[00092] Примеры аминокислотных последовательностей антител против TfR1, описанных в настоящем документе, представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Варибельные области антител против TfR1

Антитело	Аминокислотная последовательность варибельной области**
3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGL EWIG WIDPETGDTEYASKFQDR VTVTADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTL WLRRLDYWGQGL VTVSS (SEQ ID NO: 69)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ SPRLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3 (N54S*)/Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGL EWIG WIDPESGDTEYASKFQDR VTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT AVYYCTL WLRRLDYWGQGL VTVSS (SEQ ID NO: 71)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ SPRLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3/Vk4	V _H : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK DDYMYWVRQPPGKGL EWIG WIDPENGDTTEYASKFQDR VTVTADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTL WLRRLDYWGQGL VTVSS (SEQ ID NO: 72)
	V _L : DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ SPRLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQHLEYPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 70)
3M12 VH3/Vk2	V _H : QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWMGYITFDGANNYN PSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTA TYYCTR SSYDYDVL DYWGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 73)
	V _L : DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISN FLN WYQQKPGQPVKLL IYY TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYFCQQGHTLP YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH3/Vk3	V _H : QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWMGYITFDGANNYN PSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTA TYYCTR SSYDYDVL DYWGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 73)
	V _L : DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISN FLN WYQQKPGQPVKLL IYY TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQGHTL PYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 75)

Антитело	Аминокислотная последовательность варибельной области**
3M12 VH4/Vκ2	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISIRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT YYCTRSSYD YDVLDY WGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISN FLN WYQQK PGQP VKLL IYY TSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDF ATY FCQQGH T LP YTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH4/Vκ3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISIRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT YYCTRSSYD YDVLDY WGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISN FLN WYQQK PGQP VKLL IYY TSRLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDF ATY YCQQGH T LP PYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 75)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCK ASGYSFT DYYIN WVRQAPGQGL EWMGWI YPGSGN TRY SERFKGR VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE DYYPYHGMDY WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASE SVDGYDNS FMHWY QQKPG QPPKLLIFRAS NLESGVPDR FSGSGSRTDFTLTISS LQAE DVAVYYC Q QSSEDPWTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 78)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCK ASGYSFT DYDIN WVRQAPGQGL EWMGWI YPGSGN TRY SERFKGR VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE DYYPYHGMDY WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 79)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE SVDGYDNS FMHWY QQKPG QPPKLLIFRAS NLESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISS LQAE DVAVYYC Q QSSEDPWTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 80)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCK ASGYSFT DYYIN WVRQAPGQGL EWMGWI YPGSGN TRY SERFKGR VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE DYYPYHGMDY WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE SVDGYDNS FMHWY QQKPG QPPKLLIFRAS NLESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISS LQAE DVAVYYC Q QSSEDPWTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 80)
Клон 8 антитела против TfR	VH: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT SYWIG WVRQMPGKGL EWMG IIYPGDS TRY SPFQ QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCAR FPYDSSGY S FDY WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 154) VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISS YLN WYQQK PGK APKLL IYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISS LQPEDF ATY YCQQS Y STP LTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 155)

**положения мутаций в соответствующих последовательностях VH, содержащих мутации, соответствуют нумерации Кабата*

*** CDR-области, соответствующие системе нумерации Кабата, выделены жирным шрифтом*

[00093] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и содержит одну или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) вариаций аминокислот в каркасных областях по сравнению с соответствующей VH, представленной в Таблице 3. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VL, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и содержит одну или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) вариаций аминокислот в каркасных областях по сравнению с соответствующей VL, представленной в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления VH антитела против TfR1 является гуманизированной VH, и/или VL антитела против TfR1 является гуманизированной VL.

[00094] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70% (например, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99%) идентична по каркасным областям в сравнении с соответствующей VH, представленной в Таблице 3. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VL, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70% (например, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99%) идентична по каркасным областям в сравнении с соответствующей VL, представленной в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления VH антитела против TfR1 является гуманизированной VH, и/или VL антитела против TfR1 является гуманизированной VL.

[00095] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[00096] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[00097] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[00098] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего

изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[00099] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[000100] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[000101] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[000102] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

[000103] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[000104] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[000105] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155.

[000106] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является полноразмерным IgG, который может содержать константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь любого из антител против TfR1, как описано в настоящем документе, может содержать константную область тяжелой цепи (CH) или ее часть (например, CH1, CH2, CH3 или их комбинацию). Константная область тяжелой цепи может иметь любое подходящее происхождение, например, человека, мыши, крысы или кролика. В одном определенном примере константная область тяжелой цепи происходит из IgG человека (гамма тяжелой цепи), например, IgG1, IgG2 или IgG4. Пример константной области IgG1 человека приведен ниже:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81).

[000107] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82.

против TfR1, описанных в настоящем документе, содержит мутантную константную область IgG1 человека. Например, введение мутаций LALA (мутант, полученный из мАт b12, которое было подвергнуто мутации с заменой в нижнем домене шарнирной области остатков Leu234 и Leu 235 на Ala234 и Ala235) в CH2 домен человеческого IgG1, как известно, уменьшает связывание с Fcγ-рецептором (Bruhns, P., et al . (2009) and Xu, D. et al. (2000)). Мутантная константная область IgG1 человека приведена ниже (мутации выделены жирным шрифтом и подчеркнуты):

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 82)

[000108] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может дополнительно содержать константную область легкой цепи (CL), которая может быть любой CL, известной в данной области. В некоторых примерах CL относится к легкой цепи каппа. В других примерах CL относится к легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления CL относится к легкой цепи каппа, последовательность которой представлена ниже:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 83)

[000109] Другие константные области тяжелой и легкой цепи антител известны в уровне техники, например, представлены в базе данных IMGT (www.imgt.org) или на сайте www.vbase2.org/vbstat.php, которые включены в настоящий документ посредством отсылок.

[000110] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 81 или SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 81 или SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 81. В некоторых вариантах осуществления антитело

против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 82.

[000111] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, как перечислено в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 83.

[000112] Примеры аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи IgG описанных антител против TfR1 представлены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи примеров IgG против TfR1

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)</p> <p><u>EVQLVQSGSELKKPGASVKVCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCTLWLRRLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST</u> <u>SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS</u> <u>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP</u> <u>CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY</u> <u>KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLT</u> <u>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:</u> <u>84)</u></p>
	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)</p> <p><u>DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u> <u>MQHLEYPTFTGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u> <u>LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLT</u> <u>LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</u></p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)</p> <p><u>EVQLVQSGSELKKPGASVKV</u><u>SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCTLWLRRLDYWGQGLTVTVSS</u><u>ASTKGPSVFPLAPSSKST</u> SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 86)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)</p> <p><u>DIVMTQSPLSLPVTGP</u><u>EPAISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGSVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u> <u>MQHLEYPTFTFGGGTKVEIKRTVA</u><u>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u> LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3A4 VH3/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)</p> <p><u>EVQLVQSGSELKKPGASVKV</u><u>SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPENGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCTLWLRRLDYWGQGLTVTVSS</u><u>ASTKGPSVFPLAPSSKST</u> SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 87)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)</p> <p><u>DIVMTQSPLSLPVTGP</u><u>EPAISCRSSKSLLSNGYTYLFWFQORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGSVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u> <u>MQHLEYPTFTFGGGTKVEIKRTVA</u><u>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u> LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3M12 VH3/Vκ2	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)</p> <p><u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u><u>SLTCSVTGYISITSGYYWNWIRQPPGKGL</u> <u>EWMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTA</u> <u>TYCYTRSSYDYDVLDDYWGQGTITVTVSS</u><u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTS</u> GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 88)</p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u> <u>LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCOOGHT</u> <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>
3M12 VH3/Vк3	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u> <u>EWMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTA</u> <u>TYYCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTG</u> GGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 88)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u> <u>LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOGHT</u> <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</p>
3M12 VH4/Vк2	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u> <u>EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT</u> <u>YYCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 91)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u> <u>LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCOOGHT</u> <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
3M12 VH4/Vκ3	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u> <u>EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u> <u>YYCTRSSYDYDVL DYWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP</u> <u>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL</u> <u>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 91)</u></p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u> <u>LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCOQGHT</u> <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLKADY</u> <u>EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</u></p>
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGL</u> <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG</u> <u>LYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> <u>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</u> <u>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK</u> <u>EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92)</u></p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEVDGYDNSFMHWYQOKPG</u> <u>OPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSRTDFLTITSSLQAEDVAVYYC</u> <u>QOSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u> <u>LNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTL</u> <u>SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)</u></p>
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYDINWVRQAPGQGL</u> <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> <u>KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG</u> <u>LYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> <u>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</u> <u>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK</u> <u>EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)</u></p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u> <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLOAEDVAVYYC</u> <u>QOSSEDPWTFGQGTKLEIK</u><u>RTVAAPS</u><u>VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u> LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVRQAPGOGL</u> <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCAREDYYPYHGM</u><u>DYWGQGL</u><u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 92)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u> <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLOAEDVAVYYC</u> <u>QOSSEDPWTFGQGTKLEIK</u><u>RTVAAPS</u><u>VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u> LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
Клон 8 антитела против TfR	<p>VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u> <u>EWMGIIYPGDS DTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDT</u> <u>AMYYCARFPYDSSGYYSFDYWGQGL</u><u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u> KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 156)</p> <p>VL: <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLL</u> <u>IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQOSYSTP</u> <u>LTFGGGTKVEIK</u><u>RTVAAPS</u><u>VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR</u> EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)</p>

*положения мутации соответствуют нумерации по Кабату соответствующих последовательностей VH, содержащих мутации

** CDR согласно системе нумерации Кабата выделены жирным шрифтом; последовательности VH/VL подчеркнуты

[000113] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот

(например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с тяжелой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит легкую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с легкой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000114] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000115] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000116] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000117] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000118] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000119] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 88, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

[000120] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000121] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

[000122] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

[000123] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000124] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000125] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157.

[000126] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент интактного антитела (полноразмерного антитела). Антигенсвязывающий фрагмент интактного антитела (полноразмерного антитела) может быть получен стандартными методами (например, рекомбинантно или при расщеплении константной области тяжелой цепи полноразмерного IgG ферментом, таким как папаин). Например, F(ab')₂-фрагменты могут быть получены при расщеплении пепсином или папаином молекулы антитела, и Fab-фрагменты могут быть получены при восстановлении дисульфидных связей F(ab')₂-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи в Fab-фрагменте антитела против TfR1, описанного в настоящем документе, содержит аминокислотную последовательность:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKQVEPKSCDKTHT (SEQ ID
NO: 96)

[000127] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любых вариантов, и константную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленную в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую любую из VH, перечисленную в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 96.

[000128] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 83.

[000129] Примеры аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи Fab описанных антител против TfR1 представлены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи примеров Fab-фрагментов против TfR1

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**
3A4 VH3 (N54T*)/Vκ4	Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u> <u>AVYYCTLWLRRLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 97)

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**
	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u> <u>QHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</u> NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>EVQLVQSGSELKPGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCTLWLRRLDYWGOGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 98)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u> <u>QHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</u> NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3A4 VH3/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>EVQLVQSGSELKPGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPENGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCTLWLRRLDYWGOGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 99)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u> <u>QHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</u> NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3M12 VH3/Vκ2	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u> <u>WMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u> <u>YYCTRSSYDYDVLDDYWGOGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 100)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWOQKPGQPVKLL</u> <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQOQHTLP</u> <u>YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE</u> AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKH KVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**
3M12 VH3/V _κ 3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u> <u>WMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT</u> <u>YYCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> (SEQ ID NO: 100)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWOQKPGQPVKLL</u> <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOQGHTLP</u> <u>YTFGQGTKLEIKRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE</u> <u>AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKH</u> <u>KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 90)</p>
3M12 VH4/V _κ 2	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u> <u>WIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATY</u> <u>YCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT</u> <u>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> (SEQ ID NO: 101)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWOQKPGQPVKLL</u> <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYFCOQGHTLP</u> <u>YTFGQGTKLEIKRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE</u> <u>AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKH</u> <u>KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 89)</p>
3M12 VH4/V _κ 3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u> <u>WIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTATY</u> <u>YCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT</u> <u>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> (SEQ ID NO: 101)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWOQKPGQPVKLL</u> <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOQGHTLP</u> <u>YTFGQGTKLEIKRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE</u> <u>AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKH</u> <u>KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u> (SEQ ID NO: 90)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/V _κ 3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVROAPGOGL</u> <u>EWMGWIPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u> <u>STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</u> <u>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</u> <u>(SEQ ID NO: 102)</u></p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**
	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPGQ</u> <u>PPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQ</u> <u>SSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)</p>
5H12 VH5 (C33D*)/V _κ 4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYDINWVRQAPGQGL</u> <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u> STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 103)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u> <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ</u> <u>OSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</u> NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/V _κ 4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYINWVRQAPGQGL</u> <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u> STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 102)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u> <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ</u> <u>OSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</u> NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
Вариант 1 клона 8 антитела против TfR	<p>VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u> <u>EWMGIHYPGDS DTRYSPSFQGV TISADKSISTAYLOWSSLKASDTA</u> <u>MYYCARFPYDSSGYYSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u> STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC P (SEQ ID NO: 158)</p> <p>VL: <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI</u> <u>YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOQSYSTPL</u> <u>TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)</p>

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**
Вариант 2 клона 8 антитела против TfR	VH: <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u> <u>EWMGIIYPGDS DTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTA</u> <u>MYYC ARFPYDSSG YSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u> STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 159)
	VL: <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI</u> <u>YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOQSYSTPL</u> <u>TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

**положения мутаций соответствуют нумерации по Кабату соответствующих последовательностей VH, содержащих мутации*

*** CDR согласно системе нумерации Кабата выделены жирным шрифтом; последовательности VH/VL подчеркнуты*

[000130] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с тяжелой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит легкую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с легкой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000131] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000132] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 157.

[000143] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157.

Другие известные антитела против TfR1

[000144] Любые другие подходящие антитела против TfR1, известные в данной области, могут использоваться в качестве нацеленного на мышцы средства в комплексах, раскрытых в настоящем документе. Примеры известных антител против TfR1, включая соответствующие ссылки и связываемые эпитопы, перечислены в Таблице 6. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит области определения комплементарности (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) любого из антител против TfR1, представленного в настоящем документе, например, антител против TfR1, перечисленных в Таблице 6.

Таблица 6 - Список клонов антител против TfR1, включая соответствующие ссылки и информацию по связываемым эпитопам.

Название клона антитела	Ссылка(и)	Эпитоп/примечания
ОКТ9	Патент США 4,364,934, поданный 12/4/1979 под названием "MONOCLONAL ANTIBODY TO A HUMAN EARLY THYMOCYTE ANTIGEN AND METHODS FOR PREPARING SAME" Schneider C. et al. "Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9". J Biol Chem. 1982, 257:14, 8516-8522.	Апикальный домен TfR1 (остатки 305-366 последовательности TfR1 человека XM_052730.3, доступной в GenBank)
(JCR) Клон M11 Клон M23 Клон M27 Клон B84	<ul style="list-style-type: none"> • WO 2015/098989, поданная 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier" • Патент США 9,994,641, поданный 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier" 	Апикальный домен (остатки 230-244 и 326-347 TfR1) и протеаза-подобный домен (остатки 461-473)
(Genentech) 7A4, 8A2, 15D2, 10D11, 7B10, 15G11, 16G5, 13C3, 16G4, 16F6, 7G7, 4C2, 1B12, и 13D4	<ul style="list-style-type: none"> • WO 2016/081643, filed 5/26/2016, entitled "ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND METHODS OF USE" • Патент США 9,708,406, поданный 5/20/2014, "Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use" 	Апикальный домен и неапикальные области

Название клона антитела	Ссылка(и)	Эпитоп/примечания
(Armagen) 8D3	<ul style="list-style-type: none"> • Lee et al. "Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse" 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052. • Заявка на патент США 2010/077498, поданная 9/11/2008 под названием "COMPOSITIONS AND METHODS FOR BLOOD-BRAIN BARRIER DELIVERY IN THE MOUSE" 	
OX26	<ul style="list-style-type: none"> • Naobam, B. et al. 2014. Rab17-mediated recycling endosomes contribute to autophagosome formation in response to Group A Streptococcus invasion. Cellular microbiology. 16: 1806-21. 	
DF1513	<ul style="list-style-type: none"> • Ortiz-Zapater E et al. Trafficking of the human transferrin receptor in plant cells: effects of tyrphostin A23 and brefeldin A. Plant J 48:757-70 (2006). 	
1A1B2, 66IG10, MEM-189, JF0956, 29806, 1A1B2, TFRC/1818, 1E6, 66Ig10, TFRC/1059, Q1/71, 23D10, 13E4, TFRC/1149, ER-MP21, YTA74.4, BU54, 2B6, RI7 217	<ul style="list-style-type: none"> • Доступные в продаже антитела против рецептора трансферрина. 	Novus Biologicals 8100 Southpark Way, A-8 Littleton CO 80120
(От INSERM) BA120g	<ul style="list-style-type: none"> • Заявка на патент США 2011/0311544A1, поданная 6/15/2005 под названием "ANTI-CD71 MONOCLONAL ANTIBODIES AND USES THEREOF FOR TREATING MALIGNANT TUMOR CELLS" 	Не конкурирует с ОКТ9
LUCA31	<ul style="list-style-type: none"> • Патент США 7,572,895, поданный 6/7/2004 под названием "TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES" 	"Эпитоп LUCA31"

Название клона антитела	Ссылка(и)	Эпитоп/примечания																																																																																																	
(Институт Солка) B3/25 T58/30	• Trowbridge, I.S. et al. "Anti-transferrin receptor monoclonal antibody and toxin-antibody conjugates affect growth of human tumour cells". Nature, 1981, volume 294, pages 171-173																																																																																																		
R17 217.1.3, 5E9C11, ОКТ9 (клон BE0023)	• Доступные в продаже антитела против рецептора трансферрина.	BioXcell 10 Technology Dr., Suite 2B West Lebanon, NH 03784-1671 USA																																																																																																	
БК19.9, B3/25, T56/14 и T58/1	• Gatter, K.C. et al. "Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance". J Clin Pathol. 1983 May; 36(5):539-45.																																																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Антитело против TfR1</th> <th colspan="4">Дополнительные SEQ ID NO антител против TfR1</th> </tr> <tr> <th>VH/VL</th> <th>CDR1</th> <th>CDR2</th> <th>CDR3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDRH1 (SEQ ID NO: 333)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CDRH2 (SEQ ID NO: 334)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CDRH3 (SEQ ID NO: 335)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CDRL1 (SEQ ID NO: 336)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CDRL2 (SEQ ID NO: 337)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CDRL3 (SEQ ID NO: 338)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VH (SEQ ID NO: 339)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VL (SEQ ID NO: 340)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>VH1</td> <td>348</td> <td>341</td> <td>342</td> <td>335</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VH2</td> <td>349</td> <td>341</td> <td>343</td> <td>335</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VH3</td> <td>350</td> <td>341</td> <td>344</td> <td>335</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VH4</td> <td>351</td> <td>341</td> <td>343</td> <td>335</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VL1</td> <td>352</td> <td>336</td> <td>337</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VL2</td> <td>353</td> <td>336</td> <td>337</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VL3</td> <td>354</td> <td>336</td> <td>345</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VL4</td> <td>355</td> <td>346</td> <td>347</td> <td>338</td> </tr> </tbody> </table>			Антитело против TfR1	Дополнительные SEQ ID NO антител против TfR1				VH/VL	CDR1	CDR2	CDR3	CDRH1 (SEQ ID NO: 333)					CDRH2 (SEQ ID NO: 334)					CDRH3 (SEQ ID NO: 335)					CDRL1 (SEQ ID NO: 336)					CDRL2 (SEQ ID NO: 337)					CDRL3 (SEQ ID NO: 338)					VH (SEQ ID NO: 339)					VL (SEQ ID NO: 340)						VH1	348	341	342	335		VH2	349	341	343	335		VH3	350	341	344	335		VH4	351	341	343	335		VL1	352	336	337	115		VL2	353	336	337	115		VL3	354	336	345	338		VL4	355	346	347	338
Антитело против TfR1	Дополнительные SEQ ID NO антител против TfR1																																																																																																		
	VH/VL	CDR1	CDR2	CDR3																																																																																															
CDRH1 (SEQ ID NO: 333)																																																																																																			
CDRH2 (SEQ ID NO: 334)																																																																																																			
CDRH3 (SEQ ID NO: 335)																																																																																																			
CDRL1 (SEQ ID NO: 336)																																																																																																			
CDRL2 (SEQ ID NO: 337)																																																																																																			
CDRL3 (SEQ ID NO: 338)																																																																																																			
VH (SEQ ID NO: 339)																																																																																																			
VL (SEQ ID NO: 340)																																																																																																			
	VH1	348	341	342	335																																																																																														
	VH2	349	341	343	335																																																																																														
	VH3	350	341	344	335																																																																																														
	VH4	351	341	343	335																																																																																														
	VL1	352	336	337	115																																																																																														
	VL2	353	336	337	115																																																																																														
	VL3	354	336	345	338																																																																																														
	VL4	355	346	347	338																																																																																														

[000145] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 настоящего изобретения содержат одну или больше аминокислотных последовательностей CDR-H (например, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) из любого из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 содержат CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные для любого из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные для любого из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000146] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 согласно изобретению содержат любое антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи и/или (например, и) вариабельный домен легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 согласно изобретению содержат любое антитело, содержащее пары вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000147] В аспектах изобретения предложены антитела против TfR1, имеющие аминокислотную последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH) и/или

(например, и) варибельного домена легкой цепи (VL), гомологичную любой из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи или последовательность варибельного домена легкой цепи, которая по меньшей мере на 75% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична последовательности варибельного домена тяжелой цепи и/или любой последовательности варибельного домена легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления гомологичные аминокислотные последовательности варибельного домена тяжелой цепи и/или (например, и) варибельного домена легкой цепи не отличаются ни по одной из CDR-последовательностей, представленных в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления, некоторая степень вариации последовательности (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) может наблюдаться в последовательности варибельного домена тяжелой цепи и/или (например, и) варибельного домена легкой цепи, за исключением любой из последовательностей CDR, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления любое из антител против TfR1, предложенных в настоящем документе, содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую каркасную последовательность, которая по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична каркасной последовательности любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000148] Пример антитела к трансферриновому рецептору, которое может применяться в соответствии с настоящим изобретением, описан в публикации международной заявки WO 2016/081643, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Аминокислотные последовательности этого антитела представлены в Таблице 7.

Таблица 7. CDR тяжелой цепи и легкой цепи примера известного антитела против TfR1

Тип последовательности	Кабат	Чотиа	Контакт
CDR-H1	SYWMH (SEQ ID NO: 110)	GYTFTSY (SEQ ID NO: 116)	TSYWMH (SEQ ID NO: 118)
CDR-H2	EINPTNGRTNYIEKFKS (SEQ ID NO: 111)	NPTNGR (SEQ ID NO: 117)	WIGEINPTNGRTN (SEQ ID NO: 119)
CDR-H3	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	ARGTRA (SEQ ID NO: 120)
CDR-L1	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	YSNLAWY (SEQ ID NO: 121)
CDR-L2	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	LLVYDATNLA (SEQ ID NO: 122)
CDR-L3	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFVGTPL (SEQ ID NO: 123)

Тип последовательности	Кабат	Чотиа	Контакт
Мышиная VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 124)		
Мышиная VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHFWGTPPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 125)		
Гуманизированная VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLIEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 128)		
Гуманизированная VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 129)		
HC химерного полноразмерного IgG1	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)		
LC химерного полноразмерного IgG1	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTKSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 133)		
HC полностью человеческого полноразмерного IgG1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLIEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)		
LC полностью человеческого полноразмерного IgG1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNRFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTKSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 135)		

Тип последовательности	Кабат	Чотиа	Контакт
НС химерного Fab	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGIEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP (SEQ ID NO: 136)		
НС полностью человеческого Fab	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLIEWIGIEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTTCP (SEQ ID NO: 137)		

[000149] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, такие же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, показанные в Таблице 7. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, такие же, как CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, показанные в Таблице 7.

[000150] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-L3, которая содержит не больше 3 вариаций аминокислот (например, не больше 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с CDR-L3, как показано в Таблице 7. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-L3, содержащую одну вариацию аминокислоты по сравнению с CDR-L3, как показано в Таблице 7. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-L3 QHFAGTPLT (SEQ ID NO: 126) (согласно системе определения Кабата и Чотиа) или QHFAGTPL (SEQ ID NO: 127) (согласно системе определения Контакт). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 и CDR-L2, такие же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, показанные в Таблице 7, и содержит CDR-L3 QHFAGTPLT (SEQ ID NO: 126) (согласно системе определения Кабата и Чотиа) или QHFAGTPL (SEQ ID NO: 127) (согласно системе определения Контакт).

[000151] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-области тяжелой цепи, которые в совокупности по меньшей мере на 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичны CDR-областям тяжелой цепи, показанным в Таблице 7. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит CDR-области легкой цепи, которые в совокупности по меньшей мере на 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичны CDR-областям легкой цепи, показанным в Таблице 7.

[000152] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1

настоящего изобретения содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125.

[000153] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129.

[000154] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VH, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с VH, представленной в SEQ ID NO: 128. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения содержит VL, содержащую не больше 15 вариаций аминокислоты (например, не больше 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с VL, представленной в SEQ ID NO: 129.

[000155] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения является полноразмерным антителом IgG1, которое может содержать константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи из человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь любого из антител против TfR1, как описано в настоящем документе, может содержать константную область тяжелой цепи (CH) или ее часть (например, CH1, CH2, CH3 или их комбинацию). Константная область тяжелой цепи может иметь любое соответствующее происхождение, например, человека, мыши, крысы или кролика. В одном конкретном примере константная область тяжелой цепи происходит из IgG человека (тяжелой цепи гамма), например, IgG1, IgG2 или IgG4. Пример константной области IgG1 человека приведен ниже:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

[000156] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может дополнительно содержать константную область легкой цепи (CL), которая может быть любой CL, известной в уровне техники. В некоторых примерах CL относится к легкой цепи каппа. В других примерах CL относится к легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления CL относится к легкой цепи каппа, последовательность которой представлена ниже:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDESTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 83)

[000157] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является химерным антителом, содержащим тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133.

[000158] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является полностью человеческим антителом, содержащим тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135.

[000159] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 является антигенсвязывающим фрагментом (Fab) интактного антитела (полноразмерного антитела). В некоторых вариантах осуществления Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135.

[000160] Антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, могут быть в любой форме антитела, включая, без ограничения, интактные (т.е. полноразмерные) антитела, их антигенсвязывающие фрагменты (такие как Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноцепочечные антитела, биспецифичные антитела или нанотела. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv-Fab (например, scFv, слитый с частью константной области). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv, слитый с константной областью (например, константной областью человеческого IgG1, как представлено в SEQ ID NO: 81).

[000161] В некоторых вариантах осуществления консервативные мутации могут быть введены в последовательности антитела (например, CDR или каркасные последовательности) в положения, где остатки с малой вероятностью будут участвовать во взаимодействии с антигеном-мишенью (например, трансферриновым рецептором), например, как определяют на основе кристаллической структуры. В некоторых вариантах

осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замены) вводят в Fc-область антитела против TfR1, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индекс EU в публикации Кабата)), для изменения одного или больше функциональных свойств антитела, таких как полупериод существования в сыворотке, связывание комплемента, связывание Fc-рецептора и/или (например, и) антигензависимая клеточная цитотоксичность.

[000162] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в шарнирную область Fc-области (домен CH1) таким образом, что число остатков цистеина в шарнирной области изменяется (например, увеличивается или уменьшается), как описано, например, в патенте США 5,677,425. Количество остатков цистеина в шарнирной области домена CH1 можно изменять, например, для облегчения сборки легких и тяжелых цепей, или для изменения (например, повышения или снижения) стабильности антитела или облегчения конъюгирования с линкером.

[000163] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индекс EU в публикации Кабата)), для повышения или снижения аффинности антитела к Fc-рецептору (например, активированному Fc-рецептору) на поверхности эффекторной клетки. Мутации в Fc-области антитела, которые снижают или повышают аффинность антитела к Fc-рецептору, а также способы введения таких мутаций в Fc-рецептор или его фрагмент, известны специалисту в данной области. Примеры мутаций в Fc-рецепторе антитела, которые можно вводить для изменения аффинности антитела к Fc-рецептору, описаны, например, в Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186, патент США 6,737,056 и Международный номер Публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

[000164] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для изменения (например, уменьшения или увеличения) полупериода существования антитела *in vivo*. См., например, международные публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631; и патенты США 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 и 6,165,745 для получения примеров мутаций, которые изменяют (например, уменьшают или увеличивают) полупериод существования антитела *in vivo*.

[000165] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его

FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для уменьшения полупериода существования антитела против TfR1 *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для увеличения полупериода существования антитела *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела могут иметь одну или больше мутаций аминокислот (например, замен) во втором константном домене (CH2) (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) третьем константном домене (CH3) (остатки 341-447 IgG1 человека), с нумерацией согласно индексу EU в публикации Кабата (Kabat E et al., (1991) выше). В некоторых вариантах осуществления константная область IgG1 антитела, описанного в настоящем документе, содержит замена метионина (M) на тирозин (Y) в положении 252, замену серина (S) на треонин (T) в положении 254 и замену треонина (T) на глутаминовую кислоту (E) в положении 256 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата. См. патент США 7,658,921, включенный в настоящий документ посредством ссылки. Как было показано, этот тип мутантного IgG, обозначенный как "YTE мутант", показал в четыре раза увеличенный полупериод существования по сравнению с версиями дикого типа того же антитела (см. Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константный домен IgG, содержащий одну, две, три или больше замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата.

[000166] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше замен аминокислот вводят в константный домен Fc-области IgG для изменения эффекторной функции(й) антитела против TfR1. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменяется, может быть, например, Fc-рецептором или C1 компонентом комплемента. Этот подход более подробно описан в патентах США 5,624,821 и 5,648,260. В некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или других способов) домена константной области могут уменьшать связывание циркулирующего антитела с Fc-рецептором, что повышает локализацию в опухоли. См., например, патенты США 5,585,097 и 8,591,886 для получения описания мутаций, которые приводят к удалению или инактивации константного домена и, таким образом, повышению локализации в опухоли. В некоторых вариантах осуществления одна или больше замен аминокислот могут быть введены в Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, для удаления потенциальных сайтов гликозилирования на Fc-области, что может уменьшить связывание с Fc-рецептором (см., например, Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276: 6591-604).

[000167] В некоторых вариантах осуществления одна или больше аминокислот в константной области антитела против TfR1, описанного в настоящем документе, могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что антитело имеет измененное связывание C1q и/или (например, и) сниженную или отсутствующую

комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход более подробно описан в патенте США 6,194,551 (Idusogie et al.). В некоторых вариантах осуществления один или больше аминокислотных остатков в N-концевой области СН₂ домена антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы изменить способность антитела связывать комплемент. Этот подход также описан в международной публикации WO 94/29351. В некоторых вариантах осуществления Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы увеличить способность антитела опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или (например, и) увеличить аффинность антитела к Fcγ-рецептору. Данный подход также описан в международной публикации WO 00/42072.

[000168] В некоторых вариантах осуществления последовательность(и) переменного(ых) домена(ов) тяжелой и/или (например, и) легкой цепи антител, предложенных в настоящем документе, может использоваться для получения, например, антител с перевитыми CDR-областями, химерных, гуманизированных или составных человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов, как описано в другой части настоящего документа. Как известно среднему специалисту в данной области, любые варианты, с перевитыми CDR-областями, химерные, гуманизированные или составные антитела, полученные на основе любого из антител, предложенных в настоящем документе, могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и будут сохранять способность специфично связывать трансферриновый рецептор, причем такое вариантное, с перевитыми CDR-областями, химерное, гуманизированное или составное антитело будет иметь по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или большее связывание с трансферриновым рецептором по сравнению с исходным антителом, из которого оно получено.

[000169] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, содержат мутации, придающие антителам нужные свойства. Например, чтобы избежать потенциальных осложнений из-за обмена Fab-плечами, который, как известно, происходит в случае нативных мАт IgG₄ антитела, предложенные в настоящем документе, могут содержать стабилизирующую мутацию 'Adair' (Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG₄) antibody", *Mol Immunol* 30, 105-108; 1993), где серин 228 (нумерация EU; остаток 241 согласно нумерации Кабата) превращен в пролин, что дает IgG₁-подобную последовательность шарнирной области. Таким образом, любое из антител может содержать стабилизирующую мутацию 'Adair'.

[000170] В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано, например, модифицировано путем гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахара или углевода. В некоторых вариантах осуществления одна или больше

молекул сахара или углевода конъюгированы с антителом посредством N-гликозилирования, O-гликозилирования, C-гликозилирования, глипирования (присоединение GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода являются моносахаридами, дисахаридами, олигосахаридами или гликанами. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода представляют собой разветвленный олигосахарид или разветвленный гликан. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода содержит маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления присутствует приблизительно 1-10, приблизительно 1-5, приблизительно 5-10, приблизительно 1-4, приблизительно 1-3 или приблизительно 2 молекулы сахара. В некоторых вариантах осуществления гликозилированное антитело полностью или частично гликозилировано. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано с помощью химических реакций или ферментативных способов. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано *in vitro* или внутри клетки, которая необязательно может быть дефицитной по ферменту в пути N- или O-гликозилирования, например, гликозилтрансферазе. В некоторых вариантах осуществления антитело функционализировано молекулами сахара или углевода, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*".

[000171] В некоторых вариантах осуществления любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может содержать сигнальный пептид в последовательности тяжелой и/или (например, и) легкой цепи (например, N-концевой сигнальный пептид). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, содержит любую из последовательностей VH и VL, любую из последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи IgG, или любую из последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи F(ab'), описанных в настоящем документе, и дополнительно содержит сигнальный пептид (например, N-концевой сигнальный пептид). В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность MGWSCILFLVATATGVHS (SEQ ID NO: 104).

[000172] В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, может иметь одну или больше посттрансляционных модификаций. В некоторых вариантах осуществления N-концевая циклизация, также называемая образованием пироглутамата (пиро-Glu), может присутствовать в антителе на N-концевых остатках глутамата (Glu) и/или глутамина (Gln) в процессе производства. Фактически, нужно понимать, что антитело, указанное как имеющее последовательность, содержащую N-концевой остаток глутамата или глутамина, охватывает антитела, которые подвергнуты образованию пироглутамата в результате посттрансляционной модификации. В некоторых вариантах осуществления образование пироглутамата происходит в последовательности

тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления образование пироглутамата происходит в последовательности легкой цепи.

в. Другие нацеленные на мышцы антитела

[000173] В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает гемоувелин, кавеолин 3, пептид миодистрофии Дюшенна, миозин IIb или CD63. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок миогенных клеток-предшественников. Примеры белков миогенных предшественников содержат, без ограничения, ABCG2, М-кадгерин/кадгерин-15, кавеолин 1, CD34, FoxK1, интегрин альфа-7, интегрин альфа-7 бета-1, MYF-5, MyoD, миогенин, NCAM-1/CD56, Pax3, Pax7 и Pax9. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок скелетных мышц. Примеры белков скелетных мышц содержат, без ограничения, альфа-саркогликан, бета-саркогликан, ингибиторы кальпаина, креатинкиназу MM/CKMM, eIF5A, енолазу 2/нейрон-специфическую енолазу, эпсилон-саркогликан, FABP3/H-FABP, GDF-8/миостатин, GDF-11/GDF-8, интегрин альфа-7, интегрин альфа-7 бета-1, интегрин бета-1/CD29, MCAM/CD146, MyoD, миогенин, ингибиторы киназы легких цепей миозина, NCAM-1/CD56 и тропонин I. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок гладких мышц. Примеры белков гладких мышц содержат, без ограничения, альфа-актин гладких мышц, VE-кадгерин, кальдесмон/CALD1, кальпонин 1, десмин, гистамин H2 R, мотилин R/GPR38, трансгелин/TAGLN и виментин. Однако нужно понимать, что в объем настоящего изобретения входят антитела к дополнительным мишеням, и примерные списки мишеней, представленные в настоящем документе, не должны быть ограничивающими.

с. Признаки/изменения антител

[000174] В некоторых вариантах осуществления консервативные мутации могут быть введены в последовательности антитела (например, CDR или последовательности каркасную) в положениях, в которых остатки с малой вероятностью будут участвовать во взаимодействии с антигеном-мишенью (например, рецептором трансферрина), например, как определяют на основе кристаллической структуры. В некоторых вариантах осуществления, одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индексу EU в публикации Кабата)), для изменения одного или больше функциональных свойств антитела, таких как полупериод существования в сыворотке, связывание комплемента, связывание Fc-рецептора и/или (например, и) антигензависимая клеточная цитотоксичность.

[000175] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в шарнирную область Fc-области (домен CH1)

таким образом, что число остатков цистеина в шарнирной области изменяется (например, увеличивается или уменьшается), как описано в, например, патенте США 5,677,425. Количество остатков цистеина в шарнирной области домена СН1 может быть изменено, например, для облегчения сборки легких и тяжелых цепей или для изменения (например, повышения или снижения) стабильности антитела или облегчения конъюгирования с линкером.

[000176] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен СН2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен СН3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индексу EU в публикации Кабата)), для повышения или снижения аффинности антитела к Fc-рецептору (например, активированному Fc-рецептору) на поверхности эффекторной клетки. Мутации в Fc-области антитела, которые снижают или повышают аффинность антитела к Fc-рецептору, а также способы введения таких мутаций в Fc-рецептор или его фрагмент известны специалисту в данной области. Примеры мутаций в Fc-рецепторе антитела, которые могут быть сделаны для изменения аффинности антитела к Fc-рецептору, описаны, например, Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186, патенте США 6,737,056 и международных публикациях WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

[000177] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для изменения (например, уменьшения или увеличения) полупериода существования антитела *in vivo*. См., например, международные публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631; и патенты США 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 и 6,165,745 для получения примеров мутаций, которые изменяют (например, уменьшают или увеличивают) полупериод существования антитела *in vivo*.

[000178] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для уменьшения полупериода существования антитела против рецептора трансферрина *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для увеличения полупериода существования антитела *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела могут иметь одну или больше мутаций аминокислот (например, замен) во втором константном домене (СН2) (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) третьем константном домене (СН3) (остатки 341-447 IgG1 человека) с нумерацией согласно индексу EU в публикации Кабата (Kabat E et al., (1991) выше). В некоторых вариантах

осуществления константная область IgG1 антитела, описанного в настоящем документе, содержит замену метионина (M) на тирозин (Y) в положении 252, замену серина (S) на треонин (T) в положении 254 и замену треонина (T) на глутаминовую кислоту (E) в положении 256 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата. См. патент США 7,658,921, включенный в настоящий документ посредством ссылки. Как было показано, такой тип мутантного IgG, называемый "YTE мутантом", показал в четыре раза увеличенный полупериод существования по сравнению с версиями дикого типа того же антитела (см. Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константный домен IgG, содержащий одну, две, три или больше замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436 при нумерации согласно индексу EU, как в публикации Кабата.

[000179] В некоторых вариантах осуществления одна, две или больше замен аминокислот вводят в Fc-область константного домена IgG для изменения эффекторной функции(й) антитела против трансферринового рецептора. Эффекторный лиганд, к которому изменяют аффинность, может быть, например, Fc-рецептором или компонентом комплемента C1. Этот подход более подробно описан в Патентах США 5,624,821 и 5,648,260. В некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или других средств) домена константной области могут уменьшать связывание циркулирующего антитела с Fc-рецептором, таким образом, увеличивая локализацию опухоли. См., например, патенты США 5,585,097 и 8,591,886 для получения описания мутаций, которые удаляют или инактивируют константный домен и, таким образом, увеличивают локализацию в опухоли. В некоторых вариантах осуществления одна или больше замен аминокислот могут быть введены в Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, для удаления потенциальных сайтов гликозилирования на Fc-области, что может уменьшать связывание с Fc-рецептором (см., например, Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276: 6591-604).

[000180] В некоторых вариантах осуществления одна или больше аминокислот в константной области нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе, могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что антитело имеет измененное связывание C1q и/или (например, и) сниженную или отсутствующую комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход более подробно описан в патенте США 6,194,551 (Idusogie et al.). В некоторых вариантах осуществления один или больше аминокислотных остатков в N-концевой области домена CH2 антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы изменить способность антитела связывать комплемент. Этот подход также описан в международной публикации WO 94/29351. В некоторых вариантах осуществления Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы увеличить способность антитела опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или (например, и) повысить аффинность антитела к Fcγ-рецептору. Этот подход также описан в международной публикации WO 00/42072.

[000181] В некоторых вариантах осуществления последовательность(и) переменного домена(ов) тяжелой и/или (например, и) легкой цепи антител, предложенных в настоящем документе, может использоваться для получения, например, антител с перевернутыми CDR-областями, химерных, гуманизированных или составных человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов, как описано в другой части настоящего документа. Как известно среднему специалисту в данной области, любые варианты, с перевернутыми CDR-областями, химерные, гуманизированные или составные антитела, полученные на основе любого из антител, предложенных в настоящем документе, могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и сохраняют способность специфично связывать трансферриновый рецептор, причем вариантное, с перевернутыми CDR-областями, химерное, гуманизированное или составное антитело имеет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или большее связывание с трансферриновым рецептором по сравнению с исходным антителом, из которого оно получено.

[000182] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, содержат мутации, которые придают антителам нужные свойства. Например, чтобы избежать потенциальных осложнений из-за обмена Fab-плечами, который, как известно, происходит в случае нативных мАт IgG4, антитела, предложенные в настоящем документе, могут содержать стабилизирующую мутацию 'Adair' (Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody", *Mol Immunol* 30, 105-108; 1993), где серин 228 (нумерация EU; остаток 241 согласно нумерации Кабата) превращен в пролин, что приводит к IgG1-подобной последовательности шарнирной области. Таким образом, любое из антител может содержать стабилизирующую мутацию 'Adair'.

[000183] Как предусмотрено в настоящем документе, антитела настоящего изобретения необязательно могут содержать константные области или их части. Например, VL домен может быть соединен на своем С-конце с константным доменом легкой цепи, таким как С_κ или С_λ. Аналогичным образом, VH домен или его часть могут быть соединены со всей или частью тяжелой цепи, такой как IgA, IgD, IgE, IgG и IgM и любой подкласс изотипа. Антитела могут содержать подходящие константные области (см., например, Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, No. 91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991)). Таким образом, антитела в рамках этого изобретения могут содержать VH и VL домены или их антигенсвязывающую часть, объединенные с любыми подходящими константными областями.

ii. Нацеленные на мышцы пептиды

[000184] В некоторых аспектах изобретения предложены нацеленные на мышцы пептиды в качестве средств, адресно воздействующих на мышцы. Были описаны короткие пептидные последовательности (например, пептидные последовательности длиной 5-20 аминокислот), которые связываются с определенными типами клеток. Например,

нацеленные на клетки пептиды были описаны в Vines e., et al., A. "Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery" *Biochim Biophys Acta* 2008, 1786: 126-38; Jarver P., et al., "In vivo biodistribution and efficacy of peptide mediated delivery" *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 528-35; Samoylova T.I., et al., "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening" *Muscle Nerve* 1999; 22: 460-6; патенте США 6,329,501, опубликованном 11 декабря 2001 года под названием "METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING COMPOUNDS TO MUSCLE"; и Samoylov A.M., et al., "Recognition of cell-specific binding of phage display derived peptides using an acoustic wave sensor", *Biomol Eng* 2002; 18: 269-72; все содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. При конструировании пептидов для взаимодействия со специфическими антигенами клеточной поверхности (например, рецепторами) может быть достигнута селективность в отношении требуемой ткани, например, мышечной. Было исследовано направленное воздействие на скелетные мышцы, и при этом можно обеспечивать доставку различных молекулярных нагрузок. Такие подходы могут обладать высокой селективностью в отношении мышечной ткани без многих практических недостатков крупного антитела или вирусной частицы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство представляет собой нацеленный на мышцы пептид, который имеет длину от 4 до 50 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид имеет длину 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 аминокислот. Нацеленные на мышцы пептиды могут быть получены любым из нескольких методов, таких как фаговый дисплей.

[000185] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может связываться с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, который сверхэкспрессируется или экспрессируется на относительно высоком уровне в мышечных клетках, например, трансферриновый рецептор, по сравнению с некоторыми другими клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может направленно взаимодействовать, например связываться, с трансферриновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, может содержать сегмент природного лиганда, например, трансферрина. В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в патенте США 6,743,893, поданном 30/11/2000, "RECEPTOR-MEDIATED UPTAKE OF PEPTIDES THAT BIND THE HUMAN TRANSFERRIN RECEPTOR". В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в публикации Kawamoto, M. et al, "A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells", *BMC Cancer*. 2011 Aug 18; 11:359. В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в патенте США 8,399,653, поданном 20/05/2011,

"TRANSFERRIN/TRANSFERRIN RECEPTOR-MEDIATED SIRNA DELIVERY".

[000186] Как обсуждается выше, были описаны примеры нацеленных на мышцы пептидов. Например, мышечно-специфические пептиды были идентифицированы с помощью библиотеки фагового дисплея, презентующей поверхностные гептапептиды. В качестве одного примера пептид, имеющий аминокислотную последовательность ASSLNIA (SEQ ID NO: 324), связывался с мышечными трубочками C2C12 *in vitro* и связывался с мышечной тканью *in vivo*. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство содержит аминокислотную последовательность ASSLNIA (SEQ ID NO: 324). Этот пептид демонстрировал улучшенную специфичность при связывании с тканью сердечной и скелетной мышцы после внутривенной инъекции у мышей, а также пониженное связывание с печенью, почкой и головным мозгом. Дополнительные мышечно-специфические пептиды были идентифицированы с помощью фагового дисплея. Например, пептид из 12 аминокислот был идентифицирован при использовании библиотеки фагового дисплея для направленного воздействия на мышцы в контексте лечения миодистрофии Дюшенна. См. публикацию Yoshida D., et al., "Targeting of salicylate to skin and muscle following topical injections in rats", *Int J Pharm* 2002; 231: 177-84; все содержание которой настоящим включено посредством ссылки. В данном случае был идентифицирован пептид длиной 12 аминокислот, имеющий последовательность SKTFNTHPQSTP (SEQ ID NO: 325), и этот нацеленный на мышцы пептид показал улучшенное связывание с клетками C2C12 по сравнению с пептидом ASSLNIA (SEQ ID NO: 324).

[000187] Дополнительный метод идентификации пептидов, селективных к мышце (например, скелетной мышце) по сравнению с другими типами клеток, содержит отбор *in vitro*, описанный в публикации Ghosh D., et al., "Selection of muscle-binding peptides from context-specific peptide-presenting phage libraries for adenoviral vector targeting" *J Virol* 2005; 79: 13667-72; все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Путем предварительного инкубирования библиотеки фагового дисплея, содержащей случайные 12-мерные пептиды, со смесью клеток немусечных типов отбирали неспецифичные пептиды, связывающиеся с клетками. После нескольких раундов отбора наиболее часто присутствовал пептид из 12 аминокислот TARGENKEEELI (SEQ ID NO: 326). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство содержит аминокислотную последовательность TARGENKEEELI (SEQ ID NO: 326).

[000188] Нацеленное на мышцы средство может быть содержащей аминокислоты молекулой или пептидом. Нацеленный на мышцы пептид может соответствовать последовательности белка, который предпочтительно связывается с белковым рецептором, обнаруженным в мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид имеет высокое содержание гидрофобных аминокислот, например, валина, в результате чего пептид предпочтительно взаимодействует с мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид не был

ранее охарактеризован или раскрыт. Эти пептиды могут быть задуманы, получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании любого из различных методов, например, экспонированных на фаге библиотек пептидов, библиотек пептидов "одна гранула - одно соединение" или комбинаторных библиотек синтетических пептидов с позиционным сканированием. Примеры методик были описаны в данной области и включены посредством ссылки (Gray, B.P. and Brown, K.C. "Combinatorial Peptide Libraries: Mining for Cell-Binding Peptides" *Chem Rev.* 2014, 114:2, 1020-1081; Samoylova, T.I. and Smith, B.F. "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening", *Muscle Nerve*, 1999, 22:4 460-6). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид был раскрыт ранее (см., например, Writer M.J. et al. "Targeted gene delivery to human airway epithelial cells with synthetic vectors incorporating novel targeting peptides selected by phage display", *J. Drug Targeting*. 2004; 12:185; Cai, D. "BDNF-mediated enhancement of inflammation and injury in the aging heart", *Physiol Genomics*. 2006, 24:3, 191-7.; Zhang, L. "Molecular profiling of heart endothelial cells", *Circulation*, 2005, 112:11, 1601-11; McGuire, M.J. et al. "In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo", *J Mol Biol.* 2004, 342:1, 171-82). Примеры нацеленных на мышцы пептидов содержат аминокислотную последовательность из следующей группы: CQAQGQLVC (SEQ ID NO: 327), CSERSMNFC (SEQ ID NO: 328), CPKTRRVPC (SEQ ID NO: 329), WLSEAGPVVTVRALRGTGSW (SEQ ID NO: 330), ASSLNIA (SEQ ID NO: 324), CMQHSMRVC (SEQ ID NO: 331) и DDTRHWG (SEQ ID NO: 332). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может содержать приблизительно 2-25 аминокислот, приблизительно 2-20 аминокислот, приблизительно 2-15 аминокислот, приблизительно 2-10 аминокислот или приблизительно 2-5 аминокислот. Нацеленные на мышцы пептиды могут содержать природные аминокислоты, например, цистеин, аланин, или неприродные или модифицированные аминокислоты. Неприродные аминокислоты содержат β -аминокислоты, гомо-аминокислоты, производные пролина, 3-замещенные производные аланина, аминокислоты с линейной основой, N-метил-аминокислоты и другие аминокислоты, известные в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может быть линейным; в других вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может быть циклическим, например, бициклическим (см., например, Silvana, M.G. et al. *Mol. Therapy*, 2018, 26:1, 132-147).

iii. Нацеленные на мышцы лиганды рецепторов

[000189] Нацеленное на мышцы средство может быть лигандом, например, лигандом, который связывается с рецепторным белком. Нацеленный на мышцы лиганд может быть белком, например, трансферрином, который связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, экспрессируемым мышечной клеткой. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является трансферрином или его производным, которые связываются с трансферриновым рецептором. Нацеленный на мышцы лиганд в альтернативе может быть малой молекулой, например, липофильной малой молекулой, которая предпочтительно

взаимодействует с мышечными клетками по сравнению с другими типами клеток. Примеры липофильных малых молекул, которые могут направленно взаимодействовать с мышечными клетками, содержат соединения, содержащие холестерин, холестерил, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту, олеил, линолен, линолевую кислоту, миристиновую кислоту, стерин, дигидротестостерон, производные тестостерона, глицерин, алкильные цепи, тритильные группы и алкоксикислоты.

iv. Нацеленные на мышцы аптамеры

[000190] Нацеленное на мышцы средство может быть аптамером, например, РНК-аптамером, который предпочтительно взаимодействует с мышечными клетками по сравнению с другими типами клеток. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы аптамер не был ранее охарактеризован или раскрыт. Такие аптамеры могут быть задуманы, получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании любой из нескольких методик, например, Систематической эволюции лигандов экспоненциальным обогащением. Примеры методик были описаны в данной области и включены посредством ссылки (Yan, A.C. and Levy, M. "Aptamers and aptamer targeted delivery" *RNA biology*, 2009, 6:3, 316-20; Germer, K. et al. "RNA aptamers and their therapeutic and diagnostic applications", *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 4: 27-40). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы аптамер был раскрыт ранее (см., например, Phillippou, S. et al. "Selection and Identification of Skeletal-Muscle-Targeted RNA Aptamers", *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018, 10:199-214; Thiel, W.H. et al. "Smooth Muscle Cell-targeted RNA Aptamer Inhibits Neointimal Formation", *Mol Ther*. 2016, 24:4, 779-87). Примеры нацеленных на мышцы аптамеров содержат РНК-аптамер A01B и РНК Apt 14. В некоторых вариантах осуществления аптамер является аптамером на основе нуклеиновой кислоты, олигонуклеотидным аптамером или пептидным аптамером. В некоторых вариантах осуществления аптамер может иметь массу приблизительно 5-15 кДа, приблизительно 5-10 кДа, приблизительно 10-15 кДа, приблизительно 1-5 Да, приблизительно 1-3 кДа или меньше.

v. Другие нацеленные на мышцы средства

[000191] Одна из стратегий адресного воздействия на мышечную клетку (например, клетку скелетной мышцы) состоит в использовании субстрата мышечного белка-переносчика (транспортера), такого как белок-переносчик, экспрессируемый на сарколемме. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом инфлюкс-транспортера, который является специфичным в отношении мышечной ткани. В некоторых вариантах осуществления инфлюкс-транспортер является специфичным в отношении ткани скелетной мышцы. На сарколемме скелетной мышцы экспрессируются два основных класса транспортеров: (1) суперсемейство аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающей кассеты (ABC), которые облегчают отток из ткани скелетных мышц, и (2) суперсемейство транспортеров растворенных веществ (SLC), которые могут облегчать приток субстратов в скелетную мышцу. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом, который связывается

с суперсемейством ABC- или суперсемейством SLC-транспортёров. В некоторых вариантах осуществления субстрат, который связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортёров, является природным субстратом. В некоторых вариантах осуществления субстрат, который связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортёров, является неприродным субстратом, например, синтетическим производным, которое связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортёров.

[000192] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является любым нацеленным на мышцы средством, описанным в настоящем документе (например, антителами, нуклеиновыми кислотами, малыми молекулами, пептидами, аптамерами, липидами, молекулами сахаров), которое направленно взаимодействует с суперсемейством SLC-транспортёров. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом суперсемейства SLC-транспортёров. SLC-транспортёры являются равновесными или используют градиенты протонов или ионов натрия, создаваемые через мембрану, для направления транспорта субстратов. Примеры SLC-транспортёров, имеющих высокую экспрессию в скелетных мышцах, содержат, без ограничения, транспортёр SAT1 (ASCT1; SLC1A4), транспортёр GLUT4 (SLC2A4), транспортёр GLUT7 (GLUT7; SLC2A7), транспортёр ATRC2 (CAT-2; SLC7A2), транспортёр LAT3 (KIAA0245; SLC7A6), транспортёр PHT1 (PTR4; SLC15A4), транспортёр OATP-J (OATP5A1; SLC21A15), транспортёр OCT3 (EMT; SLC22A3), транспортёр OCTN2 (FLJ46769; SLC22A5), транспортёры ENT (ENT1; SLC29A1 и ENT2; SLC29A2), транспортёр PAT2 (SLC36A2) и транспортёр SAT2 (KIAA1382; SLC38A2). Эти транспортёры могут облегчать приток субстратов в скелетную мышцу, обеспечивая возможности для направленного воздействия на мышцы.

[000193] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом равновесного транспортёра нуклеозидов 2 (ENT2). По сравнению с другими транспортёрами, ENT2 имеет один из наиболее высоких уровней экспрессии мРНК в скелетных мышцах. Хотя ENT2 человека (hENT2) экспрессируется в большинстве органов тела, таких как головной мозг, сердце, плацента, тимус, поджелудочная железа, предстательная железа и почки, особенно им богаты скелетные мышцы. ENT2 человека облегчает захват своих субстратов в зависимости от их градиента концентрации. ENT2 играет роль в поддержании гомеостаза нуклеозидов посредством транспорта широкого спектра пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований. Транспортёр hENT2 имеет низкую аффинность ко всем нуклеозидам (аденозину, гуанозину, уридину, тимидину и цитидину) за исключением инозина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом ENT2. Неограничивающие примеры субстратов ENT2 содержат инозин, 2',3'-дидезоксиинозин и клофарабин. В некоторых вариантах осуществления любое из нацеленных на мышцы средств, предложенных в настоящем документе, связаны с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидной нагрузкой). В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство ковалентно связано с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления

нацеленное на мышцы средство нековалентно связано с молекулярной нагрузкой.

[000194] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом транспортера органических катионов/карнитина (ОСТN2), который является натрийзависимым высокоаффинным транспортером карнитина. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является карнитином, милдронатом, ацетилкарнитином или их любым производным, которое связывается с ОСТN2. В некоторых вариантах осуществления карнитин, милдронат, ацетилкарнитин или их производное ковалентно связаны с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидной нагрузкой).

[000195] Нацеленное на мышцы средство может быть белком, который существует по меньшей мере в одной растворимой форме, которая направленно взаимодействует с мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы белок может представлять собой гемоювелин (также известный как направляющая молекула отталкивания С или белок гемохроматоза типа 2), белок, играющий роль в перегрузке железом и гомеостазе железа. В некоторых вариантах осуществления гемоювелин может быть полноразмерным или фрагментом, или мутантом, обладающим по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с функциональным белком гемоювелином. В некоторых вариантах осуществления мутант гемоювелина может быть растворимым фрагментом, может не иметь N-концевого сигнального и/или (например, и) не иметь С-концевого якорного домена. В некоторых вариантах осуществления гемоювелин может быть аннотирован под регистрационными номерами в GenBank RefSeq NM_001316767.1, NM_145277.4, NM_202004.3, NM_213652.3 или NM_213653.3. Нужно понимать, что гемоювелин может происходить из человека, не относящегося к человеку примата или грызуна.

В. Молекулярные нагрузки

[000196] В некоторых аспектах изобретения предложены молекулярные нагрузки, например, для модуляции биологического результата, например, транскрипции последовательности ДНК, сплайсинга и процессинга последовательности РНК, экспрессии белка или активности белка. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка связана или иным образом ассоциирована с нацеленным на мышцы средством. В некоторых вариантах осуществления такие молекулярные нагрузки способны адресно воздействовать на мышечную клетку, например, посредством специфичного связывания с нуклеиновой кислотой или белком в мышечной клетке после доставки в мышечную клетку с помощью ассоциированного с ними, нацеленного на мышцы средства. Следует понимать, что различные типы молекулярных нагрузок могут использоваться в соответствии с изобретением. Например, молекулярная нагрузка может содержать или состоять из олигонуклеотида (например, антисмыслового олигонуклеотида), пептида (например, пептида, который связывает нуклеиновую кислоту или белок, ассоциированные с заболеванием, в мышечной клетке), белка (например, белка, который связывает

нуклеиновую кислоту или белок, ассоциированные с заболеванием, в мышечной клетке), или малой молекулы (например, малой молекулы, которая модулирует функцию нуклеиновой кислоты или белка, ассоциированных с заболеванием, в мышечной клетке). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой олигонуклеотид, который содержит цепь, имеющую область комплементарности с мутантным аллелем DMD. Типичные молекулярные нагрузки дополнительно описаны в настоящем документе, однако следует понимать, что представленные в настоящем документе иллюстративные молекулярные нагрузки не должны быть ограничивающими.

i. Олигонуклеотиды

[000197] Аспекты изобретения относятся к олигонуклеотидам, предназначенным для модуляции (например, повышения) экспрессии дистрофина, например, с аллеля DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, предназначены для изменения сплайсинга пре-мРНК DMD для стимуляции экспрессии белка дистрофина (например, функционального усеченного белка дистрофина). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, предназначены для стимуляции пропуска одного или больше экзонов в DMD, например, в мутантном аллеле DMD, с целью восстановления рамки считывания. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды обеспечивают экспрессию функционального белка дистрофина (например, как описано в Watanabe N, Nagata T, Satou Y, et al., NS-065/NCNP-01: an antisense oligonucleotide for potential treatment of exon 53 skipping in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;13:442-449). В некоторых вариантах осуществления предоставленные олигонуклеотиды предназначены для стимуляции пропуска экзона 44 с целью продукции более короткой, но при этом функциональной версии дистрофина (например, содержащего делецию в рамке считывания). В некоторых вариантах осуществления представлены олигонуклеотиды, которые способствуют пропуску экзона 44 (например, что может иметь значение у существенного числа пациентов, в том числе, например, пациентов, которые могут подвергаться пропуску экзона 44, таких как пациенты, имеющие делеции в экзонах DMD 10-43, 11-43, 13-43, 14-43, 15-43, 16-43, 17-43, 19-43, 21-43, 23-43, 24-43, 25-43, 26-43, 27-43, 28-43, 29-43, 30-43, 31-43, 32-43, 33-43, 34-43, 35-43, 36-43, 37-43, 38-43, 39, 40-43, 41-43, 42-43, 43, 45, 45-54, 45-56 или 45-62).

[000198] В Таблице 8 представлены неограничивающие примеры последовательностей олигонуклеотидов, которые могут использоваться для адресного воздействия на DMD, например, для пропуска экзона, а также в качестве последовательностей-мишеней в DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать любую бессмысловую последовательность, представленную в Таблице 8, или последовательность, комплементарную последовательности-мишени, представленной в Таблице 8.

SE Q ID NO	Последовательность б-мишень† (5'→3')	SE Q ID NO	Антисмысловая последовательность б† (5'→3')	SE Q ID NO	Антисмысловая последовательность б† (5'→3')	Участок-мишень
160	CAGAUCUGUUGA GAAAUGGCGGC	196	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUCUG	232	GCCGCCATTTCTC AACAGATCTG	Экзон 44
161	CAGAUCUGUUGA GAAAUGGCGGC	197	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUCUG	233	CGCCGCCATTTCT CAACAGATCTG	Экзон 44
162	CAGAUCUGUUGA GAAAUGGCGGC U	198	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUCUG	234	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATCTG	Экзон 44
163	AGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGC	199	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUCU	235	GCCGCCATTTCTC AACAGATCT	Экзон 44
164	AGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGC	200	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUCU	236	CGCCGCCATTTCT CAACAGATCT	Экзон 44
165	AGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGCGU	201	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUCU	237	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATCT	Экзон 44
166	AGAUCUGUUGAG AAAUGGCGGCGU U	202	AACGCCGCCAUU UCUCAACAGAUC U	238	AACGCCGCCATTT CTCAACAGATCT	Экзон 44
167	GAUCUGUUGAGA AAUGGCGGC	203	GCCGCCAUUUCUC AACAGAUC	239	GCCGCCATTTCTC AACAGATC	Экзон 44
168	GAUCUGUUGAGA AAUGGCGGCG	204	CGCCGCCAUUUCU CAACAGAUC	240	CGCCGCCATTTCT CAACAGATC	Экзон 44
169	GAUCUGUUGAGA AAUGGCGGCGU	205	ACGCCGCCAUUUC UCAACAGAUC	241	ACGCCGCCATTTTC TCAACAGATC	Экзон 44
170	GAUCUGUUGAGA AAUGGCGGCGUU	206	AACGCCGCCAUU UCUCAACAGAUC	242	AACGCCGCCATTT CTCAACAGATC	Экзон 44
171	GAUCUGUUGAGA AAUGGCGGCGUU U	207	AAACGCCGCCAU UUCUCAACAGAU C	243	AAACGCCGCCATT TCTCAACAGATC	Экзон 44
172	UCUGUUGAGAAA UGGCGGCGUUUU C	208	GAAAACGCCGCC AUUUCUCAACAG A	244	GAAAACGCCGCC ATTTCTCAACAGA	Экзон 44
173	CUGUUGAGAAAU GGCGGCGU	209	ACGCCGCCAUUUC UCAACAG	245	ACGCCGCCATTTTC TCAACAG	Экзон 44
174	CUGUUGAGAAAU GGCGGCGUUUUC A	210	UGAAAACGCCGC CAUUUCUCAACA G	246	TGAAAACGCCGCC ATTTCTCAACAG	Экзон 44
175	UGAGAAAUGGCG GCGUUUUCAUUA U	211	AUAAUGAAAACG CCGCCAUUUCUCA	247	ATAATGAAAACGC CGCCATTTCTCA	Экзон 44
176	GAGAAAUGGCGG CGUUUUCAUUAU G	212	CAUAAUGAAAAC GCCGCCAUUUCUC	248	CATAATGAAAACG CCGCCATTTCTC	Экзон 44
177	AGAAAUGGCGGC GUUUUCAUUAUG A	213	UCAUAAUGAAA CGCCGCCAUUUCU	249	TCATAATGAAAAC GCCGCCATTTCT	Экзон 44
178	AAUCAGUGGCUA ACAGAAGCUGAA C	214	GUUCAGCUUCUG UUAGCCACUGAU U	250	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGATT	Экзон 44

179	AUCAGUGGCUAA CAGAAGCUGAAC	215	GUUCAGCUUCUG UUAGCCACUGAU	251	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGAT	Экзон 44
180	AUCAGUGGCUAA CAGAAGCUGAAC A	216	UGUUCAGCUUCU GUUAGCCACUGA U	252	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTGAT	Экзон 44
181	UCAGUGGCUAAC AGAAGCUGAAC	217	GUUCAGCUUCUG UUAGCCACUGA	253	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTGA	Экзон 44
182	UCAGUGGCUAAC AGAAGCUGAAC A	218	UGUUCAGCUUCU GUUAGCCACUGA	254	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTGA	Экзон 44
183	UCAGUGGCUAAC AGAAGCUGAAC A	219	CUGUUCAGCUUC UGUUAGCCACUG A	255	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACTGA	Экзон 44
184	CAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC	220	GUUCAGCUUCUG UUAGCCACUG	256	G TTCAGCTTCTGT TAGCCACTG	Экзон 44
185	CAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC A	221	UGUUCAGCUUCU GUUAGCCACUG	257	TG TTCAGCTTCTG TTAGCCACTG	Экзон 44
186	CAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC AG	222	CUGUUCAGCUUC UGUUAGCCACUG	258	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACTG	Экзон 44
187	CAGUGGCUAAC GAAGCUGAAC AG U	223	ACUGUUCAGCUU CUGUUAGCCACU G	259	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCACTG	Экзон 44
188	AGUGGCUAAC AAGCUGAAC AG	224	CUGUUCAGCUUC UGUUAGCCACU	260	CTG TTCAGCTTCT GTTAGCCACT	Экзон 44
189	AGUGGCUAAC AAGCUGAAC AG U	225	ACUGUUCAGCUU CUGUUAGCCACU	261	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCACT	Экзон 44
190	AGUGGCUAAC AAGCUGAAC AG U	226	AACUGUUCAGCU UCUGUUAGCCAC U	262	AACTG TTCAGCTT CTGTTAGCCACT	Экзон 44
191	GUGGCUAAC AGCUGAAC AG U	227	ACUGUUCAGCUU CUGUUAGCCAC	263	ACTG TTCAGCTTC TGTTAGCCAC	Экзон 44
192	GUGGCUAAC AGCUGAAC AG UU	228	AACUGUUCAGCU UCUGUUAGCCAC	264	AACTG TTCAGCTT CTGTTAGCCAC	Экзон 44
193	AAAGAUCAGGUU CUGAAGGGUGAU G	229	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCUU	265	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCTTT	Интрон 44
194	AAGAUCAGGUU UGAAGGGUGAU G	230	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCUU	266	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCTT	Интрон 44
195	AGAUCAGGUUC GAAGGGUGAU G	231	CAUCACCCUUCAG AACCUGAUCU	267	CATCACCCCTTCAG AACCTGATCT	Интрон 44

† Каждое тиминное основание (T) в любых олигонуклеотидах и/или последовательностях-мишенях, представленных в Таблице 8, может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и/или каждый U может быть независимо и необязательно заменен T. Последовательности-мишени, перечисленные в Таблице 8, содержат U, однако предусмотрено связывание DMD-нацеленного олигонуклеотида с РНК и/или ДНК.

[000199] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), адресно взаимодействует с областью в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), адресно

взаимодействует с областью РНК DMD (например, транскриптом Dp427m SEQ ID NO: 130). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с РНК DMD (например, транскриптом Dp427m SEQ ID NO: 130). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с экзоном РНК DMD (например, SEQ ID NO: 131, 273 или 280). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с интроном РНК DMD (например, SEQ ID NO: 269 или 277). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с частью последовательности DMD (например, последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 268, 270, 271, 272, 274, 275, 276, 278, 279, 281 и 323). Примеры последовательностей DMD представлены ниже. Каждая из последовательностей DMD, представленных ниже, содержит тиминовые нуклеотиды (Т), однако нужно понимать, что каждая последовательность может представлять собой последовательность ДНК или последовательность РНК, в которой любой из Т будет заменен урациловыми нуклеотидами (U).

[000202] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), вариант транскрипта Dp427m, мРНК (Референсная последовательность NCBI: NM_004006.2)

TCCTGGCATCAGTACTGTGTTGACTCACTCAGTGTGGGATCACTCACTTTC
 CCCCTACAGGACTCAGATCTGGGAGGCAATTACCTTCGGAGAAAAACGAATAGGAA
 AAAGTGAAGTGTACTTTTTTTAAAGCTGCTGAAGTTTGTTGGTTTCTCATTGTTTTT
 AAGCCTACTGGAGCAATAAAGTTTGAAGAACTTTTACCAGGTTTTTTTTATCGCTGC
 CTTGATATACACTTTTCAAAATGCTTTGGTGGGAAGAAGTAGAGGACTGTTATGAAA
 GAGAAGATGTTCAAAAGAAAACATTCACAAAATGGGTAAATGCACAATTTTCTAAG
 TTTGGGAAGCAGCATATTGAGAACCTCTTCAGTGACCTACAGGATGGGAGGCGCCT
 CCTAGACCTCCTCGAAGGCCTGACAGGGCAAAAAGTCCAAAAGAAAAGGATCCA
 CAAGAGTTCATGCCCTGAACAATGTCAACAAGGCACTGCGGGTTTTGCAGAACAAT
 AATGTTGATTTAGTGAATATTGGAAGTACTGACATCGTAGATGGAAATCATAAACTG
 ACTCTTGGTTTTGATTTGGAATATAATCCTCCACTGGCAGGTCAAAAATGTAATGAAA
 AATATCATGGCTGGATTGCAACAAACCAACAGTGAAAAGATTCTCCTGAGCTGGGT
 CCGACAATCAACTCGTAATTATCCACAGGTTAATGTAATCAACTTCACCACCAGCTG
 GTCTGATGGCCTGGCTTTGAATGCTCTCATCCATAGTCATAGGCCAGACCTATTTGA
 CTGGAATAGTGTGGTTTGCCAGCAGTCAGCCACACAACGACTGGAACATGCATTCA
 ACATCGCCAGATATCAATTAGGCATAGAGAACTACTCGATCCTGAAGATGTTGAT
 ACCACCTATCCAGATAAGAAGTCCATCTTAATGTACATCACATCACTCTTCCAAGTT
 TTGCCTCAACAAGTGAGCATTGAAGCCATCCAGGAAGTGGAATGTTGCCAAGGCC
 ACCTAAAGTGACTAAAGAAGAACATTTTCAGTTACATCATCAAATGCACTATTCTCA
 ACAGATCACGGTCAGTCTAGCACAGGGATATGAGAGAACTTCTTCCCCTAAGCCTCG

ATTCAAGAGCTATGCCTACACACAGGCTGCTTATGTCACCACCTCTGACCCTACACG
GAGCCCATTTCTTCACAGCATTGGAAGCTCCTGAAGACAAGTCATTTGGCAGTTC
ATTGATGGAGAGTGAAGTAAACCTGGACCGTTATCAAACAGCTTTAGAAGAAGTAT
TATCGTGGCTTCTTTCTGCTGAGGACACATTGCAAGCACAAGGAGAGATTTCTAATG
ATGTGGAAGTGGTGAAGACCAGTTTCATACTCATGAGGGGTACATGATGGATTTG
ACAGCCCATCAGGGCCGGGTTGGTAATATTCTACAATTGGGAAGTAAGCTGATTGG
AACAGGAAAATTATCAGAAGATGAAGAACTGAAGTACAAGAGCAGATGAATCTC
CTAAATTCAAGATGGGAATGCCTCAGGGTAGCTAGCATGGAAAAACAAAGCAATTT
ACATAGAGTTTTAATGGATCTCCAGAATCAGAACTGAAAGAGTTGAATGACTGGC
TAACAAAAACAGAAGAAAGAACAAGGAAAATGGAGGAAGAGCCTCTTGGACCTGA
TCTTGAAGACCTAAAACGCCAAGTACAACAACATAAGGTGCTTCAAGAAGATCTAG
AACAGAACAAGTCAGGGTCAATTCTCTCACTCACATGGTGGTGGTAGTTGATGAAT
CTAGTGGAGATCACGCAACTGCTGCTTTGGAAGAACAACCTTAAGGTATTGGGAGAT
CGATGGGCAAACATCTGTAGATGGACAGAAGACCGCTGGGTTCTTTTACAAGACAT
CCTTCTCAAATGGCAACGTCTTACTGAAGAACAGTGCCTTTTTAGTGCATGGCTTTC
AGAAAAAGAAGATGCAGTGAACAAGATTCACACAACCTGGCTTTAAAGATCAAATG
AAATGTTATCAAGTCTTCAAAAACCTGGCCGTTTTAAAAGCGGATCTAGAAAAGAAA
AAGCAATCCATGGGCAAACCTGTATTCCTCAACAAGATCTTCTTTCAACACTGAAG
ATAAGTCAGTGACCCAGAAGACGGAAGCATGGCTGGATAACTTTGCCCGGTGTTG
GGATAATTTAGTCCAAAAACTTGAAAAGAGTACAGCACAGATTTACAGGCTGTCA
CCACCCTCAGCCATCACTAACACAGACAACCTGTAATGGAAACAGTAACTACGGTG
ACCACAAGGGAACAGATCCTGGTAAAGCATGCTCAAGAGGAACTTCCACCACCACC
TCCCCAAAAGAAGAGGCAGATTACTGTGGATTCTGAAATTAGGAAAAGGTTGGATG
TTGATATAACTGAACTTCACAGCTGGATTACTCGCTCAGAAGCTGTGTTGCAGAGTC
CTGAATTTGCAATCTTTCGGAAGGAAGGCAACTTCTCAGACTTAAAAGAAAAAGTC
AATGCCATAGAGCGAGAAAAAGCTGAGAAGTTCAGAAAACCTGCAAGATGCCAGCA
GATCAGCTCAGGCCCTGGTGGAACAGATGGTGAATGAGGGTGTTAATGCAGATAGC
ATCAAACAAGCCTCAGAACAACCTGAACAGCCGGTGGATCGAATTCTGCCAGTTGCT
AAGTGAGAGACTTAACTGGCTGGAGTATCAGAACAACATCATCGCTTTCTATAATCA
GCTACAACAATTGGAGCAGATGACAACCTACTGCTGAAAACCTGGTTGAAAATCCAAC
CCACCACCCCATCAGAGCCAACAGCAATTAAGTCAAGTTAAAATTTGTAAGGAT
GAAGTCAACCGGCTATCAGGTCTTCAACCTCAAATTGAACGATTAATAAATTCAAAG
CATAGCCCTGAAAGAGAAAGGACAAGGACCCATGTTCTGGATGCAGACTTTGTGG
CCTTTACAAATCATTTTAAGCAAGTCTTTTCTGATGTGCAGGCCAGAGAGAAAGAGC
TACAGACAATTTTTGACACTTTGCCACCAATGCGCTATCAGGAGACCATGAGTGCCA
TCAGGACATGGGTCCAGCAGTCAGAAACCAAACCTCTCCATACCTCAACTTAGTGTCA
CCGACTATGAAATCATGGAGCAGAGACTCGGGGAATTGCAGGCTTTACAAAGTTCT
CTGCAAGAGCAACAAAGTGGCCTATACTATCTCAGCACCCTGTGAAAGAGATGTC
GAAGAAAGCGCCCTCTGAAATTAGCCGGAATATCAATCAGAATTTGAAGAAATTG
AGGGACGCTGGAAGAAGCTCTCCTCCAGCTGGTTGAGCATTGTCAAAGCTAGAG

GAGCAAATGAATAAACTCCGAAAAATTCAGAATCACATACAAACCCTGAAGAAATG
GATGGCTGAAGTTGATGTTTTTCTGAAGGAGGAATGGCCTGCCCTGGGGATTGAGA
AATTCTAAAAAGCAGCTGAAACAGTGCAGACTTTTAGTCAGTGATATTCAGACAA
TTCAGCCCAGTCTAAACAGTGTCAATGAAGGTGGGCAGAAGATAAAGAATGAAGCA
GAGCCAGAGTTTGCTTCGAGACTTGAGACAGAACTCAAAGAACTTAACACTCAGTG
GGATCACATGTGCCAACAGGTCTATGCCAGAAAGGAGGCCTTGAAGGGAGGTTTGG
AGAAAAGTGTAAAGCCTCCAGAAAGATCTATCAGAGATGCACGAATGGATGACACAA
GCTGAAGAAGAGTATCTTGAGAGAGATTTTGAATATAAACTCCAGATGAATTACA
GAAAGCAGTTGAAGAGATGAAGAGAGCTAAAGAAGAGGCCCAACAAAAAGAAGCG
AAAGTGAACTCCTTACTGAGTCTGTAAATAGTGTCATAGCTCAAGCTCCACCTGTA
GCACAAGAGGCCTTAAAAAAGGAACTTGAAGTCTAACCACCAACTACCAGTGGCT
CTGCACTAGGCTGAATGGGAAATGCAAGACTTTGGAAGAAGTTTGGGCATGTTGGC
ATGAGTTATTGTCATACTTGGAGAAAGCAAACAAGTGGCTAAATGAAGTAGAATTT
AACTTAAAACCACTGAAAACATTCCTGGCGGAGCTGAGGAAATCTCTGAGGTGCT
AGATTCACCTGAAAATTTGATGCGACATTCAGAGGATAACCCAAATCAGATTCGCAT
ATTGGCACAGACCCTAACAGATGGCGGAGTCATGGATGAGCTAATCAATGAGGAAC
TTGAGACATTTAATTCTCGTTGGAGGGAACATCATGAAGAGGCTGTAAGGAGGCAA
AAGTTGCTTGAACAGAGCATCCAGTCTGCCAGGAGACTGAAAAATCCTTACACTTA
ATCCAGGAGTCCCTCACATTCATTGACAAGCAGTTGGCAGCTTATATTGCAGACAAG
GTGGACGCAGCTCAAATGCCTCAGGAAGCCCAGAAAATCCAATCTGATTTGACAAG
TCATGAGATCAGTTTAGAAGAAATGAAGAAACATAATCAGGGGAAGGAGGCTGCC
AAAGAGTCCTGTCTCAGATTGATGTTGCACAGAAAAAATTACAAGATGTCTCCATGA
AGTTTCGATTATTCCAGAAACCAGCCAATTTTGGAGCAGCGTCTACAAGAAAGTAAG
ATGATTTTAGATGAAGTGAAGATGCACTTGCCTGCATTGGAAACAAAGAGTGTGGA
ACAGGAAGTAGTACAGTCACAGCTAAATCATTGTGTGAACTTGTATAAAAGTCTGA
GTGAAGTGAAGTCTGAAGTGGAAATGGTGATAAAGACTGGACGTCAGATTGTACAG
AAAAAGCAGACGGAAAATCCCAAAGAACTTGATGAAAGAGTAACAGCTTTGAAATT
GCATTATAATGAGCTGGGAGCAAAGGTAACAGAAAGAAAGCAACAGTTGGAGAAA
TGCTTGAAATTGTCCCGTAAGATGCGAAAGGAAATGAATGTCTTGACAGAATGGCT
GGCAGCTACAGATATGGAATTGACAAAGAGATCAGCAGTTGAAGGAATGCCTAGTA
ATTTGGATTCTGAAGTTGCCTGGGGAAAGGCTACTCAAAAAGAGATTGAGAAACAG
AAGGTGCACCTGAAGAGTATCACAGAGGTAGGAGAGGCCTTGAAAACAGTTTTGGG
CAAGAAGGAGACGTTGGTGGAAAGATAAACTCAGTCTTCTGAATAGTAACTGGATAG
CTGTCACCTCCCGAGCAGAAGAGTGGTTAAATCTTTTGTGGAATACCAGAAACACA
TGGAAACTTTTGACCAGAATGTGGACCACATCACAAAGTGGATCATTGAGGCTGAC
ACACTTTTGGATGAATCAGAGAAAAAGAAACCCAGCAAAAAGAAGACGTGCTTAA
GCGTTTAAAGGCAGAACTGAATGACATACGCCAAAGGTGGACTCTACACGTGACC
AAGCAGCAAACCTTGATGGCAAACCGCGGTGACCACTGCAGGAAATTAGTAGAGCCC
CAAATCTCAGAGCTCAACCATCGATTTGCAGCCATTTACACAGAATTAAGACTGGA
AAGGCCTCCATTCCTTTGAAGGAATTGGAGCAGTTTAACTCAGATATACAAAAATTG

CTTGAACCACTGGAGGCTGAAATTCAGCAGGGGGTGAATCTGAAAGAGGAAGACTT
CAATAAAGATATGAATGAAGACAATGAGGGTACTGTAAAAGAATTGTTGCAAAGAG
GAGACAACCTTACAACAAAGAATCACAGATGAGAGAAAGCGAGAGGAAATAAAGAT
AAAACAGCAGCTGTTACAGACAAAACATAATGCTCTCAAGGATTTGAGGTCTCAA
GAAGAAAAAAGGCTCTAGAAATTTCTCATCAGTGGTATCAGTACAAGAGGCAGGCT
GATGATCTCCTGAAATGCTTGGATGACATTGAAAAAAATTAGCCAGCCTACCTGA
GCCCAGAGATGAAAGGAAAATAAAGGAAATTGATCGGGAATTGCAGAAGAAGAAA
GAGGAGCTGAATGCAGTGCGTAGGCAAGCTGAGGGCTTGTCTGAGGATGGGGCCGC
AATGGCAGTGGAGCCAACCTCAGATCCAGCTCAGCAAGCGCTGGCGGGAAATTGAGA
GCAAATTTGCTCAGTTTCGAAGACTCAACTTTGCACAAATTCACACTGTCCGTGAAG
AAACGATGATGGTGTGACTGAAGACATGCCTTTGGAAATTTCTTATGTGCCTTCTA
CTTATTTGACTGAAATCACTCATGTCTCACAAGCCCTATTAGAAGTGGAACAACCTC
TCAATGCTCCTGACCTCTGTGCTAAGGACTTTGAAGATCTCTTTAAGCAAGAGGAGT
CTCTGAAGAATATAAAAGATAGTCTACAACAAAGCTCAGGTCGGATTGACATTATTC
ATAGCAAGAAGACAGCAGCATTGCAAAGTGCAACGCCTGTGGAAAGGGTGAAGCT
ACAGGAAGCTCTCTCCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAAGTTAACAAAATGTACA
AGGACCGACAAGGGCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTAT
GATATAAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAGAC
ACAAATTCCTGAGAATTGGGAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAGGAACTCC
AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA
GAAATAATTCAGCAATCCTCAAAAACAGATGCCAGTATTCTACAGGAAAAATTGGG
AAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGTCTGCAAACAGCTGTCAGACAGAAAAAGA
GGCTAGAAGAACAAAAGAATATCTTGTGAGAATTTCAAAGAGATTTAAATGAATTT
GTTTTATGGTTGGAGGAAGCAGATAACATTGCTAGTATCCCCTTGAACCTGGAAAA
GAGCAGCAACTAAAAGAAAAGCTTGAGCAAGTCAAGTTACTGGTGGAAAGAGTTGCC
CCTGCGCCAGGGAATTCTCAAACAATTAATGAAACTGGAGGACCCGTGCTTGTA
GTGCTCCATAAGCCAGAAGAGCAAGATAAACTTGAAAATAAGCTCAAGCAGACA
AATCTCCAGTGGATAAAGGTTTCCAGAGCTTTACCTGAGAAACAAGGAGAAATTGA
AGCTCAAATAAAAGACCTTGGGCAGCTTGAAAAAAAGCTTGAAGACCTTGAAGAGC
AGTTAAATCATCTGCTGCTGTGGTTATCTCCTATTAGGAATCAGTTGGAAATTTATA
ACCAACCAACCAAGAAGGACCATTTGACGTTCAAGGAACTGAAATAGCAGTTCAA
GCTAAACAACCGGATGTGGAAGAGATTTTGTCTAAAGGGCAGCATTGTACAAGGA
AAAACCAGCCACTCAGCCAGTGAAGAGGAAGTTAGAAGATCTGAGCTCTGAGTGG
AGGCGGTAAACCGTTTACTTCAAGAGCTGAGGGCAAAGCAGCCTGACCTAGCTCCT
GGACTGACCACTATTGGAGCCTCTCCTACTCAGACTGTTACTCTGGTGACACAACCT
GTGGTTACTAAGGAAACTGCCATCTCCAACTAGAAATGCCATCTTCTTGTGTTG
GAGGTACCTGCTCTGGCAGATTTCAACCGGGCTTGGACAGAACTTACCGACTGGCTT
TCTCTGCTTGATCAAGTTATAAAATCACAGAGGGTGTGGTGGGTGACCTTGAGGAT
ATCAACGAGATGATCATCAAGCAGAAGGCAACAATGCAGGATTTGGAACAGAGGC
GTCCCAGTTGGAAGAACTCATTACCGCTGCCAAAATTTGAAAAACAAGACCAGC

AATCAAGAGGCTAGAACAATCATTACGGATCGAATTGAAAGAATTCAGAATCAGTG
GGATGAAGTACAAGAACACCTTCAGAACCGGAGGCAACAGTTGAATGAAATGTTAA
AGGATTCAACACAATGGCTGGAAGCTAAGGAAGAAGCTGAGCAGGTCTTAGGACAG
GCCAGAGCCAAGCTTGAGTCATGGAAGGAGGGTCCCTATACAGTAGATGCAATCCA
AAAGAAAATCACAGAAACCAAGCAGTTGGCCAAAGACCTCCGCCAGTGGCAGACA
AATGTAGATGTGGCAAATGACTTGGCCCTGAAACTTCTCCGGGATTATTCTGCAGAT
GATACCAGAAAAGTCCACATGATAACAGAGAATATCAATGCCTCTTGGAGAAGCAT
TCATAAAAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAACTCATAGATTACTGC
AACAGTTCCCCCTGGACCTGGAAAAGTTTCTTGCCTGGCTTACAGAAGCTGAAACAA
CTGCCAATGTCCTACAGGATGCTACCCGTAAGGAAAGGCTCCTAGAAGACTCCAAG
GGAGTAAAAGAGCTGATGAAACAATGGCAAGACCTCCAAGGTGAAATTGAAGCTCA
CACAGATGTTTATCACAACTGGATGAAAACAGCCAAAAAATCCTGAGATCCCTGG
AAGGTTCCGATGATGCAGTCCTGTTACAAAGACGTTTGGATAACATGAACTTCAAGT
GGAGTGAACTTCGGAAAAAGTCTCTCAACATTAGGTCCCATTTGGAAGCCAGTTCTG
ACCAGTGGAAGCGTCTGCACCTTCTCTGCAGGAACTTCTGGTGTGGCTACAGCTGA
AAGATGATGAATTAAGCCGGCAGGCACCTATTGGAGGCGACTTTCAGCAGTTCAG
AAGCAGAACGATGTACATAGGGCCTTCAAGAGGGAATTGAAAACCTAAAGAACCTGT
AATCATGAGTACTCTTGAGACTGTACGAATATTTCTGACAGAGCAGCCTTTGGAAGG
ACTAGAGAACTCTACCAGGAGCCCAGAGAGCTGCCTCCTGAGGAGAGAGCCAGA
ATGTCACTCGGCTTCTACGAAAGCAGGCTGAGGAGGTCAATACTGAGTGGGAAAAA
TTGAACCTGCACTCCGCTGACTGGCAGAGAAAAATAGATGAGACCCTTGAAAGACT
CCAGGAACTTCAAGAGGCCACGGATGAGCTGGACCTCAAGCTGCGCCAAGCTGAGG
TGATCAAGGGATCCTGGCAGCCCGTGGGCGATCTCCTCATTGACTCTCTCCAAGATC
ACCTCGAGAAAGTCAAGGCACTTCGAGGAGAAATTGCGCCTCTGAAAGAGAACGTG
AGCCACGTCAATGACCTTGCTCGCCAGCTTACCACTTTGGGCATTGAGCTCTCACCG
TATAACCTCAGCACTCTGGAAGACCTGAACACCAGATGGAAGCTTCTGCAGGTGGC
CGTCGAGGACCGAGTCAGGCAGCTGCATGAAGCCCACAGGGACTTTGGTCCAGCAT
CTCAGCACTTTCTTTCCACGTCTGTCCAGGGTCCCTGGGAGAGAGCCATCTCGCCAA
ACAAAGTGCCCTACTATATCAACCACGAGACTCAAACAACCTTGCTGGGACCATCCC
AAAATGACAGAGCTCTACCAGTCTTTAGCTGACCTGAATAATGTCAGATTCTCAGCT
TATAGGACTGCCATGAAACTCCGAAGACTGCAGAAGGCCCTTTGCTTGGATCTCTTG
AGCCTGTCAGCTGCATGTGATGCCTTGGACCAGCACAACTCAAGCAAAATGACCA
GCCATGGATATCCTGCAGATTATTAATTGTTTGACCACTATTTATGACCGCCTGGA
GCAAGAGCACAAACAATTTGGTCAACGTCCCTCTCTGCGTGGATATGTGTCTGAACTG
GCTGCTGAATGTTTATGATACGGGACGAACAGGGAGGATCCGTGTCCTGTCTTTTAA
AACTGGCATCATTTCCCTGTGTAAAGCACATTTGGAAGACAAGTACAGATACCTTTT
CAAGCAAGTGGCAAGTTCAACAGGATTTTGTGACCAGCGCAGGCTGGGCCTCCTTCT
GCATGATTCTATCCAAATTCCAAGACAGTTGGGTGAAGTTGCATCCTTTGGGGGCAG
TAACATTGAGCCAAGTGTCCGGAGCTGCTTCCAATTTGCTAATAATAAGCCAGAGAT
CGAAGCGGCCCTCTTCTAGACTGGATGAGACTGGAACCCAGTCCATGGTGTGGCT

GCCCGTCCTGCACAGAGTGGCTGCTGCAGAAACTGCCAAGCATCAGGCCAAATGTA
ACATCTGCAAAGAGTGTCCAATCATTGGATTACAGGTACAGGAGTCTAAAGCACTTTA
ATTATGACATCTGCCAAAGCTGCTTTTTTTCTGGTCGAGTTGCAAAGGCCATAAAA
TGCACTATCCCATGGTGAATATTGCACTCCGACTACATCAGGAGAAGATGTTTCGAG
ACTTTGCCAAGGTACTAAAAAACAAATTTGCAACCAAAGGTATTTTGCGAAGCAT
CCCCGAATGGGCTACCTGCCAGTGCAGACTGTCTTAGAGGGGGACAACATGGAAAC
TCCCGTTACTCTGATCAACTTCTGGCCAGTAGATTCTGCGCCTGCCTCGTCCCCTCAG
CTTTCACACGATGATACTCATTACGCATTGAACATTATGCTAGCAGGCTAGCAGAA
ATGGAAAACAGCAATGGATCTTATCTAAATGATAGCATCTCTCCTAATGAGAGCATA
GATGATGAACATTTGTTAATCCAGCATTACTGCCAAAGTTTGAACCAGGACTCCCC
CTGAGCCAGCCTCGTAGTCCTGCCAGATCTTGATTTCTTAGAGAGTGAGGAAAGA
GGGGAGCTAGAGAGAATCCTAGCAGATCTTGAGGAAGAAAACAGGAATCTGCAAG
CAGAATATGACCGTCTAAAGCAGCAGCACGAACATAAAGGCCTGTCCCCTACTGCCG
TCCCCTCCTGAAATGATGCCACCTCTCCCAGAGTCCCCGGGATGCTGAGCTCATT
GCTGAGGCCAAGCTACTGCGTCAACACAAAGGCCGCCTGGAAGCCAGGATGCAAAT
CCTGGAAGACCACAATAAACAGCTGGAGTCACAGTTACACAGGCTAAGGCAGCTGC
TGGAGCAACCCCAGGCAGAGGCCAAAGTGAATGGCACAACGGTGTCTCTCTCTCT
ACCTCTCTACAGAGGTCCGACAGCAGTCAGCCTATGCTGCTCCGAGTGGTTGGCAGT
CAAACCTTCGGACTCCATGGGTGAGGAAGATCTTCTCAGTCCTCCCAGGACACAAGC
ACAGGGTTAGAGGAGGTGATGGAGCAACTCAACAACCTCTTCCCTAGTTCAAGAGG
AAGAAATACCCCTGGAAAGCCAATGAGAGAGGACACAATGTAGGAAGTCTTTTCCA
CATGGCAGATGATTTGGGCAGAGCGATGGAGTCCTTAGTATCAGTCATGACAGATG
AAGAAGGAGCAGAATAAATGTTTTACAACCTCTGATTCCCGCATGGTTTTTTATAATA
TTCATAACAACAAAGAGGATTAGACAGTAAGAGTTTACAAGAAATAAATCTATATTTT
TGTGAAGGGTAGTGGTATTATACTGTAGATTTTCAGTAGTTTCTAAGTCTGTTATTGTT
TTGTTAACAATGGCAGGTTTTACACGTCTATGCAATTGTACAAAAAAGTTATAAGAA
AACTACATGTAAAATCTTGATAGCTAAATAACTTGCCATTTCTTTATATGGAACGCA
TTTTGGGTTGTTTAAAAATTTATAACAGTTATAAAGAAAGATTGTAAACTAAAGTGT
GCTTTATAAAAAAAGTTGTTTATAAAAAACCCCTAAAAACAAAACAAACACACACA
CACACACATACACACACACACACAAAACCTTTGAGGCAGCGCATTGTTTTGCATCCTT
TTGGCGTGATATCCATATGAAATTCATGGCTTTTTCTTTTTTTGCATATTAAGATAA
GACTTCCTCTACCACCACACCAAATGACTACTACACACTGCTCATTTGAGAACTGTC
AGCTGAGTGGGGCAGGCTTGAGTTTTCATTTTCATATATCTATATGTCTATAAGTATAT
AAATACTATAGTTATATAGATAAAGAGATACGAATTTCTATAGACTGACTTTTTCCA
TTTTTTAAATGTTTCATGTCACATCCTAATAGAAAGAAATTACTTCTAGTCAGTCATCC
AGGCTTACCTGCTTGGTCTAGAATGGATTTTTCCCGGAGCCGGAAGCCAGGAGGAA
ACTACACCACACTAAAACATTGTCTACAGCTCCAGATGTTTCTCATTTTAAACAAC
TTCCACTGACAACGAAAGTAAAGTAAAGTATTGGATTTTTTTAAAGGGAACATGTGA
ATGAATACACAGGACTTATTATATCAGAGTGAGTAATCGGTTGGTTGGTTGATTGAT
TGATTGATTGATACATTCAGCTTCCTGCTGCTAGCAATGCCACGATTTAGATTTAATG

ATGCTTCAGTGGAATCAATCAGAAGGTATTCTGACCTTGTGAACATCAGAAGGTAT
TTTTAACTCCCAAGCAGTAGCAGGACGATGATAGGGCTGGAGGGCTATGGATTCCC
AGCCCATCCCTGTGAAGGAGTAGGCCACTCTTTAAGTGAAGGATTGGATGATTGTT
ATAATACATAAAGTTCTCTGTAATTACAATAAATTATTATGCCCTCTTCTCACAGTC
AAAAGGAAGTGGGTGGTTTTGGTTTTTTGTTGCTTTTTTTAGATTTATTGTCCCATGTGGG
ATGAGTTTTTAAATGCCACAAGACATAATTTAAAATAAATAAACTTTGGGAAAAGG
TGTA AACAGTAGCCCCATCACATTTGTGATACTGACAGGTATCAACCCAGAAGCCC
ATGAACTGTGTTCCATCCTTTGCATTTCTCTGCGAGTAGTTCCACACAGGTTTGTA
GTAAGTAAGAAAGAAGGCAAATTGATTCAAATGTTACAAAAAACCTTCTTGGTG
GATTAGACAGGTAAATATATAAACAAACAAACAAAAATTGCTCAAAAAAGAGGA
GAAAAGCTCAAGAGGAAAAGCTAAGGACTGGTAGGAAAAGCTTTACTCTTTCATG
CCATTTTATTTCTTTTTGATTTTTAAATCATTCAATAGATACCACCGTGTGACCT
ATAATTTTGCAAATCTGTTACCTCTGACATCAAGTGTAATTAGCTTTTGGAGAGTGG
GCTGACATCAAGTGTAATTAGCTTTTGGAGAGTGGGTTTTGTCCATTATTAATAATT
AATTAATTAACATCAAACACGGCTTCTCATGCTATTTCTACCTCACTTTGGTTTTGGG
GTGTTCCCTGATAATTGTGCACACCTGAGTTCACAGCTTCACCACTTGTCATTGCGTT
ATTTTCTTTTTCCCTTTATAATTCTTTCTTTTTCCCTTCATAATTTTCAAAGAAAACCA
AAGCTCTAAGGTAACAAATTACCAAATTACATGAAGATTTGGTTTTTGTCTTGCATT
TTTTCCCTTATGTGACGCTGGACCTTTTCTTTACCCAAGGATTTTTAAACTCAGAT
TTAAAACAAGGGGTTACTTTACATCCTACTAAGAAGTTAAGTAAGTAAGTTTCATT
CTAAAATCAGAGGTAATAGAGTGCATAAATAATTTTGTTTAATCTTTTTGTTTTTC
TTTTAGACACATTAGCTCTGGAGTGAGTCTGTCATAATTTGAACAAAAATTGAGA
GCTTTATTGCTGCATTTTAAGCATAATTAATTTGGACATTATTTTCGTGTTGTGTTCTTT
ATAACCACCAAGTATTAAACTGTAATCATAATGTAAGTGAAGCATAAACATCACA
TGGCATGTTTTGTCATTGTTTTCAGGTAAGTCTTACTTGAGTATCATAATATAT
TGTGTTTTAACACCAACACTGTAACATTTACGAATTTTTTTTTAACTTCAGTTTTA
CTGCATTTTACAACATATCAGACTTCACCAAATATATGCCTTACTATTGTATTATAG
TACTGCTTTACTGTGTATCTCAATAAAGCACGCAGTTATGTTAC (SEQ ID NO: 130)

[000201] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), вариант транскрипта Dp427m, экзон 43 (положения нуклеотидов 6362-6534 в Референсной последовательности NCBI: NM_004006.2; положения нуклеотидов 1056909-1057081 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

AATATAAAAGATAGTCTACAACAAAGCTCAGGTCGGATTGACATTATTCATA
GCAAGAAGACAGCAGCATTGCAAAGTGCAACGCCTGTGGAAAGGGTGAAGCTACA
GGAAGCTCTCTCCAGCTTGATTTCCAATGGGAAAAGTTAACAAAATGTACAAGG
ACCGACAAGG (SEQ ID NO: 131)

[000202] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD) стык экзона 43/интрона 43 (положения нуклеотидов 1057052-1057111 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

AGTTAACAAAATGTACAAGGACCGACAAGGGTAGGTAACACATATATTTTTTC
TTGATACT (SEQ ID NO: 268)

[000203] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон43 (положения нуклеотидов 1057082-1127546 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GTAGGTAACACATATATTTTTCTTGATACTTGCAGAAATGATTTGTTTTTCAGG
 GAACTGTAGAATTTATTTTCAGTACCCTCCATGGAAAAAAGACAGGGAAAAAGAAGT
 ATCACTCTCATTGAAAAATGGTAAGTAAAATGAGAACAAATAATGATGAACAATTC
 AGACAAATGAGCTGAACTGTAGAAATTATTCAGTATTAATTTAGCGTTATGTTGAA
 GCATTATATCTTCTAAAATTTTCAGGTAATCGTAAATCAGATTGGGGCATTGAGGTGC
 TATAAACAGTTGTTTCGATATAACATATTTATCTTTAGTCAAATCTGTATCTACAAATT
 TATAGGAGTTTGATACTTAGATTAACATGTTTAAAATACTACCTATCAATAAAAAAA
 TTGATTTTCATTTATTTATATTTTGGAGGGTGACACTTTACACTTTGCATTACCCTCCC
 CCACATTTTTTTTTGCCATGGGGAATTTGTTAAGTTGATTTAAAATCATGTTTCTTTTT
 ATCTTAATTGAAATATTTAGCTGTTGACTTAATTGGGGGGTGGCAGAAATTCAATTA
 CATTATTTAGCTTTCACATCACAAGAAGTGGATTACTCTTTCTTTTACATTTTTAGATT
 AAAAGTAATAAAGTTCTCTAACAGCTTAAAGTGATTCATTTCAGAAGTCTTTATCCT
 CAAGGTAGGCTTCTTAATTATTCTCAGAGGAAATCAAATCATTCGTCTAATAATTAT
 AGGGAACCTCCATGGTATCTCTTACATCTGTCCATTTCTAACCATCTTTACTCCTATT
 TTAGTTCTTGGTTTACTACATCAGGCACCTAAAGAGAGATTTCTAGCATTAAATCTCA
 GTTGTCTCAAGTGATTATCTCCACTTTGTTCTCAACGATCTTTCAGTGGCCGTCATTT
 TTCTAAAGTGTAAGAGCTTTGGTACTATAATCTCATTCCCTTGAGAATGAAACCCTG
 ACTCCTTAATTGTGCAAAATTATCTGGTCAGCCTCACTGCTTATTTCTTCGTGCCTGC
 CCTATAGCAAGCCCCTCCAATTATGTTCTAGCGATATTAATCAATTTGCAGATGCC
 CAAGTGTTTTGTACTCCCTCTGACCTGCCTGTTCTTCAGGTCTCACTTCAGATGTTGT
 CTTTTTCTAGAAATCCTAAAACCTATTAGTCGCTCCTAACATCTGGAACTTGGATATT
 GTTTCATCATTTAATGTAATTTAATATCAATAAATCATTTATGCATTTGTAAATTTTC
 CAGACTTGGTGGCTACCGTGTAGAATATATGATCTGATGTGCCTGCTCCTAAAACCT
 AACACATAGTAATCAATTTGTTTACTTTTCTGCCTCCCACACAAGCTCCTTATAGAAA
 AGGGCTATGTTTTATTTGTGTTATATGCTCAGGACTGATATAGTGCTGAGCACAAAG
 TGGGTGTTCAATGTGTCTGGACTCAAGCCTCCTCTCCGAAACCTGAGAATATTTCCC
 CTTTGGATAGTCTACCAGATTTATCTCACTGCACCTTCCAGGGCAGGTGCGGTGGCT
 CATGTCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGTCCAAGGCGGGCACATCATTTGAGGTCAG
 GAGTCCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCTTGTCTCCATTAATAAATAACAA
 AAATGACCTGTGCGTGGTGGCATGCGCTTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAG
 GCAGGAGAATCCCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGCTGCAGTGAGCCCAAATCCACCA
 CTGCATTCCAGCCTGGGTGACAGAGCAAGGCTCCGTCTCAAACAAAACAAAACAAA
 AAAAAAACAGATTTATCTCAACTTCTTGAATAAGCTGGTCCCACAGTATCCAA
 AGCCAGGCTTGATAAAGGCAAAGAACTCAGCCACTCTGTGTATATGCTACAAATA
 CAACTTAACTTATAAAATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCTGTGCTTTGGGAGGC
 TGAGGCAGGAGGGTCACTTGAGCCCAGGAATTCAAGGCTGCCACGAGCCATGATTG
 TGCCACTGTACTACAGCCTGAGTAACAGACTCTCTCTAAAATAAATTAACAAAAATA
 TTTGAATAAACTTATATCGCCACCATGGTGTACTTTCTCCCAGCATTTACATTGAGA

CATTATGAGGCTCTGCGGGCTACTCCAATGATGTCAGTTTCATTACCATCTTTTGGGA
TGTTCAATCCACTCTTGGGAAGTTCTTCCCCCTCTGGTTTGTCTTCTTATAGTCAGTGT
TTTCTCCAAGCATTCTAGGCCACCCACACCATCCCCTAAGGACCGTTGAGGTTTCTT
GGATAGCCAGTGATTACTGTGCTTCTATATACACCTACCAGTTTTGCACTAAAGTAG
AAATAACGCTTTTCTGCTTTTTGAGGTTTCTCCTCCGCTTACTCATGAGTAATTTTTG
GCAAATGATCCAGGTATTCCCTTCTCACTGGGTCATATGGACATTTCCCTTTCAGTTT
ACCTTCACCTTAGACTTAAACAGAAACACTAACGCCATTCCACAGAGAGGGGTCGCT
GAAATCTCACCCCAACTCTGAGGACTTTTTCTGGTTTTGACAAAGGATAGAGTTTTCTC
TAGCCCCAATAGATCCACCCTGTCCTTATCCAGAGGTTGAAATTGTACTTCCATTGA
CATTCTATAGGAATTGGTCAGGAGCTGTTAAATTTCCCTATGACTTTTAGTACAATCTC
AGATACAAACTGTTTTAAGTAATTGCTTATAAGCACAGGCTCTAGAGTTCCAACCCG
TTTTGGAATTCTGGCCTTCTGCTATCTATGTGCCCTTGAGCAAGTCTCTTAAATCTT
CTGCTCCATACATTTCTGATGTATAAAATAGGATAAGAATAGTGTCTATGTCACAGG
GTTGTTATGAGGATTATCTGACACAATATATGTGGGGAGCTTAGTGGGTTGCTTAAA
CACGATAATGGCTCAGTTAAGGTTGGCAATTTTGATGATGAAAATGGTGATCTTATG
GTTCTGATAGTCATGATATCTGTTAATTCATTCTTACATGCTTTCAAATTTCCCTGAG
AACTACAGAGAGAAGAATTAGACTCAGTCCCTGCTTTGAAGAGCTTCACAGTCTTGG
AGAGAAAAGGCACAACCAGCCAGTAAAATAAGGGTTGATAGACTGGAGCTGTACA
AGAGGGCAAGAACAAGATCCCTGGGGAATGGAATGAAGCTATCTTACTAAGAATGG
GGAATAAGTCAAGGTCTATAGACCATTCAAGGTTCTGAGTTACAACACTAACAGAAAG
TGACTCTAGTTACTTTAGGTAGAATTATATAAATTACTAGAAGGATATCAGATACCT
CATGGAATCAATAGGAAAGCCTGAGAGCTAGGTTTAAACAATGGGCAGAACTATAA
AGGAAGAGCAGGCTAGGCATCCAGAATATATCTACTATCAAGCTATGAGGTAAATC
TGAATTATTTTGCTGTCATGCCAGAGTCCATTGCTTTACCAGGAGCACCATTGCACT
GGACATTGCTTGCTATCGTCACTGCAAAAAAAAAAGTATCTAAATTATTTATTCTTGC
TGTGTGTCGCTCATTCTACAACACTAGGGTCTCTGGCAGAAGCATCTGATAGTCAGAGG
ATGGATATTTTTTTCTGTAAAGGGGCAGTTAGTCGATATTTTTGTCCCTGCAGGTCAT
GTAGTCTCTGTCACAACACTCAACTCTGCTGTTTTAGGGTGAAAAAACCATGTAT
AATATATAAATGGATGGACATGTTGTGTTTAAATAAAACTTTATTTACCAAGGCAGA
TGGCAGGCTGGAATTGCTGATGGGCCATAGATTGATGACTGCTGTTACAATACAGGT
TTAGGCCACAGAACTAGGTTCTTATTGCCAGAGATCAGGGAAAATAAATAGCTGAA
TTTGTCTTCATTGTAGTGGCAGTCAACACCTCGTGTCTACTAAGTCCCATAACAATG
GTAGATTCTTGAATCCTTGGAGAGATTTAGAAGCTATGCATTCCTGAATACACAAAT
GTTCAGTACAGCCTTCATGTGGTGTCTCAACAAAAATCTGCTGAGTTTTTTAGTAA
GCCAATTTGGGTAAATCAAATAAATTTGAGCTAGTAAGAAGGGCTATATTGGTAT
TTTTCTTAAATGGTACATGTATGGTAGTATTAGCTATGACCGCAATAATGCTGTGAC
ACAAATCACCTAGAACTTGCTGACTGAAAACAACAGGCATTTCTGGCTGTTTAGGT
TACTTGTACCTTGACTGACTCAGCTGGGCTTGGCCGGGAAGCTCTGCTTCAAGATGT
GGGTTAGTAGAGCTAGGTTCCATGATGCATGTTGGATTAAGGTCTGCTATATATGTC
TTTGCTCTGGACCTAAGATGAAGGGTCAGTGACATGTTTTCATGACCAGTCACCAA

GTATAAACCTAAACCTCCCAAGAACACTCATGGCCTCTGCTCCTGTGAAGTTCACTG
ACATTTGATTGGCCAAAGCAAATTACGTTGCCAAATCTGACATCAATAGAATGAGA
AAGTAGACTCTTCCTACAGTGGAAGGGGGGAGAGATGTTAATATTTGCTGAACCAT
AATTCAAATTATTAGAGATAGTTAATAATTTATAACAGGATTGTTTTACAGCTAGAA
AATGCCTTAGTGGTTTTGCCCTGCTTCATTATTTTATAAGGGAGAAAACCTATATTTCA
AAGATGTTATGTGACTTGCCTAAGCACATACTAAATAGTACATCTGCGTATTTCTCG
TTCAGTCATCTCTATTAATGTCATAAGGTA AAAACAGACATTACGCTTTAGATGAGA
ACAGGAAGATATTTAAAAAGCCAGACTAATTTATGACTGCTCATTATTATCTAACA
TACCTGCTTCCATACATTGTCTTTCAGCAAATAGAATTTCAACATGTATCTCAACAA
GTTACACATCATCAAAGTATTA AAAAGCCTTATTTTCACGGACATTCTGATTGTTCACT
AACAGTCAACACAGTCAACAGTAAATCCACAAGCACCATGAACGTATGGATAGATA
TGCCTATATGTAAGATTACTAGTTAACTTTTTGGGAAATTAATATTACTGCTAAATTC
AGTTTTCAATTGATTTTTCGGGTGGGTA ACTAACTGCTTATAAAAATATACCTATAGGAA
ACATGTAAAAACAAAGAATTTACATAAGATCTATCTGGGATTAGAGAAACAAAGCT
CTTTTCTTCTTTCAATGAACACTTAAGAAGGGCCTACTAAATGTCAGATGTTATACTC
TATTGTCGTTAGTTTTCTTCTGATAACCATCTTTACTATCCTGTAAGCCATTAGTGAGT
GTTTCCCCTTTTAGAAAATGACTTCCCAAAGACTAAGAGGGTAGAACAGTTCAAAT
GCTATCATCAAATGAAGGCAGTTTCTAGACTACAAATTGCTGTACAGCCATAAGAT
GGCATTATTGTGTAACAACAAGGTCCCTGTCAAACATCAAGAAAGTAATGTTTTAAA
ATCAGTATTTCTTCTTGGAAATTCTACTTAGTCAGATATGTTGGGTTGACTTACCCAC
CCATATAAGTAGTTAAATTC AAGATGGTTCTGAGCTTTAGATATGATGTAAAATAGA
CATGAGACTAAGAGTATTTATTTCTATATTATTACATTTCTATAGCAAAAAAAGAAA
CCTCTAAAAAATTAGAGAAAGAAGTATAAGGGCATTTAATTAATCAAATGTTCTTA
TTAATAATATTTCATAAAAATAAAGGAAATGTTGAAAAATAAAATATGAACACAGTG
TTGTATAAAGTAAGTCAGAAATAAGAGAACACTTACTGTATGAATCTATTATATGAA
ACTAAAAAATTAGGCACTTTGGAGTTTAGAGGTCAGATAGGAGTTACCTTTGTGAGT
TGTGATTAACAAGGGCTGAAGCAGGCTTCTAGGGACTGGGTAATGTTTTGTTTCTTG
ATGTGGATGCTGCTTGCATTGATGTGTTTCTTTAGGGAAGTTTATGGAACCATAACA
CTTGTGATGTGTACACATTTCTGTGTGAATGCTGGACTGAACTAAAATTTATACTTAC
ATTTTAAAAATAATAAATATGTACTTTAAGTACAGGAGGGACATAAATCATAATTGT
TTTAATAAAGAAGGTGTAGCTTTAGGAAAAGCATACCGCATTGTTCTATTTTTGGCA
TTTCACCATGGACCCCTGAACATTTTATAATTGCCCAGTACAGCCTGTCAGATAAAT
ATGTGGGCACTACTGCTTTAGAGAAAGTATTTTCCAAATTTATCACCACCATTCTGG
AACCACAGTTCCACAGGTCATTAGGATGCTGAGGGTGGGACAGTTGGAAGCTGCTT
CCCCAGGGATTTCTCCATTGTTTCAGTTCTCATAGCAGTAAGCCTGCAGCATTAAGC
ACTCACAGGCTCTGGCTGCCATTTGTGCTACATGAAGAAAAATGAGAAAATGAAAG
AAACGAAAGGAGAGAAAACAGGAGTAGAAACCAAATAAATCAGATTTCGAAGAGAA
AGTCCCTAATCGTCTCTGTATTCAGACAGTAGGGAATGAGCATGCAATTCTGCAAGC
CCATTCCTAATGTGAGTTTCTGATAAGAATTTGCTATCTCAGTTGTAATCTTTCTACT
GAGACATTCAATAAATAATTTTCTTTCATGTCAAGGTAAGGAAATAACCTCACATTA

CCCATATAAGGAAAGAATAGTATACTAATCCTCACGTTATCACTATAGAATTTTATC
TTTTAAAGTGGAAGCTAGAGGGACAGATGCATAATCTGGGAGCTTTTCCAGAATTGT
TTGTTCTAAATGAGACATTCAGCTATAGCAGCATTAGCAGCCTCTTCTATTTGTCAC
AATGCCATATGTAGTTGGGAAGATACATGATAAGCACATACAGGATGCTGACAAC
CACGAAGGATTATCATTGCAGTCTTAGAATTAATCTCTACCATATTTGAAGATTTT
TGCAAGACTGGATCTTCATTCCACAACCCAGGTATAGGTATATGTGCCAATACAAAA
TACTTACTGTTGGTTTCTGAGCTTGGTAGAATTAGGAAGTAAGGGGTAAAAAACA
GCAAGTCCTGAACTTAAGAAAGTTGTTTCATATCCTATTCCATGGCCACTGTTTTACTG
ACTGGAAGAAAGGAATCCCGTGGATTCAGTCATGGGGACAATGCAGAAGAAGATAC
AGTAGACAGACAGAGAAGTACAAATTTCTATTTATGTTCCACTTTTCAAATTTTT
ATCTTTAAATGTTATTTTTAACGTTTGTGGGTACATAGTGTGTATATATATATATA
TATATACTGTATATATATATATATACTGTATATATAAACACACATATATAAATAT
ATACTATATATAAACATATACTATATATAAATAGATTTACTATGTATATACACACAT
ACATAGTGTATATATGTGGGGTATATATATATGTGGGGTACATATATATATGTGGGG
TACATATATATATATGTGGGGTACATATATATATGGGGTACACATATATATGTGTAT
ATATGTGGGGTACATATATATATATGGGGTACATGAGATGTTTTGATATAGGCATGC
AAGTATCATGAAAATGGGATGTTTCATCCCCTCAAGCAATTATTCTTTGTTTTACAA
ACAGTAAAATTGTATTTTTTAATTGTTTAAAAATGTACAATTAATTGTTTTGACTA
TAGTCACCCTGTTGTGCTAGCAAATAGTAGGTGGTGTTCATTCTTTCTAACTATTTTT
TGTACCAAGTAACCATTTCAACCTCCCCCTCAACCCCCCACTACCCTTCACAGCCTC
TGGTAACCATCCTTCCACCCTCTATCTCCAAGTGTTTCAGTTGTTTTGATTTTTACTG
CCACAAATAAATGAGAACGTGTGATGTTTGTCTTTCTGTGCCTGGCTTATTTCAATTA
ACACAATGACCTCCAGTTCATCCATGATGTTGCAAATGAAAGGATCTCATTCTTTT
TATGGCTGAATAGTACTCTATTACGTATATGTATCACATTTTCTTTGTCCATTCATCT
CTTGATGGACGCTCAGGTTGCTTCCAAATCTTGGCTATTATGAACAGTGCTTCAACA
AACGTGGGAGTACAGATATCTCTTTGATATACTGATTTGCTTTCTTTGGGATATATAC
CCAGCAGTGGGATTGCTGGATCATATGGTAGCCCTGTTTTTAGTTTCTGAGGAACCT
CCAACTATTCTCCATTTTGGTTGTACTAATTTACATTCCTGCCAACAGTGTACAGGA
GTCCCCTTTTCTTCACACTCTCTCCAGCATTTGTAATTGCCTGTCTTTTGGATATGTCG
TTTTAATTGGGGTGAGAGAATATCCATTGTAGTTTTGCTTTGTATTTCTGTGATGAT
TAGTGATGCTGAGCATATTTTGATACACCTGTTTGCCATTTGTATGTCTTCTTTT
GAGAAATGCCTATTCGAATCTTTTGTCTATTTTCTGATCTAATTATTAGACTTTTTCTATA
GAGTTGTTTTAACTCCTTATATATTCTGGTTATTAATCCCTTGTGAGATGGGTAATTT
GCAAATATTTTCTCCCTTTCTGTTGGTTGTCTCTTCACTTTATTGATTGTTTCACTGCG
GAGGAGCTTTTTAACTTGATGTGATCCATTTGTCTATTTTGTCTTTTGTGCTGTGCT
TATAGGATATTACTCAAGATTTGTTTTACCCAGACAGATATCCTGGAGAGTTTCTCC
AATGTTTCCCTTGTAGTAGTTTCTTAGTTTGAGGTCTTAGATTTTAGTCGTTAATCCAT
TTTGATTTGCAGTTCTCTGATGGCCAGTGTGGTGAGCATTTTTTTCATGTGTTTTTTG
GCTGCATAAATGTCTTCTTTTGAAGAAGTGTCTGTTTCATGTCCTTCACCCACTTTTTGA
TGGGGTTGTTTGTTTTTTTCTTGTACGTTTGTGAGTTCATTGTAGATTCTGGATATT

AGCCCTTTGTCAGATGAGTAGGTTGCGAAAATTTTCTCCCATTTTGTAGGTTGCCTGT
TCACTCTGCATCAATTTTGCATCAATATTTTTTGCATCAATTTTGCATCAATATTTATC
ACATGGTAGAGTTCAGCAGTGCAGCCATCGGGTCCCAAGCTTTTCTTTACTGGGAGA
GTTTACTAAGGCTTCAGTTGTGTTACTCGTTACTGGTCCGTTCAAGTTTTGGATTTCT
TTATGGTTTAATCTTGGTAGGTTGTATGTGTCTAGGAATTTATCCATTACCTCTAGAT
TTTTCAATTTGTTGGCATATAGTTGCTCATAGTAGCCACTAATGAGCCTTTGAATTTA
TCTGGTATTAATTGTAATATCTCCTTTCTCATTCTGATTTTACTTATTTGGGTCTTCT
CCCTTTTTTCTTCATTAGTCTGGCTCAAGATTTGTCAATTTTGTTTACCTTTTCAATAA
ACCAACTTTTCGTTTTGTTGACTTTTTGTATGTTTTCTTTATTACAAAGTCATTTATTT
CTGCTCTGATCTTTATTATTTCTTTCTTCCACTAATTTTGGGTTTCGATTTGCTCCTGCT
TGTCTAGGTCTTTAAGTTGCATTGTTAGGTGATTTATTTGAAGTTTTTTTTCTTTTTTGA
TAGAAGCACCTACAGCTGTAAATTTCTCTCTTAGTACTAGTTTTGCTGTATCCCATAG
GTTTTGGTATGTGGTTTTTCTTTCATTTTTTGAAGACATTTTTTCAATTTCTTCTTAAT
TTCTTCATAGACCCAGTGGTCATTTAGTAGCATATTGTTTAACTTCCATGTGTTTGTA
TAGCTTCCAAAATTCCTCATTGTTGATTTCTAGTCTCATTCCATTGTGGTCAGAGAAG
ATGCTTGATATTATTTCAATTGTTACTGAATTTTTAAGACTGCTTTTGTGACCTACTGT
GTGGTCTATCTTTGATAATAATCTGTGTGCTGAGAAGAAGAATGTGTATTCTACACT
CATTGAATTAATGTCCTGTAAATATTAGATCCATTTATTCTATAGTGCAGATTAAGT
CCAATGTTACTACTTTGGTTGAGCTTCTGTCTGGGAGATCTGCCCAATGTTGAAAGT
GGGGTTGTTGAAGGCTCCTGCTGTTATTGTATTGAGGTCTTTCTCTCTCCTGAGCTCG
AATAATATTTGCTTTATATATCTGTACTCCAGTGTGATATATATATTTGCTTTATATAT
ATATACTCCAGTGTGAGTGCATATATAATTGTTATATCCTGTTGCTGAATTGACCCT
TTTGTCAATTATATAATGACCTTCTTTGTCTCTTCTTACAGTTTTTGTCTGATATCGAT
TTGGTCTGATATAAGTAGAGCTAGTCCAGCTATGTTTGGGTTTCCATTGGCATGGAA
TATCTTTTTCCATCCCTTTATTTCCAGTCTGTGTGTAGCTTTATAGGTGAAGAGTGCT
TCTTGAGGTCAACACAAAATTGGGTCTTATTTTTTTCATCCATTCAGACACTGTATCTA
TTTTTCTTTTTCTTTTCTTCTCTCTTTTTTTTTCTATCTTTCTTTCTTTTCTTTTCTT
GAGACAGCATCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCTGTGACAGGATCTCAGTTCCG
CTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGAGATTCTTGTGCCTTAGCCCCCAAGAGGC
TGAGATTACAGTCACCCACAATCACGCGTGGCTAATTTTTGTATTTTAGTAGAGTT
GGGGTTTCATGATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAAGTGATCCACC
TACTTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGCGTGAGCCACCATGCCTGGTCGAG
ACACTGTATCTCTTTGATTGGAGAGTGTGTTCCAGGAGCTGAGCCTAGAAATGGGT
CCTCACAACACTGTCCAGTGCCCTATCCTACTGTGACTAAGCTGGTATCCAAGATGC
AAGACAGAATCCTCTTTACTTTTCACTCTCCTCTCCTTAAGCAAAGTAAGGAGTCA
CTTTTGTTACTGTGGGCTGCACTGCTTGAGGTGGGGGAGGAATGGTGCAAGCACTCC
CTTAGCCATGCCAGCTGGTGTCTCCCTAGGTCACATGCCACCCTAGTCTCTAGCTCT
TAGCCCAGGCTATGACTAGAAGTTATCTAGGAATTGCAGTTCGTGTGTCCAGACTG
CCTCTCAGGTTTACCTGGGACTCCAGAGCACTTTGGCCCACAATGGTGAGGCTTGCC
AAGAACTTGAGTTCTGACTGCTGGGATGGGCGATTCCCTTCTGGCTGGGGCTAGTT

CAAATATTCCTCCGTGCACAGGCACTGACTGAGGCCAGCATGGCTTTTTTCTCTAC
TGTGACAGCACAGCAGTTAGTTCAATGTAAAGTCCCCCAGTAGCTGTACTGTCCCTT
CCAAAAGTGCAAAGATTCCTCTCTGCACTGCACGTCCAGTGCTGGGTGATTGGGAA
GGTGTGGTGTGGTGATTCAAGACTGTGTCTCCTGCCTTTCCTCAATGCCTCTTTTAG
CAAGATGAAGTTAAAACCAGGTACCATGATTCCGTACCTGGTTTTTGGTTCTGGTGA
CAGTGCTTTTCTGTCTGCTCATAGTTGTTACAATTTGATGTTTCAGTGAGGGAGATTA
GTTATATAGGCTTCTATTCTGACATCTTGCACCACTCCGTCTCACTTTTTTGAATTGTT
GAAACCATGGTTTATGGGGAAATGTTCTGTTCTGGTTTTTACCCTCAAGATCTTCTTT
GAAAATCATGATTTACTAAGTAACTAGTTGGATAGAATTCATTTTTAAGAAAATAAT
GAATAAGTAGTTCCCTTAGATATAGCAAGCAATGTTCTTATAAACTGACACACCAAA
ACACTTACCAGTTCACCTAAACACTGAAAGTATTTAAAAATTTATTTTTAACCTTTAA
GTTTTTCTCCATTTGAGTATCTTGTGCACTATACGCTCTCCTACATATGTCTACAATC
TTTGGTCTGATTTATTTTATTGGTTGTTGAATGTCAGAAACCACCTGAATTTTGCTTG
TATATATAATGCCAGTAGAGTGCACATTGGTAATCAATACGACTTGATGATAATAA
TGGTAATGAACACTATAATTTGATAGCATCAACTTGGCATGTATGCCAGAAATAAAC
CATCATAAACTTCGAGAAAAACAAGTCTCATTAACTGTCAATTTATTATAATCTCCCT
CCATCAAGCGTAGCCTCTATATACTGTCTTTTTTGGCATATGTAAGTTTCTTCTTGTA
TATTTAGATTAGAGCTTGCCTCCTCCCACACACTATCTTCTATTTCACACTGCTCTG
TTCAAGTGTTTATGTTTCTGCTGAAGGCTGTATAATCTAAGATAATCCCTAGCTATTG
TAAATATCATTCACTGGCCAGTCATTGCATTTTGCACACCACTGAGAGAGTGATTGT
GAGCCAAATAGAGGAGATTTTGTTCACCCAGCAACCCAAAATGAATTGTGTGATT
TGACTATTGATGCCAATTACATGGAAGTTTTACTACCAGAGGCCAAAGCTTTAAACTG
CAAAGATTAACCCCATATAGTTGGTGTATGAGGTATTTAATGTATATTGGACTAT
CAAAGCGTCTCCTTACAACAAACCAATTATCAATGAATAATATTCTTATCTTATTGT
GACTTATTGAACTCTTTAAAAAACATGAACCATTCAGCACACTATACCGTCTAAAT
TAGATATCTAAACTAGCCTTCATTTACATTTCCCTTGTTTAGTTTTAAATATAATTTCTT
CTGAATTTCTTAGTTGTTAAGAGCAGGTGGTGAAAGAATTTAAAGAAGAAAATTTGTT
GTATTTATTAAGTGAAAGAGCTTTTTGAAATGCATTAATAGAAAGTTTGTCTGCC
CATCAGCTTATCTTCTGCATATTCCTATTTATAGTTCAAAGCACTTAAGAGTTGCAGA
GTGATTTGCTTTTTATGATCACCGCTTCATCCAGGATCATTGCCTTATATCTTCAAC
ATTTTCAGATTCTTATAAATCTTCACAGTTCACTTAGAGGTTAGTTTAAAACCTTCTT
CAGATAAGAAATTGACTAGATATAAAATTCACATAATCTCAGAGTTAGCCATAGAT
CAATATCCCCAGTCTTTTTCTCAAAGTAATTGAACATTTTTGTTTCCCAGGATAGTTG
TATACAAGCATTTTCATCCTCACCATAGATGATTCTTGTCTTCAGTATATGAGGGGA
CTCTAATACAGAAAGAAATTTGTGTCCATAGGACTAGCCTCATTTTGGAGGCTGAT
ATTAATATTTGACTTTATTCATTGTGTATTTCTTGGTTTTGTCATTTACAAAATTTCCC
TTCTCTAAATATGCATTTTTTCTCTACCTGGAATAGATGAGTTTTAAAAGACATTACT
GTAAAATAAAACTGTGCTAAATGTACTTTTCCCAGAACTCTCTTTATTTTTATCAATT
ATAATTTGCTTTGGCTAAGTGTTACAGAAGCTCAAGGTAGAAATGACTTAAATAAAA

GAGAAGCCTATTTCTTTCTCCTGAAAAACCCTGGAAGTTTGCAGCCAAGGCAGATAT
GTTGGCCCCGCTCATTCTGTTTTCTACTGAGTGAGTTATCTTTACTTGGTGGAAATTT
CATCCACATGTTGCAAGATGGAGCTCTCATGACATCCACATTCCAAGAAGGATGTAA
GAAGGCCAGAAGAAGGGTCAAAGGGTGCATACCAATTGTCTTTTAGGGAAAGTTTCG
TGGGAGCTGCCATGTTATATTTCCACTTACGCTTCATTGGCCAGATGTCTGTACATG
GCCACATCTAAGCTGCAAGTGGGGCTGGGAAATGTGTTTATTTACATGTGCTCTGC
TAAAAACTGTTTCAGTCATGAAAAAAAAAAAAAAAAAGAATATTGGAAGAGAACTAACAGT
CTTCAACATGTATATTTAAAAAGAGCGTTATTTTTCTTTTACTTATTTATTTTTTTTTG
AGTGAGAGTGTGCTGGGGCTGGTCTCAAACCTCCCTGGATGAAGTAATCCTCCCACC
TCAGCCTTCTGAGAAGATGGGATTACAGAGGCACACCACTGCACCCGGCTCCTGTTT
TGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTATTTAAGGAGCCCTAAGAAGAGTGTA AAAAGGGCAA
CTTTGTCTTTAGTTAACCTTCCCTTTTTTTTTCTTTCCTAATTTTATGAACTCTGATTC
AGCCCGCATCTTACTCTGGCTTACTAAATTCTGCCAATATAAGAGTAGAAGTTTTCA
TCATTTCCCTAGGTACCTACTCTTCTGTTTCTCCATATTCTCAAAGTAATTTCTCATTC
ATCAACTTTTGTCTGACTTAGATTTAAGCTACTGCTTAGGAAATGTGAGAAATGGAG
AATTTGGTTGTCATAGCGCTCCTACTTAGAGGGCTAATGCTTTCCTAAATTTTACTAA
AGTTGGATCCTAAGTTATATAAGTTACCTAAATTTAATTAGCAAGTTTTGCTTACTAA
TTCCTGACTAACCCTATAAAACAAGGACCTAAGTTTAAAGCTGATATTATGACAA
TGTAAGAAATTTCAAGACATTACTTTTTCTGGACACGTAGGATGGACCTTGCATAA
GATAAAAGAGCTTATTTTTAGGCACACCTATGTGCCAGGCATGGGTTTCAGAGCCTTA
CATATATCATTTCATTCTCAAGAGAACCTTAATTTTAGAGACGAATAATTTTGAGTTT
TAGAATAAATAATTGTCTTAAGCTCACACATGAAGTATGTGCCAGAGTCTATATCGT
GACCCAGTTATGAATTCTTTTCCACTACATAGCCTGCCTCCATGGCATTTCACATAG
GATTTCTTATGCTCAAGGATTATGTTCTTCCCTCCAGATCTATAGACATCAGTAGAAA
CAACACAAATACGTATAATGACTTTTTTAAAGTCTCATATACAAGACCAAAGTACTTT
AAAAAGATGTTTAAATTTTTGAAGGTGATATCTTTATGTTTCGAGATCAGTAGCAGAA
ATGGATTGTAATTCATTACAAGATGCTTAGCAAAGCCAAGTGGTAAAGGATTTTCTG
ATGTGCTTGAGGAGTCCTGACTTGCTCCTTAGCAAATTCCTACACACCATTTCAGCAT
TCAGTGCAAATACCACCTCTTGGAAATCCTTCTCTGTTCTTGATCAATTATTCCATTGT
CTGGATTCATAGA ACTCTCTGTTTACCTATTTATCTTACAGGTTATTATCATGAGTTT
ATATGTCTTACATAGCTGTTTGAACATGTTACCATTTCAGTGGAGTACTTTTTCTAC
AGGGAAGAGGCTGTACTATATACCTTTTGTACCCCTAAGTGGAAATGCAGTATGGTT
TCATGTTAGATGTTCAATACATGTTAATATTTTATTGATGAGCCCTTAAATGTATATA
ATAAGCTTCTCACTCAAAGCTGTAATATTCTAGAATGAATAAGTTTCTTGAGAAAC
TCTTTGGTTAACAGAATCTCCATTTCCATCATAGTGTATTCAATAAATTATTAATGCA
GGGTAATTTCTTATATTTCTTTTCAATTCGCTATACTAAGGTCAAATCATGACTTT
TAGGTGTGGATACAGCAATATATAAAATAATCTAAGACCTGGATATATGTTTTTCTA
ATTAGGGAATTGGAGATACATGAACAGTCTCTCATAGAGAAAAATATATCCATTAG
TCACTAAAGTCAGTATAACATTCTGGTGAAGGTTTGCTTGCTTGCTTGCTGCTTAC
TTGCTTGTTTACCTTCTATTCTAGGAGGATGTTTGT CACAATTATGAAATTCTAACG

CTTTAAAAATCTGTTTACCCTATGAAAGTTGCAAATTCTTGCCTGTAAGGCAATTTTC
ACAAGAATTATTTTCATATTAGTTTTAGTTTTATCCGTGGATAGTCTCAAATTCCTCTT
GAAAATATCAGTGTTCTCAAGGGAAAACCTGCCATTACAAGCCACAGATGTGGTTTTT
TTGAGAGATTTCTGCCTGAAATACAAGTTTTAAAATATTCTTTGTAGTTTCCTAGTAT
GGCTAGATACTTGTAGGAAATGACAATTTAGATGCACATTTGAAAATTCTTAGCCTT
TGAGTAATTTATATGTTTGAATAAATTTAAACTATCTTTGTTCATAAAAAGGCAAAT
TTTGTCTGTTTGTCTTGAAATGCTTTTTTAGTTTTCTTCTTCAGTTCTTTCACTTGTCTTT
CTGTAATATTCAAATTATAGCATAGTACTTGAAAACCAAGGATGGTCCAGTCTGTG
TCCTTTGTTTTGAAGGAATTTTGGAAATCATCAGAGATATAATTCTGGAATTTCTTTGG
GTACCTTCCATAAAAATAGTAGCATCCTGATAAGGACGTAGATGCTAACTTTTATTTT
TATCTCATTTTCTTTCCCCTATCTCTCAGTAATGTAGGAGTGACCCAAGGTAGCTGTT
TATTGGGCCCTCACCAAAGTCAATCAATATTAGTCAGCTACAACCACAATAATGCTG
TGTGACAAGCATACCCCAAAAGAACAATAAGCACTTATCCTCATATTCACAGGCCTA
CTTTGAGTAATCTCTGATTCAGAATCTGACTGTAGGTTGACCAAACATGTCTGATCT
ATGTGTCTCATTCTGGGGCTCAAGCTGGAATGGCAGTAGATATTTGGGGCACATTCC
TCCATGGCTGAGTTCTAAAGATCTCAGAAGGGTAAGCAGAAACACATGATGGTTCTT
AAGACCCAGATTTATAACTAGCGTTCTCTCTTCCATCCATAGTCAATTGTCAAAGCA
AGTCACGTGGCATATCCAAAGATCAGGGATAGAGAAATACACTTGGCAGTTAGTGA
ACCCATTTCAAGAGTGTGGGTGTATAACACTACTACAAAACAGAACTGAGACTTGC
AACTTGAAATACCACACCATTCTAGTAGAATTTTATTACAGTATTAATTAACATTTT
TGATAAAACACAGACAACCTCTGTTAGAAAGCCCAACTTACAATTTGTTGATCCCCT
TGGAAGGTATTCTGAATCCATTTTTTTCACAAGTTTTCTTTCTAATTCAATGTGTTGG
GGTACTTTTATTTTACCCAGAAAAGTAATATTATAAAGCATAAAGTTAATGCCCCCT
GTAAAAATAGAATACTGAAACAAACTTTAAGTCACAATTTTATTATTTACTGACTTG
AGAATCTCCTTGTGCTTCAGCACACTTGGTAGTTGGATTTCCAAATAGCATCATGAC
TTTCCATACCCAGCTGTCTGCTGCTCAAACTACCATAAGCTGACTATCACAGCTCA
CAGGATACCCTTGAAGAAGACCATCTGGTTTATGTCTCTTGGCAAATTTGTTTAAA
AACAAGCAGCTGCATGACAAAGTAAGAAAGAGTCTCTGTCTAGCTGTGGTAAATAA
GTAGCTTTGCAATACTCATAATAAAGCATTTTTTCTAATCCAAGCCAACATCTTCAA
AGGAAAGCATTATTTTCTTACAACCTGAAAGAAAAATCTACAGAATTCAGTGATGAG
GGAAGGACTCCATTAATTTGTTTTCAGCAGCTTGAGATAGTGAGAAAAACAAAACA
AAATAAAAACCTGTTTGTGATTAGATACAGTCTTGTAATAACTAGTTTTAAAAGTAT
TTATTTAGAATCTAATACTTGGATATTATTTTAATCTTTATATTAAGAGATTTACAT
TTCATAAAAAGCTTGTCTTTGAACCCTAATACTCATATTGTGATGGTGAGCCGGAAT
GAGTAAGGTCACTTACTATATAGTCGGTATATAATAATTCGTTGAATAACTCTCTCT
CCTCCTGTTACTGGCAGTGAATCCATACGGGTCTTCAGCAACCTTAATTCATGCCTCC
TCAGAAGAAAGAATTTCACCAAGGAGGCATAAGGCAGAAGAAGAGACTGAGGCAA
GTGTTAGAGCAGGAATGAAAGTTTATTTAAAACCTTTAGAGCAGAAATGAAAGGAA
ATAAAGTACATCTGGAAGGGGGCCAAGTGGGCGACTTGAGATATTAAGTGTCTCTGT
TTGAACTTTGATTTATGGTTTTGTATTTTGGCATACTTCCATGGTCTTATATACCTTCT

CCCCAATTCTTCCCTTGGGGTAGGGGGCTATCTGCATGCACAGTGGTCTGCTGACAC
TTGGGAGGGGAGCATGCACGGTGTATTTACTGGAGTTGTATTCAAGAGGTGTTCCCT
TACCAGTCAAGTGTTCAGAGGAAGGTCGTATACCAGTTACACTATGACATTTTGC
CTCTTAGTGCGCACGCGGGAGCCCATTTGCCAACTCCTGCGATCTTATCGGGAAGC
TGCTGATCACCAATTTTCAGGTGTTTTATCTATTGGGAGACTGCCTTTCCCTGGTATT
GGCTGTGACCAATTATTATTTAAAGACACAGTTTAATAACCACCTGACTGACCATC
ACTTGATGGTTGCCTGACATTCCTGGTTGGGGTGGCGGGGGTGGGGGGTCTCCTACC
CTGCTCATATCTGACTAGCTATCTACTGTAACACTACTATTAGGTATGTCTGTATCCC
ATTACACTCACTCTCTATTACAAAAAGAGTACCTTATTCATTTTTCAAAGAATGA
GTGAATTTTCTGCTCCAGTTAAGTGCTTTTCCTTACCTCTATGTAGAGTGTCAAATA
GCCATGCTTAAGGATTGATTCTGGTATTAATAATATAAATTCTTGCATTATGAGTGTG
TCAGTTTGGGTTCTTACATAAGCAAATCCTGAGACAAGGATGTGAGTTCAAATAGTT
TCTTTGGGCAGTGATTCTAGGAAGCTGTGGTAGGATGTTGGAGTTGTGAGAAAGTTA
AGAGAAAGCAACCTGTAAAGAGTATGTTATCAAGCCAAACACCACTGTGAGAACTA
GGGCTTAATTCCTGGAGAAAGTCTGGGAAGGCATAAAACACTTGTCTCAGAGTTAT
CTTAGACAAGGTGCAGGAGCTGAGGTGTTTATATTTCAACTCTTGTTAGTCACTTTTA
AAGGGCCGCTCAGGGTGTGAGGGTATTAATTTCTCTTGCACACTTCCAACCTGT
TTTTGCATGTGGTTGTAGCTACTTTTTCTGCGTCAAAGATAGACTTTAGGCTAAGACA
TGCAGTTTCCGGCTGTAGGACATCAACCAGAGTACCCTGGAGTGTCCAGGCCCAAG
ATAATGGGTGAGCTCCACCTGGATCTGTGGCAATGTGAGGGAGGGGCATTATTACC
CTAGCAAGGGCCACTGCACTTCCCTATCCAGCTGGTCACTCTTCTGCGTATTTGTGTT
ACTTTTCTGACTCCTGCATTCCTCTGGATCCTGATTCACCATCAGCTTTTGTATTCTG
AGGCTTGTGTGGCTGTGTCTTTCTATTTCTTCTTATTGACTTACTTGTTTAATCTTTT
GCTAATGTATACCTTTGATATTCCTATGTACTCACCTTTGGTTAGCTCTGTGAATTAT
TGAGTCTTGCTTTACAGCTTTAAAAAGATCATAGCCATGGTTTGTTTTTTAAGTGTGA
TTCATAACAGTTAGTGACAAAATTAGAAGTGGAAATTAAGGTCACGTGCACAATC
CTACACAAGCCAATTTCTTGAACGACATAAAATACTTGAATTTGTCTTTTACTATCAC
CAATATAGAAATAATTTGGGGGTATTTCTCAAAGTATTGATTTAACAAACTTTATT
TTTGTGTGAAGATTTTTTCAAGTCTCCTGGAAATTATTCAAATTATTGTCTTTAAAGT
CAAAGGAAAGGTTAATATTAGGGTACTTTTCTTTGGTACAGAATTGCTGGAGGCT
TCTATGACTTGCTTTGAAGCAGCTGACTTTATGCACAGTTTTGGTTAGAAATTCACTA
CCAATTCCAACATTTTCAAAGTCCTAAAAGACCAAAGTACAATTCTTGAAATATCC
CTAGAGAAAGCAAGAATAAATTAGTTTTCACTAGAAATGAAGACAAATTTTTCTCAT
TAGTTCATTTTGCCTCATGATCAGAATTCTTTGCCACATGAAAATATTTTGGTTAATA
GGTTGTAACATAAAGAGTAATATGAATAGAGATCTAGCCCAATTAGATGACAGAAA
AAGAGCAAAGCTTTTGAATGTATAAAGAAGAAAGTTTAAGAGAGACATGAACAA
GGCTGGATGTAGTTTAAGGTTGAAGAACACAGAAAAATGAGATAAGTGAAGTTAAG
TGAAAATCCTTCCCTTACTGAGAAGAAAGAGAACTCAAATTATGTGAAGGTTTTTG
TTTTACTTTGTTTTGCTTCTTAATAAGGAAACAACAGTGGCAAATCTGGGGCATTAG
GAATGGTGGAACTTCTATAACAGTGATGTTTCAAAGGTCACAAAGGAAATTAATT

GTAGATTGGGTTTAAAAGCACTGGAATTACTTCCAGCCCCATTTTTTCAGGATTTTGT
ATGTAGCAGGAAATAGATCACCGCATAGCTAAAGGGGAGAATTTAGGTTTTAACTG
GTCTCAGTGCAAACCTGCTTCATAGTTCCTTTGCATTTGGTGGTGTATGTAAAACATG
AAAGGTATAAACATTTATTATCATAACTTTATTATTATACAACATTTATTGGCTGCA
TAGGACCATGTGTCTTCTTGCAGGTATAATCAAAAATAAAAAGACAGAAATGTATCT
TATATGAAGGCTGCCATTATCGCTCTTATCAATGGCCATAAAAATCAGATTTCTTACA
TGTACAACATATGAAAATATATTAATATGAAACGTTTTCCATTAATAAATTCTGTGA
AATGATTTTCATAACATTTCTGTCCATGATGTGTAAATCTGTAGATCAAATACTGCA
AGTGTACAGAACTTAAAATGCTTTGGTCAAAAAAATTCTCTTATTAATATGACAATG
GCGTTCAAAAGTAAAAAGGTAAAAATACAGTTTAGCATTATAAAGTAAACTCAGAA
AGTAAAATATATTGATCATAACAGTCTGTATTAGTCTGTTCTCATGCTGCTCTAAAGA
ACTGCCCAAGACTGAATAATTTATAAAGGACAGAGGTTTAATTGACTCACAGTTCCA
CATGGCTGGGGAGGCCTCAGGGAAAACCTTACAACCATGCCAGAAGGGGAAGCAATC
ACATCCTTCTTCATATGGTGGCAGAAAGGAGAAGTGCTGAGCAAAGGGGGAAAAGC
CCCTTATAAAACCATTGGATCTCATGAGAACTCACTATCACAGAACAGCACCATGG
GGATAACCGCCCCTGTAATTCAATTACCTCCAACCTGGGTCCCTCACATGACACATGG
GGATTACAGGAACTACAATTCAGAATGAGATTTGGGTGGGGACATAGCCAAACCAT
ATCATTTTCATCCCTGGCCCCTCCCAAATGGCACGTCTTCACATTTCAAACACAATA
ATGCCTTCCCAACAGTCACTCAAAGTCTTAACTCACTCTAGCATTAAACCAGGAGTC
CAAGTCCAAAGTCTCATCTGAGACAAGGCAAGTCACTTCTGCCTAGGAGCCATAAA
ATCAAAGCAAGTTAGTACTTTCTAGGTACAATGGAGGTACCAGCATTGGTTAAAT
ACACCCATTCCAGATGGGAGAAATTGGCCCAAACAAGGGGCTCCAGGCTCCATGC
ATGTCAAATCCAATGAGGCAGTAATTAATCTTAAAGCTCCAAGATAATCTCCTTTG
ACTCTGTGTCTCACATCCAGGTCACGCTGATGCAAGGTGGGCTCCCACAGCCTTGGG
TAGCTCCACTCCTTTGGCGTTGCAGGGTACAGCCCCCTTCTGGCTGCTTTCACAGGC
TAGCATTGAGTGTCTGTGGCTGTTCCATGCACACGGTGGATCAAGCCCTCTTCTCAC
AGCTCTACTAGGCAGTGCCCCAGTGGGGACTCTATGTGGGGGCTCCAACCCACATT
TCTCTTCTGCACTGACCTAGTAGAGGTTCTCTCTGAGGGCCCCATCTCTGCAGCAA
CTTCTGCCTGGATATCTAGACATTTCCATATATCCTCTGAAATCTAGGTAGAAGTTCC
CAAAGCTCAGTTCTTGACTTCTGTGTACCCACAGGCTCAACACCACATGGAAGCTGC
CAAATCTTGGGGCTTGCACCCTCTGTAGCCATGGGCTGAGCTCTATCTTGGCTCCTTT
TAGCCATGGCTGGAGTGGCTGGGATGCAGGGCACCTAGTCCCTAGGCTGCACATAG
CAGGGGGGCTCTGGGCCCAGGAAACCATTTTGCCTTCTAGGCCTCTGGTCC
TATGATGGGAGGGGCTGCCATGAAAACCTTCTGGCATTTCCTGGAGACAATTTCCCA
TTGCCTTGGTGATTAACATTTGGCTCCTCGTTACATATGCAAATTTCTGTAGTCAGAT
TGAATTTCTCCTCAGAAAATGAGTTTTTCTTTTCTATTGCATCTTCAGGCTGCAAATT
TTCTGAACTTTTATGCTCTGCTTCCCTTTTAAACATAATTTCCAATTCCAAACCATAT
CTTTGTGGATACATAAAACTGAATGCTTTTAAACAGCACCCAAGTCAAATCTTGAACA
CTTTGCTGTTTAGAAATTCCTTCCACCAGATGCCCTAAATCATCTCTCTCATGTTCAA
AATTCCACAGATCTCTCGGACAGGGGCAAAAAGCCACCAGTCTCTTTGCTAAAGCGT

AGCAAAAGTGACCTTTACTACAGTTACCAAGAAGTTTCTCATCTCCCTCTGAGACCA
CCTCAGTCTGGACTTTATTGTCCATATCACTATCAGCATTGGGTCAAAGCCATTCAA
CAAGTCTCTAGGAAGTTCCAAACTTTCCACATCTTCTGTCTTCTGACCCCTCCAAT
TCTCTAGGAAGTTCCAGAGTTTCCATACTTTCTGTCTTCTTCTGAGTCCTCCCAAC
TGTTTTAACCTCTGCCTGTTACCCAGTTCCAAAGTTGCTTCCACATTTTTGGGTTTCTT
TATAGCAGTATCCCCTCTCTGTGGTACCAATTTACTGTATTAGTCTGTTCTCATGCT
GCTATAAAGAACTACCTGAGACTGGGTAAATTTATAAAGGAACGAGGTTTAATTGAC
TCACTGGTTTTGCATGGCTGGGGAGGCCTCAGGAACTTACAATCACTGTGGAAGCA
GAAGCAAACACATCCTTTGTCACATGATGGCAAGAAGGAGAAGTGCCGAGCAAAGG
AGGAAAAGCCCCTTATGAAACCATCAGCTCTCATGAGAGCTCACTATCATAAGAAC
AGCAGCACGGGAGTGACCACCCCATGATTCAGTTACCTCCCCTGGATCCCTCCC
ATGACATCTGGGGATTATGGGAACTGCAATTCAAGACGGGATTTGGGTGGGGACAC
AGCCAAACCCTATCACTGCCTTTAAGATCTATGAATTGTTTTTCTACATTGAAGAAA
TTTGTAGACATTTGTTTTTTATTCTCTTTTTGGTTTGCTGAGAGCAGTAGTCTCTTGA
AGTGAGTTTCATTTACATTTTTTCTTTGGGTGTCAAATATATAAAATATTTTTTAAA
ATCAATGGCTGAGGGATAAATGAGGGTTGGTAGAAAGGGAAAGGATAAGGGTTGT
AGTTAACGGACCATGTTTTAATGTGTCTATAATTAGATGGAAGTTGTCTCTTACCATT
CAACATCCTGGATGGCCTTCTATAGAGGACATTTTCATCTTCTTTTGTCTCCAGAG
CTAGCATATGTGTTTCATGTCTTTAGATAGTGAATAATCAATTCAGATTTTCATGGAA
AATGCTCTCTTTCATCCTAAAGACAGAATTGTCACGGCTATTTTCGTTTATTGAAAA
GTGAAACCTGCTACAGTTAGCATATAGTTAATTCCATATATGTTACCTGTATCATTTA
ATACATTCACAAAGTAAAAAACCAATTTTGCCAAGTTCTTGATAGTAACAATAGTA
AAATGGAATTTCTGTTGGCATATTTTCATGTTATTCTGAAATGCTGAATGGATTTATT
AAGATTGATAACAATATGTTGTACCTTTATGTTCTAAAATTTAATAACAGTTATTCTT
CCAAACATGCCAGCGTCTCAATAGTTGACAGTCTGCAAATATTCTATTATGCAAT
CAGCCATATCTCCTTCTTGAGCTTTCTTTAAGTACTTGTATCCTGTATTTTTCCCTGAA
ATCTAGCAGTAAGTTGAAGAAATGATAAACAAAATTGTATCATTGTATATAATGGCT
ATTTATAAATACTGATGTACATTTTCATAATGTTATTTAAATGATTACTTCAGATATG
TATTTCTGTTTTCTACATTTTAACTTCTCAACATATTAGGTTGTTATCTTAGATTGGAT
TTTCTAAGACATAGACTCTAAGACAGAGATTTCCATGCAGATGGTTTCTTAGTGAGT
GCTTTTAAGAAAAATGCCTGGGAGGGAGTAAAGGCAGCAGGATTGAGGAGAGAGA
GGAGTTGAATGATGATGCAGTGAAATGGAAGATCTTATCTGGTCCCATGTGGGGTTG
GGATGACCATTTAGAGTATTACCGTATGAAGCAAGGAAGGTGGACCATTGTATCCCT
AATCCATTAGTCATTAGATGTGAGCCTCCCAACTACCAGCTTCCGGGCAATATCATC
TTGGTCAAAGAAGTGCCTGTCTGCTGAGAGAAATTTCTTGGAAGAGCTTAGGTATGA
TCTGTTAGTAGATAACAATCCCAGCAACTGGGAGAATGAATGCTTCATTTGTAATTG
GTGAATCTCGGTGGCACACCACAGTGTTTCGCTACGGTAATCTTTATACTTATTGAGA
CATATATTGTTTTTAAGTAAAACCTTGATACCTAGTAATGCATTTAGGTAGTGTATTG
GCCAAGCTAGTCCTTTTTGGAAACAATTTCAATTGTGGTATAAATGATATAACAATAAG
CTACACATTTAAATAGTACAATTTGATAAGTTTTGACATATGCAAATACCAGTGAAA

CTATTAGCACAGTCAAGATAATAAACATATCCAATATCCTCACAAGTCTGTTTTTCGG
TAATCACTCTCTCCTGCCCCCTCCCTTGATTCCCAGGTTACCACTGATGCTGACTGGCA
TTATAGATAAGTTTTCGTTTTATAGAATTTTATAAAAAGTAGAATCATGAAGTATGTA
CCTTATTTCTGGTCTGCCTTCTTTCACTCACAACTACTAACTTTCATTTTGTGAATA
ATATGATCTCCGTGTGATTACACACATTAAGAAAGTCAATAAAAACATTGTAATTTG
ATTCCGATACTAGTTTATGGGTCTACATTATGTATTTAAAGATACTATCATGTTTGG
TTAGCCCTTAGGTATCAAGTAACCCTGGAGTTGAGGCAGTTACTGTTTTATTTGCTAT
CAATCTTTTTATAAGCTCACCTTCCACTAATTACCCAAAAATATTTGATTTAATACCT
GAGTACAGAAAAAGAACATATTCACAATGTTTAAATTTTATAATTTAATATTATAAT
TTACAACAGTTTAAAATAACTAGTCCTGAAATTGAGTATTTCTCACCTAATATTCTGC
TCTATTTATTACCCACTCCACGAAAAAATTTCCAGAAAAATCACAAACATGTCTCT
TGAGTGTATTATTACCCAACCCACAGAAGAATTTCCAAAAACAGTCGCAAACATTCT
CTCTTGAGTGCAACCATTTTCTCGGGCCAGCCATTGAAACAAAATAGCCTGTA
TAACTTCTGTGGGTAGACATTTGTAGGTTGTTCTTTTGAGGCATTAGTGCTATTGCAT
TTAAGATAAAGAAATAACGAATTCACAAATTTTATAAAGTTCTCTTAAATTTACCAA
GTCAATAGCACCACCCTTTGATTCTATAACCTGTGACTTAGTTAGGCTTCTCAATT
CCAAGAACATACCACCATTATTTCTTATAATGTCCTCAGATTA AAAACATGTGTTGTC
CTTTCTTTATACCTCCCTGCACTTTAATTGAATATTTTGCCATTTACTGGATTCTGTAC
ACTTTTTATGTTTTTCATGCCCTCCCTTTTCATTCTCCTGGACATCAATCGCAAGTCAG
TAGATACCTTGTAAGAGATCTCTCTCCACCCAAATCACTGTTTCTTTTGAAAGAGTTA
ACCTTTCTGAAGCAGCACTCCTGCTTCACATTTCCAGCACAGGAACCTTCAGTGTTT
CTCTGTTGATAGCTTTGATTTCAAACGGGTAGCCCCAGGAGAAAAGAGAGCTGAAG
GATATGTTTTGCTTGCTGCTTTGTTTGACCTGCAAGGAACATTA AAAAGGCAATGAA
ACCGGGCAGAGACTGGACTGATCAACACCATCAGTTTAGCACTTATTGCTATACTTT
CTAAGGCTTTACAATTTTATGTGTCCACGTGTCCCCTGAAGGCATTTGATTTTCTAA
CCTCCTAGGCCAGAGGCTAACATCCAGAATTCATAGTCTGGCACTTATAAACCTAA
CTTAGCTTCTGTCACTTGTATCTCTATGCAACTCTACAGCAAAATGTACTTATTTTCT
CTAAAATACCCTTATTCCATACTTCTTTGGAGTGTAATTTTATATATAAAAAGTCCTCA
CCACCTGTAAACATTAGGAAGCTTTGATTCGAAGAAGCAGAAGCCATCTCCATTTAA
CTGAAGTGAAATGAACTTACTGGAGGGATAATGTATAGTTCTTGGAATGAAGGA
AAAGAAGGCAACTGTGGCAGAGGGAGGGCAGCACTGAGAGTCAGGAACCTCCAGGG
AAGTTACTTTTTGGATGCTGTCATTA AAAATGCTTCAGCTTCAAATTGTA CTGACTCTA
CCTTTCTCAATTCTAGATTCAAATTTCTAAATGTAATTGGCATAAATTAGGAACCTGT
CCCACCAGTTTATAGAGTTTACAGAGCACTATGATTATAGGTCCCCCTAAGATCATG
CAGAATGAGGGAAGAGTAATTTTCATCCAAGGAAAAGCAGGGTACCATTACCAAAG
AGTGGAGATACTTATTCAGAACAATTAATGTTAGATGCCACAAAAAACTAACCT
GAAATCAAAGTGGCCTAATGAATGCTTATTTATTGCTCATATAAAGTCTGATATAAA
TCAGGTAGCATTCCCTCACAGTGACTCAGGGACCTAAATTGCTTTCATCTTGTGGCTC
TGCCATGTCAACATTGAACTTCAGAGGTATTGACAAAGGAGAGCTGAGAAATTGA
CACTAACTATCAAGTACCTCAGGCAAGAAGTGATGCATCACTTCTACACTTTCCCA

CTTTCCAGGATTCAATCACAATTGCACTCACGAAACCTCAAGGGAACATGAGAAAC
ATAATGAAATCAATACCAAGATATCCAAAGAGTACTAATTTTCTTCACCACAGAAG
GGATATTGGACAGACAAAAAATTTTGGGACAGAGGAATATCCACTAAATGATCCTT
CCATGCCCTGCTCAGATGCTACATTTTCCATTAAGGCTCTCTTGACCAACCCATAAG
GAGATGATCTCCAACCTCTCTGAACATCTGGAACATTGCATTCTACTTATTTTTACTG
TCTCCTATTGTAATAATTGTTGGCTATTCCTTATTAGACAAATTATAAGCTTTTATGG
GACGGTGATCAAAAGTCCTAATTTATCTTGTCTTCCCTACAGCATTCAAAGCATTGTA
GACCTTCAATACATAGCAGTCTTCGAAGCCAGAGTATTAGTATTTTTTCTAAAACCTG
TATTCATCGCAACGAACTCGATGGATGTTCAATAAAAAATGTATTGAATAGTCATTCA
TGCAGATAGCAAATTTCTTAAAACATTTCTTACTCAATGTTTACTTATATTCATCATG
AATATAAATTTAATATAATAATATCAAATCCCATTACATTTAGTACAAAGTAAATAT
ACCAATAATTTTATATATGTTTAAGTGAATTTTTATATTTTCATATTATTTGTGAATGA
TACACATCGTCGTGGAAAATTTACAACGTTGAAGTAAATTATACAATATAGGGTATT
TGTATTAATAACATTTTCATAGAAGGTGCTTTAAATTTAAAAAGTTAGCATGAATAC
ATATTAATGTAAAAGAGTCTTTAAAATGAAAAATATTTTCACTTGTGGGTTTGGAT
CTAAAATATCAGTCGCTATATGATATGGCTAGACAGATTTGAGTAGGTATAATTTT
AATGAATAATATTGTGTGATATTTTAGGGTCCAAAATTGAATGTTTCTATTAAGTAA
CAGATATTTAAATGCCAAGCAGAAGCTACACTGGCAAACAAGATTTAGTATGTTA
TCTTAAGTGTATCCTAAATCCTCTTTTCATCTTATGGAGAAGAAATACATGCTTTTAGT
TTCCAGCCACTCCTGTCTATATTCATTTAAAATAAACTATTATTTATATCAGATATGA
TGCCATGTGAGTCCACAATTTGTAGTATAGAGAAATAATTTTCATTGAATTATTTTGG
CTGTTTGTACCTGAGACCTGATTCTGAATCATTATTTTTTCTATTTAAGTTGTGCTATT
TTATGATCCTACCTATGGCTATGTTCAAACAATGACAAAATATATTTTACCCTGAT
CTTTTTTTCATTATTATACTTTAAGTTCTGGGACACACGTGCAGAACGGGCAGGTTTG
TTGCATAGGTGTACACGTTCCATGGTGGTTTGTCTGCACACATCAACCCATCATCTAC
ATTAGGTATTTCTCCTAATGCTATCCCTCCCCTAACCCCCATCCCCTGAGAGGCCCC
GGTGTGTGATGTTCCCCGCCCTGTGTCTATGTGTTCTCATCGTTCAACTCCCCTTAT
GGGTGAGAATATGTGGTGTGTTGGTTTTCTGTTCCCTGTGTTAGTTTGCTGAGAATGATG
GTTTCCAGCTTCATCCATGTCCGTGCAAAGGACATGAACTCATTCTTTTTTATGGCTG
CATAGTATTCCATGGTGTATATGTGCCAATTTTCTTTATCCAGTCTATCATTGATGGG
CATTGTTGGTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTAAATAGTGCTGCAATAAACATACGT
GTGCATGTGTCTTTATAGGAGAATGATTTATAATACTTTGGGTATATATGCAGTAAT
GGGATTGCTGGGTCAAATGGTATTTCTGGTCTGTATCCTTGAGGAATCGCCACACT
GTCTTCCACAATGGTTGAACTAGTTTACAGTCCCACCAACAGTGTAAGCGTTCCCT
TTTTCTCCACATCCTCTCCAGCATCTGTTGTTGCCTGACTTTTGAATGTTTCGCCATTCT
AACTGGTGTGAGATGGTATCTCATTGTGGTTTTGATTTGCATTCTCTAATGACCAGT
GATAATGAGCTTTTTTTGATATGTTTGTGGCTGCATAAATGTCTTGTGTTTGGAGAAGT
GTCTGTTTCATATCCTTAGCCACTTTCTGATGGGTTTTTTTTTTTCTTGTAATTTGTT
TAAGTTCCTTATAGATTCCGGGTATTAGCCCTTTGTCAGATGTATAGATTGCAAAAA
TTTTCTCCAATCTGTAGTTTGCCTGTTCACTCTCATGATAGTTTCTTTTGCAGTGTAG

AAGCTCTTTAGTTTCATTAGATCCCATTTGTCAATTTTGGCTTTTGTGCTGTTGCTTT
TGGTGTTTTAGTCATGCAGTCTTTCCCCGTA CTGTGTCCTGAATGGTATTGCCTAGG
TTTTCTTCTAGGGTTTTGATGGTTTTTCGGTTTTAGGTTTAAGTCTTTAATGCATCTTGA
GTTGATTTTTGTATAAGGGGTAAGGAAGGGGTCCAGTTTCCGTTTTCTGCATATGAC
TAGCCAGTTTTCCCAACACCATTTATTAATAGGGAATCCTTTCCCCGTTGCTTGT
TTGTCAGGTTTGTCAAAGATCAGATGGTTGTAGATGTGTGGCATTATTTTTCTGGCCT
CTGTTCTGTTCCATTGGTCTATATATCTGTTTTGCTACCAGTACCAGTCTGTTTTGCTT
ACTGTAGCCTTGTAGTATAGTTTGAAGTCAGGTAGCATGATGCCTCCAGCTTTGTTC
ATTTTACTTAGGATTGTCTTGGCTATAACAAGCTCTTTTTTGGTTCCATCTGAAATGTA
AAGTAATTTTTCCTAATTCTGTAAAGAAAGTCAGTGGTAGCCTGTTGGGGATAGCAT
TGAATCTGTAAATTAATTTGGACAGTATGGCCATTTTCACTCCACTGATTCTTCCTAA
CCACGAGCATGAAATGTTTTTCCATTTGTTTGCCTTTTCGTATTTTCTTGAACAG
TGGTTTGTAGTCTCCTTGAAGAGGTCTTCACATCCCTTGTAAAGTTGTATTCTAGG
CACTTTATTCTCTTTGTAGCAATTGTGAATAGGAGTTCACCCACGATTTGGCTCTCTG
TTTGTCTATTCTTGGTGTATAGGAATGCTTGTGATCTTTTCACTTTGATTTTGTATTCT
GAGACTTGGCTGAAGTTGCTCGTAATGTTAGGGGCAGCCAGAGAGAAAGGCTGGGT
TACCCACAAAGGGAAGCCCATCAGACTAACAGTGGATCACTCTGCAGAAACCCTAC
AAGCTAGAAGAGAGTGGGTGCCAATATTCAACACTCTTCAATAAGGGAATTTTCAA
CCCAGAATTTTCATATCCAGCCAACTAAGTTTCATAAGCAAAGGAGAAATAAAATC
CTTTACAGACAAGCAAATGCTGAGTGATTTTGTACCACCAGGCCTGGCTTACAAGA
GCTCCTGAAGGAATCACTAAACATGGAAAGGAAAAACCGGTACCAGCCACTGAGAG
AAACATAACCAAATTGTAAAGACCATCGACCCTATGAAGAACTGCCTCAACTAACA
GGCAAATAACTAACCAACATCATAATTACAGGATCACATTCACACATGACAATAT
TAACTTTAAATGTAAATGGGCTAAATGCCCAATTAAGACACAGACTGGCAAAT
TGGATAAAGAGTCAGGACCATCAGTGTGGTGTATTCAGGAGACCATCTCACATGC
AAACACACACATAGGCTCAAAGCAAAGGGATGGCGGAATATTTTCCAAGCAAATGG
AAAGCAAAAAATAAAAAATTAAAAAATAAAAAAACAAGGGGTTACAATC
CTAGTCTCTGATAAAACAGACTTTAAACCAACAAAGATCAAGAAAGACAAAGAAGG
GTATTACATTACATAATGGTAAAGGGAGCAACGCAACAAGAAGAACTAACTATTCT
AAATATATATGCACCCAATACAGGAGCACCCAGATTCGTAAAGCAAGTTCCTAGAG
ACCTACAAAGAGACTTACACTCCTACACAGTAATAGTGAGAGACTTTTATACTCCAC
TGTCAATATTAGATTAACGAGACAGAAAATTACCCTGATCTTTAACATTCCAGGCAA
GTATGTTTTTCAGTCATACATAGTACGTGAATCTGTTATATTTTAAATCCAAGCTTTTG
GAGGACAAATGATTTACAGTTATACAACCTCAGCCTCTCCAGACTCAAGTCTCTCA
CTTGATGCAGTATTCCCACCCATCTTCAATAAAAGAAGAAAGCATGAAACATCGC
ATTGATATAGGGAAAGTATATCTGAGTTTTCTATATAGCATATAAAGAAGTAAAATA
ACTCTGTGATTTGTGATGAGATAGATTTAGCTGCAACAATGAGGTCTGGATATTAAT
ATTGGATTAACCTCCTTTGAGATTGCAACTTCATGTGGCATTCCAGCACTTTCTTGT
TTTCTCATATGTAGGCCGAGAATAAAATTATCCTGTTTCTATTTCCCAACATGAAAG
GTCTTTTAACTGTTTGAAGACATATGTTTCATGTGAAACCAAGGAATTGCTACTGCA

ATTTTGTAAGACAGAAGTTAGCAAACCTTATTCTGTAAGGAACAAGATAGTAAATATT
ATAGGCTTTGCGGGCCATATGGTCTATCTCACAACCTATTAACCTCTGCCATTTTTTTT
TTTTTTTGCAAAAGCAACCATAGACAATATGTAAATGAATGAGTGTGATTATATTCC
AATAAACTTTATTTTTAACTACAAGACTAGTTCTTAAAATAAAAATTTAACAAAGA
ACTATTATATGATCCAATAATCCACTTCTGGGTATATACCCAAAATAAATTGAAAAC
AGGTATTCACACAGATATTTGTACACCCAAGTTCATAGCAGCATATTTTACTGTAGA
GAAAAGGTAGAAACAAATGTACACTGTGTACACTGACCAAGAATGGAGAAACAAA
ACGTGGTGTATCCATACAGCAGAACAGTATTCTGCTTTAAAAGGAATGAAATTCTG
TCACATCCTAAAATAGGGATGAACTTTGGAGATATTCCACCTAGAGTAGTTAAATTC
TTAGACAAATAGTTGCATGGTTGCCAGGGACCAGGGAGGGGTAGGGGAAATGAGCA
GTTCTTGTGTCATTGGTATAGAGTTTCAGTTTAGAAAGATGAAGAGTTTTGGAGATA
GATGGTGGTGTATGTTTACATATCCATGTGAATGTATCTAATGCCACTGAACTGTATA
CACTTACAATGGTTGAAATATTTTGTATATTTTCCCACAGTTAAAAAAGACAAGCCC
ATGTGCCCAAATTGCTGATATAAATCTGTATTCTATTAGTGAGCAGTAATGAGCCA
TGTTTAGTGCAGCTGATATGGTTAAGATGGAACAATTGCATGTAATGCAATGGTGGG
TAACATCTAATAAAAATTGGTACTCACCAATTTCCATTTCCATTGTGGATATAAACA
CCCTTCACATTATGAATCATGTTATTTGTTATTTGTGTACTTACTTATTAATCACTTT
TCTCCATCTCTCTCACCTCTATGACTCTGTACATGTACAAACAACATACACACTGTGA
ACTTCTTTAGAATGACAGTTACATTTTCGTTACTTGATTCATTGTTTGGCCAAGTAGA
TACCCAGTAAGCATAACTAGCAAGTGAATAATGTATATGTGATCATTTCCTTTTCA
AAAACCACTTCTTATCTCTACCACACCACCACACATTATTATATGCTACACTTCTTAT
ATAAAACAAAAAGAATAGGCCAGGTGTGGTGGCTCTCGCCTGTAATCCCAGCAAT
TTGAGAGGCCGAGGTGGGCAGATCACTTGAGGCCAGGAGTTAGAGTCCAGCCCAGC
CAACATGGTGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTGGCCAGGCGTGTTGG
CGCATGCTTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTGGAACC
CAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCTAAGATCATGCCACTGCCCTCCAGCCTGGGCA
ACAGAGCAAGACTCTGTCTCAAAAACAAACAAAGAATAAATAAGCTTTAATAAACT
CTTTTGCAGAAGAGTTTTTCATTTTTAAACATAGAGGAAAAAGAAGATGAGGATGAA
CGATAGTGATGCCCAGAAGAGAAAATTGTGTAAGACAAAATCAATTGACCAGGCGT
GGTGGCTCACGCCTGTAATCGCAGCACTTTGGGAGGCTGAGACGGGCAGATTATGA
GGTCAGGAGTTCGAAAACAGCCTAGCCAATATGGTGAAACCCTGTCTCTACTAAAA
ATACAAAAATTAGCCGGGCTTGGTGGTGCACGCCTATAGTCCCAGCTACTTGGGAG
GCTGAGGCAGAAGAATCTCCTGAACCCAGCAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGAT
CACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACTACATCTCAAAAAAAAAA
AAAAAAGATTAAATCAATTTTAGATTGATATAGAGATAAATAATCCCTAAGTACA
ATTAAAGCAAGGATCAGACCCTGATGAGTAAGGATGATCTAACAAAGGGCTGACAA
TATAAAGTGAATGCGATTGTCACCAAATAAACATCTCCAAGAGCTTTGGGACAATC
TTCAGCTAAGCATATTCTGCACTTTACATCGTTCTGCCATATGCCCTATGTAGCTTTT
CATCCTCCAGAAATTTGAATAGCACACAGTATTTTTTGGCACCGAGTAATTGTGGAA
CTTAAACTTCTACAAAGAGAGAAGCTGTTTCAGTCAGCTAAGTGACCAGTTAGTAA

GCAACTTCTATTCTCTTAGTGTTCGATAGGGTTAAAGACAGTCATAAGCTCCCCAAAC
CCTTGGCCGCCTCAATTTTTTCATTTAAATACTTATCTTCTTATCTTCATCTATTTTTT
AGAGTCACACATAAACTCTGTCTATGAGGTTCTTAAAGACCTGGACAATATATTTAA
TCTCTGTATCCTTAAATCTCACCATGATATCTCAAAGATGGTAGATAAAACTGTTTTC
CCTCACTTCTCTGACTCCATACCAATACTTAATCGATCGGGAAAGTTTTATAAACCA
TTTACCGTTGAATATAAATATATATACACACACAAACATATATATATTTATATATATT
TATGTATATATATATTTATATATATCTATATATATTTATGTATATATTTATATATATTTAT
ATATATTTTTATATATTTATATATTTATATATATTTATATATTTATATATATTTATATA
TATTTATATACTTATATATATTTATATATATATTTATATATATTTATATATATTTATAT
ATATTTATATATTTATATATATTTATATATATATTTATATATTTATATATATTTATATA
TTTATATATATTTATATATATATTTATATATTTATATATATATTTATATATTTGTAT
TTATATATATTTATATATACACATATTTATATATTTATTTATATATGTTTATATATATA
TATATATGGCACTATATATCAGTGAGCAAAGGCATCATAATCTTTATTTTTATTTCTG
TATTCATTTATTCAACATATAGTAATTCTGATCCTGTCTCAAAAACCTCTACAGAAATT
AACAAAGAACACATTGTTTCTGCCTTTTTGGAGCTGAATGTTTAGTGGGGGAAAATG
TATTTTAAGGCAATAATCATATACATGAGTGTATTTACAAGCCGCAGTAGGTGCT
ATGAATGAAAAGTATAAGGAGCTATGAGATATTCTAACAAAAGAAATGCTGCAGT
CTAGAGACTGAGAGTAATTATCTGTGAGGAAAAGTATTGAAGCAGAGACCTGCAAC
TCAGTAAAGAGTGTAGGGAGTCACATGAACAAAGTCTTGAGATGTTGGTAGAGATC
TTGGAATGTTTCGAAATTCTAAAAGAAAGCCCTTGTGTATGGGGTATGGTGAGAGAG
GGAGAGCGTGGCAAGTTTTACGTTGTACAAGTCATTGTAGGCCACAAAATAAGTA
TAGATTTTATCTAAGTGCAACGGAAAACCATTACAAGTTTATTTTTTGATTCTTAAAT
TTTGTTTTACTTATTTATTTATTTCAAGACACAATCTCACTCTGTTGCCCAGGCTGGA
GTGCAGTGACATGATCACGGCTCACTGCAGCCTTGAACCTCCTGGGCTCAAGCAATC
CTCCCATATCACCTCCTACCTCAGCTTCCCTGGGTAGCTGGGACTACTACAGGCATTT
GCCACTATGCCTGGCTAACTTTAAACAATTATTTTGAAGAGACAGGGTCTTGTTACG
TTTCTAAGTTTCTAAGGCTGATCTTGGATTACTGGGCCCAAGCAATCCTCCCGCCTCA
TCCTCTTAAAATGGTGGGATTACAGATATGAGCCACCTCACCCAGCAAGGTAGTGAC
ATAATCATTGTTTTTGTGAAAACAATGTACTTTAGGGAACTCCCTGAAAACAGAA
TGGCCACTTAGAATACCAAAGCATAGACCAAGCCTTGAGATGGCAATGGAAGTGGA
AATAACATGTCTTTGATACTTATGTTAATGGAGCTATTAGTAGCAACTTTTGACAG
ATTTGAAAGTGGAGTTGAAAGACAGTGAAGTGTGAGGGATGATCCCTGAGCATATT
AGATAATATTGAGCTGGAGAACAGAAAAGAAGGGGCAGATTTGGAGGTGGAGACC
TTTCTAGATTTATATTCAATTTGAGATACATCTGAAACATCTACATGAAACGTGGAT
GAAATATCTGTGACCAAGATAACATACGTGGGATACCTAGGCATGTAAATAATATTTA
AAGTTATGTGAGTGGGTGCAATAACCTAAAGAGAGACTGTAGGTAGAAGATTGATC
AGGACAAATCTTTGAGGAACTTTTTTTTTTAATTATTATACTTTACGTTCTGGGA
TACAGGTGCAGAACGTGCAGGTTTGTACATAGGTATACACGTGCTATGGTGGTTTG
CTGCACCCATCAACCCGTCATCTACATTAGGTATTTCTCCTAATGCTATCCCTACCT
AGCCCCCACCCEAACAGGCACCAGTGTGTGTTGTTCCCCTCCCTGTGTCCATGTG

TTCTCACTGTTCCACTCCCCTTACGAGTGAGTCCATGCAGTGTTTCATTTTCTGTTC
CTGTGTTAGTTTGCTAAGAATGATGGTTTCCAGCTTCATCCATGTCCCTGCAAAGGA
CATGAAGTCATCCTGTTTTATGAGGTACTTTTAATGCATTTAGTGACTGGGTAAGGA
ATAACCCTGAAAAGGAGCACAAAACCATCGAGGTATGAAGAAAGCCAGGAGATG
TAGTTTCACAAAGCAGCCAGTGGACAGTAATGGACACCAGCATAAGCTTAAGACAG
CAGTGATAGTGTTTCATCAGTGCTGAAAACCTCATTGGAAGTGGCTGACCATATGTTGA
TTGCGAATGCAATGCCTTCTCCCATCTCCTATTGCTTTTCACTGTTTCCGTCATGTCC
AGAGTGAAAACACTGGGGAGGCAGAACTGTGTACCAAGAAAAATGTTTTGTGTCAG
AGGAAACAAGAGCTCATTAAATTTCTTTTGACCCGCATGGATAGGAATACGATAAG
CAGGAGAAAAATAAAACCTGCTAAACTAGGCAAATAAAGCTTAATAGAAAAGAGA
GAAAATATTGCTTACAAAGGGAAGAAGACATTTGCCACAATATTAGCTAAAAAGAG
AGTGAGGAAAATCCACATTTACCATTTTTATTATGTGTTTCCAAAGTCGACATTAAG
TGAATATTATCACTTTGAAGACAGAGAATAGATTGTAAGCAGAAGAGGAAGTGGGA
TTTTTTAAATGGCATATATTTAAATGTTGAAAAACCCATTTCCAATACTCCCCTGAG
ATATATGCAATAAAAACACTCCGCAATCAGTAATATACATGTGAAGCTCCTAAAA
TCCTCCATTGAGAAGATTCTATAAACTATAAAGTATTATTATTTCTGCTATCAGAA
AATAAACACATACTTTCTAAGAACAAGATGAAGACCTTAATTCATCTTCCAGGAAT
ATACTTGTGTACTTAATGGTTCAAGGCGTTTGTGATGCAAAAAAAGTGGGACATTAT
GTACAAAATAGTTTTAATCAGAAAATGAAGGAAGTTTGGTATGGTATGGTTCTAGG
GTTGCAAGTTTTCTGCAAAAAGGGAGTACTTATGGCTAGGTGATGCAGCCAAGGA
AGCATCTCTGAGGACAGGTTATCCTGGCTCCTATTCCAAAATATTTAGGTCTCCTTG
AGTGTTTCGATCCTTGAACCAAGGACAAGAATAGAAAGAAATAAAAGCCACTTGTAT
AAAGGTTGCCTTCATTTTGTGTCGAATATTGACAGGAGAAAGCCAGATTTGTAGCTT
TTCCAGGGATAAGTGAGTCTCAGACACAGTTAAGAGCTTGGCTTTGGAATTAGATTG
ACCTGAGTTTGAATCGTGGCTCCATCAATCTCTGATTGTGTGAATTTTTGGCAAGTTT
TAGCTGAACCTCAATTTTCTCATAAGTAAAATAGGCATAATACAGCTATGATTCTGA
CCCTTGCCATTAGCACTCTGAGCTACTTGTGAGTGTATCCTGGTCTCTTCCCTCAAGCA
CTTTTCCACTTTGTTATTTCAAGATTCTTTGAAATTATGAACAGTAGCTCTTGATCAC
CAAACAAATGGGAGACCATAGATTCAAAGGAACATTTTAGTAGGATATTTGATAAG
CTTTGTATTTTTTTGTGCTTTGAAAATTAGAGTAGATTTAGATTTAAGGAACTATAAA
GCTATATGTTTACAAAACCTTTATTCAGTTGGGCAGTTCTGACTCAGTAACTGAAATA
AAATTGATGAAAACAAAACATATGTTTTACTGTTGTGTTACATTTAAAGATTATTT
AATGCATAACCAAATAGGTTTCAGCAAATGTTTATACATACATGTACTTAGATATTT
GTAATTCTTATGGTAGAGCATGGGAATGAATGAGAATTCTCCTAGGCTGGAATAAA
ACTAATGTCTAACTAAGAATTGGCCTTTCACTTCACGAATATATATCATTATATATA
AAAGATTCATCCTTTGTTAACTTATTTGTTTAGCTTAGTACTTTCTAAGTACTTTTCTA
TCCTGTCTTGGTCCCTATATAAGAATGATACTATTATAAAAATGAACATCCTATTATT
TCATAATGATTAGCATATCAGCATATTTAAGAGCAATGCCTATATCTTTACCTTCATT
ATTATTTTCATGTTTAAAATCCTGATAATTCTAGAAAAACAAGGTTGTAATTATCCAT
TCATAATAAAAGTCACACCAAGTTATTCTTGATAATTAACCTGGCATAGTGGAGTGC

ACTGAGCAATTAATAATTAATTACGTGGTACTAGCTCAAATTTTATTGAGAACCAA
GGAGTTAAAATTAATAGTATTGTGTTTGCAATGAGTTAATTACTTTGTTTCTTTGTTT
TTTTTTTTGGAATAGTGCCATAATTAGTATCCTAATAGAAACAGAATATAAAGTGGG
TTTCTGAGTGCTTGCTTGTCGAGGTGTGTAACAACATATATTTTAATTATAATTTGAG
TCACTAATTGTTGTCAAATACAATTTTAATTTCTTAGTTCAGAGATTA AAAAGATATGT
AAACAGCTCCAAAAAGAATATGATAAGATGGTTTATACAAGTAAATAAATAACTA
TATGACTTCAGAAGTTTTATTTAACAACAGTTGTATAAGTGTTTTAACTAATGTTAAC
AATGCCTTTTTTTGTAAATCTCCTCTACCACAAATATGAGATAAATTTAAGAACGGCA
TTTTCATTAATATTGATTATTA AAAATTCATATATAAGTATTGGCTGTACCTGAGCAT
TTACAGTGAAACCATGAAGGACTGGCAGGTTTGGGGCTGTTTGATAATATCCTTCCT
TAATCTTTCTTCGTAGCATCATTGTTTAATTTTGGCTGACCACAATCACTTATGAAAA
GAAACAGCTCAAATAATTAGTATAACCTCTTTCTCTTCATAAAACCTTCAAATCAAT
GTGGTCATAATTATGAAAGTGTAAGATTATA AAAATCTTCTCATTTAAATATACATCT
TCATATTAGCAGACTTGGCTAATTTCTTCATTTATCCTTGACATCCACACTTAAACTC
TGTCAAACTGGTCATTCATAGACTCATTATTCATTCAACAAAGATTAGTGTGACCCT
ACTATGATTCTGAGGGCTAGAAATATA AAAACTGAATAACATATAAACCTGATTTCT
GTATTTATATATACAGAAAGGAATTATGAACTCACAGTTTTAATGCACAGTGACGAG
TCCTCAGTTCATGTCTGCCTTGGGAGCTAGGCATATAACCAAAGCAGGACTGTCTAAC
ACAGTTTGGGGGTCTCAGTCTGGAAGGATCCGGGTGAGATGATCCTTGAATTGAGTT
CTAAAAAATGAGGAGAAATTATCCAGATAATGGAAAGTTTAGGAGAAATTAACCAG
ATAATGGAAAGTTTAGGAAAGAAACACTATTTATATGTCAAGGACAAAGTTTGACC
AAATGTGTCTCTGAATCTAACTGGCTTTATGTAAGATA AAAATTA AAAAATAATTGTC
ACTAAGTTTTTTACATCTGCAGCAACTACCATCATATCTGGCTCAATATTTAAAAG
AAATACTTAACGATTTTTTGGCATTATTGCTACTATAATAGATTGTGCTATTTAAGA
GAAATTCTAGATACATGCCAAAGTATTTTCAGGTGAAGTAATGTGATTCGTGGGTTT
TGTTTTGACAAACTTCCAAGGAAATTATTTTTAATATAAAGAGCAATGGAGGAAGAT
TAAACAAGATTTCGCAAATGTTGATAATTGCTCAAGGTGGTGACAGGTGCATGGGGG
TCCATAATATACTGTTCTCTTTACTTATATATGTCTTTGAAGATTTTCATGATGTAAA
ATTTTAAAATCAGAATTACAGTAATACCTCTTTCTTTGACAATCGTTTTCAA ACTTG
TTCAACA ACTGAATTTAAATTACCTACATGGCTATA AAAAATAAATTAGATATCCTGG
TTATTTGGTCTGGGGTGGGTCTGGCCATATCTGTAGGGTGTGTGGGTGTGTGTGCA
TTTAGCTTCACATTTGACTCTGAAGTACGTGGAAAACCAATTCTGGGCTCTACATAT
GCAATTCCAATGCCTGACATTAGGTGGTGTCTGGTTGTGAGCCATGATTT CAGGTTTG
ACTTG TAGAGTTAACAGAAGTGATATCACCACCGATCCCACAGAAATACAACTAC
CGTCAGAGAATACTACAAACACCTCTACACAAATAAACTAGAAAATCTAGAAGAAA
TGGATACATTCCTCGACACATACTCTCCCAAGACTAAACCAGGAAGAAGTTGAA
TCTCTGAATAGACCAATAACAGGAGCTGAAATTGTGGCAATAATCAATAGCTTACC
AACCAAAAAGAGTCCAGGACCAGATGGATTCACAGCCGAATTCTACCAGAGGTACA
AGGAGGAACTGGTACCATTCCTTCTGAAACTATTCCAATCAATAGAAAAAGAGGGA
ATCCTCCCTAACTCATTTTATGAGGCCAGCATCATTCTGATACCAAAGCCGGGCAGA

GACACAACCAAAAAAGAGAATTTTAGACCAATATCCTTGATGAACATTGATGCAAA
AATCCTCAATAAAATACTGGCATAACCGAATCCAGCAGCACATCAAAAAGCTTATCC
ACCATGATCAAGTGGGCTTCATCCTTGGGATGCAAGGCTGGTTCAATATACGCAAAT
CAATAAATGTAATCCAGCATATAAACAGAGCCAAAGACAAAAACCATGATTATC
TCAATAGATGCAGAAAAAGCCTTTGACAAAATTCAACAACCCTTCATGCTAAAAAC
TCTCAATAAATTAGGTATTGATGGGACATATCTCAAATAATAAGAGCTATCTATGA
CAAACCCACAGCCAATATCATACTGAATGGGCAAAAACCTGGAAGCATTCCCTTTGA
AAACTGGCACAAGACAGGGATGCCCTCTCTCACCGCTCCTATTCAACATAGTGTTGG
AAGTTCTGGCCAGGGCAATCAGGCAGGAGAAGGAAATAAAAGGTATTCAGTTAGGA
AAAGAGGAAGTCAAATTGTCCCTGTTTGCAGACGACATGATTGTTTATCTAGAAAAC
CCCATCGTCTCAGCCCAAATCTCCTTAAGCTGATAAGCAACTTCAGCAAAGTCTCA
GGATACAAAATCAATGTACAGAAATCACAAGCATTCTTATACACCAACAACAGACA
AACAGAGAGCCAAATCATGAGTGAACCTCCATTACAATTGCTTCAAAGAGAATAA
AATACCTAGGAATCCAACCTACAAGGGATGTGAAGGACCTCTTCAAGGAGAACTAC
AAACCACTGCTCAAGGAAATAAAAGAGGATACAAACAAATGGAAGAACATTCCAT
GCTCATGGGTAGGAAGAATCAATATCGTGAAAATGGCCATACTGCCCAAGGTGATT
TACAGATTCAATGCCATCCCCATCAAGCTACCAATGCCTTTCTTCACAGAATTGGAA
AAAACCTTTAAAGTTCATATGGAACCAAAAAAGAGCCCGCATCGCCAAGTCAAT
CCTAAGCCAAAAGAACAAGCTGGAGGCATCACACTAGCTGACTTCAAACCTATACT
ACAAGGCTACAGTAACCAAAACAGCATGGTACTGGTACCAAAACAGAGATATAGAT
CAATGGAACAGAACAGAGCCCTCAGAAATAACGCCACATACCTACAACCTATCTGAT
CTTTGACAAACCTGAGGAAAACAAGCAATGGGGAAAGGATTCCCTATTTAATAAAT
GGTGCTGGGAAGACTGGCTAGCCATATGTAGAAAGCTGAAACTGGATCCCTTCCTTA
CACCTTATACAAAAATCAATTCAAGATGGATTAAAGATTTAAACATTAGACCTAAA
ACCATAAAAACCCTAGAAGAAAACCTAGGCATTACCATTACAGGACATAGGCATGGG
CAAGGACTTCATGTCCAAAACACCAAAAGCAATGGCAACAAAAGCCAAAATTGACA
AATGGGATCTAATTAACCTAAAGAGCTTCTGCACAGCAAAAAGAACTACCATCAGA
GTGAACAGGGAACCTACAACATGGGAGAAAATTTTCGCAACCTACTCATCTGACAA
AGGGCTAATATCCAGAATCTACAATGAACTCAAACAAATTTACAAGAAAAAACA
ACAACCCCATCAAAAAGTGAGCGAAGGACATGAACAGACACTTCTCAAAGAAGA
CATTTATGCAGCCAAAAACACATGAAAAAATCCTCACCATCACTGGCCATCAGAG
TAATGCAAATCAAAACCACTATGAGATATCATCTCACACCAGTTAGAATGGCAATC
ATTCAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGCTGGAGAGGATGTGGAGAAATAGGAACAC
TTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACTAGTTCAACCATTGTGGAAGTCAGTGTGGC
GATTCCTCAGGGATCTAGAACTAGAAATACCATTTGACCCAGCCATCCCATTACTGG
GTATATACCCAAAGGACTATAAATCATGCTGCTATAAAGACACATGCACACGTATGT
TTATTGCAGCACTATTCACAATAACAAAGACTTGGAACCAACCCAAATGTCCAACA
ATGATAGACTGGATTAAGAAAATGTGGCACATATACCCATGGAATACTATGCAGC
CAGAAAAAATGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGAAACTGGAAACCG
TCATTCTCAGTAAACTATCGCAAGAACAAAAACCAAACTGCATATTCTCACTCA

TAGGTGGGGTGGGAATTGAACAATGAGATCACATGGACACAGGAAGGGGAATATC
ACACTCTGGGGACTGTGGTGGGGTGGGGGGAGGGGGGAGGGATAGCATTGGGAGA
TATACCTAATGCTAGATGACGAGTTAGTGGGTGCAGCGCACCAGCATGGCACATGT
ATACATATGTAACCTACACAATGTGCACATGTACCCTAAAACCTTAAAGTATAA
TAAAAAAAAAAAAAGTTCGTTCCCTCTTGTAGAAATTTTCATACAAATGCAAGACTCCT
TATTTTCAAAGAGAAAACAAAATTTTATATAAACTAATACCTGAGAAGAATAGGAA
AAATTAATGATGTATGGGATAGGTAAGTACTGATAAGAACCTCTTCTTTTGTGTACATTGT
GATAAACTAATGTTTAACTTGAGTCGATGTGCTGGAAATACTTGTAAATTTTCAAG
AATTTTGAGATCTGTTAAACACAACCATTATCAAAAATTAATTATGGTAACTTACA
TTAAATGAAATATATTGTTTCAAAATGTACTAGATGCACAAAAGTCATCACTACCTA
ATTCTTTTATTATATTTCACTATTATCTACGGGTTTGTACCTGTATAATGGAATGAC
TGTATAATGGTGTAGTGCTAACTTCATGTTTGGTGACATTATAATGATAGCTTAAAA
TTAAACATACTGGGAATATTCAAATATGTCCTTCCTCTCAGGGGATCTGATTGTTAG
ACATTTACCAGCATAGCACTGTCTTAATTAACATCATATAATTGTCTTTTATCCTTAA
GATGTTGAGCCAGTAAATATCACAGGAGAGTTTGTTCCTTAGGTTTTAATACTTGCT
TTACCAGTTTACTGTAGCATCATGTGAAACCAGCTTCTAGACCAGCTGTCTTTAATTG
GTATGTACCCAAGCTAATCCTTGTGAGGCTATCATCAACCCAAGCACTTTTGAAGTT
ATTTTTATTATTACGCTACAGAAAGATTTTATGGCCTTTTTGCTCTTTTCTTTACCCTA
GCCCTAGGATCATATAATTTTATCTCCTATTTATTCTTATTTTCTTATCTAAAAT
CTTACTTAACTAGCTTGCTTGCTGCCTGTCTGCCTGTCTGCCTGCTTGCTTGGTTTTT
CTTTTTTCTTTCTTTTCTTTACTTCTGCTTTCCTTTCCTTTCTTTTGTTCCTTCCT
TCCTTCCTTCTTCTTTCCTTTCCTTCTGTTCCCTTTTCTTTTCTTTTCTTTGCGTTCC
TTTGCTTTCCTTGCTTTCCTTCGCTTGCTTTCCTTTTCTTTTCTTTTCTTTTCTTTCT
TAACAAAAATATTGCTACAAAAATTGTGACCTCCCAATTCTATCCTCATTTCACGGA
CCATAAAATGATTATATATCTATGCCAATGCGTTCTAACTACATGATATTATTATTG
ATGATAAGAGAATCCAACCCTCAAGAAATGAAGTATTATAATGTTTTAGAACACAC
AGAAGCATTTTTAACCAAAAATGTTCCATGTGATTTTATAGGGTGCATGTTTTACCTTT
TCTTATTTGGAAAAGTAGCAAAAAGTATTAACAAATAAAATAAGTTACATACTCTTTG
TATATAAATCTTTCGTGTACATAATAATGCCATTTCCCTTCTAGTGCTTCCATTATTG
AAAAAAAATAGACATATAGCAACGTGCTAGACATTGAAGTTAACTGTTAAAAAGTC
ATCAGAGGGTAATGTTAAAGGTGGTATTTTCAAGTAATAAAGCATATGCAGAATGAT
TCTATTGGCTTTATTTCCAACATGAGTGTTATTAGTACCAAGGACACTGAAGTTTAA
AGGAGGGGAGTGATGAGACTGATCATTACTTTGTCTTCTGTAACAGGACTTAGGTGG
CCCAGAGTGATCCTTGTTGGTTGATTGGTTAGTTGAACTTCTATTTTTGTTACTAGGC
CTGCAGATCTGTGGAATCTCCAGAGTGCTGTGTAATGTTACATAGGCCACACACCAG
ACACTGTTCCCTGAAGGACTGAAGGTGGAATTGGAACAATATGTAGACAGTTCTTGT
TGCAGTTACCAAGGAAATTTGGTTAGGATTCAGGCCTCCATGTCAGAAAAGGAAGT
CTATTTTATGTGCTAGAAAAATAACCCTAATCATCTTATCTTGGGTCTCTCTGGGGAG
CATGATGATCTACCTGGTCTTGTAACCTGTATAGAACCGGCTGGGTTGAGACACATA
TGTCTCATAACAGAGCTTCCACTTAAGGCTATAAAATAGTGGTCCCTCTATTGGGTA

TATGCCTTATGGAAAAATATACGTTATGCTGGTACCTATTATAAAAAACCAATGCAAA
ATGATTAGAGATTTCTAATCCAAGTGTTATCCTCATCTGCTCCCAAATACAGCAAT
GAAAAAATAGAAAATAAAAAAGGATATATTTACAGAAGTGTATTTACAGAAATATA
TGTTGATGACAAGATAATCAAATACATATCAAATCATGATGTGTATTTACAGAAATA
TATTTACAGAAATGTAAAGCAGAGAATGGGGCGGAAGTCCCTGACAGACTTGACAC
TGAACCACAAAACAACAGTGGAAGCCAGGAATTTGGATGCTGCGGGATAGTTGGGA
TTAAAATTGCTTCAAGCAAGGTGTGGAAGTGGAGACAAACTCAGTATTCAAACCA
GAGGCTGGGCTGTGGTGCTTGCATTCGTGAAAGAAAACCTGGGGAAAAAGTGCTTC
TTCAGGCTGTAGCCTGACGCTATGGCTTGCCTAAACTTATGGGCCTATGTAGGTGTA
AGAATAAAGACATAGCCTTGCTGCTGGGAACTGTGTTGCATCTGTTCTCTTGCTTGA
TGAATGGATTGAAATTATCCCCAGTAACATTGCAGTGCAAGAAGTAAACCTTAAA
GGGGTGGCTGGAGACCACGGGACGCGATGCACATGCAACTACTAAATGCTAGATGA
GGATACTGAGGAGAGAGAACAAGACACAAACGTGAACATGGACCTCCAATAGAA
ATGACAATCGAAAACATACATTTATCTTCTCTCTCTCCCAAATTGTTCAAAGATTAC
GCTAAGGGAATAAAAAACAATACAGTCATAAAATGACAAATAAAATGGAAGAAGAG
ACATCTGCACAGACATATCAAGTCAATGAGATGAAAATTAGGACAAGTAAGCCAAT
TTGTTTTTCAGGATCCCAGAAAACTTGTGGATTGAAGACGCTAGGTGTTTTAGAAG
GCCATATATTCCCGAGAGGGGCTGGAAATAAAGGGGTGTTTTGAATCCCTTAAA
GGGGCAATTACATTTTCATGTCCCAGCTCAGGGTAGTTAATTAGACACTACTCCTCT
CTCATCCCAGCAGACGTGAGTGAGTGGTTTGCTTTCTGGTGAGGCTGAAACAACTTT
TGGCATTTGGACAACAGGATTAGTTGATGGAAGAGAGAGCCACCATACTGAAAATA
CAGGATTAAGTTAAAGTCAACATATTTAATGGTGAGACCAGCAGTCCCTCTTCACCT
TCTTGGCTCTTAAGTTTCTATCCTCTGGGCAGTAGATTATAAATTTATTCTCCTGAGA
GCCTACCTGCAATACGAAAACCTATTTTTAGTCAAGTTTTATTGCTATAACAAAATAC
CATAGACTGGATGCCTTATAAACAACAGACCTTTATTTCTCACCGTTCTGGAGGCTG
GGAAGTTCAAGATCAAGGCACTGGCAGGTTTGGTGTCTGGTGAAAGCTCATTTCTG
TCTTCTCACTGTAACCTCACAAGGCAGCAGGTCCAAGGGAAGTGTCTTGGGCCTCTT
TTGTAAGGGTACTATTCTCATTCTGGATGGCTTTGGCCTTATGACCTAATTACCTTCC
AAAGGCCCCACTTCTAATGTCATCACCTTGAGGGTGAGGATTTCAACGTATAAATT
TTGCAAGAACACACTCAGATCATAGTAACCTACAATTAATGATATGTAATGATCCAC
CAGTGAAATAGCCAGATCTGTGCCTAATGACCATATATTGAAGCCCACCAAGTATA
AGCCCTACATACGCACAAGGAATTTCCAAAAGCATTTAATGCCTCAGTTTTAAGAGA
CAATCAAGGATTTCCAGATATTTGAACATGTCTCAAAGATGGAAGACAGAAACCAA
CATAAAAACAAAAGCAGAAATATTGGGAAAAAAACAATAGCCACATAAATGAAA
CAGAAATCTCTGCAGAAAGAGAGACAAGGCATAGACCTTAAGAAAACCTTTTTAAAG
ATAGCTATAAAATTATTATCTCACAGTGAGACTAGTCACTGTATTCATAAGAAAGAA
CAAGAGACTATAGAAGGTGGTATTTCCGAGAAAGATAAGGGTTATTTAAATTAATA
GTATAGCAGGTTAAGTTTTTAAATTCTTAATTGTATAAATTTATGGGTACCAGTGTA
ATTTTGTTATATGAATATATTTTATAGTGGTGAAGGCAGAGCTTTTAGTATATCCACC
ACTGGAATAACATACATGGTATGCATAGCAGTTTTAGAGCAATGAAACTACTCTGTG

TGATACTATAATGGTGGATACCTTTCATTATATATTTGTCCAAACCCATAGAAGATA
CAACATCACAAGCAAACCTCTAATGTAAACTATGGACTTCGAGTGTTAATGATATATC
AATGTATGTAAGTCAGTTATAACAAATGTACCACTCTGGTGTGGGATGTTGATAGCG
GGGTAGGCTGTGTGTAATGAGGAAGGGGGCCAGAGAGTATACGGGAAATCTCTGTA
CTTTCCCCTCGATTTTGTCTATAAATGTAAAATTGCTTTAAAAAATCAAGTCTATTA
AATGAAGAGCAGAAATAAAAGTTCAAAAGTAGAAGATAAATTTGAAGAAATATCTC
ATAAAGCAGTATAAATAGCCAAAAGCATGGAAAATGGGAGAGTATAAGAATCTTAG
AAGATCATTCTAGGTAAGTGTTTCACAAATAGAGGTGATTTTGTCTGCAGAGGACG
TTTGACAATGTACGGAGACCTTTTTCGTTGTCACAAATAAGGAAAGGATGTACTACT
GGCCTCTTGTGAAGAGTGACGCAAGAGGAATGCACCATGCAGCCATCCACAACCAA
GAATTACTCATTTCAAAGTGTCAATAGTGTTTATGTTTAGAAACCTTGTTCTATGTAA
TCCAACATTCAAATAATAGATGTTAAAAATAAAACAGAAGAGAGGCAACTGTGGAG
AGAAAATTATCAAAGAAGTGACAACATCAGTTTTCTTAGAACTGAAGAAAATGAGT
GTCCAGGTTTAAAGGGCTTACTAAATGCCCAGCACAGCAAATGAGCTAAAAATCTA
CACCAAGGCTCATCATCATAAATTTTTACAAAAACAAGGACAAAGAGAAGTTCACA
GATCAGAAATCAGAATGGCTTTGGACTTTTCAGCAATAGCCATGGAAAATAGCAGA
AAGGAACACTTCTTTAAACTTCTAGGAATAATTAACCTTTGGCTTTGATTTCATATCC
TATATGAAATTATGTTCAAAATTCTGTGATGCTCTTCTATTCAAGAGTTACAGCTAA
ATGTCCCTGTCATTGAGTGTGGACTAGATTCAGTGACTCTTTTGTGATGATATGTCAT
TTCCAAGTGTAGGTTGTAGAAAGACTGTGGTTTATGTCTTGTGTTCTCCATCCACGCC
TATCTCTCTGTGTCTCTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCATGCATTG
CTTCTTCTGTGGGAACACATGTCATGAGCAGCCCTATGGAGATGCACGTATGCTGAG
AAACTAAGGCCTCCTGCAAAGAGCCACAAGAATGAGCTTAGAAGTGCATCATTTAA
CACCAGACAAATCTCGAGAGGCTGCAAGCATAGACAACAGCTTAACTACAACCTCA
TAAATAAGCTATGCCAGTCCCACCCTGCTAAGCCACTCTCAGATTCTTGACCTTCA
GAAACTGCCAAATAATAAACATTTTTGTTTTTAAGCTGCTAAATTTTGAATGACTT
GTTATTCAACAATATATAAATTGTACACCCTGATAAACTATAAATTGTGCGGAGAAA
ATAATTTTCAGAGATAGCCTTATGTACTCCCCTAAACCTTTTTTCCCAGAAATCTAT
TTTCAAAAATATACTCTACCAAGTGAAGAAAGAAACCAAGAAAGACAAAGAATGTT
TAGTTGTGATTGGAGATCAGAAGGAGAGTGTTTTAGGCATGATTCGCCTTGTTATGC
TGCAATAATAAGCAATTCAAAATATTAGTGGCTAGAAACACAAAGGTTGATTTTGT
ATCTTTGCAACATATCCAACACAAGTCAGTCAAGGGTTCTGATCATTGTAGTCACTC
AGGAATCTAAGCTGATTCAGTCTCTAGTATTCTATCATTCTACCGTAACAATAAGAA
GCTTTAGCGTTCACCATGTCAGTCAAAAATGCGTGGAAAATTTTAACTGACTCTTA
CATGCCTCTATGTAGGAGTGATATATGTCATTTTCATTTCACTTCATCATCCAAAGGA
AGTCACGTGGTCATGCCTAACTCTGAGGGGACAGGGGATTATAATCACTAATATTTT
TAAGAGAGGTAAGAGAATTAGGAAAATATTGGAGCATTAGTATTACCTGCAAAGCC
TAGGATCCGGAAAACAGAGAACCCAACGTGGGAGGAAGATGCAAAGTGGTGCCAG
AAAGATGGTGGAGGAGATCCTGTAACAACAGCTGTATAACAGTTGTAGAGAGAAAC
CTGTACAGATTGGAGAAGAAAATAGTGCTCCAGGAATTTTGTACCAAGAAAAAAA

AAATCTAATGTATTTCGAATGTATTGAGAGGTGGTATTCTTATTGTGTAAGAGTATAA
TATATGACATGTATGACAGACAGAAGTACCATTTAAAATTTTATTAACATAAGAAT
TAGATCCCTATCTCACACTGTACATAAACATAAAAATGGTAAATTGATGGATTGCCT
AAACATGAAAGGCCAAAGCATTAAAATATATAAAAATATTTTGGGGCATGTAGGGCA
AAAGAGGTGTCCCTTAAGCAACAGCACAAAGCAAAAATTGTAAAGAAAAAGACAT
ATATTTGATCATTTTAATTAAAAACCTGTACAATGCAAAGACTTCATAAACAAAGAA
AAGACATAGGCTCAGATAGTATATTTGCAATACTAAAACAATAAAGGATTTATGTC
ATAATTTAAGAAAAATATTTACCTATCAATAGAACAAAATAAAAATAACCTAACAG
GAAAATATTTTTAAAGTTTTAAAAAATAATAGACAGTTCACAGAACATCTGTATGTCA
AATACACTTATGAATAGATGCTAACTCTCATTATTATTGGAAAAATTACTTCATATT
AGTCGGTTTTTCATGCTGCTGATAAAGACATACATGAGACTGGGTCATTTATACAGGA
AAAAGGATTTAATGGACTTACAGTTCCACACAGCTGGGGAGGCCTCACAATCTTGG
CAGAAGGCAAGGAGGAGCAAGTCACATCTTACATGAATGGCAGAAGGCAAAGAAA
GTCCCCTTTATAAAACCATCAGATCTCATGAGACTAATTTACTATCACGAGAACAGC
ATGGGAAGGACCTGCCCCCATGATTCAATTACCTCCCACGAGGTCCTTCCCACAACA
TG TAGGAATTCAAGATGAGATTTGGGTGGGGACACTGCCAAACCATATCGTACTAA
GTGAGATAACGTACTCCCATCGGACTGGAACAAGTAAAAAATAAAAATAAGATTGTG
AAAGGTCACAACTCTCATTCTTGTAGAAATTTAAGTTGGTACAACCAATTTAGAGT
GTAATTTAGCAATAATCTAGTTAAACTGAGGATGGCATGTCCTACCAAACAGCATT
CAGTTAATCACATTGAAGATAGCATGATTGTTCTCAGGCTTCATATTTTCTGTTGAA
CGGTAAGTTGTCAGTCTAATTGGCATTCTTTAAAATAGACTTGTTTCTCTTGATGA
TTTTCACATTGTAATTTTGTCTGATTTTCAGCACTTCACCGGTCTTTAAATGATTATGT
AAGATTTTCATTGCTGAGGAGGAAATCCTATCACCTCAAATACTATCTTATTAGTTA
TATTTTCATTTTATTTTACCATGATTTTAAATGAATTCCTTAAAAAATTAGGTTAGAG
AACTAATAAATGATAAAGAGAAAAATTATTCTTCATCCTGATAGCTGTTATGTGAGG
GTGGAATGGTATGGCTGGTTTTTTTCACTGTCATTTTGTA ACTTGGAAATTCTTATTT
TTTAATACAATGACAATATTTTCATAGTTAAAAAACACTAAA ACTAAAACAATAGTC
TGTTAATGACAAATTTAAGGGCGATTTCATTAAAGTTAAAAATCCATGTTAAGGCATT
ATAAGATGAATAAATACTCCAAATGAAAACAAAGTGAAGGCCACTTTTATTTACCTT
TTGTACATGATACTTATTTTTCAACAGTTGTCATGTTAGAAAAAGTTGAAAAAATAA
AACAAAGATACACCCCTTTTGGCCTCTAACCTTCCAAAATTGTAATGGGTAGACTTC
AAATTAATATCTAATTCGACTCCTTTCCACTTCTACCCTCATAGCATTAGAGACATT
TGAAAAAATGAAAAAATATAGTATTTTATGGCAGGGTACCTCAACCCAGAGCCA
CAGACCCGTACCAATCCGTTGCCTGTTAGGGACCCGATTCGCAAAGCAGTAGGTGA
GCAGCAGCGGGCTAGGGAAGGAAGCTTCATCTGTATTTACAGCTGCTCCTCATCACT
CCATTTCTGCCTGAGCTCCACCTCCTGTCAGATCAGCAGCCACATTAAATTCCCATA
GGAGCACAAACCCTATTGTGAACTACTCATGCAAGGGATCTAGGTTGCATGCTCCTT
ATGAGAATCTAATGCTGCATGATCTGTC ACTGTCTCCCATCACCCCCAGATGGGAC
CATCTAGCTGCAGGAAAGGAAGCTCAAGGCTCCC ACTGAATCTACATTATGGTGAG
TTGTATAATTATTTCAATTATATATTATAATGTGATAATAATAAATAATGTGTGCAA

TAAGTGTAAATGCACTTGAATCATATGGAAACCATCCTCCAACCCGGTCCACGGAAAA
ATTGTCTTCCACAAAATCAGTTCCTGGTGCCAAAAGGGTCAGGGACCACTGTTTTAT
GGGATAAGTGAAAGCTGGATTTGAATCCAACCTCTACCTTTTACTTCCCATGTGAACA
TTAAAAGATGACTTAATGTCTCTGAATCTTTTTTTTCTTCTAAGTAATAACTACCTTG
CAGAGTTATTACTTGAATTGGCCATAAAGGTAAAGAGGACACCAAATACAGTAAATA
ATAACATAATAATAAAGAAACCTTATGAATTCTATTCAGTGATATCCATATTGAGGT
ATTTAAGGTGAATGATACTGATGTCAGCAGTTTACCTGGATATGCATCAAAAATATG
ATTGATTGATGGATGGATCGGAGGAAGGAAAAGATATGTGATCAAAACGAGTATAG
TAAAATGTTTCATGGTGGAAATCTAGATATATAGATATCACTTGTAAATTTTTAAAAATG
TTATTGCATTTTTGAAATTTGTTATGTTAAAATATTGGGTGAAAATTCTGATGCCCTG
GCCATGTCCCAAATCAGTTGAATCAGATCTCTGGTGTATTTTTTTTTTAAAGATCCTTG
GATGACTCCATTGTACAGCAAGTTTGCAAACCACTATTCTAACTTCTCACCACCCCC
TTCTTTATAGCTTACAAAATTATTTTTTAAATGTCAAATGTCACAATTTCACTTTCC
TTCTTCAAGAACTGATTAGACTTCTAGCTTCTCCTATGCTCTCATCTTGCATAACGTT
CATTTGCACGTGGTTAAAACCTGATAGGCAATAAATAATAACCCATCTGTCTTTTCT
GACCCAACATAACTAAAACCTTCTTTCAAGGCGAAAATGAACTATAATCTCACAG
ACAAGAGTAGCTATAGACAATAATTCTTTCTGGTCTCTCGTGGTTCATGGGACTATT
CACCCTGCCGTCCCTGCTGTCTATTTGGTGGACCAGCCAGTTTTACTGTGACCATA
CCATGGCTCTTGAGAAGCATGAAGCTGCCGAAATCGCAGTTGTAGGGTTAATGGAA
AACATGGTGAAGTATAGCTTACATATATATAACAATTTTGGCACAAAATGAAGCCTAA
GAAATTGTACCGGGCTGGGTGTGGTGACTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGAGAG
ACCAAGGTGGGCGGATCACCTGAGGTCGGGAGTTTCGAGACCAGACTGAGCAACATG
GAGAAACCTCTCTACTTAAAATACAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCGCATGCCTGT
AACCCAGCTACTCAGGAGGCTAAGGCAAGAGAATCTCTTCCACCCTGGAGGCATA
GGTTGTGGTGAGAGAAGATCACACCATTGCACTCCAGCTGGGGCAACAAGAGCGAA
GCTCCGTCTCAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
TAAAAGAAAAAGAAATTGTACCAGGAAGTGGATTGGGAATGCTCTATATATTCTCC
CCCTCCAAGAAGTTTTTTTAAATTTATTGTATTGTGAAAGATCTGCAGCTATTTATTT
GTGTGGTACTCTTTTGAATAAACTACTTCTGCATAAATGAACTCAAAAACCTTTGAT
ATTCATGAACCTTCATAATGTTGATCTAGTACATCTTGCCCACTAGCCCTTGGGCC
ATTCCTTCCATGCCACTGGTTGAAAATATGCTCCCCACCCAGTAACATCAGCATC
AGACCTCTGCAACCAGAAAGATTCCATAGGTAATGAAATCCAAATGCTGGCATTG
GAAGTCAAACCAGTGTATTTTGAATGGAAGGCAAGGGGAAGTGCATGGAGCAA
GTACAGCATGTGCTACAACCTCAGTTCATACCCTCCTTAAAATACTGTGCAACTAAA
CTGTCAATTGCCCATGATAGAGATAGTATCTTTTTTCTAGCTTTACACCTTCCGAATTC
AACACACTGCTAGCCTCAGGACTAAGCGCTCAATAAATGTTTATCAAAGATTGAGT
AAATGAATCAGTGGTGAATAAAAATGTACAAACACATACGCTTCATACACGTTTAG
GAAGCATTCTAGTGAGCTTTGTGGATATTTTATTTCTTAAAGGTTCTTTTTCTTTCCA
TGTTTCATGTTATTCTTTATTTTTTAAAATGTTGCTTCTGCTTATTTCTCTTTCTACGGC
AGCTATATTTACTTGCCTGAGAGCACAGCATATACTGATGTTAATCAAACCTTTAGAT

GAAACACCTAAAATGATAGAAAAGAATCTGCTCTAATTAATAATAAAGCAACCCC
TACAGGTTTAGACATGTGCCTTCCGGTGTGGGAAAGAAAAAATTTAATGAATGTAGT
AGTTTTATGCCAAGAACATTTCCCTCGTGCACCTGTGTTTTAATAAGATAGAATATA
AAATAGCAAAAGGGGCCCGACTTTTGTGATGATATTTACTCATAAGGTAGTAAGTCA
GATGTGATGACATTTTCTTTGACTTAGAGCTGCTATACTTGGGTCAGATTTTCAGTTCA
GTAAATTTGCAGTGAAGTTGTCTTTCTAACATGGTGTATCCTGGAAGTGCCTGCTC
CCACAGTTACATACAGGCTAGGGAGTGGGTAGGAGTGGGGGTGAAATCCTCTTAAT
GTTTATGGTGTGAGTAGATTCAAACATAAATTAGCCTTACAGCCATACTCCTAATAA
GGGGCCCCTGGCATAATTAATTGATTTAACAAATTTATCAAAAATAGATAAACTGAA
ATCTGCCTTGAATTAATTACTGTATCTCTATTTTTATAAGAAAATATTTTGGACCCG
TTCCCTCTGCCTTATGGGTGCAACTCCCGGCAGAATAGGTCATGTCTCCTGAAAATA
GTTCTTATTTTCTTTACTACTTATGACCTCTTATAGCCTAGAAGTTTTTCCTTGCTATT
TCTAGTTGAAATGCTAATCTGGCATAATTTCTAGTTGAAATGCTAATCTGGCATAAT
TTCAGAACTAATTTTCTGTTAATGCCACTTGAACATCTAAATTCCTCCTTTTTCAAT
AATACTATATTTGTGTGTTGCAAACACACACAAATCATACTATATTTGTGTGTATAT
ATAGTAAATTCCAACCTATAAAAAGTAAAATTGGAATTTTTTTCTTTCTTTGGAAAATT
ATTTTATAATTGAGAATTATAAATGTCACTTTTTTAAATGCTGCAACCTTTGAGATTG
GTTTCAATAAAGTAAAACCTTAGTAAACATTAAGAAAAATGATAGCTTGATATGTTCA
CTAATATGGTAAATGAAAACCTTTTATGTGTGTATAGGCTCTTGTTAATTATAACTACC
TTCACAGGAAAAACAGTCTTGTGGAAGGTAATGGTGCCAGTGAGAGAAAATAGAGA
AAGTAGAATAGTAGTAAGAGAGAAAATAGAATTTCCCGTTTAGAATAAAGCTAAGT
AAAAAGTGAATTGTTTCAGTTTTATTTATGTATTTGTAAGTGTGGTCTCATGCCATAT
ATATTCAAAGATAGACAGAGATCTTAATCTTTAATTTTTTATGGCCAAAGAAAATGA
GTCCCATGTAAAAGGGACATTTTCGTAAGCTGATCTCAAGTGGTGTATTTTGATTTG
CCGCAGCAGCCTATGGAAGAAATATCATTTTTGGCTGCCTAAGAAGAAAATGTCAT
ACCTTTCTATTTTTTATTACTACTCCGCATATTTGGAATTCGTATTCTCACCATACTTT
TGGGAAGATAACACGAAATTGCCTTACTTGCCTCGAAATCAAAATCTGCCATTCGTT
TTAAAATAAAATGGCTTTTTTCATCTCATTTTCCTTTAGCAGAAAAAAGTAAGTTAAA
TTTTTTTGTAGCTGTGTTAAGTGTACTGTTCCCTCCCTCGTTGAGAACGAAACAAAGAC
ATATGATTCCATTTACTGTAATTGTTTTGGTTTGCCCAATTACAATAGCAGTAAAATC
ATTTACACATAGTAAAATGTTTGAGCCTTAAAGGGCAAGAAGACTAAATTTAGCTG
AAGATATACAACTTTTCATGTGCCAATGAGGAAATGTATAAAATCAGTTATAACATATT
TTCCTCATTATAGATATTGAAAATATTCATATATGTGTACATGTATTTGATAACTTA
ATATTTTCTAATAACAGAAATTATATACTGTATATATATTTGGATATTATGATTATT
GTTATTGCCACCATTGAGCACTTACTATGGGCTCAGAAAACCTTCACTGTATTATTTTT
AATTCTTATAACAACCCTGTGAAATATATATTATGCCTATTTCACAAATGAGAAGTCA
TGAAATCAGGAAATTAATCACTTGCTGAAGTTTACAAAGCACTGTTAGGCAATAA
AACAGAATTTCAAACCTCACGTTTGCTTGTCTTCAAATTTTGTATGCTGTACAACCTGA
TTGTTTTACTACTTGTCTTAATTTCAAAAAAATCTTCATACTAAAAGATGATACTT
TGGGAGTTCTAAGAACATGTTTTTGGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCC

TTCTAGACAATAGTAATATCAGGGACACTTTTGCTTTCTTTGTTATTACTAAGGAGTT
AAATAATCAGATACCAAGCATAGGTAAAGAAATGAATCTCTAACTATTTGAGTACTT
ATCAATTTATCTCAAGGATATTTACGGTGTTTTCCCCTAAGCCAAAATAGAGTGCTT
AATTAAGGTCCCCTTAGCCCCCTAAAAATCACTCAGGCCAAGTTTCTGATATGTGTG
TATACTTATATACATATTAAGTATATGTATTTTTGTGTGCACTTTCAGATCAAAAAG
TCCTCGTTTATCTAAAGCAATTCAGCTTATTGATGAGGCTTTTCTGTTACAGCGTCC
TCCTCCACAGATCTGCCTGTCTAGAGATTTAAGCCCAATAAGAGTCCAGCAAAGTTT
AAACAACACTTTAGAAATCTAAAGAATTTTAAGATTTATTTAATAGTCTTAGTGAT
AACCTGAATTGTTTGTGAGTTCTTACAAATAATGCAATCAACATTTAAGTAATTTTAT
TATTTTTTTGTTTGTATAAATTTAAGGTATACAAGTACATTTTTGTTACATGGATATA
TTGCAGAGTGGCGAAGTCTGGTTTTTTGTGTACCCATCATGCAAATGATGTACCTTTT
CTCCATTAAGCAATTCCTATCCTTCGCCCCCATCCCACCCTCTCGCCCTTCTGAGTC
TCCAGTGTCTATTATTCACACTCTGTGCGCATGTGTACACATTATTTAGCTTCCACT
TGTAAGTGAGAACATGCAATATTTGACTTTCTGTTTTTTGAGTTATTCCACTTAAGATG
ACCACCAGTTCATCCATGTTGCTGCAAAGACATGATTTCACTTTACTATGGCTT
TGTAGTATTTTTCACTGTGTATATGAAATTGTTTATTCCATACGCAATTTGTGTGTGT
GTACATGCTTAG
ACTTAGAAGCTAGGATAGACACACAATGGAATACTACACAATGGAATACATTCATT
CACACACATATAAATAAAAGAATATGTGGAGATATATCTCCACATATTCTTTATCCA
ATCATCTGTTTTTAAATAATGCTATTGACTTCTTTAGGGTGAATTTTATCAATATTGT
TTTGGTTTTAAACACTCACCTTAAAAGAGTCACAGTCCCTAAATGTGCATCCTCATA
TTTAAATTAGGTCTCAGTAAATTTGTGCAAAGTGTATTCTTTTTAGGATGGTGTGAA
CTTGCTAAATTATTTATCTTTAAGAATCATCTTTTGTGTCTTTTATTAATGAAAACA
ACAATTATGTGATTGCTGATATATTTGGAAAATGATTTCTGATGTAGATTGATTTTTT
TATTCTAAATTCTGTGTCGGTATTA AAAATTTATAGATTACTAACTGTATTAATATCG
ATAATACTAAATTTTATTGCTATTTATAACTTGGAGTGTACTTTCATCCTCCTGAAAA
AGCTGAATGAGGTAGGCAGTATTATTCTGGGTTTATGTGTGAGATAACTGAGACTCA
GAGGTAAAATAGTGTATCCAAGCATT CATGGCTCTTAAATGGAAGATATAAGGGGT
TTGTGAAATTACTCATGGACTTTTTTATTCATTCATTCAGTTATTA AAATGTATTCAA
CATTTATCATGTACCAGGAACAGCGCTTAGTACCAGGAATTCAAAGGTGCATAAAA
CATCTTCCTTATTCTAAGAGGTACATAGTGTACTGGAACAAACAGCCTTGTA AATAC
ATAATTAGAACATGAAGTAGTATGTTAATAGAGGTTTT CACAAAGCTGTGGAAGCTT
GTCTTATGAAGTAACTAATTCCAAGGGAGAGAAGCCTTATGGAATAGTGACATTTTA
GATAGGGTGTCACTTCTAAAATACAGCAAAGGCCACAGTAAAAAAGGAATTTTGG
TTGTTATGAAAATTTT CAGATTTTCTATGTTTT CAGTACAGTATACATGGTGGGCTAT
GTGAATGTTTGTATAGGGACCAAAGTAGGAAGTGAGGTTGTCTGTTAGAGAGCGCT
GAGAAACCGAAAATAGGGAGAGATGAGTTGGAATATGCTGAGGAAAAGTTATTAG
GAGTTTTCAAGAAAGGCCACGACAGTGGGGCTAGAGAGAAGAGGCTAAATTAAG
AGTCATTTCTGGTTTAGAATTGATAAAATATAGAGACAAGCATGATAAGAAAGAAG
TCGAGAAGTAAACGATGGTCTCAAGATTTCTAGCTTGGAATCATTGACTAAAATTA

AAACTAAGGACTGGATTAGGCCATTCTTGCATTGCTATAAAGAAATACCTGAGACTG
GGTGTTTATAAAGTAAAGAGGTTTAATTGGCTGACGATTCTGCAGGCTCTACAGGAA
GCATAGCAACATCTGTTTCTGGGGAGGCCTCAGGGAGCTTTTACTCATGGTGGAAGG
CAGAGCAGGTGTAGGCATTTACATGGCGAAAGCAGAGAGAGAGAGTTGGTGGTGG
GGGTGGGTGGCTACCTACTTTTAAACAACCAGATCTTGGAGAACTCACTCATTTTCA
TGAGGACAGTACCAAGAGGATGGTATTAACCGTGAGAAACCACCCTGATGATCCA
GTCACCTCTCACCAGGCCCCACCTCCAACATTGGGGATTACAATTTAATATGAGATT
TGGGTGGGGACACAGATCCAAATCATATCAAAGACTTGCATGGGAAAATAAGGAAT
TGTTGACATAACATCTTTGAGGTTACATCAAATGTTCTGATGAGGATAGTCCAAGT
AGCAGTTGGCTATATACCTCAGATAAGGGCTGAAATTTGGAGCTATGTCATAATCAG
CCTAGATTAAGAGTCAATAATCTCCTGCCCATGGGCCAATTACACCCACCCTTGT
TTTGTAAAGTAGTATTGAATCCCAGCCATATCCATTTGCTTATGCTCCATGTATACCT
TTTTTTTGAACCTCAAGGCAGAGTTGAGTAGTTGTAACAAAAACCATACGGCCACA
AAGCCTGAAATATTTGTTCTCAAGATCTTTATCTATAAAGTTTGCCAATACCTGCTGT
AGATGTTAGTTGAAGCTTTGAAAGCAAATGAGGTTTCATAAGGCAGTGTCCATACA
AGACATTTAACAAGTTTACCTATAAAAAGTAGAATTCCTTTGAGGGGAACACATCCT
AGTCTCCATTAAGCACAGTAGAAGAGTCCCCTATAATGGGAAAGAGGTCCTTTAG
GTGTTGATGTTGGTGGTACAGGTCAAAGAAAATTTATCTTTGCTGTTTATTCAGAAT
GCAATAAGTGAAGTTATGAGAAATAAGGGAAAAAATGTGTAGAATTTCAACAGCGA
AGAGAGGGGATAAAGGCATGAGAATGAGTTCCTAAGCTCAAGTATTATAAACTG
TGAGAACTTAAAATCAAAGTATGACTCCAAACGTATTTGAAGCCTGAGAACAAGG
CTCACAACCTAGGGAGGATTAGGGATCAATAAAATAGAGTGTTACAAAGTATAATG
TCAATCCAGAGTTGTAAAAATATCAGCATTGAATATATTGAAAGCAGTAAAAGTGA
ATGAGGAGACTATCATTTTATATCACTGTGTTTATTTCTTTGCCTTGTTCTATAAATA
TTTAAAATTATAAAATTTTTATTAACAGTGAGAGCAGAACTACCAGAGTGAGCAGAT
CAAAATTGGGACAGATGCTTTTCACTGCACACACTTTTATTTTTCTGCTGTTTCATGCA
TTATCTTGTACAGTGCACATGTTTTACCTAAAAAATTAATAATGGAGTCTCCTGCTTA
GGAAAAAAGTATATATTCTGTTTCAAACCTATATACAAAAATAAAATCCCAGGTGACT
AAAAACTGACATGAGAAAAAAACAAATTGATAAAGCTTTTACAGTAAAATAGAGGA
GAATATGTTAATTAATATAGGGTAAGAAAAAATTGCTTACACAAATGATGAAGCAC
TAATCATGAATAAAAAATAATAAAGTGGACTACCTTGTATATTAATAACATCTATACA
TCAAAGACAGCACTGAGAGAGTAAAAATGAAACCCACAGAGTAGGATAAATTATT
TGGAATACACACATAATGGATGAAATGTGTGTATTCATAATTATAAAGAATTCCTAC
AAATCTTTCAGAAAAGAACAGATAATCCAATAGAAAAATGGGAAAAGTTCTTGAAA
AGTGAACCATGGCACAAAAAGGGCTTGTGGCCTGCTGGCAATATTCTGTATCTTGAC
CTGGATGGCATTTTTAAGGTGATCACTTTATAGTAAATAACTAATGTGTTTTATGCAT
CATAGTAACGTTAAGATTTTTGTTCATCTTTACAAAATAAGAAATCCAAACGGCCAAT
AAATATATAAAGAATTTCTAAGTCCATTAATGGTCCAGGCCATGCAAATTAAGTCTGACAAT
AAAATGAAATATCACTGCTTACCAACCAGAATCATTGAAATTTATAAGTCTGACAAT
TCCATGTGGTGGTGAGAATATACAGCAATTAGAAATTTACACAATGTTACTTGGTC

TGTGAATTGTAAATAGAAGTGTAAAATTACACTACTGCTTCTTGGAGTGAAATCCAT
TTGGCACTATTTAGTAAATTCAAAGATCTGCATAACCTATAGCCCACCAATTTCACT
TCTATATACACTCTACAGAAATGCATATGTTTCATATTCCAGGAGACATGTTTGGG
AATGTCATAGCAGCATAGTAATAGCCCCAAACCAAACTACTTCAGTATTTATTAAT
AGTAAAATTTGCTATAGTTTGAATGTGTCTCTTTCCAAATTCAGGTGTCGATAATGTG
CTAGTACTAAGAGGTAGGGTGTTTAAGTGGTGATTAGGCCATGAGGGCTCCTTCTTT
GTTAATAAAAATAAGACCCTTATAAACAAGGCTTCACGCAGCATTTCAGTCAGCTTGC
TCTCTTGCCCTTCTACCTTCTGCCTTGTGAAGATACAGCAGGAAGGCCCTCACCAGA
CACCAAATGCCAGAGCCTTTATCTTGGACTTCCCAGCCTCCAGAACTGTGAGTGAAT
ACATTGGTATTATTTGTAAATTACCCAGTCTCAGGCATTTTGTATAACAGCACAAA
CAGACTAAGACAATCATAACAGTGAGAAATTAATCAACAATAATAAGCAAAGAGGT
AGATTAATCTTGAAACTATGATATAGAGTGTTCCATTTGGCTGCTGGAAGTTTTATTT
CTTGGTCTGGGTGATGGTCACCATGGGTTTATATGAATGGTTCCTATATTATGTTTC
ACAACAAAAGCATTAAAAAGTAAATATATGTAATGTACTCAGGGATAGGCATGG
CCAACCATGGATTCTATGCTGAAATAATGATTCAGATTTTCATCAGCAGGCTAATGAC
ACTGCCTATTTAAATACTTTAAGTCCTGAAATTAAGAAGGTAATTTCTCAAGAAGG
AATTTCTAATTTATGGGTGGGTCTATTCCCCACCAGAGAGACACTAGCATGGCTCAG
ATTCTATGTTGGTCATTTTATTTGCATTTAAAGTCTTAAGCCAAATAGAGGTACACTA
ATAATGACAACAATACTACTACTCATACTTGTGGAACACTGCCAGATGCTGTTTTA
AGAAATTTGCATTTTCATTTGTAAGTACTTGAATCTTCTCTCTTTTTTTCTTG
GTAAATCTAACTACTGGTCTATCAATTTTACTTATCTTTTCAAAGAATCAACATTTTG
TTTCATTGATCTTTTATATTTTTGTTTCAATTTCATTTAGTTCTGCTCTGATCTTTGTTA
TTTCTTTTCTTCTGGAGCTTTGTGTTGGCTTTGTTGTTGATTCTCTAGTTCCTTCAGGT
GTGATGTTAGGTAGTCAGACTGTGAACTTTCAGGCTCTTTGATGTAGGCATTTGGTG
CTAGAAAATTTCTTCTTAGCCTTGCTTTTGCTGTATCCAGAGGTTTTGAATAGATTT
TGTTGTGAATGTGATGAAAACGGAACATTTGTACACTGCTGGTGATTGTAAATTAGT
ACAACCTACATGGAAAACAGTATGAAGATTTCTTAAAGAACTAAAAGTAGATCTAA
CATTTGATCTGGAAATCTCACTACCGATTATGTACCTAGAGGAAGAGAATTCATTAT
ATCAAAAAGACACTTGCACGCATATGTTTATAGCAGCACAATTCACAGTTGCAAAG
ATATGGAACCATCCTAAGTGCCAGCCGACCAATGAGTGGATAAAGAAAATGTGGCA
TATATTTTCATATACCGTGAAATACTATTCAGCCACATACCATGCAATACTACTCAG
CCGTAGAAAATAATGAAATAATGTCTTTTGCAGCAACTTTGATGGAGCTGGATGCCA
TTATTCTAAGTGAAGTAATTCAGGAATGGAAAACCAAATACTGTATGTTCTCACTTA
TAAGTGGGAGCTACGCTGTAGGTACACAAAGGCAGACAGAGTGGTAGAATGGACTT
TGAAGACTCAGAAGGGGCAGAGTGGGAAGGTAGTGAGGGATAAAAAATTACCTTTG
GGGTGTAATGTACACTACTTGGGTGACACGTGCACTAAAATATCTGATTTTACTTCT
ATACAATTCATTCATGTAACCAAAAATCACTTGTATTCCAAAGACTATTGAATTTGA
ATTTTTTAAAAACATTAATAAAAATAAAAAGATGTAAAAAAGAAATTTATATATACTC
ATTTATTGAGCTCCCACAATTAACCTTAGGAGGTAAGTACTTCATAATTGGTAGTAT
ACTTATCTTTTACTAAATATTTGTATTACTTGGGAAGTTGAGGGTTGGGGAGAAGTA

GCAAGGTACTATGATTTGGGGCAGATAACTAACTTATTTATTCGCACATACAGTTTG
GACCATGAGACACGAGCTCAGGTCCCTCCTCACCTAATCAAAGATGAAATATGT
GGGATGGGATGAAATAATCAGCAGTCCAATGCTGAGTTTCCAGACCGAAGTATAAA
GCAACAATGGATATGTCAGAAGTCTACTAGGGTGTTATTTATTTAAATCTATTTTCAT
GGAATTTACTACCACCTTAATGGCCCGAAAGTGTTAAAGTATGCCCCAGAGTACCGA
ATTACTCCCTAAATGTAATTTATGCTTGAGAATAATCTGACTAACTTGATTTAGAAC
ATCAGAAAATAAAGTTATGCTGCACATAAATGAAGCAGCAGTGTAATTTTAAATACC
GGTTGCACGGTGAATGAGAATTTTAAATATTTGCAAAATTCTAAAATCACTTGATTTA
TTATCCTTATGTTTATACTGACATTTTTTTGCCCCTTGTTAAGTTCCATCCATATTTCT
TCTTACTGCCAAGAAAAAAACTTTTTTTCCTAGAAATATTACAGAAGGCCAAAAATT
ATATTTGTTTCCCTGAATGCTATTTTTGATGTCTCTACTTGTTTCTCATTGTTACCATT
TGCTTCATTCATGGGCAGCCCAATTAATGGAGCGAGACAAATTTAGGGAGCACAGT
GACTAATTAGATATTAATTTGGTAAATCTAACTTTGTAAAACCAGAAAAAATATATA
TATATTTTTTTCATTTGGAATTTTCCTTGGTGGAAAAGAGTTTAAAAGTAGTCATGAT
AAAAAATGTAATTTTACGTAGTAAATTCAAGAATAGATTTAGACTGTGCTATTAACA
GCACCTATTAATACTGAAAAGTGTATTTTTAAAATTTTATGTGAGGCTTGAAATGGA
GTCTAAAGTATTATTACTCACATTAAGTGTACATCACATGTAAAGCCCATGATTTTATT
CTTTAATATTTTGTGTTGAATAGTTACTTATTTCAACAGTAATTTCAATAATAAAATTA
AATCAACTTTACAGTTTTCAAAGGTTTAGCAGTTGCATGCTGTAATAATAACTTCAT
ATTTATATATTTATAAAGTGACAGCATAAGTCATTTTTATTAGGTCCTTGAGGATGC
AAAAGTTTGGATTATACGAGGAGACGAGAGAAAAAGGGAAGAAGGGCATTTCAGA
AATATGCTACCGATATGCAAATTCACAAGTCCTAAGACAGTAGCAGGGGTTCGGGCA
GAAAGTCCATCCTGCCTCCCTCTTGTGGGCCTGGAACAATGGTGTAAAGTGGAAAGGCC
TGTTCCCCTTCTCTTCCCTACCTCCAGCTCTGTCTTACAGAGCTACGGATACCATGAGC
AAGTGTATGAACCCTTACGGTTTTCTTCTCTTGGGAGAATGTAAAGGAAAGATAACT
TGTAGAACTTGTAGATAACTTGTA AAAAGGAAAAGAATTCAGGGTGAGAGGGGGA
TTTGTGAAATTTGATAGAGGATGGCAATTACCAATATGATGAGTGATTGAGAAACAA
GTCTGTGCAACAGGTTTGAATCGAAAATCTTTGAGGTGTACAGGATCCTGAAATGA
AGAATGGGCATTTATAGCAGTATGTCAGAGAAACAGTCACCTCCTAGTAGCTAAAA
GTGTTGGCAAAGTATAGTTCAAGTGATTGGGTAGGAAAACAGCAAACCAAGAGT
GGAGACTGATGGTTGCTACAAAGGTGGAGTGGTAAGTCGTGACCAACTGGTACTTC
TCTGTGCTCTGGTTAGCTGCTGACTGTTTCTCAGACTGTGGTAGCAGGAGGAGGGTT
GGAGTTAGCAGTCATTTGCATATGAGACTGCCATTTAAAAAAAATTTTAAATTATT
TCATTTTTCTGACTCTCAATATGAAAAGCACATTGTAGACAAATTGAAAAATATAGA
AAAATTATATAAGAAAATATAGTCTCACCAGTATGGAACAATGCTAACTATGTTGCA
TAGATTTTTAGATTCTCATTCAAAGCAACTCTTTGACTCCAGTGATGCAAATGCAT
GTAACATATGCAATGTGCAATTCATTTTTAAAGGGAATAAACTTACGATATATTCAT
AGGTCATTTATTGTGTGTTATATAACCATTGAAAATATATGAATGCTAAATTATTAGT
AAACATGCAAAAACATTGGCAAGATCATTTTTGTTGTGGAAGGATATATTGTATCTGA
ATAACTCTAGAATACCATAAATCATCAAAGGCAACATTCTTATTTTTCACTAACTAC

AGTTAGAGAATACCTCTTCGGCTACCTTCGGTTGCCTTTTTTATGCTACCAAATGCT
GTCTGTTTTACAAGATTTTAAAGGTTAAGCATATAATTATTCATTAATACAATGAG
TGCAATGTACATGTAGATACATTATTAATTTTGGGTAGTTAATAAAAATAAGGGGA
AAAAACCTCTAGAACTATCACTTTTAATTGTTTAACTGATAAAGTGAAGCTTCATCT
TGAAAAAATAATTTACAAGAGAGCATGTGCACTGGTAGAAAAGTGCCATTGAAAC
AAGAGATATTTGGGTTAGAAGCCTCTCTCTACTATTTAATACCATTTTCACCTTTTGG
CAAATTACTTGGCCTCTGTTTTCTCCAATGGAAAATGGGAATAATAATTGTTATGCT
GCAGGGTTATTGTAGGTGTCAATGAAATGATGTGTCTGGCACTATAAAAGCACAGA
GCCCCGTGCCTGGCTATTAGTAACTGTTAATAAATGTTAATTCCTTTCTCTGCCCAG
GACATCAGTAGGCAGATGTAGCAATTTAAAACCTTCTAGTGTTACTTTAAATTCCTGA
ATGAAGGTAGAGGACTGAAAAGATATCATGGTATTCAAAGTATGATCCATTGCTT
CTTAAGAATAGAGTTCAGAAAAGCTTGACAGATTCTGTACTCTGAGGCAGCACCAT
AGCCGGTAATCTGTAGGATGGCTATTGGTTTTGTGCTCACAAATGCTTGCTTGGGCA
GGCCCCAGGAAATCTGGTAGACTGTAAGCCCAGTAAGATTTCAAATCTTACTTTACG
GCAGTGTTTTTACCTTGACTGTACATTGAAATCACCTGGATGCTTTGAAAAATAAC
AGCGTCAGTGTCCAACCTCCAGAAATACTGATTAAGTTGGTCTGGAATGGAGCCCCA
GGATCACTGTTTGGTTATTGTTGTTGCTGTGTTTTAAATGCCCCAGTTGATTCTTATG
TGCAACTGTCTTAGGTAAACATACAGCCCTGGTTCATATTATTTCTGCCTCAGTCTCT
TTTATGACTGGAAGGTGACCAAATGCTTGTTCCTAATATTCTTTCCATGTGTAGTAT
TAACACATTTGACTTGTACTAAGTTCCTGCAGTATTCCAATCTAAAATTTTAGTGACT
ACAATAAAAATAAGAAGGATTAAGAAGGCATCGCATAGTTTAGTATATCGGTTATT
TAATGCTTACATGTGAGCCTACAATATGAATTATATCTGTCATCTTATTTTAAATATT
GACAGAATCTTTAATGATAGTGACGAATTATTGATTTATTGGTGTGATAATGGTATT
TTAGTTATATTTTTAAAGTTTTATTTGTAATAACTATATGTATTTATGGGGTACAGTG
TGACGTTTCAGTGTAATGTTTCATTGTGTAATGATCAAATCAGGTTTCTTGGCAGATC
CATAGCCTCAAACATTTATAATTTCTCTGTGGTGAGAAAATTTAAAATTCTCTTTAC
TATTTTGAATATACAGCACAATATTGGTAACTTTGTTTCATATTACTATGCAATAGA
ACACTAGAACTTATTACTCCTTTAGTTGATGAACAGGCAGTTTTGGATCAAGAATA
ATATTGAAAGTGATAGAATTTATGAAGTAATTTTTATCCAAAATATTTTGAAGGG
AATATATTGCTTCAAATAATTTATTACAATGTTAAGATATTTGTAATTTCTAGAAT
TAAAAAATATATTTTTAGGAAAGAAAATGCCAATAGTCCAAAATAGTTGCTTTATC
TTTCTTTAATCAATAAATATATTCATTTTAAAGGGAAAAATTGCAACCTTCCATTTA
AAATCAGCTTTTATATTGAGTATTTTTTTTAAAATGTTGTGTGTACATGCTAGGTGTGT
ATATTAATTTTTATTTGTTACTTGAACTAACTCTGCAAATGCAGGAAACTATCAG
AGTGATATCTTTGTGAGTATAACCAAAAAATATACGCTATATCTCTATAATCTGTTTT
ACATAATCCATCTATTTTTCTTGATCCATATGCTTTTACCTGCAG (SEQ ID NO: 269)

[000204] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон 43, последовательность-мишень 1
(положения нуклеотидов 1057082-1057131 в Референсной последовательности NCBI:
NG_012232.1)

GTAGGTAACACATATATTTTTCTTGATACTTGCAGAAATGATTTGTTTTC (SEQ

ID NO: 270)

[000205] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон43 последовательность-мишень 2 (положения нуклеотидов 1127297-1127546 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

TTTTAAAGGGAAAAATTGCAACCTTCCATTTAAAATCAGCTTTTATATTGAGT
ATTTTTTTAAAATGTTGTGTGTACATGCTAGGTGTGTATATTAATTTTTATTTGTTACT
TGAAACTAAACTCTGCAAATGCAGGAAACTATCAGAGTGATATCTTTGTCAGTATAA
ССААААААТАТАСГСТАТАТСТСТАТААТСТГТТТТАСАТААТССАТСТАТТТТТСТТ
GATCCATATGCTTTTACCTGCAG(SEQ ID NO: 271)

[000206] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD) стык интрона 43/экзона 43 (положения нуклеотидов 1127517-1127576 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

TTTTCTTGATCCATATGCTTTTACCTGCAGGCGATTTGACAGATCTGTTGAGA
AATGGCG (SEQ ID NO: 272)

[000207] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), вариант транскрипта Dp427m, экзон 44 (положения нуклеотидов 6535-6682 в Референсной последовательности NCBI: NM_004006.2; положения нуклеотидов 1127547-1127694 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAG
ATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAGACACAAATTCCT
GAGAATTGGGAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAG (SEQ ID NO: 273)

[000208] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), экзон 44, последовательность-мишень 1 (положения нуклеотидов 1127547-1127601 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GCGATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGGCGGCGTTTTTCATTATGATATAAAG
ATA (SEQ ID NO: 274)

[000209] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), экзон 44, последовательность-мишень 2 (положения нуклеотидов 1127595-1127643 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

AAAGATATTTAATCAGTGGCTAACAGAAAGCTGAACAGTTTCTCAGAAAG
(SEQ ID NO: 275)

[000210] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD) стык экзона 44/интрона 44 (положения нуклеотидов 1127665-1127724 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GAACATGCTAAATACAAATGGTATCTTAAGGTAAGTCTTTGATTTGTTTTTTC
GAAATTG (SEQ ID NO: 276)

[000211] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон 44 (положения нуклеотидов 1127695-1376095 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GTAAGTCTTTGATTTGTTTTTTCGAAATTGTATTTATCTTCAGCACATCTGGAC
TCTTTAACTTCTTAAAGATCAGGTTCTGAAGGGTGATGGAAATTACTTTTACTGTTG
TTGTCATCATATATTAAGTAGAAAGAAAATTATCATAATGATAATATTAGAGCACGG
TGCTATGGACTTTTTGTGTTCAGGATGAGAGAGTTTGCCTGGACGGAGCTGGTTTTATC

TGATAAACTGCAAAATATAATTGAATCTGTGACAGAGGGAAGCATCGTAACAGCAA
GGTGTTTTGTGGCTTTGGGGCAGTGTGTATTTTCGGCTTTATGTTGGAACCTTTCCAGA
AGGAGA ACTTGTGGCATACTTAGCTAAAATGAAGTTGCTAGAAATATCCATCATGAT
AAAATTACAGTTCTGTTTTCTAAAGACAATTTTGTAGTGCTGTAGCAATATTTCTAT
ATATTCTATTGACAAAATGCCTTCTGAAATAGTCCAGAGGCCAAAACAATGCAGAG
TTAATTGTTGGTACTTATTGACATTTTATGGTTTATGTTAATAGGGAAACAGCATATG
GATGATAACCAGTGTGTAGTTTAATTTCAACTTGTGGTGTCTTTGAATATGCAGGT
AAAGATAGATTAGATTGTCCAGGATATAATTTGGTTGCTAAATTACATAGTTTAGGC
ATAAGAAACACTGTGTTTATTACACGAAGACTTAATTATTTTTGCATCTTTTTTAGCT
CAAATTGTTTATGTTGCAATAGTCAATCAAGTGGATTTGAATTGTAGCCAATTTTA
ATGCCAGAAAATACTGATTAAGACAGATGAGGGCAAAAAACACCCAGTAGTTTATT
AAATACTTTAGATATTTCAAATGCTGGATTCACAAAAGCAGTATCACATTTGACTT
TACAAGTCTTCATTCTCAAATATGTTTCCATAGTAAATATGCCCTTTAATATTAAGGA
GTTAAGCATTTAAACACCTATTTATATGATAAGCTATTTAAACACAGAAAATATTTT
TAAAACCTTGTGTAATTATATGTGTATCAATCAAACCTTGCATGCACACCAGCGTTGG
CATTTGTATAGAGAGGAAATGTATGGATTCCCAATCTGCTTTAATATAGAAGATACA
TTTTAAAAATAGCACTGAAGTGAATTTTGGGCTAATGTAGCATAATGGGGTTTCTGC
CTGAGAGGCAGAAACATATTAGAGTTATATAAAATGTTTTGGGGTAGATATAGAAA
CCACTTGCCATTTTCAATGATATCCAACCCAAGGTAGTTATATATTTCAATTTATATT
TTATTATCAAATTAGTACTTATTGTGAAAAAATCAAGTAACATAGAAATTTGTAAA
AGTACCTCCATTCTACTCTTTGGAGGATAGTTGTTTCTAGTATGAATTTTGCTACATATT
TCAGGCTGGGTTTCTTGGAAAGCCATTGTAAAATGGAGATTTGTATGTAGAAGGTTA
ACTAGGGAGTACTTTTACGATGAAGCAATTTGTTTTGATGTAACCTTGGTGTAGTTTTT
TTCATGTTTCTTGTCTTGAAGTCAGTTAAGCTCTTGAATCTGTGCATTTAACATTTT
ATCAAATTTAGAAACCTTTCAACCATTTTTTAAAAAAAATGGAACCTCAATTGTAC
ATTTATTAGGCTCCTTAAAGTGCCCCACTACTCACTGATGTTATGTTTATTGTCTGTT
TGGTCTCTCTTTTCTCTGTAATTTGTTTTATATAATCTCTATTGTCAAATTGACTAATC
TTTTTCAAAGTCTAATCTATGGCTAATCCCATGTAGTATATATTTTAAACATCAGACA
TTTTTCTCTCTTAGAAGTAAAAGTTGGGTCTTTTTATTTCTTCCATGTGTCTACTCAA
CATGTTTCTGTTTACTTTCTTACTATATGGAATACAGATATAATAACTGTTAGAAT
ATTCTTCTCTACTAATTTTATCATCTGTGTCTATTCTGGGTTAATTTAAATTGATTTAT
TTTTCTCCTCATTAAAGTGTGTTGTTTAACTGCTTCTTTGGATGACTGGTAATTTTTGAC
TATATGCCAGACATTGTGAATTTTAACTTAGCGCGTGCTTGATACTTCAAATAAATT
CAAATATATTGAAATAAATATTCTCAAACCTCGTTCTGGAACACAGTTAATTCACTT
GGAAACAATTTGATCTTTTGAAGAATCTTCTTTTATGCTTTGTTATGACCAGAACAGT
GTAAGTTTAGGGCTACTTTTTCCCCACTACTGAGGCCAAAACCCTTCTGAGTACTCTCT
CTGATGTCCTGTGAATGATAAAATTTTTCACTGGGGCTCGTGGGAACAGGTGGTATT
ACTAGCCACGTGTGAGCTCTGGTGATTGTTTCTTTAATTCTTTTGTGAAGTTCTTTC
CTTAGCTTTGAGTGGTTTTCTTGCATACATGAACTGATCAAGACTCAGATGAAGAAT
AAAATAAAGCTTTCTACAAATCTCCAAAATTTCTCTGTGTATATATCACCTCTCTGG

TATTTTGCCCTGTGATCACTAGTCAGCCTTGGGCTGCTGAAACTCTCAGCTTCATCTT
TTAACAAAAGCCTCCTGGCAAGGATCACTGTCCTTCAATGTCTGATGTTCAATGTGT
TGAAAACCGTTGTAGCATATATTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGTGTTTC
AGGTGTTTCAGGCAGGAGATTAAGTTCAGCCTCCTTTACTCCAACCTGAAAACAAGT
CCAAAACAAACTATTTTGATGTAATTTGATCTTTTAATACATTAACATTACACAATTT
TGTGAATATATCATAATTTAAAATTTTCAGAGAATGTCTAATGGTCCTCATTTCTTGA
CAGTGTGGTTTAGTTGAAACTGATGAACATTTTATCAAAACTTTTCCCCTCAATTGG
ATACTTTTTTTTTTTGAGATGGAATTTTGCTTTTGTACCCAGGCTGGAGTGGCATG
ATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAGGCTTCAAGCAATTCTCCTGCCTTAGCCT
CCCGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCACCCCCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTT
AGTAGAGACGAGATTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTAGATCTCCGACCTCAGGT
GGTCTGCCTGTCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTGCAGACGTGAGCCACCATGCC
TGGCCAACTGGATAATTTTAAAAGACCATTTTATTTAGTCTATTTTTTCTCAATCTA
TAGATGAGATAAGAAAAATCATTCTAGATGTCCAAGGAAAAATTCTTTCAGAAAAG
AGCTGTGAATGATATCACAAACCCCCCAAACAGTTAAGGTATTTCTTTCCTGGTTAT
TTTATGTCCAAAATCATGCATATGAACATGTGCACACACATGAGCGTGCACACACAC
ATGAATACATATACACGCACATAATGTACCTTAGGTTATCTTTCATTCTGAGTAATT
ATCGTAAAATGGGTAAAATCAACCCCGTAAGATACCTTCATCGATAAGGCAAATCA
AAGCTTTGGTAATTTCTGCTATCTTGGCCTTTGTTGATTGACTAATAATGAATAAGAG
AATGAGTTTCAATATTTACTATGAAATTATTTTAGAAGACAGGATGTAGACAGTGGC
TGTTAGCAGGCAATTGTTTGGCATGAGCCAGTAATGGTTACTGTGAAAAAATCAAC
CAAGCAGCCATATATTAACAAACACACGCAGAAGCACGTTGGAGTCTGAAGCCT
CATATGTACAATTTTCAGTAAAGAAATAACTTTTAGATATGAAATAAACAAATAGAT
ATATGTTGTAACTTGTCCCTATGTATTTTGATCAAATTGCATCATATTTTTTTCACTT
TAAAGAAGAGAATTTAGTGCTTTAACTGAGACTTAGTGTTATCATTCAAATATACT
GACTGCCAATAGCAGTAGAAAGATAATCTGGTTCCATGCAACTCTATTTTTTTTCTC
TGTCGCAAGTAAAAGACAAAATTAAGTACATGAATTAGTGCTTTTTGAAGATATTCC
AGAGCAATATACCATGCCACTATGGAGAACCTCTCTAAAAATATCCATTTTTTTTAC
CTGAGAAAAATATTGATCATGTTATATGCCACTCAAATTGGTTTATTAATTCGTTG
AATGATATCAGCATCTCTTAATGCATTCACTAAACAAGCAGTAATTGAGTGCATATA
CAAAGTTTTATCATCCACCAAACAGTGACAATCCACATGAGGCTCTAATAGAAGTT
TAGAAAGGGGGTTAAGTGGTTAAATGCTGGACTCAGAAAGATTGGATTCAAATCCC
AGGTCCCTTAGCTTAATAGTTGTAGAATCTTGTGAAAATATCTTAATTCTTTTCATGT
CTCTGATTTCTCTTCTCTAAAATGGAAATATAAATGAGATGTGTATAAAGCCACTTG
GAATAGCATTTTGCACAAAATAATTACTCATTAAATGTAAGCCCCTATTATAACTAA
TCACTCTTTATAAGTGATTAGTTCATATCAATACAACTAAGACTTATTTACTGAATT
ATCGTCTCTAAACATCCACACTGCAGAAAAACCAACCTGGAAATTTCAATAAACCTT
ATTTTTATGTAGTATAATTTCTTCTCAAAGCATAAGGGCTCTTGGATTAGGAATTGA
GGAAAATTCCAATTCAGCCAAACGCATCTGTTTCAGATAGCTGACACTTCTGCCTAC
TCATTTCTAGCTAACAAGAAGAAATGTTAATGGGAGTTTTCAAAGGAAAAGCTGA

ACACCATGAAGGAAAGTGACACAAATAATGTTAGCTCATATATTGACAGGGTGAAT
TTGTGTGCTTTCAAGTCCCTTCAGTGAAAATAGGAAAGTAGAAATTATAAAATGCC
TAACATTTAAAGCTAGCATGTTCTTGGAGACTAGGAAAAATAAGTTTTAAACATG
GGCTATGATAGAATGAGATGGAAAATGTTTGTAGTTGCCAGTAGAAACAATAACAA
TTACCATTAGATTAAGTATTTAAACCAGCTGAATATTTTTATTAATGGAAATGGCAT
CTGTTTTATGAAATAATGCTGCTGAATGAACCATATTA AAAATGACCAGTATTTCC
GCAGAACGTTGTCGCAGACATAACAAGCCTGAGACCCTAAAATCTTAAGGTATTCCAT
TTGAAATCGACCTTAAGACATTAACAGTAGTGGTATTGTTTAGATGAAATTTTTTAG
GCTTTAAATCAACAAATGTTAAGCAGACATGGGGAGCGAAACACCAGTGTGTTATT
CTGACATGAATAAACTGCTGTTTTTAGGGAAAAAATATAGTCTTGTTAAGGTAAAGC
TAATTGGTTTTCTGGTATCTTTTGCAATGTTAGTGTGTTTTACTGCTCCATAACCTAT
GTTATATGGTAAATGTGCAATATATTTATATATGTTGCTGTAAAGAAATGTAATAAA
AACTGTTTACTTTGTGATATGAAAGTAAAAATTTATTCATTGTCATTGAGCATACA
GAAGTAAATATGGATTACATATGTCATATTTAATGTTACATGGTCCCACCATCAA
ATGTTGAAAACTTATAGTTTAAACGTCATATTCTATTGAAGAAAAATACACTCCCTT
TTCTCAAATGTGAAATGTCCAGAGAGAATGGAAAATTACATATAAAGCATGTAGTT
ATAGCATGGTGACCCTGCTGTGATCTCTCAGATGAGGAACAAAAGGGAGAAAGAAA
GAGCACACTGGTGCTTTGGAGTTGAGAGAAGGCAAAAAAAGAGTACAAAAATGTCA
AAGCCAAGTTTAGCTGCTCTTCAGCTCTCCCTTTAGCTGCTCTTCAGCTTTACCTTAC
CATGGTTATTAGTGATTGAAGAAAATTCTAAAGCACTTTTTAAAGGACCCAATTCTG
AAGAGTTTAGATTCAGAGAGCACAAATGGAGTTGGAGTGACTCCTGCTCAAAAGTTT
GAGACAAGCGAGTCCATGAAAAGACCGTCCTCCTCTTAATGGAAATACCCAGGTTTT
CTCATTCTTCTCGCCTTGCTTTCAGCACTCGCAGCCCAGAAAGCCCTTATCTAACAGG
TACTGCCGTTGAAAGGTCATTGACTTGTACAAAAATGATGAGTGCTGAATAGATGTG
CATAGGTCACTGACAGTATCTGCTACAGAGAATGAGTTTTTCGTATTTTTATTAGGAT
ACACCTAACATGGCAATCTACTGCCTCAAAGAACTCTATAGGAGGTAAGTGAATTTA
TATTAATACAGATTGAATTAAGGATAATCTAGAAAAAGGCATATGATGTAAAAAA
ATCAGACACAAGTATATTTTCTGTATAGTCAGTTTTTACATTGTGATTTACCAGCTG
GCTGCTGAGTTTGACGGCTTCTTAACAGCCACACTGCTGAGATTCAAATGCTGATAG
AACTTTGATGGAAAAATCACTGGAGTAAATATTTCTACCATCTGTTGCCCTTCACT
GGGACCCTAACGTTAAGAATAATTCATACCATTGCTTGTCTTTATATTTCCCAGCA
GTAATAAAATTTCATAAGATTTTGTGTTTGTGGTCACAAAGCTATCCTGGTTTCTGTAA
CTAGAAGACATACTAGCATAAGGGAATCAGCCGGAAAATTTACTGCTAAGAGAA
TTTGTCTCTAGTCACTTACTTTAAGGTTACAGCAATGTGTAAGTGTGGGAATACATTT
TAAATGAGCTTTTCAAAGTTATTAGCTGGTAGTGGCATGAGAGTTAAGTCTCTTAA
TACAGTTAAACAGTTGGGCACTTCATCCTTGCGTAAATATTGTTACCCTTTTATTGCT
GCTTGAAACTCCTCTGCAACTTTTTGGCCCCTATCCATCTTTTTCAGAAGTAGTAAAT
AACCAATTTACTGGGAGTGTGGTACCAGGCAGAAATTCGAGAGGGGCTTTCAATC
CTTGCCCATCAAGTGTATCTTTCAGAAATAAGTATATTAATAAATTTGGATAATTT
AGTGGCTTGTTATTAGACTTCCGTTGTCCAGCATGGCATGTTTAAGAAGATGACAGA

TTTTCATACATTATTGGAAAGAAGCAAGAACAACAAAAAACATAACTTACTGTAGTAA
CCACGGTAAAGAAGACTGCTTAAAATGCAGGATAAACATGTCATCCCTAAGGGATTCC
CATTCTTAGAGCATGAAATTATCAAGAGAGTAAGAGACTACAAAAAATGAGAAGAA
TGCTGATTGCAAATTCCAAATAGAAAAAATCAAAACAAAACTGCGCACCATCATTCC
TGGAAGCAATGAGAAGCAGAAATTGTCATTTAATGAAATGTAAGATTAAAGTTAAT
AGAAGTAATTTTCATGAAATAATATTTTGCAAGGACGATGTTCCAGCCATATTGATC
TTCGTGTTTTCTTTTCACATCCCTTCTTACTGTTCCCTAGAATGCTTGTCTTACCTTT
AAATTTGCTTTTCTCTCTACCAGAGGGCTCTACCCTATCTCCAGTTTCTCACCATGTC
CCAATCTACTCCCTCTCAGAATTTTTGTACACTTCCCTTTATATATATTTGTGCTCTAA
TTTTATATTCACAGATATGCCTTTTGTAACCTCCCCATCTTAAAGAAAGCACACACGT
ACGCACACATGCACACACACAAAATTGAACTCTTTCTGGGAGATCTGCTTAACTTTC
TTCATAACTCTGTCACTTGCTGAACTGTAGTATGTGTTTTTCATGTTTATTATCTTTTC
CATTAGAATGAACATATTTTGGGTACTTGGTCTTTCTCGATCACCAATATACCTCGGT
ACGTAGAAAAATTGATTCATATATTGAAAATGTAATATTCAGTAGAACGAATAAAT
ACATAAATAAATTTAAAAATGATACTTTTATTGTATTACCTGAGACAAATGATCCCC
AAGTTTGCCTTGCTTTTCATAGCCAAAACATTCTCTCTTACATTGAGCTTCCTTCAC
CTCTTCTGTGTACAGAGCACTTAAAATTTTCACATTGCCTGATACTTTAACAATATGA
TGGCCCTGTTCTCTTACCCATTGGAGCATATGTTAAATACCAGAACCCATGTAACAA
ACATATATTGTGATCCTACTGTGTGCAAAGCAGATACTGCTTGCTGCTAGGAATACA
GAGCTGACTAAGAGCTCCTTTTCTCTTTATGAGCTCACAGTCTCATGAGTTCAACGTC
TTAAGGCACAACGTCTAAAGCAAAGGGCAGTAAGTAAACACTCCAGAAAGTACTGG
ATCTGGCCTAGGACAAATGGTGGGTGTTTTTCCAGCTGTTATTTTTCTGCCCCCTA
ATTGACAGTCCTCCATTACACCTCTGGGATACCTAGTCTGACTTGGGAAAACCTGAC
TTTGGGAATCAGAGGCAGTCTCTCTTGCTTATATATGAGGAACTCTAATGGATACTT
ACTGTCATTAGAGAACTCTGCTTCTAGCCTGGCTCCTTTTGTAAGAAGGTTGAGT
CCCCTTGGAGAGCCTGCAGAACATAACCATTTGCATGTAATGAACAGTTTGTAAATAC
TTTGAGATTGATGTGCAATTTCTATTTGACAAGGGAAAAACAATTAGGATTAACCGT
GGTCGTATATCCCAGAATACCAACGTTGTTTCCACACTCTAAGTGTTGTTGGGTCATT
ATATGAGATTCATAATTTTGTCTGTTGTACCCACGTTTGCATTACCATTAGTCTTA
ATTTATTATACCCTATTAAGTTTTTTTTGGTAATTTGTTCTTATTGCTACTCAGGCAT
TAAAATGTCTGCAGGCTGTGAAAATGAATAAATTTAATGTGGCAGCATAGTTCTCAA
AATCCTGGCTTTACAACCTCATAGTACAGGCTTGTATTGTAATCCTAGTTAACATGG
ATTTATTTGAAAATCCAATTTTACTGCTAATCTTAAATAACACATTTTTCAAACATTT
TATCCTTGAATTTCTATTTTTTTATAATTTATGGCTGTTGTATGTATTTACAAAAGGA
CAATGTGTGTACTTTTAAATACTAGTAATGGATTGCTGAAACAACCTGTAACCTTTAAA
ACAATGCAATTGTTAAAAAATAAACTGTGCAGCCTGGCTTAATGGAGGCTTATGA
ACATATGATTAAGATATATGCTATAATAAGCAAATTCACTCAACTGATAGTTCATAG
GAACTTTCAAATTTAATCTCATAACCAGTGCTATCCTTCAAAGAATGGTCAGGGCAA
TTTAACGAGTACATGACCACGCAAGATAATTTCAATTGAAGAGTGGCTGAACTGTTGA
AATATTTTCTAGTCTCCTTGGGATATCATTAAAGAGCAGAAATTTTGAAATGGAATTG

TAATGATGTTTCAGAAAAGATAAGTAGGTAACCTCTCTTAATACGTTTTGTGCTGCTGT
AACAAAGTACCTAAGACTAGGTAATAATTTGTAATGAACAAAAATGTATTGGCTCA
CAGTTCTGGAGACTAGGAAGTCTAACATTAAGGTGTCAGCCTCTGGCGAGGGCCTA
CTTGATATGTCATCACATGATGGACGATTAGAGGGCAAGAAAGATCAAAGGGGGC
TGAACCTCCACTTTTATAAGGGAACCAACCCACTCGTGAGGGTGGAGCCCTCAATC
CTTAATCACCTCCTAAAGCTCCCACCCCTTAATACTGTCACAATGGCAATTAATTTT
AACATCAGTTTTGGAGGGAAAAACATTGAAACCATAGTAGTGATACTGACTACTAC
CACACAGGGCTTGGGAGGCTACCCTAGCTGTTGCACCCAAGAGATGAATCTTCTAAT
GTGATTACCTTTATCATTTTTTTTACTTTATTAATAACTTTTTATTTTACATGTATACT
TTTGTCTACCCACCATTTCCATGTCTGACCACTGCTACTACTATGTCCTAGCATAACA
TTCCATACATCCTTAAAACCAAGCAAAGGGTGGAGTTCCATCTTTAAAAACTAAACA
GGCATTTTGGACAACACATTCTTGGCAATGGAATCTGGACAACATTTATCAAACATG
GTAGGGAAGGTTCTCACTCTGCATTATCAAACGACAGCCAGATATCAACTGTTACA
GAAACGAAATCAGATGGAAAATTTTAAACAAATTGTTTAAACTATTTTCTTAGAGAG
ACTTCCCTCCACTGCCAGAGATCTTGAATAGCCTCTGGTCAGTCATCTGGAAGCAATT
CTTCACATAATTCATGAACTTGGCTTCCACTTTAGGAAGAGAACCACCTTTTTCTATA
CTTGCTTGCATTTTTGCTTTAATGTCTTCTACAGAACTAGGTCCTTTGGGTGTTTTAG
GAGTTTTTCCTTGTTTTGAAGGATTCTTGTCTTTTGATCTTGGTGTTGACGGTTTTGA
GTCTTTTCCATTCCGATTTGACTTTTGTGCATTTTTGGCTGGAGTATCTCATATAGATT
TCTTCACTGGCGCTTTTTCTTCAGTTTCCTCATCATCAAATCATCATCATCAAAA
ATCATCATCTTCATCAGCAGCAAGTTTTACTTTTTTCTGTGGAACCTTGCTACCACCT
CCAGGAGCAGATCGCTTTCAGATATACTTATGAGTTTCACATCCTCCTCCTGTTCTGT
CTTCTGACTCTGTATCTTCTCCAGCTACTAAATGCTGTCCACTCACATGCACTGG
CCCTGAACCACACTTCAACCGTAAGACCACTGATGGTGTTATTTCAAAGCCCTCAAG
GGAAACCATGGGCTGTACAGACATTTTCAAAGCTGCCAGTGTTACTTTAATTGGACT
GCCTTTGTAACCTCATTGCCTCTGCTTCAACAATGTGCAATTTATCCTTTGCCCCAGCC
CCTAAACTGACCGTTCTTAAAGATAACTGTTGCTCAATTTTATTATTATCCACCTTAA
AGTGATCATCTTTGTCGGCCTTTAGTTCACAACCAAAAAGATAGTTTTGGGGCCTCA
GAGGACTCATGTCCATCATCGTCCATCAGGTGGCAGGACGCACTTAGGTGGGAGAG
AAGGCAGATGATGATAAAGGACCACTGCTCAAGAGAACAGCTGTGCAGGACAGAA
TCACACCAGGGAGATTACCTTTATCTTAGAAAACCTGAACATCTTGTGTACTTTGAC
ACTTCTCTACATTTACCTAACCTTTAACATCAACACATTTATTAGAAAACCTTTTAC
TTTTGGAGCTGCTCTGTGTCAGGCTCTATGCTAGGTGCTCAGGATATTGAAATTGAT
ACAATCCTAACCTATTCACATATAATCCAAGGTTTGTGAAATTGATGGACATTTAA
ACAATTGAAACATTTAAGTGGTATAATTAGCAAATGGACATTTAAGCCATAAAAAT
AGCATCTAATAGATATAATAGAGGTCGGTACACCATTGATGAGTCAGAGCAGAGGC
AACCCAAAGAGTAACTAGCCAGAAGAATTGGGAAAGCTTCATAGAGAGAGCGATAT
GAAAATAAGGGAGAGAATTGTAAATCCATGAAAATGAGAAAAAGTTGAAAAGTGA
TGGTGTCAGAAAAACTTGTGGTATGATAATGACAAGATGAGAGGAACTCTTGGTAA
GCGTGTTGGATGCATGGAAAGAAATGGCACAAAATAATGCTGAGGACATTTTTTTATT

TTATTGTTGGTTTTGTTTTGGTTAATTTCAATTTTTTAAATCTAGTATGCTAGTGTTTCAT
TGTCCAAACTGTGAATCATAAACTCAGTTTGTGGATCAACACCGGCCTTTGATTTTT
AGTGAAACAAAATAGAAAATATCAGCATTTCACAAATAGATGTTTCACAGATTTTT
TTGTTTTAATTGCGACTGTGTGTGTGTGGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
TGTATGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGATGGCTTGGATGTTTATCAC
CTCCGAATCTTATATTGAAATGTGATTTCCAATGTTGGAGGCAGGGCCTGGTAGGTG
TGATTGGATCATGTGGGTGGATCCTTCATGAATGATCCCTTTGGTGACAAGTTAGTT
CATGCTATATGTGGTTGTTTTAAAAGAGTATGAGACCTCAACCCCCACCTGTTTCCTG
CTCTCCCCTTTGCCTTCCACCATGGTTGGTTGTAAACTTCCTGAGGCTCTCACCAGAA
GTAGATGCCAGTGACATGCTTCCTGTACAGCCTGCAGAACCGTAAGTCAAAAGAAA
ACCCCTTTTCTTTTTAAAGCACCCAGTTTCAGGTATTTCTTTATAGCAATGCAAGAAG
GGACTAACACAGTTGTATGTGTATGTGTGTGTTGGGTGATTTCTGGTTGAGTGTCAC
AAGTTTGTAAATATGGTGAGTGTAAGGAAGTATAAGTTTTAGAAAATTAAGAAGCCA
GTTTCAGAAAATAACTTTTTGGAAAATAGTACAAAATCACTTTACAAGAATATAC
ACAGAAAGATGTAATACAAGATTTATTTCAATGCAGTAATTTATAAAGTTGGTTTAG
TGCCTTGCTTTTGCATGCTGTTTTAAAAATTACCAAGAATATGACTTCATGTGATTTT
GAAATACTCCCAGCAAGATAGGTAGAAAAGGTATTCTTATAACTCTTAGACAAAAA
TTTCGGAAAGTTTAAACGCTTTATCCCAAATCATAAAGCTAATAAATGAAGAATCTG
GGATTCAAACACCATATTTTTTTTTACTGTTTCATCAGCTAGAAGTTAGAAATGTTAAG
CCAAAACATTAAGTCACTGCTCTGCCTAATAAATCTTGAGGAACTAATAAAAAG
AATAATACCACTGACTACAGGACAAGGTCTTCTAAGAGACCTTAAATATATTAAGT
GATGAAGATGAACTTCTTTTATTCATAAAAATGTTATTTAGTTATGAGTAGAGCTC
TAATTAAACTTATTTTATATTGTCATCAGTAAAGTTGAGACATAACATATTTATTAAT
ATAATTATAATTTGACCCATAGTGTATTAAGAAGGATGTTAAAAGGAGTTGTTAT
TAGAGATGATGTTAGGGTTGTTGATGATAATAACAGTAGTCATAACATAACAAAGC
ACTTCATAATTTAAGAAGTGCCTTCAATTACATTGTTACTCTCATGGTAATCTCTGTT
TGATATATAGATTTGGCGGATTCTATATCACTCTAAGACATAGGTTACTGAGGTGAC
GGAGGAATTTAGCAAGCGGCTGTCAAATGGAGGACATGAGCATTGGATTGTGTATG
GCAAGGGCTGATGGTCTCTAAGAAAGCCTCTTGGTTTCCACAGGGCAGAAGCCCTTT
GAAGATCATAGCCAAGGATTTAGTAATTGCCTCCCTTTCAGAATACCCTCAAGAGAA
AAGCCCACCATAAGACATGGTTCCTACAGGCAAAACTGCTTTTCTTAAAATTTAC
TGTTCCCTGAATATCAGCCTTCTTTGGCTCATTCAACATAGTTTTCTTAAGTTTCAGG
ACAGTGCTGCAGACCAAAGTTTCAACATTGAGGAAAACAATACTACTTGTGCAGT
GACCCTACCTCAGTCAGGGAGGCAGATGCCTGCCTTTATGTGAGGGAATAAGGAAT
CAATCATATTTCCAGCACTCAAGAAAGCCAGTCTAGTGCAGGGAGAGATAGATACA
TAAACCTCAAAGTTATGATATAGCATAATAGTTTTAAATTTCCATAATAACTGTATTT
TAAAAGTTTTATAGAAACAGAAGAGATGACCTCAGTCTGGAAAAGCCAGCTTGGAG
AATGGCAACCAATATTAAGTGGCAAAAGCTTTGGGATCCCAGGCCTCCAGATGGAG
GGTGATAGCATGGGCCAGACAGGTAGGTTAGGAAAACCTTTGCAAAGGACATTACAC
GGTACACAGACAAGTCTGTGTTTTAGCCTATAAACCACAGTTGCAGAATGTGTTTGA

GCAAAGGCTTTTGGGGATGAGATTTGCACTTTTCAAGATTTAAGTTTGTTTAGGATA
CTTACGGTTTGCTGTATACTTCTGGGTTTTTACATTATAATTACGGTTTGAACTTTA
AAGGAAAACCTGCAGTTTAGCATACTTGAAAGAGTGCAACTTCAAGTCATGATTGGA
GACAGATATTTAACAGATTTTGTGATCCTGTGATGCTTATTTTCTTCTCAGACATAACC
ACATGACAATCATTTTTTAAACAGTTTATTTCTACTTTAGCATCCATCTGAAGGTGTTG
TGTATGTTTTCTGCTTGAAAATAAAGCAGTGGGCTGGGTGCGGTGGCTCACGCCTGT
AATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCACTAGGTCAAGAAATCGAGA
CCATCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTACTAAAAATATGAAAATTAGCCA
GGCGTGGTGGTGCATGCCTAGAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGTAT
CGCTTGAACCCGAGAGGCCGAGGTTCGCAGTGAGCCAAGATCGTGCCACTGCACTCC
AGCCTGGCGACAGAGTGAGACTCTGTCTCAAAGAAATAAAAAAGAAAATAAAGC
AGTGAATGCGATTAAGATGGATTTATTATGATCATAAAGTACTCAGGAGTCTTATTT
TAAAGACAGCATTACTGTAATTAATAAATATAGGGAAGAACTAATGCTGTTTTGC
GTATCATTCTCAGCTCTCTCAAATCAGATATTAAGCTCTTGCTGCCAAAGGAGACT
ATACTGCACGGTGCTCACCTGCATAAACTTTGAGAGGGTTGAATTGTGCCAAGCAAT
TCTCTCAATACATAAATTAACCAAATATTTGTTGACCTACTGTGTGACAAGTATTATT
CCAGGAAATAAGAGATCCAGCAATGAAACAAGTATGGCTTCTTATAGAGTTCCCAA
AAAGGAAATAAAAGGATATACGTATAGTGATATCCCTGAATTAAATTTCTCTTTTGA
AAATAAAAATTCTATCATAAGCTGTAAGTCCAACACTTCAATACTCATTACAGCAGT
TTTCAGGGATTTGTACCTTTTGACTTATGAGAATTTGGAAGTCTAATTGTATCATTGC
ACTGGAGTCTTAAAGAAACAGATAAGCGAATGACTTTGCCTGTATCATTGTTGACTG
TACTTACAATCAGAAAGGGGCACAGGACAGATGCCAGGGAGTAAGTGGACAGCCC
ATAAATGGAATGGTAAGAAAGAAGAACTATAGTGGATTTGGAAAGTTCCTTCAGC
ATTTTCCCTAGACAATCTTTGGCTGTGTTTGCATGATCAGTATTTCAATCACAGGATA
TTGAGCTCTTGATATAGTTCTCAAACCCAAAATGAAATAAGAAGTCTACTCTTTAT
TTAAATTCAAATTCAGAGAGTTAAGTAACTTTCCAGGAGGTAATCTAAATATGGCC
TCCTTGTTGGGGGGGGGGGGGGTGTGTTGAATTTGCATATAAATAGTCTCACCCTTAA
AGGAAAACCACAGATGGTGGTAATGATGTAGTCATAATGTACATCTCCACAGTGGT
GGAACAAAATATCCACAGTTTTGCTTTCCCAGTTTCAGTGACCCATGGTCAACTGC
TGTCTGAAAATAGGTGACTACAATACAATAAGATATTTAAGAGAGAGAAAGAAAG
ATCACATTCACATGATTTTCATTACAATGTATTGTTATAATTGTTCTATTTTTATTTCAT
GATTTTTAATCTCTTAACTGCGCCAAATTTATAAATTAATAATTTATCACAAGTACATA
TAGTTTATATAGGGCTCAGTACTATCTGCAGTTTCAGACATCCACTGGGAGTCTTGG
AATGTATCCCCTACAGATAAGGGGTAAACCACTGTATCCTATTTGTGTGAATGCTAC
AGGTGTTGTGAGCTCATAACAATATGACATCAACACTGAACTAATCCAGGATTTGGT
AGTGAGAGTGATGTATTTGCAAGGAGTGAGACGTGGTGCCTCATCCAAGCAGAGAA
ATAATTTTGAAATTTGCCTGACAATAAAAATCACAATGTGAGGTCTCTCTTTAGAGC
TGCAAAGTCCAATTCAGTGCCCCCTAGCCACATAAGATACTGAGCTCTTAAAATGCG
GCTAGTACTAATTGAGATGGGCACTGAGTATAACACACATGCCAGGGTTTGAATACT
TAGAACCAAAAAGGAAGTAAATGCTCATTATTGCATGTTAAAATTATGGTTTTATT

ATAGTTGATTAAATAAAAATATATAATTAATTAATGACTTCATTTTGCTTTTAAAAATGTG
GCTATGAAAAATTTCAAATTATATATGTGTGTGATTACATATGTGTGTTTTACATAT
GTAAGTGTGTTACATGTGAAATTGATTGTTACATGTGACATGTA AACACGTTACC
TAACACGTGCATATGTATGCAACACATATGTAACGTGTTACATATATAACACGTTAC
ATATGTATTGTTACATGTGTGCTTGCATTACACACATGCATAATATGAAATTACATG
TAATTTCAAATTACATGTGTATATTTTGAAAATTACAAATTACGTATTTTGTATTTT
TGCTTTACAAAGTCAAATTTACCCTATTTAATAAAGCATCATGAGTTTTTTATAACTA
GTAAACTTTGAGACTTTTGTAGGAGAATAAATAATGCTTATTATAAAAACTGATTGG
AAAAGTGAGCTGGAGCAGGGAGCGGAGGAAAAAGGACTAGAGATCACCTTTCTTCC
CAGCTCCGCTCCTCTCCCAACCTTTTTTCTTTCCATTCTCTCATCCCAATTCAAAGT
GCAGAGTTCACAGTTGGTGTGCTGATTTAGAAAACAGATATATAAACAGCCTTAAAT
TTTCTCCAGGCTTTTACAATGAAAAGAAGTTCAATATCAAAGTAACAATATAATCT
GTGGAAAGGTATAGGGGGCTATGTTTTTGAGGTAGAACTATAGGTGCTCCTGGCC
AAGCATGGTGGTTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAAGCTGGGGCGAGAGTA
TTGCTTGAGCCAGAAGTTTGAGTCTAGCCTGGCCTACAGGGTGAACTCCACCTCT
ACTAAAATACA
AAAGCCTTGCGTGGTGGCGCTTGCTGATAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCG
GGAAGATTGCTTGAACCTGGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATAGCACCCT
GCACTCCGACCTGGGTGACAGAGTAAGACTGTCTCAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAG
AAAGTATAGGCACTCCTTATATGCAGCTGCTCACACCCCTCCTCCTTACACCCCTCC
CCCTTACACCCCTCCCCCTTCCCCAAAATTTGCAAGGGGAAAAATGTGTGTAATTG
GCAGTATTTAGTGGCGTGCAACCGTGAGTCATCAGACTGCACATCCTCACTTCTGCT
AGTGGCTCAGTACCCAACAGCACTCAGTGAAAATAACTCATTTCAAAGGTGAAAA
CAAGTGAGTTTGGCCACCAGGGAGTGTTCAAATACTGTCAGTGCTGAAGCAAATGTG
GAGGGTGTCTGTAGTTTGTTCAGGTTGATATTTGTGGTCCAACCCCTAGCTGAACT
ACTAATTATTAATATCTGTCTTGATGGTGCCTCAGGAGAAAGCTTCTCAAAGGGAAT
CAATGTTCAAATTATAGTAGGTATCTTGGCCATGGAAGTTATTGAATTTTAGCCAAT
ACTTGCTACTCTTTCATTTATAGTGTGAGAATGCAGTGTAATGAACCTGACTCTCACT
GTCCTGACTTGCCTTCTCATCGCATTACAATAAGCACGTCAATACGTATACACATT
TCATATTTCTAAAGTTTACTTTATTTCCCTTATTGTACATCGCTGTGCTGCTGATGGAA
GAGAAAAGGAAAAACACTATTGATTGCAAACTGTTTTATCTTTGGTGGCTTAGATT
TTTTTTGTATGATATGTAACGTCTTGCATACCTAAGGCAACACGAAGCTAAATAGAT
TTGCATATAGCATGTATTTTTTCCAATTAATGTTTAATTTTGTTCAGAGTATACTGG
GGACATTTTGAATAATGGAGAAAAGTACAAAGAAAATTCATAATTCTACCACCTAT
CAGCACAGTGAAATTTTATGAAGAAACATAATTTTCATGTAAATCATAGTGAACTCA
CGGTAGGTTTTATTTAATACAGTAATTGGAGAGCTGGTAGGAAGACAAAACCTGGTTC
AAAAGAGAATACAAGAAACAAATGCTTCTATAATGAGTGAATTTTTAAAAAAGTAT
TCTGGAATAAGATTAGTGAATAAGATACTAAACTCGTTGATACCCTACAGCCTTTGG
GGTTATATCCTCTACTGGGTAAAAAGTCATTTACATCATATCAGTTTTTCTAAAATTTG
CATTGAACTTCATAGCGTTGTAACATGTGTGGGCCCAAATTAATAGTAAACAGTAAG

AGTTGCTTTACTCTGAAAATATTGAAGCTCTTGTGAGGGTGTGAGGAGTTTGTTAGA
AAACAACGCTACCATTATTTTGAAACACACACGATCATCTTTTGTTTTACTTCTAAGT
TTTGGATAATTTTTCTTAAATTATCTTATTATCTTATCCATTTTCTTAATTTCCCTAAC
CTTTTAAATGTTTCTCCTAGGCACTTTTATTGATTTTTGGAATATAGTTGATATGTGC
TGAATTTTTATCATCCAGTTTTAATTCTACTGAAAAATCTAAAAGATGTTTCATCAACT
ACTATATTTCAAATGCATACATCCCCTTTCATGCTAAAGAACTGTATGGGAAACAC
AGTCTGACATTTTCAGGACCTGGTATCATTAAAAGTCTTGACACTGTTAAAATTTAAA
CAACGCCTTTTTTAAAATCAAAGGATACAAAAGGGCTGTGTTGGTCAGAGGATACA
AAATTTCAAGTTAGATAGGAGACATAAGTTCATGAGATCTTTTGTACGACATAGTGAC
TATAATTAATAATAATATGTTTTCGAAAATTAATAAGAGAGTCGATTTTAAAGTGTTT
TCACCGCAAAAAAATAGTATGTGAGGTAATGCATATGTTAATTAGCTCATTTTAGCT
AGTCCACATTTTTCAATACAATGTGTTGTATAATACGTGATATATACAACTTATATTT
TCCAATTTCAATAAGTAAAAATAAATGTAAATTATTTGAAATAAATAAATGTGAA
GAACATCCACTTTTCATATGAAACCATGAGATATTTTCTGTTAAAAGATTAATGTC
CAATAAATTTTTGATGTTAACAGAAACAAAAATGTTTAATATTTAAATACATATTTG
CATGCTATTGACCCCTGAAGTTCCTGCTGGGCTAAGTGAACCAACTATATCTTAA
GTCAAAAATGCTGAAATTCTTCCCAAATCCCAAAGCTCATGAAAACATAAACAGA
AAATTTCAAATAATTCTACAGGGAAAATAAGACACACTATTTGATCTGATCAAACA
ACGGGATGATTATGGTTAATAATGAGTTACTTGTACATTTAAAATAACTAAAGGAG
TGTGATTGGATTGTTTGTAACACAAAGGAGAAATGCTTGAAGGGATGGATACCCCG
TTCTCCATGATGTGATTATTACCCATTGCCTGCCTGTGTCAAAACATCTCATGTACCC
TACAAATATATACTCCTACGATGTACCCACAAAAATTTAAAATAAAAAAGAGAGGGA
CCCGAAGATAAGCTAATATTTAAGCTCATCATACTTATTAAGATAAGCAATACATAC
CGAAAGTAATAGCATTAAAACCAGATGTTGGGGGAGGGTTCTAACTTGTTCAATTA
AATTCAAAGTCACCTGTCTTGTTTTTTCTTTTGTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTGA
GATGGAGTCTCGCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCGCGATCTTGGCTCAC
TGCAAGCTCTGCCTCCCGGGTTTACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTG
GTACTACAGGCGCTGGCTACCACGCCCGCTAATTTTTTTGTATTTTAGTAGAGAC
GGGGTTTACCGTGTTAGCCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCA
CCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGTGCCAGGCCACCTG
TCTTGTTTTATCATGATCCCGAGAGTATATATGTATGTGTACAGCTCATCTAAACCT
TTTTCTTTCAACATGATCAATAGATTGAACATTGGAGATATTTTATAAGAAATAATG
AAGACAACCTCAATCAGCACATATATATATTAATGTGGAATCTATAATGATTGCGAA
GCCTGAAGCAAATAAATATTCAGTAATAGGTTCTTTTTTTCCATGGTATATCCATTT
GAATATATAACATAAATGCCTTACATTTGTTTTAACTATTTAAGGTTTATGTTGTTAG
TGTGATGAAATGGCTGGCAAAAGTCAGAAACTCAGGAAAGTTTCAGGCTTATATCT
GGAGCCTGGTTTTTCTTTCTTCAAGGTAGAACCTCTGTGAAGTGAAAAATTTTTTTTAT
ATCTGGAGCAATAATGTAGAAGCTTAAATGTATTATCCAAGTTGTCATAAGCCTATT
ATTTCTTTACATTACTGAAGTGAAAGACAGCATTAAATGGCTAAATGCCATACTTGGC
TATAATTTATATTGTTTAGGACTGGAAATGAGCCTGAAATGTACATTTTTTTCCAAA

ATAGTTCATGTAATATTTGAAACCTGACAAGTAACCTGATGATTTTCATGGAATACCA
TCAAATATAAATGTGAAGTTTTAAAGACACAGGGAAATACTCAGAATAAACCCCCT
AACCACAGGCCAGCAGAAGAACTAGACTTGAGAAAATGAATGGGAAGATAGATAG
TAACAAATGACTTCTTTGGCAGCCTTATATATGCTTAGTCTTATAGACTGTTTTATGG
ATGCTCTGCACTCTATTTCCAGCAAGTATGGCATTGGAACAGGACCACACGAGACA
AACTATGAGTTCACATTTCCCACAACCTGCACAGATAGAAAGAGGGGAACAACAGAAT
ACTCCCTTTCTTCTTGAAACAATAACTTCTGTTGAAGCTCACTGGCTTCTTTTCAGCT
GTTTCTGCTAGCTCCTCCTCCGCCTCTTGACCTCTAAGGCAATGCTCTTCAAATTTTC
AAGACTGCTTTCTAATTGAAACAAAACCTTATAAGCACATTTCTTCCCACAAAATGTA
CATTTATTTGTAAATCATATATGAATATGACTAAGCATGTAAACGTATGTGAAAATA
GAAATCAATAAATATAAATGCAAACACAAATAGAAGCATTACAGTTTTCTTTTGTG
TCCCAGTGAGTTGTTCCAAATTCCTCGGAGGTAGGTATGTCACAGTTTGAGACTATA
CCTTCAATCCTAGGGTTTCTGGTTTTCGCTCTCCTCCTAGGTGATAGCATCCATTTCTA
CGGACTTAACTGCCATCTTTAGTTGAATAACTCCTCTATCTTTCCATCCCATATTTCT
CTTGATTCCAAACCTGCTTGTTACCTGAGCATATGACACAATTCATTGGCTGCCGC
ACATGCAGCTTTGACATTTTATTTAAAATCTTTCCCCTTCCCAGCCCTCATCTATTT
CACAGTAGTATCTTCTTCTTATCTACTTGATTGGTAAGCAGAGTCCACATGATTCCAT
CATTTATCTCCATTTTATATCTAATCTATAAGCAAGTAATGCAATGCAACTTCTGTC
TCCAAAATTTATTTTGAATTTGCCTTCTCTTCTCCTCTGCATCTCCCCATCTTAGGCC
AGGTCACCTCTGCCCTCTTGCCAGATTAGGTCACATTCTCTTACTACTGTTGTTATTC
TCTTCTATTCAATCCTACACCGCAGCAAAATGGATCTTCTCAAATGTCAGCTAGA
TAAAGGCATTTCTGTGCTTAAGGCCCTCATGGATTTATCTTATTAGGATGAACACCC
AACTCTTTATTATGGCTTAGAATACAATGAATTACAACACATAATGAATATATTATA
TTTCTATCTTTACCATTTTCTTCTTAAGTCAACCTTTCTCAATCCATATAGGATAATCA
TATTAGTGCTTCCTCACTTTCTAAAACATCTCAGGGCCTTTGCACGTGTTTCTCTGTT
CTTAGACCCAGAATGCTCTTCCTTTTCTCTTTGTGTAGCTAGGTGCTTCTTTCCATTTA
CGTATCACATGAAATGCAGTCATTCCCTCCTCCTTCCCTCACTACCTCACAAAAGTT
GATGCCTCTGTTAAACCATGAATGGAATTTTACTCGGCAGTGAATAGAGGAAAAC
CAATGGTAAAAGCAACCATATGAATGAATGAATGTCAAAAATATTATGCTGAGCCA
AAAGTCATAGACACAAATATGGGTATTTACATGAAGTTAAAGCACAGCAAACTCA
ATTACGGTAATAGAATTAAGAAAGTGGTTACCTCTGGGTGAGGGTTGGAATTGAGT
GGACAGAGGCATTAGTGACTTTTTCGGGGTAATGGAAATGTTGTCTATTTTGTTCAG
GTGGTGAATACATAGATACATTCAATTGTCAAAACACATCCATCCAAACACTTAGAC
TTTTGCACTTTATTATATGCAAATTATGCCTCAACTGAAAAAGTTTGTTTTCAAAT
TATATCAACAGTTGAAATCTTTTAAAGATTTGATTCAAATGAGATTAATTCTGTATC
CATCATTGATGTATGATAGTTTTGTATGTAGTTAAGGTTATTGGAGATAATTGAAAG
TTATACTACAAGAAGGCTGCATAATATGAAGTTTATCTGCCTTGATCTTTAATAGC
TTTCGCGATTTCAACTTCTTACAGCTCTGTAAGAAGGCAGTGTGGCATGTTGAAGC
AAGCATGTGTTTTAGAGTAACACAGAGCTGGTATACAACCCCATGTCTACCAATTAT
CAATGATGTGGGTATGTTGCTGGATCTCAATAATCTTCCACTGTGAAATGGAATGTA

ACACCTGACTCACAACGCAAAGGTATTTACCTTATGTAATATAATTCCTGCGATCCT
GGGACCTCCCTTAATCCCATCCACAGATGCCAGGTTAAAGACCCCATCACAGACTAG
AACAAAGTTGGGATGTCAAAATGAATAAATATTAATCGAAGGGCCTATTGTGATTGA
ACACCACGCAGTAGGCACTCTCTAATAACCTACCGTCTCCCTCCTTTTTGGGGGAAAC
ATTCTAAATGTGCAAAAAATAAAGGGTATTTGCTTTCTGGCACTTGGGATCGATTT
ATTGAGGATATGTTAGCAGAACAGCAAAGGTGAAACACTAAAAGCACCATCAATAC
ACAGGCAGAGGTGAAGCCATAAAGCCTTTATTTTTTAAATTAATGCACAATATATAA
GAGGTATGTTAGAATGAACGTCCAATCCCTGAAAGGATATACGAAAGACATTCATA
AAATTACATGGGCATGTTTTCTTAATGTTCAAAATATTGTTTTAATTAGTGTATTATG
AGTTTATTCATGTGTCTGTGTGTTGTGTTATATTAATCTTTTCTTGCATTGCTATAAAG
AAATACCTGAGACTGGGTAATGGATGAGAAAAGACACTTACTTGGCTCACAGTTCT
GCAGGCTGTACCGGAAGCATAGCAGCATCTCCTTCTGTGGAGGCTTCGGGAAGCTTC
CAGTCGTGGCAGAAGGCAGAACGGGAGCAGGCACTTCACCTGGCTAGAGCAGGAG
CAAGAGAGACAGAATGAAGTACCACACACGTGTAACAGCCAGATCTCAGAGAACT
CACTCATCATCATGAGGATGGCACCAAGAGGATGGTGTAAACCATTTCATGAGAAA
TCCACACACATGATCCAGTCACCTCCCACCAGGCCCCACCTCCAACACTGGGAATTA
CATTTCAAGATGAGATTTGGGCGGGGACACATATCCAAATGATATCCATGTTTAATC
AGAAAAATAAAAGTTAACAGTAACAGTGATTTTACTTTGTAGACCTTTGCTAATGGC
TGAAATCTAGCTCCATTCCGAGAACAGCCTGCGGTACACATTTTGAAAGATAGTTGA
TTAATATGAAAGAAGCCTTATCTGTAGTCCTTAAGGCCATTATGGTTTACATATATG
AGTAAATATTCCAAAGTAGCCATGCCAGTTAACATATATCCAGAGTCTAAAGGCCA
CTGGGCGACAAAAGTAAAAGATACATAGCAATTGTTACTTTATATCACAGTAATTCT
TGTATATTTTAAATGGATATTTGCATTTGAGGATATCCACTTAAGAGTTAGGTACAT
GGCTCTTACATTTAAGTAACATTTACTTAAATTTCTGGCTGCAGCAATTCCACATAG
GTAGAAATGAAGTCTGAATTGAGTTGGGGGTCTTTGCAGTGCTCTCTCTGTTTCATTG
GCTATTTTGACAATGCTGAGAGATGTGGTTAGCCATTCTTTTTTCATTTTCATATTGGCA
ACCTAGAGAGCAATTAAGCCTTCTCCCCTTAAGTAGATGTATGTTTTACTCATTTCTG
GATCTTTATGGCTGACTTTGAATCCTAGCCTGTGGTAGAAAGCATGGTGTGAGAAGG
AACTATGAGTTAAGACTATGCATACTTGGCTTTGAGTCTTGGGTATCATACTCCCTC
ATAGAGTGAAGGAACCAGGGATTCTTCTTGAGGCCAGACCCGGCATCCATGTAA
GAATACCTGTGCAATTTTGCTTCTGATATTTAAGGTGAAAATGCATGTTTGGGTCA
TTGTGAGGATTATGTGAGATGTTACTTTTAAATATAGGCCCCCTTATTATATGCTCTC
ATAGTTTCAGGCAACACTTGTCTGATTTTGTAACTCAGTTTTAACTGTAATGTTTCCA
TCAATGTCCCTCTTACCTGGTACAGGGGCTCTTCATATTCTTGGATTACAAATCTGTG
AATGCAACCATGCATCAAAAATATTCAGAAAAACAATGAATGCCTACCTCTGTACT
GATGATTTATAGGTGTTTTTCTTGTCAATTATCCCTAACAGTACAATGTAATAAGTA
TTTATATAGCATTACATTGTATTAAGTATTATAAGTAATCTAGAGATGTTTTAAAGT
ATATAGGAGGATGTGTGTAGGTTGTATGGAAATAGTATGTCATTTTATATGTCACCT
GAACATTTGTGGATTTGCTATCCGTGGGGATCCTGGAACCAATCCCCCATGGATACT
GAGGGACAATTGTATTATAAGCAGCAAGAGGGAAAGGAATCTGTCTATTTTGCCCA

AAATCGTGTTCCCGGGACCTAGCATAGCTCCTGGCAAAGAGTATACAACAAATATG
CATTGAGGAGAGAACAGAGGGAACCATTATCCCCTTATTCTCGCTGTTCCCTTCATGT
AATGAATAAACAGTCAAATCTTACAAGAGATTTTAAACCAGTCAGAGAAAAGTTGG
AAGTTAGTTAGTTGTTTCATACATTGAGAAGCCTCGACGCTGTGTCATCTAGGTAATG
AAAGATCTAGGGAAGTTTAGCAGGGAGAAGAAGAGAGATGATAGTTGTCTTCAAAT
GTTTGAAGGACTGTTACGGACACAAAAATTTAACTTGTGCTGAATAATTCCAAGAG
GTACACAGTCTCTCGATAGAAGCTAAAGTGGGGGGTGACATTTGACTCAACAAAA
GCCATCTAAATATCAGAACTTTCAAAGCAGGAACTGGTGCCTCAATTAATAGTGTG
TTTTCTAGCACTTATGATACCTGATCATAGGCAAGATAATGAAAAATTGGGACCTGG
GAGTTATACATGGGAATTTGTTTATCAGTTGGGTGATTAGGAGAGGTGGCCTTAAAG
TCCTGTTGTGTTCTAAGAGTCTGTGATTCTGAGTCTTATTTCCCAACAAGAGAGGTAC
AGAGCAGAAGATGGGATTGGGAGAAATAGGATAAAGATACCAGGAAATCCTAAAG
GTAAGAAAAGGAAGGCAGACCTGAAGCTAACTCTATACTTCAGGTGCTTGCCTAGA
GCCAGCCCTACCTACTTAGAGAATGTTGAAGAGCCAGTTAAAACATCTTTAACACGG
ATGTAACAACAAACTATCAAAACCTGAAGATTTTGAATGTTCTAACCTACTCGTCAG
TTGGGCTTTTTTACAAATACTTCAGTAAATAGGCATAAATTTATTTTTTAATGATAG
AAAATATCTCTTAAAGAACTTATAACTGTGGATAAAAGCACCACCATAAAAATCTTG
TGGTGAAATATATATATATATATATATATATATATATATAAAAATTTTAAATATGG
TTAGCTAGAATATGACGACAATGTTTATGAAACACAGAGACTCTTGACAAGTCCCAT
GTATACACTATAAACTTTAAGTTATCCACTATTCACTACTAAGCTTATACTTAATG
AGTGTCTGCTGTGTCACCTATTGCGGAAGGCACAGGCGGTATAGCATTGCACAAAAC
ATATGTGGTCTCTGATGGAGTTTTTTCAGTCTAGTGGTGAAAGCAGTGAATGGGTGTA
CAGATGTTAAATAATTGTACAATTAGTTGCATGTGTAAACGTCAAAGTTCAGAAGAT
GACAATTGATCTACGGCAATGTTTCTCAATCTCTGACGTTTTGAGCCAATACATCTT
TGTTGTGGTGGACTGCCCTGTCCACTATAGGATGTTTGGCATCACAACCTGACCTCTG
CCCATTAGATGCCAATAGTACTCTCTTTAATCACAATTTGTCCCAGACATTTCC
AAATGTCCCTTGGGGAGCAAAATCATCCCTAGTTGAAAATCACTGGTCTAGGGGGA
GGTCTTTATGAGGAAGTAACATCTAAGAAAGCTGGTATGTTTACATATAGCTACAGT
CTATTACACATGTATACATATGTAACAAGCCTGCATGTTGTGCACATGTACCCTAGA
ACTTAAAGTATAATAAAAAAATGTAACAAAACAATACAGTATGATAAGTGCTATG
GGACCAAAGATGAAAGGGTTCTACTGCACAGTTATGAACTCATAGTTAGGCTTTTTGG
GGTCAAATTTTGCTGAAGATATTTGCCACCCACGTGACCTTTGGCAGGTGACTTAG
CTTATTCATGCCTCAGTTTTATCCAATGTGAAATGGGGCTGGAAAGTCCCATGTACT
TCCTAATAACTTTGCGGAAATAATATGTGGTTATATAGGAAAAAAAAAAAAAAAAATCCT
AGAAGTATGCCTGCTGCGTAGTAAAAGGAAGGAGAAGGATAAAGAGAAATCTGCA
TTTTTTCTTCTGTAATGGGGCAGATAGTAAATATTTAAGTTTTGTGGCCCAAATAGT
CTCTGTCACATTTACTTGATTCTGCAGTTGTGGCATTGGAAGCAGCTATGGACAATA
CTTAAATTAGTAGGTGTGCCTGTGCTTTCAATAAAATTTTATAAATACAAAGTTTGC
AAAACAAAGTTGTTTTTTTTTTTTTTGTAGTTTGTGACACCCTAGTAAAGAAGCACC
ATTGTCAACGTTAAAAATTATCAAATTTTTATTTTTCAAAGTTTTCAAATTTGCTTTG

CTTGGTCTAGCTCATGAAATAAGTCAAAAGTAGCAAGACCTCCACCTCTAAAATAAT
AATAGTAATGATAACCTCAAAAGGAAAGAAGAAATATTTTTAAAGAAGAAAAATTA
TTGTTAAATAGGATTATTGTGCAGAGAAAACCTAGGAGACTCAATTTTAAAATCTGT
GAAATAATTTTAAAAATACTTTATGAATAGATACATAATAGCTTTTATTCATATTAA
TGACTATAAATGCAAATGGAAATATTTCAATTCACACTGATGACAATGTATAAATTA
GGAGGAATAAAAATTGTAGACCCTATAGGTGAAAAGCATAAAAATATACATAAGAA
AAAGCAAAAATTGACTACGTAGGATTGTTTTAGGATTTAAGATTTATTGTCATTA
CTTGCAATACCAGCCAAGTTAACATTTGAATTTAATACAGTTATAATCAGAATGCTT
TTGATGTGTTTTGGGGGCAATATAATTTCAAAGGAAATAGGCAATGATGTAATTTAA
GTTTATATAGAAGGAAATTGTGTGCGTGTATGTGTGTGTATAAATTGGAAACAATTT
TATTAATAAGCATATTATGGCAGCAACATACACTTCCAGATTTCTACTATACTTTGA
AGTAATTGTGATCAAACCACAGTGTGCTGGCATAAGGCTAGAGAAATGGGTAGT
GGTTTACAAGTGAGAGTCCAGGAAAACATCCAAATAAGATTGGATATTTTAGTTCTG
TGTGGATAGCCTATTTCACTTAATAAATAGTGTCTCGTAATTGACTATTCATGTACCT
ATAAGTTTAACTATAGACCAAAAAACGCCCTACTAGATTAAGGAGCTAACTAGAA
ATATAAATTCATATAAACAATAAAGGAAAGTGTAGGACTTTATAAGCTTCATGGGA
GACAGATTTTTGGTAAGTCAGGAAGCCTGGAAGACTTAAACATAAAAATTGGCAGA
CTGAATTAAGTATAGTTTTAAAGCTTCCATAGAGCAAATAAATCATAAACCAAGTT
TTAAAATATATAATGGATTTAGAGAAGGTATTTACAAAATATATGACTAATGGAG
GTTAATAATAACAATATGTAAGAAGGATATGAAATGGCATTTTACTATAAAGGTCA
AACAAATGACCTATAAGCATAATAAATCATATTAATCTCCACTAGTAATAACTACAC
ACATCTACATAATATAGATGTTACGCCTGCATTTGATTTACTTTATCTGTCTTTTGGC
AGAACTATTTGTCACCAGATAAAAAATTCTATATCATTACCAGAAAGGTATATTATT
ATAATGTTTATTATGTTGCAGTTGTAAAAGAAATAACAGCTTTTCAATTGTTTACAA
ATCCTATAGAACATTTACTGAAATACATTTACATTTTGTGGCAAACCTGGATTTAAA
TACCGTGTTCGTGCTTTGTTTTATGCCGTTTTCCCATCTTTTCTCCAGGAATTTGATTG
TGCTTCATTGAAAGCTAAAAAGAAAAAATAAATTCTGGTTTTGGTTTAAAAAAT
TAGGTTAGGGGTAAAAAGTTGTACGTTGTCTTCTGTAAAAATAAAAAACAAGTTTT
CTTTGTTTCTTGGAGGCTTTATATTAATGGATTTTTAATTCATAGACAGCATATTGT
GATGAAATTTCCCATGAGCTTCACATTTTGTTCATAGCAGAACTAACTGGTT
GCAGTTACTGCCCTTCTGAGAACAGTGTCTGGAATAATTTTGACATACATATGTAT
CTTTTTTAAAACATGTGTTAATCTTTTCATAAAGAAAGTTTTCCAGCTGTGTCACC
TGTGACTCCAACCTTCTGGGGGGACAGGGATATGAGATGTTGGAAGGGAATGGCTT
GAAGAAATAAAGTGCAAAGACGTAATGCTTTCCTGTGGTAGAAATGTATTCAGTG
ACCCTGAATGACCTTCCTACTCTTGTCCCTTCATTTTTCCACAAGTATGGTCTGGGC
AATTATAAAAATTGACATTTGCAGTGGGCTCTTCTGTAAAAGATGCTCAATCAGAAA
TGATTTATTTTAGAAAAAGAGATGATATAAACATATATATCCCCTGTCTCGGAAGTG
TGAAGGTTGAAAAGCAAGGAGATGATCTTCAAAGTGTCTAAAATATTGATTTGTAA
CATCGTTTTATGAAAGTGCTTCAGATTATTTTTTTTCTTGGATGGCCCTTATGCTTTG
GTCAGTTGATGCTAAAATCTGAACTTCTTTATTTTTAAAAAAACTTTTAATTTTGAAA

AAGGAAGTTCACGGTGCTGTCTAATTCTTTTTAGATAGTCATTAATGTAAATGTAAG
AGTCATTCTGAGAACCACATCTGCTGATATGTTCCGTAAATTACAAGTTCTATGTGT
ATTTGCTTTGCTTTTCATACAATGAATCTTCTTTACTCTCTTCCCCACCTGCCAGAAAT
TGCCCCACTCAACGTTCATAAAAGGTCCATTTTCAATCGCTATATTTATTTTCAGAAGC
AGAGATATCATATATTCAAATTTTAGTTACTTTCCAATATCAAGCTAATAACTCACA
CAAATAAATCAAACACTACAGCAAAACAGCAATCTAGCATTCAACAAAACCTCCCCAA
TGCACATATTTCAAGCTGTAGATATGTATCATCCACCATGCTGAAATAATGTACATG
TTCAAATCAAATGGAAAACCTAGAATCAAAATTGTTGATTACTTCTTATCAGGGCATT
TTATTATATTTAAGAAAAATACAAATTAATCATTTCAGGAAGCAATCCTTCTGGC
TAAGATTTTTTTAGCATAATGCTTAAAGTTAATTGTTGATCTTTATCTATAAATTCAA
AGGTGGACTAAAAATGCAGAATCAATCAGGTAGTCCATTTTGCATCAGGTGAAATA
TATAAAGCATAAAACAGCGAGTTACATTTCCCTAACAAAATTGAATTACAGTGAGTA
AAAGTGACAGGACAAATGCATTAAGAAAAGATGGACTGAAATGGATAGAGTAGAA
TATATGCATCTATAAAACACAGTCATATATAATACTCATTTTTTTTTCTTACGAGTG
TGAGATTAATGGAAGAAAACAACAATAATAACAAAACCAGTGTGATGTGTCAGATT
TCACCTTTTAATTAATAAAATTATTCACTTCAGAGGGGAATTTCTTTCTTGGGTAGC
TCAATCATGTCAGATCTTGTTCAATTAAGGTCAGTTTACTTGCCTTCTGAGGTTTT
TGTTTGGGAAAAGAAAAGAAAATAGATTTTCATTGGTATCCTGGGTAGAATTAATT
GTTTATCATTCAATTTTAAGATCTCCGAGAGGCAGAAAAGGGGAACCTGTGCAACCC
TTTTGTCCTTCTGGATCTCAAAATGAAGGGATACATTCTGCTACATGAAATGTGGAA
TTAAGACCATGATGCAACATGATAACAACACAAATTTGGGGGTGTCTCTGTGCTAT
ACATTATTGAATTTTTCCATGCTATACACTTTTTGGATGTGTCTGTGCTATTTATTCA
GTTTTTTTAAATAAAAGTTTTTGTAGACTAAATTGCCCTCTCTACTTTGCATCGTTTTT
GAACAAAGGATTTTCAAGACTGATAAGCTCAAATGTATCATTATTGTATTCAAGTA
GCATTCAATTTTTCTTTAGAAGTATAATTTGTAGATATTTTAAACACAGAAAACCTTGCA
ACACTGCTCATGATAGGCACTTATTATATATTTTTTTGAAAGACTATATGGATAATGA
TTCTAACTTTGACTTTTCTGTTTTGCCTTCACTTTAGAATTAAGCAGAGAATCAAAT
CCATATTCCTGGGGGCGATGCTTGGACAACAGTATCTCTTTAAAGATCTTTGTGTGA
GTCGAAGGTGCAGCCAGACTGGGAGTTATTGTGAAGAAACAGATTCAGGAAGGTTG
AGAACTTGCCTAAGGCTAATCAGATAGTTACTGGCAATGTTGTTTCTAAATCACTG
TTTGGCTCCCTCATTCAATGAATCTACACTATGTGGGACTGCCTCTTGCTCCTGACAT
CTTTTGCTGCTGAAATAAATGAACTCAAAGCCTAGAAGGTAGAAAAGAGGGAGTTC
AGAATTATATTCAGGCACAAATACCAATAAGGCTATTGCCCCAGAACTGCAACTTC
TCTTGGTTTAAACAGATAACTATTTAGCTGTGAGGTACAACCTGAGGAAGTGGACACAC
AAGTTATCAGGAGATTCTGATGTGCCAGTTTATATTTCTTGTACAGGTAATGATTC
GAAATTTCTTAAAACAGCTGTCCTCACAGTGGAGTAACCTGGGAGTACATGAAGGC
ATTCCAAGGAGTAGGCACAGATAGTTTTAAGGGAATTTATTTCTAGATCTTCTACTT
TATTTTGTACTCTTCTGAAAACCTGAATTGCCTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
GACATCTGTAGTCAAGACCTCAGGCTGTTTCTCCTTTCTAACCCTTGCCTTTTCTAA
CCACTTCTCCCAATTTAAGAAAAAAGCCTTATATTTTCATCCAACCTCTGATCTTACTA

AGGCTTCAAACAAAAGAAGCATGAATGACTTTCATGACAGGGCAACATAGCTTTTT
GCAAGAAGAGTGGTTGCTAACTCTTTGCTTTCAACTGAACCCGAAGAGAAGACCTG
ATAAGTTGTCAGCCGATAGATCATTAAAAATACGTTTTGGTAAGCAATCATCATGTA
CTTTTAGCATATGCCATAGCAGGAGCACAAATGATTAAGCAATGCTACTATAATACA
ATTCCTTCCGTTTCTTTCTACTCACCTATTTGAATAAGATTTTTTCATCATTTACATCTA
TACAGACAAAAATTAGGGATAGAATTGATGCTGAAGCCTTTCCAATTGTAGAATTA
ATTTATATTCTTCTGAAGGTGTATAAATTGTTAAATACCCATCCATCTTATTAAGAGA
TGTATTTTCAATAAAATTTTATTTTTATGTTTATCAAATTTTATAATATACATATATTG
TTTTGGTCAATTGCACGTTAATAATTGTAACAATACCTCAATTGAAAAGGTTTGT
TTACATTTAGGACTTACAGTAACAGAAAAAAACACTCATTGTGTATACATACTGTT
TAAGAAAAGTATACTAGGTGATCAATAAGATTTTTTTCAGGCATAAACATATATCTTA
GTTTTAAGATATCGATATTTACAATGTCCCTCAAATTATATTATTTTCAGTCATTTAA
GAATGAAAAGTACATTTTCGAATGCGGATTTTAAATCTGCAAGGGTTGACTCATTTTT
CAAGAGTCTTTTTAGGGGATACAGAAGCAAGAATGTTTGGAGTTCCTGATCAGTAT
CTTTAAGAGAAGGTATTTGTTGGTAGTTCCTAGCAAATTCCAACAGCCTGATGCTAC
TTAAAAGATAATAGTAATTATTTTAAATAATGCTTCTGATAAAAAACATTCATGCAC
ACTCAGTTTAAAAAGATATTTAAACATTTGTAGTTGTAGTTTGGGAACCTCATGATAC
AAGTACAGTCTGTAAATGAAGCTCTTAGTTTGCAAATATCAGAGATAAGCTATTAAA
ATGCAGAAATTGAAATTGCCCTGATATATGCATAAATTAGTGTCTCATCTCCATCTTGT
CAGTTAGAGTATTTTTTAGATTCTCTCTATGTATACATACATATATATATATATAT
TTATATATATATATATATTTGTGTAGCTGTGCATGTGTGTATTTGGACTAATGGGTCA
AAGGACAGTACTAACCCAATTCAATAATTAAGAAAACATAATTTTGAGAATTAGC
TTTATGGTAATTGTTTGACTTAAATGAGTAGATCAGAGAAGAATAAGGGCTTTCCT
TATTTAAACAAGCTTCATTTTTTTATCCAAACATTTACTTAGCTGATTAAGCTTCACT
TGTTTTATTTCTTCAAAGCATTCAATTCAGGTGGGTACTGAGTAAACTGAAATATCAC
ACCAGGGAACCTCAACACCATCCAAGTCTTAAAGGCTTCACTTGTTACAGTTGGCA
TTTAGTGAATGTCTAGGCTACTGATAATATTGTGAGTAAGTTGGCAGGGATCATAAG
AAATGATAAAATACAGTTCTTGAAAATGTTATGGTTTGAGGAAAAGATCTATGTTTG
GAATTAGACTGACTTGGATTCAAACCTCTGGCTGTACCTTTGGGACAAGGTGTTTCA
AACTCTAGCCTATGTTTTTTTTCTGCAAATGATCCTCTTTTCCAGGATTCCTGTAGA
GATTCAAAGATATGTGAATGTTTAGAAAAAGAATAGACTTTTGATCATTGTTAATTC
CCTTACTTTCCCAATTAGACTTGTAAGACTGGGAAGAAAGCTACACAAAAGATTGA
ACAAATTATAGCTGACAGACCATAGCAAAAGATACAGGGCAAAACTTAAAGGGGA
AACTACACATTAAATTATTTTAAACCATTAAATAGCACTAACTTTTGTGAGATATT
ACAACCAAACACCACTCAAATTAAGTAAACTGAATAAAATGCCTGTTTTTTTTCTGT
TTACTGATGTTTTCATTTGCTTCATTCATTTATTGGAAGATATAAAATGTGTTAGACA
CTGTTAGGTGCTGAGTGTATAAAAAAATCTTATTAATACAATTTAAACACGCACACA
CATATATATGGTTATAACAATTGATGCCATGTATGTACTGTTTATATGCCTATACATT
ATCCACAGACCTGGGGGGAGGGGGATGTAGAGTCTTACCAGAACCATAGGAATCT
TCTCACATCAACATTTCTTTTGAAGTTTGTTCATGAGGCACCATCCAGATAATACTA

CCATCTGCAATGTGGCTTGAGAAGATGTTAGATTTTTTTATTACACATAATAAGGCT
GTAAAGTATTTCTGTATTTAGGTAGAGGTATGTAATACAATATGTATATAAAATTAC
ATATCCAATAAAATCTGGTGTAAATAAGGACTAGCTTCTATGATAATATAGTCTAA
AGGCTTTTCATTTGGTGTATAGAAATTATGTGAAATATGTTTCCTGGAGTAGAATT
ATTCGCATTTTCAGCTCTCTGACAGTGGAAGAAAAGCTAGAGGGAGAGGTGAACAAG
AGAGGGAGCATAATGGACAAAGCTTTGCTGGAAGCCAAACCACCTTCATATGTC
AAATCTGACAGGCCTCCCATTTTAGGTGTGCTGTCATTGAAGCTTTCAGCTGCACCTT
GCCTGTGGCTAGGCTATTTTCAAAGATTA AAAATGCGAAACTGGAAATTA AAATGCAA
CTTAATTCCCAATTTAAATTTCCATTATTTTTGAAAAGTAAAAGATTA AAAGAAATG
TATAATTGCAATTCTGGTGGAAAGAGGTAATTATAGGAAAGGTGGGATGTATTTCAA
GTGGGGGATATAGCTTACTGCAGCAGAGAGGAATCTAAGCTATCATTCTTTTGAAAT
TGGTCTGGAAATATGTTTTACATGGAAAATATACTATATTTTTAGGAATTTCTTGT
CATATTACTGTATCCTTTTCTGTTAGAAATATAAATTCTGAATTCCTATTCCACTGTA
GATCTGCCTCCGATTATATTAGCTCTTCTGAAGTTATCAAAAAATAATGAGATATAC
AATATTCCATATATGTCAAAGCAATTATTTTTAGGTAAAGTAATAAACCAATGACCT
TTAACCCGGTAATATTCTGGGTTGTTCAAAAAAACTATATTCAGGTAATAATGTC
TTTCCACTTAAGCAACTGAAAAAATACACAATACTTAACATTTGGTTAATTA AATAC
CTACTCCAGACAAAAGGATTTTCTGTTTTCAAGTTATCTTAGCAAGCTGAGCAGGAA
GCAATGATATATCCAATCAGAATATCCATGGAAGCTCTGCTACAGTTTCAAAAAGTT
CTCATCAGGCAGCTTTTAAAATGCCTACTCTGAAAATGGTCCAGGTTAAGAACAAC
AGCTTCCTCGTCAGATAGCAGTATTGCTTGGCCATGTTTCTTCCTAGCACAAAAAAG
TACCTGCTCTTCTCTGAGTACCTACATTCTAAGGACTATGGCTTACATAAAACAGCA
TGGGTTGGGGCAATTTCCAGCACACTGCTCACTCTCGAAAACGTATGATGCAGGTGA
GAGTAATGTTTTTGTGTTGAATCTGCTTTCCTCGTGGAAGATGAACTACTTGCAAA
GATCTGTACTTTAGCTATTATGAGTAACAAAAGACTCCTAAAATATTGCACACATTG
TGGGGATGGAGAACCATCATCCTGGGATTTGATGGATCCTATGGTTTGGCTTTGTGT
CCCCACCAAATCTCATTTTGAATTGTAATCCCCACAATCCCCACATGTCAAGGGAG
AGAGACCAGGTGGAGGTA ACTGAATCATGGGAGCAATTTCTCCCATGCTGTTCTCCT
GATAGTGAGTGAGTTCTCACAAGATCTGATTGTTTTATAAGGGGCTCTTCCTGCTTC
ACTGGGCACTTCTTCCTGCCACCTGTGAAGAAGGTGGCTTGCTCCTTCTCACCTTATG
CCACGATGGTAAGTTTCTGAGGCCTCCCAGCCATGCTGAACTGTGTGTCAATTAA
ACCTCTTTCTTTTATAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTTATAGCAGTATGAAAAT
GGACTAATAGAGACGTGTCTCTCAGAAGTCACAGTGATGCTTGAACGGATCCAGAG
CTCCTTCTTCAGGAAGGTCCCAACTCATTCTGAAGGGTCTCTCCAAGCCCACCTCTCT
CTGTA AATGGGAAAGGTTTTACTTTGAGCACTAAAACCTGCCAGAATTCTCAATTTT
CCTAACAGTGTGTTAATAAACACCTACTCATTTAGTATCCAAACCAGGTCTGTATTT
CTCAATTAGAGCTCACCAGGCTTTCATCATAAAGTAGAGCTTCAAATTTGTCTGCAAT
CCCCTCCTATCAAAAACCTAGAAGGAGGTAATATTTAGAGTAATACTATAACCA
GATGACCACATCTAAGAAACTGCTGACCCTACGATGTAACCTTCTGTCCATTTTTCC
CTTTGGAAAGTCTAGGATCTTTTCTTATAACCAGCAAGTTACAAGCCTGGACTACACT

AACTTGCTTTCCGCAGAAGAAAACACCATGAGTTCTGTTTTTCATATTAAGCACTTAG
TCTCCATCAGACATCAATCGAGAAAAAATCATTAAAAATCACATTTTATATTTGATG
TATATTTCTCAATAATCCTATGTATTAGTTCATTTTCTACTGCTATGAAGAAATACC
CAAGACTGGGTAATTTATAAGTAAAAAGAGGCTTAATGGACTCACAGTCTCACATG
ACTAGGGAGGCCTCACAATCATGGTGGAAAGGTGAAGGGGTAGCAAAGGCATGGCTT
ACATGGTGGCAGGCAAGAGCGTGTGCAGGAAAATTGCCCTTTATAAAAACCATCAGA
TCTCCTGAGACTTATTCCTGCCATAAGGACAGCACAAGTATTTAGCTCCCTCAGCA
CAGAACCATCCCCGTGATTCAATTACCTCCCACCAGGTCCTCCCATGACACATGGG
GATTATGGGAGCTACAATTCAAGATGAGATTTGGATGGGGACACAGCCAAACCATA
TCATCCTATTTGGATGATCAATATTATCAAGGTATGCTCCCCTGAGGGGGCGTCCTTT
TTACCATTTAACTCCAGGACAAAAGTTTATTTCTTTGTAAGGACAGTGTATTTCTT
ATGGTCCTATTTTCTCCTAAGATCCAGACACCAAATGGCCATCTATCATTGACTTA
ACTCCTGAATTTTGCTTAGAGTAACAGATTTAGTGAATCTAAATATTTTCTGGCTGTG
GAATGTTAATTTATACATGTTCAAGTTACCTTTGATTCATGTGACAGTTTGTGCCAAA
ACACACTCATTATCAGAACTCAGATCATTATGTTGGCTCTTGTTTTTCGTTACTAAAGG
AAGAAAAACAGTTTCTCAAAAAGAAAATTCTGATACCTAGGAAGACCATTATACCT
CACTCTTTTCTTTATCTCATCACCACATCCAATATTATAAAAAGAACTTACAAAGTAA
AAAGAAAGGTGTTCTGTAGATGTAGCGCCTGGCTTGTATGGTAGCTTAAATGAACAC
AGCTAAAAATATTTTATGGCTAGTGTCCAAAACAGTCTGGCACCAGACAAAATAAG
AATATTTAAAATTATATTTTAGAGTTACTTTAAGAGGAAGGGAGAGAGAGATGTAG
GCAGGAGGAGGAGGAGCAGGAGGAGAGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA
GAGAGAGAGAGAGAGAATCTGGGGTTTCTATGGAAGGGCTAAGAATATGTAGAAA
ACAGTTTACAAAGAAATATGGTCCAAGAATCGTGTGTACACACACACACACACA
CACACACACACACACCCCCTGGAATATTTTTCAGCCTTAAAAAGAAGAAGATCTGTC
ATTTGTCCCAACATGGATGGACCTGGAGGACCTTATGCTAAATGAAATAAGCCAGA
CCAAGAAAGAAAAATATTGTATGATCTCACTTATATATGGAATCTTTTTTTAAAAAA
GGTCAAATATATACAGATAGTGAATTAACAGTGGTTACCAGGGTCAGGGTAGTTG
TGAGGAAATGGGGCAATGTAGGTCATAGGATACAAATGATTAATATATTAATAT
ATTAAGATATAATATACATCATGAGGACTACAGTTAATAATAGTGTGTATTCAAG
ATTTTTGATAAATGAATAGATTATAGCTGTTCTTGCCACAGAGTGAAAAATGGGTAA
CTGTGAAATGATAGATATGATAATGTTCTCCACAATGGTAACTATTTTACACTATAT
ATATAAATATCTATGCATCTTACACCATTATGTGGTATCCCTTAAATATATACAATA
AAATTTATTTTACAAACACATATTAGGAATGCATATTCTGATTTTTAACAATAGTTA
ACCTCATTAAATATATTTACACTATCATTCTAGTGTACATGAAAAGTAGTTTATTGA
CATTAGTTGTAAAAAATAAATAAATGGTCTTGAGACTTTTGGGTCAGAGAATGTTCT
GGCCATAAGGTAGGTTTCTGCTTGCCTACTAGATATCTTAACTTCGATTTCTGAACA
TCCCATCACTTCAGAATCTCTCAATCCTTTCTAACATCCGCAACATTGTTTTTCTTTCT
GCATTTCTTATATTGACTGATGGATTTATAATTCATTTCTCTGAAAAACCCTGCAGT
TATCATATATCCCTATCCATTCTGGCTCTTTATTGCCCAAATCTCTACCAAATCCTG
TCAGCACAGCCTCTGAAATATTTCTCAAAGCATTTATAATCTGGCTCTCATCAACATT

TTCAACACTCTGTTTTATCATTCCACTATTTTACATCATTTTCATTTTACCAC
AATCACTCATCCAACAAATAAGTATTTAGCTCCCTCAGTAATTAGTATTATTATT
AATTATAACTAGATGCTGAGCATAACAGAAGTGAACATGACAGACATAATCCCAGCA
GGGATGTCAGACTTTATGCAAGTAATCAACCATGATGAATCTCATGAGATTCTGAGA
GAGAGAGAGAGAGATTGAGAGAGAGAGAGAAAGGGGAACCACTGGTGTCCGAGTT
AGAAATTTGAATTAGTATCTGGGTCACCAAAAAGCTTCTGTGAAGAAGTGATATAGA
CTTGGCCACACAAAACCTACCGTGAAGGTGGTGGAAATTTTTCTATGCAGAGTACCAC
ATTTAAAGAGCTAAGCCTGAGAGTGTGAGAGATAAAGGAACAGAAAGAATGTGAC
AGCAGATTATGTTTGGAAAGAAAGATGTTCAAGAGACCAAGCTAAAGAGGAGATGGG
GCTAGAACCTGGAGGGTCCCTCGGGTCCCTGTTGGGAGTTTTTTCTCTGCCAGAAGG
GCTTTGTCACGTGGTTGTCAGGAAAGAGTCATGATTAGAGCTTTGATTCAGAGACTT
CTTTCGCTGAAGTGTGGAGAATGGTTCAGAGAGAAGCAAATCTGAATGGACAAAAG
AGGTTATTATTGTAATCTTGGCAAGAAGCGATGGTGGTCTTGACTAAAATAGTTCTA
GTGAGAATGTGACAACAAACCTGAGAAAAATACAGGAGACGTAATTGACGGGGGTT
AGTGTTAAGTTGAACGATTGCAGAGTTGAATTTGAGGAAAGTGTCATATATCATTCC
CAGTTTCTGATGTCATACACCTCTGGAGATAAACTGCCATTTCTTTTGAAATGGGA
AAATAATAAGTGATCAGTAAGTACGTATTGGATAAAATAATGAATGGTTAAATGCA
TAAGGGGAGAGGAAAAGAGTTGCAGAGAAAGAGAGTAAACGTATTTTGGATGTGTT
AATTTTGAGATACCTTTGAAAAATCCAAGTGAGGGGTTGGGTAGTCAGAGAAATGA
ATGTGGATGTCAGGACGAAAGGTGACCGTGATGAACTGTATGTCTTCTCTAAGCAC
GTTATACAGCTTCATGTCACAAGTGACTCACTTCATGTCACAAGTGACTCACAAGGT
CACTTGTGACAAGCATTTCCTGGTGCTTCATCCCTAACCTCCCTTTCTATACTCAGC
TAAAATGTCACCTACAATACTTCTTCTTGACTCCACCGTCCCCACTTTACTGATATG
AATACATTTTAATAAAATGATATAATAATGCTTAGTTTGTAAACCTAATGTTCTCA
AGTGGTATAATTATCTGATTTGTATGTGATCATCAACCCAACCATATTAGGAGCACC
TTGAAGGTAGAAGATTTAGGTTTCATGCTTAACACCACATCTGGACCACTGTGGATTT
AACTTTCTACAATGATTGTATTCATTAATATATTGGGTGCCCACTATATTCCAAGTAA
TATCCTGCACACTACGTACAAGGAAGCATAGGTCCCGTGTGCTCATGAACTGTAAT
TTAGTAAGCAGGGATAGGATACAACTGAGAAAGGAAAACAATTTAGAAAGTGG
GAAATATTATGCACAGAATTAATAAAAAAGAGAAAAATCTTGAAAAAGTCTTCAAT
ACCTCACTTGAAGGTGATTTTGAAGAAGAAGTGTGACAACTAGAGTCAGCCA
TGTAATGATGTAGGGGCAAAGCATTCCGGGCACAAGGGACAGCTTATGCAAAGACC
TTAAAAATGAACTAGCTTTGTATGTTGGAGAAGGATAAAGAGAACTAAGGTATCTA
TAAGGTAATTAGGAAGAGGATGAGTTATTTAGTCCCTTAGTCTTTGAAGCACATTAT
CTCATACTTCAATTGAGTTTATTCTTAGTGTGATTCTTCTGGATGCAATATTTGAGAT
AAATGTCTTAATGAACGTTACCTCCCTCCGTAGTAATGCCTGAGTGTACAAAAAC
TTTTTTTGTTTACATACGTAGCCATCTAATGGAAACATAAAATAGGAATCAAAGTT
GAGTTTCATGTACAAAAGGTAAGGACTGTACATGTGGTCATAACAACCTCAAAGC
ACCTGAAGGTAACCTTTAAGGAAGATACAAAGGCTAGGAAATATCTAGGATCCATG
AAGACAGACTTACTTAAGGTCATAGTGTGTCCAGAGTTGGTTCCCGCCGGTGGGTTT

GTGGTCTCGCTGACTTCAAGAACGAAGCCACGGACCTCTGCGGTGACTGTTACAGCT
CTTAAAGGTGGCACGAACCCAAACAGCGAGCAGCAGCAAGATTTATTGTGAAGAGC
AAAAGAACAAAGCTTCCACAACGTGGAAGGGGACCCAAGCAGGTTGCCGCTGCTGG
CTTGGGTGGCCAGCTTTTATTCCCTTACTGTCCCCCTCCCATGTTCCATTTCTGTCCTAT
CAGAGTGCCCTTTTTTCAATCCTCCCCACGATTGGCTACTTTTAGAATCCTACTGATT
GGTGCATTTTACAGAGCGCTGATTGGTGCCTTTTACAATCCTCTTGTAAGACGGGAA
GGTTCCTGATTGGTGCCTTTTACAATCCTCTTGTAAGACAGAAAAGTTCCCCAAGTC
CCCCTCGACCCAGAAAGTCCAGCTGGCCTCACCTCTCAATAGCATTAAAGAATATAG
TTTCACGAGCATATATGAATCAAACTTACATTTGCCAATTTTATTTGCTTGTTTATG
TGTTTCCAACATGTCTTGCTTAGGGCCAAATGTTTCCCTAGAGAATAACTATTCCAA
CTATCTTAGTTGCTGTATTTTTATGCAACCTTCAACTCTCCATACTAAAATGTCTCCA
GAATAGAAAATAAATCTTTTCAAAGTTTCAAAGAGGCTCTCTATATATTCCCCTTA
AAAGTACCAGGCAGACATATTTCTAGGTTTCTAACATTGCGTGTTGCCAGGAAGTAT
ATCCAAACCATCACAAGTTATTCATGTAACCAAGCACACTTATTGGAGTGCTTCTGC
TTCTGTTCTTGCTTGAAATTGGAAGCTCCTTCCAGGAAAAAAAAAAAAATATCTATAG
AAGGGGAAAAAAGTAATTTTACTTTGAAAATAAAATATACGTGAGCAATAGTTTTA
TTCTGTTTTTAATTTACCATAGCTTCCAAAGACAACATTGTTTTATAGTAGGGGTTAG
CAAGTGTTTTCTGTAATGTAAACGTAAAGGGCCAGAGAGTAAATATTTTAGGCTTTG
TTTTCTATACTCTGTTGCAACTATTCAACTCTGCTGTTAGAATGTTGAAGCAGTCATA
GACAATAGAGAAATGAAGATGTGTCATTGTGATCCAATAAACTTTATTTACAAA
ATGGCAATGGGCTAGTTACGGCTTGAGGGCTGCAGTTTGCAGACTCTCACTTCAGAG
CTAACAGTTGTTGTCAGGAGTCACTTGTTTTTGGAAACCTACAATGAGGTACTATAA
CACCAAAAAGAGTTATCCCTTCCTTTTTCTCTCTCACTTTTTGAATTATGAGAAGAAT
TAGAAATGTAGTTAATGATAATGTCCAACCAGTGTAATTATACTTGTTAGAAACACA
GCTGGAAGCCTGTTGTCCAGTCTTATTTCTCCTCTGTGATCCTCATTTTCAGAGGTTG
AAGTCATAAGTTTGCCATGTCTACTTTCTGACAGGGGAATTATAATAATGTGGAGTC
ACCTTTTGTTTGACTTTGACAATGCTTCATTGACTTACTACCAATTTTCTAATTTT
TATGAAGACTTTTTGCCGAAATGTAGACTCAGTCTTCTCTCTTGCTACTCTTTCTAT
AACAAATTAACAATGAACCTATTTACCTTTTTAACATCTTTTTAAAAATTTTCTATACA
CCTTGAAAATGTGAATACAAAGTAATGCTGCATCATGTATATTGCCTTATTCACACA
TAGCCTCTTATGGTATATCATATAAAAATGGAACAATACAGCAACAGGTTGAATGA
ACAGTAATCAGGTAACAGGAAAATGAGATGTCTTTAATATTTCACTTAAAACTCAA
TTTCCTAAAGCATAACATATAAATATTTGGAAGTATAGTTAGAAGAAAAATATCTTTA
AAATATTTTAATTGATTAGTCTTATTTATAAGATAATTTTAGGAGGCTGGTTGCGGT
GGCTCACACCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCAGATCATGAGGT
CAGGAAATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACTCCGTCTCTACTAAAAATA
CAAAAATTAGCCGTGCATGGCAGCGCATGCCTGTAATCCAGCTACTCGGGAGGCT
GAGGCAGGAGAATCACTTGAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGC
GCCACTGCACTCCAGCCTGGTGACAGAGCTAGACTCCGTCTCAATAATAATCATAAT
CATAATAATAATTTTTAGGAAGCATCAGAAATATATAAGAAAAAGATTATTTTCTTA

ATTGCTTTACTAAAAACACCTCTATGATTTTTTCAGTAAAACCTTGATTCTTATGTCATG
TGTGAGTGTGATCTGCCTCTCTTGGGATACTACTGTACTCATGAGGAGTGATTTTTTT
CTCCAACGACCTCTTTGTACGTCAACAGGTCACAGGAATAGTGTACCCTAAAAAGC
CACCTGCCACATGCTGCTGAAAATGTAAAAGTACACACATACACACACACACACAC
ACACACACACACACACACACACACACACCAAAATCAGGTATCACAAGCTGAAAATAAAAT
TGAGTCCAATTTTTTTTTAATTGAGCAGTTAATGTCCTTAAAACAAAATCCTATACTG
CAACAAATACTTAGCCAGATCATTCTGATACCTCCAAACTGTGGTGTATTCCAAGAT
ACCTCTATGATCTTTGATTTGATCCACAGCTTTTCAGTTATCATGCAAATACCTTCAA
GTTTTATCTCATTCTCAGTGCAAACCTATTAATAAAATTTTCAGCTGAATTCAATTTTA
TAAACATGTTGTGAATGTCCTCTTTATATAAGCAAGGTTGTAAGGAACTGGCCACAT
AAACAGAAAATTGAATAACATATGGTTTTCTGGCCTTAGTGATCTCATGTGTGAGTTA
GGCATATGGGCAAATCAGAACACTATAGAGTATAAGTCTAAAATGGTAGTATTTT
ATAATAGAGGATGAAGAGGGTGCTGTGGGATCATAGGTGACAGATATAACTCCCGT
TGTGGGACTTGAGAAAGGCTTCACAGTCTGGAAACATTTAGTTGCTATTGAACACAA
AATAAGACTCACTGTTGAGAGAAGGGAGAGGGGAGGGCATTTCATCAAATTAAGAT
TCTGTGGCATATTCGGAAACTGATGTTTTTAAAAAGAGTAATGTTTATTACATTCCCTC
TACATAAATTATATTTCTATGTAATATGAATGACAAATATTTAACACAAAATGCCTT
ATAACATTTGAATGAAATCCATCATATGACCTGTTATCTATTTCCATTTCCTTTTTGC
TCATATCATTATGAACAATGACCTGATAAATTTTTTATAAGACTTTGCTGAATTAGTA
AAGGATTATTAAGTTTAGAATGAACAAAGCTGACCAATCATTCAGGCAAATTTGAC
CGTTTTGTTGTCGCTTTTTCTTATTTCTGAAACCATAACAATTCCTGAAATGAATAAGT
ACATATTTGATAACTTCCTAAATTAAGGCTCAAACACTGGTAATCTACTGGGCTTT
CATTTGTTCCCTTCTATTTGTCTAATCCTATCTATATTTCTTTATATGAGCTATGAAAAT
ATTAGATTTATTAAGTTGTCCTTTATCTTAATAGAGAAGAATGTTTTTCTATGACATT
AAGAGGAATTTGATTTTTTTCTTTAATGATCTACTTTTAATTTTGGTAGAGTAGCATT
GATAAGATCAATATTACACATTGTTAAGTATGCATTACATGTTGATAAGATAAATAT
TACACTTAAAATATGTTTATCAAATGTATGAATGATAAAAACGAATTCTGAAATGTA
TGGGAAAGATCTTGAATAAAGGTCTATGTACATTTCAAGGATGTCTACATATGCAAA
TTATCATAATATAATAACTATTGAATATGATTATCTTCACATACTTTCTTTATTTTTCA
TCTCTTAGATGAAATTGGGTATTGTTTTCTTATAGCTGGAACAAAGCATTACAGAGA
ATTCTTAGTGTGATTTCAATTGAAACTCACTGTTATATGAGTTCAACAAAGTTTAAATT
AGTCCATGACTTAATCATCCTTTATAAATCCTATCACTAGTATTCGGTAAGGACAAA
GTCAATTAATAAAATTAGCAACAGAAGCATTAAAAGAAGGATTAATAAATACAAAAT
AAGGGATGTGATATCTTTACGTATTGCTGAGATGTTAGTGCTAAGGAAAAACTTCCC
TGTTCATAATGTGAGGTGGGAAAAAGAAGAACTATTATTGTATATTTCTCCTCTCTA
AAACTGCCTATCTGACTGTGTTTTTCTGTGTCAGCCGTATTAACAGATGTTTAATTTT
ACTCACTTTAGTATATAAGGCATCATAATGTATGAACTATTTCAAAGGCCCTATGAT
GGCTAATTAATAAAAAATATATTAATATTAGCTGGACAAAATAAAATATGTATTA
ATTTTGAAAAAGTAGATCAAGGTTTTGCAGATCTTTTCATATCAATATATTCATTTG
CTGAATAAGCTTTTATTGTTTACCAATATTACTAGTTTTATAGAGATGTAGATATCAC

CACAGTATGACTAATTTTATAGGGACACAGATAGATAGATGTTATTTTATTCCAATC
TTATTTTACATATAACAGGTATAAATATGCGCTTGAAAGGAGTATATCACTTAGGA
GTCAGTCAGAAAAGTAAAGATCTTCTAGTCTAATACAGTGGTTCTCAGCCAGGGGTG
ATTCTGCTGCACGCTGAGGGATAAATTGGCAATTTCTGGAGACATTTTGGTTGTGA
CAATTGCAGGAGTGTTACTGGTATTCATTTGGTAGAGACAGAGATATTGGTAGACAC
TGTACAGGACACAGGAAAGTCTCTTACAACAAAGAATTATTCTGTCCAAAATGTCA
GTTGTGGTGAGGTTGGGAAACACTGGTCTGGAAGAAGGAATTTACTATGAGGAACT
AGTTACGAAAGTATAGAGACATTTAACAAGCTGAACAAAGGATAGTGAGATGGCTC
AGAGATTAGCAACTGTGGCATGAAGCCACTACTACGTTTAGGTAAAAATAAGCTAC
CATTTATTCTTATAGTAATAATAATAAATTATTATTATTATTTGAGATGGAGT
TTCGCTCTGTTGCCCGGTTGGAGTACAATGGTACAATCTCGACTCACTTCAACCTCT
GCCTCCAGATTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAATAGCTGGGATTACAG
GTGTGCACCACCCCTCCAGTTAATTTTTGTATTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACC
ATGTTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAGATGATCCATCCACCTCAGCCT
CCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACACCTGGCCCACTCTTCTTTTT
TAATTATTGAGAAATATAAAAATATGTCAAAAGTAACAGGTGTGGTGGAGTTACAG
CATGCACATAATGGGATACAGCCCATTATCTAATCTCAGATGGAACTAGAAAAAA
AAGAGAAGATCTTTGCTAAAGCACAGATTATGTGGAAAATCATTTAGAAAAATAGC
TTATCACAACATTAATAAATCCTTTAGCTGATCATTTTTCTTGTATTTTTTCTT
TTAAAATTGAGAAGACAGTGAGTTTTTTTTCTTTATTGTCATTATCTTGATGTCAAAA
ATAATATGCACATTATAAGTGGGAAAAAAGATAAGTCGAAATGAAATGAAACAAT
GCGAGGAAAAAATGTCACAACACTCTTCAATTAGAAAAAATGACCCCATCTTTC
CTCCAAATAGAAATGACGTAAGTGAAGTAGTGGAACCTTCTCTTCCATGGCAACTCT
AGAGAAGGGGTAGATGGCATGGGATTGTGGACAGATGGACACAGAAAGAGGCCTC
ATTTATTGTTATTGTTAAAACCTTTTACTTCTAGTAATAGTGACACCTCCTTCAGCATT
TCTTTATCAATTGTCAATATTTTTTGGATCACCAGCATCACCTTCTATATGTATGTCT
AGAAACCTCCTGTTATGAATTTACACTTCTCAGAGTCAAGACAGAAATGCTGTGAAT
TGGGCGATAAATAAAAATACCCCTTTTATTGCCTTGCTTTGTCTCTTAAAGAAAGA
TGCCTGTTGGGGGACTATGAGAATGCTTTGTGCTTCTGGACCTCAAGGGACAAATCT
ATAATAAAAATTATGCATAGTGATGAGAAATATATATAATGCAAGTTTGTAGAGAT
CAGTTAACTTATCTTGTCTAGGCAATTATTTCTAAACAATGATTTCAAATCATTA
ATAATATAGCCATTCATACCCTCCATTTTTGTCAAATCCCTGTCACCTTCAAGGACT
TGGCCATCCCATAGGCTGCTCTGCTTTAATAGAGGAAGATGCTGTAACCTTGGTA
CCATTGCCAGTTATGAATTTATCCATTAATGAACATTGCATTTAAGGCATAGGTTTAT
CTCCTTCTCCAGGTATGAACCTGCAGGATTCTACCTGAAGCTTAAAGGGAGAATAAA
TCCACCTGGGACAATCAAGGACAGATCAACCAATCAGCTCAAAGCAGGTGTGAATT
ACACAGTTTATTTGAGTGACAAGGTAGCTAAAGCAGGGATAATAAAAGAAGGGAGT
GGGTTGATGTGGACAGACGAACTATGGCTTTAGGAAATTTGGTAGGGACTGAAACA
TATTTTGTGTAATTTATGTGGGTCTAATAGCTTTTGAAACTTGTTTACAAGACCTGTG
TAAGTGGTACTGGCATATTCATGCATGAGAAAACATCAAGGGAAAACCTTAATAGTT

CAAGGAGGTGACAAAGAAGAGAGGAACCAATTATTTTCACTAGCCGTCAAAGCAA
GAAAATAATCAGCTTGAGCCCTTCGGGGAAAAGATAGGTTAAATATTAAGTAACAG
TTTGTATTATTCCAAGTGTTCCTTAAAGTTGCTCCATACTTTCCTGTTTTCTCTGA
GGGAATTTAGTTTTTTTGTGGTTTTTTTTTTTTTTTTTTATAACTGTCATTGGTCAG
AGCTTGATTTGATGCCAGTCAAATTTTTTAAAGAGATTATGAAAAGTCTTAAACT
CTTCAAAGGGAAGATGGGTCATTCTTAACATGTGTTTCAAGAGGAAGAGCATAAG
AGCATTATATGGTAAGGCTGAAAGCAGATATCAGCGTTTAGGGGCCATGAAGAGGT
AGAGCTCACATTGGTAGGATCATTGACTAGAATTCCAGAGATCAAATTGTATGTTA
GTCTAGCATTGGGGAGGACTTGTAGCTAGTATCTTCATTCTAGCTTGGGAGCCTAGG
AATCAGGTTAGGCATCTTGACACAGGAATGGGCCGATGGGCTAAAATCTCCTTGAGA
GAGATGATTAATCCAGGACAAACCAAGCAGTCATGCCAATGAATTACTTTAACAGG
GTAATTCATATCCTCATCCTTTGGGCAGCACGGTCTTCAGAGATGGGGCAGGCCCA
GGCTGCAGTTGAGATTCTATAAACTAAGGTCAAAAAGATGCAGCAGTGAAGAAGTC
ATGCTTATCTTGTATAAATCATGTTTTCTTTCTTTTAAATGAAAATGTACATTTAAC
ACATTTTAAACTAAATATTGACCCTAAAATTCACCAACAAAAAATGCTACATAAGTG
GTATTTATTTTTGAATTTCCCTCATGCTCCTCCCCTGTGGGGACAAGGAGTGGTGGT
GGAAGAGAGATCTTTTAGCAAACCTGTGAGTAGAGAATTAGAAGGTAATGGGAGGA
AGGTAAAAGGAAAACATCATAGATGGATAGGCTCACAAACATTAAAGGCCTTCGTG
CCTGTCCTTCATGCCTATTCATCCCTCTCCAGTATGTGAATCAATGTACTTGTTAAAT
ATTCATTCACCTCACATATTTAGCATTAAACCGTGTATCAGGGACGTTGTTAGACCGTT
GGTTTACGATGATGTGTAATAATCATTTTGTAACTCAGACTAACTGGAAGTGCTCAA
TATAATAAGATGTAATGTTATGGAACACTAAGTCTGTGCTGAAGACTTATCTCCTTT
AATCCTAAAACAATCCTGGTGGGTAGTCTCAATGATCATCTCCAAGTCACAGTTGAG
GAAATTAAGGCTTCAAGAAGTTAAGAACTGGACCAACATCACAAAGGTAGCATCA
GAGTGACAGTTTGATTTCAAAGTGTACTTGACTTCAAGGCCACATTTCTTGCACG
TTTAAATATTGCCTTTCTCAGGTAAATATAACCATTAAATGTGATACAACCTCTAAGCATT
TGAATTACTTACAACGTGCAGAGTTAAAACCAGCATTATTTACACTATACTTCAGCT
CGTTTATAAGTGAACCTATTATTTTGTGGACTAACCTATGAAATGTAACCACATTGAA
TTCCTCTGTTAGGTACAGGTTTGGTATTCCAGGGAATAGAGTATGACTGAATGCAC
AGGTAGGGGTGAAGTGAACCCGGTCAGAAAATTTAGAGAGCATCGAGCAGATCATT
AAGCAGCTGTCTTCAAATGTGCAGAACACAACCTCATTTGTAATCTAGGGACTATCT
GTATTGATTCTTCCAGGGAAGTTACTTATTTTTATACATATGTGGTGTGTTCTGTCC
ATAATACCATTCTACATGGTAATGCTCAACTTTATTATTTAAAAAACTGCTAATAA
TGAGGTTTTTCTTTGTATCACAGAAGCAGCAGGAGCAAGTTTTCTTTTCTTCCCAG
TTTTTTTAAAGTACTGCCAAGGAATGTGATTTTGTGCACTTGTATTTCTTATTAAGCC
AATCTGCATGACTGTTCTTCTACTAGCTTTACCTGTTCACTCATTTATTAATTCATC
AAATATTTGTAGAGTGACTATTGTGTGCCACATACTAATATAGGCACAAGGATAACC
AAAAACAGACAAACGCTGTCCTTTCAAGGAGCTCATATAGTAATGGGAAGTTAGGA
AAGGAGAAAATAAATATGTGGTATTTCAAATGGAAGTATTAAGTGTAAAGAAGAA
AAGAGAACTAACAAGATAGGGAAAAAGTGACAGGAACATGATGTTTTATTTTTTA

TTTATATATATTTTTTGGAGACAGGGTCTCATTCTGTTGCCTAAGCTGGTGTGCAGTGA
CGTGATCATGGCTCACTGCAGCCTTGACCTCCCTGGGCTCAGATGATCCTCCCACAT
CAGCCTCCCAAGTAGCCAGGTCTACAGGCATGTACCACGATACCCAGCTAACACGTT
TTCTTTTCTTATAGAGACAGAGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGTTCTTGAACCTCCGG
GGCTCAAGCAGTCCACCCACATCTACCTCCTAAGGTGCTGGAATTACAGGCATGAAC
CACCATGCCCAGCCGAAATTGATGTTTTATATATGGCAGTCTGGGCAGACCTCTTTG
ATGTGATATTTGAACAGAAATCTCAAGAGAGGGAGTGTATTAGCCCGTTTTTCATACC
GCTAGAAAGAACTGCCCAGATTGGGTAATTTATAAAGGAAAGAGGTTTAATTGAC
TCACAGTTCAATATGGCTGGGGAGGCCTCAGGAACTTAAAATCATGGCAGAAAAT
GAAGGGGAAGCGAGGCACCTTCTTACAAGGTGGCAGGAAGGAGAAGTACTGAGG
AAAGGGGAAGAGACCCTTATAAAACCATCAGATTTTGGGAGAATTCCTCACTAT
CATGAGAACAGCATGGGGGAAGCCAACCCCATGATTCAATTACCTCCACATAGCCT
CTCCTTTGACACCTGGGGATTATGGGGATTATAAGGATTACAATTCAAGATGAGATT
TGGGTGGGGACACAAAGCCCAAACATATCATTTTGTCTCTGGCCCCTCCCAAATCTC
ATGTCCCTTTCACATTTCAAACCAATCATGCCTTGACAACAGTACTCCAAAGTATT
AATTCATTTACAGATTAACCCAAAAGTCCAAGTCCAAGTCTCATCTGAGACAAGGC
AAGTCTGTTCTGCCTGTGAGCCTGTAAAATCAAAGCAAGTTAGTTACTTCCTAGAT
AAAATGGAAGCACAGGCACTGGGTAAATATACCCATTACAAATGGGAGAAATTAGC
CAAATGAAGGGGCTACAGGCCCAAGCCAGTCCAAAATCTATCAGGGCAGTCAA
TCTTACAGCTCTGAAGTTGTCTCCTTTGACTCCATTTCTCACATCCAGGTAACACTGA
TGCAAGAGGTGGGTCCCATGGTCTTGGTAAGCTCCACCCCTGTGGGTTTGCAGGGT
AGAGCCCCTCTCCTGGCTGCTTTTACAGGCTGGCATTGAGTGTCTGCAGCTTTTCCAG
GCACGTGGTGCAAGCTGTTGATCGCTCTACCATTGTGGGGTCTGGTGGACAGTGGCC
CTCTTCTCATAGCTCCGCTAGGCAGTGCCCCAGTGGGGACTCTGTGTTGGGGCTCCA
ACCCACATTTCCCTTCCACACTGTCCTAGCCGAGGTTCTCCATGAGGTCTTCATTCC
TGCAGCAGACTTCTGCCTGGACATCCAGGAGTTTCCATACATCCTCTGAAATCTAGG
CAGAGGTTCCCAAACCTCAATTCTTGAATTCTGTGTATCCACAGACTCAACACCAG
TGGCAGTTGCCAAAGCTTGGGACTTGCTCCCTCTGAAGCAATGGTCCGAACTGTACC
TTGGCCCCTTTTATCCATGGCTGGAGTGGCTGGGACACAAGGCACCAAGTCCTGATG
CCGCACACAGTGGTGGGGTTGGGGGGGGGACCTGGTCCACGAAACCATTTTTGCCT
CCTAGACCTCTGGGTCTGTGATGGGAGGAGCCGCAATGAAGGTCTCTGACTTGCCCT
GGAGACATTTTCCCATTGTCTTGCCTATTAACATTGGGCTCCTTGTTAAATATGCAA
ATTTCTACAGCCAGCCTCTCCAGAAAATGGGTTTTTCTTTTCTACTGCATTGTCAGGT
TGCAAATTTTTCAAACTTTTATGCTCTGTGACCTCTTGAATGCTTTGCTGCTTAGAAA
TTTCTTCTGTCAGATACCTTAAATCATCTCTCAAGTTCAAAGTCCACAGATCTCTAG
GTCAGGGTCAAATGATGCCAGTCTCTTTGTTAGTCATAGCAAGAATGACCTTTACT
CCAGTTACCAATAAGTTCTTCATCTCCATCTGAGACCACCTCTGCCTGGACTTCAGTG
TTCGTATCACTATCAGCATTTTGGTCAAACCATTAACAAGTCTCTAGGAAGTTCC
AAACTTTTCCACATTTTCCCTGTCTTCTTCTGAGCCTCCTAACTGTTCCAACCCCTGCCT
ATTACCCAGTTCTAAAGTTGCTTCCACATTTTCAAGTATCTTTATAGCAGTACCTCAC

TACCTCAGTACCACTGGTCTTAACTCCTGCGCTCAAGCGATCTGCTTGCCTCCACCCC
TAAAGTGCTGAAATTACAGACATGGTCCATTGTGCCGAGCCAAAATTGATATTTTAT
GTATGACACTCTGGGCAGACCTCTATGAGGTGACATTTGAACAGAAATCTCAAGGA
AGGGGAGAAATTATCCATTTACATATTTGGGGAAAGAGCATTCCAGGTAGAAGAAA
CAGAAAATCCGTAGTCTTGAGGAATGCCGTGTATATGCAGTATTTTTCAAACCTGTT
ATTTTGAAATACATATACTTACAGGAAGTTGCAAAAAGTATTAAGAAAGATCATG
AGTACCCTTCACTCATCTTCAGCTAATGGTTACATCTTACATAATTATATGTAATATC
AAAGCCAGGAAACCAGGAAATTGATGTTGATACAATCTATGCTTTATTCAGATCTCA
CATCTTACATAGCTATGCACAATATAAAAACCAGGAAATTGATATTAACACAATCTA
TGCCTTATTCAGATCTCACCAGCTTTTACATGCACTTATCTGTGTCTGTCATTCTATG
CAATTTTATACCATGTTTAGAGTCATATAACAACCTACCCTATTTTGATACATGGTAC
TGAATAGTTCCAGCGTCACAAAGGAACTATCTCAAGCCACCCTTTAATTGTCACACC
CATCCAATCTCCCATTTCTACTTCCCTGAATCACTAGCAACCCCTAATCTGTTCTCCATC
TCTATGATTTTGTCTTTTCAAGGGAGTTTTCTAAGTAAACTCATTTGGGGAAAGAAA
GGAGATGAATTGTTCTAGCCACGGAGTGGAGAACAGAGAGTAAGAGTACCTATTGA
AGCAGAGGGAGTCATTGCAATAATTCAAATGAGAAATAATGGTGATTCTAAACCAG
GAAGCTTTCAGTGAAAACAATGAGAGGTACATGGATTCTGGGTATTTTTGGAAGGT
AGCACTACCAGGTTTGCTGATGAATGGGGTATGGGGTGGGAAAGAAAGAGAAGAG
CCCAGGATGAGTCCAAGGTGGATAAAGGTGAATAGAATTGAGAAAATGGTAGAAGG
ATCAAGTTAGATGGTAGAGGGGTAAAGGTGGAAGCAATAATTTGTTTTGGAATTGT
TAGGTTTGAAATCTTGTTAGACATCCCAGTAAAGTCACAAAGAGTGCAGTTGGATGA
AAGTATGGGATTCAGGGAAGAAGTATGTGCTAGAGATGCAGATTTGAGAGTCATCT
GTGTGGAGGTATTATTCAAATTCAGTCCCCTTGGAATGAATGGCTATTCAGGCAGG
GTCTTCATAAAAATGCTTGTTGCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGTCTGAGG
TGGGTGGAACACTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGATCAACTTGGTGAACC
CCCATCTCTACTAAAAATACAAAAAAGTTAGCTGGGCGTTGTGGCACAT
GCCTGTAATCCCAGGTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGAGCCAAGATTGTG
CCATTGCATTCCAGCCTGGGCAACAAGAGCAAACTCCGCCTCAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAGCTTGTTGCTTCAAATTCATGTCAGTCTGTAAAATTATCTGGGA
AGGCAGTACAAAACTGTCACTTTGACTACGATGTTTCTGGTGACCCATCTTCATTG
ATCAGTATGGAAAAGGCATGTCTCTGAAAATCTCTGAGAGTCTTTGATACAGCAAG
AACATAAGGATAAATCATTCTTCTATGTTTCATGGTTGTAGAGGATCTTGAATGTTTA
ATGGCAGAATAGCCAGATCACACTCTGGCACTTCTGTATGAGAGGCTGAGGGATGT
TACTGATTCACCCCGAGAAATATTTACTACTAAGGGGACAGAGGCAAAGGGGATAC
AAGACTTCACCCTGAGCTGTAGCGCTCCCTCCTTCCCTATCCTGCTTTCATTCTTCAC
ATTGTTTTCCCTCTTTCTTTTTTATTATTATACTTTAAGTTCTGGGATACACGTGCAGA
ATGTACAGGTTTGTTACATAGGTATACATTTGCCACGGTGGTTTGCTGCACCCATCA
ACCCGTCATCTAGGTTTTAAGCCCCACATGCATTAGGTATTTGTCCTAATGCTCTCCC
TCACCTTTTCCCTGTGTCCACATTGTTTTCTTTCTTTTTGAAGCCTCTCATTCACTAGG
TTTCAATCCTGCCTTGCTAGTGTCTAACTCTAAGGCCTAGGCAAGTTATTTACCCGA

ACTTAGCCTCAGTGTCCCTCATCTGCAAAATGGATAGTTTTATGATATCTTCAGCCCTT
AAAGTCAATGGTTCTGACAGCTAGGGTGTACTATCTTCTTGGATATCAGTCATCTCA
AGCAAGCCCTCCTTTTTTGGACCTTCTTTTCACACACTTCACATACCTTAGAGAACAT
AATACACATCCTCTTTACTCAGGGCTTATTCTTTATAACAGGCTTCCTAATTCAATTA
ACTCAACTTTTCAAAAATATTAGTGACTACTGTGATGTAAATAAATTTGCATTTTATA
GGGGTCTTAGTAACCCAGAAGGGAGTGGGGAAAATTAATATATATTGAGAGTTTAT
TAAGTGCTAGGTACTGTAAATATTTTCTTGTATTTAATCCTCCGAGTAATTCTACAAC
AAAGATATTATCATTGCTATTATGTAAATAAAAGAACAAGTAGAAAGAAACCCAC
GGTCTTGTATAAGCTCCCCTAGTTGGTGGGTATTGAAGGGAGTATTTCAATCTTTGG
TAGCTTCTGAGTTTTTGTCTCTCAGGGAATCTGCCAGATGTCCAGGGCACCTGCCA
AACCTATGAGGCTATAAGAAAACCATTAAGGGTCTTAGATTACCCAGCTTTTTGGG
AGTTAGAATTCTGAATGAAATTTAGTGTTCTGCAGCTACAAAGGAATTGAGTTAGG
GAAGTGATGACTTTATCTTTAGCTACATTGGTTATTTTCTTATAATAATCCTGGCTT
GGTAGATTAGAGGCAGCCCGAGTAACCCAGAATCGCTAAAATAGAAGTGCGAGCTC
ATTGCCCGCTGTCCTTCACTATGTTTGCATATAGGAAGCAAGAATAAAACAAGCATA
AAATAGGCTAACTAGCTTGTGAGAGCTCTTCACACCAAGTCTTTGTGAGTTCCAATA
AGACACTGACTATTATTA AAAAGACAGAGACTCCACATAAGTAGGAATTTATTGTTT
TCCTTTTCAGTCACCAAAGGACAATCCTCTGCATAGGTTAGCAAAAAATGGTACTGA
TCCTATAATCTCTAATATTAAGTTT TAGATTTGGCAAGCTGTACATCTTATGTTGTTT
ATTAACAAAAACAATATTGATTGGTATCTTGTACTATAACTTGTACTGTGGGTCAA
ATTCCAATACAGCAAATACCATTGCAATAACAATTCTACAAAACACTACATCAAAAA
ACCTTTCATGTTTGAGCCAACAGCCTGATAGTGCTAAGGACTTTGAGTACAGTATGC
TAGAAGATTCTTAACAGTTATTTGTCCTGGACAACAAGGTTGACTCCATTA AAAAC
ATAGCCATCAGTGTGGGATTATTTCAAATCAAGCTTTTGGAAAAGTCAAATGAAAG
TTTGCAAGCAGGTGGGGCATGGTGGTTCATGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGATGC
TGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACGTGGT
AAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCTGGCTTTTGTGGTGCATGCTT
GTAATCCCAGCTACTCAGGAGCCTGAGGCACGAGAATCACTTGAACCTCGGGAGGCA
GAGGTTGCAGTGAGCCGGGATCATGCCACTGCACTCCAGCCACATGACAGAGTGA
GACCCTGTCTTCAAAAAGCAAAAACAACACGCAAAACAAAAAAAAAAAAAAAAACC
AAAGTTGGAATGCAATAAATGTTCAATTGAATGAATACTGAATAGGGAGTTTCAGCT
AATCCACTCAAATAGTGCTGAATTTCCAGCTCTAAGGTCAATGCTTGGCATATATA
TCCTGAAGGAATGAATGGACACAGAGTAATTTTTTTTCTAAAATGCAAATTC AATTA
TGTCACTTCCCTTCTTAAAATCCTT CAGTAGCTTCCCGTAGCCTCCAGCATATTATTT
TGAATAGTGCTTCTCAAAC TTTGATGTGCATCAGAATCACCTGGGGATTTTCTTAATT
AACTGATGCTGATTCAGTAGGTCTGGGGTATTGTCTGAGATTCTGCATTTCTAGCAA
GTGCTCAGGGTTATAGCAATGATTTTGGCCTGCAGACCATACTTTGGGTAGCAAAGA
CATAAGCCACTTAACTTGACATAAAAGACTGTTTAGACCCTTAGTTTCTCTCTCGCTC
TTTCCCATTTT GAGCTTTTGTCCGGTTCATGTTTTTCCCTGAAAATACCGTGATCTT
ACATTGTCTGTCTGGATGCTGAATTTCCCTAATTCTGGGCCTCCATGTAGTTTTAGG

TTTGACATCACAACCACCAAAAAGATTTCCCCTTCTCCCTTAATCTTGGTTAATGTCAC
TCTCATGTATTATACTGTTAATGAAGCATTGAGGACATAAACTTATCAAATATTTT
ATCACAATCAATGATGGCACCAGTGATAACATCCAAATGCCTGGGTGAGTAAATAA
GAGGAGAATAGGGGACTTGTTGTTAACTAAGTTTGCAGAGAAAAAATGTACTGAT
TATAATTAATTGGATGTTTATTTGTTATGACAAAAAAGGAGCTAGAGTCTTTTAAT
CCACCCCTTGGCACCCTGCTTATCTCCTTGTAACATACGTTTGATTCCCATGTCTAT
TTCTTCCATATGGGAAATTTTCCAGCTCCCTAAACATCACCAATACAACCTGTTGATAA
GACAAAGTTAAATTTATTGCTTACTATGGTAAGAAAGACCACAGCCTGGACAAAGC
TTTGGTAGTATTTTATAAGGAGAAAGGTGAGGTTGGATTTTATTGGGAGTATGAAGC
TTGGTTTAAGATTGGTCTTTTCACTGTGGGGGCACAATTAGGATTGGGTAAGGATCAT
GGTATTACAACCTTAGTTTGGTGGAAACAGCACAGTGAAGATTTCTAGCCAAGAGGC
TCAGAGACTATTAAGGTGTGAACTCTATTGATGTTTTTTGTTGAAGAGTTGATGGGA
GTTTGGGGAAGTTACTTTAGTGAACAGTCAAATTATTTGCCTGGCCAAGAGTTATCT
GTAATAGGAAAGTTATGCTAATGAAGACAATGGAAAGGTAAACCATGTTAATGTCTG
ACAGCCAGCTATGTGAGCATAAGGGGTAGGTAGCTTTGGTCCTCCATGTCCAAACTG
TTTGTAGTGGTAAGTGATCTTCACTTCTCACATAGATTGAAAGCTTCCTGAGGACAGG
GCAATGTCTTTGTAACTTTAAAATATCTATGTCCTGCACATCACCTGCCGTAGACA
AGCATCTAGTAATTGACGGTTGGGTAGATACTGAGGGAAAACATGCACCAAATAAA
AATGGCAATAGGACACAAATTCCTATCATTGGAAGAATAACAGTGTTTTCCACTG
ATATTTGCTACACACAGTGGGGTCCACAGAGCAGCAGTACCACTTGGGAGCTTATTG
GAAATGGAGACTCTCAGGCACCACCGCAGGTCCAATGAATTAACCTCTGCTTTTTTT
AAGGTCATTTGTATTCAATTATTATTTTTTTCTTTTTTCTTTACTTTTCGATGCATTTTC
TTTATTTGTTTTTGAGATGGGGTCTTGCTATTTTGCCGAGTCTGGTCACAACTCCTG
AGCTCAAATGATCCTCCACCTCAGCCTCCTAAGTAGCTGGGATCACAGATGTGAGC
CACCACACCTGGCTTGTATCACATTAATTTTGGAGGAGCAGTGCTTTAATATCTATTC
CATTCTCATCACTTGATGAGGTATTATTAATTCCACTTATGGATGTGGAAGTTGAAG
CCAGAAAGTTTAAATGACTTGTACAAGGTCAAACAGCTTACAGGTAGTTGAGCCAA
GAGGCTCTCAAGTCTTCTGCCTCCACAAACCCCTGTTTCACTGCTGCCCTACAATGG
AATAAAATATACTAATCCAGAGGGACAAATATGCTAAAAATCTCAATATTATACA
CTTTGGAAGGTGCAGGTGCATTATCTTTCAATTCTAATTTCTCTTTCAAGTTTTCTGA
TGCATAAAAATATGAACAGCAGGTCTGAGCAATGTTTAGATGCCGTGCTTTGATCCT
TTTGCCATTCAAGATGTTTGATTTGCATTCTGCCAAGGAATGTCTGGTAACCTCCATG
ATGCAGACCACACCATTAGTCAAGAGAGAGCTGACGTACCTTCATCTGAGAGCTGG
CTGGCTGTGAGCTGCTCAGAGGGAAAGGATTTCTATTTACAAATTGTATCGATTATT
TATAAATAAAAGTTCCCCTTGCTTTCTTCAAGTTGTAAAATCTGCAGTTAGAGAGTCG
GGAAGAAGATCAAACTGCATACATTTGCATCTGCCAAGCCTGATAACTAGTTCCA
GAATTACAGAAATGGTGTGAAATAGCACCTCAAGTACCAGGCTCTATCAAATTTA
ATCTATCCATAAGGCAACTGCCAATTATATTTTAGAGAAAAAATGTAGACTGAAAA
GATAGACAATCCAAGTAGCAACTCCTGTAAAATTATATGCCCATAGGAGCAATCTTG
AAGATATAAATATTGGTATGTTTCTCCTTCATTTATCATTATCTGATCATTGACAA

AAAAAAAAAAACACAGCAAGGGCAAGTAGCCCAAATCTGTAAGGTCTTTGAGCTTC
TCTGTTTCGTCCAGCTTTTGAAGTCTTCCTACAGCCAATTTGTTTGGCTCCTCTGGAGG
GGGCAATTCATATCCACTTCCCTCTCCTGGAGCATTCTTTCTTCTATACTCCATCAG
GGAACAATAGAGTTTAAACAGTAACAGGCAATTTTTTTTTTTTTTCAAAGCTTGTGCC
TCTTCTGCGTTTAAAGGTGTTTTTAAAGAGACTCCTGCTAGGGGAATCTTGGCGCCTG
TGTGTTAAGACGGCAATTAACCTTTTAGTATCAGTGCTTACATTAAATTTTCTCTCTTT
CTGCTTTACTAAAGCAGTCATTAATAATTCAGTGTGAGTACCATGAACTTTATCATA
AAACCCTGCTTTGCTTAGAGAACCTTGATTGTTTTCTGAAAGCAGCCTTCTCAGTTTA
TATATACATAGCTGCCTTCCCTTGAATATCAAATTGCTTTGTGTACATTAAAGAAAC
ACTAGGTGAACTCTATACTGTGTTTTATCTGAGAAAAATACTACTGCAAAAAGTT
TGATTTGTTCAAGTTTTAGGATGAAAATTTCTTTGTAACAAGTTATTTGAGTTGCATA
CTATGTCATCGTATATCTCTTTAGTTCAAGTAATTTTGCAATTAACATACGGTTATGT
AAAGAAGATAATGATTTATTTTTTATTTATATTTTTAAAAGTTATTAAGTGAGGTTTT
CCTTTCAGTAAGAGTTTAGAAAAAATAGCCAGAACAAGTAACTGGACTTGGAAAGAT
AAAGATACCTTTGCACTTCTAAATTTTACCTTTGTACACTTCGGTTGTGATTTAATCA
TTGAAATGCCTCTGCTTTGAAGTAAATGCATCACTTATGGTGTATGCTGTGTTTTAAT
AAAGGGAAAACAGTTATGGGTCTCTGTTGCACATTTGAATGTTGTTATTTTTTGCTG
TATTTAATAACCTCTTTTTTCTCTTGTGAGGTTTACTTTGGAAATGAGGCATGTTCAA
AAATAGGCTGACATTCAGCTTCTATGTTTTAAATTTAAATGCTGTCTGTGTTTTATCA
CATCTGGAATGTGTGGGGAGAAAAGATACCAAGTTTTATTATTTAGATTTAATTGTA
GAATTGCAGATTGATATTTTTCAATGCATTTTCATTATAGTTTCTGCCATGGAGGCAG
CGTGAGGGCTTTCAGGAAGATGGAGTGGTGTAAATTACCAGGTGCGCACGTTCAATTA
ATCCTTCTGGCTAGAGAAAGCTTCAAGTTCTTCTCCAGTGGCCCATTCGTAAAGCT
ATAAATATCTAAATTGTGTCAGCCAAGAAGTCACACAGAATGGTGGCTCTTTTTGAG
TTCAATTTTCATGCACTGTTGCTTTGGTCTTGTGAGGAAAGCTCTGAATTCCTTAGGAT
AGTCTTGGTTGTGAAGTTCCAAAAACAAAATATCAAATCATTAAAGGATTTAATTTAA
AATACATACTCTTCTTTCACAACTAGATGATTGCAGTAATGTGGATTATAAATTTTT
TTTTTTGCTTTATTTCTTTAGAGCTCCTCTTTTTATTTTGTATGATCAAGATTATAGCT
GAGATTTTGGTGATTTTTTTAAAAGATTTATGGCTTATGGTCCATCAGTCTCTCCAC
TACTTCAAACCTGTGTACCCCTGTATATTATCTGCAGTACTGGAATGTTTGCATTGTA
TGTGGAAGCTATATACGATTTGGTAAAAAATAACACTTAAAGGTCTTCGCTAAGAGT
GCTTATTTAATCATTAAATATCCCTTAATAAAAATAATTCCAGAGATATTGTCTGTGT
ACAACTTAAAAAAGAGAAATATAAAATACTGTGATGTGAATAAAATGTATAGCA
ATACACTCCAATAATACCATTCTTATGTTTTCCCTTGTCTCAACTGAAATAACTAAG
CTAATAGAGACGTCAGTAAGGAATGTGTTGTTTCTTATAATACTAATAACTAATAAG
TCTGATAAGAACAACCTGAGAGTGAACGTTAACTTTCCTCATTAGAAAGATTCAATT
TAACACATATATACAAATACATTTTTAAGATAATGATATTTGCAGAGTTTTTGTATTC
TATGGAGTAAAGGAGAATTATCACATATTCAAAGTAAAGGTATAAAATACATCTTA
ATGTTTTACTTAAATTTTAAAGGGTCCAAAATATACTAAAATTGTTTTTCTAATTCTT
TCCTATGTTTAAACGTGCCAGAGTCATTGGAAATAGGACATTCTTTTTCTTAAGAAG

ATTTTGCCCAAATATTTAAAACACTATTTTCTTTTCCCTTGATTTTACAATTTCAATATT
CATGGATTTTTCTACTTTAAAAATAACAGTAGTTTTTATGATCTTAAAACAAATGTTT
AAGGGCACTTTCGCTCTCTGGAGACTATACCATCCACATATTTATTATCAGCAAAAG
AAAGGGCAGGGCATACTTTTATTTGAAGTTGAGTATAAAAATGTGTCTGTGTGTGAG
TGTTATTA AAAAGATAAGTGAAGAGACAAATATAGAATCCAGGAACATTTTCAGCC
TGGCTTTTACTCTCTCTAAAAATCTAATGAAACCCTTGAGCATCTCTTATCTCAAGGT
ACATTAGGAACTGTCCAACACTATGATCCGATGGGAGATCAGTATATTCATATAAAG
AAGAAAATTTGTTGTTAGTGAAAGTCAAGTCTTTTAAAAAAATAATAGTTACAGCAT
TTGCAATATACAAGCATAATAGATTTACTCAACGCCACCCCCCATCTTTAAAAAAT
CAATTTCCGACAGTTGTCTACTTTAAAATTGAACATATTTGCTACCTGGAGGGAACA
TTGTAATGTAGCCCATATGTGGTATGCATCCTGAAGAAAACCTGAAATTATAGAGGA
AGTTATCCTGCCTTCTTTCTTCTGTTGAATGAGTTAAAATATATTAACAATTTGCCTT
TCACTTTGTATTTATCATTTTGTATCTTTGCATATTTACATATACATTCATGTGTACAA
GGGCATATATACTCACAGGTCAGGGCTATTTAAACAGCTATTTATTTGAATATGCCA
GGGAAAATCTCCAAGATATAAAGAAGCAGTTATTAGATACTATGTCAGTATAGAAT
TAACAGCCATCTTTTTTAAGATGGAAGAGAAAATTAATTAATTACATACAATTTCTA
ACCTCAAGACATTTTCTTTCTGGAGACAAGGAATACTGAGGTGCTCACGATAGTGAA
GACTCAACAAGACCCTAATAAAAATAGATGAGGATAAGTAAAACACTACAATAGCCAAT
AAAAAACAAAAACAATAAACCATGTTTCGCTGGCATGTTGGTGAGTATCTCTGTA
ATATCTGTCAATAAGGGTCTCTGTAGATTTGGAGTAATGTTTCAGGAACTACCTGTAC
TAGAGAAGACAGTGGAGAGGACTCCAGTGGCTAAATTCTGCTGCCTTTGCTTCCAGA
AATGTAAATAATAAGGAGGTATTGTGGCATTTCCTGGAAGCAGTAGTCTTGTTTCAT
GGTCTGACTGTATAAGAATGCCTAGAGAAACATAACCTCAGCTGACTAAACTCCCTT
GATGATTGTCACTTTGTCACTGAACTCTGACCATACCTTTTGCCTCCAGAGGCAAAA
GACGGGTGAGGAAGTGATCTCCTCATCTGGTTTTTAAACAAGTATATAACTAGAGAA
CTGGATTATCTCCTAAACCCACTCTTGTCCCTGGAAAAAGGGGAGTCATCCTATCCG
TTTCTTAGCCAATTTATGTATACTCTTAGTTTGAGAGCATGAGAAGGAAAACACTATTTT
CTTTTCTTACCTTGGCTGGGTTTTTAAGAATTTATTTTTAGTTTAATCAAATAAATATT
TTAAAAGGTAGTAAGCCTCTCATAAGCAGTTTGATCTGTTCTAAAATAACTTCAATT
TTTCTTTTTTTAAACTTTCTTTTATCTTACACACAAAGTATAATAGTAATATGTACTC
ACTAGAACAATGAAACAGGATGGAGTCACATAGAGAAATATATCATATTCTCCCT
ATCCCCTCCCTTAATATTAACATTTAGGTGTCATGTGCTTCTCCATTAATTTTCATTG
CAAAGGCCTAAATTTTCTTCCAAGAGTGAGGAGTAGCAGCACGGTAGTTTGGACCT
GATATAGCTCTCTTTCCCTAGCCTTTTGCTTAAGTGCTTTCCTAGGGGCTGACTTTAC
TTACCTAAAGATGTTTCAAGCAAGGGCTCACATTTTTGGTAGCAGAAGACACTTACT
GATTGCTCTCACTAATAATTTTGAAGGAATGTCAAAATCTGGGAGGATCATGAAA
GAAATATCAGAAATTTCTTTTCTCAGCTGCCATTCTCCTTAATACTGTTATCAATAAATT
CAGCATCTCATATGTGATAGCAAAAAGGTGCTGCCTTTTGTCTTGCATCCTGAGG
TTCTTACCTAATACCATGGTAGCAATAAAGATGGTGAGAAAATTGCTTCTTCTATGG
TGTTCAAGTCTGAACGAGCACCTCACCTCCACAGACGGTGGCAGGTATTCAAGCA

TTTTACAGACTTTGGAGTTAAATATAGCAGTGTTATTCTAATTTAGGTATGCCACCAC
CAGCGGCACCGGCAACTGCAATAGGAAAAATGATTGGCAATGCCAGCTATCTGATG
TTTTCATGTGCCAGGTGCTGTCAGTTCTTCACAGTATTACATTCCATCCTCACAACAA
GAGAGTGCCAGTGAGTGTTGCTGTGTGCCAGTGCCCAGGCTAAGGGCTTTGAACAC
ATTACCCTGTTTTATCCTCATAACTTTCCACGTTATTTTTATTCTGAATGAAGAAAC
AAGTTCTCTGTAGAGATGCTGTCATTGATCCACTCATATCCTTTACATCCGTTTAAAC
ATTTTCCCTGCTGTGCTTTTACTCCCAACAAGTCTCCCTAATCGCTCTGTTGGAGG
GTGGCCTTGAGGCTGCCAGAGCCTATTTGGTCTGTGTAAAGAGAGAGATGGATCTAT
CCTGGAATTTATGTCCCTGTGTGTGGGAAGCCCTTAATCAATGACTGCTGGTTGCAG
ACACATAAATACGTGAGCTTTCTTGTTCCTCAACTGAGAAATTCAGAAGTGTGAATGG
CACTGCCACCCTGGGCTTTTATGCCATATATGTGTTTGGTCTGTTTCCCTTCCCAATC
TCACTTCATTTTCCCTTACCAGTGTTTCTTGAAAACACATCCCATTAGATCATTTTTG
CATGAAGCTTCATCTCAGAACCTCCATTTAGGGAACCCAAACTAAGATATTCTCTAA
AATAGAACTTTATTGATAAAGTTTCCAAACTGTCTTAGTAGATGGCCAATATAAGA
CCAAGCCAAATCTTTCTGGGTCCAAATTCCTGTCTTTAATTAATAGACTCCATTACA
ACACATTCTTCAATCTTTAGTCAGCAAACACTTACCACGTGCCTATTTTATGGCATAT
TATATTTATACCATAGTTAGGATATTATGGTTCATGAATATTTTATATCTGTACACCT
GAAATTCTATTGACCTCTCTGGGCCACAGTTTTGCATCTGTAAAATCAGCACAATAA
TGCTACTTATCTCATAGAGTAGACTTAAAAACGAATGAAATGATATATGCCAAGTGT
TGAGAATCACAATTGGCAATTACTCATGCTCATTAAATATTAGCTGTTTTTATGAGT
ATTGTTTCATTTTTCGGTGCATAATATCCTATGCAAAGAACAAAAGGTATTGGTATAG
GCATTGAAACTTGAAGCATAGAAGAAAAAGTTAATTAACCGGTGCCCCACTAGATG
CCTCTAACTGCTGGCTCCGTGTATCCCTTTAGCCTTGGCTCGTCACGAGAAAACCTTG
GAGACATTTCTGCTGGACTCAGCAGATCAATTTAAGAAAGATGAATGACATTTTTCT
TGAAATGTATTCAGTCATAGCTGCCTTTTTTCTACTTTCATATTTTGGAGTTCCTAGAA
AAAATTAAGGACTCCTTTTTTTTAAAGAAAATGGTATAAAAGAAAATGCATATCACTT
TGTCACTTTATTATTGTAACCTCATCAAAGTATTCAGTGTAAGACAGTAGCCAAGT
GAACTCTTCTTGTAATGCTCGGAAACCATTTTAGCAATGGTAAAATTGCTGCAATTT
ATATTCGTCAAATTGCATGATTTGACTTATTTTAGAAAAGTTATTAACCTTCTGAAGA
GAATGCTTCAGAAGCATTAAATGAGTACAAGTTATCACCAGTGATATACATAAATT
TCATTTCAAATATACTTCTAGAAACTGTAAGTTAGTTAGCTATAGTATTTGTACAAG
GATTAATTCCTATTTTCAATTTTGTAGGAATTTATTTATGAATGTCTATGGCCTGCCAGT
GTAAAGCAGACTTAGAGCATCATCTTTTACAATAATCTTTTTTTTTTTAATCAAAGGG
GAGATATTCTGGTAAAACAAAACAAAACAAAACAATAGTTTATTCTGCATTTTTTAT
TAAGTCCCTCTGTAAGTCATCCCTGAAATGGGATATGTAGAGTCTTATATTTATTTAT
TTCTCAGAAGCTTATTGGAGGTGATATGAAGGATTTTAAAGACCCTACTAACTAACAA
AACAACAATTTAAAATTAATTTTCAAATAACCTTAACAAATCTTATTCTCCTTATTTT
CAAATTCTTTAACAATGTTTTTCTTATTACTAACATAATATCTTCTGATGTAGTCATA
ATAATATCTAAAATGACAGGTCTAAGTAACTTACATGGATTAATTGAGTCTTCTAAA
TAGTAAGGTAGATGGCACTATTACTTCTATATGAGAAATGAGGAAGTAGAGGTATA

AATAAGAAATTTTTGGCCGGGTGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGG
GAGGCCGAGGCGGGCTGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCGAACAC
GGTCAAACCCCGTCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCTGGCGTGGTAGTGGGT
GCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGA
GGTGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGA
GCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAGAAATTTTTTTGAGTGTATA
CAGTTAGAAAATGGCAAATGGGAATTCAGACCCAAACAGTAAGACTCAAGGATAC
CTTTCTTATCAGTATGCTAATATGAAAACCTAAGCATACTAGAAAATCTAAGTGCCA
GTTGGAAACCAGAATTAACATTTTGGTGTGTAACCTTCTGGCTGCTTTTTCTATGCTA
ACAAACATATATGACATACAAAATAACACACATACACAAATTCCTGTTCACTACTTC
TTTTATGTTAACATCACAATGTACCGTACACAGCTGTATTATTTTATATTTGATTTCA
TATTTTTTCTAAAGTCAGTGTATTTGTCAAATATCAACTTATCTATTTAATAGGAATA
TGGGATGATCTTTGCTTATACATACATACATATGTATATAAAAACAAAATCAAGTAT
TTTAAGCGTTCACCAGAAGTCATATGTCAATCAGTAAAGTATATAATTTTTTGCTGC
CAATGACATATATCATAAAAACGCTACCTATCATAGAATGAAAATGAAACACAGCA
ATATTGGGACACCTATTCTCAAGCAACAGCTTTGTGATTTATTAGCTATCTCACATG
AAATAACTCATTAACTTGGTATTCCAAGCAGCAAAGAAGGATCACTTAGGTCACTT
GCAAATAATACAAAGCTAGGTTTAGGGGTGGGTTGCGCTTGGTGGGATGTAGATG
AAACCATATGGGCCCTTGAGTTTATAATTGCTGGGATCTGCATGGTGGGTATATGGA
TGTTTATTACAGTATGCTAGTGAGTTAAGAAAGAAGAGGAATTATTATTGACTTACA
TCATAGAGTTTATGCAAAAATTAACGATAATTTATTTTTAACTCTAGAGGTATAG
GTACCATCATGAAGGGACCCACAGAAGTATGTAGCCAGTAATTATTGGAGCTGGA
ACAGATACTCTGCTGTCAGTTGTTCTGGTTTTGTGGTCATTGTTCTTGCTTTGCAAG
TTACCAACTCTAAGACCTTGGGCAATACTTTAAGTCTTGGTTGTCTCATCTGTAAAAT
GGGGAGAGCAGTAAGTGTCTTAAAGGTTTATTCTCATGTTATATGACTTACGGTATG
TAAAACATCTGCGTTTAGACACATAGAGGGTGCTTAATGGATGATTGCTCTCATTAT
TAGGCTACATCTAATCTATGAATTTAAAACTGTATAGAAATATGTGACAGATTCTT
TAAGAGCCAAATACCAACTACAGTGAAAAATACTTAACACTTGCTGAGCTCTTAGTA
TGTGTCAGGCTTAACTACCTTAATGCTCATAGCAATCCTATAAGATAGGTACTCTTG
TTATCCTATTTTATATCTTCTAAAATTGAAGCAAGGGAAGTTAAATAATAGGACAAA
GATCATACGCTATCTATCCATATATACCCATCTGGCTGTCTACCTGTCTCCTTCCATC
CATCCATCCACTTATTCATCTACCCATCCATCCACTCAGTACTTCTCTCTCTCCCAC
CATCCCTTTCCCTTTCCCTCTCCCTCTCCCTGTCTCTGTCACTCTCCTTTACTTATCTAT
CTATCGATGGATCGGTTTATCTATCATCTATCTATCTCTATCATCTATGTATAGTTGT
TAATAACACTAACATTTTATAAATTACAAGACTGAAAAATGTTTTCATTAACCTTATG
GTAACAAAAGACCACATTGTGAATAAAAAAAGCAGTAAACACAGGTCTCTGCACAT
ATGAAAGAGATGTCCTAAACAGGAAGAGATGTCCTAAACAGTAGGGATACATAGTA
TCATACAATCAAACATGGCAGCCCTATAAACTTACAAAGCAATTCATGTAAGTT
ATTTCAATTTGACTCTTACCACAATCTATGAGGTTACTATTTTTATTTTTCTCATTTTAC
AGGTAAATTTAATATGGCTTCCAATAAAAAATTAGTATGGTTAATAAATATCTTGA

CGTCTTGCTCCTATAATCCTACCGATAGTTTACAGTAATTAGTAAAATAAAAATAATA
GGAAAAATACCTTTGATACTAGTATTA AATTATAATCATATCATTAGGTAATTTCAA
TTTGTGATTTTCAAGAATCTGTAATATGGTAGCTTCTTCTACTGACATGTTTGAATT
CATTTTAAGGCTTATAATTCACAAGTAATCTATATATTATCTAAAATGTAAATGCAC
ATTCACATGGAGATAATAAATTAGCGTGAAATGGCTGTATTTTGCTCTCTATAATTTT
TAACATACAGGAAATCACTGTTGTCTCAAAAATCAAGGAAATATAGTATTTGAGGT
GAACTTATTCTTTCTACTATTAACACATTTTAATATAGTTCTCTCACAGTGCAACAGA
GCAAGAAGCTTTCAGACACATTTGCTGCTGCAAGGAGCATGCTGTGCTGAACTTAAA
ACACCTTCCCTTTCAAACTCCTTGGGACTGTTTTTTTTCCAAGAGACTTCAAATGCACT
AAATTTAGCATCCGTTGGAGGCACACCCAGGCATATTATAGTGAAAGCCCCAATAA
CTGAATGTGTTACCACTATTCACAATGTTTATGTGTGTATATGCCTTATCTATGATGT
ATTGCAAATTACAAAAATTGTGTTATTATTCACAGTAACAAAAACACTTCCAGCAAA
TTTCTAACAGTGATCTCTTTTGAAATAACTTACATACATGTGTCATGGGTCTTAAACT
TTGTCACTTTTATGTTTCCATCATGTTGTTTTAGCCAGTGAGGGTTTTGTTTGGTTTTT
ATTTATGATTATATACTTTCAAAAAATAGATTTCAAAGTGTGAATTTGATTGATTGAT
TGACTGATTCATTGAGACGGTGTTCCTCTTGTGCCCAGGCTGGGGTGCAATGGT
GCGATCTCGGCTCACCACAACCTCTACCACCCAGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCA
GCCTCCCTAGTAGCTGGGATTACAGATGTGCACCACCACGCCTGGCTAATTTTTTGT
ATTTTTAGTAGAGACAGGGGTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGAC
CTCAGGTGATCCACCCTCCTCAGCTTCCCAAAGCACTGGAATTCCAGACGTGAGCCA
CCGCGCCAGCCCGTGAATTTTATTTTTGAAAGACAAGAATGTCCTTGCCTAATTGC
ATAATAGTTTAACATCATGAAGACTAAATATGCTTTTTAGCCATGACAATTTTATTTA
TTATTGTTTTTCATTTTAAATTTTCTCAAAGATCCTCATCAGTGTACTCTTTTTGGTCTT
CCTTATAAGCGTATTTTAAACAGGACATAATAATAAGATAAATCCCAACTTTTTAAAG
TTGTATCCGTATGTATTACTTTAAAGTGCTATTAATAATAAACGAATTAGAGGCAACT
TTTATTCAATCAGATTTTAAAGTAATTTTACCAAAAATATGGCCTTGATAATGTCTCTG
TAACAGGTTCTCTGTAATATACATGCTGAGGATTGGTTTGTCTTTGCTTTTGATACTA
TTTTAATTAGAAAAGTAATGGGGAATCCAGACCCTTCTCATTTAATAATCCAGAGAA
AAATCAGTCCATGTTCTAATAGTTTAAATTTTTCTACTAAAACCCATGTGAGAATCC
ATATGAGTGGAATGGAGAGGAGTTCAGCTTCAAAGTTGGCAGATTTGAGATGATTC
TATGGCAACAGAAATGTGCTTGAGGGAAATCAGTTGCGGCATCTTCTATAATTGTGT
CACCTAGATTTTGCCTTAGGAATTTCTAGATTTCCATAGAACATTGTGACCTCAAAT
GCTTTATCTTAATAAAGAAATAAAAAGCAGATTAGAAGAATTATTTGCCTACAGTTTG
TGGGAGATGGGCAAGTCTTAAGAGTTTATTAGGTACCCAGAACGAAACATATTTTCT
TGGGCCTCATAATCACATTGAAATACAAGGATTTAGTTATACACAGTGACCAGTTAG
TGAATGACAGTCTTCAGTATCTAGTAGACAGTAAACATATAAAGATGTATTTGTGGC
CGGGCACGGTGGCTCACGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGG
ATCACGAGGTCAGGAGACCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCTCGTCTCT
ACTAAAAAATACAAAAAATAAATAAATTAGCCATGCGTGGTGGCGGGCGCCTGTGGT
CCCAGCTACTCGGGAGGTTAAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCGGAGCT

TGCAGTGAGCAGAGGTCAGGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGGGAGACTC
CATCTCAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAATGTATTTTTACTTTTAACTACAGCGAGAGA
CCCTGGCAGCCTACAGCATAACAATTAGTGTTCAATTATTTAGATTGCATGGATTTAAT
GTGAGGGGTCAATTACTTGTCTAACCAGTGAGCCTAGCCTCTTGCTCAATACTGCCT
GCTTCATGAGGGTGAAGTGTGCTGGAGAAATATATTACAGGATTATCTGCAGATTTT
TTTTAAATGAGTGGTTAAGTCAAAAGTTCTTGTGAAAATTCAGAGTAATAAATTATT
ATGAAGTTGTGTAAGTAAAGGATAGTTTCTTTTACACGGGTAAAGATTAACAT
GAGGAGGAAAACCTTAGCAATGGCATTTAATTCCATTCAATATATTTATATTGAGCT
CCTTTAAAAATACAGGGCCTTGTGGTGGGTGCTGAGGACAGAACAAAAACCAAGTA
ATACATGAACATAACCCTTGATTTTCATGATCTAGTAGACCTATAAAAAGTTGTGCATA
TCTGATGAAAAGAAAATGGTAAAGATATTCCAAACAGTGTATGCAAATCCAGAGAT
AGGATGGAGGGGCTCTACCTGAAGGATGATGATAAGAAAACCGTGTTGAGTGAAGG
GTGATTTGTGGAATTCAGATAAAATATCAGTCTTGAATGCTGAGTGAATACTCAATG
ATTGACTAGATCCCATGGACAGTAATTTCTTCAATTATGACGATGCTAGTGTTTATG
ACTATAACTATCATTCTCCATGCCAGGCACTTTGCCATTTGGTAAATGTATAGTGTGC
TATTCTAACAAGCATGCACAGAGCTTTACTTTAATGTATCCATGAGTTTATTGGGGT
TCAGAATTTAGGTAAAGCTTTGCAAGGTCGTAGCATGGAGTAAAATATCTGAAATTCA
GACCCATATCTAACTAAGTTCAAAGACTGTACAGATATTTCTCCTCCTTTGTGCAGA
GAAGGATAGGAATGGTTCATATTATCATGGACTTAGTCAGATGTTTTAAAATTATA
ATGTCCTGTGTTAATGAAGAAGGGATGATATTCAGTGCATATTCTTAACCGTTACTT
TGCTTAATGCTCTCGACTTTTCTGTGAGATGGATAGTGTAGATAAAATCCCCAAGGG
GACTCAGCAAGTGCAAGTAAAACAATGAAACTTTAAAGCCCTTTGTCAAAACCTCTC
TTTTTCTCAGAGGATGGAAGGGCCGTAAAGGTTGGTGAGGAAGGATGGACCATTTC
CTATGTAGTCTTCTGACAATATTCAAACAAAAGGAGAGTCAGCAAATCCCCCTTGAT
GTGGGAAGTTTTAATAACAATTTGCAGAGTGTCTCTCTGGAGTAGACATCCTCCTCTG
CAATCGTGTCTTCTATATAGCCTCAGGGCTTTGGGTAGGTAATCCTCTCCAAGGAGA
GTCCTGGAGAGGGCTGTCTACCCCCCTTGACCATCCTCTAACATTATTCTATAGCTC
AGCTCCTTGTTTCTGTTTCCTGCCTTGTTTTGTCTGAGTCTGCAATTATGATGTAAGC
ACCATGAAGGAAGGTATGTTGCCAGTGTTCATCAGCATATCCCCCGTGTGTAGCA
GCGCAAGGGATATAGTGAGCCCTCAATGTCTATTTGTAGAAAAAGAATGAACGTA
TCAACGAAATCTGATACATATTCATTGTGTCTGTTATCTCCATCTCTCTTGTCTGCC
TTGTTATCTTGCCATTTTCACAAAAGGCCCAAGGCCATCATTCTTGTGTAACCTC
CAGAGTGTTAATTTTTAAATTAATAAGGCTTTCTACATGAGTGTCTATTATTTGA
GAAACCATGCAAGATCGTG
TGTGTTGCACTCTATATTATATTGAATTCTGGATTTTTTCTTATAAATAAAATTTTAA
AAATAGTTCCTTAAAAATAGGAATAAGATGTTTTAGGAGGCACAGAGAGCAAAGGA
GAATAAAAATTGCAGGTTTGGGGTTGTGCATACTAATTGCCATTGAGTAAAGAGAG
CACACTGAGGCCATTTAGAAGAGAATTAACGTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTT
TTTTTTTTGTTTTGTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCTGTCACCCAGGCTGAAGTGCA
GTGGTATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGTGATTCTTGTG

CCTCGGCCTCCCAAGCAGCTGGGATTAGAGGGCGCCACAACCACGCCAGGCTATTT
GTTTTTTTTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGT
CTCGAACTCCTAGCCTCAAGTCATCCACCCGACTCAGCCTCCCAAAGTGTTGGGATT
ATAGGTGTGATCCACTGCACCTGACCTTATTTTTATTCATTTAAAAATATTAATGTT
ACTGCATAGGGAGTAATGGGCTTAACAATGAGGTGACCAAAACTCCTATGTACCAT
GCAGAGCAATGTATCAAATGTTTTAACTATAAACTTCTCAAAAACATAAACCTAAT
TGTTCTGCAGCTGCAGGTTATATCTGCCTTGTTGAGCAAAATTTGGTGGTGAAAAT
GCCTTGCTTCCATTTTTCTTCAATAACTGATATGGTTTGGCTGTGTCCCCACCCAAA
TCTCATCTTGAATTCTACTCCCATAATTCTACTTGTGTGGGAGGGATCCAGTGGGA
GGTCATTTGAATCATGGGGGCGGTTTCCCCATACTGTTCTCATGGTACTGAATAAG
TCTCACGAGATCTGTTGGTTTTATCAGGGGTTTCTGCTCTTGCCTCCACATTTTCT
CTTCTGCTTCCATGTAAGAAGTGCCTTTCACCTCCCACCATGATTCTGAGGCCTCCCC
AGTCATGTGGAACTATAAGTTCAATTAACACTACTTTTTCTTCCCAGTCTCAAGTATGT
CTTTATCACAGCATGAAAACGGACTAATAACAATAACCTATATAATTTTGAAAAGTAC
TTGTCTAATAGACTTTCACAATAGAACTATATCCTTATCAACTTTGAAAAGTCATT
GCTTAATGCCTTTGGATAACTGAATTTTCTAAGATTATTTAATTTTGAAAGTTAAAT
TTTATCCCAGTGTTGACGATTTTTGTATGCTACTTTTAAAATATTTTGTGAGTGATTT
ATATCTATGGTGCAATCTTGTAATAAATAACAATGCAAATGTGGCTAGACCATTTA
AAAATCAATATGTTATAATTCAGCCCATTTAATCACTTTAGTTAAACATCTTAGGAA
CAACTCAGTTCCATTTGAGAGAAGACACAGTTTTCTAGATGTGTGTTGTGGCATCAT
ATTGCTTTACAATATCTTACATAAGGTGAATTCAAATCATATCATTGAATCTGTTTTA
AATTCTGTCATAGCTTAAGATTAGTGAATAAATATTGGCAGGTTTATGGAAGTAGGA
TGTAACAAGACAAAACAAGGGTGAACAAGTAATTTTAGTATATTATTCCTTG
CACAGAGAAAAGTCATTCACACCTTCTTCAGCTTTGTGAAGAAAATAGACTAAAATC
CTGTTGATATAGCAACTATGTTTTCCGTTTCTTGTATAAAAATAAAGAAAACCTCCTA
TTAGGAATTAGCCAGACATTTAATTTTCTCTCTTCTTCTCTATTTTCCCTTACAGTC
TCTTTGAAGGCAGGCAAAATTTCTATAAAGTTTTAAGAATGTTTTAAGATTTTTTTAT
TGTGAAATATTCATAGACTCACAAGGAGTTGCAAAAACAGTACAGAGATTTCTGT
GTATAcataACCCAACCTTCCCAGTTACATATTAACCAAATACAGTATATTACCAA
ACCCAATAAACTGACATTGGCACAGTGCAATCAACTAGACTGTAGACCTTACTTGGA
TTTCACCTGTTTTTGCACATGCTCTTTTACTGTGAGTCATTATCTGTTATTCTATGACA
TTAACCATGTCTATAGATTTATATAGTTACTACCACTATCAAGATAAAGAAGTGTTT
CATCACCACAAAGTAACTTAAAGGATTATTTTTATAAAGTAATGACAAATGTGTCAA
AAGCCATTCTGTGTTATATAGCAAGTATGTTTTGAGTTATTAAACTCACTGATCAT
GTCTTTCAGTGTCATAACTTTGGGTTTCCCTCCCTAACTATAATAATCCTGATGAATT
ACAGTTGATGAATATGAGAATATCCAACCTCTCCTGACTCTATAAATATATTGACTG
AGATTGTAATATTTATGGTGTCTTAAGGGGCGCTTGTTTTATTATGATGATGTGAAC
ATGTTGAGAATAGTAAGAACAGCCCAGTTTAGCAAACAGGATATGAGTCTTCTATAT
CCAGCTCAATCGTTGCCCAACAGGGGACATCTGCCTTTGCTACTTAATTTTCCATTC
TGGAATGTGAAGTGTATGAGAATGAATAATCGTCTCCGATTTTCCAGCACATAAT

AATCTGAGGAGAGCAGGTACAGCAATTTAGGAGCTGTTTTCTTTTGGTTTCCAAAA
AAGTTCCGTCCAGTGGTCTAAGTTAGTCGTTTACTAAGTGATAGAGCAATTGGCTAT
GCTTTTTGAACGGACTGATAATTATGTGGATGCAGCAAATAGGATATAGACAATGC
ATCTACTCCATTACAGTAAAAAAGACTCTGATAGCAGTTAATCCACATAACCAGGCAC
TTAGCTTAGGCACAGTTGGAGGAAATGGAATGGTAATAGACTGTAGTATGGCATGA
CAGGAGCTGTAGCTTGAGATTCAGAATTCCAACCTCTGCCTCTCAATATTTGAGTCCT
CATGGCCAAGATATGTAAAGTGCTCTGTGCAGGTCTTGGCAACCATCCACCACACAC
TTAGTATGCAATATCTATCTTTATTAGTCAAGGATCTGGAAAGCTAGTTGATGAGAC
AAATGATAGAAACAAGAGTTCATTAGATGAAATAAAGTAATAAATGATGCAAGAAT
TTAAAAAAGATTTAGAGAAGGAAAGGGAACAGAACTCACATGCAAGTAGAGCAAC
TGTGTATCAGATAATGTGCTAGCTGAGTTAGAAACCATGTCTCATATTACCCTGAAA
ATAATTCTGCAAAGCTGTAGGTGTTATTTTTTTCATTTGACAGGTGAATTCATGAAG
GCTTGAATATAGGGTTAAGTGAGTTGTTTCAATGTAGTTATTGATTCAAATCAAGAT
CTGAATGACTCTAAATATGGTGCTATAGAGATTTGAAGTAGGATAAATAGGATTTGA
AAAAAAGAAAAAATATATAGGGAAAGGAATTGGTACACTGTAGCAGTGTCAATAAT
GAAGCTTCAGTTGTGTGATTCCAGATGATGTATGTGAGGCCTAATCAAACAGCTTTG
TGGAATCAAATTTCTGCTCTTGTCTCCAACCTGGGGACGAGTTGGCTCGGGATTAAG
GTGGGCGACCTTGGGAAGACTAGAGTCTAAGCAGGACTTTAGTCCCTCATAAGAAT
TATATGAGGATGTATATTTGCATACAAATTCCTGGGCCCACCGAGATCTGCCAAATT
GGAATGTGTGGTGATATCACCCAGGGAAACATAGAGAGCTGTTATAATTAGTCATG
AAATATTTAGTACTGAAATTATAGATTATGTTAAATAATCACTTATAGGGGACATAG
CAGGGTTGGCAGGTAAACCATACAGCAAACAGGGTTGTAAGTCAGGGCCTAGAGAA
TTTTCAAGAGGCAGGAATTCTGCAGAATGAAGGCCTGGTCTCATGCAGCACCATGG
ACAGCTCCGAGGCACTCTTGTTTCTCAAAAACCTGAAATCAAAAACCTTTGCTTTTC
ATCATGCAACATACCCATGTAACAATCCTGCATAGGTACTCCCTAGTCCAAAATTA
AGTTGAAAAAAAAAACTATACTTTCATTTGAATACAGTTCTCTTCGGCTTTACCAGC
TCTACTCTGGAAGGAATATCTTTTACTCAATGAAAGGCCATCCCCTGTTAATGCCTG
GCCAGGTTCTCCTTATCAGTCATTCACTATCTTTGTGTGTGAGTGAATAACATATAA
TGCTATGTTTAGTGGATGGAGTAAGATTACCTTTGCAGAGGTTGTACTGGCTTACCC
CTTTGGTTCTTGAGTTTTCTTCTATTAGAGTTTTTTCCATCCCTAGGTTTCTATACTG
TTCAAATGGGTTTAAGATTCTTGAAGGTATTCCTCTGACCTTGTAATTTATGCTTGTC
TCCTAGCACAACTTTTTTTTTGTAAAGGAGGCACCAACTATGTGGTTTGCTGGCGATG
GCATACACAAATCAGGTGGGAGGAATTAATGAGAGCAGCAATTCCAATATCTGGTT
CTTCAAGATTAACCTTGATAGTTTAATTCAGCATTCTAAATAAGCCTCATAGATTTAA
AAATCTAGAATAAACCCACATTTTTAAAAAAGTTTTATGTTATCTGTGCTGATAAT
GCACGCTGTACATAATAAAATATTATTTCTTTTTTTTAAATTTATTATTATACTTTAA
GTTTTAGGGCACATGTGCACAATGTGCAGGTTAGTTACATATGTATAACATGTGCCAT
GCTGGTGCCTGCACCCACTAACTCGTCATCTAGCTTAAGGTAAATCTCCCAATGCT
ATCCCTCCCCCTTCCCCCACCCACAGCAGTCCCAGAGTGTGATATTCCCCTTCT
GTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCAATTCCAATATTATTTTCTAAGTGGCAGTGGAAG

AAACATGGAAAGTTCTACTTCATCCATCGGTGGATTAGAATTTGTATACCATGAGAT
GATTAATTTTCAAACCAGTTTGAATCTCACAAAATAATGACCCTGTTTTTTGAAGG
ACAAGGCAGAACAAGGAAGTAGGCTGTGCCACGTTCAAGTCACAATCTCTAACATT
TGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTAATCTCTGTTGCTTG
TTCACTTTCTCTTGTAATCTGCATTGATTTGCTACCTGGCTATTTGTAGATTGACTTCG
GCTGCCAGGAATGGAATGTTTTTCATAAAGGAACATATGCCTTAATGAAAGTACCAT
AAGAAGGGAGTAGAGTGTGACCAATTGCCTAGGTAATAAGTAGTGACAACAATGAT
ATTATTCTAGTATAAATGGAATCAGTTTTTCTTTGCCAGGGGGCATGATAAAGAAG
GCCTGGCTGGTATATACTAGGTGGGACACACCAACAGTGCCTAGAATGTCAATGGA
TCAAACCTGAGGGAACCAGAAGTTGAAAAGACATATCCCAAAGAAAGCATTTGAT
GTTAAGGGTTGGCTTACTTAGAACACAATGAAAAATATTACTAAAATTTAAACTAT
GATTTTAGCTATTTTTAAATATGACAAATTAATAGCAGAACATTTTAATAAAACAT
TACTTAAGGTCCACAATTTTCTGTAAGTCTAATACATGGGTCATTAATAAAAAAT
TCCCATGATTTATGGAATCAGATTTTTTTAATACAACGAATTCTAAATGGTTTTATA
ATGCCAATTCCAATTAATATCCTAATTATAACATGTCATCCAGAAGGGTTAATGACT
AAATTTTATTAATATTTGTTTTCTATTTATTTTGATTTGTGCAGTTTATGTGTATAGTA
ACGATAGCTGCAAATTAGATAACCATTAGCATTAAATAAGGTATATATTTTAATAGAA
AATTAAGTTAAGTATTTGAGCTAGCCTAAAATATTCAACAACCTTAAATTTGTTTTTT
GTGGATCACATTTTTTTGAGACAAAGTCTTGCTCTGCTGCCAGGCTTGAGTGCAGT
GGTGCATTCATGGCTCACTGCCTCAACCATCCAGGCTCAGGTGATCCTCCCACCTCA
GCCTCCCGGGTAGCTGAGGCTACTGGCGCACGCCACCATGCCAGCTAATTTTTTTGT
ATTTTTTTTTAGAGATGGTGTTTCACCATCTGGTCTCAAACCTCCTGAGCTCAAGCAAT
CTGCCACCTTGGCCTCCCAAATGCCGAGATTACAGGCGTGATCCAGTGCCTCAC
CCCTGTGAACCACCATTAAATAGCTAATAAAAAGATGCATGTCAATAAAAAATAACA
ACTTACTAGAATGATTATGTGAAAATCATTATTCTTCCAAAGCATGAATTTTCAA
CACACCTTTTGTTACTGTTTTAAGAAGGGAATCATTTCATATATTTGCATGTAAATC
ACTTTTAGTCTCAGAGAACTTTCCATAAAAAGTTTTTTTTATTACTGCTGTAACCGATAG
AGCTAGTGGACTATTAATTTAAAAGCTGTACATAAAAACACATCTATAGCTCAAAT
AATCTAGGATACCTTTTAGTTTGGGGAAATGTAGATGAAAATGAAGTAATTACAGA
ATCCTTGTTAATTTTCAGATTTAGACAGTCTAGGCAATATCTTTCAGGAATGAAGAG
ATATGTGTTTTTTGGCATCTTGGTAGAGTATATCCCATTTGTAATTTCTTTTGTGAAGT
CTAGACCAGATGTGGCCATAAAAATAGACCCTACTACAATAATATATTTTCATAGAT
AATCCAATAAAGTCAAATCTTATTGCAGTAGGCTTAGAACTCTGTTTGCACCCATGG
AATTTATATCAGTTTTTTGGCAAATCCTTTCATCTCTGAGGATACTTTTTTCATCTCACA
TATACCCTATTTTCTGAACATTTTGCCTTCAAAGTATACCTCATTTATCAAGAATTTCT
TCTTTATTCATCTGACTTATAACAAGTGGCAATAACAACGTCTGGTTCCCATGAAGTA
ACCAGTGACCCTTTGAAATAATATAGCGCTGGAAGAAAGAAAAGGAAAGGGAGAC
TGATCATTGAGCAACTCTTTAAAACCATGTCACCGTTAAACACATAGTTTATTTTATC
TTTTTTTTAGAATTGTGAAAACCTATATTAGCATCTTCACGGATGTCTCCTTTGTTA
CATCCCCGCTTCTGTGCCTTGCCTGCAGTAGAAAAAAAAGGACATGTGTATCCCTA

TTCCCCATTGTCTTCTCATTCTACATGAGAATGAGAATTCTTTTAATTTCTTCTCTATC
TACATGAACCCACTTCCATTATCTGTTTGTTTCAGTTCTTTAAATGCCCTGAAGCTAGC
TCTGTGACTGGGCAGTTGAAAGTTCTGGACTTAGCATCAGGTTAATTTGAAAAATAC
TTATTGAGCCACCACCATATGTCAGCCACTACTGTAGATGTTTTGAATGTGTCAGTG
AACAAAGCAGAAAAGATGTATGCCCTCTGGATTCTTGGGGGTCTCAAATAGTGAAA
GACAGATACGATAAGTATATTGTATAGTATGTTCAAAAAGTGATAAGTGCTGTGAAA
AAAAAGAAGAAGGGTAAAATAAGAGATGGCTCATGCTGGAGTACATTCCAATTTTA
AATAGGGTATCATGGTATTCTTCATTGAGAAGGTGACATTTGAGCAAAGATCTCAAA
GAATGAGGCATGGGGTTGAATCATGTAGATATCAGCAGTAAACTCATTTTGGGGTTCA
GTAACAGTCAATGCAGAATTCCTAAGCCATCGGTTTATCTGCTGTTTGGGGCTGGT
TATCTGCAGTGTGGCTAGAGTGAAGTAAGTGAGAGAGGTTTAGGAGAGAATGTTAG
TGAGGTGAGGGTGGACCTTTGAAGCCATTGTAAGGACGTTTTTCTCTTTCTAAGTGT
GAGAAGATGATGCTGACTGAGACCAGGGTGATAAGAAATAGTCATATTCTGAACGT
GTTTGGAAAGTGGGGCCAACAAGGATTTCTGGATGAATTGGATAAAGGGGCATGGGAG
AAAAATGGAGTCATGAATGGCTCCAACGTTTTTGTCTGATTAACTGGAAGGGATAA
AGTTGCCCTAAACTGAAATAATAAAGACTATAGATAGAATGGGGCGATTAGGGAGG
CATTAAATTTGGATATCTGTTAGACATATCACCAGATATATTGAATAGGCAATTGAA
TAAATACCTTTAGAGTTCAGCAAAAAAGGTCCAGGTTGGACGTTTAAATTTCCGGAGG
TGTTTGTATAAGATAACATTTAAAGCTGTGATATCAGATTGTATCACTAAGGAAGAA
TATAGATAGAAATGACAACGTGACTAAGGACTCTAACATTAAGAGGTGGATTGACA
AAGGAGAAAACAGCACAGGATAATGAAAAGGAATGATCAGCCAGGCATGGTGGCT
CACACCTGTAATCCTAGTACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCAGATCACGAGGTCAGG
AGTTGGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAA
ATTAGCTGGGTGTGGTGGCACACACCTGTAGTCCCAGCTGCTCTGGAGGCTGAGGCA
GAAGAATTGCTTGTACCTAGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCCAAAAGATTGTGCCA
CTGCGCTCCAACCTGGGCGATGGAGCGAGACTTCATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAGGAGTGATCAATGAGATGGGAAGAAAAACA
AAAGTGTGTGGTGTCTCAAAAACCTGACGTTCTATTTTCAAAACCTACATTTTGGGT
CTCCTTTTACTATATCCTGACTTTCTAGCTATATAACCAAAAAGGAGAAAGCAGTAAT
TTTTTTAGATATAACATGTTAATAACTCTAAGGGTATTCAATGAATCTGAATAATTC
AGTGGTATAATGTGAAAAAATATAGTATTCATAGGAAAAGGAACAGAAGTTAGCTC
AGGAAATGACTTGAATGAACACCGAAGCCAAATCTCCAGCGCAGGTCCACGTATTA
TTTGTCTCAGTGGTTGAATTAGCAGCAAGATTCCCTTAGTAGGATGAAAAAAGATGTT
GTGAGCATCTGTATCTACATGACTGAATTAATTCCTCCAACAATGAAATGTAGTTA
ACGTAGTATCTCGAAAAGAACCCTAAGTGGAATTCAGGGAACCTAAATTC AACCA
TGGTTTTGCTGCTGACTGATTGCATTCACCTCAAATCTATCATTAACTCCTTGTGCC
TCATTATCCTCATTTACACCAATAAGAAAAATGAAATATTCCTCCTTCCTACCTCAC
TAGGATGTTGTGGATTTAAATGTGTGAGAAGTGCTTGAGATGCATAAAATTTGATGG
AGTGTTTTATTCATGAATTCAAGGCATCTGAAGTAATTTGACCATGATGGACAGTTG
CTCCTTGCACATTTTTTAGAGTGACATTTCCGTTACTGACCCACCCATTTATGCAAC

ATGTTGCCTAATCTAAATTTAGGTCAAACAAATTGACCTTATAGGTAAGCATTATA
TCTATTAATATTGTATTTTTGTATTATTTATAATATTCATCATTACCTATTTTCTCA
TGCAATATATGTTACTGAACACATATAGATTA AAAAGCCTTCATCCCTAAATAACAA
TGATGGGACCTTCCATTTTTATATCCCTCTGGCATT TAAAATGTGCTTTTATAGCCAT
CATCTCCATTGATCTCTCAGTCCCTTGAGGTTGATATGACAGATATGCTTTTTCCATT
TAAAATTACGGA ACTGACAGTCTCAGATGACTTTACCCTCCA ACTACTGTGTGAAG
AAGCAGGGTCTGGCACTGAGGTCTTCTGACATCCAGTGTAGAGCACTATACTTCACA
ATATGGCCATTGGCTTACTTTATTACAAGCACTAAATATTTTCCACTGAATACGTAAT
ACCTAGAGGAGAATGTCGTGTAAAACAGCAGCAGTAGAACAGAGGATTA AATGACC
CATTTTCTTGAAGTTATCTTAGTTTTAAAGGGTTTTTTCTTCATCACTAATGACCATC
CTGACTAAGAAATTATTCTCATAATACATGATAATATCTGCGTTTTCCAATGCGAC
AAGAATGTTAGGATGTCTATACATGATCTTGACAATCCCTAGCTCCATCACAATGTG
TCCAAATTCATTTTATTTGGCTAGACAGGCATGTAGTCTTACTTTCAATGGTTGGCTC
TGCTGGATGCTATGTGATCTAGAACCTGTCACTTACCCCTTCTAAACTTCAGGAATTT
TTTATCCTTAAGATAACAAGAAA ACTCGTACCTGTTTCAAAGAGCTGTTTGTTC AAT
CACCTATCCATTGATTATCTTCTATATGCCAAATGTTTTTCTAGGTGCTGAATTACAG
GAATGAATCAGAAGCAAAAAGTTCTTACTCTCAAGGATCTTATATGCTAATGAAATA
GATGTTAAAAATAACAATTTTTGTTTCATTTTATTTTATTTTATTTTGTGAGACAG
AGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAGTCTCTGCTCACTGCAAC
CTCTGCCTCCCGGGTTCAAATGATTCTCCTGCCTCAGCCTACCGAGTAGCTGGGATT
ACAGGCATGCGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTT
CACCATATTGGCCAGGCTGTTCTCGAGCTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCCTCCACG
GCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACGGGCATGAGCCAGCGCACCTGGCATTAAAAAGT
AATAACAATTTTTAAATATCAATATGTCTTATACAGAAAAGTGAGCAGTGTGGTAGA
GTGTA ACTGGAATGTGAGTTGAGACATAACACCAGACAGAGAAGCCAGAGAAGGA
CTTTTGT TTGAGGAAATGACATTTGAAAAGGAACCTGAATAGTGACAGAGGCAGAT
ACCTAAAGAATATGTTCCAGACAAAGGAAACAAAAAGCGTGCAATTGCATAGTCAA
CTTAGCCTACTTGAGGAAAAGTGTGAGTGGATTTTGGTGATGGAGAGGTAAGTGCC
AGGAGATGAAGGGAGAGATCTGGCATGCATCAGATGATGTGCAGTCTTCCGGGACG
TTGTAAAGAGTTGGGCTTTTTTTGTTTATAAATTA AATGTTAAGCCATTGGGGTTTTT
AACCAGAGGAGTTATGTGATATGATCTATAGTTAAATTATGTTTGTCTTGGATGGA
GTGTGCATTATGGGAATTTATACAGAAACAAGATTTACATATATATATATATAAAA
CTCAGTGTCAATAGAAAATAATAAAAACAAATTTTATCCATTGATAATTCTGGCATT
GATAGTAGTGGGTATGGTGGTAATAATTGTGTGTAACACTCAA ACTTTCTGAAAACC
TACACTTGATCTGTAAATCCAAAAGTATATGTAGCAAAAAGCCATAATCTGCTCTTAT
TTCTGCACCACTTGCACCAGTGTGGAGTGATAAGGCAAATTATTCAGGCACCTGTGT
AAGCCTTCAGTGTCTCACCCCTTGTATAACTCTCCACTAATATTACATTGGTAAA
GACGTCCCTGACCTATATGTCACTGAGACCTCAAAGAAAAGAGCAAAGCTAAAGCG
TAAGGGGGAAAAAAGCCAGCTTAAAAAGACTTAAAGGTTTCTGGGACCAAAAAA
AAAAAAAAGTCTTTGAAAAATGAGAAAGGAAGGATAGAAGAAAAGATTCTCCT

TTGGTCAATCTGGCCAACCTTTGGAAATAAAAAGTATTGTGTTGCAGCTAATAACTA
TTTGTCACTGCAGGCACTTGCTGATGTCTGCCCTTTAAAATGACCCAAACTCGTTGG
CCTCGAAATCAGAAGCCAAGGAAAAAATCTTGGACATAATGTTTTCTGTAGAATTAC
CAATTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCCCTCCCTCTCTCTCTCTCTCCATA
TCTATATATATATAGATGTATATATATTTTTTCTGTAGGAACTACCAATTCCTATCTA
TAGGGACTGATTGAGAAGTCCCTTATAGCAGTTTTTCTTTGGCTTTTAGGATGCAAT
GATTATTGGTGAGAATAACTCTTTCATTTACATTTGTCATTGGCTTATTTGAATGTA
ATCCTGATTCAATCGTTATGATCTCCTTTAAGTAGGAAGAGAAGCTGGTATTACATT
GTAGGATTTTAATTTTGTACTCATGAACTTTTGAAAAACATTACTCATACTCTTCTG
ACTGTCAAATTGGCCTCTAAGAGGTCCACATCTCAAGAGGTATCAAGCATTGGTAAC
TATTTTTTGGTGTTGTTTTCTCATCATAAAATGTACTTTTTATTAGGTGACTTTGGAAA
TTTTATTGAATCAATGCATGACACTGCCTCATTCTAGTAATCTGATGAAGCAAAGCT
GAAAAACAAAATTTGAGGATTGTCAGTATATACTTTTTATTTGCAGTCAAGAGTTA
TGCTGCAAAAATGGTTTATTGAAGTAACAAAATTTTAGCTGATATATTAATCTGAAA
GATACAGTATACATTTTTAGTATGGAAAAGATGAGGAAAAGGAGGTTCTCTTTCCCTC
TAGGTATCTAGAGCAAACCTGTAACCTGTCCTTGGTATTTAATTTTTGGCTAAGGTACT
GAGATTAGAGGTGGGGCCTTAGATATGATTAATTGTCAGACTGATAAGCTAGATATT
TCATTGAGTTTCTGTTGTGCTCTTTCTTTCAGATCCTCTGTTTCGATGCTTTGTTATAAA
GATTTGGGCATTTCAAATCTTCTCCATATCTGGTGTCTTTCCAAACAGCAGGTCATA
GACTTTACACAAAGAGGAACGACACAGGTTATAAGTAGAAGTGTTTTAAACCCTGA
GTTCCATTTTCAAGTTTTGCTTTCTTAAACATATTTTCCCTTATGTGATAAATGCGAGTG
TTGAATGGTGATAAATACCACCCATAGGCTTTAAAGCCTAAATGTTGAATTTGACAC
TGAGAGTTTAAAGGCATCATGAAAATTTCTCCAGAATAATGTTCAAGCAATTTAGG
TTTTACAGGCAACTCAATAGTTTTGAATGATGTAGTTATTTTGAAAAAGTCACCATA
AAACGCTATGTTTAGGGAATTGGTACTTTGCATTTATCAGAAGATTGTAATGTCAA
TCGATTGGCTTGCTATTTGGAATATAATTTTTTAAATTATAGTTCAAATCATTAGGAT
TTAATTCATGATTTTGTACTACAACTAAATCTATGAAAAATATCAGATATTTATTTT
AAATTAGAGGCATGTAAAGGAAAATATAAATTTTGAAATGCCATTTTACTGGATTTT
TCTCTTCAGCCACCCTAGGCATTTGTTACATAAAATATTTCTGAGGAAGTCTTCCAC
TGATTTTGTAACAAACATGTTTTATTGAACAGTTCTTTGTTGACTAGATTAACATTG
ACCATTGTATGCAATGCATTCTCAAATCTTAGAAGCTGGTTTTCTTTTTAATCATAT
AATTTACTTGTTTTACAGTGAAATTAATGCATGTAAAAAGTATACCTATATAGAAA
GTTAAAAGAATATTGCTAACTAGTTACTATACTTCCAAATTGCCTATTTTCTGTGTCT
TGCATTGGACAGTAGTGATTACCTCTAAAAGAAAATGGATGGTCTTTGTTTCATTGA
AGGGATGGATAATGGACATAACTGGCATTCTTGAGCAATGCAATTGCAAATACATG
TCTTTGCATTTATGGTCCAATCATCTTCTTACTATGATAGCATATAATTGAAGGTTCA
AATAAATGCCTCGTCCCTTCTGTGGCATATTAAGAGAGAAAGAAAAATTAGAAATA
CTTTCAAAGCTACCTCACATACTAATGGTAGAGTTGTTTGAGTATTTAGGTGATTTA
ACAAAGCTGATGTATTTTATTATGCTTGATCATTGAGGAAAATTTATTTATCGGAAT
GCTTTTGAGAGCATATATATTGTCAGAGATAAACACAGCTGGATATTAAGAGGTA

AAAACAGATTTTATTCAATACCTCGTGAAATTAGGGGAGAGCTGAGATCCATTCTAA
TTTGTGCAGAGGCGACTTGGTTGTTTTAAGGCAAGAAGGAGGGAGAAGGAGTGGGG
GTTCATTTCGAGTTAGAGAAGTAAAAAAGTACAAAGGGCTGGACAGTGTAAATGTGA
TTAGGCCAGCTGTGTTAGCTGGAAGTTATTGAAGTTAGGATTCTATCTTCCCACAGA
GAACAGGAGACAGAGGACTTATCCTTCTTGATGATGTCATTTGAAAAGAATGGCTTT
CAGGTCCTTGAGTGAGAGACACTTCTGATTTCCAAGAGCTACATGTTCACAATTGTA
AGCCCTTTTGAGTAAATGTTCTAAGAAACGGAGGTAAGAGTCCTATCAACAGATGT
GTGTTGGCTAGAACAACATTAATTTTCTGGCAGCACTGAGCTTTCTCAAGCAGG
CACTTAAGGGAAGGCTAGGGTCATCCTAGGGACATGGCCTTCTGGGGCTAGAAACC
ATACTAGAGTTTAGTCAAGTCTTAGTGCAAGGGTTTGGACAGAGTTGTTAAGTGCTG
AGAGTTCTGTATTTCTCACTGTCACAAAGGAAGATCAGAAGCTCCTGATACTTTTTT
CATCAGTACAATTGAATATATAAATCCTATACACAAAAATAAACTAAGCTTATACAA
GCATATTGGTCAAGGAATGTTGCTGGCCTTATTAATTAGATAGCCCAGTTAAAAGAA
GAATTTTTTAATATAATTAATGTTAAAGTAGGATGATAGTATATAAAACGTGTCTAC
TGTCTGAATACAACTAACTGTTTGGTTTAGCATTACCTCAAGATCTCTTAATAT
CCCCAAAGGGTCCCTAAAACCACA ACTTATCTTTGTGCTCATGAAGTAGAGAAGA
GACAGTTAATAGACATTTCTAGCTGATAGACTGTTGTAGAGCAGAGAACGCTCTGTG
TTTTTGAAAATTAACATATGAATTTGCCCTCTTCCCCTATTAAGGAAGAAGAGTT
TCTTAATTGTGCGAACACATCAAGTGA ACTATTCAATTAGATTTTTGTGACCCAGGG
TATAAACATCTGGTTAAGGTTACATATTTCAAAGGAACAAAACACTAGAACTCTTG
GTTTTAAATCTCATGGCTGGAGGATAATTTGCAGCAGAGATTTATCTGGCAAGCATA
CAGAATTGCTGAGACTGTTCTAAAGATGTAAGTGTGGGTGTTTGTGTCGTGAAAATA
GCTGTTTACATCTATTAAGTGGATACCGATGGTTGAAAGTGCCGTCTATGTCAAGTT
TTTACCAAATCAACTTTTGCCTCACTGTGTCAGACCATTTTACCTAATCAACTTGGAC
TGCTAATGTCCTTTCCCCTGGCACC ACTATCTGTCTCTTTTGCAAAGCACAGAAACG
GCATGCATGATTGTAGTTTATAAAACACATGTACCAATGTGGTCTACAGCTTCTGTT
GAGTTCGAGAGGGTCAGTTTCTGTAATCTTCTTGGCACAGAGTCAAGAACAGCTTC
ACTTTCCTCCTGCTACCTCTTACCCGTAAGTGTGAACCCATCACTTTGCTAACACTC
AGGAAGGGGATTACACAAAATAGAGCAGGAGCCCTCTGACCTGAATATGCATCTGA
GCCCTAGCCATAGAGCTTCTGATTCAGTAGATCTGGGATGGGGCCTAAATATTTGCA
TTTTTAAGTGTATAAGTGTGCTGATGCTGCTGGTTCCAGGACCACATTTTAAGAAA
TATCGATAAAGGTGGAGAATTA AACTGCAGCTCAGAAGACCTGAGTTCTTGCCCCA
GCTTGACTTTTACAATCTAGCAAATGGATAAACTCGCAGGACTTCAGTTCTCTTCA
TCTACACAGTGAGTGGTTAGATTGGCTTTGTAATTTAAAATTAACAGGGTTTGATT
CTGATTCACTACACAAGGTTCCAAAGAAGGAATGATATCTCCTTTCATTTCTTCACTT
TGTCTTCTGTCCCTAGGTAATCTTATCTATGTTCTGATTTAACCTAACTAATGTTTCT
GCAAAGCTTCTAATATTTACATCTCCAGCCCTGAAACTCTCATTTGAATGCTAGTCTT
ATATACATAACCCCTGCCTAATTGACATCTCCACTTAAATGTATCAGAGGCAACTC
AGACTCAACAAGGACCAA ACTGAATGTTTCGACCTTGTCTTCAAACCCGATACACAT
CCAGGTTCTCCATCCCAGTGAATGACACTATCCAGTTAAGCAAGCCAAAAGTCTGG

ATTTTTTTTCTCACTCTTCCTCACTGTCCGTCAACTACCATTATTAATCTGTCACCT
GGTCCTACTGATTTAACCTTCTCAATATCTCTACAGTTTTTCTTTATGCCATTAGTAT
CCTAGTGCAAGCTACCATCGTCTCTCATTGGAATTAACACAGTAACCCCCCTACCCA
CCAGACTGTTCTGCCTACAGATAGTGTGATATTTAATAAATAAATCTAGCCTTGG
CTAGATTTCTCCTTCAAAGGTTACATTAATTTTAGCCTTAAAATGGTGTGCAAAG
CTTTGCATAGTCTGTCCTTTGCTATGTTGGCAGTATTTTTTACTATCCCTCTCATCTGC
TCATTCTCTGTACTCCAACACTACACTAACTTTGTTTTTTTTTTTTTTTATAGATTTCTCTAA
CTACAGTGCTGTAATCTCTTTTTTCTTTGCACGTAATCCGTTTGTGAGGGAATCT
GCTCACTGTCTCCACCCACTCCACACACTCACGTTTTCTGCCCCTTACCGGTCTT
GATCGGTTGTCACTTGCTCAGGAAGGTTCCCTGGTCACCCCCTCCACAAATTGAAT
TAAGTCCTCTTGCTGCATGCTGTCCTAGTGCTCTTTATTTTCTCTCCTCATCCTTAAT
TCAGTTTGTAATTACATGTTATTTGTGTGAGGATTTGATTATTATCTGTGTCACCCAC
TAGATATTGGGCATTCTTTACTTACTCACCCTGAATTCATAGAACCACAGTAATTG
TACACAACAAATATTCAAGAGAAATTTATTGAATTGATGAATGAAAAGTTGTACCTT
AACATGTTCTGACATGTATCCAAAAAGAGCTCCCCTTTGGGGTCTATTAGGACTT
TGGACCTAGGTAAACGTAACCCTAGTTTCGCTCAGGTTTAAACAGTAGAAAGTAATT
GGGTCTCTTTTGCATGTGGCTTTTCTAAGGGCTAACCCCTGTCTTCGGAATGAGTCAAT
ACAGCAGAGCTGTTGAAAGCAGACTCTAGCTTCGGACAACGTTGGTCCGAATCATG
GTTCCGTCATTTCTTAGCTGTGTGATTTAGAATAAATTAATGTTTTAAAGCTTTGATT
TCCTCTTCTTAATCTGGAGATGCTAATAAAGCCAACCTTCGTAGAGGTATTGCGATG
AGTAAATAAGCATAATTTGCTGTAAACACCTTGCAGATTGCCTGTTGTATGCTAACT
AATCAATAAATTGAAGCTCTTAACATCATTATATTAGATATTTCCAGCATTGAGTAT
ACTATCAGGCATGTGGTAGAAGCTCAATATAAAGTTTTGTTAAATTGAATAGATTCC
ATATATGGTATTTCTACAGCATTATGCTCCTTATTTAAGTGTCTCTAAGTATTTTTTA
AGTATCACCTCACAAAAGACAGATGTTTAATTCATTACACATGTGAATTGTTTTAGA
TAGAAAATAAAATAAAAAATTCAAACATTGAAATCAATAGTGTACCTTACCTTAGG
ATTACACCATAAAATTTCTACCAATCGAGAATAAAGTGTACAGTCTATTTCTTTCT
AATACTTTTAAACGCAACAAATGTTTATTGAACACTTACTACTTCTAATCTATGACAG
ACATAAAGATGAATAAAGCATGCCACAATGTTTAAAGGAGCTCACTATATCATAAG
AAAGCGGATTCACACAGACAACCTCTATAAGATAAAGTGGTAAATTTAGGCTGGCCT
GTGAAACAAAGGATTATAGGTATAGTTAAGAGGTGGAATTTATTTTACTTCGAGGAT
TTCAGTTACCTTTATATTCTTTGTCTAACCTTTCATGTTTCTCTTTCTTCAGAAACAGA
GCACCTTTTTCTGACACATTCATTTCCCCCTATGGAGTAGAGCAGTTGTTTTCAAAG
TGTGGGTCCCAGATCAGCATCACGGGGATGGTTAGAAATGCCATTCTTGAGCCTCA
CAACAGACCTACTGAAACAGAAATTCTTGGAGAGTGGAGCCCGCAGATCTGTGATC
AAGCCCTGTAGGCAATTCTAACGCACACTCAAGTTAAAGAACCACGGGAAGAAAGG
TCCATCCTGTAACAAGACAGATTTTTTTTTCATTAGCATCAATTTTGATCATTTATATAT
AT
TACTAGGTTTTAGTATTCCCCTTCTGTATTTCATGTGGTATGTATGTATACAAGATGA
ACACACATTTACCTGAGACAAGGTAAGACTACACATGTCTCATTTGGGGACCAGAG

GCTGTAATCTTACTCAAGGTCAAAGCGTCTTCACTGCTTTCTTTCACTGCTTTTCAA
AGTAAAATTTCCATGTAGGTGTCATTTGTTTTCTTTTTGTGTTTTAGAAAACCGATTA
AGGGGTGAAGTCTGGCTAAACTTAGTGTCAGGACATTTACTTAGATAAAAATTATTTT
AATTTATCTTGTAATGTTCAATGTGAGAAGAAAAGTCCTTATGAGTAGTGTATTCT
TAAATAACAACAATTTAAAACTACCACTGAAGTCTGTCAGAGTAGTTTTGCCAT
TTGTCTAGATAAGAGAAAAAAGGTTACATTAGGGATTGCAATTTGTCTGCCAAAGT
GCAGTTTATTTATTCAGAAACATTTAGAGAGGAATGTGTCAGTTCTGTTGCAGGCAC
TGTGCTGTGACGGGGAGCTCAAGATGATCTCAAAAAATTTACAGATGGGGTGGGC
AGGGGGCACAGAGAGATGTATTTAGTGGTTCAGATACTATTTAGACTGTGGCCAGC
ATTTCTCTAAATGCAATCCAGATAACACCTTACAGAATCATCTGGGCAGCTTGATAA
AAGCTGTAGACTCCTACCCTTCATCCCAAACCTATTGAATCAGTGTCTGTGTGTGAA
GACCTAGATTGTGACTGGTAATTATACCAAAGTCTTAGAAGCAACTCTAGGCCAGTA
ATACTCACATCAGAATCAGCTGGAGGGTTTGTATACCACAGATTGCTAGGTTAGCC
TTCAGAGTTGCTGGTCCAGTAACTTTGGTGCAGGTCCAGATTTTGCATTTCCAGCAA
GTTACCAGGTGATACTGATGCTGCTGGCCTTGATCGTGCTTTGAAAACCACTGCTTT
AGCTACGCTATAGGAAAAACCATATAAGGCTTTTATACTGGCCAATGACTTCACAGG
CCTGAATTTTAGAAAGCCCCCTTCTGCAGCTTGGCCTATAGATTCGAAGGAAACAGA
ACTAACACAAGAAAGCTAGTTAGGAGCTAGTTAAAAATCATCCTGACTTGCCAAGG
AAAGGTGCTGAAGACCTGGGTCCACAGAGCAAATGCAAAACACTAGGACTTTGTCCC
TAGTTCACCATTAAATCAACTTATTTTCTTTACCCCTCATATTCACGTTTACTCCTT
ACTTTGTAGTGGTTGGACAAAATCAAATAAATCTGAGAATTCTAAAATGCACACCC
TTGTTTATTTTCTAACTCAAATATGCCACTGTTGTCTGTGCTCTGTCAAGATTTCAAC
ACATCTTTTTCTCCTGTTTGTCTTTTCCTTTTGGCATATAGTGAGTGTGTGTATACACAC
ACACACACACACATTTTTTTTGTACTCCTTCCAATGCCCTTCTGCTCTCCGCAGATACA
CTTCTGCATTCTGAATAAAACCGAATACATATATATATATATATATATATATATATAT
ATATATATATATATGCACACATATTTTGAAAACCTTATTTGAAAAGAAAGCTTTCGG
AGGAAACGTTATTTAGCCACTTAATCGAGTCTTTTACTGAGGGACTTTTTGTGCTCCC
CTAACTTCTGTCAGCAGTCCACAGGCAGCAGGAATAATGTGGGAGAAGATCAACA
GGCTTATTTAGGAGGTGAGGGGCCAGTGCCACCACCTGCAGGTGGAGACATCAGA
AGCAGGAAGCAGCCCACCAGCTGCAGGGAGAACTCCCCACAGAGCCTAACCAAGAT
GAAGGGACTTGTAATTTCAACCCTCCCTTTTGGCTTTTGTGCTAAAATGTGAATA
TTGAGGTCTGCCCTGATTAAGAACTAGATACATTCCTCTTTGTGACTGCCACACTTCC
TTAGCGTATTCATTTTTTGTCTTTTCGATCTCAAGTTATTATTTCAAATGCATTGCAG
TATCTACCATGGATAACCATTGCAATTGGAAGGAGCAAACGTTTTGTATGTTTACTTG
ACAAAGAGAAGTGACTGCCCAAGCCACACAGAGTTCTGCACAAATCAGTAACTTCT
AACGAACGTTTGCCTTCCGGGCTTGTCTCTACCTATTTAGTCGATGCATTTGTAT
TATTTACTTCAAACCTCAATACTAATAATGCCTCAATCAGGTTGCAATTGGGATTTG
AGCAGCCAGAATTTAGAAATTTGGTTTGGTCCATATCTGTGACAGGTGAGTAAATC
AGAGAAGCAAGGGTTTGGTTGCTATTATAATACATTGCTTACCTATCAATTTAGTTA
TCAGCCAAGGTGGTTGTTATCATCCAAAGTGGCTCATTAAACCACCTTGGAGACTCAG

TATACAATTGCAAGTAACCCTGGAAGTTGTAAATAATCCCAACTGAATTTGTATGAG
TTTGGTAAGGTTAAGTGGAAACCAGCTGCTTAGGGCCTTGATTATAAATGAAGTTAG
GAGTGAAGAAGTAACAAAACCCAGGCAAATTCATTAACATTTTTTCCCTTCAAC
TTTATGCTCACGAATGTGTTGAGACTCTTCTGAATCCATAAAACACCTTTCAGCATC
ATCTGGGCAGCTTGATAAAGGCTGTAGACTGCCTGCCCTTCATCCCAAACCTACTGA
ATCAGTGTCTGTGTGTGAAGACCTAGATTCTGACTGGTAGTTATACCAAAGTCTTAG
AAGCAACTCTAGGCCAGTAGTACTCACGTCAGAATCAGCTGGAGGGTTTGCTATAACC
ACAGATTGCTAGGCTAGCCTTCAAAGTTGCTGGTCCAGTAACTTTGGTGCAGGTCCA
GAATTTGCATTTCTAGCAAGTTACCAGGTGATGCTGATGCTGCTGGCCTTGATCATG
CTGTGAAAACCACTGCTTTAGCTAGGCTATAAGAAACCATATAACATGGACAAGGC
AAATGAAAAGGTTGGAATTTCTTCTGAATCCCAACACATTTGTGAGCATAAAGTCGA
AGGGAAAATGATTCTTCTGAATCCAGACACATTTGTTTAAGGATAAACTGTTTTTTC
CTTCTGAAAATTTAATGTCTGATTCTCGTTCATTCATTCATCAAAGTTATCAACTAT
CAACTATAGGTAGGAACTGTGCAATATGCTGGTGATAAAGAGATGAAAGACACAGC
CCCTCCCTTCAACCAGCTCCTAGTTGAGGTGGCAAGTCAGCTGTATAATCAAGTAAT
TGCAAGACTGTGCACTGAAAAGGGTGACCACAGGGTGTGATGGCCACCCAGGGCTG
TGGAATCAGTCCCAAATGAAGAATGAAAGCAGGGAAAGGGTAATTCAGAAAGAAG
AAACAGTTCGCATAAAGACCCATAGATAAACATCAATCAGATGTGGTTAAGACAAA
AGTAAGTTTCTGGAGGCTGAGGACCTTCTCAGCTATATGTTTGCAGTGCTTGGTATA
GGGCTTTATGCATCTACATGGAAGACAGAAAGGGCCACATCACAGTGGACAAGGCA
AATGAGAAGGAGGCAGTATCAGAAGATGAGGGTACACCGGAGATCCTAGTTATATA
TGGGCATTGTGTTTCATCTCAGGAGTTACTGAGTAATGGGACCTTGACTCAAATGAAT
CTCAAGTCTGTTTTTGCCTAATCTTGGTTTTTAGGACTAGGATTAGCATAACAACCGCAC
TAGGAGCCTAGTTATACGAAAGGCTGCATTGCGGACCTGATACAGTTCAATATACAT
ACTGTCACCTTGCAAATAGGGTTACGTTAGTTCTCAAGACTGCCAATCCTCTGTGCT
CTAATCCTTTTGGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTGTCTCACTCTGTCATCCAGGTGA
AGTGCCCTGGGATGATCTAAGCTCACTGAAACCTCCGCGTCCCAGGTTTCAGGTGATT
CTCATGCCACAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGTGCTCTGGCGCCACCAGGCC
CTGCTAAGTTTTGCATTTTTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTTGCCCAGACTGAT
CTCAAACGCCTGACCTCAAGTGATCTGCCCCTTTCCCTTGGCTTTTAACTATAGA
GCAAGGGTCCCCAGCCCTGGGGCCACAGACCAGTACAGGTCAGTGACCTGTTAGGA
ACCGGGGCCCCACATCAGGAGGTGAGCTGCAGGGCCGCCAGCATTACCACTTGAGC
TCCACCTTCTATCAGCTCAGCAGCGGTATTAGATTCTCATAGGATCACGAACCCTAT
TGTGAACTGTCCACACGAGGGATCTAGGTTGTGTGCTCCTTATGAGAATCTAATGCC
TGAAGATCTGAGGTGCAACAGTTTTATCCCAAACCATCGCCTCCCACGCACCTCTC
CCCACAACCCACCCGCCCTGATCCATGGAAAAATTGTCTTCTCTAAACCAGTCT
CTGGTGCCGAAAAGGTTGGGGATTGCTGCTATAGGGCGATGGTTTTTACATTTGATC
CTGCATCAAATTTCCAGGTGACTCATTAAAATACTGATTGCTGTGCCCCACTCGTA
GGAGTTCTGATAAGGTAGCTGTGGGGTGAGACCTGAGAATTTACTTTTCTAATAAGT
TCCCAGGTCATGCTGATATTGCTTTGATAACCAAAGCAATATCAGCTTTGGTTATCA

ATATATAACCAAAGCCACATAGAGGGGGAGAAGTTCCTTGGGTTTAGCCCAGTGTTT
ACTGCGACCACCAAAATTGCTGGAGCTTAACCATGGCTCAGAGAGTTATGTTCTGTT
CACTCTGTAGGCTGCTATTCCCTGTCACCTTTTGA ACTATGATGGAGGGGAAGAGCT
GCCAGCTCAGGAGATTTCACTTTTTTCTCTGCATAATTGAAAATCCAGAAACACAGG
GTTTTGGGAAAGCTATAGAACAGATCATCAGTGATCAGTGTTTAATAAAGTAAAGC
AATAAACTTTACTGTGTAAAATAGGATACTTTATTATATAAATTTTGTCCCCTTCCCC
CACCTCACAGGCCAATAAAAATAATACTTCTTGTCCCTGGGTGTAATGTTATTGGA
AACCTTTGAATGTAGGAGAGGCATGGGCTTGTAAAGTTGCAGAAA ACTGCTAGCCTA
GGATTGAGAATTT CATGGATAATCCAAAAATAGATGATTTTACAGTTATAAGCCTTA
CGTGA ACTTGAGGTAAGAAAACACAATGCCTTTATAGTCTTCTCAGTTGCTCCACAT
GCCCTCTGAGATTCTGTTCTGCCAGCCTCTCTGGTTGTCACATCTCTGGGCATTAAC
AGAAAGTTCACATACTCTTTGTCTCTGATGATAATCCTTCTAGGTCCATATAGAAGA
TCCCTATCCAAACCATCCCCCAAACAAACCTATTGGTTAAATATTTTCTCCACCGAA
GGCACTTTCTTAGATTCTAAGTGCCCTGTAGGCAGGCTTCCTCTCTGATTTGGGAGA
GTACAAATTGCGACAAGGTTAAATCATAGCCTGGGAATTTGACCTAAAATTCACTCT
TCTCCCATATGCATTCATGAACCTTCTGCTGGTTTTTAAAAGAAGCTACTTAATGTCA
GCTCGAAGAGGTTGGAAGGGGTTAAAACATGAGCATGGCAGTAAGAAGATTTATG
AAGGATCTGAGAAGATTATGACTTGATCAGATGGTATTTTGT CAGCTAGCCACATTT
GTGAAGACTTGAAA ACTAGGGAGGCTTGTCTTCTAAGAGGGGGCACTGCTGGGAC
CTGGATTCTGTGGAACCGTATTAGTAGAATAAACAATAACCTTTGCTTGTATCAAAT
GA ACTTCTATTCTCATGTGTCTTTTGACATATTTTTATTAATCATATCACTGGGACCT
CCTTGCTGAAAGATATCTCCGTTCCCATTTCTGATGACTCCCAACTAGGAGTGAGAT
CAAATGAAGATGGCATGGACCATTTCTCCATGTGACAGCTCTCTGTGGTTGCCTTTT
AACACTTCTAATGCCCTTTCTCTTAAGAATTCCCATTTGTCGTCTGGCACTGGTGCTG
TGATCAATAAAAATGTAATGGAGTGAGGCTTAGAAAACATGAGGAAATTTACTCAAG
CTATCCATTTATTGATGTGTCCATTTGTGTTGTCAGGGAAGAAAAACTTTTTCACTCC
CCTCTTAGGTTCACTTGGGGGGCTGCAAATTA AACTGACGACAGATAGATTGGC
AATAGAAAAGACAAAGTTTATT CAGAGAAGTATGTGGGAGCTCACAGAAAACATAG
CTCAATGAAGTTAGAATTTGGGGCTTATGTACTATTTTAACAAGGGTTTTGAAAAGA
AGAGTGTTAGAATTTCAAGCCACAAAGTTGGTGGGAAATATGAAAGAACTAATGA
AAGGTAATGTTTGT TTTAGTAAAGTCTGTTTATGTAATTTTCTTTTCCAGCGACAAC
TTCTCATCTCTGGTGACAGGAGTCACTCTTACCCTGGTGCAAGAACTTTCCTTAA
AGGAGGATTTAAAACAGTTGAATTATTT CAGAAATCTTTGCTTTTAGGCAGATAGGG
GGAGTACAGAAAAAGCCCCTTCCCGTATCTGTTGATCCTCAAATGGCTTTAGCTCAA
AACAAATTTTACATCACGATGGCATAATGTAGATCTCTTCAATGTGTTCAATTTATTCC
ACAGATATTTGTGAAGTACATGATATATGCCAGGTACTTGGGATACAAGAATACAT
AAGTATGTCCCTAGTCTCGTAGAACTTACACTCTAGTAGTGAGCTAGAGAATAAATG
ATATTATTTATTATATGCATACACATATGATTT CAGATAGTGATCCATATTGGAAAT
AAAGCTGGTTAAGGGAATAGAAAATGATATTGAAGGTGGACTTGTTTAGATTGGGT
GGATTGGCATGGCTTCTCTAGGGGGCAGTATTTGAGCAGATATGAGAGCAGATATTC

TCCAATTTGGGCAAAAACATTCCAGGCAGAGGAAACAAGGGCAAGGGCACTGAGTT
CAAAAGAGACTTGACCTAGCCAACAAATAGCAAGGATTCCAGTGTAAGAGAAGGTG
GGGAAGGAAGGAGGTGCAAGTATAGGCAAGGGCAAGATCACACGGGATCTTGCAG
GCCGTGATAAAAAGAATTTAACTCTTTCATAATTTTGACAGGACATCATTGAAGAATT
TAGAAAAATAGAGTGGAGATACCTGATCTGCTTTCTTCAAAGAGTTCATTCATCATT
GCTGAGTAGAGGTTAGACTGAAATGGAAGCAATAGTGAATACAGGGAGATAGCAC
AGGAAGCCACGTTACTAGTCCACATCAGAGGTGGTTCAGACTAGGGTGGAGTGGTG
GGGTCAGTTAGAGAGCTGGTATTTAGGATACATTTTAAAGACAAAGCTGACAGGAT
TTGCTGTGATGAATTAGATGTAAAGTATGAGAATAATTGAGAATTATTTCTAAGTTC
TTTGCTGGGGAAAAGTGGAGGAGGAAAAAGTTAGGGTACAAGGTGTGATGAAATCA
AGAGTCTCTCTTATTATCAGAGTCTCATTAGATATCCAAGTGGAAATGCTGGAAAGA
AAGTTGGGTAGATCAGTCTGAAGCTGAAGACAGATACTGTGACTGGAATAATAACG
TAAGAGTTGGCCGGACACAGTGGCTCACTCCTATAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCA
GGATAGGAGAATTACTTGAGCCCAGGAGTCCAAGACCAGCCTGGGTAACACAGCGA
GACCTCGCCTCTACACACACACACGCGCGCAAAAATTAATCGGGTGTGGTGGCACA
TGCCTGTAGTCCCAGATACTCAGGAGGCCGAGGCTGAAGGATCACTTGAGCCTGGG
AAGTCAAGGCTGCAGTGAGCCGTGATCACACCGCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAG
AGTGAGACCCTGTCTCAAATAAATAAATAAATAATGTGGCAGTCATAGGCCCTTA
GATGGTTTTTAAAGACATGGGACTGGATGAAGTCTTCTAGGAGGAGAGTTTGGGAA
AAGAGCCCGAGAATTGACTGCACCTTTCAAACAGGAGGAAGAAAAAAATACTCA
AAGGAGACAAAAGCAACTTCTGTGATTTATAGAGAAAACCAGGCAAGTGGGATGAA
GAAAGTCCTTCATGATAGAATCAAAAACAGTGTCAAATGTTGAAAATACAATTAGA
CAAACACAAAAGAATAGACCATTGGGTTTTGCAATATGGAGCTCATACTTGACCTTG
ATAAAAGACATTTTCACTGGAAGCATGCATCAAAAACTATTTGTGGTAGGTTAAA
ATGTAGTAGGAGGTGAGGATATACAGACAGTGGCTTTCCTGTGCAGATACTGCTG
CTCATGCACTAATTAAGACATTTGTTGAGTATCTACTATGTTGTATCCATTGCTAA
ATAGTAACAGCTGGGTTTTAGTCAGGTAGAACAGCATCAAATCATTATAGTATCCCA
AGATAGGTACAGTAAAATCTGTGAAGGAATCAGAGTAGTCTCTTCTCCAACAGAGC
GTAAGACCCAGCTTCACGGAGAAGGTGGTAGATTAGCTCATCTGGGAGGCTGAGTA
GAAGCTTGTATTATAGAGGGAGAACATCAGAAGTGTGGACAACAGCTTGAATAAC
CTTGAAAGGACAAAAGAGGACGGTCTGCCCTGGAAATATTAAGAAGTCTCACATGA
TTAGACACAAGATATTAGGGGAAAGGCATAAGGTGAATTGAGTCAATGAGGTCAAA
GAGAAGCTAGCTGGAGGAACAGGCGATCATAAAATGAGTAAAAGTATATATTCAA
GATTCTTTTTAGAAGGGCTACACAGGATGGATAAGGGGAGAGAGAGAGTTGAGGCA
CAGAGACAAATTGGAAAGGTGCAATCATAACCAGAGACATGAAAAACCCATAGAA
ATCTGATGTAGATTATGTGGTCCCCAAGGTTGAACAATTAAGTACGCTTTCAGTTGT
TATGCCCATGATATTAACATATTTTATAACTGCAATAAGTGCTGAAGCTAAAGATAA
ATACAAACAATGTAATTCTTATTCTGTGAGAAAATGTTGTAGCTGGAAGTTAAACAT
GTTTCTTAGCTAAAGAAAAATATTGTGTGATCTGGATTACTTAATGTTATAATTTAGC
AACAAAATGTTGACATTGAGCCTTGCATAATCAAAAAAGTAGTCTATTCAATAACCA

CATTCTCAGAAAAAAAAACAAGAAAATATTAGAAACAATGATAAATTATCGTAGTAA
TTTAATTCAGTATTCTATTGTTTTATTTGGATTTAGGAAAGGCAGAAATGTTGAAATA
TTAATATATATCCCTGTAATAATATAATTTGTGTCTGAGAGGTAGGAATGAGGGCAT
GAGGTCAAAGTTTGATAATGAACTTCAAAGCTATAACTATGATCAGGAAATTA
TTGGACAATAAATTCCTAGAATCGTCAGGAGTTGCTTGTGAAATCGAGAAAGGAAA
GGATATACACAAAAATAAAGAACAGCCAATGCTCTCAAAGGAGTCTAACTTTTATA
ATAGTCTTCTGTGTTAGAGCTGAACTCTTCTGGTTTAGAAGGACACTCTGTTGCCTGG
AAATAGGGCATGGAAAAAGTCATCAGAGTCATGTCATCTTTCATTCTTCCCATGAAC
GAAATCGAGGCCCTGAAAAGTCACCTGTGTTTGTCTGATTTTTATTGCAACTAAGATG
TGCATTTTTAAATTGATACATAATAATTGTACATATTTGTGGGATACATGTGATATTT
TGATGCATGCATACCATGTGTAATTATCAAATAAGGATATTTCTGTATCCGTCACCT
CAAACATTTACCATTGCTTTGTGTTGGGAACATTTACGTATTTTATTATAGCTATTT
TGAAATACAAAATAGATTGTCATTA ACTATAGTCCACTGGATGCACCTTGTTT
TTAATATTTCTGAAAACAGATACGTCTCATAGGTGATGGTGTACAGCTGTGCATTA
GTTATTATTGCCTGTGCAGGTGCAAACGTA ACTATTCATATTGTTGTCAATTAATTA
ATAGTTACATTTATTTATATGCGTTTATTATACTAATAAACACAATATTGAGATAGTT
GAGCTCTAGTTTTGACTCTGCTGTTAACTAGCTGCGTTACTTTAATTTACTTAACTAA
TTTGGCTTTCAAATTCCTGATAAGTAAAATTACAACATGAGTTTCTCCTGCTATAATA
GCCTGAGAAATCGGTGAAACACATGAATTCAGATGTTGATGCTATTTAATAGCGGG
ATTCCAGATATCTACTTGCCATTATGGGAGGGAGAGAGGAGGTGGACTGGAGGCTG
TGATTTCCCTAGGAGGTTGTTAAAATTGGCCAGGTGAGGAAAGCTGAGACAGACCA
TAAATATGAAGCATGATACCTAGCCCTCAGTGTTGAAAGAAAATCAAATCTCATCTT
TGTGGTCTAAATATCAGTATGATACAATCCTCTGTGTAGACATATCCTCTGCCCTATT
GTTTTCTTTCTAAAAGCTAAAGCCCAGGTGTGATCACATCCCTCCGTTATTTACAAAT
TTCTGATGATGATGATTCTTCTAATATCTACATTCCTTACCATTACCATGATGTCCAA
AACCTATTATAATCTATTCGTCTCCAAGTGCCATGTTGTGGTCACCCTATGCACCCTC
TAAACCCACCATATGACCTTCCCGCTGCTACTTGAATACAGTTGGCCCTCTACCTCGT
TGTGTCTTTGCATTGCCTATTTAATTGCCTTTCCATTCTCTAAATCACTCTTTCGCTGG
ACCAGCAACATCAGCACCATCTGGGAATTCATTAGAAATATAGATCCTCAGGCCTCA
TCTCAGACCTGCTTGATCAGAAACATTGGAGAGTGGAGATGAGCAGCCTGTATTTTT
ATCAGCCCTCTAGGTAATTTGATGCACACTAAAGTTTGAGAACCACTGGTCTAGAGC
ATTCTTCTTTAACTCTCTTCTAAAAATTATTAGAATGAATTCGAGGGACGGGATCTCC
TTGAAAGCCAAGAACATTTCTTTGTCATCTTTCTGACTTCAGGGCGTAGTACACTTTT
TGGCCATAATTAAGCTCGATAAATGCATTCTATGCCAATAAATCAGCTAATCAAA
TATATTATTCATGCCCTTGAGGTATCTGAAATTTGTTTGCAGAATGTAATATATAACT
ATAGAGTAACAAGAGAATAATTTATTGCCATAGATAATAAAACAATATCCTCTGTAT
AATAAATCCTAGCCTCTGCTCAATGGGCAAAAACGGGACTGGGGTTTCAGATTTTAA
AAAGATTATTGGTAATTAATCACCTGGAGAAGCACTTGCTGCAGAGATGGGACTT
GAAGCATCATAATAAACTGTTGTTTATTATGATTCGGTCAGAGCTGATGGAATCACA
GGGATTGTGTGAGGTATGGAAAGTGGTTGACATTGAATTCAGGCTGCACAGTTGG

GACTTGATATGATAACCAAAAAGAAAGAATGTCTGGGGTGGTAGCAAGCTCTAAAT
TTAGACAATCTAGGCTTATCCTAAGGAGAATATAGATACAGATAACTGAAGTTTGAT
TAAAGGGAACCTGGTGTATCACAAATAGTAAAAAGCTGTAGTTAGTCTATGCAGCT
ATCAGCTAGCCACATAATACTTTTGGGCAAATACATTATAAACCAAAAAGAATGACA
TGGCTTATCTCTGTAACAAAGTGGCTCATTGTTCTTTATTCTACTGTTATCCTTAAGA
AAAAAATTTTAGTAAATTTGTTATGCTATACTCAACTTCAAGAAGGGATAGCGCTTA
TAAAAAATTTGTTTAAAGAAACAGGCCTATTTCTCTTTGGGAGAAGCCACGGAGAA
ACGAAAAGAATGGAACGTGTGTTTCTGCCCAGATGGCAATAAAATGTAGGGTAAAT
TTCTGTCTTTTAAACTGTATTTTTTCCATCCCTCTGTATATACACATATCCTAGGACT
GTTATAAAATGCTGCATGCGTATGTGAAAATGGAACCTTATTGGGCTGTTTGATGGA
CCTTTAAAATATATTTGTTGGTTTGGGGTACATACTAGCTATGCAATATAATCCGCAT
TATTTCTTATGTAAACAATGGATAAACTGTTTCACAGTCCAGACATTTATTTGGTCAC
TGTTTGTAGAATGTCTATTTTATTTACTTCTGAATTTGTATTCCAGAGATCTGCCTTC
AATGTTGGATACTTCCACTGTAATATTCTAGGAGATGCTCACTTTCTTTTTTCAGCATC
TGACACAGTACCATCTGCCTCCTCTTTTCTTGCCACAAGTAATAACAATTTTATAAAG
GAGGATCACATTACAGAATTATAGGTGGTAAACTTTCTACCACCAGATTTACCCAAG
AACCTGAAACACATTTTTTCAAAGGAAATAGAATGTCCTTCTTGTGACTACATCGG
AATTTTGCTTGCAGCATTATGCTTTTTTTTTTCCCCTAGTGTAGCTAGCCATGTGGAA
CTGAAGCCATTAGCCAGCTCCTCATCCTATAAATGCTATTACCTGGGAAAAGAGGCA
GAAAATATACTCTCTTCTCCAGTTAGAGTCTAAAGGAAGAGAACAATATGGGTAGTT
GTGTTTACCACAAATTGATAGAATCCTTTATTTTAAATGCTAAAACCAAATAACTT
GTTTATATGACTTCAACATTGACTATCACACACTGTTGCATGATAACAGAGTGAAAA
CTACCTCTATTGGATTTAAGTGGGGAATCTATGTCTCATTCTCATTCTTTTTTTACTGT
GGAACTAGTTGATTCCAGGATCAGCCTTAGCTCCAACCTTGCCACACTTTGAGTTTT
GGTTTTTCACTTGCATTGTCACAGGAACTTCTATAGGATAAATCGAGGAAGATTTT
ACTCTGCAACGTGTTGCAGAATTAACATTTAAAGTGGCAAACCTTCGTGTGTAGG
TTGTCTCCCAGAGAATGTAAAAATGAATTGAAGGCAGCACCTAATAGGTAAACGA
CAGCCAATCAAACAAGAACAAATGAAATTTGACTGGCAAATCAAATTGAAAATGT
ATAACGCTGAATCTCAGAATATAGGAGGATGCATAGAACTAAGCTGTACTATTAT
AAAAGTCATAGCCATTGAAAAATAATGACTGGTTAATTTGGTTTTCTTTACCTCATG
GATGTGAATGGTTAGATTTTGGTGTGTTATTTGACGTGTGTTTGTCAAGAAGTT
GCCTTAGTCGGCTCGCATTTAGGATAAAAAAATATTTTAAGAAATGTTTAAGAGAT
TATGTTGGAGACATTAGAAACAAAATAATTATGCAGAGGGCAGGACTATCAAATA
TAATAGAAAAATTACACCGCTCTTTTATGATTTCTCCTTTTTTGGCATTTAACACAAA
ACTTTATGATTACACACACCACGCACTCCAGAAATGCTTAAAGGAAGATGAGAGGA
AAATTCAATAGAAGTAGCAGGCATTTCTGTGAGGACAGCAGAATGATCACTTCATCT
CTGTATTTTTTTTTTTTCAAATTTCTGTATCTGTACAATGTCTTTTCCAGCTCTAATAT
TCTGTGATTTGGTAATTTCCGCACTCAGATTTTCTTTAATGAATTTTGTATGATATTA
CCTATTTTTTATACCAGATATTACCTGGCTCTAATTTCTTTTTTACCCTAGGAAATAAA
AGTATCGGGTGAATTTCCATTTTCTTATGTTATTGATACAGGTCTCTGTTGGATATC

CCCACGATTAAC TTTCTGCAGCATGTTTCGATGGTGGCTTAAAGAAGAAACCATGTA
TCAGAGCCCCTTGTCTATATAGACTTTTAGATAAAGAGAAATACATATCACAGAATT
ATTCTGGGCGCATAGAGTCTCTAAATGCAAAAAAAAAAATTGTATTGTAGCTGTTGAT
TCTTCTCAGATAGATTGAGTGTAGAGAGAGAGCATTCCAAAACTGAGCAGAAGAA
ACACAGTCTGAATCAAATAACATGAAATTTTAGCTAACAAGTAAATAACACTTTTTT
CAGAATATGCAAATAATATTGGTTTATTATGAAAAATGTATAGGCTGATAGATGAGC
ATAGAGAAAAAATTATAAATATCTTCTTTAATATCACTTTCCCCAGCAAACCACTTT
TAACATTTTGATACATTTTCATGTTCAAACATTTCTAATAGTCTTTTTTCTGTTATA
TAAATATGAATTTTAAACATTCGTATGTTTATGAAAAGGCAATAAGATACTGCTCTT
TTATAACAGGCTTTCTGAACTTCACAACATGCAGTGTATTCTAACATGCTCCTTGTGT
TCTTAACTAATAAAAAACCTCACGTTATTTAAAAAACCATCTTAAACATAATTATCC
ATTAAGAGAAGAGGTTGGGGTAGAGAGTTTCAGACTATCAATATCAAAGTTATATTT
TCTGTAAGTATTTTAATTTTAAAGTGTAGCTATAGGTATATGATTATAAAACCAATA
GCAGAGAAAAGATAACCACCTTTGAATATAGTTTTCTTGGTTCCATGAAAATGGCCT
CCTTTCTTTTTGCCAGTCCCTCAGTATCATTAACCTATTTTTCTGTAAATGCCATCATT
GTATCACATGTCCTCAGGAAAAGGCACTTTTCTCTTTAAGCTAGTGTGTTGTTCTTGT
TCTAATTTTATGGCAATTTAACGAGTAACAATCCTGTTTCTATAAATACTGTTTCCTA
ATTAATCTATTGCATTCTATCCATGAGAATTTAGATGACTTTCTTTGTAAGAGAAATC
TCTGTAGCATGAGATTCTTCTTTGCTCTTAAATTTCACTTTTACATTTTTAAATGAC
CTGATAGTATTTTGTGTTGTTGTTGCTGATTTTTTTTTAAACCAATCTTACCTTGTGAA
ATGTAAGTTGTTTCTAATATTTGCAATGATCAAATGTGGATCCAACCTTCACTAAAG
CGTTAAGAATCTAAAACAAAACAAAGAACAAAAAGTTGGCTGTCATCTTGCTTGGA
CCACCCCGTGAGTACTATTTTCTTGTTCGGGTCACAGTTCATCCTAAATCATTTC
GTACACAAAATGTTTTTTAAAGTTTGGGACAGGGGGTAGAGAATGTCAATTATTCCT
CCAAGGCAGTCATATGAGCATTGAGTATCATGTGGAATAGTTGTTACTTGTAAGTT
ATGGGGCATCAAACCCAGTCAATATGTTTCTGGAATTGAAAAAGTCCCTGGACATTC
TAATGATACTGTTGTTCACTTTGCACCTACTGTTACCACTACTTTGATCTGTCAACAC
TGCCCGTAATGGTTAATTTTGTGCATCAACTTGACTGGGCTACAAGGTGCCAGATA
TTTGGTCAAACATTATTCTGGGTGATTCTGTGCAAGTGTATCAGATGAGATTAACA
TTTAAATTGGTAGACTGAGTAAAGTAGATTGCCCTTCTAATGTGAGCAGACTTCAT
GTAATTAATTAAGGCCTGAATAGAAGAAAAACACTGACCCTCCCTGAGCAAAG
GGAATCGTTCTGCCCGACTGCCTTCAAACCTGGGACATGGGCTTTTTCTGCCTTCAG
ACTTTAACCACAATATTAGCTGTTCTTGTATCTCAAGTCTGCTCTACTTCGATTGGAA
CTACACTATCAGCTCTCTCGGGTCTCCAGCTTGCTTGTTACCCTGTATACCTTGGGA
GTTGTCAGTCTCCATAGTTGCCTCCATAATTGCATGAGCCAATTTCTTACCACATACA
AACACACACAGAGACACACACACACACACACACACACACACACACATATAATTA
TATATGTGTGTGATACATATTCTCTTATTCTTTTTGTTTCTCTAAGGAACCCTAATAT
ACTCCTTATTACTCTTTCTACTGCCTTAGAGATCTTCAAGGCCAAGAGCGTAATCCTC
CATCCTGGCTCTTTTTCTAATCATTAAATGATCAACTCATAGCCATTTAGCTCAACTA
AAAATAATTTGTTTCATGAAGCTTTACACTCCCACATACTGAGGAACGTGGTACCTAA

GATCAAACAGTCACTGCCTCATCAAATGCATTCCTCTTCAACCCCATACAAATGTCC
CCAGATGGAACACACCATAAAAATATTAGATCCCATTGACTTTTCTGCTTTCTCA
AGGATCATTGCAGAGCTTGAAAAAGATGGCTCCTCCCTTGCCTAAGCAGGTTAACT
TGGTGTAAGTACATGTAAGATTTGGCACAAAGGAAAATAAATCAGTTTTGCCTG
GGTCCTAAGAAACATTTCCCTCTGCCTCATGGTAATTGTACCTGCCAGTTGATTGCAT
TACTCAAGTGGAGACCATGAAGTGAAGTGGTAGAACAAGAAGAAATCCCTATAATT
TTATTAAGTATGGTGAAAAATACAGATATGTAGAGAAATGACTGGGATTAGATGGA
GCAAACATAATTCGAGATCCTGATACAAATTGTACTTCCTGGCTCAAGGGAGGGA
GCAGAACATTCCTGCTACATGGGAATAATAATAAATGCCTGATAAAAATGCAGAT
ATATCATAGACTACAGAAGCTGAAGTGGATTCTTATGGTCCCCTACTCAGACAGCCT
CTCCTTCAGATGAAGAACTGAAGCACAGAAAGCTCATCCTAGTGTTTCATATTGAA
AAACCCATTCAAGTCTATTTTAATAACCTGTTACCAAAAATGAGGGAAATAATTTAA
CTTTAATGTTTCACTTTGCATTACCCTTTTCTGACTAGACTTCTATCCTTTTCTTGAG
TTGAGCTCATTAACTACTATGAAATTATGGTTATGGGTAGAGGTTAATTTTATACCT
GTCCATCTTCTGGCATCTTATTTACACTAAAATCATTTTTAAATGGCTTCATTTTAA
AAAATATTATTTAGTTGACATTTTAAAAGACACATCATTATGTACTIONACAGAATAT
GCATTTTATACTCTCCTTTATTAATTTTATTATTTTCCAGGTAGACCAATCAAATGAA
TCAGAAATTCTTGGTTAGATCTATTAGACAGCATAAGTATGTTTTTCATCATTAAATT
AAGATGAAAACACAATTTTACTTTAAAGTGTTTGACGTTTCCAGCCTTTATAAAGTC
AACACTTAATCACATCTGAAATTTGCAGGAAAAAATTTGAAAGCCTTCAATTATTA
ACATTATTTCTGGGAGAAAAAGCCACTTTGCCGCAGAACTTTCACTTTTCTCTCGTGA
ATTAAGTCTGATACAAATTATTCATTATGGTGAAGTTTAAACATAATAGAGTCTAGC
TACTTCCACAAAAATACTATTCAATGAGTTTCTACATTGACATCTAACTGACCTTGTA
ATTAATGTTGTACACGATCCTTTTATTATATGCTGGATTATCAAATATGACTTATTAG
CAGTATAAAGACACAAAGTTCTGAAATGTAATTTATAGCCATGAAAAGGAACTGAG
CTTTGTGTGACAGTTAAATTTGAAGAGATCAGGTGATTATTATGAAGCATGAATAAT
AATGCATATTAAACTCACGTTTTTGTTTAAATCATTAAATATGATTGTTTTAGAAGAAA
GTCTACCTCTATCATATGGGCAATAAAAATGTGTATAAGAGCAAACATTTGTGTATGT
GAAATAACTCAAATTAACCAGTTTTCCACATTAATCCTTACAGTTTTTAAAATTTA
AATCATTAAATGTATCACACATAGCTTTTATTCATTTAAGCTATAAATGTTACAATTT
CTGTTAAGCTGTTAATAAAGCTTTGTAAGAGCAATTCTGTATAAATATAGAATTG
TCATTATTCATAATAGCTACCATTTATTTAGTGCTTGTTGAGTGCAAAGTACTGCA
CTGAGATCTTGCATATGTTCTCTTAATGTTACAATCCTTACCTGAGGCATTTCTGTT
TCTGCTGGAATATGGTCTCTCTGAATTGAACAAGGGAGGCATTTTTGGTTGTTATGA
TGAAAGGTGGACACTGCTGGCACTAACGTGTGTTGGTAAGCGACTAGACTCTTCATG
ATGCGTAAACAGTGTTTCTCATACCCCTGCACATTCAAATAGAGGAAAACCTTGTT
TATAGTTAATTTCCCTAGAATGTAAATCCATTTAACATATAAACACAAAGCGTGTT
TTGTGTGGATGTTTTTTACTGGAGCAGGGAGACAGGAGAGGAAATGCAGTTTTGATA
GTTGCTGAATTTTCAAGAATGCAGCAATTATAGAACAATTTCTAGAAGTTTCTAG
GAGCTCTTTCCATAGCAGAAAACCTAGGACTTAATAGCCTTGCGACTCATGGTACTT

GAGTGTTCCATAACAACCTCACCTATATTCAGGGGACATTTGAAAAATTCTACATTAAG
GGGGATTCTTAACATAGGCGCAAGTGTCTGGCATCTTCAATAGGTCTTCTGGTGTGG
CCATGAAAACATTCACACGTTTCAAAGTATTTTAAAATAAAAATAAAAACATATATTGT
TGTGTTATGAATTATTTTCTTTCTTTTTTATATGATGGTTAGATCACTGTGCAGACAA
GTTTATGAGATCTATTCATTTCAATTCAGGGTGGTAAATGAGGGTGTACTAAATGTT
GGTTCTAAAAAGGGAGACATTGGGTATTACAGAATTCAGAACAGCTCTAAGCCCTG
TGCACATTTAGCATTAGAGGACACAGGCAAATCTGGCCTCCAGTCCTGGCAGCTTCT
TCACTATGTATATGATGTTGGGTGGGTGCTTTACCTCTCTAGTTTTTACTTTTTATTC
TAAGCTAGGGCTATTCATAGTTCTTTATCATGTGGTTACTGTGAAGTAGCAAAGCAC
CTGACATAATTAGAGCAGATAAAAATGCTCAACAAATATTGCTTATCAGAAGGATTAT
GTATTACCTCCCGAAATACATCAAAAATATATTTTCCAATTCAAAGAATATGTAGTA
CAAAAATCATGCCTAAATTAACAGAGTTGCAGTAGCCCAAGGAGAGAAGATAATCA
TTATTGATTTCTTCTTCTTTTTGCTAAGCAGTTCTCTGTCTCTGCCTCCTCAGTTGTT
GTCCATCCCCTCCCTCCCTCCCAAGCCCTGAACTCTGAGGGGTTTGCTGCCGTGGC
CGGTTCTGTAGTCATTGCTGTCCAATGATGAAAACACAAAATACTGCAACAGAACA
CTATGCCTGTCAGCTTAGCTCCCTTCTTTCTGCTAAATGACACTCAATCCTATTCTTTT
GTTCTAAAGGATATCCTAAATGAATAGCCACTGGGGGGAAAAAAGGTTATATAAGA
TTGTGCACTGTGTGAACTGATGCAACCAGATCAATGATGTGAATTTCTCTTAACTA
TTTACTGGGATCTAGAAACAGGTCTCTCAACTTAGCAGTGTTTACGAATATAATAGG
CCTTCCTTATACATACATCTGAAGCCAATCTGAGTCAGGAAGAGTCGTGGTCTGATA
AATATTTTGAAAACCTTGCATTTGTTCTATTAAGCAAACCTGTTTATTAATAGTGTGCC
TTATTTTTTAAAGCAAAACATTTATAAACAGTAGTCATTACAGGCACTTCAGTGTAC
GGAGTGATCAATTGTTAGACCTTTAGGAATCGATTGTTTCGTGGAGCTTCGGCTTAT
AATTGAAATGTCATCAGAAGGAGTGTAAGACATAGCTTCAGGAGAGGCCATTTATG
CGCTTTTGTTTTTCAGCTAAGTTATAGAGTCATCATGTGAAGAAAGATTCTTCTCTTAG
TAAAAATCCTTTAATGGTTGGAATAACACTTGATATTTAATATTTCTTTCTACTTTAT
ATCCACATTTATTCAAGTGCTAACGCGTGTGGGGCAGCAATGAAGCACTTTATTCCA
ACATTATAGTTCTCATATCTGCGTATGATTATTTTTCAATTTATCGTTAGCATATATAT
AATGATGACTTTTTAAAGTACACTGTATTATATTCCTGGAATAATGATTAGCTATTA
ATAATTTGAACACTATCCAGGAAATTACTGAACATGTCCTACAAGATAAACCTCGTA
TGATATTGTCTCCAAATAACAGTGCTAACCAAGAAGAGTGCTACCAAGTTCAAAG
TAATCACAGGGAGTAACCTAAATGCAGCTCCGTTGGGTAAAAATAGTTTCTCTAAA
TTATATGTTCCCTAAGTTTGAGATCGATTTCTACAAGGGGATAAAAATGTTTTTATAA
ATTCTCAGTGATAAGTCATGTGATTAAGAACCCCAACTTTTTTTCCAAGACATTT
GCATCTCTGATCAAATAACAAGATCCAGTCTTAGTTATAAATTGGGGAATTTTCAT
CAAATAAGGAGCTACTCGTTGCATAAGAAGACTAGTACAACCTTAAAGCCAATTTA
ATTTCAATGAATGCATGATCAGCTCCATTGCCAATTGAGTGTTTTTCTTATTCATCAG
AAGATGGGTTTCATCATCGTGTTCATATCAACTGTTCTCAAACCATATTGCCATTTA
AATAAATATAGATTTGTCTCGAAATTCTAAATTCATGTCATATTTCATAAATAGCCT
ATGGTCCTATTTATTACTTTAAAATATTATAGATATAATATTTTTATTCTAAAGTAAC

TGTGTTATAACAACCAAATTATTCATTTAAATATGTGACTTTTTAAATAAGTAAATGA
CTTATTTAAGTAAAGTCATTAATAATTTCCAGTCTGTCCTTCATCCACCTGATCTTTG
AATGAGTTAGGAACAATACAGGAACTAATACAACTTAATTTTGATTACAAAAGA
TGAAATCATTCTGTTATTTATTCAACACACTATGTGTCAATAAAATCTTATACTGTGA
AAGAATTCGTCTAAGTCCATTTGCTGTTGCTTGTAACAGAATACCTGAAAATGGGTA
ATTTACAAAGAAAAGGAGTTTACTTCTTACAGTTACGGAGGCTGAGAAGTCCAAGG
TTGAGGGGCCACATCTGGTCAGAGCCTTCTCCCATCCAAGTACTAACCAGGTGGAAC
CTCACTTAGCTTCCAAGATCAGATAAGAGTGGGCGCGTTTAGGCTGGTGTGGCTGTA
GACTTGTTAGAGCCTTTTTGCTCATGGGGACACAGCAGAGCCCTGAGGCAGTGCAG
GACATTACATGGCAAGAAGGCTGAGTATTCTAATGTGTTTCATGTCTCTCTTCTGTTT
TTATAAAATCATGAATCCTACTCCCATGATAACCCATTAACCTATTAATTTATGAAT
GGATGAATCCATTCATAAGGGCAGAGCCCTCATGATGCAATCACCTCTTAAAGGCA
CAATCTCCCGGTGCTGCCACGTTGGGGATTAAGTTTCCAACACATGAAATTTGGGGG
ACACATTTAACTATAGCAAAATTGTAATAAAATGTTATATAGAAGCAATGTTCTTA
CTGATTATAATTGTTATATTGGTAAAGTGTTAAGTCCTCTAACCAAGGGATATATTTT
AGCTTATTATAATAGTTTTAAATTTACAATTCAATATGAATAACATCTGGTAAAAGT
TCTTTTCAAGAAATGGGAAAATTAGAAATGTTTAGAAGAAAATAATTCAATAAATA
TTAAGTTCAAACCTGGATTCATAGTTTATGTGAAATTCTGGGAACCAATTGCAAGGGG
AGAAAATAGTTACAATAGCAATGGTGAGGATGAGAATAAGAGCAGGTATCAACGTT
AATTGAGGGTGTGTTATAGTTCTAATCGTGCTATGCCCACTACATGACTTTTCCCTGT
GTGAGGTTTCCGAGCTTCTTCGTAGTAATCCTAAATTGAGCTGGAGAGAGGCTAGGG
TAACTTACTCACGCTCATAGAGCCATAGAGTAGTAAAACCTGTATTTGAACTCTGGC
CTGTCTGACATCATTCTGTGGTCTTTTTAAACCACCCTGCTTCTCCATATTAAACTC
CAAATCTAGGTGAAAAGAAGAAAACCTCAGAACATGTTCTGCAACAAAATATAACAA
AATATAATGTATATAAACACTTATACATAATATCACTAATATCTTTACTATGAAAAG
ACTCTGATACGAACATTTTACATAATTCATGCAGAAGTGTTAATCACATTGTCTGTG
ATGAGCTGTGTATGTATCTGATAAAATTCTGGCAACCAGACATCAACTCGTAGGCAT
AGATCTGTAACACTAAATATTTGCCTCGAGAACTTAAAGAAATAAAGACAAATGA
ATGAATAGGAACATGGAACCTGAGTACAAGATAAAATCCTCCTAAAGCAATCGATGT
ACTTGCTGCTGCGTTATTGTTCTAAGCAAAAAGAAGCATGGCGAAGGGAGATGTGAA
GCTAAAAACAGAATGCTTAGAAGGAGATGATAGCAGGAGGGAAGCAAAGATGGGA
CCAAGCTCCCAAAGGCGGGCTTTGAACAAAACAAAACAGAAAGCTAAGCCTTTGAC
GGATGCACGGGATGCAAGAACTTTAGTCAGGAAAGAGGAGGCGAAGAAAAACCC
TCCAAAGAAAAGGTGAACAATATTTAATAGGCAAATTGACAGATAGCAAGAGATA
TATACCATGCTATGTTTTCTCATTGCAGCTGAAGACAACTGGGGTTATTTATGCTTT
GAAAAAGCGTAAATCTAAAAACAATTGTGGAGGAAGAAGCGATGAAAACACGTG
TTAATACAGAAAACATGGCTCCAAGGCTTTAACTTCTTGTGAGATAAATGCATTT
ACATTTTCCGTAGTAGCTAATATATATATATATACATATATATATATATATCTGGGA
AAATAATACACAGTGATTTTCTTTCTTTTTTTCATCTACTTATGTGAGAAAAAAGTAG
GCTATCTGAAAGCTTTTCAGTTAAATGAGGAAGAAAGTTAGGTGATCTTGTAATAA

TATATATGTTCAAGATAATGTAAGGCCCTTGTGTAGTTTTCAAACCTTATCTTTAATA
GCAGTTTCTTCTGGGGATGGGGTAGTTCAAAGTTGAAATGTTAGAAAGATGTTAACT
TTTTTTCCTTTTTACTTCTCCCTTTCAGGATGGAATTAACAAATTTGATTACAAATAG
ATCTCAGAGAGAGGCAAATGCATTGAATCCAGAAGTAACATAAAAATTAGATCATGT
TTAGTTATGCCCGAGGTCACATGGTGATAAAAATGAGGATAAACTGAAATTGTCTGT
GAGCCAGATTAGTTTATTTTATGCCAGTCCTAGGAAAAAGACACATCATGGTAGGAT
ACATCCTTTTTTTTTTTAATTATACTTTAAGTTTTAGGGTACATGTGCACAGTGTGCA
AGTTAGTTACATATGTATACCTGTGCCATGTTGGAGTGCTGCACCCATTAACCTTTCA
TTTAACATTAGGTATATCTCCTAATGCTGTCCCTCCCCCTCCCCCACCCACAACA
GTTCCAGGGTGTGATGTTCCCTTCTGTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCCATTCCC
ACCTAAGAGTGAGAACATGCGCTGTTTGGTTTTTTGTCTTGCATAGTTTACTGAG
AATGATGTATTCCAGTTTCATCCATGTCCCTACAAAGGACATGAACTCATCATTTTTT
CTGGCTGCATAGTATTCCATGGTGTATATGTGCCACATTTTCTTAATCCAGTCTATCA
TTGTTGGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGAGCCGCAATAA
ACATATGTGTGCACGTGTCTTTATAGCAGCATGATTTATAGTCCTTTGGGTATATACC
CAGTAATGGGATGGCTGGGTCAAATGGTATTTCTAGTTCTAGGCCCTGAGGAATCG
CCACACTGCCTTCCACAATGAACAGACACTTCTCAAAGAAGACATTTATGCAGCCA
AAAAACACATGAAAAAATGCTCACCATCACTGGCCATCAGAGACATGCAAATCAA
ACCACAATGAGATACCATCTCACACCAGTTAGAATGGCAATCATTA AAAAGTCAGG
AAACAACAGGTGCTGGAGAGGATGGGGAGAAATAGGAACACTTTTACACTGTTGGT
GGGATTGTAAACTAGTACATTCTTAACATCAATTTATTCCTAAAAGCAATGTTCATA
GGGCACACTGTAGGCCATAGATTTGCCTCACAATTTAAAGGCCTAAGCCCTCAACA
TGCACAGCAGTATACTCAGAGACTATTTGTAAAGATGACGATTCTGGAACTTTTTAA
TGACCCCAATCATTAGCAATGATTA AAAATTAATATTCAACATTCTATATTTACCAAG
GCAATAAAGTAGACTAATCTATTTTAAAAGGGTTTTAAAATGAAGAGATGAAACAA
ACCAAATGATTTTGATTTAACTTCATGAAAACATAAGTTGCATTAATCAGGTGATT
TTGTTTTATGAGCATTCTGATTGAAGTGATCATATTTAGCCCCGGGAGAATAAGAGA
AGGTAAAGTATGGGTATGGCACTGAATTTACTGAGATGATTATATTGTTTGAGTTAA
AGAACTTGTATTAAGAAACAAGTATGTGCCAAACATTGTGCTAGGAGCAAGCAATG
CTAAAATTACATGGGTAGAAAGAGAGAATGAAATATCTAGAATGAGTTAGAAACAT
CAGTGTTTTCCAATGTGGAGCCCTGACTTCACATGAAAATTCTCATTTTCAAACAAG
GTAGTTTATGAAAACCTGGACTATTAGCAAGACAGGGTGGGCATGCCATCAGTATAG
TACCTGGTGTA AAAACTAGAAATTTAATCATTTGTGCTTTCATTTTATAATCAGTAAA
ATCCAAGGTAGGACAACTTTTACTTTTTCTGTATAATGGACTGATATTTGAATTATA
CCCAACTTTAATTTTTTGCCAGAAATTATGCTTTATTGTTTCTCTAAAATGGTACTAT
AGATCTTTATTTATTTCTATATATTTATATGATTTTTACATATATGTGCATTTACATGT
ATATACATCCATAAACTATATACATATATACACATAAATTACAAATATGTGTACCTA
CGTACATATATATGCATATATCACGCAAATACAGGCACATTTTCAATACCCCTTTTT
GATTTTTTTCCTTGAAGAGCATAGCATCTGAATTTATTATGGATTTATTTTTAATTTA
TGGTCATGTTCTTTGAGTGCTTTTGGTGTTTATCTGGTTGCCCAAACCTCGCTAGCAT

TGTAAAGAAGATGTGCAAAGCCTGAATCTAGACTGACTTTCATATTGACTTTATTAG
TCAAAAAAAGTAGATGAAAATGTAACAGTCCGTGTTAAAAATGGGAATAAGACAGA
TGTTCAAGCCCTAGCTTCAGCAGTTTTTTAGCTGAGATTTACTGGAAGAAAACATTTT
CTGAACTGTAAAACATGCAAATGCCTACGTGACAGACTTCATTAACATTATTAAT
GCTATGATATAGTAAAAGAATTTGTAAACTGTCAAGTGCTTTGTCAACATTAGGAAT
TTAGTTATTATAGGTATTTCCATATACATGTTGTATTTAGAATTCCCTTTAATTTTATA
CTTAGGGTTGATTTGTATTTTAACTAAGTCACTTTATATATCTGGTCCCATTATACAA
GTATACTTTTCCTTAGGATAAGAAAAGTGATCTTTATATATGTTTATCAACCCAAATGC
CCATCAGTGATGGACTGGATAAAGAAAAGGTGGCACATACACACCATGGAATACTA
TGAATCCATAAAAAAGAACGAGTTCATGTCCTTTGAAGGGACATGGATAAAGCTGG
AAGCCATCATCCTCAGCAAACACTAACACAGGAATGGAAAAACAGACACCGCATTTTC
TCACTCATAATTGGGAGTTGAGCAATGAGAACACATGGACACCGGGAGGGGAACAT
CACACACCGAGGCCTGTCGCGAGGTGGGGGGCAAGGGGAGGGAGAGCATTAGGAC
AAATACCTAATGCATGCGGGGCTTAAAACCTAAATGACGGGTTCATAGGTGCAGCA
AACCCTATGGCACATGTGTACCTATGTAACAAATCTGCACGTTCTGCACATGTTTC
CCAGAACTTAAAATTTAAAAAACTTTAAAAAAAGAAGTGTAGATACTGATCCAAAA
AAAATGTTTATTAATGGGGGTTAAATGATTATTTCTAAGTAGACTACTCTTGAACCC
TTGAATCTTTAAGAATTTTCTTTGCTATTGAAGCCATTCAAACCTCTATTTTATTAAG
CTGTCGTTATTCTAGTAGATTTTAAACAGTAATACCTGAATACATTAGAAATATGCA
AATCTGCATTACATATGGCATCTGCAGAGCAGAGGAGTTTGGTCATCTGGACTCATG
CTAAAGTCTCCGAAAAATCCGCTTGTCTTAATGATGGTTGACTCGCTAATGCTATGC
GTATATAGTCTTATTTTAAAGTGATTGAATGATGTGGCTAATAACCCCTCTGTTAGATG
CACTCAGAACCTCACCTACCTGGGTCCTCAGCTCTCCAGTGAAATCTCTACTTTAAG
TTTATTTTCTAACATGGTAAGAGCCTTCAGTTTATGTTATGCTCAGGCCCGTCACTGT
GAATAAAATATTAGAAATGGACTTTTTTTTTTTTGTATTTTTTTAATGGATCCCTTGA
ACTTTAAAAAAATTATTTATTTGAGCTTTCTACTGTTATCACAGTGTCTCCTAAGCAT
GGCCTCCCGTTTTTTGTTGGTAATATAATTCTTACGTTATTCAAATTAGTAACCATTA
TTTTTCTCATGGCTAGAATTCTGGAAACTATTAGGAAATCACTGAGCATAATTGAAT
GGCTGTTTATTTGAAGAGCTATGTCAAGGCAGCATAGAGTTGTATTTTCTTGCAGGG
GCTCTGGAGTCAAAGAGCCTGGGTTCAAACCTTGGCTCCACCACTTTCTATCTGTGG
GGCATTGGGCGTGTTACATTTGTGAAACTTTTGTCTCCATTTGTAAAGTGAGGTTT
GGGGGATGATTAAACCAGATAACTCATGTGAAATATTTAATGGAAATGTATTTGGTA
GGGGATTTATTATTTTAAATTTGGATTGCACATGACACATGTCAGGGATCATGCTA
TGCATTTTGGATAGAAAGATGGCTAAGATATCATGCCTGACTCTTAAAACTTACCT
AATGGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACATGGCACATGTATACGTG
TGTAACCTAACCTGCATGTTGTGCACATGAACCCTAAAACCTTAAAGTATAATAAAAA
AAAAACTTATAATCAACTGTAGTAGAAAGAGATCTGAATGGCTTGCCATTTAGCTAG
GCACATGGTATATGTGCTTAATTCATACTAGCAGCCACTACAGTTGTCATGATTAAT
AATGAGCTTCCAACCTGCACAGAATGCTTTTAAATCCATAGAAAATCAAATCAGAAAC
AAGTTTTTGTAAAATTAATGTGAAAGGAGCAACAATTAATGCAAGATTGACATTT

ATTTTCTAAATTGGTTCTATTTTCTTTCACATTTACAAAATTTATAAGAAAATTCTTT
ATTTCTATGTGATATAAAGAACTAGAATGTACTTTGATGTGAATTATTGTTGCCAGT
GCTGTTCAACTTTTATCCATAATTTACTAAGCACCTACATTTAGACAAAGGCATTATC
CATCCCTTTGGGGAGGATTTAGATGATTCATACACAGACCTGGTCTCGAGGAATTT
AAGATTTTCTTTGGGGAGGGAAATAAGGACTTTAACCAACTCAAGAGTACTTAGAG
AATTTTCTGAAAATAATTTTATCAATGAAAACCTTGTTATATTAAGAAACTGTCAT
TCTGACTTCCACAAATCTAGGCTTGAAACTATGGATAACGAGATATTTTCTATTACT
CTCACTCACGTCATTTTCACAAAGTGAAAAGGTACATTTTAACTAGTGAAAGAATAG
AGGAAATGGAAGTAGCTCGAGGCAGTGGACGATGATTCAAAAAGACAGGGCCCTAT
TATTTGATCAAGTTATGCAACGACTCTGGGCCTGTTTCTTCACCTCTGGAAGGAGGA
ATAATCTCCAAGCCCTTTCAGACTCTTTTGGTAATTCACCTCCAGCACATCTTCTAAA
TGCCAGCATTAACTGTCCTCTGATTTGTCTCATGTTTTTCTAGCCCCATGCTCTCCTGT
TCGCCATTTACCCTCATGCAAGGTACAAATTACACCCATCATCACAAGACACTTGCT
CAAGTCCCATTGCCCCCTTGAAGACCTGCCACACCTACTCTCTCAAAAACCATCATT
TCCTGAAAGTCCTATACAGCTCATTTGGTATTTACAGTGTACTGCCACAAGCCACTA
AGCATCGTTTTGTGAATACATGACTTACAGACTTAGCTTGAGTAAAGATACTTGAAA
ATGAACACCATTTCTTGGCTATCTTCTATTTTGTATGTACCCTTCAGGCCTATGAATT
TTAGTATAATAGATAACCAATAATTATTTCTTGGTTCTTTCCTGCACATCTGAATAAC
CCTATGCAAAGTGATAGAATGTTTTTCTATAAGGAGGTCTTACTGGAGATTGTGT
ATTTCTTAATGCTGTTGAAGGAAGAGATGTGTATCTAAAATAAATAGACTCTAACAA
ACATTAATTTATATTTCTATTATCTGTTTTGTGTATTGAGATATCTCACAAAAATAAC
TAAACATTTTGGCATTATTGATATTACATATTTGCCATGAATATTTGTAAATGAAGA
AAAATATATATACATCAGTAATTATCTTGGCAAACCTTCAATTATGCAATATTGTT
ACATAGATTACATATCTAAGTGAACACTGGAGTTTTAACAAATATTGTGTGTTCATAA
ATGTTTTATTTATTATTGCCACTAATTCTTATTGCCATTTCAAGAACTATGTATAAGT
TGTTCTAAAAACTATTAAGTATAGGTGACCATGGTCACTACTGCCTACTTTGGTAA
AGGCCAAATATGTGAAGACTTTTTAATGTGTTAACAAACGTTGAAGGTTTTTTAACC
TGTTAACAAATCAGTAGGACTCTTGAAATTATTTCTAAGAGAGTAAATTTTACAAC
TGCAAAGCATGATTAACCTCTTGTAATTATAAACCATCTCTTGTAGTTATGTAGCATT
TTGTTAATGAGCAAAGAACCATTGTGGTTCCTTTTTACATTTCTTAAAATAATTCTCC
GTAACCTCATTGATATCTCCAGTAAATTTAGATAAGCTTTTTTTTTTAAAGGAGGGTT
AAAATGACATTTTAAACTAATTTTTCTTGTAGTTATACAGAGTTGAACTATCTGAG
GGTTTTATTGACAGTCATAAAAAATTTGTTATTTTCTGTGAAATATAGAGAATTTAAT
TCATTATCATATTATTAATTCTGTGGGCCATTGTCTTAATTCTAGAGGCACAAGCTGT
TTTCATCCCACTGAAATAGAGGAATCAAAGTATGTTCCCTTGCTCAAAGCACAAAAGT
GACATACTACATAGTATGCTTCTTGAGTAGTCGTAAATCTCATGTGTAAATTACAT
CCCAAAGATTTAGTATGTTTTATGACTTTAATAATTTATGGTAATTTCTAATCTGGC
CTTTGTTGACCTGTCTTGCTTTTTAAATTTTTAGTTTTTCGACAAAATAATTAACATAT
TTTAATAATCTTCAAAGGTGTTTAAATGGCATTGTATAGAGATAGCTGAAGGCTT
TTGAGCTTCTGTGTTGTAACACTTTCTTAATAAAACATGAATTGCTACCAGATGAT

CCAGCAATCCCCTACTGGGCATTTATCCAAAGAAAAGGAAATCAGTATCTTTGAA
GAGATAGCTTTGTTCCCATGTTTACTGCAGCACTTTTCATACTAGCCATGATATGGA
ATCAACCTAAACGTCCATCAGTGGATGAATTGAAAAGAAAATGTGGTATGAAACAG
AAATTGCTGCTTTAATTTATATTAACACACTCATATTCTTCTCAGCTGTTAAGTATT
GAGTTATAGATTTAAAGAATTCTATTGTGAAGACTAAAGTGACTATTAAGTAAGA
AATTATTTTTTCCATTATATTTAACTTATTTCATACTTTAATGTTAGCGCCAATGAGC
AAGACTATTGAATACAAAACTAATTAAGTAGTGGTGATAGTACAGTATATAAGGG
AGAACATTCTTTTAGAAAGGAACAATAACAGGGAGCAATAGAAACAATGAATGAGT
GTAAGGTCACTTAGTGTTAAAACAGCTAAAATATAGTACAAATAAGTTGCGTTTTAA
TAGTGATTTTATATAATTACACCTTGATGTTTTATTTGTTACAAGAATTGTCCAGGAA
GATTTCTCTAAAGACCAAAGGCACTCTTCCCCTAAATAACTCCAAAGCCAGTCCTGT
GTTTCTATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTGAAAATAACGTG
ATGAACATTTTTGAGGAAGTATAAAACCAAATACTCCACTGCATAGCTGTTTCTGC
AGGTATTGTATTGATATATTACATTATTCAGCTTTGGAGTCTCCACATCCAATGTTAC
ATCATCACTCTAAATTAACATGTATAGATAAATGAAATAAATGAGATAGCATATG
AAAATCTCATAGCCCAGCCCCTGCACTATTTAAAATAGAAATACCAAAGAATTGTAT
TCCTCATCTGAAAGCTATTTAGTGGTGGTGTTCAAATAAAAATTCCATCTACTGCTG
TTGCTTCCATTGTATCTTTTTCTCTGCGGTACTGAAAGAGAAAGAGACCCAGAAGGG
GCCTTGTCTGAAGTGTCCCTCTTTAAGCTGTTGCTGCTTTAAGCACAGGGTGGACA
AATGTAATAGGAGTTTCATAAAGGTGGAATAAACCAGCGGATTACGGTGTGGGTGA
ATACTTTCAGATGTTAACCAGGAGCTCTGCTTGCATGCTGGGAGTTGCCCATGCCTC
TTCTAGATTGAGGCACATTATCATGCACAACCTAACTCCAAGAAATCTTTTAAACCA
CTGGAATTGAACCCAGAACATGTCTCTAAGCCAGCCTTTTCATCCTGACACCGAAT
CATAGCATGAGCCAGTCTGTCAGGGATGCTGCTGCTCTCTAGGCAAATTTTAAATGT
TGAAATAATGAATCATGTTTTCTTGAAAACCATGTACACCAAAGAAAAGTTAGTCAT
TTTATAGATGATGAATATTAACATTTTCTTAGACAATCTGATAAATTATCAGATCTCA
CTTTTGGCTCTTTTTAAGACAGTTATGCCTCAGAAATATTAATAAACCCCAAGCCCT
TATACTGATCAGTATGTTCACTACTAGCTATGAGAAATTCTTGAAGTTCTTGTAATTA
TTGTATTATTTCCCTACTTTCATTTTATTAGTATGTGAATAATTTTTTAAAAATTCTA
GTGTATGTCTTGTATATATTTTAAACAACATGACTTTTAATTAATGTCTTGATAACATT
TCTTCTAGTGTATGTTTTCAGTAACATGATTATTAAGTAACTTTAAAAACCTGTGG
ATTAGATGGGACCATTTTAAAATGTTTTAAACCTGGAAAATCTGATGGCTTTAGGTT
TAGTTCAAGCTATAGATCACCTGTGGAGAATGGAAGTCCAAAAAATAAGCT
GTAGCAGCCCTTTGAGTATTCTAAAATAGGGATGTTATCCAGAGCATTGGTTTCTAA
AGCTTCCATTATTTATTGATGTTGAGCTTTCAGGATTTAGCTACAATATTTACTCAAC
ATCTAAGCCATGCTTTTTTATCAGTCATGTTTTATATCTTTTATAATCAAAGTCTTAT
CACTGAAAAAATATATAAGTTTCTATGTATCTGGAAGAATTCTCTGGTGTCTTCTTA
GATATGGATTTTGATGTGTGGAATAAGAATTCAATTCAAGGATAACAGAGATGTTGT
CCTGAAAAAATCGAAGAAAATCAGCTTTTCTTTAACATTCTGTCAAAGCTCCTGAC
TATTAGTTTATCAGCACTGTTTTGCCAAAGGTGTCTTCTCTTCTTCTTTGAAAAA

ATCATCTGCTGCTGCTACGCCGCAAGTGTGTTCCCGCTGTGCCTGAGAAGATGTGTG
GCATAAAAAAATGGGCATGGCCTGAGTTAAAAGTGCTACATTTAAGCCAGAGCTGG
CTTATTTATTAGTTGTCTAATCATAGGAAAATGACAGAGCATGCTTTTCTCTTGCAAT
ATCCGTTGCTGAAAATTAACACATGAGCAGAGCTTTCAGAGAGGTTGACTGGCCTC
TCAGACAGCACCTCATAGGATGGCCTGTGTTGAAGCATCTCCTTTAACCAGGGTCTG
TCCCTCAGCATTGGGTGGCTCACCTAGATTGGATTGTCCCAGCAGAAAAAAAAAAC
CCAAAATTCAGAATCATATCCAAACCGGAATACTCTTTCATTACATTACTTGTACT
ACCTTTTCAGAACTGGATACCTGAGTGTGTGAGGGTAACTTAGAACTTATCTCAT
GGTTAGAAGTTTTAGAATTAGAGAGCGATGATCATGAAACGGACTTCATGATCAGA
AGCAATGGAGCAAGGAATGAGATGTCTTTGAGGAGTATTTCCCTGAGGCTGTGGAT
AACGCTGACGAATAATCCCCACCTTAAAAGTGGGTTGACCACTCTAGTAGCTGTAAG
GTGGGAGGGTTCTTTCTTCAGAGATAAATCTGTGCTCTTCACTTGCCCATTTCCAGG
TTTTCATGTAGGTAGAAGAAACACCTGTAATCTGAAGACACTCTTCCCTCAGCTTTG
TTAGTGACAGGGATTTAAATATGTCTTTCACACATTTTCCCTAGATAGTTAAATTTCA
CTTTTCTGTTTGTCTCTGAAGGTATTCTAACTCCCCTCCTAATGGACTTCTAGA
GCTTTCTAATTCTATGCAATTTCTGTTGATTTGTTCTGGTAACTTTGAAGGTAATCT
CTGATTCAACTTCTTGGAGATTCTATCATGTCATCTCTGTTTATTACTTTATGTTACT
CATGGTTTCTTGATGAGGACTCATTAAACATAATGTAAGTAGAAAATTATTAACTAC
ATAATATTTACTACGGGTTGTTATTTCTGATAGTAGCTAGCTGTAAGATTCCAATTGT
TCTTCAAATCTTTGTCTCAGTGATCTCTGTGTAGTTCTTGACTACTTCAAATAACTTC
CTAGAAGGATAGGGATTTAATAATCTCTTAATAGGAACACTTAACACACTGCTGGTG
GGAACGTAAATTAGTTCGGTCGTTGAAAGCAGTGTGGTGATTTCTCAAATAACTTAC
AAAAGAATTACCATTTGACCCAGCAATCCCATTATTGGGCATATACCCAGAGGAAT
AGAAATCATTCTACCATAAAGACATATGCACGTTGTGTATGTTTCATTGCAACACTAC
TCACAATAGCAAAGACATGGATTCAACTTAAATGCCTATCAATGAACAGACTGAAT
AAAGAAAATGTGGTACATATACACCATGGAATACTATGTGGCCATGAAAAAGAATG
AGATCATGTCCTTTGCAGCGACATGGATGGAGCCAGTGGCCATTATCCTTAGCAAAC
TTATATGGAAACAGAAAACCAAATACTGCGTGTCTCACTTATAAATGGAAGCTAA
ATGATGAGAACATATGGACACAAAGAGGGGAATAACACACACTGGGGCCTACTGG
AGGGTGGAACACAAGTGGAGGGAGAAGATCAGGAAAAATAATTATTGGGTACTAT
GTTTAGTACCTGCGTGAGAAAATAATCTTTACACCAAACCCCGCAAATGCAGTTC
ACCTGTATAGCAAACCTGCACGTGTACCCCTGAACCTAATTTAAAAGTTATAAAATA
AACGTATCTTATTTTCAGTACAATACACCACAGAGTAGAAGGGTTAAAAGAGATTG
CTTCTGAGGAGGTGAGATGGGGGTAAAGACAGCACAAAGAGCATTTTGGGGGGTGAT
GAAGCTGTTCTGTGTCTTGCCTGCGATGATGGCTACACGACTAAGCCCTTGTGAGAA
CTCACAGAACTTTACTTCAAAGGAGCGGATTTTACTACACATCAATTCCAATAACA
AATACTTTGTCTTTAAGCAAAGGGATACTAAATATAGCGTATTGAATGGATCTCCA
GAAAAACACATTTTTCAGTTCATGTTTCAGCCTAGGCCTCATCTCATCCAGGAAACC
TTGTCTTGCTTGCCTTTACATACATGTGGCAATCAGTAGTTTCTTTTAGGGCTCGGAC
TGAACACTCAATGAACTTCAATCTTAGCGCTTGTGCTAGCAGATTGACATGGTTTAT

TTATATGTGTCATTCTCTGTAGTAAAAGGAAAGGATCAAGGCCATTCACTTTTGTAG
TGATTGTGCATGGCAGTATTTGGCACATAGTAGATTATTAATTATGGAACTTCTGTTT
TCACACACACACACACACACACACACACACTTCAGAGCTATTTTCATTAAAT
ATTTGCTTTAGTCTCCAAAGCCCCTCTGCCTCAACACCAACCCTTCTATCTCATTATT
CATCAGCTTTTCTCCTATTACGAACTACTTAGGAAAGCCCCTTATTTAGCTTATGA
TGGCAAAAATAAATATTTGTACTTTTTTTTTTTTTTTTGTAGTCATCGCTTCATAGAACA
GCCTCTGTCCTCTGCTTATGCCATGTCTGAATATATGCTGGAGGTAAAAAGAGTTCC
TGGTTGAGAGCTTCAATTTGAGAACTATCTGAGATTACTTTCCAGGTTCCACCGTG
GAACCTGTCTGACCTTGAACAAATGACCTCGAACAAGTGGCTGAAATCTCTTCTATT
TCGTCAACTGTAAAATGGGGGAAAACCATGTCTATCTCATGGGGTTCATGTGAAGGT
TAAGAAATTGCTTATTCAGTGTTTAGCACAGTGCCTGATATGCATAAAGCTCCTAGG
AATATTAGCTGTTATTGTATTTCCCTTAAAGAAGCCCATAGCTCTATATGCCCTTTCAT
TATATGTTTTAGTAGCCCAATTTAACATATGGATAAAAATATTTTTAAGTTAAATGATT
TGCTAATGGATTGTTGAACGAGTGGCAGACACCCATATTATAGACGAAGGTCAAGT
CCATAACATACAGTACATTTCCCCACTTTCATTTCCATTACCAAATTCATTATTCT
CCTGAGAACTCATTATAGAATTCATGTCAGATTCATCTGTGTGTTCCCAGCAGTGC
CTTATATCCAGAAATAACACTGAGTCATTGTCTAGATGTAGCAGAGGTGGAATCCTC
CAAAGAGAAGCCTCAGAGTGGCCAGGTTTGCCAAGTATAGGGATGCCTTGATTACT
GGCCTTACTCTTTATGCTCGTGAATTCCTAAGTTTTATTCTCCTGTAGTCATAGATT
GGCTTTTAAGCTACAAGCTGAAGAGAGAGAAAACCTCTTCCACCTCGTTGGAATATG
TCTCTTCAATCCATTTGAGCCAATTTAGGACATGAGACTGCTCTTAGTCTAGAACCA
GTCATCAGGAGAATTCCAGGTCTGATTGACTCGGACTAGCGGGTCAATATCAGGGC
AAAAATCCAACGCACAACACGATGTATCAGTAAGGAGAACCTCAAATTTATTTCTT
AACGTCCAGATCATGTTCCATTTTTATATATCTATTTTCTCACATAAGTCATTAATA
TGATGTACCTGTGCGGGTCTTTAATGATACTCAAAGATCTTGAATTATAGGCTAAT
AACTAACTTAATAAGCTGCAGAAATTAACATTTCTGCTACGTTTATGTAGCATTTTCC
CACATGTACTTCAGAGGCTTGAGAAAAGACCCTGAAATAATGACTGAATAACAGCT
TACTCACTTAATTTCAAATTTGTTAATTCTTCTGGGAAATACCGTCAACATCCATTT
TATTATTTTTCTCAATTACATGTACGTTTCTACATCAGTGGATAAGTTAAGGAGAAG
AATCCCTCATGATAATTTTTTCATGCTCGAAAATTTTGAATCAATTTTTTATTTTAC
ATTATACTCTTTCCTAGTCATTAGAAAGGGAGTGGTGGTTAAGATAGGCAAGAATGC
TTTATAAGGATACTACTCTCGTTTCAATTCTTAACATCAAAAACCTTAACAGTGTGTA
GACTATAAAATAAAATATCTAGGGATCAGAGCATTGTGCTGAACTTTGCAGGTTTTT
TAGTCAATAATATATATGACGTGTTACAGAAATTCTTTGTCAACAAAGTACTTTTGG
AGCTCCAGGCCATTTAAGTTGGTTTTTGTACTTTTTCTTTTTCTTCGGAAGACTTTTTT
TGTTCTATTTACCTGGAAGTGTTTCTTTTTTGGTACTGTGAATTAATAAGAGCAAT
CTACTAGGCAGGAAAAACCTTAATTAGATTGTTGACACAGACAAATAAGAATGTC
AATTAGCATCTACTGTCACATGCCTCTCCAGACTGCTTCTAGGATGAGTGGCCTCAA
GCAGCTACATCATCTTTATACTCCTAAAGCATCAAGGAACTTGGAGTGACAATTCA
TATCATGAACACATCCACAGTGATGATGATTGTGCTTCTTCCCCCCCACCAACAAC

AAAGGATGAATGCCAATTAATGTATTCAGTTTTTTGCGTCAAAGGCTGGATCACTTG
TGCAATGAGGGTAATCATCCTGACCAGACAGGCCATAACAATCCATATTGTGTGAATT
AAAGATAATATGCGTGAAACACCTTACTCTGGATGTGGTTCATAGCAGTAGCAAAA
AGATGAAAACATATGGTATGCTAACATTTTAGAGATCTGTACTCTATTTTAAATAATT
TTATAAAAGTGCATATAACAATAAAAAGTGCACGTATCACAAGTATATGCCTCAAAA
TCTAAAGCCAGTCATGTAATCAGCATCCACTTCAAGAAAGAAAACAAAACAGTACC
CCTGGTTCCTCTTTGCAATCATTAGTCTCCCAAGAGTAATCACCGATCTGATCTGTGA
CAGCATAGATTGGTTTTGCCCTACTATATTTTTGCTGAATTATAACAATATATGCTCTT
TAATGTCTGGCTTCTTAGTGCATTGTATTTGTGTATCAGCTATTCTCTTGTGTGTAGTT
ATTAAACAATCATTTTATGGGCTGCATAATATTCCATAGGGTAAATATAACAGTTTT
ATTGATAACTTAGCTATTACAAATAGTGCTGTTGCAGACATATATTCTATTACATGTC
TTTTGGTATAAGAATTTACACATTTACATGGGTGTATACCCAGAACTGAGATTGCT
AAATATTGGGGCACATTGTATACATTTTGATTTAGTAGATAAGATATTGCCAGATAT
CGTAAATGCACAGTTTGATAAATATAGAGATTTATACTTTTTCTAGAGAAAAGCCAT
CAATATCAGTGTATGTGTATATATATACGCGTGTGTATATATACGTATATATATACG
CGTGTGTATATATACGTATATATACACACATATATATACGTATATATGTGTATATAT
ATACGTATATATATACACATATATACATATATGTGTGTGTGTATATATATATATGAA
ACAACCTCAGAAGCAGAAAGATACCCCATGTTCTCACTTATAAGTGAAAGACAAATA
ATGTATAAACATGTACACATGGACATAGAGTGTGTAGTGATAAGCATTGGGAGACTG
AAGTGTGGGGGTGTGCAAGGGAATCAGTGATAAATTAATGGCTACAATGTACATAA
TTTGGGTGATGGATACACTAAAAATCCAAAGTTCACCACTATCCAACATACTCACAT
AATAAAATTGCACTTGTACCCCTTACATTCATACAAATAAAAAATTATTTAAATAAA
AATAAATATGTGTATATGTATGCATACATACATATGCATATACATATGTGTTTGTGT
GTGTGTATATAACTTACACTTAAATAAGCATGGATGCTGCAATGAATGCTCAATTT
ACAAGGGTGTCCATCCAACTTGTGGCAAGTATCTCACCTCTCAAGTTGTTTTCTTT
TTTCTTCATATATTTCTTGCTTTTGTCTAGGAAGGAATAATTTGGCTTGCCTTTCAAG
AGTGTACAGTCAGCATGATAACCCAAACACTTAAGACACGTGCTAACCCATGTGGA
TCCCTTGAGAGAAGGAAAACAGTGGTCCTTTTACTGGGCAGATAGAGCCCGGGGCC
AGGTTTCGTGGCTTGAAGATTTAGCTTCTCTGCGCCTCTCAGCTCAGTGCCTCTGGA
AGCAATTTACAACCTTGTGAGGCCATACTCAAAGGCCCTGTTATTAATTCCCCGCCTT
CCGAGACCCCATTTAGAGGATCTCAATTGCTCTCAGAGTGAATTTACTGTTTCTGT
AATTCGTAATCCCAATAGCAGGTCTGTTGTCCTCATTAGATAGCTTAAGTTAGAGT
CGGCAGTGAATTGGCAACTGAGCTACTAAGTATCCAATGCTTATGTGGAAAATATG
TTCCCTATTGCAAACAACCTGATATTCATATTCAATTTGGCACCATCATCTATCTATAA
AGCAGATACTACTTGTGTTTATTAAGTTTTATCCCAAATAATTATTTTAGTAATAATG
CTTGAAAATAGGCCTTGGTCATTTGCATGTCTGTATATGGCATATCCTGAGTCTTTGT
ATGTATTAGAAAGATCACTCGTTTTGACTTGATGGTTAATAAAAAGATGTCCCTCAC
TTTGGGCAGAGACATTTGAAAAGGCACTCCAACCAGGGACCTAAGAGGTGAATGA
GATGCAGCTCTGAATCAGGTCACACGGCCTCAGGAAGGAAACATCTTGGTTTTTCA
TCCCTCACTTCTCGATGTCATGTGCAATACACAAATGACCCCTCAACACACACACAG

GCACATACACAAACACACACTCACTCACTCACTGTATTGTCTCTTTTCCTTGACTAAGT
CCTTCTTACTAACTCAAGCTCTAAAGCTTTTTTACTTACCTAAGGTGAGTGTGTGAGG
ATTTGAGGTTTCAATATTAATAATTCAGAAACATTTAAAGTTCATTTTAAATATTAGT
AAAAAAAAATCTTGACAAAATACAATTATAGACAAAAAGAAAATTCAGAATATTTG
GAATTTAAGGTTGAGGTTACAGCCCTATTTATGAAATATTAGAAGAAAAATGCTGG
AGAGAATAAAGCAGGTTTATGAGTCTGATAGAAAGCATAACCAGATGATTATGCAT
ATATTTGCATATGCAAAGCTTTCTAGGCAATCTGAACATTTAAACCTACAAATGTGG
CTGCGATGAACAGCCACAGAAGAGCAGGCTAGAACAGAAGAGGAGGCTAGAACAG
AAGAGCAGGCAGAAGTTGTAATGAAATGTTAATTTTCAATGGTTGATCTCCCAAGT
ACTGGAACAGATTTGTGCTGTTTTCAAGGTTTTGGTTCAAAGAATCCAGTAGTGTAT
TGAATTGTTTTGTGGCACTTCCCTGTTATTTTGCTTTGTAAGCTACCTCAATCCATGA
AGTGGCTATGAGCCCCTTATAACAACACTGTTGATTTTTTTTTTCCTTATCTACGCAAAA
GATTTTTGATTCAGGGCCAGGCATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGG
AGGCCGAGGCAGGCGGATCATGAGGTCAGGAGATAGAGACCATCCTGGCTAACACG
GTGAAAACCCACCTCTACTACAAATACAAAAAATCAGCCGGGCGTAGTGGCATGTG
CCGGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCGGTAG
CCGAGATCCTGCCACTCCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCCAGACTCCATCTCAA
AAAAGAAAAAAAAAAAAAGATTTTTTATTCAGGTGGCTATCAGACTCATTAAATAGA
AGCCTTAGGTTAAGTTCACGGGTTGCTAGTTGGAAGCCTCCATGGACTATGTTCATA
AAATAATAGAAAGGAGTTATGCAGGACTTCTTGAAATGTTATTTAAAAAGTCAGAA
TAGGCTTTCTATTACTTGTCTGAGGTCAAATACATGTAGTGCTTTCTGACCATTTCAT
CCAGGGTGTTAGCTAGGACAATAAGAGGTGCTTAAAAATTATTAGATTGAGTAAAT
GAGAAAGCCCTTAGAAACATAGGAACAGAATGACCCTTGCTTTGGATCTAATATTG
ACTCCCACGCCTAAATCCCTTTGGAGAACTCCTTTATTTTCTCTTCCATCAAGAGCAG
GTATAAATTA AAAACACCATTAAAGGGGCCATCTAGCTCAGCTGAAGCTTTCATCAC
ACATGTAGGGGAGGTATGGTTGGGAGGGATCTTTTTATCCTTTAGGTCTTCAATTTA
CATAGGACTTTTGAATAATCAAATAGCCCCAAAGAGCTGATCTTAGGACTAGTTGTA
ATTGAGACTATTTCTCCATGGGGTAGAAAAATCTAGTTGTAGGAAAAGTGAAGT
AGATGTATGTTAACCTCAAAGGCTGTTTTTTACAAAGGATGTTAAAGCATCATCTTT
GCTCAGAAAGGGAGCAATAAAACAAATGAGTGGAAATAACAAAAGGAAATAATGG
CCAGGTGCAGTGCCTCACACTAGTAATCCCAACACTGGGGGGCTGTGGTGTAAGGA
TCGCTTGAGGCTAGCAGTTCAAGACCAGCCTGAGTAAAATAGGCCTCATCTCTACAA
AATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGCCGGGCG
AGGTAGTGTGCCCTGTAGCCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGATGGGAGAATCGTT
TGAGCCCATGAGGTCAAGTCTATGGTGAGCTGTGCTCCCTCCTGCCACTGCACTCCA
GCCTGGGTGACAGAGTGAGATCCTGTCTCGAAAACAAAAGGCATACTTTTTAGATGT
AATGGAATAGAGTACTTCAAACCTGGCTGCCTGCTGGAGTTGTATTGGAAGAGGTT
GCACGACTTCAGTGGAGATGGCCTAGATGCCTGCTCAGCAGTCATCTAGTTAAAGCA
ACTAAGAACATGTAATATGAAACTGCAAAAAGAGATCGTGTACGTAAAATCACTCT
GGGCTCCTCAGATAGAGTAATAAACACAACCTCCTGACAGCCAAATAAAAAGAGAAA

TAATACAGCCCTTGACTTCCTTGGTTGCTTTGACATACTAAGTAGGTGTTACAGGTTG
GGTTCTCTGGGAAACAGACTCTAAAACATTTTTATTTTTACTTTATTTGTTGTTATTA
TTATTATTATTATTATTTTAGACAGAATTTTGCTCTCGTTGTCCATGTTGGAGTGTA
TGGCACAATCTCGTCTCACTGTAATTTCCGCCTTATGGGTTCAAGTGATTCTTCTGCC
TCAAACCTCCAAGTATCTGGGATTACAGGCAAGTACTACCACGCCTGGCTAATTTTG
TATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCATCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAACACCCGA
CCTCAGGTGATCCACCCACTTCTGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCC
ACTACGCCCGGCCAGACTCTAAAATAAAGTTTAATATGCAGAATACTTATCAGGGA
ATGCCCACTGGACCAATACATATTCAAGAGAGGGCTTAGAAGCAGGATTGGACAGA
AAGAGAAGTTGAGCTGTAATGCAGGCCCAATAACAGCCTTAGTGTTAAGCAGGCTG
AGAGATTCAGCAGTTAATGAGACAGTCAACCCAAACAGTTTTATAGGCATCAAAAAG
TATGATCAGCATGGTGTGAGTTTCCTGTGTCACCTGTCCCACAGTATGATACCAAAA
TTAAAGAGACCAGATGACATGCAACACAAGCAGTGTGCACTCTGTTGTTGAGAAGC
CAATTCGTCATGCAATTAAGCAGTTTTATACTCTGCAGCTGTACTTTAAGGGGAGC
TGAGATGGAACATCATATGTCTCACCATAACCAGAAAGGCAGATGAGAAATGTTCT
ATCGCCACCTCCCACAAGGTAAGGGACTTCCCTAAAGATACAGAGGTGGGTGGAAT
ATTGCCTTGGTAGACTTCCTCTCAAGACTGCCTATCTTCCCATGTTGGAAGGATCAC
AGAGCATTGTCAAGACGTGGGTCAATCTGCAGTTGAACTTTGTGTATGTGGCCTAT
GTGGATACTTATAATATCATTGGGCACCTCCATAGAGCTGTTTCCCAATTGACCAAA
CATATGGGAAGCTTCAGAGCTTCGAATGACCCTTCAGAGTAGTCCTGAGAACAGTG
AGCCTTACTACTCCTGCATTAATCAGTCATTGGATGATAGCCTTCTCAGAAATAAGT
CATGACCTTGTGCAAGGGGGCTCTTCATGGCTGGGACCACCCCTAAAACCTGAGAGCT
GAAGGCTGTCTGCCACCAGCCCTTCCACCTGCTGGGACAAGTTCTTTATTGAAGGGA
AATCTGAGTAGTTCATCAGCGTCCATCACAGTAGTCAAGCCGTTCAATTCTTCTTCTT
ATGACAACATTGTGCTTATTGTTATGTAATCCCTTTCCAGAACATTTTAGGTTAAGTT
TTAAAATAATGCATATAAATAGACAATTCAAATACTGGGGAAAAAAGCTTGCAC
TTATATTGTTATAGAAATGTGCACACTTAAAGAGCTGATTTCTTCTGGGTATTTACAT
AACTTTATTTAAAATCCATCCATTTTTAATTAGCTGTTTTTAATATGCAGTTAGCTA
AGATATTATAAGCCATATATTAGGCTAATGGACATTTAACAGCTTAGTTAAGTTCTT
TTAATGGAAATGCTGACAAACCTTTGTCTGTAATTATAGCAACACTGTGATTACAGA
AGGAGGTGCCTCTCCTTGTGTTTGCAGCCCTAAAATTCATGTGGCTATAAGTAAC
AAAGTCCATTATTAGATAAACACAAGTCATACTTGGCATTACTTGCATTACTCGTCT
CCTTGCTTTATTTGAATCATTTTTTAAAGTTGTAATAATGTTTTTCAAACCTCAGAATA
GTGGCCAGTTAATAATATGATTCCTCTTATATTATGAGATTTTAAAAAATAGTTCAC
CAGTTTCTGGTGGCCTCTATACCCATTGGCAAGTCCTAGCCATTGTGAATTAAGTAA
ACAATTCTTTATGGAAATTTTTTAATCCTTAAACCCTATAAGTTTTTATTCATCATGT
CAGGTCACCTGTCAAAGGGTTAACATTCAGAATTCACAAAAGTTTATCAAACACC
TATTACAGGACGTGCAATTTTGGGCGCACTGGGATTTTCAAGCAATTAACAATCAAGAT
ATGATTTGTATCGACATGGATATTACATTCTCTCACAGGAGACAGAAAACAAAATA
ACTAGAAAATATACATAAAGAGACTTTAAAATGGGGTAAAATTACAGATTGTGACA

GGATGACCACTTTGGTTCAGAATATCTAGGACATTTTTTTCTTTTTTTTTCCCTCCCT
CCCTCTTTCTTTTTTTTTCTTTTTCTTTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTGCCTTC
GGAGTCTTGCTCTGTTGCCAGGCTGGAGCGCAGTGGTGAATCTCAGCTCACTGCA
ACCTCTGCCTCCCATGTTCAAGCTTTTCGTGTGCCTCCGCCTCCCAAATAACTGGGAC
TAGAGGCATGCACCACCAGGCCAGCTGATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTT
TGACCATGTTGCCAGGCTGGTCTCAAACCTTCTGACCTCAAGCGATCCACCCGCCTC
AGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTTACAGGCGTGACCCACCAGGCCAAAGCAAGGACA
TTTTTTTTCTGAGCCATGTTATTTAAACAGAGATCTGAATGACAAGAAGGGGCCAGCT
CTGTGATGTAGGGGAAGAAAAATATGTTCCCTTCTACCCTTCTAGGCTGCCAGCTGG
AGTCCTACAAAGTTAGAGTGACAAAAGACAGATTAACAAGAGGAAAAGCCTAGAA
GTTTATTAATAATTCAGTGCACATACACCTGGTAGAACTCAGTGATGAGTAACTC
AAAGGGGTGGTTAGAATGTTGGGTTTATATAGCATCTGAACAAAGAACAGTAACT
TGTAGAGAAATGACAAAACAAAGAAAAAAGGGGTTTAGGTATTTAGGGTTGCCAAA
CTGTAGGAAGGTAAATATATGGGAGAAACATGGAGTATAGTTTGTTTATGCCAAGT
CTATCTTGAGATCAACTTTTCGTATTCTTCATGGCCATAACAATTTCCAGGAGAGA
GGGCTTATAGCAGTTATCATTCTCAGAAGTTTCTGCTTTTATTTAGACAAGGGAAG
CACTGGGAAGGCTTCTTTTTGCTTATATTGATTCTTACTTGCCTCTAACTAAAAGTAA
TCTTTATGTCAAAGTGCCATATTTTGGAGTGGTATATATTGATCTCCTATAATAACAA
TCAAAGGAACAGTATTCTAGGCAGGAGTACCACTAATGCATAGTGTTTGGTGTA
AGACAAGTTAACATATTCATGGGGCAACAACAATAAGCCAATATGGCTAAGAC
ATTGAGGATGAGTGAGTTGGAGAAGTAGGCAATGGCCAGCTCATATAAAGACTTGT
TCGTTTTTATAAATTGTTTAGATTTTATTGTAATTATGGTGGCAAGTGATTGGAGAGT
ATTAGCTTCACTTTGACTGGCTTATCGAAAACGGAATGTAGGGGGTGAAAGTGGA
TAAAAAGACCAGTCATTAATTGAGTAGTCCGTGTGAGAGATGATAGTGGCTTGGAC
AAGGACGATTGTACTGGAGAGATTGAAGCGACTGATTTAGATTTGTAGTCAACAA
GGCTTAATTGGTAGGAGAAAAAATAAATCAGTGTTAACTCTTTAATGTTTAACTTG
AATAATTATGATGAGGGTATTACCATTTATTGAGATGTAGAATATTATAAAGTAAGA
GCAGATTTGTTCAAAAAGTATCAAGAATCTTTATTTGGACATGCTAGTTTGGGGATG
CTTATTAGAGACCCTAGGAACTGAATATAAATGTGGATTTTAGAGAAGAGCTTAG
GGCTGGCAGATGCACATTAAGGATCTGTCTAGAGCCATGGCGCTAGAGACCTCCAG
GAGAACATAAATAGTCTCAAGATCAAGCCCTGAGACACTCAGATGTTTAGAAGTGG
AACAGAAGAGGGACATCCAATATAGAATACCAAGAATTAGGAGGGGAATCAAGAG
AGTGTGGCAATATGAAAGATACAAAAGAGTGTTGAAGGGAGGGAGTAATTAATA
ACCAGCATGTTATGAGGGGCTCAGTATAATGAAAAGATAAGTGACTATTGGATTTG
GCAACATATAATTTTTTGGTGATCTGGACAAGAGCAATTTGAACAGAATGATGGATA
TGGAAGGTCCAGAGGAGTAGGCTGAGTAAATAATATAAGGTGGGAAAATAGATAC
AAAGATTATAGACAACCTTTTTCAAGAAGTTTTACTGTGAAGGGGCACAGCAAGCTG
AGACAGTGAGGATAAATAATAGACTCAAGGATGGTAACTTTAGAATAAGAAATTC
AATCTGATGGGATTTAAGTGTTAGCAAGGAAGCTTTAAGAAGTTATTTTCCCATTA
GAATGATCTGAAAAATGTTTTAGAACATTCCTCTTATATTCTATTTTATCACATTTAT

ATAACTTTCAGAGAATTGAAAGAGGTATTAAGTTATTATGAAATTTTCTGAGATTAA
TAAGATAACAATTATAGGATGTTTTCTTTTAGTTGAAATACACCTACTCAGCCTAATT
TTTATAACTTCTTACTGAAGTATAATACTTCAGTAGAAAAGCATGCCTAATATAA
AGGTGCAGCTAGATGAATTTGCACAACTGAACACATCCCTTTAACCAGCACTTAGA
TTAAAAACAGAACCTTGATGATACCTCAGAGGCCCTTCTGCCCTTTTCAGTCTCT
CCGTGCTACCCCATGGATAAGCATTATCGTGATTTCTAATACCATAGATTAATTTTG
CCAGTTTTTGAATTTTATGCAAATGGATCTATTTACCTAATTGTAAATATATAACAT
TGTCATAGCAAGGCACTCATTGCCTTACACTGAAAATTACATTGACTCTTTGCCACA
AGCTTAGACTTGCTTTCTCATTTTATTATCATCAAGCCTATAGCTTTCACACTATACC
TTGTTCTGCTCTTCCCTACTCTATTTCTTGGTAGATATTCTATATCAGTCTTAGAGTG
CAGTTTGCAGAACCCTCCATCAGAATCTCCTAGGGAGCTTGTTAATAATGCAGATT
CCTAGGCCCTCCCATGGTTTATGAATCTGAGAGTGAGGCAGACAAGACTATACCCT
CTCATGCCTCTATAATGTAATAATGTCTTCCCTAGAATGTTCTTTGCTGCATCTCTTAT
TAAAGAAATCTTATGGGCCGGGCAGGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGG
GAGCCTGAGGCGGGCGGATCACATGGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACAC
GGTGAACCCCATCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCGGGCGTGCTGGCAGGC
GCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAAAATGGTGTGAACCCGGGA
GGTGGAGCTTGCAGTGAGCTGAGATCACGACACTCCACTCCAGCCTGGGTGACAGA
GCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAAAAAAAGAAGTCTTAT
GTTTCCTTTATGGCCAGAGCACAAACATTGTCATGAAGTCATCTAAAATTTCCACTA
GAGGTAACATCTCCTTCCCCTGTCTAGCTCTTTTAAAGCATTACCTCCATTTGCCTTG
TATCATAGCTGCTTGTACACCTGTCTGTCTTTCCGCTGAGGTTATAATCCTCTGGAGG
GTCATGACTTTGCATTCCCTTTGTGTCTCCATTAGCAGCCAGCACAGTGCCTTGATA
CTGTTAGTTCTAAATAACTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTCGTTCTGTACACCAGGCTGGAGTGCAGTGCAAT
GGCATGGTCACAGCTCACTGCAACCTCCCATCGTGGGCTCAAATGATTCTCCTGCC
TCTGTCTTCCAGTAGCTGGGATTATAAGTGTCTGCCACCACGCCTGGCTAATTTTTGT
ATCTTTAGTGGAGACGGGGTTTCACCATGTTGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGGT
CTCAAGCAGTCTGCCCTACTCGGCCTCCCAAAGTGCTGAGATTACAGGCGTCAGCTG
CTGCGCGCATCCCTAAATAAACTTTTTTTTTTTTTGGCATGAAATCTGTAACACTGGAA
AGATGTTATTGCCTTAGAATAATTAAGAGATTAATGTAGAATCTCAAAAACATTCA
TTTTTTTCCATGAAAACCTTACCAGGCCTCAAGGGATAGGAAAATTATGGGTACAGA
ATTGAGAATCTGTAGGAACTTGCAAGATAAACAACGGTTTCACAAGAAAGACCTTG
TTGGAGAGTTAAATTTTCAGACAGTTGTAATAACTTCACATTAAGTTTTGTCAAAA
AATAAGTATCTGCATGTTTTGTTTGCCTTCCAATGCCCTCATTTTATTTGATTTTTTCC
CATAAGTAACTATAGTGAAAGCACGAAAATGTGTTTCTGTGTTTGTGTGCCTGTATG
TTAATTGTGACTGTTTCTATTGCATTGTTATTGCAGAACCTAGGCACGCACTCTGTAG
GCTTGGGTGCTTTCTCCAACCTGAAAAAATCCTACATATGGATAAATTATTTTTACA
GCCAGTGTTTAATTTTACAAGTGGTCCCCCTCCTTCTGTTTTTGGATGGCAGAGAG
AATACATATTTACTTACCATTATCACTTACTCATGCTTTGAGCTTGAAGGAAATGAG

ACAGAAAATGAAGTAACATTAACTTCTCTCTGGAACCTATGTTTCTCATATTAGAGC
TTTATCTGAGGAGTTCACTTCCTCTCTCTTCAATGCTTTGTTCCCTCTCCAGTCGATTCA
AATGTCCTCTTAAAGCAGAAGTTCCGAACCTCTTTCTGTGACTTCAGGAGAGCATGA
GAATGTAAATATAAGTTTTAGGACTAAATTTTCAAAGACTTTTTTCCACTCAGCTCTCT
TTTCCTCTTCGGTTTTGTTGTTGTCGTTGTTGTTGTTGTCGTTGTTGTTGTTGCTGCTGC
TGCTGCTGTTTTTCCCCTTCCACTTCCGTAACCTGAGCTCTTAGGGTCCATCTGGAATC
TGATTGCAATTAATAAAAAAAAAAAGTTATTTTTACCTCCTTGTACGTGCTTTCTCCTA
AAGCAGGAGTCAGAAGCCTTTTTTCTTTGAAGGGCTAGTTAGTAAATATTTTAGGCT
TGTCGTCTTTGTCGCAATTACTCAACTACGCTGTTGTAGTATGAAAGCAGACAATAC
ATACCTGAATGAGCATGGTTTTGTTCCCTAGCAAACCTTTACGCACAGAGAAATTTGGA
TATCGTATAATTTTTATGTGTTGCAAAGTTGTATTATTCTTTTTGATTTCTCCCAACCA
TTTAATATGTAAATCCCATTCTTAGCTTGTGTGCCATACGCACACAGGCAGCAAATG
CGAGTTGTCACACAGGCTATAGTTTCTGACTTTATGTCTTAAAGTAAACAGTAATAA
TCATTCTCTTTTTCCAAACAGTCCACTAATCTCCCTTTGTATTCAGCCCTTGCATAGT
AAACGCCGTTTCTTCATCATCCTGATTTTTATTCTGAGAAAATACTGTATATTGTTCC
CATGCACTAGGGTTCGGGGAAATTTAAAAGGATGTAGGATCTCCTTTTCATTGGTCC
TAAATTCGACTGGGGAGGCAGGTCATGTTTATGAACAGATAAATAGTATCATAAT
ATAATCATGCATTTCTATGGCTAGCATTTAGAACTATAGCTTTTGATGTCATGTGGTT
TTTATATGGTTGATTATTTTTTTCTTATTTATAAAATGAAAAAGTTTGAGAATTTTTC
ATCTCCTTAATGTATTCCCTTATTTGAGGGAAAAGTATTTACCTACTACATAGGAATT
TATCTTAAATTTTTCTTTGTCTATCTATTTTTATGGAATATAATCGAGCAACTATTTT
ACTAATTAATACTTTAATATCATTATGAAAATGTTCTCATATTTTTAACCTTATAAGA
TCAGATAATTGCTATGCCAATCTATGGTTGAAATGGGTTCTTATACTTAACGCTATG
CTCTTTCTTCTGAGATGTAATAATATGTTTAAATCAGAATTTATATAGGTGTCAATTC
AAAATGACAGTAGTTCATTATTTTGATTAGTATAAATGTTCACAACTAATTCTATTCT
CTTATCTATTAAGTCACCAAATAAAGTATATTTGTTTTAAATATTTAACAGTTTAAAT
TATTCTTTGAAAACCTTATGAGTCTAAAGTAAGAACAATTAACCCATTCATTTTGCAA
GTGGGATAGTTGAATTTTACTTGCAATCCAGGGATTTTTGACAGTTTGAAATATACA
TACATACCATGTATGTTTAGGAAAACATTTAAAAAGAGGGGGTTGTAATAATAATAA
TAGTTCTTCCATGATTTTTTAGCCATAATGTTTATAATATAAAATATGTATACTCTTG
TTATTGAATGTAGTATGTTTCTAATTTACCAGAAGGCAAGAGAATAATCCTGGAGAA
TTTCTCAAGGCATCTTCGAACTCTTTGATTTATTGCTCACATATAGTAATTTGCCAAA
TGACGCCCTAGTGAACCTGAAAGAATTAATGCCCCGTCCTAAGTCACTTTCACCGAGG
GACTGAAAACCTGCAGCATTTTGCCAATTAGAGGAGGAAACAATCTACCTTGCAGA
GTCAGGAGTACTGGATAAAGGAGCTAAGAGTGTTGCTTTTTTTCCCCTTCTTACTTTA
AAAATCCCAATTCATCCCATGTCTTTCTTAAAGGCTAAGTGAAGTAGTAAGTACGTT
TTTGCAACATACGAATTTAGCAGACTGGCCTTGTGTTTATTTTTGGCCGGAACCATTA
CACTTATTTCCAACCCTCTCCTTTATTTGTTGGTTGATAATGGGCTAATTTTGAATCTT
TACTGTCAAAAAGAACATTAAGAGAAGCAGCCCTGCCTGCATCGCAGGCTATGTCTGT
CCTTTGCCGAGTATTAAACACTAAAAAAAAAATTAAGAAAATACTAACAAAATGACA

AAGCATTAAGAAAATAAAAAGTAGATGTTAAAGGAAATGAGAAAATAGGAAAGGAT
GCTGTACCTGGAGTGATTTTTTTTCCCCAGGCTACCTAAGATGATCAAAAAAGAGCT
AATTTCTCTTAGGTTTCTATTAAGGAATTACTAGAATATCGGGCACACCAGGAACT
TTATCAGTGGACCTGTCCTGAACCAAATTTTCTTAATGTATATATGATAATTTGTTAC
CACATCCCAGATTATTTTACAGGAATTAATAATATATTTGAAACACTGACAGGGAAA
ATTGGGTAAGACATTGATAGATACTACAATCTGTACTTGAAACTGCACTCAAGGAAT
TCGTTAGTCAAGAAAGAACAATGACTGTGGGCCCTCTGGGTTTTGGAACCTCTT
TTGTAAAGCATTTTTTTTTTTTCCCAAATAGAAGATATTATTTTTGAAAAGGTTAAATA
AAAAATCTTTGTTCACTATATAGTTTCTCCTAAGGAGTAAATTAATTTATATAAAAT
ATTGCAATATAAATAACAATTTTAAAATCTCAAAAGAGCAGTGTTTTAAAAATAATG
TAGAAACATTAAGAAATGACTTCAAATGATAAGAATGTCATTGGAGAGCAAAGGGT
TTTTAATATTACATATCGTGGCACGTATATCAGCACCCAACCGCTCAAGATACAGAG
TTCTTTACAAAATCAAACAGAAGGAAATGTGCCACCTTGTTTCATAAACTATATTTA
ATAATAAGCCAGGCAGATAAAGTCACTTTCACAAATAATGAGCAAGCCCATGGTAA
TATAATTCATTTACAATAAGATTTATCTCATGGAATTCCTTAGACTGTGCTTTGAAATT
TAAATAATTCTGATAAATGCCAACAGAATAGAGAAATCAATTCCAGAGCAATTACT
AACACGTTGCATTACCTTTCTAACATTAATATTTCTCTTCATACATATCATTGAAGAG
AAAATGAGGATGGAAAATAAAAAGATCAGGTAATATATTTGCTTTCTCATCTAGGG
TTGTTATGATCTTCAAGATGAAGTTTTATTTTTTACTCCTAGCAAATGATATTCTTTTT
TATTTTAGTTTTTATTATTTTATTTTTCTGTAAATTATTGGGGTACAGGTGGTATTTGG
TTACATGAGTAAGTTCTTTTTTTTTGATATTTCTGAGATTTTTTTTTTTATTCTACTTTAA
GTTTTAGGGTACATGTGCACAACGTGCAGGTTTGTTACGTATGTATACATGTGCCAT
GTTGGTGTGCTGCACCCATTAACCTCGTCATTTAGCATTAGGTATATCTCCTAATGCTA
TCCCTCCCCCTCCCCCACCCACAACAGGCCCCGGTGTGTGATGTTCCCCTTCTG
TGCCATGTGTTCTCATTGTTCAATTCCCACCTATGAGCGAGAACATGCGGTGTTTGG
TTTTTTGTCCTTGCGATAGTTTGCTGAGAAAACCACGAGGTACCATCTCACGCCAGT
TAGAATGGCGATCATTAAAAATCAGGAAACAACAGGTGCTGGTGAGGATGTGGAGA
AACAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACTAGTTCAACCATTGTGGAA
GTCAGTGTGGCGATTCCTCAGGCATCTAGAACTAGAATTACCATTTGACCCAGCCAT
CCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGATTATAAATCATGCTGCTGTAAAGACACATG
CACATGTATGTTTATTGCGGCACTATTCACAATAGCAAAGACTTGGAACCAACCCAA
ATGTCCGACAATGATAGACTGGATTAAGAAAATGTGGCACATATACACCATGGAAT
ACTGTGCAGCCATAAAAAAGGATGAGTTCACGTCCTTTGTAGGGACATGGATGAAG
CTGGAAACCATCATTCTCAGCAAACACTATTGCAATGAGTAAGTTCTTTAGTGGTAATT
TGTGAGATCCTGGTGCACCCATCACACGAGTAGTATACACTGCACCATATATGTTAT
CTTTTGTCCCTCGGCACCCCTTTTCTACCCCCAAGTCTCAAAGCCATTGTATCAT
TCTTATGCCTTTGCATCCTCATAGCTTAGCTCCCACGTATCAGTGAGAACATATGCTG
TTTGGTTTTCCATTCTGAGTACTTCACTTACAATGATAGTCTCCAATCGCATCCAG
GTCATTGCAAATGCTGTTAATTCATTCCTTTTTATGGCTGAGTAGTATTCATATATAT
ATATATAGACACACGTACATACATATGTATATATACCGCAGTTTCTTTATCTACTTGT

CGATTGATGGGCATTTGGGTTGATACTTGCACACACATGTTTATAGCAGCATAATTC
ACAATTGCAAGTGATATTCTCAGGAAGCATGATGTAAGTGACAGAGACTTACTTTGT
AGACTGCACTCATTCACTTGTCTCTGAATGTGCTCTAGGCAGCCTGAGTTTCTACTA
TGTCAGTGTTACATAGATGAGAAACCCCATGGGTGGTTTCCACAGAGGCTGCAATAC
TATTTTTGATACCAAAAATCTGTTTGGTTTTGTGAGCCCCAGATGCCCATATGGAAA
ACTGAAGTGTTGATACCTCTTTGTAGCCCTCTGATGAACTGCATGGTTCACCTTCCTC
AGCAGTTTGTAGCGGGGTGGGGAGAGCGCCTGCTTCCCTAGCCATCCGATTGGCCTGA
ATCATCAAAAATGCTATCATGAAACAGGTTCTGTTTATCTGCTCCAGATTACACCCA
TCATGTTCTAGAGTGCTGGTTTCATGCTTGAATCTAGATCAAGCCTGCTTTCCTCCCC
TGCCTGTACTCCCTGTGGCTACCTACAGTCCTGCTGCTGACAGATAATCTAAACCAA
TAGCACCTAATTAGCCTATTTGCTCATGTGTTTTTCCATCGTGGTATAATGTCTCTCC
TTGTCAATTTAGGGTGAAAATGTAGCAACACGTTGCTGATGGTTTAATTTCTGGAAT
GCAGGTAATGAATGTGTTTTTGTCTTATCCAAGTCTTCCCATCAGATGTCAAATATAG
AAGAACAGTGTTTACAGAGGTCCTAAATTTAAATTGGAGTGAGAAATTCACAGCGCCC
CTGAACTCAGGCAAAAATGCACTCTGACAAGTCAACCAGATATTCACAGATGGTCTG
GAGGATTTGAAGCCTAATTTGGTGAAATAAAATTAATGAGTGAAATTGTATGCAG
TCATTAATCTATCACCATACTTAAAATGCTTCATTGAAATTTCTTTTACTGCTTCAAA
TGAAAAAAGATCAAACCTATGTTATAGAAAAGCATTCAAACCCTTACATAACATAG
ATAAACTTGGTTGGAGACTTACAGAACTTTCTCTGCTGCTTCGAGAAAGTTACAGT
GCCACAAAATCTATTGCTATTAGAATATTTTATTGTATTCAACACTCAATTCTACCAT
AATTATGTATATGAGAAAAATATTTTTACCTATAAAATAATTATTATTACCTTTTAAA
AATCTGACATTCTTCCTTTTTTCTAAAGAAACATATTTAGATTTAGCTTTTATTTTATT
TTTGTGTTGATACATAGAGATTGTACATATTTCTAAGATTCTAGTGATATTTTGATAC
AAGCGTATAATGTGTAATGATCAAATCAGGGTAATTGGGATATCCACCATCTGAAA
CACTTATCATTTCTTCTTTTCAATGCCATCATACCAAAGGAAGTAAATAGAATTTTC
AAATATAAGGACAGCCATGATTTTACATACATGCCTACGATTCCACCACAAACCATA
ATTACGTCCCCCAAACCTTTTAAACATTTTACAGATACTTTGTCCCAGGTATTTTATGATAA
GGATTGGGCTATGACTCTGTTACAGAAGGGCCAAATGACTAAAATGTCTCTGAACA
ATATTGATTGCAAATATTCTACCCAGTTGTCAGGTCAATATGTTCCAATTCGGAATTT
ATAACATTGTATCTCTACTCCCAAACCATCCAATCTCACCTACCTCACTTCCATATTA
TGGTGGGTGATCTCAGATTATATTTAAGCTCATGGTTACTTGTCAAGTAGATATGGA
GTTTAGCCTAACTTTTGAATTTATGCTGAGATTACCCTTCTCATTATAGAATTAAGT
AGGCAGTTTCCAAGTTTLAGATTTAGCAGGCAGTTTTTTTTCAAATCACTTAAAAGTTA
TATTTTTTTAGGGCATTGAACAGGTTTGAATCCTACCAAGATGTCATGTACACATA
GACCAATAGAACAGAATAGAGAACACATAAATAAACTGCACAGCTACAGCCAACT
GTTCGTCGACAAAGTCAACAAAAAATAAGCATTGGGAAATGGATTAAAGATTTAA
ATGTAAGACTTCAAGCTATAAGAATCCTAGAATAAAATCTGGGAAATACCATTCTG
GACATTGGCTTGGGAAAGAATTTTTGACTAAGTCCTTAAAAGCAATTGCAAAAAAA
AAAAAATAAATGACAAGCAAGGACTTACTAAAATAAAGAGCTTCTGCATG
GCAAAATAAATGATCAACAGAGTAAACAGACAAACACCAAATGGGAGAAAACCTTTT

GCAAGTTATGCATCTGACGGTGGTGTAAATATCCAGAATCTATGAGGAACCTAAACA
ATTGAACAAACAAAAATCATAAAACATCATTAAAAAATGGGCAAAGACATGAAC
AGACATTTCTCAAAGAAGATATACACGCAGCCAATAAACATGAAAAATGCGTCAC
ATCACTCATCATCAGAGAAATGCAAATCAAACCGCAAGGAGATACCATCTCACAC
CCGTCAGACTGGCTTTGTTAAAAAGTCAAAGACACCCAATGCTGGCAAGGCCGCA
GAGACAAGGGGATGCTTATACTGTTGTTGGGAATGTTAATTAGTTCAGCCACTGT
AGAAAGCAGTTTGGACATTTCTCAAAGAACTTAAAATAGAACTATCATTTGACCCAT
CAATCCCATTACTGAGTAGATATCCAAAAGAAAACAAATGGTTCTACCAAAAAGAC
ACATGCACTCACATGTTTGTACAGCACTATGCACAATAGCAAAGTAATGGGATCA
ACATAGGTGTCCGTCAACGTTGGATTGGATAAAGTAAATGTTGTACACATACACCAT
AAAATACTATACAGCCACGAAAAGAAGAAAATCATATCCTTTGCAGCAACATAGAT
GCAGCTAGAGGCCATTATCCTAAGCAAATTAACATAAGAACAGAAAACCAAATACT
ATATGTACTCAGTTATGAGTTGGAGCTAAATGTTAGGTACTTATAGAATTGAAGATG
GCAACAGTAGAACTAGGGACTAATAGAAGGGGAAAGGAAAGGGGGAGACAAGG
GTTGAAAAGCTGCCTATTGTGTACTATGCTTACTACCTGGTTAATGGGATCATTGTGA
TCCCAAACCTCAGCATCACGCCATATATCCAGGTAACAAACCTGAACATGTACCCTC
TGGATCTTAAAAGTTGAAAAAAAAGATGTCATATAAATATTCGTGGTCACTAAAA
GTATCTAATGTATTATACATAAAAATAAAAATTGGGTGAATTGGAAGTGTATTCTTT
GTATCAAGTCATGTCGGAGATCCTATTCTGCTTTGATCACAGTGTGAATTCTTTTGA
TTTTTGTACCAGTCACTTCTTTATTTATTGAACTAATAATTACATATTCTGATAATCT
GTCAGAAAGATAAAAACATTCTTTGTCCATGTGTCTGAAAATTTTTAACCTATTTTTTC
TAATGTTTTAAGTGAGAAGAGCATGTTAATACTGAAATTGTAAGCAGTAGACTGAA
AAATCATCCAATCCATGGGTTATATATTGAATTGCTTTTAACTGTATTACTAAATAT
TAAGCTTAATTTATTTTATTTCTACATATCCCCATTTCCACTATAGGTGATTTGTATG
AATTTAGGAACTTCTTCTCTCATCCATTTTTTATATTAAAAACCTCAGACTTTCTAAAAC
AATATTTCTATCCATCCATCGTTGGTAACTATGTACTGACATGTTTTGTGCATCCGAA
AAATGTTAGCATTAGTTTGTGCGCACAGAAGTAATCCAGTCACCATATGATGAGCT
GATTTATTTATTTTCGTAAGTGTGTTTATTATTATCTCTTCAGCACCCAAATATAT
AGGGGACTTAATGATACCTACAAGTAAAAACGGAAGACAAAAACGCCCTGCTCTCT
ACAGAGGTTAAAATGTTTTTGAACAGGGCTCTAGATCTCAGCTGTGAAAGTAGGG
ACGAGATGAGGCTAGGCATGCAGTGTGAGTATAATAACAATATAATCAACATGTCAG
CATCTAATGCAGGTGTTGCAAACAAAATGTACACATGGGTAGTCAGGTAACAGAA
AAGCATGAAGTAGTAAGGGCTATCTATGCAAGAGGTTCCAAGCTGACTATATACTG
AAATATTTAAACACTATGTGGGGCAAATAAAAATGGACATTAGAACAGTTCGATGGT
CAGTTGGGGACTTCTGCTCTTTCTTCCAGTCTCTGAACATATCTTAAAGCCACAATCA
TCTATTTTTATTTATTGTTATACATTTATTTATAAGCCAGCACCCCTGTGATTTAAGTT
CTGTTGAAATGCTGAGTTGAAAAGATCGATGGATGGGGGAAATTTAGTGCAGAGG
TTTTGCCCCAGGTTCAAATCCTTTATAAAAATATTAATACATGGAACAAATATTGAA
CAATTAACCCTGATAAGTTAATCAATCTGATTCAAAGTACACCTGTGAAGAGGG
ACATGGCAAGAAAAATATTACAGTAAGAACTAGAAACATTCCTTCATGGCTGCTTG

ATATGGATATGTCATGTTTAAGAAAATTCTTCTTTAGACTGTTGAGATTTTTTTTTCCT
GACAAAGAAGATTCCTGTCGAGGAAAGAAAGAGGACTGTGAAATTTGTTATTGA
AAACATGCACATACTTTTGTGAGAATGAGTTAAAGAGTGAACAAAATGTGCCTATTA
CTTACGTGTTGTGCTGTTTTAATTCAAGATTAATAATTTAACGTCCACAGACAAGA
CCACTTTTATATGAATATTATTTTTCTGCTTTATTGCTCAATTTTATTACCATTTCAA
ACACCCGTGTTGCTTTCTATGGCCAAAGATGTTTAGCACTTTTCATGGTTATACTTCT
GTACAGTCCAAAATACAACACTTACTTTACACATACACAAACATCCAATGTATTTTG
TTTTCTGTCAAGTAAAGACAATGTCTGTGTTATTAAGTTAAATGTCACCTTCAAATAC
AGGATATGTTGATATTAGAATGTTCAACTTTATTTCCCTCATTTAAGCAAATTACAGTG
TGAAGAATGTAAGTGCAGCAATTTATAAAAATCATATCACATTCAATTATGAGAGCA
AACTTGTTTTGTAGACTTGAAGTAGTTTCAATTAATCTTGGAGTTATCATTTCAAAAA
TTCTAAACAGAGAGAAATACGGAGTGTAATAATGGTAGGTCTTTGGGTAAGCTGCTT
CCAGGAAAAGAAAGCAATTATATATGTTACATAGCACTGACAAGGAGAAACAAAA
CTTTGGACGGCAAAGAAGCTTGCATTAGTCTTTTTGACATGTTCCCTGTGGTGTGATTTA
TTACGTAGACAATCAGCTCAACTTCTCAAGTTTGATATCCTTGGGAATCATTTGAAATT
TAAATTTAATGAAAATTCATTAATTCCAAGGCCAAAAGAAGTGATTCTAATTGCTT
TTGAGAATCAGACTATGAAAGAATCTTTGGCAAAGCTTGCCTGCTTTTTCTCTTTTA
TCATTGGTTGCTTCGTAGGTACTTAATTGAAGGTCCTCTGATTATCAGCACGGGCTG
ACATCAGTTCCTCCATGCATTTTAAACAGTAGGCCAGATGTTTAAAGGATCAGCTG
AAGCATCGATAGCATGCTAGGGTGAATAATAAAAATTTTCATTATCTACAAGAAGCA
ATAAAAAGCATAAGCATTTCCTCCCATTCCTGAAGGAGAAGATGAATGCCTAA
GCAACATTTAAGAATGGGTTGAGTGTGGCCTGTGGGAAAATTTGGGTAGAAAAT
TGTAGTTAGCTAATGTATATACTGTTTGCCTCTTTAGCTCACCATATACCCACACACA
TGGGCATGCATGCATACAGACAGACACATAACAATACACACAACAAACAGGAAATTC
AGATATACTGAAGAAATGTATTTAAGGGATTACTAAGTTTTTGTAAATAAAAATCCTT
TAAGATGCTGAGAAACAATGGAAGAGAAGTAGGACATGATGGCTCATACTTTTCGTA
ATTTACTTGTTTAACGTTTGCCAAGGTTTAAATTAATGTAGATGTTTTTGTGGCTAGG
ATTAATGATCTAACAGTTTGAATAATTAGGCACTTTTATCACCTAGAAAGCCCAGA
AACCAGCATGCAAAAATCTGGTATGTCTGCATTTTACACTTAGATATAACAGAGA
AATGACAAGTAGTCAAGTGGATAGAGAAACGAATGATTCTTCACACATGCACACAC
ACATAGAAATTGTCTTTTTAATAGTATTTAATGTAACACATTTATGCATAATTTCTC
CATAGTGTATCTTATAGTGAATATGTGATGAATAGTCTCTAACATTAGTGGTTTTA
TAGATTAAACATAATTAAGGCTTTATATATTAAGAGTCAATTGGTGACATTCTAAT
ATAACATGTTTATCTCATATACATTGAAATATTAGATAATTCATTCGTTGAGAATA
AATCGAATGAGTCAAAACTTTTAACTCCACTTTGAGCTTTGTAATAGTATCCACTG
AAAATATTCATGAAAATTTTTAAGTCATTTCTATTTATATATTCAGTCCAAACATCTC
ACAAGTTTAAAATGTAACTCAAGAATATAATTTCTGTATTCTACAATTGGAAGCAT
CCATCATATCAGATGAACTTATATAGTTTGTGAAATTTTGCAAACCTTTCTGTTTAGTA
AATCTTAATGTCAAACATTTTAACTCCAGGTTGTCTTTCTTTTCAGTTTTAATATCC
GCGATCTTTGTATACTCGTTGAATGGATTCTCAATAAGTAACCCACAAATATATATA

CATACTATGTACCTACAAAAATAATAAAAAGTAAAGAAATCGACACTTATCCATA
CCTGTCCCATAGTAATAAACTATTCATAAGTATATTTGAAAGATATGAGAATCATAA
AAGTTCGTGTTTGCACCCTTTTGTGCGTGGAATCCTAGGTTTGCATTTTGTGGATCTA
GACTTTTTGGAGTGTGGAAATAAATGAAACAAATAATCGAGACCCAGTCTTATATTC
AGGTTATCATTTTACTACATAAAGCATAAATAACATTTGCAGTTTGTCTATGGCTA
GCTCTAAAGTCTTAGCAACGAGAACATTATAGAAAGACTTCAACTGTAGCTTCCAGC
AGAACTTCTGAGGTTCCGTTTATGGACTAAGCAGCAGTTGAGGGGGACAAAACCTCA
TAGGCAATTGATCACTCCAAAGGATAGATTGTCTTTTCTAACCTAATCAAAAAGATTT
ATAGTGAAGGCATATTCAGATTTTGTGGAAGGATATGGATATATAATCATGTGTGTG
TGT
CACAAATGGAAAAGTATAACATGTGTTATATCCACACATGTTGAGCATTACCTGGC
TGAAACATCAAAAAGCTGAATTGACTTAATTGAATGTTGAATACTTAATAGTTACTTT
GTAGTGACTCACTATTAACATTATCTCAAGCTTTGTCAGAATTAATTTTTTTAAAA
AACTCAGATTAGTGTGTCAGGTTTACTGAAACAGCAGATCTGAAATTACTGTGTTTTT
TTTCCTTTCAATAATCAGTTTCTAATCCAAAATTGAATATCAGTTCCAACCTCTACATT
CAGTTTCTGTTTTACTTGTGGACTGGCTTTTGGTTCTGTTTTCCACATAGATCCTCT
CTGTGTAAGACAAAGCCATTTGTGCAGATTAATTTTACTGAGCGTGTTAACCTATT
TAAAACATTCATCCAAAAGACTAGTATGAATTCTTCATATGGCAAGCTGCTTGTTT
TAAAACCTCCATTTATTCTAAAATCCTTTTTACTTATACTTTTTAAGAAACGTATTCC
CGATATACAAAAGTAACACATGCTCATTAAAACAAATTAATAATAGTATTGTATAA
AGAGCTGATACATTTCTGCCTTGCCCCATTTAACTTTCTTAAGTGTTTCATGTGAATCA
TCCATTCACATCAAGACATTTATCTGTATTCATATGAACGTGTTTTAATATATATAAC
ATATATAGAATTTTATATAAACTTTCTTTTTAAAATAGAAATGAAATTATATGATAT
ATTTATTCTGTGTCTAGCTCTTGTCACGTAATTATTCAAGAACATATTTCTAGGTAA
TATCTGTATTCTTAGGTAGCATTCACTAACTCCTCATCTACTTGTTTTTCTTCCATTCTA
ATTGTGTTTAAACATTTCTTCATACAATTGGTTGTCATTTGGTCTTCTTTCATGGAGGG
TGCATAATGTTTCATTCTACCAATTCTTTACACTTTACATAACTGCTTGATACGAAGC
CAGACCTTATAAATATCAACAAAGCAGGAACACTGTAATCAGCTATCAGTTTCAGTT
GAGCTGAATGACCCTGAATATGTGTACACATATTTTCCAGGAGATTTTAAAACCTGAC
ACCTCAGATTTCTAAGACCTGGAGAAATCAGCATGAGAAACATTGATCTATATTATT
CCGTGAAATGATTTCACTAAATAGTGAAGCATCTCCACATGTGGACTCTGTAATTT
ATTAGAATAAAGAGTTCATGTGCTTCTGAAGAACTTGAACACTCTTCTGGCCTCCG
TACATTGGTTTCTTAGCTATAGGAAGGCTGAGCATGTTTTTCTATGCGTTTCTTTTC
TAGCTCATCATTTTAGTGACAAAACAATCTTTCGTGGTGTTGCTCTAGCTATAGAATT
GTTTCAGATTCATTTGACCAAAGGTGGCAAATACAACAGTCCCAACAAAAACAAAA
GACCTATTACAGAATGATGGAAATGACCCCAGGGAACAATGGCACCTCCACATTTCC
TTAATTCCAAGGTTATAAGCAGTGGTGTGGACAATTCTCAATTCCAATGCTGAATCG
CCTTCTAATTTCAAATACCTGTGCTAAAAATTATTTACGTCTACTGAAATAATGAACT
GGACCCACCAGGAATGGCCGATATGCTTGTAGTCAGAGCACAACTGTAGAAAGAA
AATAACATTTTAAATTTATAGAGGTATGATGATAGCTGTTTCATACTGTTTTCAGAAC

GATGAATGGCCTGCTCAGTAGTTTCTTGTCATCGTACTGAGACACTTTAATTTCTTAC
CAGCTGAGATGAGGAATACGAGCCCAGTGTGCAGGTGAAATTGGTAAACAGGAGCC
ATTAATAATTTGGAAGAGTCAGAATAGCATCAATCAAAATGCTTTCAGTGTAGGAAG
TAAACATGTACTAGCCTGACCCACCTGTCTTTTCTTTTAGGTATGTTGGTAATATTAC
AATCATTTTGAGGTATCCATAAACAACCTGCTTAGATCTGAAGAATTGTATATCTTTCT
TACTCTGCCCTGGCCTGGGGTTATGGTTCTCATTGAGCTCTAACCTTTCAGAAAA
AAATGTAGAGAAGTGGTTCAAGAAGAATGCTTTATCTTGCTTCATAAAAAATGATAGT
GATAGTTTTATTGAAGGCTTACTATGTGCCAGGCCAAAGTGCGTTTTATTATCGTTCC
CATTTTCCAGGCAAAGAAGCTGGAGCACAGAGAGGCTAAGTGAGTTGTCCAGGATG
GCTCAGCTAACATGCTGCAGTTGGGATTTGCACCCAGACCAACTTCTTTTCAACCAC
TGTCCTCATCCTGTGTCTTCTCTACTCAAAAAGTGTTTCAGCTCCAAACCTGAACTTT
AAAGAAAAGGAAATCCTTAGTGGAAGACTAGGTTTTAGTCACAAATTATCTCCTTC
CTTACATTATTTGTCTCTTTTTCAAATACTCCAAGCTTTGATTA AAACTGTCTATCAC
TAGGAACATTGTAGAATTGCTAAGGTGGAATTGTTAAAAGA ACTCAATTCCAATTAA
CTTTGCCATTGATTACTGTGTGTTCTGGAGGGGTGTTCTTTCTTTCAGGTTAATGATG
CTTTATTGTATATCTCAAAGATTA AAAATAACAATGAAGGAAGTAGCAAACCGGAA
CTTCTCTCACAATGCATCTTTCAATCTCGTGCTTTAAATGAAGATAAAAATCATGGCTG
TGGTAAGGTTGCAGGAAGGATGATATAGATTAAGTTTCTTGCAA ACTGCCCTCTGAA
TTTTCAATAGCTGTAGAAGGTATTGGTTTTTCCAAAAAATTGACAAATTGAGGATTCA
TTCAGCAGTTTTTTTTCTAGGTCTCTTACCAGAAAGTGATCACTAAAAAGTG TAGGGA
AACC ACTCAAAGTTGGATAGATCATTATTTTCACTTAAGCATTTTAATTTCTTGAAGG
AGCTTTATAATGCAACAAAGAATTTACAGTCCTGTGTCACCGCTTAAATTTTCTAGG
GTCATCAGTAAACTCAGTGGAATAAATTAGTTCATGAATATAATTGACCCTTAAAT
TCTGTCACTGTGCAAGTAATCGGTGGGTCTGCTGGATATGGCTTTCGAGCAGACAGG
TCAACTTCTTCAAACAGAGAAGAAGCATAGCATAAATTGAAGACAAATAACAACT
ACTTGTTTCCTCCTTCTTTGGCATCACCTATGGATGGAGTATGCATTTATAATTTAA
CACAATCAAGAGATCTTTATTATCCTACTTTTGGGTACA ACTGCTTCGTTTTCTTTTT
GAATCTCTACAGCTATTTAAAAATCTGTTTTGTAAAATTCTTTAAAAAACTAAAACA
TCAGATTCATATTTAGGTATCTTACTATCTTATAACCAACTTAAGCATCCAGTATTAT
CACCCACCCTTCCCCTGAGTGAATCCTTAGCACTGGGCTCTTCTGTTTTATCCCTGT
GCATGCTGAGCTCTTTCTGGCCTTCAAGTCTACTTCCGTTGCAACTGTTGTCTGAATG
GTCTCTCTATGTCCTTCTTACTCTCTAAATATTTCCGAATTTAAAGCCTGGAATAATC
TACCTTAGTCCAAAAGATATGCTACACTATTCTAGTTCACAATGATCTCACACTGCC
GTTGATACACAACATTTAATATCAACTTAATATCTATTTAGTTCATTACGAGGTCAC
TTATGCTACATCTTATATTGTTGCCTTGGACTTTTATTATCTCTTCATATATGTGTTTA
TGGTGCTCCCACCCTCACGAGAAGTTGCAAATACCATGTTAGCTGTCTGATGGCTTT
CTATGTTGTCAGGTATAACATTTCCCAACCAGTTGGCATTCAATGATTAAGTTCATTA
ACAAAGAATTGTATGTGTTGAAAAAGATGTTTTTTTTCTTAATGAAGCACTTGTTTTTA
TTTTTTTTAATGAAATCCACCCTCTTAATAAATTTTAAGTGCACAATACAGTATTGTTA
AATATAAGCAAAATGTTGCATAGCAGATCTTTATAATTTTTTTAACCCTACATGCCT

GATAGTCTATAACCCATTGCACAGCATCTCACCATTTCTTCCCTCCTCCAGCCCTTAGC
AACCACCATTGTACTTTCTGTTTTCTATAATTTTGACTACTTTAGATACCTCATGTAAG
TGGATGCGTGCAGTATTTGTCTTTTACGACTTGCTTATTTTATTTAGCAAAATGGCT
ACAAGATTCATCCACATTGTAGCATATGGTAAGATTTCTTTTTGTGGCAGAATGAT
ATTCCATTGTATGTATATAACATAGCTTTATACATTCCCCTGTCAATAGACATTTAGT
TTGTTACACCTCTTGGCTACTGTAAAAATGCTACAATAAACATGGGAATGCAGATA
TCTCTTCAAGATCCTAAATTGAATTCGTTTAGATAAATATCCAGATGCGGGATTGCT
AGATCTTATGGTAGTTATATTTTTATTTTTTTGAGGAAACTCCATATTGTTTTCCAC
AAAAGCTGCACAATTTTATATTTCCACCAGCAGTCTACATCTCCAATTTTCTACACC
TTCACCAACACATGTAATGATCTTGGGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAATAATGGTTAT
CCTAATCCGTGAGGTAGTATATCATTGTGGATTTGATTTGCATTTCCCTGGTAGTTAG
TGATGTTGAACATCTTTTCATATAACTGTTGGTCATTTAATGTCTTCTTTGGAGAAA
TATCTATTCAATTCCTTTGTTCACTTTAAAAATTGGGTTGTTTGAATTTTTGTTGTTGT
TGTTATTACGTTCCCTCATGTATTTTAGATATTGACACCTTATCAGATATATGGTTTGC
AAACCTTTTCTCTCATTCTATAGGTTGCTTTTAATTCTGTTGATTGTTTCCCTTGCTTT
GTAGAAGCTTTTTAGTTTGATATATTTCTGCTTATCTAGTTTTGTTTTGTTGGCTGTC
CTTTTAGCGTCATATCCAAAAAAATTATTGTGAAGACCAATGTCAGGAAATTTTTC
CCTTATGTTTTCTTCTATGAGTTTCATAGTTTCAGATCTTATTTTTAAGTCTTACTCC
ATTTCATTTTGAGTTGATTTTTATGTATAGTTTAAAGTTAAAGGTCCAATTCCATTCTTT
GCAATGTGTATATCCAGTTTTCCAGCACCATTGGTTGAAGAGGATATCCTTTCCA
GTTGTGTATTCTTGGCACCCCTATTGAAGGTGATGCTAGGTTTATTTCTGGGATCTCT
ATTCTGTTCCATTGGTCTATATGTCTGCCTTTATGACACTATCGTGCGCTCTTGACTG
AGGTAGCTTTGGTAATTCATTTTGAACTAGCAAGTGTGATGCCTCCAGTTTATTCTT
CTTCTCAAGACTGTTTTGGCTATTTGGAGTCGTTTGTGGTTTCATATGAATTTAGG
AAATTTACCTTATTTCTGTAAAAAATGCGATTGGGATTATGATAGGAATTACACTGT
ATCTGTAGATGGTTTGGATATATAGACTTTTAAATGACACATCAGATGTATTTCCATT
TATTTTTGTCATCTTCAATTTCTTTCAACAATATTTCATAGCTTTCAGCACACACATCT
TTTACCTTCTTGGTTGGGTATTTACTAAGTTATTTATTCTTTTTATTGCTATTGTAAAT
GAGATTGTTTTCTAAATTTCTGTTTTTATGTTGCTAGCGTATAGAAACGCAACTGTT
GAATGATGACTTTGTATCCTGCAACTTTGCTGAATTTGTTTATTGGTTCTAACCATGT
CTCTGTGTGGCGTCACTCTTAAGATTTTCTACGTATCAGATCATCTAATTTGCAAACA
GATATAATTTACATCTTCTTTCCAAATTTGATGTATTTTATTTCTCTTTCTTATCTA
ATTGTTCTGGCTAGTACTTCTGGTACGATTTTGAAAAGAAGTGGCAAAAGTGTGCAT
TCTTGTCTTGTCTGATCTTAAGGGAAAAGATTTTCAGTCTTTTGCCATTAAATGTG
ATATTCAGTGTGGGTTTTTTCATATACGGTTTTTATTATGTTGCGGTAATTTCTGTTCTAT
TCCTAGTTTGTGTTGTGTTTTTATCATGAAAGTGTGAAACTTGTTAAGCGCTTTTTTC
TGCAGCTATTGAGATGACCATAGATTTTTAGCCTTTGTTCTGTTAATGTTGTGTATCA
CACTGATTAGTTTTCATAAATTGAACCATTTTTGCATTCCAAGAATAAATCCTATATG
GCTCTCGTGTATAATCCTTTCAATATACTGTTGAGTTCAGTTTGCTAGTATTTAATG
AGTTATTTGCTTCTATATTTATCAGCGGTATTGTTCTGTACTTTTCTCCTAGTGTCTT

TTATTGACTTTGATATCAGGATACTGATGCCCTTGTAGAATGAGCTTGGAAGTGTT
CTCTTCTCTTTAATTTTTCTGAAGAATTTGAGAAGGATTGGTGTTAATTCTTCTTTAA
CTGTTTATTAGATTTACACCAGTGATGACATTTGGTCCTGGGCTTTTCTTTGTTGGAAG
GTTTTGGACTACTGATTCAATCTCCTTACTAGTTTCGGCCTACTCAGATTTTCTATTTT
TTCAAGATTCAATATTGGTAGATTGCATGTTTCAAGGAATTTGTTTCAATTTTTTCTAG
GTTAACATACAGTTGTTTACAGCAGTGTCTTATAATCATTGTCATTCTTTTTGGATAC
CAGTTGTAATGTCTCCTCTTTCATTTCTGATTTTACTTATTTGAATTTTCTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTACTTAATCTACCTAAAGATTTGTCAATTTTATTGATTTGTTTTAAAAA
AACTCTTAGCTTTGTTGATTTTTCTATTGTTTTCTATTTCAATTTTGGCTTTTTTCTGAT
CTAATCTTAATATTTCTTCCCTCTGCTAACTTTGGGCTTAGTTTGTCTTCTTTTTTCT
AAGTCTTTGAGGAAGAAAATGGCAAGGACATGACTTTCTTTAGCAGTTGGAAGGAC
AATGCTGTAAATACTCAAAAATTAATTATTTTTATAGTGACAAAAACAAAATAAAA
AACACTTCAAAGCAAATGAAAGTTTATCATTTAATTTATCAAATCACTAAGCAGACT
GCTTGATCAGAGAGAAGATACTCATATGATCACATAAACTGAAAGATTAAGAGGT
AAGGACATTCATGTTATCATTACATCTAACTTTCTTATTTCCAAGATGGAGAACTG
AGGGTTGGAGAAAAGAAAGATTTCTTTGTTAGATACAAACAGACAGGACTAACT
CAGTATAGCAGCCTCCTAAATTCCAAAGTATCATGATACTGTGATTTTATGCATTCTT
CAGAAAAATAGTAGAGCCACTGGATTCTGGCAAAGAAGTTATATAAAATGTCAAGT
TCTTCTTTGCCTCAGAAATGAAGTTTTATGTTCCAAAATTGATTGGGAAGTTCTCCT
TATACCTCACATCACGTCTACTATTTTACATTGTTTACTTTTGAAGAATTTTTTTAATT
GACAAATAATAATTGTACATATTCATGGAGAACCTAGTGATGTTTTTATATATGTAA
TGTATAGTGATCAGATCAGGGTAATTAGCATATCCATTATCTCAAACATTGGTCATT
TATTTGTGTTGGGAACATTCAACGTTCTCCTTCTAGCCATTTGAAACTTCTATATTAT
TGCTAACTATAGTCACCATTGAGTCGTATAGAGCACTAGAACTTATTTCTCCTATCTA
GCTATAATTTATTTTTAAATATGCTTTTTGAATCTGTTACTATAAATTGAATGTCACA
TCGTTTTGAAAATATTCTTAATTTATGCTCAACAGGCAAGATTACACACCTGTGATA
ATATCTTTAATTTAAAACATTACTCTGTTTAATTTACCAGAATATGGAACCCTAGTCA
TTTTAGAGGTGGAGCAAATTTAGTGATAATCTAGTGCAAATTTCTCATCTTATGAA
TGAGGAGATTGAGTCTGATATAAGGGACGAGATTTTCGTCAATGAGCAGCTTGTTAA
CATTAGCTCTGTGATAGAACACAGGCACTTGTCTCCAGGCCGGTGTCTTCTACT
CTATGATGGGCTGTTTTGTTGTAGTTTTTAAACAGCAGCATTTTACCATGCATAGTT
TTCTTCAAAGTTCGTTCTTAACGTTTTTGCACAGAATAACTAGATTTTGGAAAGTAGA
AAAAGGAAATTTCTTTGCATCCTTGTATCTCTGGTTATTTTCTTTGTCTTTGATCTC
TCTCTCCTCCCCTCCCCTCCCCTCCCCTCCCCTTCCCTTCCCTCCCCTCTCCTTCCCTT
CCTTCCCTTCCCTCCCCTCTCTCACACATTAGAGAAAGAGTTAAGGTATTAAGAAT
ACATAATACTATTAATTTCTTTCACATAGAGAAAGGAATGAAAAAAGTGAAAAA
TGGTCCTCACCAAATGTCCAAACTTCTGTAGGTCATTTCCATAGTATCAGCAATGTC
CTGTATGGTGCCTCGGGGATATGTAAGCAAATGAGCAAGTGGTTAGCTAATTCTAGC
TTTGGCAAACACTTGTTATGGCTTACTTGGAGAGAAGTCACTTCTCAAAGTGAAAA
TAATGTGCACAGGTCAATTAGAATTTTTTTGTAGAAAAGGAAAATACTTTGTAGGGA

CATGGATGAATCTGGAAACCATCGTTCTCAGCAAACCTATTGCAAGGACAAAAAACC
AAACACCGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACATGGACA
CAGGAAGGGGAACATCACACACCGGGGCCTGTTGTGGGGTGGGGGGAGGGGTGGAG
GGATAGCATTAGGAGATATACTTAATGCTAAATGACCAGTTAATGGGTGCAGGACA
CCAACATGGCACATGTATACATATGTAACAAACCTGCACGTTGTGCACATGTACCTT
AAAACCTAAAGTATAATAAAAAAAAAAAAAAGAAGAAAATACCTCCTTATGCTCCTGA
CTTATTTTCTTTTTGGTTCCCTCAGTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTC
TCTCTCTCTCTCTCTCACACACACACACACACATACCCACATATAACAATATGATT
AAGGATATATGTGAATAATGAAAGCTTCTTGTGTATAGATTTAGAAGTCTAATGGAC
AAAATCAATATTTTCTATGTGCATTTAATTCCCCCTTTGATTTAGGTATATAGTCT
TTTTTTAAAAAAGAGAAAAAAAATTAGGTGACCTTAAGGTATAGATCCTACTTTCAA
AAGGTTTACAGAACTAGGGAGAGGAACATGGACAAGATTTAAAGAACTATTTTAAG
CAGAATAAAATGTGATTTATGAACAAAGCATATATTATTTGTGCGTATGTGTGTGTG
CCAACAAAGATGCAATTAGGAGATTGCACAGGGAGATGTCATTAGAACCAACCTTA
ACGGGTGAGAAGTCTTTGAAGACATTTAGAACATGGAAGATCTCTGACAGAGGGAA
CAAAGGCATAGTGACAAAAGTCAAGGGCATATTTAGGACTGGAGAGTGGTATGTGT
GGCTTGAGAGTGGGCGAGAAAAACAACAATGCCTCTGTAATAGGAAAGTAGACA
GAGGCATGACATTAAGAGCTTTGCCAGCTGTGCTAAAAGTAGTGAACAAGAGCTAA
CAAAGTGAAGAAATGTACCTTTTCTGATGTGTATCATTCCCTTATTCATATACTTCTT
GAGGGGGAAATTCATTCTGTGTTGATCTAGTAACTACTACAGGACCAAATGATAA
AAAGAAGTATAGGAAAGAATGTTTCAGCATACTTTACGAGATAACTTCCTTGTAGCT
ATTCTCCATAGTATTTTGAGCATCACAAAGCAATGAGCTGAAACTGTCTAAGCCAAA
ATTGACTTGTCTATCTGTTAGGGATGCTTAGATGAGAATTCTACATTTGAGAGCTTCTT
AGATTCATTGACCACTATGTCCCATTCTAAGATCCATGAATGCGTGACCTAACTATT
ACACCTTCTTTTAGTCTGATTGTCAATTTTGTATTTTCAATTGTGCAAGTTTCTAAAA
CTATTTTAGGAAGATAAATCTAGCAGTGGTGTGGGAATAGACAAGAGAGAAGGGGA
AAGACTCTTCAGGAAACTAAACTCACAATTTATGAGTATTCTTTATTGCCCAAGTCT
TCCCAAAGTCTTTCATCAAGAAAGAGGCATTGCAACTCTCCTTTTATAGTTTGTTTTT
ATTCTGGAGCAGTGATGTTTTGGTGGAGTTGTTCCCTCAGTGCGTAATTAAGGGCCT
ATGACAATTACAGTTCATCTCCTGCTGCTCAAGGTAAGTGCAGATATTTGGATCTACT
ACTCTCATTCAATTTCCAATTAATGTCAGCTTTAGATTTCCCTCAGTATGCTATGTTAT
AAAATTTGATTATCGTTGTGCCACCTTCCCACTTAATTTCAAGCAGGTTTCTCGATT
ACCTGACTAAACTAATGAAATCTGACTAACCAATATCTGTGGACAGTAGTGTGATG
TACTGATTTTTGTATGATTAGTCAAGTCATATTCATGCCACGTTTTTCATATAGTACC
ATAAAGGATATTCTTCTCGTGGTCCTTTTCTTTTATTCTGAACATACAATGAGAAGAC
CGGTAAAGTGGGCTAGGAAATTAAGAAAAAATACAAATGGCAAAAAAATATGGGTC
ACTCGAAGTCTAGAATAGAGAGCACAAATCAATTTTGAATTAAGGGGTGATAAGGTG
ATTTGGTCAGGTGACTGGTGAACAGGAAAGAACTATACTTTTTGAAGTGTTCAT
CCATGTGTTAAGATTCATTTGGGGTCAAGAATCTAAATTTTCATATCCCTGGGAGTGG
AAACTAAGTAAAAAAAAAAAAATTATGGACCTTGGTTTAATAGCTAGAGGAGCAAGAG

TGTATCTTTATGTGACTTAACTTCTATGTGAAAAGTGAACCTTAAGATTAATTATTGG
GGGAATTTACTTACTCAGGTTCTATGCCTAGATGGTCTGCCCAACTAAGAAAACCTTA
TTTTCTGTTACTCCATCCTATTTTTTCATACTTTTATACTGCACCTTGACAGAAAAGCAT
ATATTTCTACCCAATACGAAAATTCCTGGGAACATATTTTTCTACATTTCCCAAATTA
CTTCAAAAAGTAAACTTAGGTTATTTTCATGATCTCCATTACAATGGACAGGTGGCCT
TATTGAATGTTGTCCTGTGAATACAAAGATCCAGAGTTTAAAGAACAAGGTGTA
GACTTGCATCTCCACTTAGGGTTTGCTTGTGGTGGAGAGAGAATCTAGTTTGCTTAAAAGG
ATGACAGTGCAGTGCCCCAAAATATCTGATATCATTAAAAGTCTCATATTTGTCTTT
CGTAACTTCTCTAGGGCTGTTCGATGACAGGAGACCCTTAACTCCTATGCCTTGATTA
TGTGAATAAGCACATGAAAATATTTTAGTTATCTTAGTTCACCTTTTAAACTAAGTTTC
AATTATCACTAGATTCTAAATATCATCATTGAGCCGTTCTTAAAGGA
ACTGATTTTCTACATATTCATTCACTTCACCTATATCTAGTGTGTCTACTATTTGCCAAGAAAAATTTAC
TCTCTTAAATTCAGCATTCCATATACTTAAACATCATAAAAAGTAGGCCATTTTTAGTTT
TCTAAATTATTTATTTAAACATTTCTTTAAAATTACATTCTATCATTACACTATATTT
AACACTACAGTAAGCAGCCTATTTTGTGATTTTTCCTTATATAAAAATACATAATTGA
AATTA
AAAATGAAGTTACCAAGAGCCATTTTCACTCTGGGGAATGCACATTTATAAA
TTATGGGGTTATTTTTTCTTCATCAGCTTTCATATTATTA
AACTTTGTCTCTTCATAAT
TACAGAGATGACTAGACACAGAAGGGAATTTAACATTTGGTGTGCATTTGTCTAACC
TATACTTTATGTTAGAAAATACATTTCCATTTGAAAAAAAATCAGTAATTGTGGGTG
TGATCAAGAGGGCAGCCTGAAAGTCGGGTGATGTGACTCACACCTGTAATCCCAGC
ATTTTTGGAGGCCAAGGTGGGATTATCGATTGAGCCCAGGAGTTCAA
AACCCAGCCT
GGGCAACACAGTGAGAGCCTGTCTCTATTAGGGGGAAAAAAAAAAAAAAGAGGAAG
TTAGCCTGAGGCAATGTAAATGAAATACATATTTCAAGGATATTTATA
CATGATTCA
CGTTATTCATATAAAGATGTGCCAGAGAAGACTATAGGTACGTTATTTT
ACACTATT
TTGCTAGGATTTTAAAGAAATTCAATGTGTTTTTATTTTCAGTTAACTTAG
AAA
ACTTAC
CTAACTTATACTTCTCATGGACACAAAAGTTTTTAAAGATAGGATCAA
AAAGCCCAC
ATGGTGAAGCATTTTGA
ACTGGATGAAAAACATCTATTATCTTTAAAATTTTATGAT
ATTACTGATTGTAATAGACTCCCTTTTTAAGAAATCATTCCCTTATAGA
ACATAAGGTT
TACATTTACAATCAACAATTTCTATCCTTACTACAATAAAGGCACATA
AAAAAGTA
CAGTTGCATATTTAGCAGGTTTAAATTGTACATTTTAAATGTAGAAAT
CAATTCAATTCT
TTCATTTATCAGCATTATTACAGTGATTTCAAATTAAGCATAGGTA
ACTTTGATATAG
ATAAATGATGTACACAGCAGTTAAATTTTATTTTCAATTATGTAGTA
ATTGTATAAC
CTAGGCAGTATAATTTGTAAACTTTGTATTTTATTATTATGCTTCTCC
CACTTGGCAT
AAGCACAACACTTCCTAAAAGCATAATTTTCTATAGACTTAATAACT
CCCTAAAAAC
CTGTTTTGGACCCCTATACTATTTGATATAGGCAGAAAAAAAACATA
ATCCATGCTC
AAATTTGAAAAATGACTGGTCACATTTGGTATAATACTAAAGGTAA
ATAAAATCAA
GAGTCTATGAACATTTCCGGACCTGCACATTTGTTTTATTAAAATGC
ATAATTGTCTT
TAGTGTGTTTCTATTTGTTTATACTCTACTGATTTTAAATTA
AAAAATACCAA
AATACGT
TTATTA
AAAAACTGTCAGAAATCTAAGTTGTAAATATACTTAACTAGGAAAG
TAACT
GTTTAAACGAGATAATTTATAGAGAAATGTGGTGTATTGCCAATTAG
ATGTCAAGAT

ACAATACAACCTGATAATGAAAAAGTAGCATTTCCTTAGGGATGGAATACAGTGTAAG
GGAACACCCCAGTAAGAATACAAAAATTACTGAAAAAAATCTTCCTTCCTGAAAA
ACCAAGTGCCCTTCAAGTGCAGAACCTCATCCAATAATTGTTAGGTATCACTAAAG
CCTGATACCTTCAATTTCTGGATCATTCAAGCTGTATTTTGGAGTCCTTATACTAGA
GGAGGTAAAGAGCTATAAAAAACTTAATGGTATCTGATGTGAACTGTGGATCACT
TTGACCCATCACTTCTACGTCTACATCTTGGATAAATTCCCATTGTTGTCATAGATTG
TACAGGTTTAATGGTGCCTTTGTGGAGGGGGCTCGCTTATAGAAAATGGAGACTCTG
AAGGGATAAGGAATAAATGTATCACTTCAGGTCTTTTATTTGAAATTGGGGTCCAGA
GAGCCTTTTTGTATCAGACTTGTCAAACCATTTCCATTTAGTAATTATATATGCACTA
GCACTTATTCCTACTTACCTCACCTCTTTATGCCCATTTCCCTTGTAGTTGCGGTTATGC
ATGAATAATTTATTGCACCCCTTACCAACAATGGAATAAAACTTCCATTCTGAAAGC
TTTCATACTCATTTCCAATAGCAATAGGGTTTTTTTAAACGGACGTATTACAAATGTA
CGAGTCAGTTGAACATAGTATTCCTCTTTGTAAGAACTCCAAGTGGATGCATGCTGT
TGTCTCAAATCTCAATTAGACCTTGCTTTGAGGTCCCTTCATTGCCAGTCATCTGTTC
TCCTTCCCCTGACTTGAGTATTTCTCCAGATATAGATAAATACATTTTCCCAACTCTGT
GTTCCAAGAACTGACAGTGGCTTTCATTCATTTTGTGTTGTTGTTGTTTCTTCTCGTT
CTCAAGTATCCCGCAGTCTACTGTTTCTTCCCTCCATTCGTTTGTCTTTTCCAGAGTTTC
AAAATCCAGCATAGGTACTTCTTCTAAAATGTCTTACCCTTCACATACACACACCAC
TTGAGACCCCATCAGCCTCTGTCCACACAGTTTGGTTACATTCATAGACTATTTTTAT
ACATCAAAATATTTGAAAATTTTAGGGTAAATCTCAGTAGTCATTCATTTTGTCTCTT
ATTCACCAATACTAGTCAATCAGCCTGTGCCAGGTTTTGTTGCAGGTACCAGGTAT
CCATCCATAAAGAAAACAACGTCCCTTTGTTGTGGAATTTACATTTTAGCAGGGGAG
GCAAAGAACCCAATAAATATGATAAATATCAGATTAAGTACGATGAAAAAAAT
CATCAGGGTAAAGGAAAAAGGGAAGCAGTATTTTAGCAAGAGTGGTGAAGAGAGG
AGGCTGAGAGTGTGACATCTGAGCAGAGACCTAAATCAAGTCAAGGAATGAAACAT
GCTACTATCTAAAGAAATGAGTCAGGATAAGGAACTAGTAAGAGCCGAGGCCAGA
GATGTGAATATGCTGTTCCAGGAACAGCAAAGAGACTGGTTGATATGATGTGAAAA
ATGAGAAGAAACCTTATGATATGTGTCAAGAGAAAAAAAATTTAAAAGCATGCT
TGGGAACGGAGGCCTCCAGATGAAAAAAAACACAGTTCAAATCCTTGTTTCATG
CATTTAGTTTGCTTTGCAATCTTGGGCAAATGTTAAATTTCTGTACGTTTTATCTTC
CTCATTTTTAAAATAGGCACAAGGACATCTACTTAATAGGTTTCATTGTGAGGAGTAA
ATGAGATGATATATCTAGGATGCCTGGCATTATATCATACTTAATAATACTGA
ATAAATAATAGTTATGTCTATTTATTTCCCTTATCGTTTTTATTATTATTTCAATGCACA
GACCTGTTTCATAAGATAATGATAAATATTAGTGGCAGAACTGAAGATGTTATAAA
TTATTAGGAGGGCGGACCCTCAGTTCAATGTATCTGTTTTAATATAGTCAGCAAAA
GTGTGAAGATACCAACAATTAATTTCAATGCATTCTTCCATTTCACTAGTTTTATAA
ACTGATGAACTACCAGAATGTCAATGTATGAATTGCATACTCATTCTTAACAAACAG
ATTTGCAAATTTATGTGTAATAATTAGCCCTCAGCCTTCCAATTTGTTATTGTCATATT
TCATGGAAATACATAATCTGTAAATTTTTGTTTTAATGATATGTGAACTGCCTAAA
GTAGAGTCTTGGCAACTACTTCACATTTGTCCTCCAGAGATAGTGGATAAAAGTGTC

AATAAATGAACACTCTATATTCACACTAATCACAGGCAAGGGACAAGGAACAGAGTGG
TCACAAAATACCACAAAATTAAGCACATTCCAAATTAATATATATGTTTTTATTA
CAGATAATGTTTGCTAGACTCTTTCTAATTATCTGCAAAGATTTTAGGAATGTTTTAA
TGTTTTAATATTTACACACCTGTGTATTTCAAGTTCAGTCAAACACTATTGTTAAAAC
TAAATCTTCTCATCTCTAATAATAAGATGTGAACTTATCTTGGAAGGTGGTTATTAG
GATGGGAGAGATAATGTATTTCAATCAAAGTAAAAATATTTCTCTGTTTCTATCTTTC
TCTTCTCTGTCTATTTATCATCTATATCCAGGTATCTATGCACCTATGTAGACT
AGCATTCAATGAACCATAGATATTATTAGTAGTAGAATTGTTACTAATATTAATA
AGAAGTATTTAAGAAGAAACATGTCCTAAAGCATAAGGTCAATTATTACTCTCATGT
TTTTTGGCATATGAAGCCTAAAAAGTGTCAATTTCAAGAGAGTATTAATAAAGATTG
TGATAACTGAAAGGTTCTGTCTGAAATTTTGTGTGGTCTTACAAATATATAAACTC
TAAGCATTTCAGTGAGCCAATTACTGACTAGGCACTATGTCTTATGACTCTTTTGTCA
TAGTATGTAAAAAACAAAGAGTAGAGACATCATAAAAATTATAGTAGATGGGCACT
AGGGAATTACGCAAAAATAATTTGTAGATTTAATGTGAAACCAAAACATCTGTTCAA
GTCAATTTCCACAGGTCATGTGGCAAAGAGTATGAGTTCAGACTGAGGAGAGGA
AAAGGTTGTTCTTCCACAGGGAAATAAACTGAGTGTAATAAACATAATTTTTCTTCT
TAAGCATTATTTAAAACAAAAAAATGCCATTAAATCTATCTTTCCTGCCTCTCTTAT
CAATGCTCCCTTCCCTTTCACCACTTGTTTCAAACCTCAAGCCTTGGGATTTTATTTT
GGCTTTTTGCCTTAATGTAACATAAATGAGAGCATCACAAATATGAAGCTCATCAA
TAATTTAGCAGCATTTTCCCTGTTTTTAACTTTCTCTTTGGAAACGTAGATTTCGAA
ATTTAAGGGCCCAAAATATGAAATGCAATTATAATAGGCCATTTGTTCAATTCAGCTT
GATAAACTTGAATAAATAGTATTGAACTTTTAATGCAAAAAGAACAAAACAAAATA
GAACTCTCCACGAAGAACTTTTCAATGTTTGCATTTCTGTGTGAGGAGAAGGGTAA
TGAATGTGGGAACCTTAATGGAATCCATGTTCTTCCAGTGATGACAAGGGTCAAAT
GGAGAAAAATGGTCACTTTCTACCCAGTACATTATATTAGTTCTATGTGGACAACATA
TAACATAGCTGATGCTGGTTTTTCAGGCCATAAATGTAGGTATGTATTTTCTACTATT
TATAAGGCAAAATTTCTATTTGTTAATGATTTCTATATAGGTAGATTATTCTGTCTT
TAGGATTA AAAACGACCTGTAGACCAAGAGACTTTCTAATGTCCACCTTAGAGTATA
TGGCTTTTACTGTTACAGTTTCCATTTCTTTGCTTGCCCCTTTGAGAGAAGGAAAGG
AGACATTTGGGATACATACATCAATGAGGAGCTATTAATGAATAAATGAATGAAAT
TGTCAGTCAATTTATCCACATGATCATCAATTGCCAATAATTTTATCACCTCTGTGGG
ATTAAGTAGAGGTAACAGTTTAGAAATTTGATTTTTTGAAGCATTTAAAATGTTCA
AATATATCACTCTGGTAACTAAGGGAAAGTGTATTATTTTCTTATGCTTAGTCTTATT
TTGGTTTTGCCTTTTTAATTTAAATTGAACACTTATATCAAAGAGCTTGCAGGATTAT
AATTTGAATTTTTGAAGCAAAGATCATTTTCTTAACATCAAACAAAGAGTAGATACA
ATAGGAATAAAATCGGCAGAAAAACAAGAGTATCAAGGACAGACGGGGAGGGTGG
GTCTGTGTTAGCATGTATTGCTATGAAGAAATAGCCGAGACTGGGTAATGTATTTTT
AAAAAGAGCTTTAATCGATTCATGATTCTGCAGGTTGTACAGGAAGCAGGACACCA
GCATCTACTCAGCTTCTGGGGAGGCCTCCGGGAGCTTTTACTCATAGTGGAAGATGA
AACAGGAGTAAGCATGTCACATGGCCAGAGCAGAAGCCAGGGGGAGGTTGCCACA

CATTTAAAAAAAAAAAAAAAAACAAAACAGATCGCTCAAGAACTCAGCTGCTATCATGA
GGACAGCATCAAGCTGTGAGGGATCCACCTCCGTGACTCAAACATCTCACACCAGG
CCCCAAGTCCAACACTTGGCATTATATTTCAACAAGAAAAAAGTTTAATTGGCTGA
TGGTTCTGCAGGCTGTACAGGAAGTGTGGCACAGGCATTTGCTTGGCTCCTGGGGAG
GCCTCAGGGAGTTTTTGTCTCATGGCAGAAGGTGATGCCACACACTTTAAAAAAAA
ACCAGATCTCATGAAAACACTCACTCACTACTGAGGACAATACAAAACCATGAGGG
ATCTGTCCCATGACCCAAAAACCTCCCGCCAGGCCCCACCACCAACATTGGGAATT
ATATTTCCACTTGAGATTTGAGTGGCGGCAAATATCCAACTATATCAGGGCTCATG
TCCAGTTATATGTCAACATGCCTGCATTCGAAACATCCTGTCCAAATCACTGCCTTGT
CATAATACTTATATTTTTCTTTATTGAATACGAACACAAGAAGATTAAATAATAGCA
TTTCTACTTTAAAACAGTGGGCACCATATTAACATTGGAATAATAGTAGTAATAACG
ATAGTAATAACAATGATATAGGCTGGGTGCGGAGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCA
CTTTGGGAGGCCAAGGCGGGCGGATCATGATGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGC
TAACACAGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGCATGGT
GGCAGGCACCTGTAGTCTCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAA
CCTGGGATGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGTGCCACTGCACTCCAACCTGGG
CGACAGAGCGAGACTTCATCTCAAAAAAAAATTAAATAAATAAATAAATAAATAA
TAACGATAAAAGGATATGTGTAGGTTTTTTTTTTAATAGGCTGTAAACATTAATAGG
CATTGTGATTTTCAAGGATATCATCAAACATCCTGGTCCTAAGACATCCCCTATTGAA
TAGGAAGGGCTTAAGTTAAACTTCTCATGAGCCACAATTTTCTGATTATATGTTTGG
TGTGTGTAATAGCCACCTCAGTGATGATTTGATTAGCCTGGACCCTTACATAATCAT
TGAAGTATACCCATGTTCCTTTATATACTTCTTTAGTGTTGAAAGCTCAAATTAAGC
AAAATAGTCCCCTTGATAATGTTTAGATTCTTAACATTTGCTTTCTAAAGCTGGCAA
ATACTCTCTTCCCAGTGTCATGAAGTTAAATAACATGTTGCTTAGTGAGGACTTTAA
TGTTGCCATGCCATAGGAAGACCTTATTCGAAATCCCCTTACCTGGGAGAATGTCAG
ATTATTACCCCCCAACTTGTTTAACTTTTAGGATTTTAAAGGTGTTACATTTGTA
TTAGAACAAAATACTATTGAGAAACATTTCTAGAAAAAATTATCTTTCAAATTA
AATCAGTGGTATGTAATGTAGGAGTCTGATTATAATGATTAATAACATGGGCTTTG
GGCATACTGCCTAGGTGAAACTCCTGGTTTATTGCATCACTATTAGTATAACCTATG
GGAGTTAACCTACGTAAGCCTCAGTTAATTTTTCTCTCAAATTGATCTAATAATCGTC
TCTCATAGGCTTGTTTTGATAGATATTTCAAGTGTATATAATACTTAGGACAGTGCC
TGATATCAGTAAGTCTCCTTATATGCTATTTTTCTTTCTATTTTAATTATTTATGCAAG
AGAACTATTATGCTTTAACTCAATTAATAAATAAATGCCTTTGTATTTATTCATGTCA
AAGGAAATATGCAAGTATTGCATTCCTTCTAGGTGCCTTTTTGAATTGAGCTTTG
CATGGTTAGTTTGTATAAAAGGTTCAAGTGAACCTTTCTCATAATGATTTTTTTATTGAAC
ATATGGAATCCATTAAGTGTTAGCAAAAGTCACTATCCACTGAGCTGTGTCCAGGGG
CTGACAGTTATGTCTATCTTTGCAAAAAATAAACACATAAATAAATGCACTAAGACG
TATATTACCTGTCGTCATCTCTTAGAGCATTTCATTTTTCTTTAAGTTTTTTCTTTC
AATGGGTTTTTTATCTTTGTGAGTACATGGTAGGTGTATATGTCAACGGGGTACATG
AGGAAGGTGTATATATTGATGGGGTACAAGAGAGGTTTTAACACAAGCATTCAATA

TGAAATAGTCACATCATGGAGAATGGGTTATCTATCCCTTCAAGCATTGTGCTTTG
TATTACAAACATTCTAATTATACTCTGTTAGTTATTTTAAAATGTACCATTAAGTTAT
TACTGACTATAGCAACCCTATTGTGCTATGAAACAGTAGATCTTATTCTTATTTTTCT
AACATCTTAGAACATTTCCACAAACACTACCTGCTTGTTAAATATACCTATTCTAATC
TTCATATAATCAATTACTTTTTTCTCTAGAATGTACTATGACACATCCATGGGGAAA
ATGTAGTAATCTAATTAAGACTATTTCTCTCATTTTATATTTAAAAGAATGTGCTCT
ATCAATTTATTTACTTGTACAGCCGTAGGCAACCTCTAAAATATTTAAAGTTCTTAA
AAGTCAGATATTTAGTTAATATTGTGATTATATAGTTGATTTTGATGAACATGTTCA
TCTACCAGAAATAAATTATACACACACATTGATATGGTTAGGCTTTCTGTCCCCACT
CAAATCTCATTTTGAATTATAATCCCCGTGTGTCAAGGGAGAGACCAGGTGGAGGC
AATTGGATCTTGAGGGTGGTTTTGCCCATGCTGTTCTCCTGATAGTGAATCATGAGA
TCAGATGGTTTTATAAAGGGCTCTTCCCCCTTCCCTCCTCACTCATTCTCCTTCTTGCC
ACCTTGTAAGGAGGTGCCTTGCTTTCTACTATGCCCTTTCTACTATGCCCTTCACCT
TCTACTATGATTGTAAGTTTCTGAGGTCTCCCCAGCCATGCTGAACTATGAGTCAA
TTAAATCCCTTTCCTTTATAAATTACCCAGTCTCAGGCAGTTCTTTATTGCACATATA
TGTGTGTGTATGTGTATGTGTGTGTGTGTGTATATGTATGTATATATGTATACATATG
TGTGTATATGTATGTATATATGTATGTATATATGTATACATATGTGTGTATATGTATG
TATATATGTATACATATGTGTGTGTGTATATATGTGTACATATATATATATATATA
TATATATATATATATATATATGAACAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGGAGGAAGGGAG
AGAGGGAGGGAAGCATGGAGAAAGAGAGAGTAATAGCCTAAATAGAAATAAACT
AGCTCCAAGTACAGGTTTCGTCAACACTCTCCTATCATACCCCCACCAGTTAATGT
TAACCACTTGGAGCCCTGTTCTTCTTAGTTGTGGAGTACTTTAGCAAATTTTAAAT
CTAATTATGCCTAATTCAACGACAGTGCTAATTTGAAAGTGTTAGAACTGAAGACC
TATAATAATAATGAGAGTTACAAAACATAAATAGTGAGACAATGATGAATGTAGTG
GATGCATGTACGAGGGCTATCATTGACAGTAGAGATGATGCTCAAGGACAGACAA
TGAGTCTTCAATGTGTGGAGAATGTGCTGCTGTTACAGTGATGTACAGGAAAGAAA
CAAAAAGTGAAGTATCAGTAAACAAAACACTCAAACATATGAGTATACAGCTA
GAATAAAAGCAACAGTACTAGATGACAATAAGCCCAATGTTAACTCAGAAAGCAGA
AGGTTTTTAAGAATTTGGGGAATACTGTGGCTGATGATACTTATGTCTCAAGCCACA
GATGCCATATGGGCTCTGCGCCCAGTTGAATCGGCACCACCTGGCAGTAAGTGGGC
AGGTCCACGACTGCCAGGACATCCCTTCCAACACTTGTGGAGATCACCAGGAAGGG
GGGAGAGACCTGCCTTGACAGATTTTCAATGTGGGCGAAACAGGTCTATTTTGAGA
AAAGATGTTCAATAGAACATATGTCAGCAAGGAAGAAGAGATGATGCTTAGTTCTA
AAGCTCCAAGAGCTGGCTTACACTCCAACCTGGGGAAAATGCATCCGGGAAATGC
AAGATTAATCTCATCTTAGCCATTCTTTTGAATGGATGGACATGACCCCTTTCTACTT
GAAGACAGAAAACATAACCATATTGATTTAGGTTTTCTTCATTGGTTTTCCATTTAG
GATTGTTCCCTCCCATCTTCTTTCTGTGTAGGCATCCCAGTTCCAAGTGTTTCATGAA
GCACGTATGGCCTTCAGGGGATGTGTCTGTATACATTGTTATCTTATGGATGCACGG
TTTTGTCTGCACCTTGGTTCTGAATGTCTTTACTCTTGAGCATCTGCCCATGGGTCCC
CTTCTCAAGGCCTCAATTTCTTGAGTTAACACTGCATGGCCCATGCAGCTTTTTCAGT

TAAGCATCTCTTGCTATGACCAACTCTTTTCCTCAGTCAACTCCCACACTCTTTTCAG
GGACAGGAAAAATGTAGCCACTTGCTGGCTGCACTCTGAGGCCTCAAGAAATTTAG
TGAATCTGCCTTTGCCCTTCTTGCTGATGAAATACTGCCACATCAGGCCCTCTTTCG
GAAACCTACAAGCATCTAATTTTCTTGCTTCCTCCCCAACTTTCTTTTTGACTCCCC
CCATCCAGAGAGTTCTTATGTCTACTGTACTAGGAAAACTCATTCTTAAGGTATGG
TTTTCAAATCATTCTCTGGTCTGGACTTTAGCTACGGTTTTAAATGAAGAAACAACC
CAGAGCCAAAATATAATGAAACTATTTCCCTTCTTCCACAGAGTGGAAACTGCTTTGG
GGTTAAAGGGCCAGTGAACCAAATAGAAAAGGATCTCAGGGAACACAGATTGAAG
AGAGAGAAGAAAAAATATGAAGGCATTGTTGGTTCTCTTTTGAGTTTAAAATCTAGT
GGGGATTGTAAGCACACACACATATACACACACACGCTTACACACACACACCAGTG
AAGTTATGAAGGATTTTGTCACTCCAACGACCTTGAATTTGATTATCTAGGTCAGTT
GTTACCAAAGTGGAATGTACATGCCAATAATATGCGTGCTAAACAGTTGGGGTAG
TGAGAAAAAATACTTTTTATTTATCTTGTCTCTAGAAATTAATATTTTGATTGTATA
TTTTATAGTGTATGTGATGTGTAAGTTGTGTCTACAAAAGTGTCAATGTAATTTA
AAATTACATATGTCTGTGAATATATATTTATATAGGGTACATGCTTAAAATGTGTTT
ACTTCTGAGGTACATGAACATTTTTCCCCCAGGCACAGAAAGACAAATACCACATG
ATGTCACTTAAATGTGCAATGTAAGAAAAGTTGAATTCATAGAGATGTAGAGTAGA
ATCATGGTTAACAGAGGCTTGGGAGGTGGAGTGAGGGAATAGAGAGTTACTGTTCA
AAGATTACAAAGTTTCAACTAGACAGAGGGAATACATTTTGAGATCTATTTTCAGGA
ACATTTTGAGACCCTCACTCTAAGTAATAGGAAATCATTACTTTAGTTAACATATTT
GAATATGAGTTGTGATGTTCTATATCGTTTATTTGGATTCTACTAACCCACACCTAGA
TTTTTATGGCATTACCTTTTTACTCACTGTGAATATCCTACTCATAGACAGATGCCCT
GGGAACTTGGACTTGAGGCACCCAAGAACTGAGACAGTGAGATTTGGGGGCACAAG
GATCTATGGATAAGTTCATCTTAGTGATGATAAAATCAATTTGGCATGTTTCACGGA
CAGTGTGCATTTTAGAAAGGGTAAAGACTTGGAACGGGATATTTTTGAGCCCAAG
TGTTTCCAATAAATAGCTGTATAATTTGAAGCAAATAATTGATTTTTTTGTTCTCTTTG
TGCCCTCGCCTGTAATAATGGGAGAAATGTATTCCTTTCTCATCCTTCTCATGAGGCC
ATTGAGAGTATCTAATGAGATCAGACTGTGACATAGCATAATAATTCTCATTCTTG
AAGGCCTATTATACACTTTGCAAGCACTGTATGTGTTGTTTCTACTTCTCTTGTTTCGT
TTTTCTGGAATAAATATCCCCCCTCCTTTACATTGGATTGCCATTATTCACCCTGT
AAGGAAGGCTTCATGGTTCTCATTTCATCTGAGAAAACCTTAGGCTCAGAGAAGATC
AGTAACTTATCTAAAACACACACATACACACACAGACATATCTATGCCATTATTCT
TAACCTAGTTTCTCTATTTCAGGAGTTATCTCTGCTGTCTCTGCTTCTGATTATAATCT
GTGTAAGCTGATCCAAGTGACACGATTACAGGGAAATTGTAAGCCCTTTGAGAGCA
GAGACTACCTATTGATATCTACATTTTAAAATTTGATTTTAGCCAACCTGTTTATATG
CAATGACTAACAGGTTAGTTTGACTTGCAATAAATATTCAAATCCTAGACTAAGTA
AATTTATTAATGTAATGATTTAACTTGATTTTTTTCATTGGCATGTTTCCCTGAAGTCG
TCATGCAAATTGAAAAAAAAAAAAAGTATAGTGTGTGATTCTAGATTGAAATTCAG
GAATCCTCCAGGGTTACCTTGTTTGCTTTCCAAATAGTTCAGATTGCTTAGTCTGACC
ACAAGGTCCCTGACACTTGGAACCTCTGTCTATCCCTCTAATTGACTTTGTCCCTGAT

GACCTCGCCCAGAGATACTCTTCACCCCAGCTATACTGTGTTGCTAGAGTTTCTCTG
ATATCCCATGCTATTGTTTCCTTTGTTCTCTTCATAAAGGTACCATTTCCCACCCGCCA
ACTCCTGTTTTCTGATGGACTTTTGTTCACCTTACAAGATCATTGCTAATGTATTT
ATTTTGAGAATAAAAAGTGTAGGAAAGGTCACGGGACAAAGCTGTACACCAGACCT
TTCCCAGACGAACCTAGTGTATAATCTCCCTAGTCCAACATCATGGCTTAAGGCAGT
CGATAGATCCGTCTTAATGTCCCTTTTGAGTTTTCTACTATTATTATATGAGGATTTA
TTTTTGCTGAATTCCTCCCTAGATTTGCCCTAGAGAGCAATGACTATTTACAGTTTA
TTCCTCTTTGTATCTCTTATGTTAAGGCCAGACCTTGGCACATATTCTAGCTGATTAG
AAGACGTTTGTGAAATGACCAAGTGATTGAACAAATGACCATGTGCTCTGCCACAGT
CCGGTCAGTTCTACTTTGGTTTGGTTATGTGTTGCCACATTAAGTTGTAGCCTGGG
AAGTTCAGTTGTGAGATGTCTGCAGAACATGAAAAATTGGAATAATGAGGTTATTTT
TAAAATTGCTATAATTTAAAATAAATAGTGGTTTATTCCATATATGAATATACACTG
GAAACAAAGAATTTCTAGAATACTGGAGATTCAATGATAACATCATTGAAATTTAA
TAAATAATAGGATTATGCTAGTTACTTTCTAATTTACTAGAAATTGACCGTGTGCAT
GGCACGTATAATGAGTATCATGGGATAGTTACAAAAAGTGGTGCTTAGTGAGTTTCT
GTGGAAAATCTCGGTACCAATAAAACGGAGGATTTCCAGAAATCGATATTCCTCAA
AGCTTGACAGTATTTATGCACGGTTACACTTTGTGTGTCTTTTCGTTTGAATCAATGGA
AGGAGGCTATAACTGAAAATTATTGTTTTAGTGTATTATATCTTTAATAATAAGAGT
TTTAAGAATCTATCATTAGAAATAATTATTCCTCAATTTGTAATTCTCAACATTTGAA
CAAATAAATGCTCTGTGTCTATCAGTTAATCTTGCCCATGAAGATTTAATAAAGCAC
GCTAGTTTTTACAAATGTGATTTTAGAGATGGTCATTACTTGGTAAAATATTTTGTGT
TAACACTTCCATGAATATGTTCTGTGGGAATATACTGCCTCCACATTGCTTGCTCATG
AAGACATGATTTTTACATCATCCTATCAGTATTTTGAGAAAGAGATTGATCCCAT
TTCTATGAGCATTGAAACATTCTCTAGTATTTTTGTTAATCATTAAAACAACCCTTG
AAGTCTATGTGCTACACTGGTTATTTCCCTCTTGACTTTCCTTTACAGATAACCCTCT
ATCATAAACAACCTATCTATATTTGTTGTCTCCACATCATGTTGCCAGCCCTGCTTTA
ACACACTGCACATTGACTTCTAGCAGCAAAGGCTCATGGGAGGTACTCTCATCAAG
GACACTGATGGTCCTCATGTTGCTAAATTTGGTGGGTCCTCTACAGTCTTTATCCTAG
TTCACCTTATTATGGACCACTGTCAACTCTGTTCTGCTTAAAACACTCTGTTCCCTGC
TTATATGACTCTACACTCTTAACTCCTTTGTGAATTCCTCATCTGCCCTTCCATTAAG
TATTGACGACATCCTTCATAGTTTTGATCTAGGACCTCTTTTCCTCTTACTTGACATT
ATGTGGGTAATCTTGTCTTTGAACGCAATTACCATTCTTATGTTGATGACCCTTAAGC
TATAATTCAGCCCAAATCATTTTTCTGAGGAAGCTACAAGAATACACAAATGTCTA
ATAGATCTCTATTTAGATGTCCCTCAGGTGCTTCAAGCTTAAAATACTCACCTGAGC
TCATCACCTCATCTATAAATTCTGCTTCTCCTCCCTGGCTCCCTGATTTATTTAATATG
ACCACCATCCACTTAGTTGAATAAAGCAGAAGCCTGGACACCATCTATACCTCCAAT
TAATCACTAAGTTTTGTTGTTAAATACGTTCTTACATTTTCTCTCTAGAATGTCTTATT
TTCCCATCTTTACACCCAAAACCAAAAAGTCAGATGACCCTGATCTCCTGCTTAGAT
TTCAAACACTATCTCTTGCTAGACTCTGGAATTTAGTCTTGCTCCTCTCCAATCT
ATTTCTACACCCTAGACTCTGGAATTTAGTCTTGCTCCTCTCCAATCTATTTCTACA

CAAAAGCTAGAGTAATTTTTTAAAAAACAAAAATCTGAATGTGTTCAATTTTCTGCCT
AAAAGCCTTCAGTAATTCTTATTTGTTCTTCCAGGGATAGAGTAACAACCTTTCAGAC
CTAGTTTATTAGCTAGTTCCTTAAACCACAAAGGACTCTCTCACTTGTCTACTCCCCCT
AACACACTTCGCCCTAACCTTTGCCATTCCCTTTCCCTTTTCCTTCCCAGATGGA
CTTAAGTCCTTTCAGATTCTTAAATGTTTCTTCCCTCCAGTCTCTTACATCTCTTTTCT
TGTAACTCTAAAACTACTTAGCTTACGCAAGGAAAAAGGTCTGTACAATTCCCGGA
ATCAGCGATCCTAACGTTCCCTGTTGTTTTTTTCGTTGGGACATGAATTCATTCACAG
TGGCTCTAAACATCACCACCCCTGCCTATCTCTCCATTCCCTACTTTATCTGAGCTTA
TCCATACTCTTGAAGACTTACATATTTTTTTTCTACCAGGAAATCATTACTAGCCTTA
TTATCCCCTGTCCAAACCAATAAGTCTGATTAGGTATCTGTATATATTTAATATTAC
TATATGTGTTTTTCTAACACTCTAGTAGAGGAGAAGGTGTATTTCTTTCTGTTTTTTA
GAAGCCTGTATTTCTGCTATTATAGCTCTTAAGGAACTCTCATGCAATTGCCTACTAG
AATGTAAGTTACGGTAGGATAAGAAGTGGATCAGTCATATCACACATCCACATATA
GGACCTAGCACCATATCTAACACACAGCAGGTACTCAATACATTTCTTTCCCAAATA
ACTAAAGAGTTTAAACAAACCAAATGATTAATGAGAAGTAACTGTTTTGGTAAT
TCTTGTGTCCTTACTAGAGTCTAAATTGAGTGATTTTTATATCATCAGTTTATACTCC
CCTTTCCCAACCCCAATTCTTTCTTTTTTAAATTTTTTAAATCAAATATGCCTTAAAA
CTTCAGGATCAGTTGAGTAAAATGATGCTTTTGTGCTCTTTTGCAAATAAATTGTATT
TCAGAATTTTGATTTAGATATTATAAACACACCTAAAATAATAGCTTTAGTCTTAAG
ATGAAGTGCTTCTTAAACTCCCTAAGATGGGTGGACTATGGATATGAACATGGACA
ATATCACATTAATTTGTGTACACAGTTCTAACACAGGGTCTGGCATATAAGAACAAG
TCAGTAAATAGTTGTTGAATGGAATTGAAAATTTAAGTAGCAAATAAAGTATTTTGA
CCTACAAAGCAAGAAATCACATTTTTCTTTTTGTCCACAGTTCCTTAGGAAGATAATT
AATTTTTTAGTATTTAAGGATGTTAAATATTTATTTTATGTTCTATTTACTAGGCTTCT
TTTTATGAAAATTAATTGGTGAAAATAGCGTACATATCTTCCCTTACCAGAACATTT
ACATTTTGGGCAGTAACGCTGGCTTTTGTAAAAAAGCAAATATGTGTGAAATTTA
TGTTTTGAGTTGATTTCAATGCATTACATTTCCATTTTAAATCTTCTTTGAAATACTCT
ATTTTTGACACCATGAACTGTATTAGATCTTAGTATGTTAGCAATGTTTTGCAGTTT
TAGAGCCATAATTATTTAATGACCACTTTCAGCATATACGTTTTCTACAGGAAAAA
TAATCTCAAGAACATGAAAAGTGAAATCTATATTTGGGTTTCAAATGATACATTT
TAGCTAAAATATCATAGTTTTAATTTCTCAGTGAAAAATATAGTGTGGTAATTTATG
AAGAGACTCAGTGTTTAAAAATTATGACTCTATAGTCAAGTTTATGTTTATAGGACA
TAGGTTATTCAATTACATTTAAAATAATTAATTTAGAAAATGTGATCAATGTAACAA
ATTTTACCTGTTCTTTTCTAAAGCTAAATTTGTTGTTTGAAGTGTTTCTTCTAAAATGC
TAATGAACTATCAATTTAATTGTTGAGCTTAGAGTTAGAACTTAATTATATTGCCA
GAAATAAAGAAACAAATGGATCCCAAAGATTCACACATTAGAAATGTATGCCAGG
GAAATGCTTTTGAATGTGTTCAAGTCATGGCTTCTAACTCGTAACTTATAACTTGTGT
TATGTCTGGCTTCATTCCCTTAAGAAAAAGGAATAATAATGCCTTCGGAGAGCATCC
CAGCTGTAAGAGCTATGCATTGGTGTCTAAAAAAGCTTCTCACTCCTCATACCATCC
TGGTCTGGGAATTTAAAAAATTGTCATCTTTTGATAATCTGTATCACATAGTCTTCTG

CATAGTCATATGAGGTTAGAACTGCCCCATAACTTTTGCAGGGCCTATAGTAAGTGT
GCAAATGGTTGCCTGCATGCCACATATTTAATATTTATAAGGTATAAAGTCAACAGA
CTATTAATATATCCTATCTGCTTTCCTTGACAATTATACAATCATAATGATATGGAC
ATCTAGATTCGATTTAGAATTCTCTCTCTCATTTCCTTTTCTTCTTTCTTTCTTTCT
CTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
TTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTGTCTGTCTGTCTGTCTTGTTTTTTAAATAGTGCAA
GCAGTTTATTCCTGGCAAGGAATTTGGAAAAAACTCAAATAGCAAACCACTTGAT
ACAATAAAATAAATTCCTTAGAGTTTTGTACTGGAATGAGGCAGCTTGGTTAGAGCT
AACCCCTAAGCCTGTTATTTAGGATACATTGGCTTTTCTTAAGCTTAAAAAAAATTTTA
CTGTGTTAATGACATTTAACATGAGATCTATCATCTTAATAAATACTACATGCACAA
TACATTATTATTGACTCTAGGTAGAATGTTGGACAGCAGATCTCTAGAGCTAATTCA
TCCTACTTAACTGAAATGTAATGTCTGTTGATTAGTAACTTCCTATTTGCCCCTATCC
CCAGCCCCTGGCAACCACCAGTCCAGTCTTTGATTTTATGAGTTTGACTGTTTTAGAT
ACCTTATTTCAAGTAAGTGGAATCATGCAGTATTTGTCTGTGTCTGTCTTGTTCCT
TAGCGTAATCTTAAGGTCCATCCATATTGTTTCATATTGCAGAATTTCCCTTTTATAAA
GGCTGAATAGTATTCCATTGTGTATATATACCACATTTATCTATTCATCTGCCAATGG
GCATTTAGGTTGTTTCTGCATCTTAGCTATTGTGAATCTGTTGCCTTTTTTCCCTACCT
CCTTTACTCCATCCTGCACTGTGAGGAACTCTGTGCACATAGATCTGGTCGCCCCATT
TCCCACCCACATGTTCAAGTTTTTCCCCTCACCTCATGCAAAGATTTACCCCTTAGC
CATACCCAGTAACTGACTTTGAAACATTTGCCAGGGAGTTGAGGGATTCTGAATGC
CAGATCATGGGAGCGGGGCTTCTAGTGAGCATGTTGGCTTGGTCCTACAGACTCCTA
ATCAGAGCTTTGCCTTTGAAAGCATGGGGCCCAAGGGCAAGGACCCTACTTGTTAA
GGTCTAAATTTTTTTTCTGAAATAACCACATCGAGCTTTTATGTGTAGATGGCCTAAA
TTGGGCTAACCCAGAGGCAGTGACACTCAAGTAGTTTACATCTAAGCGCTTTCCATG
TGCTTCTTTTCCCATTCTGTTACTTCTTACAAAATAAAAAATCAGCATCTCAATTAC
CCTGATTTGATCATTGAGCAATCTAAAAAGTATCAAAATATCACATGTAGCCCCAT
ATACATACTGTTATATATCACTATAAATAAATATATACACATTATATTTAAAAA
TCAATACTTTAATTTTACATGTTTAAACAAATCACTAGCATATACATTCCAGATTGAAC
TTACGAGGGATGTGGAAAAGATTCAGTGACTAAATAACAATAAAGTACTCTAAAAA
TGAAAATGTGAAATGGAGACAGTATAAATCTAAAATCATATCACTTATGAAGTATT
GTTTCAAATAACAATAAATAAATATATCTTCAATCAATTTAATTTTATTTTAGTTGTATA
AAATCTTTCGGTCAGCATTAACTAATTGGAACACTAAATAGGTACATCTAAAAAAT
ATAATCCCCCCCCAAAATATGTAGCTCATAAGAGATAATGCATTGAACACAGATAA
TATTGGCGTTAAAAACAGAACTCTACCACATTTGCAACGAAATGTTTATCTGTTCTT
CCTACTAGAAAATAAATAAATAAGTTCTGCATGAGCTTGAACCTCGAAGTATTAGGTGT
ACAAAGACCTTTTAGTGAATGAATGCTAGCTGAAAAGCAAATTTTAAATATGAAAA
ATTAGCAAGACAAACATTTGAATTTGTGGGAGATGAGTAAAACCTCCTATAAAAAATG
AATTGTTTAGTGTTAAACAGATTGTGTATGAAATATTAATGGCATATTGTCCTGAGC
TCCCCTTCCGCTGTTTCCATGTAGATGACTGAATTTCAAACAGAAATATGCCAGGAA
TGATTACGTGAATGAATATTACTACATGAGATTGCTTAAAGAGTATTTCTTCTTTTGC

CTTCTTTTTACTTTCGTTATTTCAATTTAGTAGTTAGAAAATACTGTCTACAAATATGT
GAGAACTGCTTAATTTATTTTTGAGACATTAATTAATTCAACTAACTATATTGACTG
TGTGAGAGAGATTCCCTTGGTGAATATGTGGATTTTTGCGGTGGTAAGAACTCTCCT
CTGGAGCGCAAATGGTATTGCTCTAGGAATAAAGCATATACCTCAGGCCAGATGA
ACCAGTGCAATCTACAGTAACAGGTTCAAAGATGACCTCATGACCTACTGTGGACTA
ATAAAAATCAAGGAGACCTACTGCAAAGGTTTCTGGGAAATTCTTTTTCTCTTGCCT
TGAACATAAGTAATATACATATGTGATAGTTAGAGCTGCAGCCTTTGTAATACCATGA
CAGAAGATAACCTGAAATAAGGCTGACAGACACAAGAGGGAGACCTAAGAGTACT
GAGAGATATGGAGCAGGACCCCCTGATTGAACTTCACTTGCAGCCCCCTTCTGCAGT
TTTCAATGACGTGAACCAGTAGAATCCCTTTGTTTACTGTTTTTTGATTAATTTGAGTG
CAGCTTTATGTTATGAGCAACTAATAGCATCCTCACTGTCACAACTGCCCTCTATAC
GGCAGGCACTTTGTGATACTAAAGAAAGCAGTATACAGAGTAGAGCCCAGTGAATA
ACAGGGCAGATGTTGCAATTAACCTGCCTGTTTAAATTCTAGCTCTTCCACTAGCTA
ACTTGTGACTATCTAAGTAATTTAACCTTCCTATAATCATAACCTATCTTGAAGACTTG
TTGTAAGATTTAAAGCACAAACAGTGCTACTATAAAACAGGTATACAGTAAAGCTTA
GCTACTTTTTTATTAGGCCATATGATATCATTTCATTAATAATCTTATAGCCATGCTAT
AAGGTATTATGATCCTCAATTTATAAATAAGACAGCTCAAGTTTTGGTCAAGTGACT
TTACCAAGGTCATAGAGCTAGAAAATAATGATTCCAAGTTACAAGCCAAACCTCTTC
AATGCCAAATTTACATCATCCCCATTACTTGAAGTGTAAGATTCACATGGACAGAA
ATTTTTGACTGTTTGATCACTGCTATCTCCTTATCATCTAAAACAGTCTCTGGTCCAT
ATTAGGTGTTCAATAAATATTTGTAGAGTACATAATTTCCCTTACAGACTCCACAAT
CTGGTGAAGGAGGCAGACATGTAAGAGAATTATTTCAAGATTCCACAGTTGATGCT
GTAACAGAGCTAAATATAATGAATGGAGGAGGAATGAATAAGTTTTGTCTGGGAGCA
ATGCTATGGCTATTGAAATAAGTCTTGCTCATGCTTTGATTGAAATGGTGGATATAG
ATCACACAACAAATAACAATTAGATAACAGCTTGTGGGAGAAAGCGAGGATCAGT
GTTTGCCATAAACATTTCTCATAGCTAATGTCAGGTGTTTGATTTCTCAACATTTTAT
ATCTTTGACTTTGATTTTCTCTGTTTTTATTTTTTAACTCCATTCTCAAGAAGTCTGCA
CATAAGAGTTTCAACATCTAGCACTTCATAACTCCGTCATCTCCTCTCAGGCTTAGA
GCAAATTCTGAGACGTGGATTTATCGTCGAGTGATTTCTTCCTGGCATTTTATCTCTG
AGACCAGGATCTGGTTGCTAAGCATGTAGACATAGAAATGCATTTCTTCATTGAACC
CCATAGGTTCAAACCTAGTGGATAATGAGCACAATGTCAATGTGATTATTTGTAATGG
GGGAAAGGTTACCGGAGAATATTACACGACCATCCACATAGACTAACATTTTCTCA
TGACTAAGTTTACTTAGCAAACAATAAAAACAGAAGTTTGTGTTAGCAGCACAG
AATTGAAGGAAGACAACCAGATGGTTATGAGGAAGATTCATCCAAACTATGCCAGA
ACTGAAAGAAATTAAGTTCATTCAGTACAAGAATTGTCTAGAATAAGAGAATCCAT
TTTGTGTCAGCACTTCCAAGTTCTTGTTAATGCTACCTTAAGTTCAATTCAAACCAG
GCAGCATTATACGTGTTGTGCTGGGTCCTAGGAGGACCGCGTTTTAAGAAGTACTAC
TGTGATCTTCTAGATCAAGTTTTTATTTCAATATTTCTACCTCATTCTGATTCTTAGG
TGTTCCCTTATTTCCCAATTTATCCCCTGCAGAAATTGAGGCAATAAGATGTCTATCTT
ATTGCCTATGGTGTGATTATTTATGTTATATTCTGTTTTGTGAAGTTTGACCTCTACC

CCAGCTGCAAGCCAGCAACTACATTTCCAGCCCCACTGGCATCTAGTTAGAGCCAT
GTGACTAGTTGTGACCAATTGAATGTGAGTGGGAGTTATGTTGCAGGCATACCTTTT
CCATCTTCTTACTTCCCATTTGCTAACCTTATGGAAAAGAGTCCCAAAGACCTAGGA
GATGAAAAAGCCTAAAATGGAAGGACTCAGAGTCCCTGAATTACTGGGTAGAGAAA
AGCTGTTTGCAGATGGGAATGCCATTTTGTAGTATTCTTTCTTTTCTTAAGCCACTA
AAATTGTGGGATCTCTTTGTTATAGCTACTGGCATTAACTCTTACGTATACATACAG
CTATGTGCTACAAAGAGGAATAGATACATTTTTTAATCGTTGAAAGGGGAGAAAGA
AACATATTTAGGAGGAAAATAATTTAGTCTCTACAATTGAAAAGTGTTTTATGAATA
ATATTTTGTTTTGGCAGCATATTAATCTCAGGCAGCTGAACTACATTAATTTTCAAT
TCTCTATATATGTTTTTGTCTTCAGGGTTTAGTAACACTGATATATAACAGTTTCTTT
CTTTTAATTTCCAAATTTAAATGTCTAAGTTTGCCTTCTAGGCAGAAATTAAGTCCCA
TTGTGGAATGAGATTGGATCAACACTTCACCAAGATCATTTTAGTTCTTTGTAATCTT
AAATGAAATAAGCTAATAAAGCATTAAATTAGCATGTTGTAAACTTCGTGAAGTTT
TAATATGCTTCTAAGTGGCAGCTCTTAGCTTATTATCTCTAAAGCTAAAGTCAAAAT
AAATGTCTCAGTTGATGAAATGGAGATGAGGCAACATTTTATCAAATTTAACAAAAT
ATTTTATATCTGAATTATAAAGTCCAGATTATCTAGTAATTATCATATAAATGTATTT
AACCAGACATGCATTTTTTCTCTAATCAGTAGCCCTGGAGTCTTTGGACCACAAATGT
GCCTTATCTCAAATGCTTTAACTGTGACATTTTGTCTTAGACTAGCTCGACTACTTCT
ACAGAAATTATACACTTCATTACATTCATCCAGATGAAAAAATAACATGTAGAAAT
GATCATAATAAGTAACATTTGTTTAGGATTTAGAGTTTACGAAGGGTTTTTCTATTC
ACTTTCTCACTTGTTCTTCATGTAAACTGGTTTGGTGGACAACACTGTCATTATCCCTGT
TACCTGGAGCCCCTGGGTCTTAGGGAGACTTCTTGACTTCTCAAGGTCATGAAGGTG
CTAACTCTGACCGTGTTTTTATTCCTACTGTGCCACACTTCTCAGGTAAAAATCATAT
TGCAGACACTTTAAGAGAAGTACTTAAGAAAATAAATTCCTCCAGAGAATTACATTT
AAGTTGTTTCATTAAGTGCAGTGCATAAAGAAAGGAAAAGTGTTCCCAAACCCATGT
AGTATTTTGTCTATTGCTTATGGTAATATTCTGCACACCTAATATTGTCAGCATAATTT
TCCATGTAACAAAATGTCCTAAATCAGCAATGTCCAATATAACTTTGTGTGATGATA
AAAATGTTCTGTCTCTGTGCTGTCCAATACAACAGCCACTAGATACACATGACTACT
GAGCAATGGTAATATGGCCAGGGACACTAAGGAACTAAATTTTTATTTAATATTTAAA
TAACGTTTAAATTTCAAAGCCGCATGCGGCTAGTGGTTGTCATCAGATACTGCAGT
TATAGAAAATTAGAATTTACCTCTTTAAATACTAAACCTATTTTTAATAGTAGGATTT
TTAAATTTAAATAGTTCTAAGTGCTTTTAAAGTGATACGAAGTCAAATGCAAGATTTT
TGTTTTAATAGTACTCTCAACCCAGAGACAATCTTCATGCATCCTTATACATGTTCTT
TGTTGCCTTATTCTAGTTTTATTTAACATTAATGCCTCTGTTCTACTTGATATTGAC
TTGCTTCAGAGAACACCAAGTATAGTGGAAAGAAACACACACATGAGGACTTGAGG
CTACCAACCAGGTTCAACTAAATGCACTCTGATTTAATTGTAGTATTGGGATCCCCT
GTTGCATTTATTGAAGAAGAAAAAACTTTGCAACCAAAAAGATATTTGAAAGCAA
CTGTTCTTCTTGGACACATGATCCCTCATAAAGTGGGGCTTCTGCTTTTCAGAGACT
TAATTTCTGTTTCATATTCATTTAGCAATAGTAATAATGATGATGGCGATGATGATA
ATAATCATGATGATGCCTAAGTGTTGTAGTAATGCTTCTTCTGAGCCAGACGTTAGT

CAAATTACTTTCTCTACATTAATTCAGGCAATCATCACAACAATCCCACAGGACAGG
TTTTATTATTATACTTATTTAGCTAGCAAATGATATAACTAGGTTAAGTTACTTGCCC
AAGGTCATACTGCCAAGACAGTGGCTCTAGTGTCCCTGCTTCTGACCATATGTTATG
CTGCCTATCCTAGAGCTTTTCTCTTCTAAAATAGTAAAATAATATATTCTTTGTTTGT
TTCATACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGAGGGAGTTTCGCTCTTTCGCCCAGGCT
GGAGTGAGGTGGCGCAATCTCAGCTGACTGTAACCTCTGCCCCACCAGGTTTCGAGT
GATTTCCCTGCCTCAGCCTCCGAAGTACCTGGGATAATAGGTGCCACCACCATGCC
TGGCTAATTTTTGTGTTTTTCAGTAGAGACAGGGCTTCACCATGTTGACCAGGCTGGT
CTCGAGTTCCTCAGCTCTGGCAGTCCGCCCGCCTTGGCCTCCCACAGTGCTGGGATT
ACATGCATGAGCCACTACACCCGGCCCATACATAAATATTTAAGCGAAGTACACAT
GCATGATCATCATACTTTTAATAATTTCAATTTAACTGTTTCCAAAGAATGTTAGTATG
AGGTTTTCTTTTTTTCTTTTTATAATTTCAACTTTTATTTTAGATTCAGCGGGTACATG
TTCCCTGGATATAGTGCATGATGATGAGGTTTGTATATGAATGATCCCACCACCCA
GGTAGCGAGCATGGTAACCACTAGTTCTTCAACCCTTGCCTGTTCCCTTCCTCCCTCC
TTCCTCTGTAGTCCCCAGTGTCTATTGTTCCCTGTCTTTATGTCCATGTGCACTCAATGT
TTAGCTCCCACHTTTAAGCGAGAACATGCAGTACTCGTTGTCTGTTCCCTGCGTTAACG
TGCTTAGGATAGTGGCCTCCAATTGCATCCATGTTGTTGCACAGGCCATGATTTTGT
AGTTTTTATGGCTGTGTAGTATTCCATGGTGTATACGCGCCACATTCTTTATCCTGTC
CACCATTAATGGGCACCTAGGTTGATTGCATGTCTTGGCATTGTGAATAGTGCTGT
GATGTTATATGTACTTTTTGGTATATTCAAAGAGAAATGCTATTTTCCCTCTTGACATA
TTTATGTCAATTTAACATATTTATGTCCCTTTTCTTTTTAGGAGCACCATTCTCTTCC
TTAACATTATAAATAAAAATATTTTTTGCTTTTCTGTTTTTGTAAAGTGCAGTTTTATTGA
CAGAGTGAGACATACACGTCGATATTGTGACTAGCTGCATGTCTTCTATTATTTAGA
GGTCTCACTCAAATGTAGATTATCAAATTCTGTTAGTGAAGAGGGTAGAACAGCAG
AACTAATGCTGGTTTTCTTCTTAGCATTATTTGATGATAAACTAAGATGATAATAC
CCCCAGGTCTTAGATACCTGCAGTAGGACAGGCACCCTACATTTAATGCTCCTAGG
AATCCTTCAAAGTGATAGCATAGTTATTATACAGTAATTGAGAAAACCTGATGTTTCAT
AAGTTAGAAATTTTTCCGAAGTTGCAAAGAAAGTGAATGGAAGAATTATACCAAGT
TCTGGCCGGGCGCAGTAGCTCATGCCTGTAATCTCAGCGCTTCAGGAGGCCGAGGC
GGGCGGATCATGAGGTCAAGAGATTGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAGACCCC
GTCTTTACTAAAATAGTAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCACGCACCTGTAATCTCA
GCTACTCGGGAGGCTGAGGTAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGTTTGCA
GTGAGCCGAGATCGTGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCGACAAGAGCAAAACTCCGT
CTCAGAAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGGATTATACCGAGTTCTCTTTGATTCC
AAGCCCAAACAATCCTTTTTTGTCAATATATGACATTGTTTCCCTGTTTGCATTCCCC
ATTCTGTGTATCACACATCCTGTGGCCTGATCAAATTCATTTTCAGATTCTGAATTT
ATTTTCCATTGAATCTATATAAACTATAAAGACAGAAGATATATGTATGTGTGTATA
CCCACGTTTCTCTTCCAGTGTCAACTGATAAAAATAGATTTCAAAGTCTCAATAACC
TTTAATTCCCTTTTTCTCTTAAAAATTCTTTAGAACTTGTACATGACATTCTGACTCTA
GCAGATTTTAGAAAACAGAGAGGCCATTAGATATTCATACCTTACTATTCAGATGAA

GTATTCAATGCTAAATTATGTAATTTATCTGCTTTGCAAATTGTATGGTCAGATTGAG
TTCCACAAAGGAGAGATAATTTTAAATATAGGCATTCTGTAGCTTCCCTAATTATTG
AATTAGTTTAGAGCAAATCCTTAAATTGTATCGTTGCTATGCTCAAATTTTGTATAC
TTGTCCACGTAGGCTATATTAAGATTTTATTGAATTTTGGTTTCTTCTCAGTGATAA
TTCAATATATCAACTCACCCTCAGATTTGCCTTTGGGAAAATCCAGGCCCTTTTCT
GGATTTTATAGAGCAGATTTTAAAAAAGTGATTCTGTATATGTGTTGAAATTAACCAC
ATCTCATTGCTTTTGAATGATTGAGGTAATGTATACCTACTACTTTAAAAAAAATGA
CTTACTTAGAAGGTGTCCATAGTTTTATAAGTTCCATTGAACTGGTTTATATTGTATT
TAGAAAGGAAAACCTACTCCTTTTATCCTTAAAGGGTGAAAACCTGGATTTTATTATAC
AATTAACACATATTTATTTTTTATTATGAAATATATCACAATATAAACGTTTACAGG
GAGTGTTTAAAGTGGTGTGTTCCAATGGAAATATAATGTGAGTCAAATACGTAGTTT
TCAATTTTCTACTAGCCATATTAGAAAAAGAAACAGAGAAATTAATGTAATAGGAT
ACTTTATTTAGCCTAGTATATCCAAATCACAATTATTTAAATATGTAATCAATATAA
AAATTAATAATTATGTATTTAACCTTTTTCTTTAGTAAGTCTCTGAAATCTAGTGTAT
ATTTTACATTTATGGCACATTGCAATTTGCATTAGTCACATTTGAATTGTTCAATAGC
CACAGGTGGCTAATGGCTACCGTGTGGACAGCACAGGTTTAAAGAATAATATGAA
CATCTGTGTTCCAACATTCTGAGTTTCAAATAAGAAGAACACCATCAGTATTTTGGG
AGAAGCTCCCTATGTTACCCCTTGCTAATCACCTTCCCTTCCCCCAGAGCCAAAAGT
AACCATTATCTTGAATTTCTAGTAAACAATGCTCATTTTTTTAAAAAACGTATGTTCAA
CACCTGTATTTGTATCTTTAAAGAGTAGCTAGTTTTAGTTTGCCTGGATTTGAACTTT
ATATTAAGGGAACCACCCCATCTCTAATCTTCTCTGTGAATTCTTTTCTCTCAATACT
ATGTTTTACATATTTACGTTTCAATGTGCAACTCATTGTATGTATATAACACAATG
TATATATTTTACATGCGTATGGACATTTGGGTTGTTTTTATGTTTTTGTTCATCACAA
ACCACAACACACATGTGTTCTTGTATATGTTTTATAGTGCATGTTTAAAAATTTCTCA
ACAGTATTCGCTAGTAGTATTGTCAGGTCATAGGGTATGCACACATAAATAGAAATG
ATTGATTAGCTGCAATTTGTAGTGCACACATATTTGCTATGTAAGTGATCCATGTTTA
AGACTTTAACTGAATTTAAAAAATATTTTATTGGAGCCAATCTAAATGAGCTAAGGG
TTTGTATTGTTTACATAAGCAAAGATTACACTTACTGGGTCAATTCGGTTGATTAAC
TTGGATATATAAAATATATAGCTAGTTGTTAAATAGATATAATTATTAATTGGCATT
ACTTTTGTGTTGTATATAAAAAATTTCAAATATCCATGACTTAAGCAAGGTAAACACC
CACTGGGTGGCTTAAGCAACAGAAATGTATTTCTTGCAGTTCGGAAGTTGAACGTC
TAAGATTAAGGTGATGACAGGGTTGGTTTCTGGTGAGTCCTCCCCCATTGGCTTGCA
GATAGCCGCCTTCTCCTTCATGACCTTTCTCTGTGTATGTGCATCCCTTGTAGCTGT
TCTTCTTTTATGAGGACATTAGACTTATTGGATTAAGGTCCCTACCCATATGAACTCA
TTTAACTTAATTACCCCTTTAAAGGCCCTACCTCCACTTGCAGGGGTTAAACTTCA
ACATATGAATGGGGTTGAGGAGACCTACTTCAGTCCATAACAGTTTCTATATTCTGA
AGATGGTCTTTAATTAATACTAACAGTTAATGTTACTTTACTGGGAATGTCTTTTGGAT
GGGGGAATAAGCTGATGATATGAGAAGGGTTGGTGAATTTCTCATAAGTGTGAAAT
TTGTTGGGCCGCCCAGCATGATTTTCAATCAAATACGCTTTGGGGACAAGTAGGTT
GAATCACTACGAGAGGTTTAAAAGAAAGCAAGTTGTAATTGCAACTTTTAATTGAA

AGAAAGACAGGCTTTGTTGATGTGCCAGCAAGACTGATAACTGGCTTTAACGTAGA
TAGTAAGGCAGCAGATTCAATCCACTGATCGTGATCTACTAGTGAATTTCAAAGCCT
TATGCAATAGAACTACAAACCCTTTCCCTTGCCCACCTTGCAGGTGGATCCATAGGCA
AAATGAACATTTGCAAAAAAGCCGCTATGTTTCAGAATTTGTGCTAGGGCTTTAATA
TCTATAATTTCTCAAATCCTCACAATTTAAGAATTAATTCAACTTAGCCCCATGAAT
AGGGTGAAAATTCTGAGATTTAACAACTAAAATAAGTTATCTGAAGACAGACAAA
TAGAAAGAGTTGAGATATTCTATTTGAATGTAAAATTTTCAAAAAGTAGAATGACA
GCGTCAGGAATTACAGTCTCAGTGTTGAACACAAGACTTAGGAACAAATTTGCTGC
ATGTAATTTCAATTGAGATGGGACAAAGTACAGCATACGTAAGGAAGTTTTAGAACA
AATAAGATAATTATTTTACGAGCTTTGAAACATGTGTAAGAAAGATACGAATAAAA
GTATAATCACATTTGACTAAAACATGAATACCTTAAAACCTGAAAAGCACTGAGATT
ATCATTATATAATTTTGAATATTTTAAACCACAATGCTTTGGGAGTGCACTGTAATAT
TTTAGAATTGGAATTTTAACTTACTGGCTTAAAAAGTAATGTACTTTGTTTTAAATTC
AAAGATTATCTTGTAATTCAGTTCGATCTATTGAAAAAATTATAAAATTCGGCAAG
AAGCCAAAGAAGAACAATTATGTAGCTCAAGATAATTAATTTTCATGTTTGGCTTT
AGAAATATATTCGTCGTGACATAGTACATGGTAATCTAGTGAGCCCAGACAAGTAG
TTTTCTTTTTTGTCAAAGGGAACAATTTGATGCGTGTTCAAGTTGCTTAAATAAAAT
TTTGTATGTGCTTTCTCATCACAAGAGAACAATATGATTTTTGAAATTATTTTTACTT
TATAAAAGAAAAAAAAAAGCCCTCACAGAGAAAAAAGAAAAAATGATGATGTCT
TTGAAAAACAAAGTTAATACAGCTTTACATATATTTGACCTACATCAGGGTTAATAT
TTTTCAAGGTGAAACATTAGATGCTGGAACCTTGCAAAAACAGGCAATCCTCCTTTAG
ATGAAACGGGACACTCTAAGGGTTAATTCATTCCTGAGACCTATTGTGAAGTAAGCC
CTACAGAGACTGAAAAAGTTAAATGCAACTCACAAAAGTTGCTAGAAGAGTCATGA
TGTTAAAATAAAATAAGTACACAATGTATGCTGCAAGTATACTTAGAGCCATGCTAG
GTGCGGTTGAGAAGTTCAATACAGGTCCAAGATAATAGCTGCTTCTCCTATAGAACA
TGTCTTCTCATTGGAGGGATAAGACCTGTGTCTATGAAACAGGCGTAATTACATAGC
TCTGGAACTATATATGCCGAAATAAATGAGACAGTAAGTGTTATTGTACTATAAAGA
ATGAAGAAATCATGATGAGAAGTAACAGTTAATGAATGTTTTCTAGAAAGAGTAGG
ATCTGAATTGGCCTTAGGTTGTAAGCAGAGTTTATAGATAGAGTAGTGGTATGTCAG
AGTCACTCTGGGTGCTTAAACATACAAATCCCCAAGTCTCACCCAAATGTGTCTTCA
GATGAAAGGAAAAACAAATGACTTGAGCTCCCCCGCAAAGAACACGGGTGGTATA
TTGAGCAGCCAAGGAGTGACCAGAGTGGCAGGCCCATGTTGAGGGACAAAAGAGG
ACAATTAGAATATGATTAATACAAATTTACAGTGGGATGAGTTGTTAGCCTGAGGA
GCTTGAATGTGAACCTCTGTGCAAAAAGGAGTCATTAATACTTTTAAAAAGGTG
GGATGGGAAGAAAATGACATTCTCAAGACAATTAGATCGAACAGTATTAAGCATGC
TGACTIONTAAAGTTATGCACCTTGAGAGGGTGGAAATGAGGGAAAAGGGTCTTTATCT
GGAGTAAGACAGGAAGAAGCTAAGCTGTAATTTACTGGACTGTAAATTATGTGC
AGATATATTATCTGTCATGTTTCGTGGGCGCATTCTCAGTACATAGCACTTGAAACAG
GTACTCGATAAATTGTCAAATGGATGCATGGAGTGATTTCCATGCAAAATCTAATAT
TGTATAGTATTAGAAGGGGGAAAAAAGCATGGCATTATGCTAGCAGAAATGTCATT

TGGTATTGAGGATGAAACATTTTCAACAGTTTGCAAAGCCATCCACTCAAACATTCT
GTCACTTTCCAATAATTTTGAAGGATGTTCTTTCTACTTCTACCTTATTACACAATGA
GTTGAGTAAGATAAAGAAGTCATGTGCAACAAAACAGAGGGAGATTTTCTGAAAGG
CACTACACCAGGAAGTTGTTGTACTCTTGCTTCATCTTGCCATCTTGGATATACTTCT
GGCGCTACCTCCAGGCCAGTTCCTCGTTACATATGTCATTTACTTCCCACATGCTAGA
CTCACCGAGTTAATCATTGCTGCAGTTAACACATTTTAGCAGAGTGTAGGTTTAT
GGGTGAGAAGGAAATCAATGATGTTTCAATACAGGGTCTTTTCCCATCCCCCTTAT
TTCCACTTAGAACTGTCTCTCAAGTCTTAATTTGCCTCTAAACTTTTTTCCCAGCTTA
CATTCTTTTCTGAAAAATGCAACGACGATGCCAATGTTTGTGACCTGAAATACATT
GTAAAACATTCATAATACTTTGAGCAGAGCTTCCAACTCCCATTGCTCTTTTATC
TCCCTTACCTTGCCCCCTTTTTGAAGGCAATGTGATATTTAATCCGTTTCTATTGATG
CTTCAAATTATTGAAAACTGGTAATTGTATTTTCCCTTACTTATCAGTTGCTAG
TTGACAATGAGTGTGTTGCCCAAACAATAACCAATCAAAGGTAAAAAGGAGATTCC
AGACATATCTGAGAAGAAATCTTTGGAAGAAGCCCGTAAATGGAATGGGAATTCA
AACAAAGCCGTTTCCAAAAGAAATACTAAATGGTCTCTAAATGCAAAGGATTGCT
CCCCAAGCATTATGAGGAGCATAAAAAGCTCCCAACACATTTTATGACAATACTTC
TACTCAATGACTTCTTGTGTTGACATATTTGTTGCACTCGACGTTAGTATTTACAGCT
TCTTATCCCAAATATTTACTTAACTGAAGCCCTGATGTTTTTAAAACTTTTCATCTG
TGTTTAAACAGCCATTTTACAGAACTTATTTGTTTCATCAGGCAGATATTTACTGAG
AACTTGCAAGTGCCATATATTCTAAAAATGCTGATGATAAACTGTGAACACAATA
GATTCTCATGGTGCTTATGGTCAGGGCTAGCACACACACTTGTGAAATGATCACTGA
TGATCAAAGGCATAAACACTACATTTGGAAGAAATACCGAGGGATCCAGAAGTATC
TTGGAACACTAGCAAGTATAGCAGATGGTGGGATTGGTGCTTCAAAGAACTTCTTG
TGGAAGATGTTACGTATGTACCTTCTCTGTGCCAGGCACTGCTAGGAAGTGCTGGAG
AGAAAAAGATGTGCTAGATACCGCCTCTGTCCTATGTGCTTGTGCTTTGTGGGGAGG
TGAGTAGGATAATCCCAGTTCTCATGCAGTGTAATGAGTACCATGACGGAAATGCA
CTCCAAGAAGTGGCAGCATGACCAGAGATAGGACATTTGAGAAAGACTTCACTCG
GGTGGTACTATCTTAGTCTGGGTGCTAAAATAGATGTGATAGATGAGTAAGGGTGA
CCCGGAAGCAGGAGGGAAAGGGAGGGGCTTTCAGAACAACAAGTGCGAGGACATT
AAGGTGAAATAGAGTATAATAGTATTCCAGATCCTTGGGATTGTTCTCCATTAGGC
TAAAACAAAGGTGTTTTCTCTTCTTAAAGATTTTCATGACTGCAGATTGCATAACAGA
AGGTCATTTAATAGACCTCTAACTGAAGGAATTCTTGAATTAATCACAACATATC
TTCCATGGCCAGAGAAACCATTGCCTCCTTATGTCGACATTACTAACAGCACCAGCA
CCTGCTGCTCAGGCCAGCGGGAGGGTGGGTGTTGCTGCCTAGGTAATGCTCACCAA
CTGATGTCCTGCCATGAGTAGTTTTGCCAAGTTCCACAAAAAACTTAGTGTTCTA
TCAGCATCTAATGAGAATTACAGTCATTAGTTAAATAAAAGAACTATTAGATAAGG
AGCAGAATGAACAACACACAATCCATCAGCTTGGTGAATGGTATCAGATGGTTTCT
GGGTGCTGGGCAGCTGTGCATCCAAGTAGACAGGGAGAATATATATGTCCTTTGCCT
TATGTACTTGTCTCTAATCCAAAGGCACAGCAATCCGTGGAAGCTGCTATGATAA
GGTGTTTAGTGGTGAAATGTCTTGAAAGCCAGTAGATTATTAAGTGATGTTTTTA

AAAATGCAGATGGAGAGTAAGTACTTTTTATCTAGAGTAGTAGTTCTCAAAGGGAG
GTCCCGGGATCAGCAGCGTTAGCATCACTTGGGAACTTAGACCTGCATGGGCCCCAT
TCCAGATCTCACTTGAAAACCTTAGGGGGTGTAGCCCGGCAGTCTTTGTTGTGACCA
GCTCTCCAGGGGGTTCTGACACTCCAAATGTTCAAGTTTCAGAACGCTACTCACAGG
CCATCATGCTCGGCATCACCTGAAAGCTTGTTAGAAGTAGAAAGTCTTGGCCCCACC
CCAAGCCTACTAAATCAGAGTTTTTGGGAGTAGGGCCAAGAAAACCTGTGGGTAAAC
AAGGTCTCCAAGTGATTCTTATTCATGTCAAAATTTGAAAAGCGTCGATCGAACTGT
TGGTTCTCAGCTTTGATTGCGTATCTGAATCACCTGGGGAGACAGTTGAGCTATTCC
GGGCCCAGATCACATCTAGACCAATTGAATCAGAATCTATGGAGGCAGGACCCAGA
CATCAGTATTTTAAAATATTTCTTGAATGATCCCAGAGTGTAGCTAAGGTTGAGAAA
CACTGTTCTAGGATTAAAGGATTAATGTGTTTGAGAGTATGTTAAGATCTTAGGCAA
ATCACAAGGGTGTTAAGAAGTACCATCTTCGCAAAAGGAGAATGTGCCTCAGATAT
TCTGGTACTGCTTTGATTTTACCTTCAGTAGTCTTACCTATTTTGAGTATGCTTAGTA
GTACTAATATGAGGCTTATTACTAATATGTTAAAATTTGTCTTTTAATTAAGTGGGTC
TAAACGTTTTAATCTTTAATCTCTGACCCAAGTACTTTTCTAAACATTTTCATAA
TAGTCTCCACCTTGTCTTCTGACCTTCACTTATGTTCTTTCAGGGTTCTTCGTGTGTTA
CTAGTAATAGTAATGGCAAGTGTTTATTGAACACTTACTATGTGAAGATTCTAACTG
GCTTTTAATAATCACATCAGCTCTGGGAGGTAGAAGGTAGGGATCCTCCTTGCTTAT
CAGGTGAGAAAACCTGTACTATAGAGAAGTTAGCAACTTTTCCCAGGTCATAATATGT
GACAGCTAAAGGGAGCATAATGGTTGGAATAAAATAAATCTACTCTAGTTGTACCG
AAGGCTCATATTTGTCTCACGTAAGTTGATTTGGTCGAGGCCCAAGGGGTCAATTTCC
AATGCTTGGATTCTGGATATGTAGAGTTGTATTAATAAATGCTAAAAACCTATTATG
TATCATAACAATCATAACATATCACCTAAAGTATTATGGAAATGAATCTGTATTATTA
GGGAAAAAGGCCTGTGTGAAGAACAAGTAACTTCAATTTAATTGAAATTAATA
ACATGCATCATACTAAAAGTGCACGTTATGACCCCATGAATTACTTCAGGTGGCT
TTGATTCATGTTACATACTAACAATATAGAAGAGTGATATAATGCTTCTTAATT
AACTACTAATGGAAGTTTACTATTTAACTGCTTCTTATGTAAGAATGTAAATGTTTTC
TGAAATATCAGAACTTTTCATTAGGAAGCACTTTTAAAAATAGCAAACTGATATGC
ACTATGATTTCCATATACATTAAATTGAACTTGTAATGATGTTATAAATTATAGAA
ACCAAGGGGATGTTCAAATTAGATATTTGTCTAAATAAATCATGTATGGATTGAACA
AATACTCATTGAGAAATAAATGTATTCCTTTTCTTTCAATTATCTAGGATTCCTTGTT
TATCTCTTCAGAAGCAAAATGTCTTCTGTCCGTTTTATTTCCAGTTAAACATTCTTCA
GATTATGTAAATAAGTTAACTTCCAATCCTCTTATTTCTGTTTATCTCACCCTCTTCT
AATTTAGACGTGATCAATATCTTATCTTTTTGCATTTTCATAGACATCAGGATCCAGA
ATAATTGAGTGAGCTCAAAAACAACAATGGCAAGAATGATGTTTTAGAAAACCTCAG
CAATCATTGTTAATAAATATTCATTGCCTACCAACTATAAGCAAAGTATTGGCTA
GGCCATGTGGGGTATACAAAATGTATTAATATGGCTCATTCTCCCTAAGAAGTTA
CACCTATTAGACAAAGTACATGCATAAAAATTATAATGTATAATAGAAAATAAATA
CAAGCCCTAGAATGCACAGTTGAAGTACGATTTGCATTTATTATAAAAAGAAAGAT
GAATTGGCTGGGCACGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAG

GTGGGCAGATCACGAGGTCAGGAGTTCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACT
CTATCTCTACTAAATATACAAAAATTAGCCGGGTTTGGTGGTATGCACCTGTAATCC
CAGCTACTTAGCAGGCTGAGGCAGGAGAATTGTTTGAACCTGGGAGGTGGAGGTTG
CAGTGAGCCAAGATCTGGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGCAAGATTCCATCT
CAAAAAAAAAAAAAAGGAAAGAAAAGAAAAGATTAATTTCTGTAGCTAAATCAA
GGAAGGCTTCATGGAGAAAAAATATTTCAACACACACTTGACGTAGCAGTGGGAT
CAGGCTGATGTTAGGGAAGAATGAATGACATTCTACACTGAGAAAGAGATATTCAG
TATATATATGAAGAGCAGTAGAGAACTAACAAGTGGAAATAGACTCAATTTACAA
TACTTGCCTGCCTGGAGTACTCTATACGTTGACTGTAAGTTGCAGTTTACTCAGAAC
AATCCCACTTTCTACTTGTTTATCCTATGTAATCATTATTTGGGCCTCCTTTTGCTCTC
AAAAATATCCTTGTTTGGATAATAGATTATCACTCTGTTCTAAATGAACTGCCCTGT
GTCCTATCCCAGTAAAAGGGTGCATTCGGGCCCTTCGTAAGTGCCTCCACTACATGG
TTGATTGAAACCAGAGCTTGGCATTAGAAGTTAGCTGAACAATCAGATTTCTATTC
TTGAAAACCCAAGAATTTCAGAATAGATACAGAAGCTGTATAGCTTTAATAACAT
GACAGAGTTGTAGCCTTGAAAGCTATGTACAATTCAGAATTATGAGGGAGAAGAAA
TTGAAGAAACAGTAGCAGCCGGGTAAATGCAGAAACAAATGAGGGAGACACCTAG
GGGGTGACTGAGGCACAATAATGGAAGAGAAGTGCAGTGAAATTGCTTGAACCTT
ACTGATGAGATTTCTACTGTTGCCTTGAATCCAGGACCACCTATATGTTCAATCTTTG
TCATGCTCAGAGTTATGACAGATGCTGTTATTGAATTCCCCAGAGACTCCCTTATCG
TCTCACCTCAAACCTTACAATAATCCCTTCTATCTTTCTATCCATCCAAGCTGGCTTA
AGTAAAGTCTATGATCCATATTCCTAGTAAACAGAGAAGGGAAAGAGACTGAAGGC
AAAGGCCCAATTAGTAGGCTATTGCAATATTTAGGGAAAAGGCAATGGCCATCA
CATTGTTGTCCAGGAATGAGAATAGAAATGAAAGAAGATAATGAAAGTTGAAAGG
ACTGGGGGGGCTTGACAACCTGTTTAGACTTGAGGAGTCAGATAAAATAGGAAGCCA
AAGATAATTCAGAATATTTTGATTTTTCATCACCAAATAAGATAGTAGTACT
ATGAAGAAAAAATGGTTAAAAACAATAATAAAGAGAACTCCTCCAAATAGTA
CCAAGGGAGGGAGTTTAATAGAGGAAATTAATTCGTAGGTGATGAGAGTCCTGAG
AAGCCAAACGAGAAAAGATCAAAACAACCCAGGGATTGGCAGTCGCAGGAAGCTG
TTCTCACTTATGGCTGGGGCTTTAAGCACAAGGTGACATGAGATTTCAGAATTTGAA
GTCGTCTGGAGGCAGCTAGGATCAGGTGGGGCCTGTCCTGTTCCGGCAGGACCTGCA
ACCACAGGAGGAGGATGCGTCAAGCAGAAAGTTGGAACACAAGAGGGGATTACAGC
CATAAGCCACAAAATACCTTCCAGAGCAGAGAGAAGGAGAAATACCCTGAATTCCG
TATTTTCCCTGCCATTTAGTTCCTGCTATTGCCACACATTGACGTATTCCATCCAGA
GAAGTCCATTGGCATATGAGTCTGGGAAATGTAGTTCCAGGGGGACATGATCTTA
AGGGAAATAGACAATGACTGGTGCAACAACCTGACCTGTGTGAGGCAGGAGGGAAA
AAACAGGAATAATATAGTTTTTCTCTAGATCCCTTCATGCACAAAGATGCAAAAAGAA
ATGTGTTGGCTTAATGAGCCATTCTGGGTGGCCCTGTAGGTGGCTGTCCTACGAATA
AGATTTTTAGACAAAACAGAGATGACTTCAAATGTCACAAGAAAAGTATCAGACAG
GAATTAATATTGACTTGATCTGTACAGGCGTCAATGATTTGCATTAAGCCAACGAT
CTTCATTGTTAATGTCTGGGAAATTGCCAGCAGCATTACGACTACTTGTGTGGATTA

GTGTAACGGATTCCCCACTAACATTCAGGAAATCATGTCAAGCACAGAGTGCCTAT
GTAAGAGTGGTTGTGTCTATTCACTACATTTCTTGGACTAATAACACACTTAGCCTTC
CTGAATTGCCAACATGTACAAAACCAGATTGGGGTTTTTTAGTTGTTCATGGAAC TA
TCATTTATTGGGTAGCTCCTGTAGAAGCAAGATACAGAACTCTAATTAGGAATAAG
ACAGTCCCTGTACTTCAAAGAGCTCTCAGGGGAGGCACACAAGTAAACAAGCAATT
ATTATCATAACGTTAGGATAATACCGTCATGGTGATAACCACTGAGTGATAGCCAAAC
ACATGGAAGAGGTACCCAAGTCTAACTTGGGGTAGTCAGAGACTGCTTTCAAGGAT
ATCCGAGTAAGTGTTAGCTAAGACATGATACGTATTTCTAGGAGGGAAATTTTCAAG
GCAAGGTGGAGATTGTGCAGTGACGCCAGAGCCTGGATTATTTGGTGACTGCTAG
TATTTCAGAATGACTTCAGCAAAAGTTGTAGAGAAGATAGAAGACAACAAAGTATA
AGCAGAGGCCAGATAATGAGGACCTGGAACAGTGGTTTGCTGGTAAATGTTTAAACA
AGAGGCTCTTGGCGGGGAGAGAGAGTGTCTGATTTGCAGCATTGGCAAATTTTGT
GCACAAATGCTCCAGCATAGCCAATTTCAAGCTACCAGTGTGACGTCATTGAATGCA
GAATTGGAAAGAAACGGGCAGTAGCACAGCATTGTATAGTTATTTTCATTACCCAG
ATATAATAGATAAAAATATCCAGATGGTATTTAATAGATATGGATGCAAAATTTAAAT
ATATGTACATTCATGTGCTTCATGTTACTGAATGCGCACAAACATTCATTATCCATTCA
TTCACGTGTTAATTTAACAAACATTTCTGAGCCTCTGCTCTGTGCCAAACGCAGTTCT
AGCTGCTGGAATTACAGCACTGAAAAAAAAAATTTGTCCTCACTGAGGTAAGACAA
ACATTATTATGCCATTTTACAGCTGAGAAATTAAGACATATGAGGATTAAGCAGTA
TAGTTAAAATCACACAATTGGTACATGAAGGAATCAAAGAGGAAATCAGCTCTCAG
ATTTTAAATCCAGGGACTCGTTTCTGCTATAACCATACTACCTACCTAGTTGAGCTGG
ATTTTATCATGGTTTCCCTATTTTATCACCATGTGGTTGGATAAGTAAAATAAATAT
ATGTGACCTTTCAAATAAATTTGGGTCATTTTCTTGGAAAGCTCATCTGGTGTGAACT
TTAAAATACTGCAATTAATAATGATTATAATACCCTGGAECTCTGTAGCAACCTCTT
TTGAAGAACTCCAAGGAGCCTCTAAATGTATCAAATAAGTTCTTCAAGTGAATTAG
TTATCATCTGAGAGTAATATAGACTTTTAAAAATGCATTAATTGTATTAACCCTTTCA
GGCCCATAGACTTAAGTGTTTCTTTCTCAAATAAAAAATAGTAATCTCTGTCCATTTT
CTTTAGAGAATAATGAAGTAATTTTCATTGAATATGTAGTCAACATAATTACTTCAA
TTCAATCGTGAAGGATTTTAAAAATTATTTATGTCTACTAACTTAAAGACATGCATA
GATTTCAAGAACTTAAAAATGCATATTGCCTCTTTGCCCTATGCCTCATAAAACAAA
ATTATGATAACGTTGTGTGTTACAGAAAAACGCACTGATTGTAATGAAGGGTGCTTC
AAAGGCCATGAACTTGGAAAGCAACTTATTTACAGAGACCCCCAGCAATAGCAGCT
AAAAGATTGACTGACTCCCTTTATTTTCAGTTATCCTTCAGACACTTTTGACCTCTTC
CTGTGCCTTTCTAGTCATGTGCAATCTTGTGGATATCTCTTCCTCCTCTTGTTATTTT
CTATTTCTCTGTTTCTATTTGTTTCTAAAAATAATCATGTTTGAATATAGGATTAGC
TTCCTTCCCATCTCCCCATTACCAATCTCTCACTATAACCGCTATGTTATTAATCTTCCT
GAGAAATATATCAGGTTTATTACATTAGTTACCAGCTCAAACGTATCAGTGGCTTT
CTAGTCCTCACAGGCTCAAGTTAATCTGCATATTCTGACTTTCATATTCTGGGTTCAT
GCAAACTTTTCAACTTTCCCTCTTATACCTACTTAGGAGGACCCTCAGGTTCCATCAT
GCTCATGTTTCAAGCCAGAAGTTCTCCTGCCTCTTCCTCTATGTAGACTCCACATAGA

CTATGATATCCTGCTTCTCTTTTAATCCTCCATCTTCAGCTCACAGCCACACTCCTCT
GTGAACAGTTAAATGATTCTCCCACCTCTTACCTCCTATAGCACTTATTTTTCATGCA
GCATTTTTGAGACTTAATTAATCTACAGTTTTAAAAAATGTTTTTCTACCACAGTCT
CTTATTCATACTAAAACCTTCAAGTCTATCCATTTTGCTTATAACAACCACACCGTTAG
GTCTTTTAGGTCCAAGAATACAAGAGAATGGCAAAGCACGTTGTTTACATCCACACA
TACTGTGTAATTCAGGTAATTTTTTTAATCCTATGATCCTCAATTACCTCACCTGT
AAAATAGGTACTACTCATACTGCAGAACTCTTGTTGGAATTAATAAATGAGTGTAT
TAAAAATGCTCAACAAGATTTGGCACAAAATCGGTACTCAGTAAATGCTAATCATT
TTCCCTTTCTCTTCAAAGCTCCACAATTCTGTATTCATATCACCTCTTTATATCATT
GCAAAAATGTATCCTATTCCAACCTTTCCACCTAGCCTCAACATTTACAAACACTC
CTGGTGGGAAGGGAAAGCTTTTGAGGAGAGCACATCTATACTCATTTACTTCTCAGG
GATGCAAGCTGCCCTGCTTACTGAGGGCATATGTTTCATAGTCACACCGGAGCCCACT
GTCCCCTTATACTCTCAAATGGGCAGTAGCAAATCATCTTGATCGGTAGTAATGACC
TGTCTCTAAATTTTCACATGCATCAGATAATTTCTTTTTTAGTAAGTGTTATCTTACA
TATATGCCAAAATATCACCATTATATGGAACACTAGCTGAAAGAAAAATTATTCAGT
AGTCTTAATTTTCTAGCTAACATAAATTCTCTCCATTTTCATCATCCATTTAGATTAA
AGACTTTACTGTTAGCTGAATATTCAGAGACTTTATTCTGATTTTTAAAATTTATGAG
GTTTCATAATGTTAAGACTTCAAGGGTGAGCTGTTTGTGTCATTTATAATGCGTGACT
AGACAGTAACTAGAAAATGGATTGTTGACTTTACAAGATTTCTCCCCACCACGTCCC
CCCAAACCTGTGCTGCTGTGTATTTGGCCTGAAATCTTTACTTCTAGTCAATCTTTGG
ACCTAAAGCCTACCAGCTTTTAGCATCCTTTAAGATTGACGTGTCTCTGGGAGACCA
ATAGATGCTAAACCAAATTTTCGTATGCACTTGGCAATATAGGATAATAACAACCATA
CTCCCTGCAATTGTTTCTAACACAGATGTAACAAATTACCACAAGCTGGGTGGCTT
AATAGACATTTATTCTCTCACAAATCTGGAAGCTAGGTGTCCAAAATCAAGGTCAAT
TATCCCTCTGAAGGCTCTGGGGAAGAATTCTTCCTTGCCCTCTCCAGCTTCTGGTAGC
CCCAGGTGTTCCCTTGATTTCAAGCAGCACAAAGTTCAACATCTGCTCCTGACCTCACA
TAACCCTCTTCTTTGTGTGTCTTTCTGTGTCCACTCTTTTCTTTATTATTATTATTATA
TTATTATTATTATTATACTTTAAGTTTTAGGGTACATGTGCACAATGTGCAGGTT
AGTTACATATGTATGCATGTGCCATGCTGGTGTGCTGCACCCATTAGCTCATCATT
GCATTAGGTATATCTCCTAATGCTATCCCTCCCCCCTCCCCCACCACCAACAGTC
CCCAGAGTGTGATGTTCCATTCTGTGTCCATGTGTTCTCATTGTTCAATTTCCACC
TGTGAGTGAGAGTATGCAGTGTGTTGGTTTTTTGTTCTTGCGATAGTTTACTGAGAATG
ATGATTTCCAATTTTCATCCATGTCTCTACAAAGAACATGAACTCATCATTTTTTTATG
GCTGCATAGTATTCCATGGTGTATATGTGCCACATTTTCTTAATCCAGTCTATCATTG
TTGGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGTGCCGCAAAGGAC
ACCAGTCTTTGGATTTAGAGCCCACCCTAAATTCATGGTGATGTCATTTTGAAATTCT
TAACTAATTACATCTTCAAAGACCCTATTTCAAATCTGGTGACATTCAGGTTTCA
GGGACATGTGACTATTCAGGGGAAACTATTCATCCCACCACATCCCCCTTGAAAATT
CTGGAAAATGTAGTAATAAAGGCTTCTGATAAATTAGTGTGGAAAGTATTCACGGTT
ATAAATTACTAAAAGTCTCACTGTGAGCTCTTAATCAAAGGCCCTATAAAACATT

TATTTGCTTGATTA AAAACTACACATCCGATATTTTGGTTTTGGATTTATTATTATTTTT
AGACTTGGAATAACTATTTTATGTGAAATAGATTCCATAACTGAAGCAGCATACTC
TCAATTTCCCAACATTTATTTTATTATTTTTTGTCTTCACACTACTTAATAACTGAGG
AAAAATCATTAGACCAAAGTTCACCTTGGTTGACACCATCCAGACAGCTACAGGA
AATAACAATGGAAACTAAATCTCTAAGAAAAAGAGTCTTTCATGTGAAATATTGCA
GAGTTGATTCTAGATATATAGCTGTTGGAAGAATGGATACTATTACATAGATATGGC
AGAGTGGTATCCAGCACCTTTCAACAAAGATCTTTCAGAGTCAGTCTTATTATGTCT
GGAGAATTTACCCAGGGCTTAGGTGCTTTTACTGACAATCTAACCACCTGCACCCCA
CCCACCGTCTAAAGCTAAAGTTTATTGGAAGACTTAGGAAATCAGTCTTCGGAATGT
TTCTGAGACTGGTACACCACCACTTCATTAAGTGCTTCACTTCACTTCATTAGACA
AGAAGTAAAATACTTGTTCAGGAAATTATTTATAGTACCATGTATATGGGTATCTTAT
TTAATACTACTTAATGATGGTACTACAAGTTATATAAAATGGAGAAATAAGTCATCA
AGTTTGACAATAATGATATTTGATATTATCATTATCTTTTTTATTCGTTCCACAGAA
GTA CTCTGTTATTGGTTTAGAAAAATGATATTTGATATAATAAAGAAGGAAAAGGTG
GTAATATTCTTTATTTTTTGTATCTTTATACCCAGCTCTTTCACCAATCTCCCCATC
TCTGTAGTTCTCCTCTGGTGTCCCCAGGCAGTGA ACTATTCCAGTGGTTAGGGAAC
ATCTCATTGAGTAAGTTACATCAACATTTCTTCACATTT CAGGACAACAGGAACAGT
GCCAAATCCTAGCCCATTGTTCAACTCTCAAGCCTTATTATCCTAATAACACATCCAT
CCCAAGAAAGAATTCATCAAGATCAGAGAGGAATACGTATAATTTTTTATAGTACA
GTATTTAAAATGAAACAGCTTTTGGCCCGCGTGGTCTCAGTGGGCTCAAGGGGGAA
ATTCAGGATGCTAGCTCATCTCACACCAAGTTTAATAAAGGGTGTCTATAAAAAGC
TAATTTCTTGCTGGTAAATTGCTTTTTAAGTAATCCTTGCTGTTGCAAGAGACCCATT
CATAGCGCTGACACTGGGAGCCATGTTGGAAAGGCTAGATATGCTCTGGGAGATAA
GGTAAGATCCAGGTGGAATCTTCTCTTTACAGAATGACAATGTATATAGCTAATATT
GTCCTTTGAGGCTAGTTTGCATGCAGTTGCTGGTATGGCACTGCTCAGCAGCCTGCT
GCAGATAAGAATGAGTGATGATGCCCTAGATTTTAATGGA ACTTTTAGAGTGCATGC
AGCAGTGGGGTGCAGTCTTCAGCAAAGAAAAACGAGCTGACTTGCAGGCATGAGAG
ATCATCAAGAAAGATAAAGAAATAGGACATCCACTCTAGGTTAGGCAAGGCTTTTT
AGAGGATATTATGGAAATGAGCAAGAACCAATTTAATTTTTATAATGCCACTCCATT
TAACTTTAAAATACAAGGTCAAGGTACTGTGTTTTTCATAATGATTAAGATTTGGA
GCACTCTTTCTGTTGAAACATACTGCATCTGTTTGGCAGAAAAAAAAGTGACAAAG
AATAAACTGGGATCAGAGAACAACAAAAACATATTCTGTC ACTTGCCTAACACAA
GTAAAAAGCAAAGGAAAAAGAGACA ACTCTGATGGACATGTT CATCCTTATCCCA
ACAGAAGGATTTATTTACCTAAGGTCCTATTATTTCAAGTTACTTTGATCCCAGGAT
GGTAACATAAAATGTACATTTTAAAATAAAATGGAAGTATAAGATCAATAAAAACC
ACATATCTGTGGATAAAACAGCAGATTCAATCTTGTGGCTGAAAGTTTGCTTTAACC
CAACATTTGGTAAACTATTC ACTCTGTAATTTATTA AAAAGACATACTGTTATTATAA
AACTATCTCAGTTTGCATCTTGTGGTTCTGTCAA AATTT CATCCTGCTAATTCTCAA
CTTGTAATATCTCTGATATACATGATTAATCTATTTTAGGAATAAAAACAAAAACTAC
CTTTATCTTACGCATTTCTAGGAAGTGTTTTTAGATGTAAAGTAGGGGTAATTGTAGT

ATAGTGGAAAGGATTTTGAACCTGAAGCCAGAACATATGTCTCTGCCAAAACTAG
GTGTGTGACCTTAAATAAGTTACTTAGCTTCCTGAATCTTAGTTTGTTTAGCTTTTT
CTATAAAGTGGCACACCTATCCACATCACAGTTTTGTTGTCAAATTAATAAAAATA
CTATATTAGAAAGAACTTTTAGAAAGAAATTTATAAACTGAAATGTACTATACAA
GTTTAAATCATTCTCATTATTTTCTTACCCTAAAATTTTGACCTTATTTTTCTTAGCAA
ATGGCTGAATCTGTAAAATTTAACCCCCACGCAGCATCTGGATTCAAGAGAACTACG
GTCATTTCTTTATACAGAATACTAATTATACACATATAGCAAAACACAAGTTTTTTCC
AACTACTCTGTGTTTTTAAAGATTCAGTGTGGGCAGAAGGAATTTTATCAACTATGT
TAGGGGAAAAAAGTCTGAAGAAATGAAAATAATGAGAAAAAGCACTGTTGATTTAA
GTGCAGGAACATAAAACTTCAAGGCAAATGTGAGGCCAACTGAGTTCATATATATC
CTCACAAAATGATTTAGTTAATTTAAAACTTTTCTAATAAGCAACACAGGTAATCC
CAAATTCTATCTTTTATAGCTCTAAGAGTCCCCATAATTTATTCAGCAATTATTTACC
ACCCACTTATTATAAGAAAAGCCCTGGGATAAGTCTTGAGAAGAACTAACAAAA
CAAACCTTGATTGTTTGCTCTCAAAAAGCTGGGTCTAAAATAGGCAAGGTAAGATTT
TGTTTTGAGGAGCCCGTATTTTCCAGCACTGTCCATTGTAACATTA AAAATAGTTTGCC
AAAATCCTCACTCTGTGGGTGTATTTGCCTAGGGTGCTAAAATTGCTTAAAACTTT
GTTATTTGGCTAACTAAAATCACTGAATAGTAAACAGTAGCATTAGAGATGGCAGA
GACATTAGGTGTCATGCAGTTCAACTGCTTCACCTAGCAGACAAAGACATTAAGTTC
CATTTCTTAAATTTAACTATCTGGTTGAGGATACACAGTAGCAGAGCTAAATCAAGA
ACCTCTTGGGGTTAGAGTTTTTTGTTTATGCATTACTTTGTTTTGGAATTA AAAACAGT
GCCTGTTTGCTAAGTTAAATTGAAAATATGCTCTGAAGGAGAAAAACAGCTATAAA
AATAGACTTAACTTCCAACTATGGATCACAATAAACTAAAGAAATAATTTCTGTAG
CAATAAACTCCAACACTTCCATAGGACCAGAAAGGCTTGAGAAAGAGGAGAACAA
AAAAATGCTTTGGGGCTTACCATATATATGGAGAAAGCTAAATGAATAAACCAGTT
GAAAGACAGCGAGTTATACTAGTAACAATATTACTGATATCGGAGCTCTCACTTATA
AATTGTATATTATGATCATAGTACTAGGTACTTTATATCTGCTTTCTCATTCTTCC
TCACATTAATTCACATGTAGGACAGATTACCTCTTCTGTTTCTATCCAGAGGCCTAG
AGCTCAGGCCCTCATCGAAGACAGACAGAGCTATCATCCTTATTCTAAAAAAAAC
TAAGACCCCAAGACATAGCTGTGCTACTTATAGACTAGAATGTGAGAGAAAAAGACA
AGCTTTCATCATGGGCTTAACAACTGAAACACTTCTTCAATTTTGAGATTGAGAAA
CTTAGCTAATGCTAGGTGTAAAGATGATATGCTACCTTCATAACCTTGGTGAGGAGA
AATTAGCATTCTCTCAGTCCTAGAAGGAGGATGACCATGAAGGTCTTCATTCTCTT
GAGAAGATAATCAAATGCTTCACTGCCCTGTAAACGGTTTACTCAATATTCACCAAG
AAAAGTAGATGGGATTATTTTTGCAGACACTTATACGGGTAATTTATTCTGATAAGC
AGAGACATACTTTAGTGCATAAATTGTTCCCTTTGTGCTCTTTGTAATAAACATCAC
CATAGAGAACAAACACGAAGTAATGACATTGAATTA AAAAGACACCATAGAGGCAA
CAGCGACTGGAATTTGTGAAAGTAAAAGGATAGTGCAAACAGTTGTGCGTTGCATT
CTGCTCTGAAGATTAACAAGCTGGGTCAGGCTTTGACCATCATGATGAGCAGGAGA
TTTTTCTAATGGAAATCCCAATCAAGTTCCTGCTGCACCCAGAAAGGAACGGCTTA
CAGAAATCTTACATTTCTTTGCACATACCAAATTGCTTGGCATATTCTATCACAAAGGT

TTACTTTCCAGGGAATGTGATCAAGAAATCATGATCCTAATTCCTAGTTAACCCTCA
AAGTTTCTCAGAACAGTCAGTGCATCACTGTCAACTTTTGTGCAATGTGGAAATCAG
AATTGGTCACACGTTTTTCCGGCCACTGTTTTAGATTCATATAATATTAGTGAAATCA
TGTCAGACTGGTATAGCCATGAATTTATACTTCATGAATAGGCACTCAATAAATAGT
GGATTAATTCGACCGATTTGATTTTTACCTCCAATAATTTCAAAAATATCATTGAAG
ACAAGGTTGTTGAAGCTGTCACTTTTCTTGCTGAACCTTTGTTGTGCCAGGAGGAAC
AGATGGTAAAATCAAAAGTGATTAGAGAATCAGTGGGGTGGGGGTGAGATTGGAG
GGGAGAGGTCTTCCCAGTGAGACCCGCTAGCGTCTTCCCTGAGCAGTATGTTAACCC
AAGACAATTTTAGAAATCTGTGCCCTAAGTTGCTTGACATCCAAAGCACACTTGAT
GCATCCTACATTTCTAAATATTTTTATTGTTGTTTCTCGGTAGTAATCATCTGGTTTA
GTCACTCTAAAAGTCAAGGATGAAATTTTAAAATGCAAATAAAAGTGCCTACTTTCT
CTCTTTCCAATTCCTTTTTGTTTTATTGAGGTATAATTTACATGCACAAAAAATCGC
CTTTTTAAAGTGTACAGTTTGATGAGTTTTGACAAACATATGCAGTCCTACAACCAC
GTCCGTGATCAGAATAGGAAATATTTTTATCACTTCAAAAAGTTTCCTTGTACTCCC
GTTGCAGTCAGTCTCCTGCCCCACCCAGCCCCTGGAAACCACTGATAGGTAAAAGC
ACTTTTAATCTGAAAGGTATTTAATGTATGGCAGTGTGAGTGGTAATAATAACAAGA
TTTATTCATTGGTTCCTGTATTTTTGAGCACTTATATGTGCCCGTTGTATGCAACCC
ATTATGCTCAACCCCTGCCCTCCTCACCAGGGATAAACTAGTGGCAGAGATAGACA
AAGAAGCCGTCTCTCTATCACCCCTATCTTATAGAACATTCTTCAATGTTAGAAATG
CAGTATAATGTGGCCATTGAGAACTTGAAATGTGCTTAGTGGGAATGAAGAACTGA
AGTTTTAACTTTATTTAATTTCAATTAATTTAAATTTATATAGCCACATGTGGCTAAT
GACTATCCCCTGGAAAGTACAGCTTCTATACAATATGATAATATGATACATTATAA
CGCAGGAGTTTAACCAAGTGCTAAAGCTTTACTATCACCAGGGTCACTGGTGTATG
TGAAAAGAAAACCTTACAATAGAAAAATAAATCCTTTAAATAGTCACAGACCTGAGA
AAGTTTCCTTCTCAAGGGAACACACATTGGCTCATTCAAAGGAGGTTAAAAACTAGC
ATTTAAGGTAATTTTCATGAAGCTTTCCTTTGGATTTCTCATGCTTATTGTATACATAA
ATAGGCAATTTTCGATGGGACCTAATAAATCACTGTTTTTTATTTGAACATTTTAACA
AAATTATCAAACAGCATTGCATTTATGTTCAACCTATTTGTTCTGAGAAAGACAACG
ATTAAGTAGAAGTCATCAAAGTTACCAGAACAATTTTTGTTCTTATGTTTTAGAAGG
CATTGAAGGTGTTTAAAATGTACACTTATAGAGTCAGAGTACTATGCAACTGTGGCC
CTTATAGTTTATCCGTCATGCATCTAAAGCCATTGTTACATCTGTTTCTAATTGTGCA
TGGATTGTCCAAGATAACACAATTGGAAATTCATTTTATTTATCAATTTGAAGAGGT
TTCACCCATGTGGTCACTATGATCACTATGGAGTCACATTAATGAGAAGTCTCCA
GAAGTTGCAGTATTTATTTAAAATTCTAACTTTCTTCAGAGGAACAAATTCTCCATTT
CTGGATTCTGAATCCTCATTAGCCATAAGGTTGTTGTAAGAATTTGCAGCTAATAGG
AACACATCCTGGGGAGAGACCAGTTGAAAAGTAACTTGGTCTGAGTGAAATTATA
CAGAGACAGTTTCTACTTCAGGTGGTGTGCTAATGAAGCTATCATGGTAATTTTAG
CCCATATGATCCCTAAACGACTTCAGAACCACTTTTCATCCACTAAGAACCCACTTC
AACCCTGCCACGTTCACTACCACAGTATAATATGGAACACCCTCTGGAATTCAGTA
AGTAACTTCTTAACTCATTGGCTATAGAGCTTTGCCTTTGTAAATCTTTCTTTTGC

AGTAAAAGAGATTGTTTCAAAGTAATCCAATTAGTCCCTAGGCATGTCTAGAAAGGT
AGAGTCAACAACAGTAAGGTAATAGTCCTTATAAGATATGTAAGAAATTATCAGTC
ATTTACTTTAAAATAATTTGTACACTTTTCCTTTTATATGGTTCTTCTATGTTGAAGCC
AGTGGTCATCCAGTGATTAAGATTAGCCAAACTCAAAGGCTAAAACATAAATTCAA
ATGGTATTATTTTGGCTTTAATTTTATGCAATGCTATGTATTTAAATTTTCATGAAAGTT
TCGTATGGCATTGCTATCAATTTAGTCAGGATAAATTTCCCGTGAAATAATCCACA
ATTTTCAACTGTACGTTGGGTACAGGTAAGGAAACACCCTTAAGAGCTTATCCAGTT
ATTAGCTGGTATTATAAATTTCAAGTAATTCAATGTTCAATTAATAAACAGTTACTTT
AAATGGGAAAGTATGAGTCAAGAGTTAGTACAAAGGAGAATCTTAAAAGATGAAC
ATCAAAGAATCTTACTATTGATTTGTTGGTGCCTTTGCTTGCACTTCTCCAAATTGAC
TTGACGTTTTAAATTTGTACTGATAATCATCAGAGTCAAATCTGCTTTTAGGCAAAA
AGTATCCGCTAGTTATTCCCCTACTATGAAAGTGATGAGATGAATTGATCATGTCTC
CAGTGTATGGATGGATGTCTTTGAGGAAGACCTACTGACCTTATGTTTATCTTCTGTC
AGCATGGTGTGACTATGTGGAGAGACAGTGCTATTTGCTAAATACTTTGTTTTTCAA
ATAAAAAGATTTACAGATTATGCATTGTAGAATTTATAAGTATTCTTTTATGTCTTT
GAATGTGCCAATACAATTTTTATGAAGTTGGAACATAATTTATCTATTTAATGAAATT
GTAAGCCTTCTGTGAATTCTTTTATTAATTTTATTCTGAAGAAAATCTGACCAGGTTA
GGGAAATCAGGTCAGGTTACGACGTGATCCCAGTGGAAAAGCTGAACTGTGGACTG
TGATTTAAAATAGGGAAGAGGTAAGTGTGTTTTTTATTTTTGTTTACAAATCA
GCCTTTCTAACTATTATGTACTCCCATCCTTCTATCTTTTTCTCCACCAGAACGTATTA
ACAGGCATGCATATAATTAATGCTTTTCTTGAGATAATATTAATAAATACTTCATCT
GTCAGGCCGTCTGGGCTAAAAGTACACAGTCAGATCTGGGTAACATTTGAGTTGATG
TAAATATGCCACACATACTGACAATGCTTACCATTTATTGTGTGAATGAAAAGCAG
TGTAATATTGTTTGTCTACTAGGGAAGCTCCACATTTAATCAAACCTTTGACCGTA
TTTCTAAAATGCCAGAGCATCTGGAATTGTTAAAGGAACTGATAGTTTTTGTGTTTTT
AACTGTTAGGATACTTGAAATCCAAAGGGTAAAGAACTCAGCTGATTTATACGTTT
CTTCTCTTTATTTAATGTGATAAAATGTAGTTTTTGTGCATGGGCTGACAAACAGTG
GTAGACTACACTAACTCTGCGTTTGTGTTTAAATCTTACCCTCTCAAGGCATGGA
ATGGGAGCTCACTTCAGACCCAGCCATGCTTCACTGTCCACTGCCTTCTCATGGATA
TAGTGTGAACATTAATTAGATGAATTCCATAAAGTGCTTTAAGCTCTTTGGAGAAAG
ATACTCGCTGCATAATTATTCTTAACTCCCATACGCTCTTATGATATAAACCATTCTG
CCAGGAAATCCTTTTTAGGGATTATCACTTAAAATGAAATTTTCATTATTAAGCA
GGAAGAATATACATCTACTGACAGACGAAAATGTGCTTAAGGCGACTGCTTTTAAA
TAGGCAGAAATCCTGAACTATGGAGCCATCCATGCCTGAAAATACTGAGTAATAAT
GAAAACCTGGTAGCAAATTTGGAATATTAATCATCACATTAAGTTGCAAAGAAAAAA
AAATACAAGCCACATGCCCTTTAAAATAACGTGCACAAATCTTTATTCTAGAAATAT
ATAACTTTAGGCCTAAAAAAGTACAAAAAGTAAATTATTTTATGGCTCTGAAAGTAT
CCTTAATTTACTCAGGTGACAACAATTAGTGTTTAAAGAGTTAGTTTTCAATCTTAGC
TACAAGTTGGAATTAATCTGGAAGCTCTAAAAAAACAAAAAAACAAAAAAATAGA
GATGCCTAGTTCCACCTGCAGAAATTCTGATTTGATTTTTCTGGTGCAGACCTGA

GAATAGGAATTTTTTTAAAGCTTCCCTAGTGATTCTAGTGTGCCACCTAGGTTGCCTT
AAGGTAAACCTCATATTATGCAGAACCTAGCAATCACCTATCCTGATTTTATAGACG
AAGATCATAAGACCCAAGAGGGCAAATTGATTTATTCAAGATTGAATATACAAATG
ATAGAAGATTCACATAAGATGCAGTATACAGAGTGGCTTGTGGATTCTTGCCAATGC
AGGCAGCAGAATTTTCTTTAGGGTTCACCCAGTTCAGGCACCTCTTTGCAGCAGCAC
TTGACTAAGGTTCTTCTGATTGGATCATTATATGGGCAAAAAGAAAAAGCTTAATTG
AAAAGAGCTGAACCCACATTGTGGAATGGAAGATATACAGTTTACACGTTATAAAT
GATTAATATTCATGAAAGCATACTGCCCTTTCCTCTCCCTTCCCATAGATGACATCA
TTGCATTGGTGTAGTTAGGTTGGTGGTTTCTTGTTGTTGATCTTGGTTCTGACACAGT
TCATCACTTATTATCCTGGCTTATTATCTACTTCTACATTCATTGTTCACTCACTCACT
AATTAATTCAACATGGTTTTTTATTGTTTTGGACCGGTTATATGCCTGCAACGCTACGT
AAGGCTGAGGATATTACAATGAACAGGAAACAACCCTGAAGTTTAAGGTATCAAGC
CTTTGAGTTACTGTCTTTTATCATAGCTGATATAAAATTGAAGCCCCACTTTTTTTGT
TTTCAATTACTGAAAATTCAGTGCTAAAAAATGTGGATTTTTATTCAACTAGATAA
AGTACTACAATTAGGTTTCCACTGACCTTGGCTGTTTTTTGTTCCCAGTTGCCATTACA
TAAATCTGTGCCACTCACAACCTAGGAAGGGTGTAACATTCTCTGTAATAGTTTGCC
TTTCGAATAGTGTTTGGATTCACTACTGTCCCTCGCAGTTTGGAAATAATGACCACTGA
ATAATCAGTGTTTGGAGACTAAATTAGTGCTGCAAATTCCTCAAATTACCTACTG
TTCTTTTCCCTGTCGATGTATCCTCATATTCACTATGATTACCCTGAGAAGAAAGATA
TTGTTGAGAACCCTTTACCTACTCGAAGTTTTGGTATTTCAAAGATTCATACTTATG
TCATGTTGATTACATTAGCACTAATACTATTGGCAGAATTCTAATTCACGTTATTTTC
TTTTTTTCCAATTTCTCTCCATGCCTATGTGTTGTCCCTTCGCAGCTATAAAGCCATG
GCCGATTCATGGGTGCTTTTTGTTAAGGCGTTCAGCAGTCACGTTTGTAGATTTTTGAA
TGGGACTTAGAGCCCTTTTTTGTCTTTATGTATTTCTCTATTTCTCAGCAAAGGAAA
TGCAGACATGCAAGAAATAGTGATCAAATGTCCTGTGTACTATTGTGGGTGTCATTA
ATGGTATAGGGAGAAATAGAAAATAGTTGCAAAGATGCATTTAACAAATAAACGAG
GTCTTGAGATTCACCATGAATGTGGCCCTTCTATGAAAAGTAGTTAACATCCAACCT
GCAAAGTTGTACTGGATCAGTTTACTTTAACCTTTAGCTAATATGAAAATATGGAA
TTGTGTGGTGGTGTCTACAAAAAAGAAAACCTCATTTTTCTTAATTATCATCAATTAA
CATGTACTIONACTACCCATGAGGGAAAGTTAATTTGCTCTTGAGTGGAAACCAGTTATT
TGCCCTATTATTTCTCCCTTGCTTATTCCCCTCTCCCTCCCTCCTCCCTTTCCATTCAA
CAAAGAAAAATAGATAAAGCAATTTCTGATTAGCCAGTGAAAGCCTCTAACATAAA
ATTTCCAAAGATGTGCCATAAATTATCCACAAAATGTAAAACCTTTTCAATTTTGGTTT
GCATTTTCTTTTTTCTTATTATAAAGGTAATAAGTGCTCATTATAGAATTTGAAAAAT
ATAGGAAGTTGCACGGAAGACGAATAAAATCAGCCATAATCCTACAAACCTATTGA
CACTTGTACATATGTTTGTATCTCTAATGCATTCATTATGATAATGCATCTTTTCAA
CCAATAGAGTAATCACTGGTGACTTTCAAATTTGCCTACTCATTTTTCACTCTGTGGA
CTTACTTTACTACCTCTTGCCCTTTTTTTCAGTAAATGAATAAATATTTAAGTAAGTAAA
TACAAATGTAATAACTTATGCGCTCAAGCACACAGATACACACAGAGAGAATTTGG
AACTTCGGAAATGCCATCCTCTCCCTAGGGCCGCAAGTGAGTTGATAAGCACGTAA

GGAAGGATAATCAGGGGAGCCTTCTCGTATTGCCCAGATGGCTCAA AATTCGTCATC
TCTACCAAACA ACTATTTGGAGCTTTGAAGAAATATCCATGACCCCTTTGAATTCTT
CAGTTTCTTTTCGCGTTCACTTTGAGAACCAAGTGACAAGTGAATTTCTGACTTGGTC
TTTTAAACCTGTTAGCGCAGTTCCATTGAGATTTTGTGGGCACAAGATTGCAATGAA
GAGATCAACAGGGAGAAATTCATTTCCCTATATATGTGCGATTAATCCGGAGTGCTA
AGGGCAGATATAAAGCAGGTGCCTACTCCTGTATAACTTGAATAAAAACCATTTCCA
AAGGCTGATGATCCTCAAGTCTTGTTCTGCAAATGACTGATGTATAACTTCAGGCCA
ATTTTTCTCCAGTTAGTCTGTGTCACTGGGAGTCCCATTTCTCGGGGAGCAGCCCCAT
GCTTTGTGAGGTGCGGAGCCCACAGAAGGTTAATGCGAAAAGAAGGCCTCTTGCCA
GACTGTTTTCCAGATGATACGTAGGGTTATTAGTTTGAGCTCCTTAAGAAGATTTTTC
TCACCTGTCCTACCAACTTATGTTTATTTCAATTGGTGTTAGAGGGTTTCAGTGGCGGA
AGTAAAATATTTAGCGGGGAAGGGACAGCGTTCATGGGAATTTTGCCTAACTTAATT
TTGTATCTTTAGCTCATTTCGTAGTCATTGTACTTTGTGTTTTGTCAACTGAATTTTTGT
TGCATACAAAAGGCACAAAATGTTTGCTTCAGACCTGTCACTCTTATTTTTAGCATGG
TTAGACAAA AACTGAGATGCTTTAATTGTCTAACTTATCCCAGTTTAAGTGCTGCAA
AATCTCCCAGGCAATGTCATGGGCAACTAAGGGATAAAAATCAGAGATTTAAAGGTG
CCAGGTTTCCCACGCTTCTAACAGTTGGCGTTTTGGGTGTATACAATCCCTCAGCTTT
CTTCTTTAGTTTATGGAGTCTTGTGGAGGGAATAGCAGGTTTTTAGCTAAAATTATC
ATGCTGTCGAGTTGGGTCTCTAGTGCATCCTGAAGAGCTTGCATTATTTACAGAGGC
TGGGCTATCATTTTAAATCCTGATGCTTCAATGCCCGTTATCATTCTTGACAAACTCT
TCCAGCCC GTGGTCTGTTTTCTCTGTTTGCTTCCATTTACTTTCTGAGCAACCAGC
TGAGCAAAGATTTACATAACTTTTTGTTTAAACAAACCCTGTACAGTTC ACTCTTTCA
GCCAGTATGTAAACACTTTTGAGACACAGTTACATTTTTCTATTTTAGTCCAGATTC
TGTTTTATTTGCTACATTTTTTTGTGCCACATTTTTGTCTTTGTTAAGTCTCTTACAGAT
TCACATGAAAAACCAGAAACCGTGGCTGCTCAA AAGTCATTAATAATGAGATTTTTTA
GCTACTGTTTCTGCTTGTA AATTCTTCATTTACATAATAACAGTCTCAA AAGGCCACA
GAGAATTCAGCCTCGCTTATCTCTGTGTTGCAGATGATGGCTTCTAGCCTTACCCAAT
CCCAGTGCAGCTTGCTTGCCATCCAGGAGTCGAATTTGTTTCCATCTGACATTAGCG
TATTA AAAAGATTGGAGATCAACAAGCAACAATGTTCTTGTAGAAAGGTAATCAAG
GTTTAGAGCCTGTGTGTCATGAGACTCCTAGCATTTGAAACCGCTAAGGGGTTGACC
ACCATTGTCCCAAGCACCTGTTTAAAGATTCTTTCCCTATGATAAGGGACCTAAAGTGA
TTAGCATACTGATAAGATTTTCCCTAGAATAACCTATTTATTTCA GTATTATTCTTTCA
AATCTTAATTACCATCTTTTCCCTTACCAGGGTCTTCTTTCTACCTCTACGACACATT
TAATTACCTATATTCCCAACCTGTACCATATTA AATTTTTGAATGGAAGTTTTATAGG
GTAATTTATTGGAAGGATGGCCTTGAGTGT CATTATGTTCAATGAATGCCCTATTTTG
ACAAAGAGATGACTAAATGTTATTGAAATCTTTTTAATCCACCACGCTTCTGCTTAG
ATGTA AATGCAAATCTGTTCTTTACATTTGTGATTGAATTGAACTTGAAAAGTACCG
CCATATTGATTCTTCTGCAAATAAAAATATAATTACATTTCCCTAAACTTTCTACACT
CTCCCAAGAGATTGGCTGGCTTTGTATTGTAGATTTTTGGTGATCACAGAGGACAAT
GCATTATCATAAGACCAATAAGATTTATTTTTACCTTGGTAAAGAATTTTAATTTATT

TCTAGTTTCATTTTCATTTATATCCATCTCTTCTCACCCCTCTGCTCTACAAAAGTATAT
ATGACTATATAAATTGAAAAAATATCAAGTGCAAATTACAGAAATAAATAATTA
GGTTATTTTAGTGGAGGAAGGTTTGTGTGGGTGGAGGAGGAGGAGTGAAGCCAA
GAAAAACGAGGGACCATACGTGATCATATTTTTGCAGCTATTTTAAATTGTTTGTGT
ATATACTTTAAAATATTATAAAATAAAATTTTAAAGTGCAATGCATATTTGGAGCCAA
TGATGAGGGATAACTTCAGAAACGTAGCATCATCATCTAGTGCTTTCATAGTCCTTT
CAACATTTCCAGATAGTTTTAATGGCCTGCTCATGGAGGCAATGCCCTAATTTTAAAC
ATATCTCTTCACAACCTCTGATTTCTTGCTTCCTAACATTAATGTCTTCAAAGCTTCT
TTCACCACTAATTCCTTATCAAGAGGATAAGCCAGTTTATTCTTTAAGAAAAACTAG
CTACACAAAACCGTAAGTCATTCCAACATAAAATCCTTCACTATCCTCTCTCTATAGA
TTTGGTTTTGATTCCCTCCTGCTGAAATTCAACCTTCTTTCTTCAGCTATCCACACGTCT
TACCCTCTAACTTCCTCAGGAGTGTCTATTAGCTCCCATTACAGTGACCACAGTAA
TATAGTAATCCCCTGCTGTTCTCACTCTCCACTTCCTTACACTGCGTTTTAAGTCTCTT
CATATTCTTTATCACCTTGTATCATGCATCGGTTTTCTTAGTTGTTTATTTTATGTTGC
CTTCATAAATTCCATGAGAGCTCACTGCCGTATCTTTAGAACATGGAACAGTGCTTG
GAACATAATGGGCATTCCTTAAATAGCTGTAGAATAAACTTTCAAATCAACAATA
ATGTATTTGCCAAATCCATTGGCTTCTCTGCCATTTTATCTTGTTCAATACCACTGCG
ATATTCCCCTTCCTTTTTTTTTTTTTTAAAGTCTGTAACCCTTAGCTTCTGTAATAT
TCCTAGTTTTTTATTCCTCTCATGTGTCAAATCATCAGTTGAGGCTTATTGTTTTCTC
TTTCTCACTCTGACCTCACCTTTGTTTACATCTCATCTTCTGGCTTTGGCTATCCTGTT
TTTTATCTCTGTTCCAACCTGTATTCTAGCCCTACTACCTGGACATGACATGTGGAT
ATCTCCGTATGACCGCAGTTTCCATATGACTTTGCAAATTCATCCCTGCTCTCCCCTC
CAAAGTCATCCCCACAATTGACTTCCTGTTCCCTCCAACCTATTAAGGTTCAAACCC
ACTTTTGCTCCTCCTTTGCAGGCTACACTTTTCCTTCTCAGTACCTCTTTTTTTTTCCAA
GTTCTTAGATAAAAAGTCATAGTACCTTACGTTGTAATTGCCACTGGTCTGGTCTTTCT
GCCTGCTTTCCTTTCCATTTGTAATCACATTATCCATTCCAATCCATTTATAATACTGT
GATCAGCCATAAAAATAACATTTATCATATCGTTTGTCTCCTTAAAACCTGTAGTAG
ATCCCCTCTATTTACAAGATCTGGTATAAAATCACCCCTCCTGATATTCAATGCCTGT
TTTAATATAATCTCAATATTATGCGTCATAAATCCCCCTGTGTTCTTGCACTTTTTATT
TCTTATACATCTCATCAACCATGTCTTATCAACTCTCAAACCTGTATTGGTTTTTCAG
GAAAACTCATAAATTATTCTTTTGTAGACCTTTTGTGTTGTCATCTTTGAAGATCTCTC
TCTGAACTACAATATTTGTCTGTATAATCAATTTGGAAATTCATCAGGTATTGAAAT
ATGACATGTCTTCTATTGTCTTGAACATTAATTAAACTTTATTTGACTTTTTATATG
CTTACATCTTGTTCCTCACGGAGTGTTAACCTACTAGAAAGTAATAGTTTAATCTTA
TATTTATTTTAAATTCAGATTTAGTAGCATACTTTACACGTGGTAGGATGTGTAACCTGC
CTTACACCTTGCTTACGTGAGTTATTAATGTTTTCGTATATTTAATCTGAGGATGTAC
TAGCAATGTTAAAACCTGTACCGCATGAAATTGAGTAATTGAACTATTTGTTTTAAAT
GTGTTGCTTAACTTATTGTACCATTTTCTCATAATCACAGCTCAAGTTAACTTTGTGG
TTGTACGTATTATTTCTTGTGAAATGCCAACAACTTAGAGCAAGGAAAATAACAGG
TATAATCATACTATAAAGGCAACCTTAACACTAGCATAGTCTCTTAGCTCATATGGT

AACTACAATAATGTACAGTGACAAAGAGAATATTGTACTTTCTTAGCACACACTTTC
CTACTACTCTACTGTTGTGGATAAAAACAGACATACTTTAGGAGAAACTATGTTATT
TCCAAATAATGCCTTAAAGGTTACTCCAGGAAAAGGCATTTACATAAACTATCTAGG
AAAAGAACCTTTTAAATAATATAAAGAGCTCACCCAAAAGGACTGAAGTGTTTAGT
TGAAAAAAAGTAAAAATGTCGAAGACTTTGAAAAATAGTTTCTTGCAGTATATTTTC
ATCGCTTCCACTTACGTTATGAAGACATTAAGCGCTAGTTTATCAAAAACCTATTTTTG
TACATGTCTTCTAATGACAGAACAATGTCAACATGATTTTCATCATTGAGAATGCGT
AAAGAAACCCTTTGTACAGTTTTTTCTATGAATGTTCCCCTAAGATTAAGCAAATT
TCCAACACGAATTAGGCACTCCGAAAGGAGGAGGGGAGGGGAGGGGAGCAAGTGCT
GCAAAACTTCCTGTTGGGTACTATGTTCACTATCTGGGTGATGGAATCAACAGAAGC
CCAAACCTCAGCATCACGCAGTATACCCTTGTAACAAACCAACACATGTACCCTGA
GTCTACATTAATAAATAGAGATTAATAAAGGAAATCAGTATATAATCTAATAAATA
CCTCTCAAGCTTCTCATTTTTTAAAATAAAATTTTAGATTATTATTTAGGAATAAAA
TAGGCTCTTCATTGTATATAAGTTCATTTCTGAGTTGCAAAAATCCTCTCTTTATGTT
TTTTTCCCGTATTAGCATGTTTTTCTCCTGTTTTTCCCCTCAACTTGGCTGCCACA
ATCAGAAAGCACAAAGACAATTTTTCTTGCCTTGTAATCAAAACCTTAGCATCA
GACAAAATAACTGCTCCAGGTCTGTCAAATAGATTCATTTGAGCTTCTTCATGCAT
TGAATACGGCAGAATTTCTGACCTGAAGAAATCTAGCCTTTTCAAATTTGCTTTAA
GAACATTTTGCAATAAATTTAATATAATAAAGGAAAAACACATCAGGCTAGAAT
TTGGAACCGATTGTTATTAATAAATCTCAAGTCTATCAATTTAACTTCAACAAATTAC
TTAATTTCTGTGATGGTTAATTTTCATGTGTCAACTTGGCTGGGCCGAGGGTACCGA
GACATTTGGTCAAACATTATTCTGGGTGTGTTTATGAGGCTGTTTCTGGAGAGATTC
ACATTTGAATCAGTAGAGGGAGCAAAGCCGATTGTTCTCCCTTGTGTGGGTGGGTCT
GATCCAATCAATTGAGGACCTAAGTCCAATCGATTGAAGACCTAATCAAAAAGCCT
GATTAAGGAACCTGCCTGATAGCTAAAGCTGGAACACCCATCTTTTCCTGCCT
TTGAGCTTGAATTGAAACCTTGGGTCTTCTTGAAGTCTTAAGCCTCCAGTTCTGGGGCT
GGAACCTAACGTCATTGGCTTCTTGGTTCATGCCTTTGGACTCAGACAGGAACT
ACATCATTGGCTTCTTGGGTCTCCAGCTTGCTGACTGTAAATCTTGGGACTTCTCCA
GATTCGTAATGAGCCAATTTATTACAATAAGTCTCTCCCTCTCTGGTTTCGAGAGAG
AGAGAGAGAGAGACAGAGAGAGAAATGAGAGCACAAGAACGTGAGTGTGAGAGTG
CCCTAATATAATTTCTCTAAATATCACTGGTACTCTTCAAAGTTATAAAAATTGGTAT
AAAAGGTGACCTCAATTTTTTCATGGAGTTAATGTATGAAAGTCACAATTAATAAAGG
AAGAATTAGTTCTGGTGCCTGAAAGTTATTTGAATAAATTAATATGCTATGGAGGC
TTTAAATACTATGAAAATTTAATATTGTATTATTCTTAGTGTTGCTATTTTTAAATA
GCACTTTTTCTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTCACTC
TGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCACTGCC
CGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGCGGCC
GCCACCACGTCCGGGTAATTTTTGTATTTTTTTAGTAGAGACGGAGTTTCACCGTGT
TAGCCAGGTTGTTCTCGATCTCCTGACCTCATGATCCACCCACCTTGGCCTCCCAA
GTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCATGCCCGGCTTAAATAGCACTTTTTCTTGT

GAGTCACTTTTTAAATATTTGTGCAAACCTTGTTGCCATTCTACTCAAGCTAATATCC
TAAACCGAGGACATTATAACATTTTCAGGAGTCAAAACTTCAGACACTTAACATAGT
ATCCTCAGGTTTCATCCATGTTGTCATAAATGACAGGATTTTATTCTTTTATATGACTC
AATAATATCCCATTGCATATATATGCAATATTTTCTTTATTCATCCATTATTAACAC
TTAAGTTGATTCTATATCTTGGCTATTGTGAATAATGCTGCAATAAACATGGGAATG
CAGATATCTCTATGACATACTGATTTTATTTGCTTTGTCTCTGTCCCCAGTAGTGGAA
TTGCTGTATCGTATGGTAGTTCTATTTTTAAGTTTTTCGAGGAACCTCCATACCGTCCT
CCATAATGGATGTACTCATTACATTCCCACCAACAGTGCATAAGGGTTCCCTTTTCT
CCATATTCTTGCCAACACTTTTTATCTTTTGTATTTTGATAATAGCCATTCTAACTGG
AATGAGATGATATCTCATTGTGGTTTTGATTTGCATTTTCCTGATAGTGATGTTGAAC
ATTTTTTCATATGTTGTATTAATACTAAGCCAAACACAGAAAGACAAATGCAGCTTGT
CTCATTTCATATGCACAATCTAAAAACATCGATCTCATAGAAGCAGTAAATGGACGGT
GGTCACCAAAGAATGGGGGAAGTAGGGGAAAAGCGAGAATGGGGAGAGGATTGTC
AATGGGTACAAAGTCACGATTAGAAAGGAAGAATTAGTTCTGGTGTCTGTTGCAT
AGTATGGAGACTATTGTCAACAGTAAGGTATTGCGTATCTCAAACCGGCTAGAAGA
GAGGGTTTTGAAGGTTTCTACCCCAAATAAATGGTAAATGTTTGAGGTGATATGCTA
ATTTTCTTGATTTGATCAAGTAAAGGTCTTAATTGTTTGGCAATTAAGACTCATGAAT
ACAAATAAAGGTCTTAATTATTTGGCAAAGCATGCTGAGTTTTGTAAACAATTCAGT
AGTGATTTTTGAGAATAGGTCAATAGCAAATATTAATTAATAATGTCTTCTATTTATG
ACCTACAGCTAGATGGTAAACAGATAGATGATAGATAGATAACTGATAGATAACTA
ATAGATGACAGATAAATGATAAATAGATAAATATAGATAATCGAGAGAGAATACCT
TTCCCTTCACACACGTGCATATAGGCACACTCCATTTCTATCATAGTTACCAGGATTC
AGACATTTTGTCTCACTATTTTTCTCAATGTGAACATGCATATAGGAATATTATAGTT
TTTGTCTGTGCCATTTTAGTTTCGTTTTTTAATATTTTCAGGACAAAGGCAATATGGC
GGTTTCACTTTGTTTTTCATTTTTGCTTATACTTTTTAAAGCTCAGTGTAGAAAAGTTT
GAAAATACACAAAAGTATTAATTAAGACAGCTGGGCACAGTGGCTCACGCCTGTA
ATCCCAGCACTTCGGGAGGCCAAGGTGGGTGGATCACGAGGTCAAGAGATCGACAC
CATCCTGGCCAACATGGTGAATCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCTGAGC
ATGGTGGTGTGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGC
TTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCGGGATCACACCACTGTATTCCAGC
CTGGTGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAGAAAAAAAAACAAAACAAAACAAAA
AGCACCTATAGTCTTTCTCCCATAGGTTGCCTTCTTAATGGGTTTTACACCTTTTGAT
GTTTTCTTGAGTTCTGTCCCATTAGCAAGTAGTATTGTACAAAAAAATTTTATCATC
TTTTATTTAATATTTTATTGATGTTTAATAATTAGAATTATTTTAAATTTTATATGTCA
TTTTAAAATGCAATACAATATAGTAAACTCCAGATGTGATTGTAAATAATTAATTA
TTCTCCCATATTGGGCATTGGGACTGCTTCCACATTTTGGTCACTGCAGTGAACATC
CTTGATACATGAATCTGTATGTTGAAGTTGATTTTCATTCCACACTCCCCTTCATTCAAG
GGGCTCCAACCATTCTCGTTTTCTTTTCAGCTTCTTTATATCCAGGCATATAAAGTTCC
TTCCTGACTCGGGAGCGTCATACATGCTGTTTTCTCCATCTGGATAAGTAGTTAATTC
TGTTCTTCTTTGTGCATCTCCCGTTTCAGTAACTTCATCTCCAAAGCCTTTCCAGGTC

ACTTTATCTAAAGTTACACCATAATCTTGCAAATCCTCAACTATTGAGCATTATTAGT
CTCCGTTATCATTATTCTCCATTATTCTCTGTGAAAGCATCCCGTGATTTTCTTTTGTG
CCTATTACCACAATATGTGTTTATTCCGTGTATGTACATCTTTGTTTGTTTATTGTTTGT
TCTATACTGCAATGAAATGCCTAAGGTCAGGAACTGTCTGATGCAGGATGCAATGC
GCTCAATAAATATTTACTGAACAAATTAATTCATTTGCTCAGTCTTGCAGGCAAATG
GTAATTCTGTATATTTAAATATCTAAAATGAAAGCGTTACTCGTACTGTTGGTTGTC
AATCAAAATTTAAATGTTCGATGTTTAAAGCGTGAAAGACCTCTGTCAAGTTAATCTGT
ACTTACCCAAAGGCTATTATGTAGAAGCGACATAAATATTTTCTAAATGTTGATTT
TCATATTTTAAAGAAGACAATGAATGTTTCAAAGCATTTTCTTCTACACAGCTATTTAT
TCTGGAGAGTGGGGCATATGTTTCTTAATATTGTTAAAATTGGCAAGGGGATACTGT
TGCTATATACAAAGAACACCTAATCATCATGCAGACGTTTTGTTTCTGGCTCTCAGTT
ATGAAAAGCAGAGATTTTAAAAAGTTACCTTTATATGCTAAATTAGGAATGGCAGA
AGGTAATATTCTAATGTTTATAAGTGGTTCTTCTCTGAGTCCTTGGTTTCTATGTTTA
TGAATTCTCTTTTTGAAAGAAATTATAGTTATTATTACCAGGTCTATTCTTTTACATT
GTTTCTAATTCTATGGTGATCTTCAAATAGAGTATCAATTTTAAATACTTGGGAAT
GAAATTATTCTTCCCATATCATTCTTTGTATGGCATAACATTGTGATTTGTTGTCCCA
TCATTGTTTCAGTATGACCTGTTACTGCAAAAACATATTGAGATAAATCATCCACA
TACTCTCGGCCAGGACAGACATCACACTGTTGCAGCAACACTTCAGATGAGCCCCAT
TCAACCTTGTGTTTTTATAGAGAAGGATGCCACATGTTTATATTCAATTTCTGAAGATT
GGCTCATATTATTTATTGAAACATACTAGTTTAAAAATCTGTCCATTTATATAACACC
TGGTCTATCTACATAACTTGAATTACATAAATATAAAACTAACTTCCCCTCTTCTCC
AGTGTATAGCTTGCAAGCAAGTGCATGTGAAATAAATTAAGCCTTGTTTGTGTTTT
TTTCATCATGTGAGTACAAGACTTTTCAATAAAAATGAATTACTTTTGAACATATTTG
TTTGGACAACAACAAGAGAAAAGATCTATTTGATTGATAGTGGACAGAATTTTCAT
TAAGTTCAACAGCAGAAATACCACAATTGCATCATTACCTTCGTGTATCAAAGAA
AACAGAAAATTAGATGTGATGAACTCTACACAAATGTTCACTATGCATACTTTACCC
ATTAAATACATTATCAAGAATCATGTCAGCATGACATTCTAATATAGCAGCTTTACA
AAAACATGTAATCTAATCTAGGGATGCTGTTGTCCTCTTTAAATCAGCTTCAAACAT
ATTCTGGGTTGATATTTCTCATTCTTTTTTGTATCCACATTGTTTATTCACATAATGATT
ATATTTAACTGAAGATAACAGCATTATCAAAGTGAAAGACAAAATAGATGTTTAAAT
AGGAAAGTGAGTATCGAATCATCTTTTTTCTACCAAAAACATCTATAATTATGAAGT
ATTTGGTTAATTATTTTACAATAATTTAAAAGTGTACAACCTGCCGATTTTTTTGTA
CTTTCTACTTTTCATGTCTCGCATATATCTCTTTAATATCTAAGTATTTGAGTCAGAA
AAGAGCCAGTACCGAATAATGGGAATCTCACTGAAATGTGATAACAATCTGGGGCC
TGGTCTTGGGACCTTTATCTGCAGGACAACCTGGACAAATATTTAGACCCCCAATTC
CTCGTCTTTACCCTAGGAATAATAACACATTTTTTCTGACCTCATACTTCACGTGGATC
TCAAATGGAACAATCATCTGATAGCACTTTATGAAGTATATGAAAGCAATAAATTAT
CACAATAAGATAATTGCAATTATTCTTTGGCATAGTATTAGTGATGTCTTTATCTGTC
TGACAAAATCAACATTTCTGTATGGTAACTGCCTTTCCTTGTTTTAACAGAAGATCAT
GCCAGAAAAGATGAGTAGGTAGATACTTAACTTGTTGTTCTGAATCTGGAATGTAT

TGCAGATGTCCCAGACTGATCTTTGTTCTTTTTTTTCCTTACAAATTTCTTTTCACATT
GACAGTGTGATATTTCTTTAAATGTGCAATACATAGCTAACCTTATTTGTTTGTGTTT
ACTAATTAATAATATCTAAACTGCTTAAAGGAGAAAATTCAGTTTTAAGTTTTATTGA
TTTATAACCCTTCTTCAATCCACATAGGATTAGGGTAGTATGTAACAAAATTTCAAAC
TATAAATGAAATATTGAGTTTTGTATTAAGGCCAAGGATGAGGAAAAAAAAAAGTAA
GTATATATGGAAAAAGAATGGTATTGAATGGGAGTTTTGATGGAGCATGTTGACAT
CATGATAATACCTATTATCTTTATATTCTGAATGTCAGAACAAAATTAGAGCAATTT
TCCCTTATTTCCCTACAATACGTCTGTCTTAATAATTCTAAGCTTTCCTGATTTTCAGT
AGTAATCTGTATTTTGCAAAGGCAGCATGTTTATAAGATATCAAGTAAACTAAGTT
TATGGAACCTGTAACAGCATTTTTAACAACATTTCTCCCTAGATAGTTCATGGTAGA
CATGAATTTATTCAAACTAGTATGTAGAAAAATACCATTAACAAAAGCTCTGAAAT
TATATTAGAGGAGCTGAATAATGTTACTTGAGAAAGAATAAAAATGTTATTTATGATT
TTTGGTATCTTTTACCCACTATATATGGCCATATCTCTGAAAACTTTAGTAATATGT
ACTAATGCAAATATGGTAGTAAATTATGTCTACAGGTGCTGATACCATAGTAGATAA
AGTATGATAACTTTATTTTAAAATATCATATTTAAATAATTAATATACAGTACTGGG
AAAGACTATTTTATCTATTCTCTCACTCTTGAATAAAAAAATCCAGAAAAAATACC
TTGTTTTGGTAAGATTATATCAATTTATTTCCCAAATGGGTAGAGGGTTATTTTTTTC
TGATCATAAACGTATGTCTCTTCATTATAAAAATCCACTAAAAGTGATAGAAGAAAA
CCAAAAGAATAAATGTAAACAATGATGCCATTTTCCAAAATCACCTTCGACATTTT
TCTGGATATTGATACAGTCTAAATCTCTTTTCGGAAGACTCCCTCCTGTGTAGGTTCC
CCAACACTCTGCAATCTTATTTCCCTCTTGTCTGTCTTGTAGAAAGGAGACCCATT
GTCACCATGTCAAATAACACAAAATGGTGCACGTATAAGATCATTGTCTCTGTCCAT
TATTTGCCAGAGGACCTCAAACCTTTTTCAGGTGGTGGGCAACTGGATGTCATGCTGC
TCCTTGTACAACAGAACACAATTCATTATTTATATGGTTATTTCAATTTAAGAAAATT
TAACTTTCATTAGCTGGAAAAAAAAAAGAAGTGGTTTTTAAGTTGTTTAGAAATGTGA
AATTCATTTTCATACTGCAAAGAGATTCAACTGCAAACACAGGCACACATGTCTG
GTGTAAGAACGAGTTGTCATACAAACCAAATTAGCTGCCTCCACGTTGTCTTTGTT
AACAAGTGTGTTTGTCTCCTTGTTCCATCATTAGAAATGCTCTTTAGCAGGAATTG
ATGGAACACAGTCGCAGTGACCTCTTCTGTCTTTAAAAATCGAGATGACATTTGCC
CATCTGCAGTGTTAACATAGTTCCTCAAAGACCACTGACAGTGGGGTAGGACTGTAT
TGCGCAAGTTCTCTCATTTCCCTAGAATATAATTGGTCCAGGGCCAGAGATTTTAGC
TCATTTAGAGCAGCAAGGTGCTCTTTTAAAATTCCCTCACCTATTTTGGGCTTCATTT
CCCTTATACGGTTATGCCTTTTCCAGTCTGATGAACATTCTCCTTGACAGAGCAGAC
AAGCAAAGGAGCTGCACACTGCTGCTTTCTGTGTCGTCTCTATCCCTAACCTTCTCC
CTTCTGCCCAATCAGTGAACCTTCGTCTTTCTGGTTCTTCTCCTCCAAATGGAAGT
AAAAAGGCCCTGAATGTTGTCTTTACCATTATCACGAGCCTCAATTCATTCCAAGCT
CAGCTTTTCCCTCACTGTTTATACAGTCTATATTGTTCTTCTAATATTTGCCCTCAGTT
CTCTGTCCCTCGTTTCTTCCCATGTTCACTCTATTAGAATCTGAGCACCTTTGAGG
TTGTCCATACAGTGGCACACATCTTTGTTTTATACTCACTGGGATGATTTGCCATTAT
ATTGTCAAATTTTATTCTAAAGAGCTTTTACAGGCTTTCTTGAGCCATTTTCTCTTG

AAATTCAAGATCGTTGAATCTCTACGCTTTTTCTTCTTAATCTAATAAACATACACC
CCCACATACACACGTGTGTTCCCTGAAAGACAGATGCCACTTGACTCGTCTTATAGAT
TGTCTAAATTGATCATTGTGTGTGGGGATAAAAGGGTGAATTGTATAATATCCCTGA
TGGTTCACGAAGTCTGTTCCCTGTATAACCTGATTAGTCTTCTGAACTCTTTAAATTC
TGTCTGCAAATGACTGAGGTTTGGCAATCAGCCTATTTTCAGTTAGTTGTTTTCTTGCA
TAAGAAGGGTCCATATGTAAGTGTGTAAGTAAGAGAGAGAAAGTACTTAGATTTGC
TGGATGCCCTGATTGTTAGCATGGCTAAGGTATTGTGTAAGTAAGGAGAGCAGTTAA
AAATGATATTGTTTTTATTTCTTAATTGAGGTA AAAATTTTATATAAGATGAAACAGA
CTTATTTGGGAGAGGAGGAAGAGTGTGTTCTTACATAACATTTCAACCTGTCATATT
TAGTTGAGAACTTCAATCTGTCAAGATACTTTGTATAATATTCAGATTCTGCCATCTA
ATATATTTTCCACGCTTTCTTACTGGGTGTGACAGTAACTTATACTGTGGCAGGTGTA
TAAGTTAGTAAAGATATTAATGCTCAATCTGTAACTTTTGTGAAGTGGTCCCACT
GATAAAGTGACACCTCAATAAAAATAAAAATTTCCATTACCTCAGAAAGCTTTTTCAT
GCTACCTTCCAGTCAATTCCCAGCCCCAATAGGCACCTATTCTTCTGATTTATATCAC
CATAGATTAGTTTTGTCTTTTTAAAAATTTGTATAAATGAAATCATACAAATGTACT
ATTTTGATCAGCATACTACTTTTGAGATTCATCCATGTAAGTGTATCAGCTGTTTATT
CCTTTATTGATGATTAATATTCTATTGTATAGATATACCACAATTTATTTATCTATTCT
CCTTTTGATGGACATTCAGGTGGTTTTTCAGTTTTTGGCTGTTATGAATAAGATGCTGT
GGACATTTGTGTACAAGCCATTTGTGAGCATATGTTTTCAATTTAGTTTGAGTAACTCT
GTAGAAGTGGAATGGCTGGGTGAAATGTTTAAATTTATGAGATATTGTCAAACAGC
ACCTAAACAGTTTTCTAAAGTGGTGTGCCATTTTGAATGCCACCAGTGATGATGG
AGAGTTCCAGTTACTCTACATCTTTGTCAATATTTGGTCTTGTGAGTCAATTTAATTTT
TGCTATCTTACAGAATATGTAGGTATATTGTTGTGGTTTTAACTTATATTCCTCTGAT
TACTAGCACTATTAAGCATCTTTTCATGGATTTATTGGACATTCATATAGATTATGTG
TGTTGAAGATTATTACCTTTATGATTATTGGGTGAAAATAGTATCATTTTGAGGTCAT
TCATATAACTTGAAGACTGGGAATGACAGACATTTTCTGTTTTGTTTCTTTTCTTTT
TACTTTATCTGAAGAGTCTACTAGAATGCAGTGTGCTGCCTGAGCAGCAGGGCATT
AGCTTTGTAAAAGCTCTGTTCCCTTGGCAACCCCACTAATATGAAGTGCAGAACA
TTTGAATTGTCTTTGACCAGCTTCAGCATCAGCACTATTTTTTTTTTTTTGCTAGACCCC
TAGTAGGTATTTAAAAGTACAGAAATAGAATTTAATCATGCTTTTTACCAAATGTGC
TATGCTCTTAGAGATTCTTTCAACGTGCATAAAAATTCTGCAGTTTCACCACATACC
AGTAAAAGAACTCAGTCACTCATTTAGCCATTTAGTAAAAGAACAATTAAGT
ATGAGCATAGTGGAGACCTCAAAGGTAAAGAAGACAATGTCCCTGAAATAAAGACA
ATCATAAATTTTCAATCAAATAATGAAATTTAGGCTGGGCATGGTGGCTCATGCCT
ATGATCCTAGCACTTTGGAAGGCTAAGGTGGGAGGATTGTTTGAAGGCCAGGAGTTC
AAGACCAGCCTCAGCAAAAAAGTGAGACCCTGTCTCCACAAAAAATTTTAAAAAT
TATCTGGGTGTGGTGGTATGCACCGGTGGTCTCAGTACTCAAGAGGCTGAGGTGGA
GGATCACCAGAGCTCAGGGGTTGGAGACTACAGTGAGCTATGATTGTACCACTGCA
CTCAAACCTTGCATGACAGAATGAGTCCTTGTCTCTAATAATAACAAAATTTAATTTT
TATAGACTGTGAAAAACCATTATGTAGATACAGTTCAAGTACAGTATGATTTTATAG

GATAGATAACTTTTGCTTGAAAATGTATTCCCAATTTATAGGATAGATAACTTTTGCT
TGAAAATGTATTCACAATAGAGTTAGTATTTGGGGCACACCTTTATCCATTTAACAA
ACATGTTTTGAGCACTGCCAGGTAGCAACACGTTACTAGGCACTAGAGTGAGAAAA
GATTACAGTTCCTGCTCTCATGGATCTCATGGTCTAGTCAACTGGAATGAAAGGATT
ACATAAGTAGAGGTAAAGACACACATGATGGAGGATGGAGAATAGTCAAAGGTCT
GGAGAATGACCAGGACGTCCTGTGAGTTGTCTAATTGCACTGAAGCATGGATGAA
GAATTGGAAAGTCATTGTAAGAAGCCTAAAAAGGTATCTCTCAGGGATGCTATGAG
GTTCTGAATGTTATGTACGCTATTTGGGCTTCAACAGGCAGGCACTGAGTATTCAGT
ATAAATTTTTGAGCAGGGAATCCACCAGAAGAACTATGCATCTGGAGGATTAATCT
GGAAAGATTGTGTAGAATGTTATGCAGTGAAAGAGTCTGAGATGAAACAGTTAGGA
GGGTGTATTAATAACATAGGTGAAGTGAATGAATAACCAGGCTGGAGGAAAAGCA
ATAACGATGGAATCAACCGGGCAAGAAGTATAACAATTAGGATCAGTAAAATAGAA
TTTGGATTGGAGGAATGAAAAAAAAAAGGGACAAAACAAAGTTGAACTGCTGGTATC
CATACTGGAAAATACAGATGTCATTCAAATAAATAATGTAATGAATATAAGAAACC
AGTTTTAGGAGTGAAGTGGATGTTGGCTTGAAAATATTTCCCTTTGAGGTTTCAGTCA
AATGAAAAGGTCCTGAAATGCTACGTGGTAGCCTAAGAAGGAAGCGTTCCTAGAGA
GAAAAAATTAGAAAAGATTTACATTTGATAATTTAATCTTTTCCTTCATACAAGCT
AAATTGATAAGAAAGTAAAACCTATAGTTTTACCCTCTTTTACAAATATCCCTAA
CCTTTTAGATATTCACATGAATAATTGAGAAAAATCTAACAGATGACTTGCTTATGT
CATTTGTCTGCTTTATCCTTAGGTTCCCTCTGGCTTATATATTGTTCAATAAAAATACAG
ATCATTGATATTGTACAATGTACTGATAATGGGGAGTGAATCCATGCTTGTGCATTC
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGATTTGCAGAGGGCGTGCCAGTCAACAAGAGAGGCACAA
TTGTTTTTATCATCACCTCTTCTCATCTAATTCATGAAGGAGAGTAGTATTACCATA
CAACAGATAATGAGTTGGAAAACAAGAAACCTAACCTCAGAACTTAAGGCTTGGGG
AAAAATAAAAGAGTAATTTGTGTTTAATGCCTGTATAACTTGGCAAGAGGGACATA
TAAGGCTTAGTGATGCCAACATGTGCTTAGATGTGGATTGTTAGTTGATGTCTTGG
GGTCTGTAATCTAAGCTAAATGCTCAAAATCAATTAATTGATGTTAGACACAGAG
ATCTGCTTTGATCCCTCTTTATCGTATTTCTAGGCCTTCCATTCTCAAGAGCCTGAG
AAACGACAGCTTTCCTTAATAACTTGTATTTGTGGTAGGAGATGAAACTTTGATAA
AAACACAATTATTTTTAAATGTCTCTTTTTCACTCTAGGCTGTTGTATGTATTTCAA
AAGTACTTTTGACCCTTTCAGAATGAGAAAGCAATCAAGAAGATTATAATATCTT
GCTTAGTTTTCTGCTCAATTTATCAACAAATATTTCTTAAGCAATTATTAAGCTGAGC
AGTGCTCAGCGCTGTACTTGGTGATATAGGAAATGGGGAAAAGACTGTCTTTAAGG
CCTTTATAATAGTAATTACCTCAACTTGTCTGTTTCTTTTCCTTACCATTTGCCAAAT
TCATTGATCTATCTTGTCTCAAAGCAATCGCCATAGTTATATTGTAACACAGCATT
TCTAGGGTGTCCCATTAAGTTGAGAGTGTTGACAAGAAAATACAAGCTTATTTATC
ATTGTAAAACTTGAGACACCTAGTAGTTACCCTAAATTAATATTTGTTGGAGTCAG
TCACACTAAAGAGAACACTTACTGCATTGAACAATTTACCTACATTAGACAGCATT
AAAGACTATGCCACAGCAAAGGCCCATGGAATCTTGTGAACACAGAATAGAAGTG
TATTAAGGAACAAGCTTAATTCTGTTCTCTTAAAGCACAACTTTCTCAAAACATA

TTTTGAAATCACCTTTGACCATTTTTTTTAACTAATAGGTGGGTGGGAGTTAGGGTA
GGAAAACACAAGCAGCTTCATCAAAACGATATTCTATTTTCTTCAAATTTGTGGGGA
ATCATACGGCCTCTCAATTTTCTACATTATGCTAATTATGATATTAATCTCTCTGCCA
GCAAATGAAAATAATACATATTAGATGTAGCAAATGTCAATAATGACAAAATTAGT
CATCATGCAGATACTCAGGGATTCCCAAATATGTTTGGATTATGATTGCTAGCTTT
GAGTTTGGCCAGAATCGTTTCAATAAAAATAAGGGACTCAAACACATTTGGAGCAA
AACTCACATCATAAATTTTAGACATAGCTCTGCCAATAATGCTCTCAGTTATATTTTC
AGTCCTAATATTTCTCTGAGTTCCAGACCAGTATCTTCAACTGTCTGATTGATACTC
TCTCCTTCATTTCTGTCTCCAATGCATTAAGTCCTGTGTATTTACTTTCAAATGCCA
CTTGGTTCCATGCACTTCTCTCCATTTCTGCCACTGACTCCTCCTCAATCCAAGCGAC
CATCTTTCCTCACTTTAACTACCATGATATCTCCTGCTTGGTCTCCTTACTTCTATTCC
CGGGCTCCTCCAATCCATTCATCCTCCAGCAGAGAATGATGACTAGCACCTTCCACA
GTGTCTGGCTAATAGGAGGTATCCAATCAATAATTGACTTACAGAGTGAAAATATA
GGCATGGCAAATACCAGTAGAGAACTACAGGGTTTTAGAACCAATGACATTAGATA
CTTCCATCAAATATTTACAGTGTATAATCAAGTTGACTTGCACATTGTCTTATTTTTG
AAAAACAATTTTGTGGCTTTTTCTATATGCACACATACATATTGTATCACCTCTAC
CCGCCAAATGGCTTTTGAAGAAGTATTTATGTGGCTCAAATTGATAATACCTCTAG
AGAGAAGAGAAATTAGAAATTTTAAAATGACCTATGCTTCCTTTTGAATATCACGTC
CTGAGACAGTGTTTTTTGGAGTTACGTGCAATATGTTCCACGATGAAACATTTAATGT
GTTTCAGAGGCATGCTAGTAATCATGTAGAAAGAATTTTATGCCTGAAGTCACATGTT
CTATAACCAGGATCACTTAATAAGAAAACAAGTACAGCTGTGGACAAGATGCCTTT
TTATCAGGGAAAGGCCAATTTGTTTTCTTTGCAAATCTAAGTAAATGGAGAGAAAAA
CACAGCCCTTAAATGTTTTCTATTTGTCTGAAGTTCTCATGAATGAGTTAGAAGGC
GAGAAGGATTAATAAATCCTTGAACGTAGAGAGAGCTAACATTTATTTTAGCAA
CTAAAACCTATTCGCTTTGCAAAGTTCTGTTCTGTACTTTGTAACAACAGTTTTCTTT
AAAACAAGAGCCACCAATTCAAATGCCTTTACAGAATGATTGAATGCTTTCATGCCC
CACCTAAAGGCATTCAAATCATTAAATCAAACAAAGTTCTAACGCCAAAACATGTCTG
GGACCAGATTTAAAATGTAGCCCTCAGTTTCAGAGGGCAAAAACCTAACATATTTAT
ATTTTCCTCACTTTAGGTAACACTGTATTGAATCTCTGCTTGAAATTGAGGAGCACGT
GATTTTTTCTTTTTGGCCAGGGCAGCATTTCCTGGAAGAGAAAGAAAAACAACCCA
AGATAACCCTTACAAAACATGTAGTACTTAAAGCTCTTTATGATGAATTAATTTTGGT
ATACACATTAATAGCAGTGATAATAACAAATCTATATATATATATAAATTGATATG
AATAAGATAAATACATCAAAAGGAAATTTCAATACAATTTGATATTAGGTAAATGTC
CCATTAATAAATTGCTACTGTACATAATTTTCCTTCAGTTCATTGGCAGGATGTTT
GCTTTGGAAAATAAACAGTCTATTTCTAGTTTTTAGAAGGAATTCTCATTATTCTTTTA
TAGCAACCATTATCAGGAGCAGATGGGAAATTGTACCAAGAGCATATCTACTATTAT
ACCTCACAGGAAAAAGAGAGTATTAATGAAATCTAACAAGGCCTGCTCCTGACTC
TAGTTCCTGTAACAAATGAACACACACATTTGTATGGTTTCAGCATTGTATTAGTA
AGGTACAATAAATGTTTACTGAAATTGAAAAAAGATAACAGGAGAAAGAA
GAGGCTAAAAGGTGCATTTTATTTCTGATCGTTCATTGTAAAGACTGCTCCTTTTTA

AAATAATCAAATTTTATTTTATATACAGAGGGTACATGTACAGGCTTGTCACAGGGG
AATAGCGCATGATGCTGAGGTTTGGGGTACAGATCTCATCACCCAAACAGTGAGCA
TAGTACCTACCTGATGAGTAGTTTTTCAACCAATGCGCACCTCCCTCCTTCCCACAT
CTACTAGTCCGCGGTATCTGTTGTTTCGCATATTTACGTCCATATATGCTCTATGTTTA
GCTCCCACTTATAAGTGAGAACATATAGTGTTTGTTCCTGTTCCCTGCGTTAATTT
GCTTATGATTATGGCCTCCAACCTGCATCCGTGCTTCCGCAAAGGACATGATTTCAAT
CTTTTTATGACTATGTAGTATTTTCATGGTGTATATGTACCACATTTTCTTTATCCAATC
TACCATTGTTTCACAACCTAGATGGATTCCATGTCTTTGCTATTGTGAATAGCACAAG
ACAGGACCTTTTTATTTGACTGAGTTCCTTGCAAATTACTAATAAAAAGATCTGGAGG
TCCTTAGTTAAAAGTTGAATCTGTAGTGCCGTTCAAATTTAGAGATGTATTTTCTGTT
CAAGAGAAGAAAGCCCTCATTCCGGTCATGCTTAATATTCAGCTGTAAAGTCCAAAA
CATATGAGAATGACACAAATGGAAACATTTTATAAATACCTATACAAAGGAGGGGC
ACTTAGTTCCCCTAGGCCTCTTAAAAGTCCCTCTAGAAAGAGGGTACTTTTATGCTAA
CTATTAAGATGAGTAACGAATTTGTCCTATACAACTTAACAGTATCGTCAAGGAAG
TAGAAAGTTACTCAGTTTTACTGGGCATTGGAGCTAAGCTTGAAAGTGAGGAGGAG
AAGCGGCAGGAGACGGAGCCGAGAAGGCAGTGGGGAGAAGAGGAGGATGGTCCTT
TCCATGCTCCCTGTTGTACTAACATGTTTGGATATTATCTTATACTTCATATATGGAC
TGGATTCTTGTCTTCTCATTCTGAGCTCTCCTTGACCTTGATTCTTACCTCCTATAAC
TTTCATTCTTTCTTTACTCAAAAAAAGGCCATTTATTTTCCAGCCATTTTTCCTGTTTTC
TTATCCTTCCTAGTTGCTTTTTCTATACTATTTTTCCACTCTTTTTTTTTTCTATACTATT
TTGCCCTTCTCTCCATTTTCTAACTGCTAGATTTCCCAATTTTAGCCATCTTTCAAT
TGTTCTGACTATCCTCAGGTGCTCCCACAAGGTTATCAGACCTTCCACCAAGACGGA
ATCCCTCAGTCTATGGACAGGCTAAGTTGAATGGGTCTGGTGCTGTGCTTAGCATA
TGCCTTGAGTATTTGTGCATTTATTTGCTTCTTTACAAAAATCCATCATCCGATAGA
AGTTGAAAGAACTTGCTGAAGCACATTAATAATCTCTGAAAACAGTATTGGCTATAT
TTTCTAATAATTAGCATGACTGGTTAACTTGCTTTATTTATCATTGAAAAAAGTATCA
GAACTGTATATCAAACCTCCTGAATTCCTGGCACTGACGAAGAGACACAATGAGAA
TGACCTTAGGATAAAAAACAAGATAAAGCACCATATTTGTAGGAAATTGCACCAT
AAAAGTCTGTTTCACAACCTCCTCAAATTTTCAATTTTATTACATCTTTTCTCTTGACCA
ATCAGTAACTCGGTAAATGATTTACCTGTCTCAAATAATTCATGAACAAAATTAC
AAGTAAATCTCAGTATTGGATTCTTGAAACATCTCCTTGTTCAATGAAGTTTCCTTTT
TCTTCCCTCTATTTCCCTGTATTTATCTTTTCTTCCAGTTGCATTTTATCTCTTCTGTTT
TTTTATCTTGCTCCCTAGTTTGTGATTTTTTGCCAATTTTTTATTTCTACATAATTCA
TCCAATCTGTCATTGTACAATTTCTTATAACTGCTTCTTAGCTTATTCCTTTTCTTCAT
TTGTCACATTCTATTTTTTCATCTATTGTGTTTTTCATGCAGTTTTGGAAAGTTTTACAAA
TAGACTTTTAAAAAATGTACGTAATGTTTTCATAGAAAAGGTAGTGGTTTTCTTTTTC
TTATATCCTTCCCTGTATAAAAAATAAAAATGTAGCAGTCTTTCTTTGCCTATGTTTC
CTCTTTCCTTCCCCAATTTGACCAGACTTGAAGGACTTAGATATGTAACAGTGTTAT
TTTCTATAATTTAGGAACAGCTTTTACTTAAAAAGCAGAAGAGAAGTTGAAAATA
ATATAGTAATTCTACATGTCCTTCTGCTTCCCAACTCTCTGCACATGTTTGTAACCT

CCCCTTTCTTTTTTAGTGTATCTCTTTCATATACCTTTGTCCCCAGAAATTCTGATTCA
GTAGACTTAGAATGGAATTCTGGGCTTTTATATTTTGAAAAGCTCCCCACGGGAGTT
AGATATGCACTTCTTATTAAGAATGAATGCTTAATATTGGAATCAAACACAATAAG
CTTTCTAACTATGATGAATAATCCAACAGATTTAATTATGATTTTCTTTTTGTCCAGA
ACCAAGACTAGATGTTAATTGCCAGAGAAATAGATAAGAATGCCTATGACAGCAGT
ACATTAATATGATATCAAAGCTTGGAATTTTATTGGTAATGAATAATTCAGTACTT
AAAATATTTAGAAGCTATAGAATTAATAATTAATTAATGTTGTTCACTGTGTGAATAA
AGTTGATTGAGATTTTACATTTAATTTTGTAAACCCAGTGTTATCTTTTCCAGCTCAG
AAAACACCACATACAAGCTACTACTTTCTGTTTTGATCCCTTATTTTTCTTTCTTATG
CTTTATCACTGAAAACCTCCTTGAGCAGGCCATGCACTGTAAATATTTCTCCTGGTT
GCAAACCTTCTCATACAAATGCAGTAGACTGTGTAATGAGCTCTTCTTTCACAAAA
TTAAAAAACCTGAAAGCCCTGATTTGCGATTCTATACAAATGAGATTTAGATCTAA
CAATTTTAAATTATTGCTTCACTCTTAGCTGTTCAATTCTATCTTATTTGGGAAAC
CGAAATAATAAAACCATTGCTGATTCCACAATTAGGTTGTAAAAGTCACCGTAGCCA
TCAGCCATGAAGCAAAGTGCCAAGATCAAACCTACAAAGCAAAGAGGGCTGAGAT
AAAAATGCTGCAGCATTAGTTTATAGCATTATAAGCAGCAATAAGAATTCCTTGATT
GCTTAACAAAGACTCAAAGGCATTTACTCCATTACCTTACAACCTCAAAGAGGTATT
CCTGGACCAGCAGTATTGGCATTTTTTTTGAAGTTTGTAGGAAATGCAGAATTTGGT
GCCTCCACGGACCTAATGCAGCAGA ACTTGCAGTTTAGTAAGATCTCCAGGAGATTT
GTATGCGCATTAAAGTCTAGGAAGCACCGCTATGGTATACATCTGATGTGTGCCCAT
GCATTTTTTAAAGTATGAAGTAATAGTTGTAAGTATTGGACACTCTTGAAGGAACA
AATAAGAGCCATGGTCTTTACTCTCTAAATACCTCCCTGACATCTATGTTTTAGGCA
AAATTTTTTTCCCATTTTCAGTAGTCACTGATGCTTGCACGATGCAGTTTATTCCAAAA
CAATGGTGATTCTCATGTAATAGTTCATGTTGCCTTAATAATTTACGTTGCCTCAAGT
TCTCTGCCAGGCCCAATATACACCGAGGGCTGTACTCCTCCCTAACGCCTGCTC
TCATACAGTGGCATAGAGCCCAGTTTTATGCTCTTGGTCACATCATGGAGATTGCAC
ACCACAGGCTTTAACTTCTGCCGTACTCTCACTGCCTCTAACCTCCATATGCCTAAG
TTCTACGATTCTTTAAATTCCAAATTGACCCAGAAGTCTCCTCCGCTCATCCTTTTCA
CTGAGATCATCCCTCTTCTGGCCTACCATTTGTTGATCACCTTGCTTTTTTTTTATCCT
ACTGTATGTAGTATAACAAATTATCACTTGCAACTGTGTCTTATTTTTTCAACTAGAT
TATGTACTGCCTAAGACCTAGAAAATTGTGCTTATTTATTTGAATCTCTAGGAGGAT
CAGTAATGGGTATTAATACTAATGACTCCATGGTGATGATGAGCCTGAACTTCCTCC
CTTCTTTCTTTCTACCTCTCTCCTTTCTCCTTCTTTTCTTCTCCTCCATTCTCTCCTCT
CTTCTCCTCCGCTTCTTCCCCACTTCCCTTATTCATAGATTCATGCGTTCACTCAGC
AAATGCTTACTGAAACCTTCCATGCATCAGACATTGTACTAAACAATAGGAAACTAT
CATGAATAAGACACAATATCTGACCTCAAAGAATTTATGATATAAAAGTAATGGCA
TAAACCGTGATTACTTTTGCACCAACCTAATATATAGACACAGTTTGTATGACTGG
TGTCTCTATTAAGCAATGACTGTCACATGCAACGCTGATCTGAACAGGTGGTAA
AGAGTGAGATGTAAGCAATGGAGCAAAGCCAAGTACAGGAAATATCACATG
TTTACTAGAGCACATCTCATGGGCATTCAAGAGAGTATGGCCAGGACAGCTTGTGA

ATAGTTCAGTAACTGTGCATAGTTTTATATTCATTGTGAGGCACCGTGTCACCGGTTT
 GCTGATTTACAGAGTATTTTAATTGCTAACTGTATGCTACCAAAATTTCCAGTATTCG
 AAAATAATTTTGCTTGAATGTAGAAAAAGAAAAAGCCAAGAAATGTATGTGAAAC
 GAGAGTCTAAGGGAGCTTTACCTCAGTCTCAGAAAACATGCATTCCTTCCTTCATTT
 AGGAAGCATGTACTGGGGTCTACTGTCAGCTTGCTATTGTGTCAAGGAGTAGGAGA
 ATACAAAAATATTAGAGAATATGAATCACATCTATTAGGAGAGTTTTCTACATACGC
 ACATTATTCTGTCAGTGACATAAGGATTTGAGTCATTCAGATTTAAATACGGTAGGT
 ACCTCAAGTTCTCAGATATTATTTCATTTTCTAAGGTTTCGTATTTAGTTAATATGTTA
 TTTTAATGGCCTTACAAATTCTAGATTATCTTTTTTAAAAAGTTAAATAGAACGTAAT
 TGCCATTTTTATTTAATGGTAAAAAGCATTTTTGTTTTTGTGTGTAAGGAGTGGTTGTAAT
 ATTCTCCTTTTCAATTGAGCTATTTTTCTGATACTTTACTCTTAAAATTTCAATTCAGGA
 AAAAAGTAAACAATATTTAAGCTTGACAATCATAAAAATGCTCTGGTGACTATAGA
 TTATTTTAAAATTTATTACTGTAGCTTAGGGATATCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGC
 AATTAATTCTCAGTTTTTTGTGGCTTCTAATGCAAAATACATTGACGCAGACAGAAT
 TTGAAATGAATTTTCTTCTAATATAGCAATTAATTTTATTTAAATATCTCTAGAGTTT
 TTTTTAATACTGTGACTAACCTATGTTTGTCTTTTTTCACCTCTCGTATCCACGATCA
 CTAAGAAACCCAAATACTTTGTTTCATGTTTAAATTTTACAACATTTTCATAGACTATTA
 AACATGGAACATCCTTGTGGGGACAAGAAATCGAATTTGCTCTTGAAAAGGTTTCCA
 ACTAATTGATTTGTAGGACATTATAACATCCTCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAA
 AACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGTCTTTCT
 GTCTTGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTCACATGGAG
 CTTTTGTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACCTGCATGTGGTAGCACACTGTTAATCTTT
 TCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAG
 (SEQ ID NO: 277)

[000212] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон 44, последовательность-мишень 1
 (положения нуклеотидов 1127752-1127796 в Референсной последовательности NCBI:
 NG_012232.1)

ТТААСТТСТТАААГАТСАГГТТСТГААГГГТГАТГГААТТАСТТ (SEQ ID
 NO: 278)

[000213] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), интрон 44, последовательность-мишень 2
 (положения нуклеотидов 1127752-1127796 в Референсной последовательности NCBI:
 NG_012232.1)

TGACAAGCTTACAAAAATAAAAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTTC
 CCTGACACATAAAAGGTGTCTTTCTGTCTTGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTT
 TCATAGGGAAATTTTCACATGGAGCTTTTGTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACCTGCA
 TGTGGTAGCACACTGTTAATCTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTG
 TTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAG (SEQ ID NO: 323)

[000214] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), стык интрона 44/экзона 45 (положения
 нуклеотидов 1376066-1376125 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

TTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAGGAАСТССАГГАТГГСАТТГГГСА

GCGGCAA (SEQ ID NO: 279)

[000215] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), вариант транскрипта Dp427m, экзон 45 (положения нуклеотидов 6683-6858 в Референсной последовательности NCBI: NM_004006.2; положения нуклеотидов 1376096-1376271 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAACATTGAATG
CAACTGGGGAAGAAATAATTCAGCAATCCTCAAAAACAGATGCCAGTATTCTACAG
GAAAAATTGGGAAGCCTGAATCTGCGGTGGCAGGAGGTCTGCAAACAGCTGTCAGA
CAGAAAAAAGAG (SEQ ID NO: 280)

[000216] Дистрофин *Homo sapiens* (DMD), экзон 45, последовательность-мишень 1 (положения нуклеотидов 1376096-1376145 в Референсной последовательности NCBI: NG_012232.1)

GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAACATTGAA
(SEQ ID NO: 281)

[000217] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с элементом сплайсинга в последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). В некоторых вариантах осуществления элемент сплайсинга в последовательности DMD представляет собой экзонный энхансер сплайсинга (ESE), точку ветвления, донорный сайт сплайсинга или акцепторный сайт сплайсинга в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления ESE расположен в экзоне 44 последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). В некоторых вариантах осуществления точка ветвления расположена в интроне 43 или интроне 44 последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). В некоторых вариантах осуществления донорный сайт сплайсинга расположен на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке экзона 44 и интрона 44 или в интроне 44 последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). В некоторых вариантах осуществления акцепторный сайт сплайсинга расположен в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD, способствует пропуску экзона 44, например, при направленном взаимодействии с элементом сплайсинга (например, ESE, точкой ветвления, донорным сайтом сплайсинга или акцепторным сайтом сплайсинга) в последовательности DMD (например, пре-мРНК DMD). Примеры ESE, точек ветвления, донорных сайтов сплайсинга и акцепторных сайтов сплайсинга представлены в Таблице 9.

[000218] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с экзонным энхансером сплайсинга (ESE) в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с ESE в экзоне 44 DMD (например, ESE, перечисленным в Таблице 9).

[000219] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, для пропуска экзона 44), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей один или больше полных или неполных ESE транскрипта DMD (например, один или больше полных или неполных ESE, перечисленных в Таблице 9). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей один или больше полных или неполных ESE экзона 44 DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей один или больше полных или неполных ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотида ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотидов антисмысловой последовательности ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 306-316.

[000220] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 6 (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) нуклеотидов одного или больше ESE (например, 2, 3, 4 или больше смежных ESE) экзона 44 DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 6 (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) нуклеотидов одного или больше ESE (например, 2, 3, 4 или больше смежных ESE), как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) нуклеотидов одной или больше антисмысловых последовательностей ESE (например, антисмысловых последовательностей 2, 3, 4 или больше смежных ESE), как указано в любой из SEQ ID NO: 306-316.

[000221] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 18-35 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотидов ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-30 (например, 20, 25, 30) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотидов ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона,

например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-25 (т.е. 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотидов ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), имеет длину 30 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотида ESE, как указано в любой из SEQ ID NO: 286-296.

[000222] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с точкой ветвления в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с точкой ветвления в интроне 43 или интроне 44 DMD (например, точкой ветвления, перечисленной в Таблице 9).

[000223] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полную или неполную точку ветвления транскрипта DMD (например, полную или неполную точку ветвления, перечисленную в Таблице 9). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полную или неполную точку ветвления интрона 43 или интрона 44 DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полную или неполную точку ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотидов точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотидов антисмысловой последовательности точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 303, 304 и 318-320.

[000224] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 18-35 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-30 (например, 20, 25, 30) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7)

последовательных нуклеотида точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-25 (т.е. 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), имеет длину 30 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида точки ветвления, как представлено в любой из SEQ ID NO: 283, 284 и 298-300.

[000225] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с донорным сайтом сплайсинга в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с донорным сайтом сплайсинга на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке экзона 44 и интрона 44 или в интроне 44 (например, донорным сайтом сплайсинга, перечисленным в Таблице 9).

[000226] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный донорный сайт сплайсинга транскрипта DMD (например, полный или неполный донорный сайт сплайсинга, перечисленный в Таблице 9). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный донорный сайт сплайсинга на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке экзона 44 и интрона 44 или в интроне 44 DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный донорный сайт сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида антисмысловой последовательности донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 302 или 317.

[000227] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 18-35 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных

нуклеотида донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-30 (например, 20, 25, 30) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-25 (т.е. 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), имеет длину 30 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6 или 7) последовательных нуклеотида донорного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 282 или 297.

[000228] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с акцепторным сайтом сплайсинга в последовательности DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), направленно взаимодействует с акцепторным сайтом сплайсинга в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 (например, акцепторным сайтом сплайсинга, перечисленным в Таблице 9).

[000229] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный акцепторный сайт сплайсинга транскрипта DMD (например, полный или неполный акцепторный сайт сплайсинга, перечисленный в Таблице 9). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный акцепторный сайт сплайсинга в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 DMD. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей полный или неполный акцепторный сайт сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7, 8 или 9) последовательных нуклеотида акцепторного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7, 8 или 9) последовательных нуклеотида антисмысловой последовательности акцепторного сайта

сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 305 или 321.

[000230] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 18-35 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7, 8 или 9) последовательных нуклеотида акцепторного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-30 (например, 20, 25, 30) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7, 8 или 9) последовательных нуклеотида акцепторного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона, например, пропуска экзона 44), имеет длину 20-25 (т.е. 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7 или 8) последовательных нуклеотида акцепторного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), имеет длину 30 нуклеотидов и содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью, содержащей по меньшей мере 4 (например, 4, 5, 6, 7, 8 или 9) последовательных нуклеотидов акцепторного сайта сплайсинга, как представлено в SEQ ID NO: 285 или 301.

[000231] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности со стыком экзона и интрона РНК DMD (например, любым из стыков экзона/интрона, представленных в SEQ ID NO: 268, 272, 276 и 279). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности по меньшей мере с 10 (например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) последовательными нуклеозидами стыка экзона и интрона РНК DMD (например, любого из стыков экзона/интрона, представленных SEQ ID NO: 268, 272, 276 и 279). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), комплементарен любой из SEQ ID NO: 268, 272, 276 и 279.

[000232] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью РНК DMD (например, последовательностью-мишенью, представленной в любой из SEQ ID NO: 270, 271, 274, 275, 278, 281 и 323). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности к по меньшей мере 10 (например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или больше) последовательные нуклеозиды целевой последовательности РНК DMD (например, целевая

последовательность, представленной в любой из SEQ ID NO: 270, 271, 274, 275, 278, 281 и 323). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), комплементарен любой из SEQ ID NO: 270, 271, 274, 275, 278, 281 и 323.

Таблица 9. Примеры последовательностей мотивов-мишеней

Положение в DMD	Тип	SEQ ID NO:	Последовательность мотива [†]	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность мотива [†]
На стыке экзона 43/интрона 43	Донор сплайсинга	282	GGGTAGG	302	ССТАССС
Интрон 43	Точка ветвления	283	TATTAAT	303	АТТААТА
Интрон 43	Точка ветвления	284	TCTTGAT	304	АТСААГА
На стыке интрона 43/экзона 44	Акцептор сплайсинга	285	ACCTGCAGG	305	ССТGCAGGT
Экзон 44	ESE	286	TGACAGA	306	TCTGTCA
Экзон 44	ESE	287	CGGCGTT	307	AACGCCG
Экзон 44	ESE	288	TCAGTGG	308	ССАСТГА
Экзон 44	ESE	289	GGCTAACA	309	TGTTAGCC
Экзон 44	ESE	290	ACAGAAG	310	СТТСТГТ
Экзон 44	ESE	291	TCTCAGA	311	TCTGAGA
Экзон 44	ESE	292	CTCAGAA	312	ТТСТГАГ
Экзон 44	ESE	293	GACACAA	313	ТТГТГТС
Экзон 44	ESE	294	AATTCCTG	314	САГГААТТ
Экзон 44	ESE	295	CTGAGAA	315	ТТСТСАГ
Экзон 44	ESE	296	GTATCTTA	316	ТААГАТАС
На стыке экзона 44/интрона 44	Донор сплайсинга	297	AGGTAAG	317	СТТАССТ
Интрон 44	Точка ветвления	298	СТГАС	318	ГТСАГ
Интрон 44	Точка ветвления	299	СТААС	319	ГТТАГ
Интрон 44	Точка ветвления	300	ССТГАС	320	ГТСАГГГ
На стыке интрона 44/экзона 45	Акцептор сплайсинга	301	ТСТТАСАГГ	321	ССТГТААГА

[†]Каждое тиминовое основание (Т) в любой из последовательностей, представленных в Таблице 9, может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (У). Последовательности и антисмысловые последовательности мотивов, перечисленные в Таблице 9, содержат Т, однако предусмотрено связывание последовательности мотива в РНК и/или ДНК.

[000233] В некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов, подходящих для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), является фосфородиамидат-морфолиновым олигомером (РМО).

[000234] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь область комплементарности с мутантным аллелем DMD, например, аллелем DMD по

меньшей мере с одной мутацией в любом из экзонов 1-79 DMD у человека, которая приводит к сдвигу рамки считывания и неправильному сплайсингу/процессингу РНК.

[000235] В некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов может находиться в форме соли, например, в виде натриевой, калиевой или магниевой солей.

[000236] В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид (например, концевой нуклеозид) любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, конъюгирован с аминогруппой, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит полиэтиленгликолевую группу. В некоторых вариантах осуществления фосфодиэфирная связь присутствует между спейсером и 5'- или 3'-нуклеозидами олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид (например, концевой нуклеозид) любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, конъюгирован со спейсером, который является замещенным или незамещенным алифатическим, замещенным или незамещенным гетероалифатическим, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, -O-, -N(R^A)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -S(O)₂NR^A-, -NR^AS(O)₂- или их комбинацией; каждый R^A независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления спейсер является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, -O-, -N(R^A)- или -C(=O)N(R^A)₂ или их комбинацией.

[000237] В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, конъюгирован с соединением формулы -NH₂-(CH₂)_n-, где n является целым числом от 1 до 12. В некоторых вариантах осуществления n равно 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых вариантах осуществления между соединением формулы NH₂-(CH₂)_n- и 5'- или 3'-нуклеозидом олигонуклеотида присутствует фосфодиэфирная связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы NH₂-(CH₂)₆- конъюгирует с олигонуклеотидом посредством реакции между 6-амино-1-гексаноном (NH₂-(CH₂)₆-OH) и 5'-фосфатом олигонуклеотида.

[000238] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с направляющим средством, например, нацеленным на мышцы средством, таким как антитело против TfR1, например, через аминогруппу.

а. Размер/последовательность олигонуклеотидов

[000239] Олигонуклеотиды могут иметь различную длину, например, в зависимости от формата. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или больше нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину 8-50 нуклеотидов, 8-40 нуклеотидов, 8-30 нуклеотидов, 10-15 нуклеотидов, 10-20

нуклеотидов, 15-25 нуклеотидов, 21-23 нуклеотидов, 20-25 нуклеотидов и т.д.

[000240] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты олигонуклеотида в рамках настоящего изобретения "комплементарна" нуклеиновой кислоте-мишени, если она специфично гибридизуется с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления гибридизация олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, молекулой мРНК или пре-мРНК) приводит к модуляции активности или экспрессии мишени (например, снижению трансляции мРНК, измененному сплайсингу пре-мРНК, пропуску экзонов, деградации мРНК-мишени и др.). В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты олигонуклеотида обладает достаточной степенью комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью, что она не гибридизуется с нецелевыми последовательностями в условиях, при которых предпочтительно избегать неспецифичного связывания, например, в физиологических условиях. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% комплементарен последовательным нуклеотидам в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарная нуклеотидная последовательность не обязательно должна быть на 100% комплементарна последовательности своей мишени, чтобы она могла специфично гибридизоваться или была специфичной в отношении нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или больше некомплементарных нуклеотидных оснований по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления активность в отношении мишени снижается из-за присутствия такого неспаренного основания, однако активность в отношении нецелевой нуклеиновой кислоты снижается в большей степени (т.е. селективность в отношении нуклеиновой кислоты-мишени повышается, а нецелевые эффекты снижаются).

[000241] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью, которая имеет длину в пределах 8-15, 8-30, 8-40 или 10-50, или 5-50, 15-20, 20-25 или 5-40 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления область комплементарности олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью имеет длину 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления область комплементарности комплементарна по меньшей мере 8 последовательным нуклеотидам в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать 1, 2 или 3 неспаренных оснований при сравнении с участком последовательных нуклеотидов в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь до 3 неспаренных оснований на протяжении 15 оснований

или до 2 неспаренных оснований на протяжении 10 оснований.

[000242] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен (например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100%) последовательности-мишени любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен (например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100%) последовательности-мишени любого из олигонуклеотидов, представленных в SEQ ID NO: 196-267. В некоторых вариантах осуществления такая последовательность-мишень на 100% комплементарна олигонуклеотиду, перечисленному в Таблице 8. В некоторых вариантах осуществления такая последовательность-мишень на 100% комплементарна олигонуклеотиду, представленному в SEQ ID NO: 196-267. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен (например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100%) последовательности-мишени, представленной в настоящем документе (например, последовательности-мишени, перечисленной в Таблице 8). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен (например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100%) любой из SEQ ID NO: 160-195.

[000243] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности с последовательностью-мишенью РНК DMD (например, последовательностью-мишенью, представленной в любой из SEQ ID NO: 160-195). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит область комплементарности по меньшей мере с 8 (например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) последовательными нуклеозидами последовательности-мишени РНК DMD (например, последовательности-мишени, представленной в любой из SEQ ID NO: 160-195). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), комплементарен любой из SEQ ID NO: 160-195.

[000244] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, подходящий для таргетинга DMD (например, для пропуска экзона), содержит последовательность, содержащую по меньшей мере 8 (например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) последовательных нуклеиновых оснований DMD-нацеленной последовательности, представленной в настоящем документе (например, бессмысловой последовательности, перечисленной в Таблице 8). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, содержащую по меньшей мере 8 (например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) последовательных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 196-267. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267.

[000245] В некоторых вариантах осуществления следует понимать, что метилирование нуклеинового основания урацила в положении C5 приводит к образованию тимина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нуклеотид или нуклеозид, имеющий C5-метилованный урацил (или 5-метилурацил), может быть эквивалентно идентифицирован как тиминотид или нуклеозид.

[000246] В некоторых вариантах осуществления одно или больше тиминотидов (Т) в любом из олигонуклеотидов, представленных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8), независимо и необязательно могут быть урациловыми основаниями (U), и/или любой один или больше U в олигонуклеотидах, представленных в настоящем документе, независимо и необязательно может быть Т. В некоторых вариантах осуществления любое одно или больше тиминотидов (Т) в любом из олигонуклеотидов, представленных в SEQ ID NO: 232-267, или в олигонуклеотиде, комплементарном любой из SEQ ID NO: 160-195, необязательно могут быть урациловыми основаниями (U), и/или любой один или больше U в олигонуклеотидах необязательно могут быть Т. В некоторых вариантах осуществления любое одно или больше урациловых оснований (U) в любом из олигонуклеотидов, представленных в SEQ ID NO: 196-231, или в олигонуклеотиде, комплементарном любой из SEQ ID NO: 160-195, необязательно могут быть тиминотидовыми основаниями (Т), и/или любой один или больше Т в олигонуклеотидах необязательно могут быть U.

в. Модификации олигонуклеотидов:

[000247] Олигонуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть модифицированы, например, могут содержать модифицированный сахар, модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный нуклеотид или нуклеозид и/или (например, и) их комбинации. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды могут демонстрировать одно или больше следующих свойств: не опосредуют альтернативный сплайсинг; не являются иммуностимулирующими; устойчивы к нуклеазам; демонстрируют улучшенный захват клетками по сравнению с немодифицированными олигонуклеотидами; не токсичны для клеток или млекопитающих; демонстрируют улучшенный выход из эндосом внутри клетки; минимизируют стимуляцию TLR; или избегают рецепторов распознавания паттерна. Любые из модифицированных химических свойств или форматов олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, можно комбинировать друг с другом. Например, в один и тот же олигонуклеотид могут быть включены один, два, три, четыре, пять или больше различных типов модификаций.

[000248] В некоторых вариантах осуществления могут использоваться некоторые модификации нуклеотидов или нуклеозидов, которые делают олигонуклеотид, в который их содержат, более устойчивым к расщеплению нуклеазами, чем нативные молекулы олигодезоксинуклеотидов или олигорибонуклеотидов; такие модифицированные олигонуклеотиды остаются интактными в течение более длительного времени, чем немодифицированные олигонуклеотиды. Конкретные примеры модифицированных олигонуклеотидов содержат олигонуклеотиды, которые содержат модифицированный

скелет, например, модифицированные межнуклеозидные связи, такие как фосфоротиоаты, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные межсахарные связи или короткоцепочечные гетероатомные или гетероциклические межсахарные связи. Таким образом, олигонуклеотиды согласно изобретению могут быть стабилизированы против нуклеолитической деградации, например, путем включения модификации, например, модификации нуклеотидов или нуклеозидов.

[000249] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь длину до 50 или до 100 нуклеотидов, где 2-10, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-25, 2-30, 2-40, 2-45 или больше нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Олигонуклеотид может иметь длину 8-30 нуклеотидов, где 2-10, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-25, 2-30 нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Олигонуклеотид может иметь длину 8-15 нуклеотидов, где 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14 нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Необязательно в олигонуклеотидах могут быть модифицированными все нуклеотиды или нуклеозиды кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов/нуклеозидов. Модификации олигонуклеотидов дополнительно описаны в настоящем документе.

с. Модифицированные нуклеозиды

[000250] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, содержит по меньшей мере один нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один 2'-модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления все нуклеозиды в олигонуклеотиде являются 2'-модифицированными нуклеозидами.

[000251] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, содержит один или больше небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов, например, 2'-дезоксид, 2'-фтор (2'-F), 2'-О-метил (2'-O-Me), 2'-О-метоксиэтил (2'-МОЕ), 2'-О-аминопропил (2'-O-AP), 2'-О-диметиламиноэтил (2'-O-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE) или 2'-О-N-метилацетамидо (2'-O-NMA) модифицированный нуклеозид.

[000252] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, содержит один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов, в которых рибозное кольцо содержит мостиковую группу, соединяющую два атома в кольце, например, соединяющую 2'-О атом с 4'-С атомом через метиленовый (ЗНК) мостик, этиленовый (ЭНК) мостик или (S)-затрудненный этильный (сЕТ) мостик. Примеры ЗНК описаны в публикации международной заявки на патент WO/2008/043753, опубликованной 17 апреля 2008 года под названием "*RNA Antagonist Compounds For The Modulation Of PCSK9*", содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Примеры ЭНК приведены в международной патентной публикации WO

2005/042777, опубликованной 12 мая 2005 года под названием "*APP/ENA Antisense*"; Morita et al., *Nucleic Acid Res.*, Suppl 1:241-242, 2001; Surono et al., *Hum. Gene Ther.*, 15:749-757, 2004; Koizumi, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 8:144-149, 2006 и Horie et al., *Nucleic Acids Symp. Ser (Oxf)*, 49:171-172, 2005; содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Примеры сЕТ представлены в патентах США 7,101,993; 7,399,845 и 7,569,686, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[000253] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит модифицированный нуклеозид, раскрытый в одной из следующих публикаций патентов или заявок на патент США: патенте США 7,399,845, опубликованном 15 июля 2008 года под названием "*6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 8,022,193, опубликованном 20 сентября 2011 года под названием "*6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 7,569,686, опубликованном 4 августа 2009 года под названием "*Compounds And Methods For Synthesis Of Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 7,335,765, опубликованном 26 февраля 2008 года под названием "*Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues*"; патенте США 7,314,923, опубликованном 1 января 2008 года под названием "*Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues*"; патенте США 7,816,333, опубликованном 19 октября 2010 года под названием "*Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same*" и в патентной публикации США 2011/0009471, в настоящее время патенте США 8,957,201, опубликованном 17 февраля 2015 года под названием "*Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same*", все содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

[000254] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, что приводит к повышению T_m олигонуклеотида в пределах 1°C, 2°C, 3°C, 4°C или 5°C по сравнению с олигонуклеотидом, который не имеет по меньшей мере один модифицированный нуклеозид. Олигонуклеотид может иметь множество модифицированных нуклеозидов, что приводит к общему повышению T_m олигонуклеотида в пределах 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C или больше по сравнению с олигонуклеотидом, который не имеет модифицированного нуклеозида.

[000255] Олигонуклеотид может содержать комбинацию нуклеозидов различных видов. Например, олигонуклеотид может содержать комбинацию 2'-дезоксирибонуклеозидов или рибонуклеозидов и 2'-фтор-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может содержать комбинацию дезоксирибонуклеозидов или рибонуклеозидов и 2'-О-Ме-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может содержать комбинацию 2'-фтор-модифицированных нуклеозидов и 2'-О-метил-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может содержать комбинацию 2'-4'-бициклических нуклеозидов и 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может содержать комбинацию небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме) и 2'-4'-

бициклических нуклеозидов (например, ЗНК, ЭНК, сEt)

[000256] Олигонуклеотид может содержать чередующиеся нуклеозиды разных типов. Например, олигонуклеотид может содержать чередующиеся 2'-дезоксирибонуклеозиды или рибонуклеозиды и 2'-фтор-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может содержать чередующиеся дезоксирибонуклеозиды или рибонуклеозиды и 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может содержать чередующиеся 2'-фтор-модифицированные нуклеозиды и 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может содержать чередующиеся 2'-4'-бициклические нуклеозиды и 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может содержать чередующиеся небициклические 2'-модифицированные нуклеозиды (например, 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме) и 2'-4'-бициклические нуклеозиды (например, ЗНК, ЭНК, сEt).

[000257] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, содержит 5'-винилфосфонатную модификацию, один или больше абазических остатков и/или один или больше инвертированных абазических остатков.

d. Межнуклеозидные/скелетные связи

[000258] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать фосфоротиоатную или другую модифицированную межнуклеозидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфоротиоатные межнуклеозидные связи по меньшей мере между двумя нуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфоротиоатные межнуклеозидные связи между всеми нуклеозидами. Например, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные межнуклеозидные связи в положении первой, второй и/или (например, и) третьей межнуклеозидной связи на 5' или 3'-конце нуклеотидной последовательности.

[000259] Фосфорсодержащие связи, которые могут использоваться, содержат, без ограничения, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкил-фосфонаты содержащие 3'-алкилен-фосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты содержащие 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты имеющие обычные 3'-5'-связи, их 2'-5'-связанные аналоги и связи, имеющие инвертированную полярность, где смежные пары нуклеозидных единиц связаны 3'-5' с 5'-3' или 2'-5' с 5'-2'; см. патенты США 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,196; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,306; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361 и 5,625,050.

[000260] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут иметь гетероатомные скелеты, такие как метилен(метилямино) или ММІ-скелеты; амидные

скелеты (см. De Mesmaeker et al. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28:366-374); морфолино-скелеты (см. Summerton and Weller, патент США 5,034,506); или скелеты пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК) (где фосфодиэфирный скелет олигонуклеотида заменен полиамидным скелетом, причем нуклеотиды связаны напрямую или непрямо с атомами азота азатрупп полиамидного скелета, см. Nielsen et al., *Science* 1991, 254, 1497).

е. Стереоспецифические олигонуклеотиды

[000261] В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные атомы фосфора олигонуклеотидов являются хиральными, при этом свойства олигонуклеотидов можно изменять в зависимости от конфигурации хиральных атомов фосфора. В некоторых вариантах осуществления подходящие способы могут использоваться для синтеза Р-хиральных аналогов олигонуклеотидов стереоконтролируемым методом (например, как описано в Oka N, Wada T, *Stereocontrolled synthesis of oligonucleotide analogs containing chiral internucleotidic phosphorus atoms.* *Chem Soc Rev.* 2011 Dec; 40(12):5829-43). В некоторых вариантах осуществления представлены фосфоротиоатсодержащие олигонуклеотиды, которые содержат нуклеозидные единицы, соединенные по существу полностью Sp или по существу полностью Rp фосфоротиоатными межсахарными связями. В некоторых вариантах осуществления такие фосфоротиоатные олигонуклеотиды, имеющие по существу хирально чистые межсахарные связи, получают с помощью ферментативного или химического синтеза, как описано, например, в патенте США 5,587,261, опубликованном 12 декабря 1996 года, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления хирально контролируемые олигонуклеотиды обеспечивают селективные профили расщепления нуклеиновой кислоты-мишени. Например, в некоторых вариантах осуществления хирально контролируемый олигонуклеотид обеспечивает расщепления в одном участке комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, как описано, например, в публикации заявки на патент США 20170037399 A1, опубликованной 2 февраля 2017 года под названием "CHIRAL DESIGN", содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

f. Морфолиноолигомеры

[000262] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может быть соединениями на основе морфолиновых олигомеров. Морфолиновые олигомерные соединения описаны в Dwaine A. Braasch and David R. Corey, *Biochemistry*, 2002, 41(14), 4503-4510); *Genesis*, volume 30, issue 3, 2001; Heasman, J., *Dev. Biol.*, 2002, 243, 209-214; Nasevicius et al., *Nat. Genet.*, 2000, 26, 216-220; Lacerra et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000, 97, 9591-9596; и патенте США 5,034,506, опубликованном 23 июля 1991 года. В некоторых вариантах осуществления морфолиновое олигомерное соединение является фосфородиамидат-морфолиновым олигомером (РМО) (например, как описано в публикациях Iverson, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 3:235-238, 2001; и Wang et al., *J. Gene Med.*, 12:354-364, 2010; содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте).

g. Пептидо-нуклеиновые кислоты (ПНК)

[000263] В некоторых вариантах осуществления сахар и межнуклеозидную связь (скелет) нуклеотидных звеньев олигонуклеотида заменяют новыми группами. В некоторых вариантах осуществления звенья оснований сохраняют для гибридизации с соответствующим целевым соединением нуклеиновой кислоты. Одним из таких олигомерных соединений, миметиком олигонуклеотидов, который, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, является пептидо-нуклеиновая кислота (ПНК). В соединениях ПНК сахарный скелет олигонуклеотида заменен амид-содержащим скелетом, например, аминоэтилглициновым скелетом. Нуклеиновые основания сохраняются и связаны напрямую или опосредованно с аза-атомами азота амидной части скелета. Репрезентативная публикация, в которой описано получение соединений ПНК, содержит, без ограничения, патенты США 5,539,082; 5,714,331 и 5,719,262, каждый из которых включен в настоящий документ посредством отсылок. Дополнительное описание соединений ПНК можно найти в Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500.

h. Миксмеры

[000264] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, может быть миксмером или может содержать структуру последовательности миксмера. Обычно миксмеры являются олигонуклеотидами, содержащими природные и неприродные нуклеозиды или два разных типа неприродных нуклеозидов, как правило, в чередующейся структуре. Миксмеры обычно обладают более высокой аффинностью связывания, чем немодифицированные олигонуклеотиды, и могут использоваться для специфичного связывания молекулы-мишени, например, блокирования участка связывания на молекуле-мишени. Как правило, миксмеры не рекрутируют РНКазу к молекуле-мишени и, таким образом, не вызывают расщепление молекулы-мишени. Такие олигонуклеотиды, которые неспособны к рекрутингу РНКазы Н, были описаны, например, в WO2007/112754 или WO2007/112753.

[000265] В некоторых вариантах осуществления миксмер содержит или состоит из повторяющейся структуры аналогов нуклеозидов и природных нуклеозидов или одного типа аналога нуклеозида и второго типа аналога нуклеозида. Однако миксмер не должен обязательно содержать повторяющуюся структуру и может вместо этого содержать любой паттерн модифицированных нуклеозидов и природных нуклеозидов или любой паттерн одного типа модифицированного нуклеозида и второго типа модифицированного нуклеозида. Повторяющийся паттерн, может представлять собой, например, структуру, в которой каждый второй или каждый третий нуклеозид является модифицированным нуклеозидом, таким как ЗНК, а остальные нуклеозиды являются природными нуклеозидами, такими как ДНК, или являются 2'-замещенным аналогом нуклеозидов, таким как 2'-МОЕ или 2'-фторозамещенные аналоги, или любой другой модифицированный нуклеозид, описанный в настоящем документе. Общеизвестно, что повторяющийся паттерн модифицированных нуклеозидов, таких как звенья ЗНК, можно комбинировать с

модифицированным нуклеозидом в фиксированных положениях, например, на 5'- или 3'-концах.

[000266] В некоторых вариантах осуществления миксмер не содержит область больше чем из 5, больше чем из 4, больше чем из 3 или больше чем из 2 последовательных природных нуклеозидов, таких как ДНК нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления миксмер содержит, по меньшей мере, область, состоящую по меньшей мере из двух последовательных модифицированных нуклеозидов, таких как по меньшей мере два последовательных ЗНК. В некоторых вариантах осуществления миксмер содержит, по меньшей мере, область, состоящую по меньшей мере из трех последовательных модифицированных нуклеозидных звеньев, таких как по меньшей мере три последовательных ЗНК.

[000267] В некоторых вариантах осуществления миксмер не содержит область больше чем из 7, больше чем из 6, больше чем из 5, больше чем из 4, больше чем из 3 или больше чем из 2 последовательных аналогов нуклеозидов, таких как ЗНК. В некоторых вариантах осуществления звенья ЗНК могут быть заменены другими аналогами нуклеозидов, такими как аналоги, указанные в настоящем документе.

[000268] Миксмеры могут быть сконструированы так, чтобы они содержали комбинацию модифицированных нуклеозидов, повышающих аффинность, таких как, в качестве неограничивающих примеров, ЗНК нуклеозиды и 2'-О-Ме-нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления миксмер содержит модифицированные межнуклеозидные связи (например, фосфоротиоатные межнуклеозидные связи или другие связи) между по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью или больше нуклеозидами.

[000269] Миксмер может быть получен с помощью любого подходящего способа. Репрезентативные патенты США, патентные публикации США и публикации РСТ, в которых описано получение миксмеров, содержат патентные публикации США US20060128646, US20090209748, US20090298916, US20110077288 и US20120322851, и патент США 7687617.

[000270] В некоторых вариантах осуществления миксмер содержит один или больше морфолиновых нуклеозидов. Например, в некоторых вариантах осуществления миксмер может содержать морфолиновые нуклеозиды, смешанные (например, в чередующемся порядке) с одним или больше другими нуклеозидами (например, ДНК, РНК нуклеозидами) или модифицированными нуклеозидами (например, ЗНК, 2'-О-Ме-нуклеозидами).

[000271] В некоторых вариантах осуществления миксмеры могут использоваться для коррекции сплайсинга или пропуска экзона, например, как описано в публикациях Touznik A., et al., *LNA/DNA mixmer-based antisense oligonucleotides correct alternative splicing of the SMN2 gene and restore SMN protein expression in type 1 SMA fibroblasts* Scientific Reports, volume 7, Article number: 3672 (2017), Chen S. et al., *Synthesis of a Morpholino Nucleic Acid (MNA)-Uridine Phosphoramidite, and Экзон Skipping Using MNA/2'-O-Methyl Mixmer Antisense Oligonucleotide*, *Molecules* 2016, 21, 1582, содержание каждой из которых

включено в настоящий документ посредством ссылки.

i. Мультимеры

[000272] В некоторых вариантах осуществления молекулярные нагрузки могут содержать мультимеры (например, конкатемеры) из 2 или больше олигонуклеотидов, соединенных линкером. В результате, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидная нагрузка комплекса может быть увеличена с выходом за пределы доступных сайтов присоединения на направляющем средстве (например, доступных тиоловых сайтов на антители) или устроена иным образом для достижения конкретного содержания полезной нагрузки. Олигонуклеотиды в мультимере могут быть одинаковыми или разными (например, могут направленно взаимодействовать с различными генами или разными сайтами на одном гене или его продуктах).

[000273] В некоторых вариантах осуществления мультимеры содержат 2 или больше олигонуклеотидов, соединенных расщепляемым линкером. Однако в некоторых вариантах осуществления мультимеры содержат 2 или больше олигонуклеотидов, соединенных нерасщепляемым линкером. В некоторых вариантах осуществления мультимер содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше соединенных олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления мультимер содержит 2-5, 2-10 или 4-20 соединенных олигонуклеотидов.

[000274] В некоторых вариантах осуществления мультимер содержит 2 или больше олигонуклеотидов, соединенных концом к концу (в линейной конфигурации). В некоторых вариантах осуществления мультимер содержит 2 или больше олигонуклеотидов, соединенных концом к концу через линкер на основе олигонуклеотида (например, поли-dT линкер, абазический линкер). В некоторых вариантах осуществления в мультимере 5'-конец одного олигонуклеотида соединен с 3'-концом другого олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления в мультимере 3'-конец одного олигонуклеотида соединен с 3'-концом другого олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления в мультимере 5'-конец одного олигонуклеотида соединен с 5'-концом другого олигонуклеотида. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления мультимеры могут содержать разветвленную структуру, содержащую множество олигонуклеотидов, соединенных разветвляющим линкером.

[000275] Дополнительные примеры мультимеров, которые могут использоваться в комплексах, предложенных в настоящем документе, раскрыты, например, в заявке на патент США 2015/0315588 A1 под названием *Methods of delivering multiple targeting oligonucleotides to a cell using cleavable linkers*, которая была опубликована 5 ноября 2015 года; заявке на патент США 2015/0247141 A1 под названием *Multimeric Oligonucleotide Compounds*, которая была опубликована 3 сентября 2015 года; заявке на патент США 2011/0158937 A1 под названием *Immunostimulatory Oligonucleotide Multimers*, которая была опубликована 30 июня 2011 года; и в патенте США 5,693,773 под названием *Triplex-Forming Antisense Oligonucleotides Having Abasic Linkers Targeting Nucleic Acids Comprising Mixed Sequences Of Purines And Pyrimidines*, который был опубликован 2 декабря 1997 года, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во

всей своей полноте.

С. Линкеры

[000276] Комплексы, описанные в настоящем документе, как правило, содержат линкер, который ковалентно связывает любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, с молекулярной нагрузкой. Линкер содержит по меньшей мере одну ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть одинарной связью, например, дисульфидной связью или дисульфидным мостиком, которые ковалентно связывают антитело против TfR1 с молекулярной нагрузкой. Однако в некоторых вариантах осуществления линкер может ковалентно связывать любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, с молекулярной нагрузкой посредством множества ковалентных связей. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым линкером. Однако в некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым линкером. Линкер обычно стабилен *in vitro* и *in vivo* и может быть стабильным в некоторых клеточных окружениях. Кроме того, как правило, линкер не оказывает отрицательного влияния на функциональные свойства антитела против TfR1 или молекулярной нагрузки. Примеры и способы синтеза линкеров известны в уровне техники (см., например, Kline, T. et al., "Methods to Make Homogenous Antibody Drug Conjugates", *Pharmaceutical Research*, 2015, 32:11, 3480-3493.; Jain, N. et al. "Current ADC Linker Chemistry" *Pharm Res.* 2015, 32:11, 3526-3540; McCombs, J.R. and Owen, S.C. "Antibody Drug Conjugates: Design and Selection of Linker, Payload and Conjugation Chemistry" *AAPS J.* 2015, 17:2, 339-351).

[000277] Линкер, как правило, будет содержать две разные реакционноспособные группы, которые обеспечивают возможность присоединения как к антителу против TfR1, так и к молекулярной нагрузке. В некоторых вариантах осуществления две разных реакционноспособных группы могут быть нуклеофилом и/или электрофилом. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит два разных электрофила или нуклеофила, которые являются специфичными в отношении двух разных нуклеофилов или электрофилов. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 путем конъюгирования с остатком лизина или остатком цистеина антитела против TfR1. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с остатком цистеина антитела против TfR1 через малеимидсодержащий линкер, где, необязательно, малеимидсодержащий линкер содержит малеимидокапроильную или малеимидометил-циклогексан-1-карбоксилатную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с остатком цистеина антитела против TfR1 или тиол-функционализированной молекулярной нагрузкой через 3-арилпропионитрильную функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с остатком лизина антитела против TfR1. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой независимо через амидную связь, карбаматную связь, гидразид, триазол, тиоэфир и/или дисульфидную связь.

i. Расщепляемые линкеры

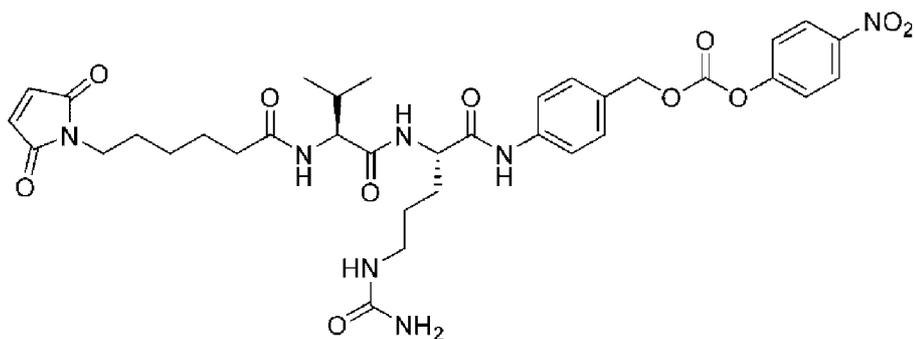
[000278] Расщепляемый линкер может быть протеаза-чувствительным линкером, рН-чувствительным линкером или глутатион-чувствительным линкером. Такие линкеры, как правило, расщепляются только внутриклеточно и предпочтительно являются стабильными во внеклеточных средах, например, внеклеточных по отношению к мышечной клетке.

[000279] Протеаза-чувствительные линкеры расщепляются в результате ферментативной активности протеазы. Эти линкеры, как правило, содержат пептидные последовательности и могут иметь длину 2-10 аминокислот, приблизительно 2-5 аминокислот, приблизительно 5-10 аминокислот, приблизительно 10 аминокислот, приблизительно 5 аминокислот, приблизительно 3 аминокислоты или приблизительно 2 аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность может содержать природные аминокислоты, например, цистеин, аланин, или неприродные или модифицированные аминокислоты. Неприродные аминокислоты содержат β -аминокислоты, гомо-аминокислоты, производные пролина, 3-замещенные производные аланина, аминокислоты с линейной основной цепью, N-метиламинокислоты и другие аминокислоты, известные в данной области. В некоторых вариантах осуществления протеаза-чувствительный линкер содержит последовательность валин-цитруллин или аланин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления протеаза-чувствительный линкер может расщепляться лизосомальной протеазой, например, катепсином В, и/или (например, и) эндосомальной протеазой.

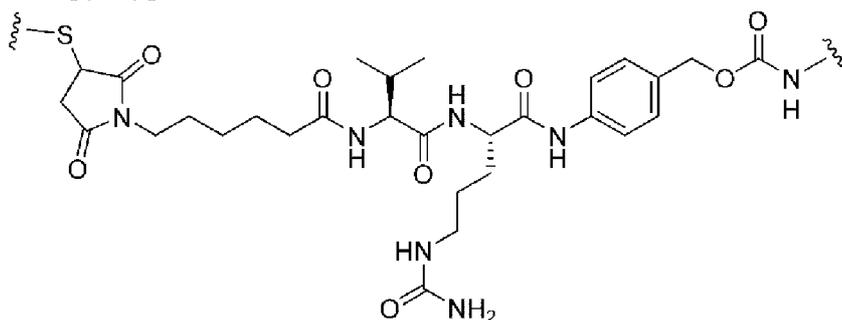
[000280] рН-чувствительный линкер представляет собой ковалентную связь, которая с легкостью расщепляется в условиях высокого или низкого рН. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер может расщепляться при рН в диапазоне 4-6. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер содержит гидразин или циклический ацеталь. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер расщепляется в эндосоме или лизосоме.

[000281] В некоторых вариантах осуществления глутатион-чувствительный линкер содержит дисульфидную группу. В некоторых вариантах осуществления глутатион-чувствительный линкер расщепляется в результате реакции дисульфидного обмена с глутатионсодержащим соединением в клетке. В некоторых вариантах осуществления дисульфидная группа дополнительно содержит по меньшей мере одну аминокислоту, например, остаток цистеина.

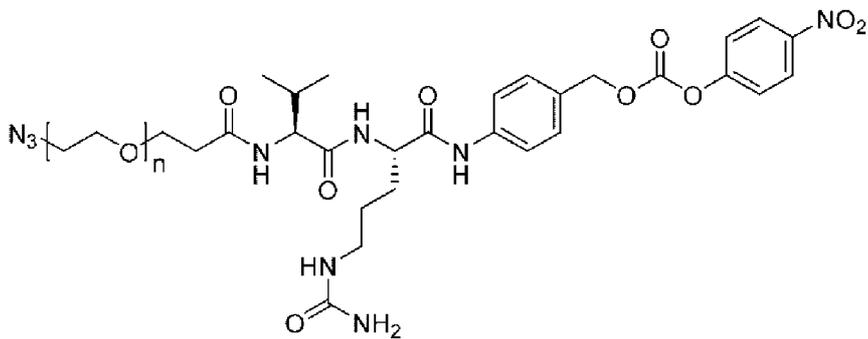
[000282] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит последовательность валин-цитруллин (например, как описано в патенте США 6,214,345, включенном в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления, до конъюгирования, линкер содержит структуру:



[000283] В некоторых вариантах осуществления, после конъюгирования, линкер содержит структура:



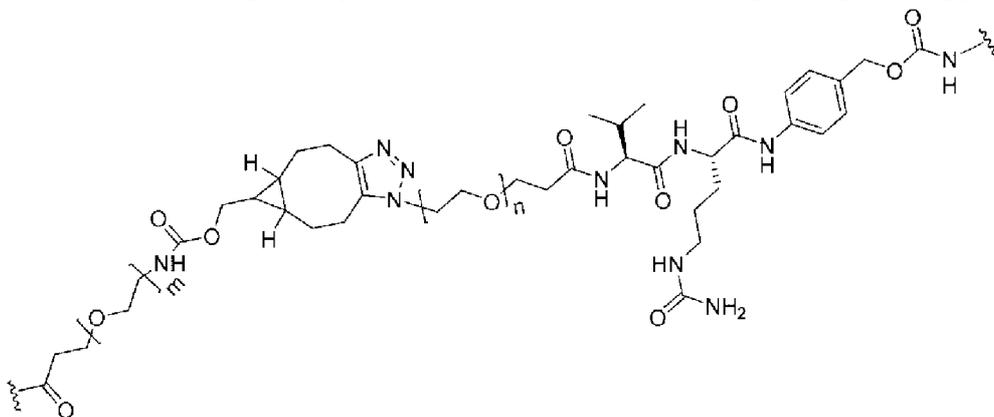
[000284] В некоторых вариантах осуществления, перед конъюгированием, линкер содержит структуру:



(A)

где n является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3.

[000285] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру:

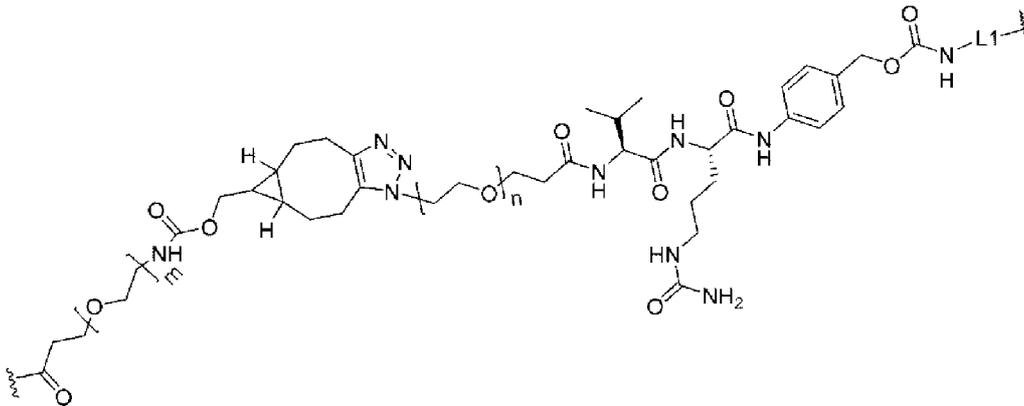


(H),

где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В

некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4.

[000286] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру:



(I),

где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4.

ii. Нерасщепляемые линкеры

[000287] В некоторых вариантах осуществления могут использоваться нерасщепляемые линкеры. Обычно нерасщепляемый линкер не может легко расщепляться в клеточном или физиологическом окружении. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер содержит необязательно замещенную алкильную группу, где заместители могут содержать галогены, гидроксильные группы, кислородсодержащие группы и другие обычные заместители. В некоторых вариантах осуществления линкер может содержать необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный арилен, гетероарилен, пептидную последовательность, содержащую по меньшей мере одну неприродную аминокислоту, усеченный гликан, сахар или сахара, которые не могут подвергаться ферментативному расщеплению, азид, алкин-азид, пептидную последовательность, содержащую последовательность LPXT, тиоэфир, биотин, бифенил, повторяющиеся звенья полиэтиленгликоля или эквивалентных соединений, сложные эфиры кислот, амиды кислот, сульфамиды и/или алкокси-амино линкер. В некоторых вариантах осуществления для ковалентного связывания антитела против TfR1, содержащего последовательность LPXT, с молекулярной нагрузкой, содержащей последовательность $(G)_n$, может использоваться сортаза-опосредованное лигирование (см., например, Proft T. Sortase-mediated protein ligation: an emerging biotechnology tool for protein modification and immobilization. *Biotechnol Lett.* 2010, 32(1):1-10).

[000288] В некоторых вариантах осуществления линкер может содержать замещенный алкилен, необязательно замещенный алкенилен, необязательно замещенный алкинилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный циклоалкенилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, дополнительно содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; необязательно замещенный гетероциклилен, дополнительно содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, имин, необязательно замещенные

азотсодержащие соединения, необязательно замещенные кислородсодержащие O соединения, необязательно замещенные серасодержащие соединения или поли(алкиленоксид), например, полиэтиленоксид или полипропиленоксид. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым N-гамма-малеимидобутирил-оксисукцинимид-сложноэфирным (GMBS) линкером.

iii. Конъюгирование линкера

[000289] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой посредством фосфатной, тиоэфирной, эфирной, углерод-углеродной, карбаматной или амидной связи. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с олигонуклеотидом через фосфатную или фосфоротиоатную группу, например, концевой фосфат олигонуклеотидного скелета. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 через остаток лизина или цистеина, присутствующий в антителе против TfR1.

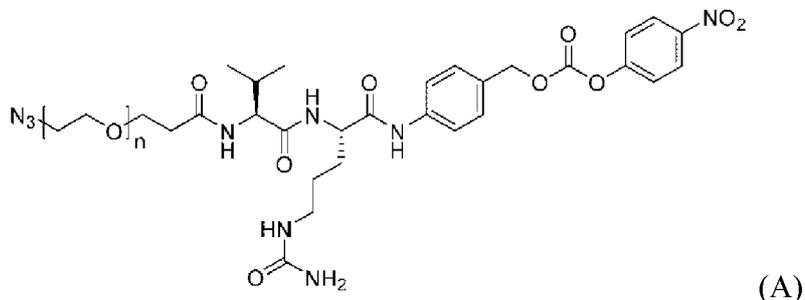
[000290] В некоторых вариантах осуществления линкер или его часть ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции циклоприсоединения между азидом и алкином с образованием триазола, где азид или алкин могут присутствовать на антителе против TfR1, молекулярной нагрузке или линкере. В некоторых вариантах осуществления алкин может быть циклическим алкином, например, циклооктином. В некоторых вариантах осуществления алкин может быть бициклононином (также известным как бицикло[6.1.0]нонин или BCN) или замещенным бициклононином. В некоторых вариантах осуществления циклооктин является таким, как описано в публикации международной заявки на патент WO2011136645, опубликованной 3 ноября 2011 года под названием "*Fused Cyclooctyne Compounds And Their Use In Metal-free Click Reactions*". В некоторых вариантах осуществления азид может быть молекулой сахара или углевода, который содержит азид. В некоторых вариантах осуществления азид может быть 6-азидо-6-дезоксигалактозой или 6-азидо-N-ацетилгалактозамином. В некоторых вариантах осуществления молекула сахара или углевода, содержащая азид, является такой, как описано в публикации международной заявки на патент WO2016170186, опубликованной 27 октября 2016 года под названием "*Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From A $\beta(1,4)$ -N-Acetylgalactosaminyltransferase*". В некоторых вариантах осуществления реакция циклоприсоединения между азидом и алкином с образованием триазола, где азид или алкин могут быть расположены на антителе против TfR1, молекулярно на нагрузке или линкере, является такой, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*"; или публикации международной заявки на патент WO2016170186, опубликованной 27 октября 2016 года под названием "*Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From A $\beta(1,4)$ -N-Acetylgalactosaminyltransferase*".

[000291] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит спейсер, например, полиэтиленгликолевый спейсер или ацил/карбамоил-сульфамидный спейсер, например, HydraSpacespacer™. В некоторых вариантах осуществления спейсер является таким, как описано в Verkade, J.M.M. et al., "A Polar Sulfamide Spacer Significantly Enhances the Manufacturability, Stability, and Therapeutic Index of Antibody-Drug Conjugates", *Antibodies*, 2018, 7, 12.

[000292] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции Дильса-Альдера между диенофилом и диен/гетеродиеном, где диенофил или диен/гетеродиен могут присутствовать на антителе против TfR1, молекулярной нагрузке или линкере. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью других перициклических реакций, таких как еновая реакция. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции образования амидной, тиамидной или сульфонамидной связи. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции конденсации с образованием оксимной, гидразоновой или семикарбазидной группы, присутствующей между линкером и антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой.

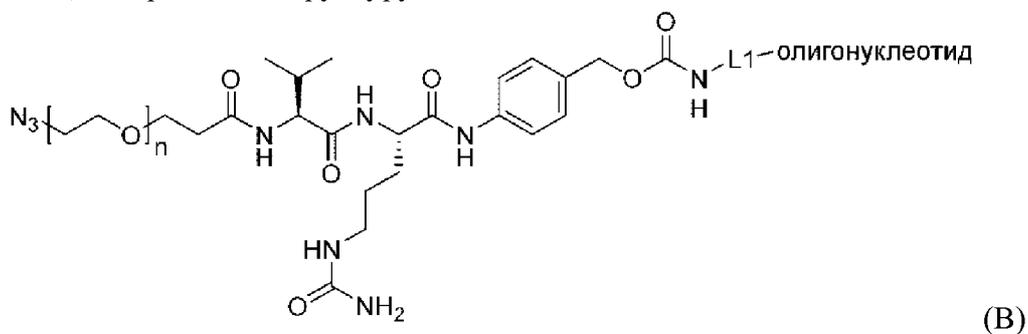
[000293] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакций сопряженного присоединения между нуклеофилом, например, амином или гидроксильной группой, и электрофилом, например, карбоновой кислотой, карбонатом или альдегидом. В некоторых вариантах осуществления нуклеофил может присутствовать на линкере, а электрофил может присутствовать на антителе против TfR1 или молекулярной нагрузке до реакции между линкером и антителом против TfR1 или молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления электрофил может присутствовать на линкере, а нуклеофил может присутствовать на антителе против TfR1 или молекулярной нагрузке до реакции между линкером и антителом против TfR1 или молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления электрофил может быть азидом, пентафторфенилом, кремневыми центрами, карбонилем, карбоновой кислотой, ангидридом, изоцианатом, тиоизоцианатом, сукцинимидиловым сложным эфиром, сульфосукцинимидиловым сложным эфиром, малеимидом, алкилгалидом, алкил-псевдогалидом, эпоксидом, эписульфидом, азиридином, арилом, активированным фосфорным центром и/или активированным серным центром. В некоторых вариантах осуществления нуклеофил может быть необязательно замещенным алкеном, необязательно замещенным алкином, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероциклилом, гидроксильной группой, аминогруппой, алкиламиногруппой, анилидогруппой и/или тиоловой группой.

[000294] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит последовательность валин-цитруллин, ковалентно связанную с реакционноспособной химической группой (например, азидной группой или BСN группой для клик-химии). В некоторых вариантах осуществления линкер, содержащий последовательность валин-цитруллин, ковалентно связанную с реакционноспособной химической группой (например, азидной группой для клик-химии), содержит структуру:



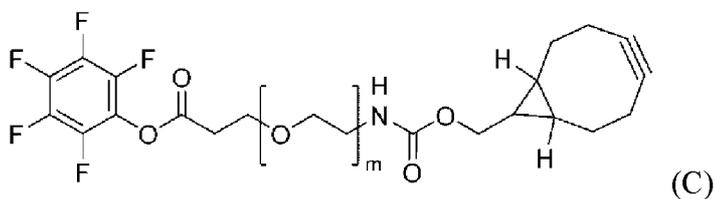
где n является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3.

[000295] В некоторых вариантах осуществления линкер, содержащий структуру Формулы (A), ковалентно связан (например, необязательно через дополнительные химические группы) с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления линкер, содержащий структуру Формулы (A), ковалентно связан с олигонуклеотидом, например, посредством нуклеофильного замещения амин-L1-олигонуклеотидами, образующими карбаматную связь, с получением соединения, содержащего структуру:



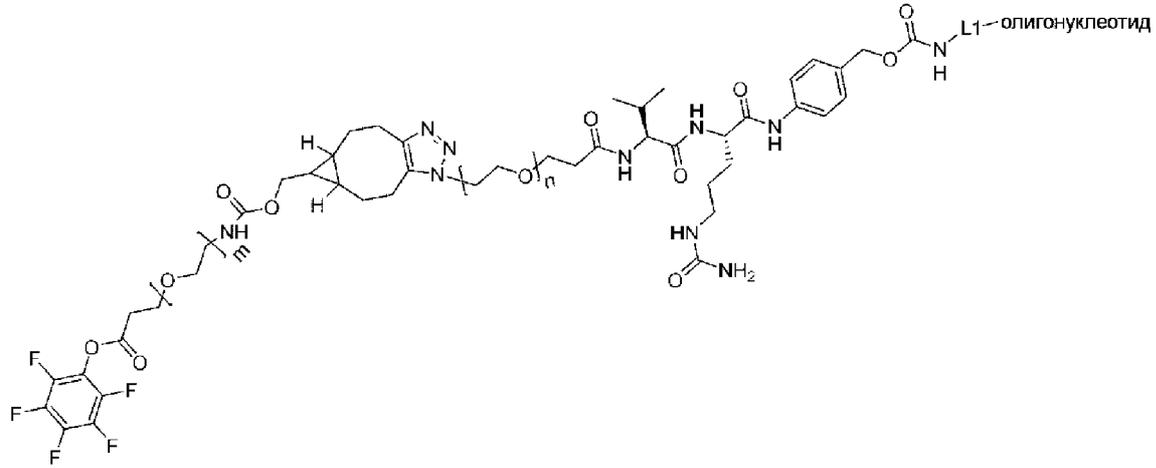
где n является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3.

[000296] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (B) дополнительно ковалентно связано через триазол с дополнительными группами, где триазол образуется в результате клик-реакции между азидом Формулы (A) или Формулы (B) и алкином, присутствующим на бициклононине. В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее бициклононин, содержит структуру:



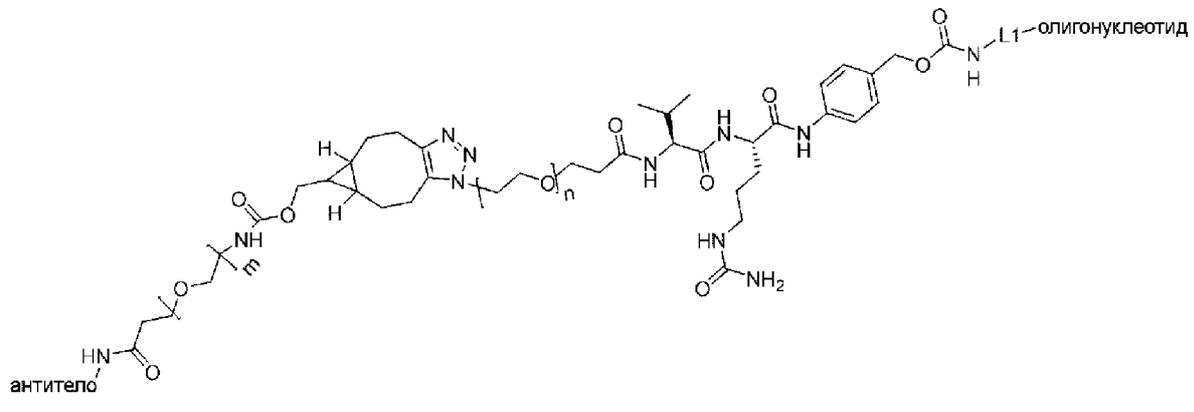
где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления m равно 4.

[000297] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (B), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (C), с образованием соединения, содержащего структуру:



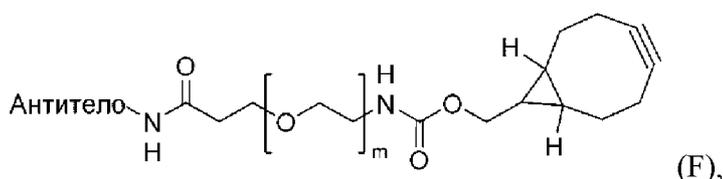
где n является любым числом от 0-10, и где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3, а m равно 4.

[000298] В некоторых вариантах осуществления соединение структуры (D) далее ковалентно связано с лизином антитела против TfR1, формируя комплекс, содержащий структуру:



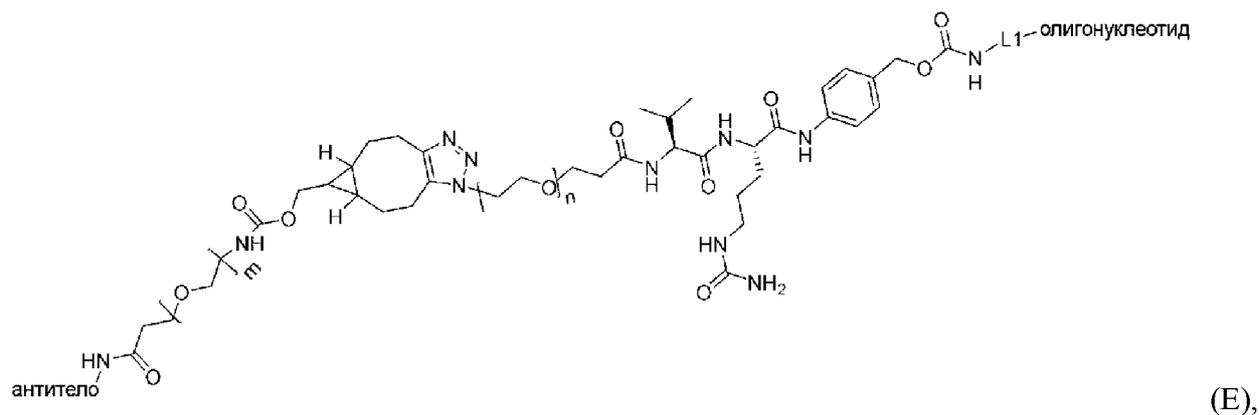
где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4. Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

[000299] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (C) дополнительно ковалентно связано с лизином антитела против TfR1 с образованием соединения, содержащего структуру:



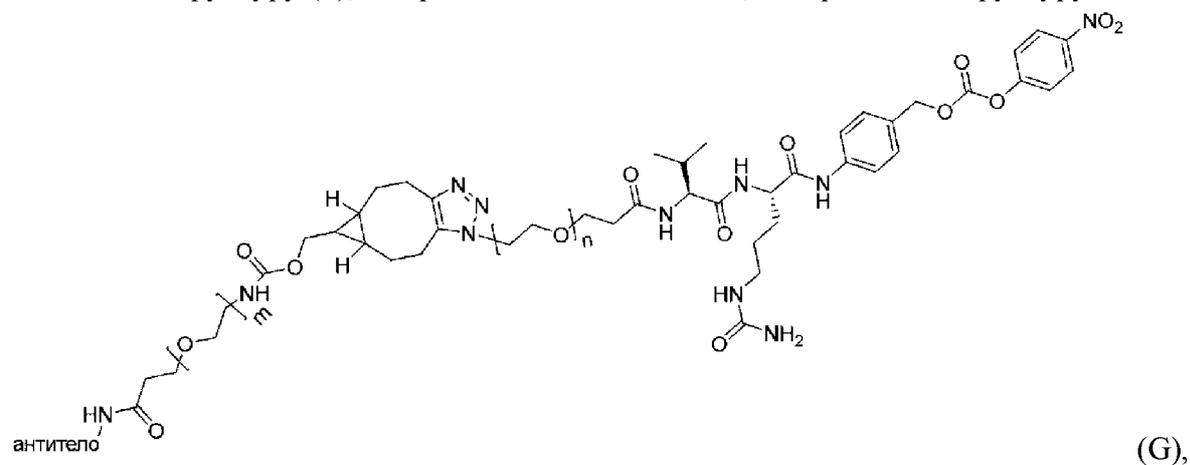
где m равно 0-15 (например, 4). Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (F), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, такого как эpsilon-амин лизина.

[000300] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (B), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (F), с образованием комплекса, содержащего структуру:



где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4. Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

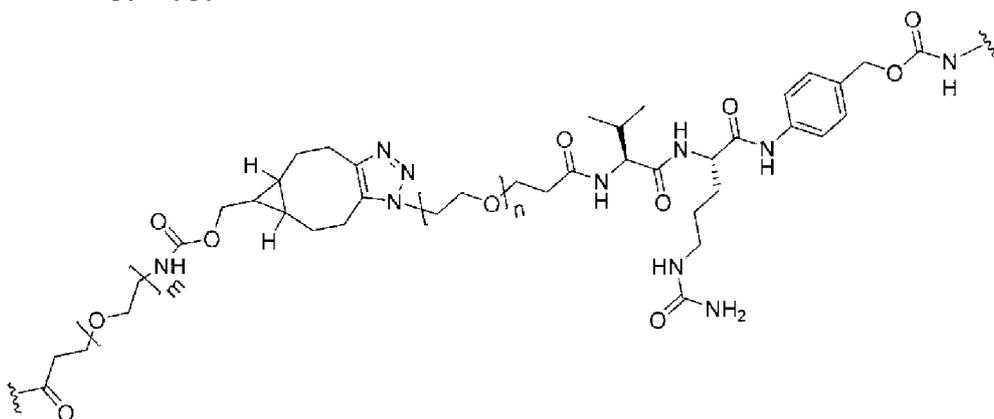
[000301] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (A), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (F), с образованием соединения, содержащего структуру:



где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид ковалентно связан с соединением, содержащим

структуру формулы (G), с образованием в результате комплекса, содержащего структуру формулы (E). Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (G), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

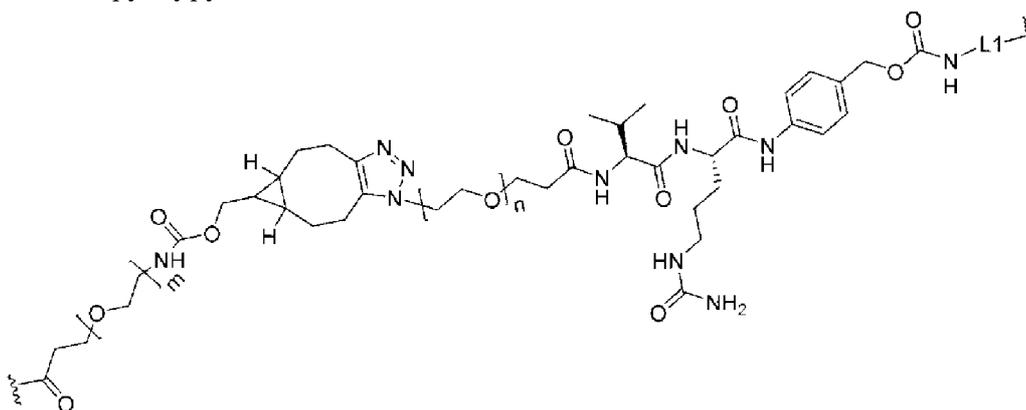
[000302] В некоторых вариантах осуществления, в любом из комплексов, описанных в настоящем документе, антитело против TfR1 ковалентно связано через лизин антитела против TfR1 с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом) через линкер, содержащий структуру:



(H),

где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4.

[000303] В некоторых вариантах осуществления, в любом из комплексов, описанных в настоящем документе, антитело против TfR1 ковалентно связано через лизин антитела против TfR1 с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом) через линкер, содержащий структуру:

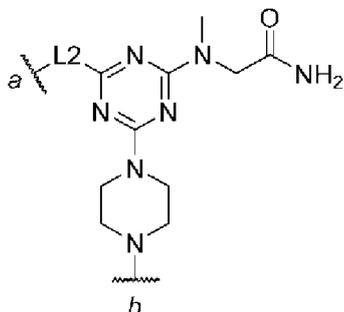


(I),

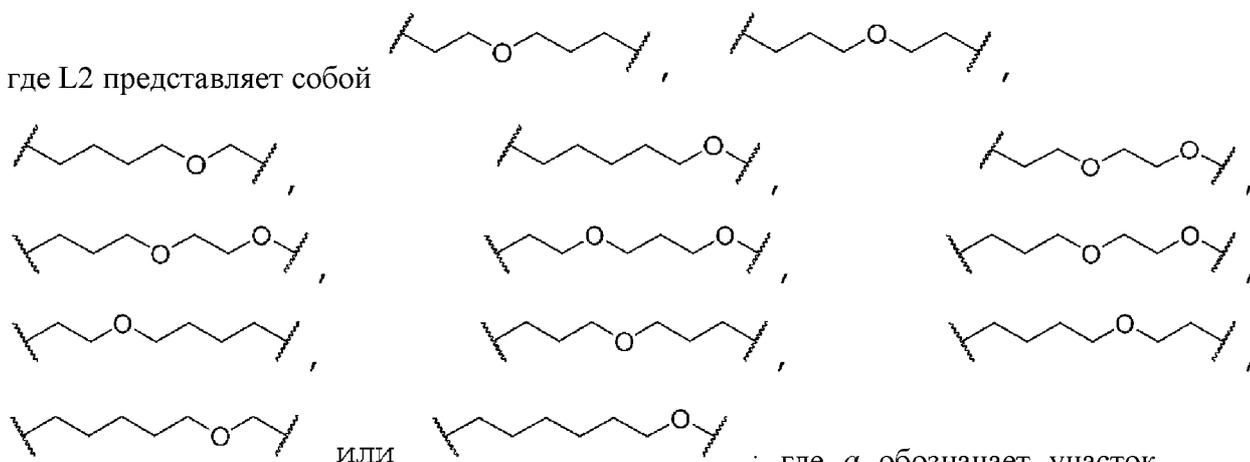
где n является любым числом от 0-10, где m является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 3 и/или (например, и) m равно 4.

[000304] В некоторых вариантах осуществления, в формулах (B), (D), (E) и (I), L1 является спейсером, который представляет собой замещенный или незамещенный алифатический, замещенный или незамещенный гетероалифатический, замещенный или незамещенный карбоциклический, замещенный или незамещенный гетероциклический, замещенный или незамещенный арилен, замещенный или незамещенный гетероарилен, -O-

, -N(R^A)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -S(O)₂NR^A-, -NR^AS(O)₂- или их комбинацию, где каждый R^A независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой:

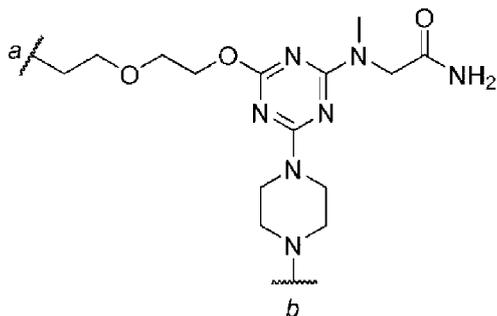


где L2 представляет собой



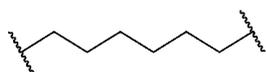
; где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

[000305] В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой:



где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

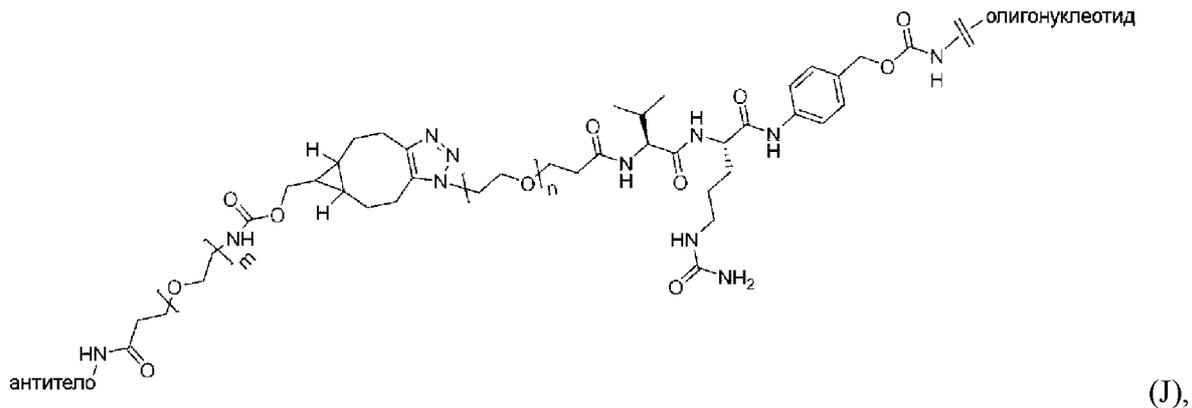
[000306] В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой



[000307] В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления фосфат является фосфодиэфиром. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфоротиоатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфоамидамом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен через фосфородиамидатную связь с 5'-концом олигонуклеотида.

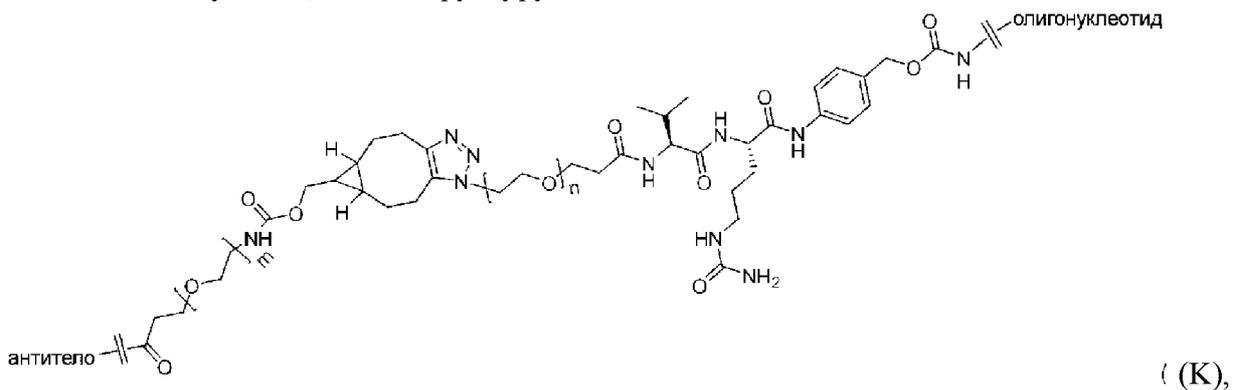
[000308] В некоторых вариантах осуществления L1 является необязательным (например, не должен обязательно присутствовать).

[000309] В некоторых вариантах осуществления любой из комплексов, описанных в настоящем документе, имеет структуру:



где n равно 0-15 (например, 3), и m равно 0-15 (например, 4). Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (J), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эпсилон-амин лизина.

[000310] В некоторых вариантах осуществления любой из комплексов, описанных в настоящем документе, имеет структуру:



где n равно 0-15 (например, 3), а m равно 0-15 (например, 4).

[000311] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид модифицируют путем включения аминогруппы на 5'-конце, 3'-конце или внутри (например, в виде аминоконъюгированного нуклеинового основания), перед связыванием с соединением, например, соединением формулы (A) или формулы (G).

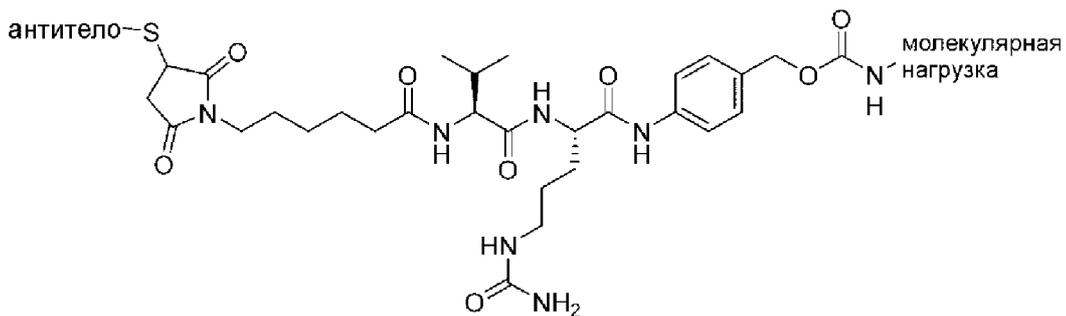
[000312] Несмотря на то, что конъюгирование линкера описано в контексте антител против TfR1 и олигонуклеотидных молекулярных нагрузок, следует понимать, что предусмотрено использование такого конъюгирования линкера с другими нацеленными на

мышцы средствами, такими как другие нацеленные на мышцы антитела, и/или с другими молекулярными нагрузками.

D. Примеры комплексов антител-молекулярных нагрузок

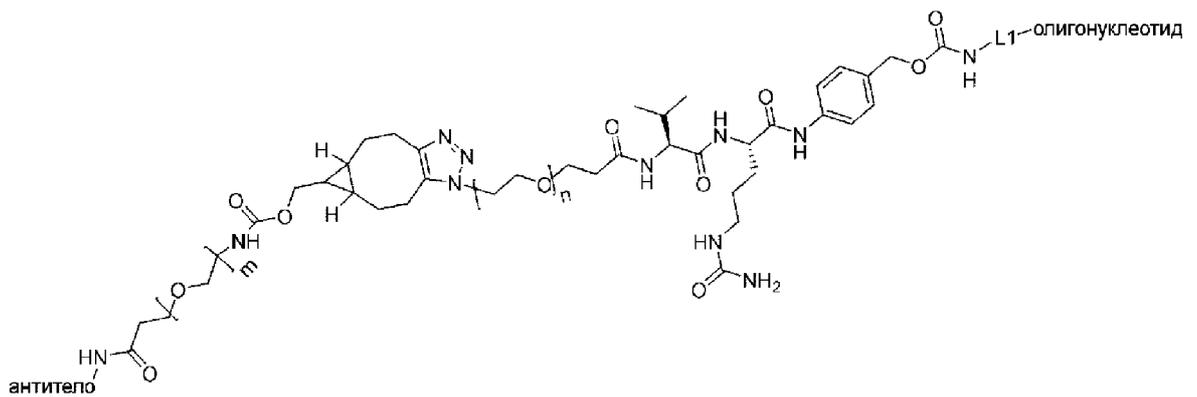
[000313] Кроме того, в настоящем документе предложены неограничивающие примеры комплексов, содержащих любые антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, ковалентно связанные с любой из молекулярных нагрузок (например, олигонуклеотидом), описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 (например, любое из антител против TfR1, представленных в Таблицах 2-7) ковалентно связано с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом, таким как олигонуклеотиды, представленные в Таблице 8) через линкер. Может использоваться любой из линкеров, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, если молекулярная нагрузка является олигонуклеотидом, линкер соединяют с 5'-концом олигонуклеотида, 3'-концом олигонуклеотида или внутренним участком олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления линкер соединяют с антителом против TfR1 через тиол-реакционноспособную связь (например, через цистеин в антителе против TfR1). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, содержащий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через аминокгруппу (например, через лизин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, предоставленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000314] Пример структуры комплекса, содержащего антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер, представлен ниже:



где линкер связан с антителом через тиол-реактивную связь (например, через цистеин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000315] Другой пример структуры комплекса, содержащего антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер, представлен ниже:



(E)

где n является числом между 0-10, где m является числом между 0-10, где линкер связан с антителом через аминогруппу (например, на остатке лизина), и/или (например, и) где линкер соединен с олигонуклеотидом (например, на 5'-конце, 3'-конце или внутри). В некоторых вариантах осуществления линкер соединен с антителом через лизин, линкер соединен с олигонуклеотидом на 5'-конце, n равно 3, и m равно 4. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195). Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, такого как эpsilon-амин лизина.

[000316] Следует понимать, что антитела можно соединять с молекулярными нагрузками с разной стехиометрией, такое свойство может быть указано как соотношение лекарственного средства и антитела (DAR), где "лекарственное средство" является молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления с антителом соединена одна молекулярная нагрузка (DAR=1). В некоторых вариантах осуществления с антителом соединены две молекулярных нагрузки (DAR=2). В некоторых вариантах осуществления с антителом соединены три молекулярных нагрузки (DAR=3). В некоторых вариантах осуществления с антителом соединены четыре молекулярных нагрузки (DAR=4). В некоторых вариантах осуществления предложена смесь различных комплексов, каждый из которых имеет разное DAR. В некоторых вариантах осуществления среднее DAR комплексов в такой смеси может находиться в диапазоне 1-3, 1-4, 1-5 или больше. Среднее DAR комплексов в смеси не должно быть обязательно целочисленным значением. DAR можно увеличивать путем конъюгирования молекулярных нагрузок с разными участками на антителе и/или (например, и) путем конъюгирования мультимеров с одним или более участками на антителе. Например, DAR 2 может быть достигнуто при конъюгировании одной молекулярной нагрузки с двумя разными участками на антителе или при конъюгировании димерной молекулярной нагрузки с одним участком антитела.

[000317] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например,

антитела, представленные в Таблицах 2-7), ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например, антитела, представленные в Таблицах 2-7), ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер (например, линкер, содержащий последовательность валин-цитруллин). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, содержащий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через тиол-реакционноспособную связь (например, через цистеин в антителе). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, содержащий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через аминокгруппу (например, через лизин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000318] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител, перечисленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000319] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 или SEQ ID NO: 72, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000320] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице

8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000321] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000322] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000323] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или SEQ ID NO: 79, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000324] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000325] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000326] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000327] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000328] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92 или SEQ ID NO: 94, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000329] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID

NO: 160-195).

[000330] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000331] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98 или SEQ ID NO: 99, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000332] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000333] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

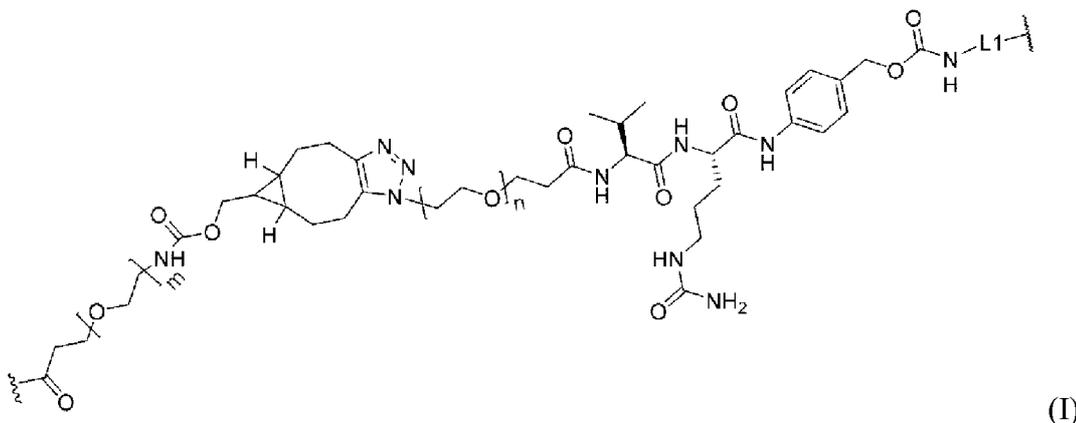
[000334] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000335] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 или SEQ ID NO: 103, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

[000336] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158 или SEQ ID NO: 159, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMD-нацеленный олигонуклеотид (например, DMD-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, представленный любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарный любой из SEQ ID NO: 160-195).

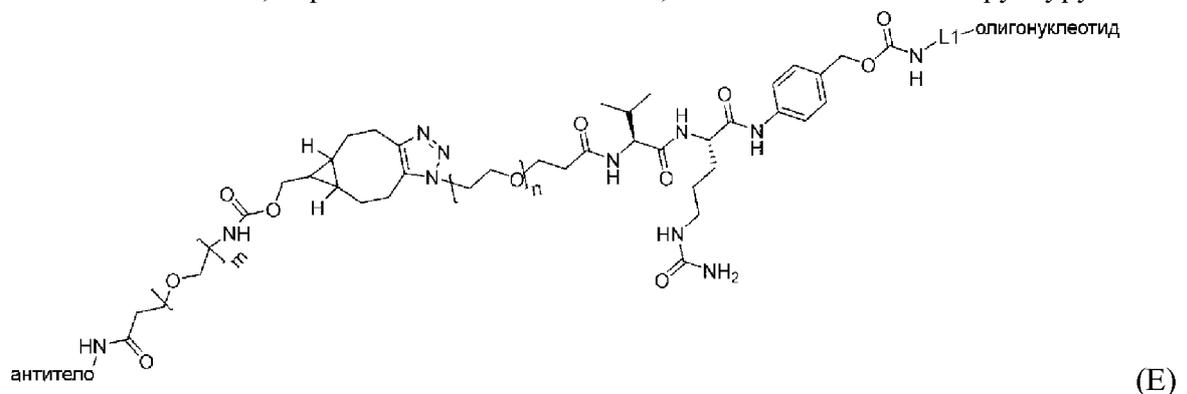
[000337] В любом из комплексов в качестве примера, описанных в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, антитело против TfR1 ковалентно связано с молекулярной нагрузкой через линкер, содержащий структуру:



где n равно 3, m равно 4.

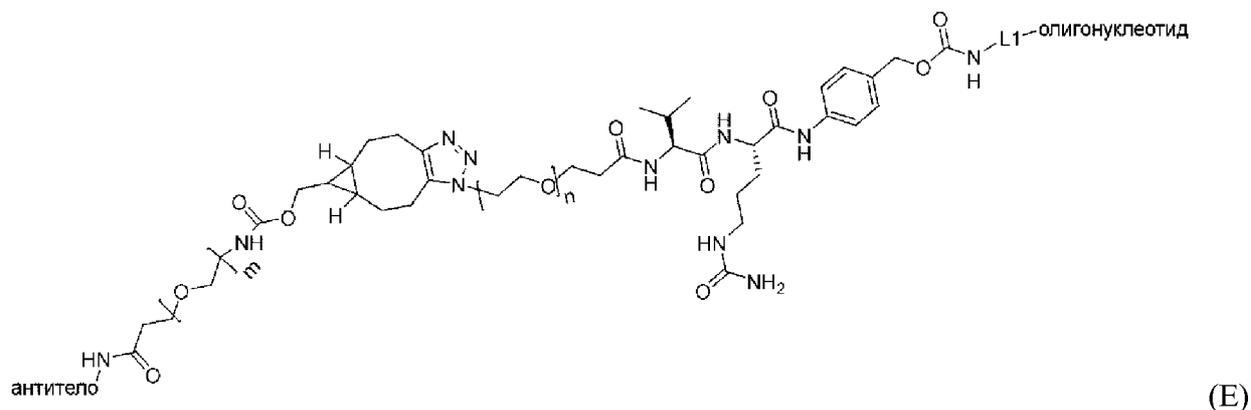
[000338] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMD-нацеленного олигонуклеотида (например, DMD-нацеленного олигонуклеотида,

перечисленного в Таблице 8, представленного любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарного любой из SEQ ID NO: 160-195) через лизин в антителе против TfR1, где антитело против TfR1 содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител, перечисленных в Таблице 2, где комплекс имеет структуру:



где n равно 3, и m равно 4. Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

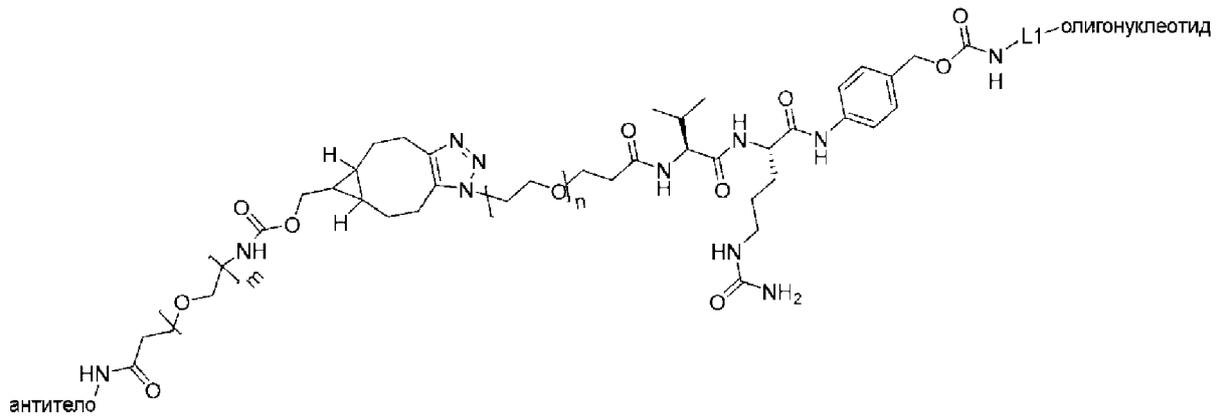
[000339] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMD-нацеленного олигонуклеотида (например, DMD-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, представленного любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарного любой из SEQ ID NO: 160-195) через лизин в антителе против TfR1, где антитело против TfR1 содержит VH и VL любого из антител, перечисленных в Таблице 3, где комплекс имеет структуру:



где n равно 3, и m равно 4. Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

[000340] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMD-нацеленного олигонуклеотида (например, DMD-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, представленного любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарного любой из SEQ ID NO: 160-195) через лизин в антителе против TfR1, где

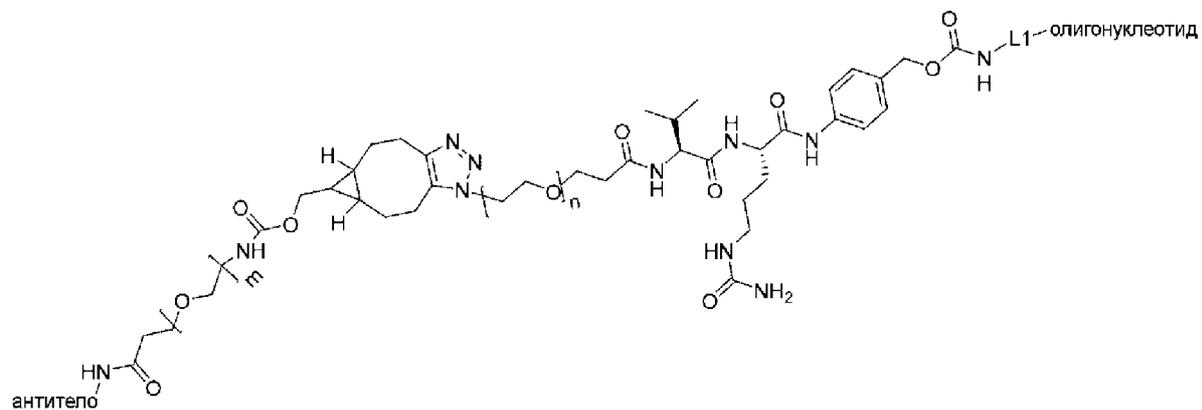
антитело против TfR1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь любого из антител, перечисленных в Таблице 4, где комплекс имеет структуру:



(E)

где n равно 3, и m равно 4. Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

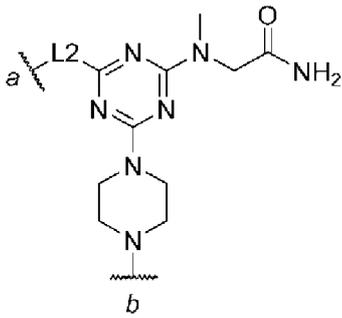
[000341] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, содержит Fab против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMD-нацеленного олигонуклеотида (например, DMD-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, представленного любой из SEQ ID NO: 196-267 или комплементарного любой из SEQ ID NO: 160-195) через лизин в антителе против TfR1, где Fab против TfR1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь любого из антител, перечисленных в Таблице 5, где комплекс имеет структуру:



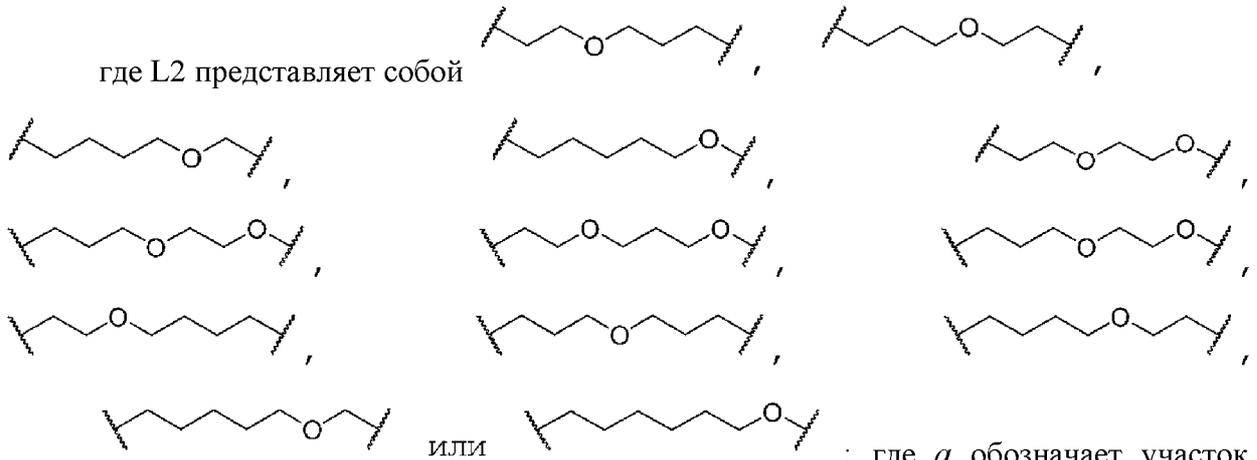
(E)

где n равно 3, и m равно 4. Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

[000342] В некоторых вариантах осуществления, в любом из примеров комплексов, описанных в настоящем документе, L1 представляет собой:

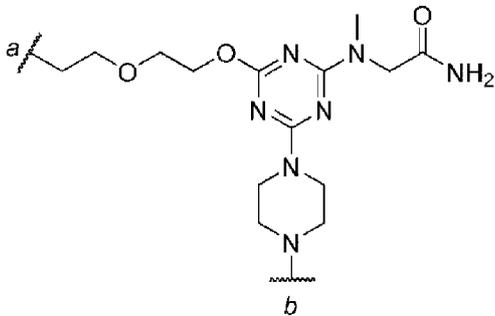


где L2 представляет собой



; где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

[000343] В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой:



где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

[000344] В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления фосфат является фосфодиэфиром. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфоротиоатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфоамидамом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен через фосфородиамидатную связь с 5'-концом олигонуклеотида.

[000345] В некоторых вариантах осуществления L1 является необязательным (например, не должен обязательно присутствовать).

III. Составы

[000346] Комплексы, предложенные в настоящем документе, могут быть изготовлены любым подходящим образом. Как правило, комплексы, предложенные в настоящем документе, изготавливают способом, подходящим для фармацевтического применения. Например, комплексы могут доставлять субъекту при использовании состава, который сводит к минимуму разложение, облегчает доставку и/или (например, и) всасывание, или придает другое полезное свойство комплексам в составе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены композиции, содержащие комплексы и фармацевтически приемлемые носители. Такие композиции могут изготавливать соответствующим образом в виде таких составов, что при введении субъекту либо в непосредственное окружение клетки-мишени, либо системно, достаточное количество комплексов проникает в мышечные клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплексы изготавливают в виде составов в буферных растворах, таких как фосфатно-солевые буферные растворы, липосомы, мицеллярные структуры и капсиды.

[000347] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать отдельно один или больше компонентов комплексов, представленных в настоящем документе, (например, нацеленные на мышцы средства, линкеры, молекулярные нагрузки или молекулы-предшественники любых из них).

[000348] В некоторых вариантах осуществления комплексы содержат в воду или в водный раствор (например, воду с регуляторами pH). В некоторых вариантах осуществления комплексы содержат в основные буферные водные растворы (например, PBS). В некоторых вариантах осуществления составы, раскрытые в настоящем документе, содержат вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество придает композиции улучшенную стабильность, улучшенное всасывание, улучшенную растворимость и/или (например, и) повышение терапевтической эффективности активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество является буферным веществом (например, цитратом натрия, фосфатом натрия, Трис-основанием или гидроксидом натрия) или растворителем (например, буферным раствором, петролатумом, диметилсульфоксидом или минеральным маслом).

[000349] В некоторых вариантах осуществления комплекс или его компонент (например, олигонуклеотид или антитело) лиофилизируют для увеличения его срока годности, а затем превращают в раствор перед применением (например, введением субъекту). Таким образом, вспомогательное вещество в композиции, содержащей комплекс или его компонент, описанный в настоящем документе, может быть лиопротектором (например, маннитом, лактозой, полиэтиленгликолем или поливинилпирролидоном) или модификатором температуры коллапса (например, декстраном, фиколлоном или желатином).

[000350] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изготавливают так, чтобы она была совместима с ее предполагаемым путем введения. Примеры путей введения содержат парентеральное, например, внутривенное, кожное,

подкожное, введение. Как правило, путь введения является внутривенным или подкожным.

[000351] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, содержат стерильные водные растворы (в случае их растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. В некоторых вариантах осуществления составы содержат изотонические вещества, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, и хлорид натрия в композиции. Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения комплексов в необходимом количестве в выбранный растворитель с одним из компонентов, перечисленных выше, или их комбинацией, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием.

[000352] В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% комплекса или его компонента или больше, несмотря на то, что процентное содержание активного ингредиента(ов) может составлять от приблизительно 1% до приблизительно 80% или больше по массе или объему общей композиции. Факторы, такие как растворимость, биодоступность, период полувыведения, путь введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические показатели будут предусмотрены специалистом в области изготовления таких фармацевтических составов, и, таким образом, могут быть желательными различные дозы и схемы лечения.

IV. Способы применения/лечения

[000353] Комплексы, содержащие нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, как описано в настоящем документе, являются эффективными при лечении субъекта, имеющего дистрофинопатию, например, миодистрофию Дюшенна. В некоторых вариантах осуществления комплексы содержат молекулярную нагрузку, которая представляет собой олигонуклеотид, например, антисмысловой олигонуклеотид, который способствует пропуску экзона из пре-мРНК, экспрессируемой с мутантного аллеля DMD.

[000354] В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть субъект-человек, не относящийся к человеку примат, грызун или любой подходящий субъект-млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь миодистрофию Дюшенна или другую дистрофинопатию. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутантный аллель DMD, который необязательно может содержать по меньшей мере одну мутацию в экзоне DMD, которая вызывает мутацию со сдвигом рамки считывания и приводит к неправильному сплайсингу/процессингу РНК. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от симптомов тяжелой дистрофинопатии, например, мышечной атрофии или потери мышечной массы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет бессимптомное повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови и/или (например, и)

мышечные спазмы с миоглобинурией. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет прогрессирующее мышечное заболевание, такое как миодистрофию Дюшенна или Беккера или DMD-ассоциированную дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). В некоторых вариантах осуществления субъект не страдает от симптомов дистрофинопатии.

[000355] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в гене DMD, который может быть подвергнут пропуску экзона 44. В некоторых вариантах осуществления комплекс, содержащий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, как описано в настоящем документе, является эффективным при лечении субъекта, имеющего мутацию в гене DMD, который может быть подвергнут пропуску экзона 44. В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит молекулярную нагрузку, которая представляет собой олигонуклеотид, например, антисмысловой олигонуклеотид, который способствует пропуску экзона 44 пре-мРНК, например, в пре-мРНК, кодируемой с мутантного гена DMD (например, мутантного гена DMD, который может быть подвергнут пропуску экзона 44).

[000356] Один из аспектов изобретения содержит способы, включающие введение субъекту эффективного количества комплекса, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей комплекс, содержащий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, могут вводить субъекту, нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую комплекс, описанный в настоящем документе, могут вводить подходящим путем, который может содержать внутривенное введение, например, в виде болюса или непрерывной инфузии, в течение некоторого времени. В некоторых вариантах осуществления введение могут производить внутримышечным, внутривентральным, спинальным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным или интратекальным путями. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может находиться в твердой форме, водной форме или жидкой форме. В некоторых вариантах осуществления водную или жидкую форму можно небулизировать или лиофилизировать. В некоторых вариантах осуществления небулизированную или лиофилизированную форму можно восстанавливать водным или жидким раствором.

[000357] Композиции для внутривенного введения могут содержать различные носители, такие как растительные масла, диметилацетамид, диметилформамид, этиллактат, этилкарбонат, изопропилмирикат, этанол и полиолы (глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.). В случае внутривенной инъекции водорастворимые антитела могут вводить методом капельного вливания, посредством которого производят инфузию фармацевтического состава, содержащего антитело и физиологически приемлемые вспомогательные вещества. Физиологически приемлемые вспомогательные вещества могут содержать, например, 5% декстрозу, 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера или другие подходящие вспомогательные вещества. Препараты для внутримышечного введения, например, стерильный состав подходящей растворимой солевой формы антитела,

могут растворять и вводить в фармацевтическом вспомогательном веществе, таком как вода для инъекций, 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы.

[000358] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую комплекс, содержащий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, вводят методами сайт-специфической или местной доставки. Примеры таких методов содержат имплантируемые депо-источники комплекса, катетеры для местной доставки, сайт-специфические носители, прямую инъекцию или прямое нанесение.

[000359] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую комплекс, содержащий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, вводят в эффективной концентрации, которая обеспечивает терапевтический эффект у субъекта. Эффективные количества изменяются, как известно специалистам в данной области, в зависимости от тяжести заболевания, уникальных особенностей субъекта, подвергаемого лечению, например, возраст, физического состояния, состояния здоровья или массы тела, продолжительности лечения, природы любой сопутствующей терапии, пути введения и связанных факторов. Такие связанные факторы известны специалистам и могут быть установлены без излишнего экспериментирования. В некоторых вариантах осуществления эффективная концентрация является максимальной дозой, которая считается безопасной для пациента. В некоторых вариантах осуществления эффективная концентрация будет наименьшей концентрацией, которая обеспечивает максимальную эффективность.

[000360] Эмпирические факторы, например, полупериод существования комплекса в организме субъекта, обычно будут способствовать определению концентрации фармацевтической композиции, используемой для лечения. Частоту введения можно определять эмпирически и корректировать для максимального повышения эффективности лечения.

[000361] Эффективность лечения могут оценивать с помощью любых подходящих методов. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения могут оценивать при наблюдении симптомов, связанных с дистрофинопатией, например, мышечной атрофии или слабости мышц, на основе собственных оценок результатов лечения, сообщаемых субъектом, например, двигательная активность, способность к самообслуживанию, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия, или показателей качества жизни, например, продолжительности жизни.

[000362] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую комплекс, содержащий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, описанные в настоящем документе, вводят субъекту в эффективной концентрации, достаточной для модуляции активности или эспрессии генамишени по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%

по сравнению с контролем, например, исходным уровнем экспрессии гена до лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Комплекс, содержащий антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, предназначенной для индукции пропуска экзона 44 в пре-мРНК DMD, где антитело против TfR1 является антителом, идентифицированным в любой из Таблиц 2-7.

2. Комплекс согласно варианту осуществления 1, где антитело против TfR1 содержит:

(i) определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1) SEQ ID NO: 33, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2) SEQ ID NO: 34, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3) SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1) SEQ ID NO: 36, определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2) SEQ ID NO: 37 и определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) SEQ ID NO: 32;

(ii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 8, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 20, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iv) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 24, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(v) CDR-H1 SEQ ID NO: 51, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50;

(vi) CDR-H1 SEQ ID NO: 64, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50; или

(vii) CDR-H1 SEQ ID NO: 67, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50.

3. Комплекс согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где антитело против TfR1 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 76; и/или вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 75;

(ii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 69; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 71; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iv) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 72; и/или VL, содержащую аминокислотную

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

5. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где антителом против TfR1 является Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, scFv, Fv или полноразмерный IgG.

6. Комплекс согласно варианту осуществления 5, где антителом против TfR1 является Fab-фрагмент.

7. Комплекс согласно варианту осуществления 6, где антитело против TfR1 содержит:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 101; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 90;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 97; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 98; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(iv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 99; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 85;

(v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 100; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 89;

(vi) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 100; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 90;

(vii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 101; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 89;

(viii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 102; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 93;

(ix) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 103; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO:

95; или

(x) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 102; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 95.

8. Комплекс согласно варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7, где антитело против TfR1 содержит:

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;

(iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;

(iv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;

(v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

(vi) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;

(vii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

(viii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93;

(ix) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; или

(x) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

9. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где антитело против TfR1 не связывается специфично с участком связывания трансферрина рецептора трансферрина 1, и/или где антитело против TfR1 не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина 1.

10. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где молекулярная нагрузка содержит олигонуклеотид.

11. Комплекс согласно варианту осуществления 10, где олигонуклеотид стимулирует опосредованный антисмысловой молекулой пропуск экзона в пре-ПНК DMD.

12. Комплекс варианта осуществления 10 или 11, где олигонуклеотид содержит область комплементарности с элементом сплайсинга в пре-мПНК DMD.

13. Комплекс варианта осуществления 12, где элемент сплайсинга представляет собой экзонный энхансер сплайсинга (ESE) пре-мПНК DMD.

14. Комплекс варианта осуществления 13, где элемент сплайсинга присутствует в

экзоне 44 пре-мРНК DMD, где ESE необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 286-296.

15. Комплекс согласно варианту осуществления 12, где элементом сплайсинга является точка ветвления, донорный сайт сплайсинга или акцепторный сайт сплайсинга.

16. Комплекс согласно варианту осуществления 15, где элемент сплайсинга расположен на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, на стыке экзона 44 и интрона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 пре-мРНК DMD, где элемент сплайсинга необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 282-285 и 297-301.

17. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 12-16, где область комплементарности содержит по меньшей мере 4 последовательных нуклеотида, комплементарных элементу сплайсинга.

18. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где молекулярная нагрузка содержит олигонуклеотид, содержащий последовательность, комплементарную любой из SEQ ID NO: 160-195 или содержащую последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминовое основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

19. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 10-18, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

20. Комплекс согласно варианту осуществления 19, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь является фосфоротиоатной связью.

21. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 10-20, где олигонуклеотид содержит один или больше модифицированных нуклеотидов.

22. Комплекс согласно варианту осуществления 21, где один или больше модифицированных нуклеотидов являются 2'-модифицированными нуклеотидами.

23. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 10-18, где олигонуклеотид содержит один или больше фосфородиамидат-морфолиновых олигомеров, где олигонуклеотид необязательно представляет собой фосфородиамидат-морфолиновый олигомер (PMO).

24. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где антитело против TfR1 ковалентно связано с молекулярной нагрузкой через расщепляемый линкер.

25. Комплекс согласно варианту осуществления 24, где расщепляемый линкер содержит последовательность валин-цитруллин.

26. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где антитело против TfR1 ковалентно связано с молекулярной нагрузкой посредством конъюгирования с остатком лизина или остатком цистеина антитела.

27. Комплекс, содержащий антитело против TfR1, ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для индукции пропуска экзона 44 в пре-мРНК DMD,

где олигонуклеотид содержит область комплементарности с любой из SEQ ID NO: 160-195.

28. Комплекс согласно варианту осуществления 27, где антитело против TfR1 является антителом, идентифицированным в любой из Таблиц 2-7.

29. Комплекс, содержащий антитело против TfR1, ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для индукции пропуска экзона 44 в пре-мРНК DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности с элементом сплайсинга пре-мРНК DMD.

30. Олигонуклеотид, который направленно взаимодействует с DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности с любой из SEQ ID NO: 160-195.

31. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 30, где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов, комплементарных любой из SEQ ID NO: 160-195.

32. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 30 или 31, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 196-267, где олигонуклеотид необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминовое основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т.

33. Способ доставки молекулярной нагрузки в клетку, включающий контакт клетки с комплексом согласно любому из вариантов осуществления 1-26.

34. Способ доставки олигонуклеотида в клетку, включающий контакт клетки с комплексом согласно любому из вариантов осуществления 27-29.

35. Способ стимуляции экспрессии или активности белка дистрофина в клетке, включающий контакт клетки с комплексом согласно любому из вариантов осуществления 1-26 в количестве, эффективном для стимуляции интернализации молекулярной нагрузки в клетку, где клетка необязательно является мышечной клеткой.

36. Способ стимуляции экспрессии или активности белка дистрофина в клетке, включающий контакт клетки с комплексом согласно любому из вариантов осуществления 27-29 в количестве, эффективном для стимуляции интернализации олигонуклеотида в клетке, где клетка необязательно является мышечной клеткой.

37. Способ согласно варианту осуществления 35 или 36, где клетка присутствует *in vitro*.

38. Способ согласно варианту осуществления 35 или 36, где клетка присутствует в организме субъекта.

39. Способ согласно варианту осуществления 38, где субъектом является человек.

40. Способ согласно варианту осуществления 39, где субъект имеет ген DMD, который может быть подвергнут пропуску экзона 44.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-40, где белок дистрофин является усеченным белком дистрофином.

42. Способ лечения субъекта, имеющего мутантный аллель DMD, который

ассоциирован с дистрофинопатией, где способ включает введение субъекту эффективного количества комплекса согласно любому из вариантов осуществления 1-29.

43. Способ стимуляции пропуска экзона 44 в транскрипте пре-мРНК DMD в клетке, включающий контакт клетки с эффективным количеством комплекса согласно любому из вариантов осуществления 1-29.

44. Способ лечения субъекта, имеющего мутантный аллель DMD, который ассоциирован с дистрофинопатией, где способ включает введение субъекту эффективного количества комплекса согласно любому из вариантов осуществления 1-29.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Активность пропуска экзона конъюгатов антитела против TfR1 в мышечных трубочках пациента с миодистрофией Дюшенна

[000363] В этом исследовании оценивали активность пропуска экзона конъюгатов антител против TfR1, содержащих Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vκ3), ковалентно связанный с антисмысловым олигонуклеотидом (АСО), вызывающим пропуск экзона 51 DMD. АСО, вызывающий пропуск экзона 51 DMD, представляет собой фосфородиамидат-морфолиновый олигомер (РМО) длиной 30 нуклеотидов и адресно воздействует на ESE в экзоне 51 DMD, имеющий последовательность TGGAGGT (SEQ ID NO: 322). Иммуортиализованные человеческие миобласты с делецией экзона 52 в гене DMD размораживали и сеяли при плотности 10^6 клеток/флакон в среду для роста клеток скелетных мышц Promocell (с 5% FBS и $1 \times$ Pen-Strep) и позволяли расти до конfluence. После достижения конfluence клетки трипсинизировали, осаждали с помощью центрифугирования и ресуспендировали в свежей среде для роста клеток скелетных мышц Promocell. Количество клеток подсчитывали и сеяли клетки в покрытые Матригелем 96-луночные планшеты при плотности 50000 клеток/лунка. Клеткам позволяли восстановиться в течение 24 часов. Дифференцировку клеток в мышечные трубочки индуцировали при аспирации среды для роста и ее замены бессывороточной средой для дифференцировки. Затем клетки обрабатывали олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона 51 DMD (не связанным ковалентно с антителом - "голым"), при концентрации АСО 10 мкМ, или Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vκ3), ковалентно связанным с олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона 51 DMD, в концентрации, эквивалентной 10 мкМ АСО. Клетки инкубировали с тестируемыми препаратами в течение десяти дней, после чего из 96-луночных планшетов выделяли суммарную РНК. Синтез кДНК проводили с 75 нг суммарной РНК, и проводили специфичные в отношении мутаций реакции ПЦР для оценки уровня пропуска экзона 51 в клетках. Продукты специфичной к мутациям ПЦР разделяли в 4% агарозном геле и визуализировали с использованием SYBR gold. Денситометрию использовали для вычисления относительных количеств ампликона с пропуском и без пропуска, и пропуск экзона определяли как отношение ампликона с пропуском экзона 51 к общему количеству присутствующих ампликонов:

$$\% \text{ Пропуска экзона} = \frac{\text{Ампликон с пропуском}}{(\text{Ампликон с пропуском} + \text{Ампликон без пропуска})} * 100$$

[000364] Результаты демонстрируют, что конъюгат приводил к улучшенному пропуску экзона по сравнению с голым олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона 51 DMD, в мышечных трубочках пациента (ФИГ. 1). Это указывает, что Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3 обеспечивал клеточную интернализацию конъюгата в мышечные клетки, что привело к активности олигонуклеотид для пропуска экзона 51 в мышечных клетках. Аналогичным образом, антитело против TfR1 (например, Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3) может обеспечивать интернализацию конъюгата, содержащего антитело против TfR1, ковалентно связанное с другими олигонуклеотидами для пропуска экзона (например, олигонуклеотидом для пропуска экзона, предложенным в настоящем документе, таким как олигонуклеотид для пропуска экзона 44), в мышечные клетки и способствовать активности олигонуклеотида, вызывающего пропуск экзона, в мышечных клетках.

Пример 2. Активность пропуска экзона конъюгата Fab против TfR1-ACO *in vivo* у яванских макаков

[000365] Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3 ковалентно связывали с антисмысловым олигонуклеотидом (ACO) для пропуска экзона 51 DMD, который использовали в Примере 1. Активность пропуска экзона этого конъюгата исследовали *in vivo* на здоровых приматах, не относящихся к человеку. Интактным самцам яванских макаков (n=4-5 на группу) вводили две дозы растворителя, 30 мг/кг голого ACO (т.е. не связанного ковалентно с антителом) или 122 мг/кг Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vκ3), ковалентно связанного с олигонуклеотидом для пропуска экзона DMD 51 (эквивалентного 30 мг/кг ACO), путем внутривенной инфузии в дни 1 и 8. Животных умерщвляли и собирали ткани через 2 недели или 4 недели после введения первой дозы. Суммарную РНК выделяли из образцов ткани с помощью системы Promega Maxwell® RSC и производили синтез кДНК с использованием qScript cDNA SuperMix. Оценку пропуска экзона 51 проводили с помощью ПЦР с анализом конечной точки.

[000366] Капиллярный электрофорез продуктов ПЦР использовали для оценки пропуска экзона и % пропуска экзона 51 вычисляли с использованием следующей формулы:

$$\% \text{ Пропуска экзона} = \frac{\text{Молярность полосы с пропуском}}{\text{Молярность полосы с пропуском} - \text{Молярность полосы без пропуска}} * 100$$

Результаты вычисления пропуска экзона 51 показаны в Таблице 10.

Таблица 10. Пропуск экзона 51 в мРНК DMD у яванского макака

Время	2 недели			4 недели	
	Растворитель	Голый ACO ^a	Конъюгат	Голый ACO ^a	Конъюгат
Доза конъюгата ^b		n/a	122	n/a	122
Доза ACO ^c		30	30	30	30
Квадрицепс ^d	0,00 (0,00)	1,216 (1,083)	4,906 (3,131)	0,840 (1,169)	1,708 (1,395)
Диафрагма ^d	0,00 (0,00)	1,891 (2,911)	7,315 (1,532)	0,717 (1,315)	9,225 (4,696)

Сердце ^d	0,00 (0,00)	0,043 (0,096)	3,42 (1,192)	0,00 (0,00)	4,525 (1,400)
Бицепс ^d	0,00 (0,00)	0,607 (0,615)	3,129 (0,912)	1,214 (1,441)	4,863 (3,881)
Передняя большеберцовая мышца ^d	0,00 (0,00)	0,699 (0,997)	1,042 (0,685)	0,384 (0,615)	0,816 (0,915)
Икроножная мышца ^d	0,00 (0,00)	0,388 (0,573)	2,424 (2,329)	0,00 (0,00)	5,393 (2,695)

^aАСО=антисмысловой олигонуклеотид.

^bДозы конъюгата указаны в мг/кг конъюгата Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3-АСО.

^cДозы АСО указаны в мг/кг АСО или в эквивалентных по АСО дозах Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3-АСО.

^dЗначения пропуска экзона являются средним % пропуска экзона 51 со стандартным отклонением (n=5) в круглых скобках.

[000367] Накопление АСО в ткани также определяли количественно с помощью гибридизации ИФА с зондом, комплементарным последовательности АСО. Строили калибровочную кривую и получали уровни АСО (в нг/н) при линейной регрессии с калибровочной кривой. Согласно оценкам, АСО распределялся во всех тканях на более высоком уровне после введения конъюгата Fab против TfR1 VH4/Vκ3-АСО по сравнению с введением голого АСО. Внутривенное введение голого АСО привело к уровням АСО, которые были близки к фоновым уровням во всех тканях при оценке через 2 и 4 недели после введения первых доз. Введение конъюгата Fab против TfR1 VH4/Vκ3-АСО приводило к распределению АСО в тканях в порядке убывания сердце>диафрагма>бицепс>квадрицепс>икроножная мышца>передняя большеберцовая мышца через 2 недели после первого введения дозы. Также оценивали длительность сохранения концентрации в ткани. Концентрации АСО в квадрицепсе, бицепсе и диафрагме снижались меньше чем на 50% за оцениваемый период времени (2-4 недели), тогда как уровни АСО в сердце, передней большеберцовой мышце и икроножная мышца оставались фактически без изменения (Таблица 11). Это указывает, что Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3 обеспечивал клеточную интернализацию конъюгата в мышечные клетки *in vivo*, что приводило к активности олигонуклеотида, вызывающего пропуск экзона, в мышечных клетках. Аналогичным образом, антитело против TfR1 (например, Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3) *in vivo* может обеспечивать интернализацию конъюгата, содержащего антитело против TfR1, ковалентно связанное с другими олигонуклеотидами, вызывающими пропуск экзона (например, олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона, предложенным в настоящем документе, таким как олигонуклеотид для пропуска экзона 44), в мышечные клетки и способствовать активности олигонуклеотида, вызывающего пропуск экзона, в мышечных клетках.

Таблица 11. Распределение в ткани АСО для пропуска экзона 51 DMD у яванских макаков

Время	2 недели	4 недели
-------	----------	----------

Группа	Растворитель	Голый АСО ^a	Конъюгат	Голый АСО ^a	Конъюгат
Доза конъюгата ^b		n/a	122	n/a	122
Доза АСО ^c		30	30	30	30
Квадрицепс ^d	0 (59,05)	696,8 (868,15)	2436 (954,0)	197 (134)	682 (281)
Диафрагма ^d	0± (144,3)	580,02 (360,11)	6750 (2256)	60 (120)	3131 (1618)
Сердце ^d	0 (396,03)	1449 (1337)	27138 (6315)	943 (1803)	30410 (9247)
Бицепс ^d	0 (69,58)	615,63 (335,17)	2840 (980,31)	130 (80)	1326 (623)
Передняя большеберцовая мышца ^d	(76,31)	564,71 (327,88)	1591 (253,50)	169 (110)	1087 (514)
Икроножная мышца ^d	0 (41,15)	705,47 (863,75)	2096 (474,04)	170 (69)	1265 (272)

^aАСО=Антисмысловой олигонуклеотид.

^bДозы конъюгата указаны в мг/кг конъюгата Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3-АСО.

^cДозы АСО указаны в мг/кг АСО или в эквивалентной по АСО дозе конъюгата Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3-АСО.

^dЗначения АСО являются средними концентрациями АСО в ткани в нг/н со стандартным отклонением (n=5) в круглых скобках.

Пример 3. Активность пропуска экзона конъюгатов антитела против TfR1 в мышечных трубочках пациента с DMD

[000368] В этом исследовании оценивали активность пропуска экзона конъюгатов антител против TfR1, содержащих Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vκ3), ковалентно связанный с антисмысловым олигонуклеотидом (АСО), вызывающим пропуск экзона 44 DMD. АСО для пропуска экзона 44 DMD представляет собой фосфордиамидат-морфолиновый олигомер (РМО) и адресно воздействует на элемент сплайсинга в экзоне 44 DMD. Иммуортиализованные человеческие миобласты размораживали и сеяли при плотности 10⁶ клеток/флакон в среду для роста клеток скелетных мышц Promocell (с 5% FBS и 1× Pen-Strep) и позволяли расти до конfluence. После достижения конfluence клетки трипсинизировали, осаждали с помощью центрифугирования и ресуспендировали в свежей среде для роста клеток скелетных мышц Promocell. Количество клеток подсчитывали и сеяли клетки в покрытые Матригелем 96-луночные планшеты при плотности 50000 клеток/луночка. Клеткам позволяли восстановиться в течение 24 часов. Дифференцировку клеток в мышечные трубочки стимулировали при аспирации среды для роста и ее замены бессывороточной средой для дифференцировки. Затем клетки обрабатывали олигонуклеотидом для пропуска экзона 44 DMD (не связанным ковалентно с антителом - "голым") при концентрации АСО 10 мкМ или Fab против TfR1 (3M12 VH4/Vκ3), ковалентно связанным с олигонуклеотидом, вызывающим пропуск экзона 44 DMD, в эквиваленте 10 мкМ АСО. Клетки инкубировали с тестируемыми препаратами в течение

десяти дней, затем суммарную РНК выделяли из 96-луночных планшетов. Синтез кДНК проводили с 75 нг суммарной РНК и проводили специфичные к мутациям ПЦР для оценки степени пропуска экзона 44 в клетках. Продукты ПЦР измеряли с помощью капиллярного электрофореза с УФ-детектированием. Вычисляли молярность и определяли относительные количества ампликона с пропуском и без пропуска. Пропуск экзона определяли как отношение ампликона с пропуском экзона 44 к общему количеству присутствующего ампликона в соответствии со следующей формулой:

$$\% \text{ Пропуска экзона} = \frac{\text{Ампликон с пропуском}}{(\text{Ампликон с пропуском} + \text{Ампликон без пропуска})} * 100$$

[000369] Результаты демонстрируют, что конъюгаты способствовали улучшению пропуска экзона по сравнению с голым олигонуклеотидом для пропуска экзона 44 DMD в мышечных трубочках пациента. Это указывает, что Fab против TfR1 3M12 VH4/Vκ3 обеспечивает клеточную интернализацию конъюгата в мышечные клетки, что приводит к активности олигонуклеотида, вызывающего пропуск экзона 44, в мышечных клетках.

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

[000370] Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, соответствующим образом можно реализовать на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, которые прямо не раскрыты в настоящем описании. Таким образом, например, в каждом случае в настоящем документе любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух оставшихся терминов. Используемые термины и выражения используются в качестве описательных, но не ограничивающих терминов, и при использовании таких терминов и выражений не предполагается исключение каких-либо эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей, однако следует считать, что в объеме настоящего изобретения допускаются различные модификации. Таким образом, нужно понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно описано предпочтительными вариантами осуществления, специалисты в данной области смогут определить необязательные признаки, модификации и вариации концепций, раскрытых в настоящем документе, и что такие модификации и вариации считаются включенными в объем настоящего изобретения.

[000371] Кроме того, когда признаки или аспекты настоящего изобретения описаны с применением групп Маркуша или других групп альтернатив, специалистам в данной области будет понятно, что изобретение, таким образом, также описано в отношении любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша, или другой группы.

[000372] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления последовательности, представленные в списке последовательностей, могут относиться к описанию структуры олигонуклеотида или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления конкретный олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может содержать один или больше альтернативных нуклеотидов (например, РНК, соответствующую ДНК нуклеозиду, или ДНК, соответствующую РНК нуклеозиду) и/или

(например, и) один или больше модифицированных нуклеотидов, и/или (например, и) одну или больше модифицированных межнуклеозидных связей, и/или (например, и) одну или больше других модификаций по сравнению с описанной последовательностью, при сохранении по существу таких же или подобных комплементарных свойств, как у описанной последовательности.

[000373] Использование терминов в единственном числе и подобных ссылок в контексте описания изобретения (особенно в формуле изобретения) следует рассматривать как охватывающее единственное и множественное число, если в настоящем документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Термины "содержащий", "имеющий" и "содержащий" следует считать неограничивающими терминами (т.е. означающими "содержащий, но не ограниченный"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе служит исключительно для сокращенной ссылки индивидуально на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если в настоящем документе не указано иное, при этом каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно перечислено в настоящем документе. Все способы, описанные в настоящем документе, можно проводить в любом подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Использование любых возможных примеров или вводных слов (например, "такой как"), представленных в настоящем документе, предназначено исключительно для лучшей иллюстрации настоящего изобретения, и не служит в качестве ограничения объема изобретения, если не указано иное. Никакие формулировки в описании не следует считать указанием того, что какой-либо незаявленный элемент является существенным для практической реализации изобретения.

[000374] Варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем документе. Вариации таких вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области после прочтения представленного выше описания.

[000375] Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области будут применять такие вариации по мере необходимости, при этом авторы настоящего изобретения предполагают, что изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Таким образом, данное изобретение содержит все модификации и эквиваленты объектов изобретения, описанных в формуле изобретения в соответствии с действующим законодательством. Кроме того, изобретение охватывает любую комбинацию вышеописанных элементов во всех возможных вариациях, если в настоящем описании не указано иное или иное прямо не противоречит контексту. Специалистам в данной области будут понятны, или они смогут определить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комплекс, содержащий антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для индукции пропуска экзона 44 в пре-мРНК DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности, которая комплементарна по меньшей мере с 8 последовательными нуклеотидами любой из SEQ ID NO: 160-195.

2. Комплекс по п.1, где антитело против TfR1 содержит:

(i) определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1) SEQ ID NO: 33, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2) SEQ ID NO: 34, определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3) SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1) SEQ ID NO: 36, определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2) SEQ ID NO: 37 и определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) SEQ ID NO: 32;

(ii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 8, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iii) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 20, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(iv) CDR-H1 SEQ ID NO: 7, CDR-H2 SEQ ID NO: 24, CDR-H3 SEQ ID NO: 9, CDR-L1 SEQ ID NO: 10, CDR-L2 SEQ ID NO: 11 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;

(v) CDR-H1 SEQ ID NO: 51, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50;

(vi) CDR-H1 SEQ ID NO: 64, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50; или

(vii) CDR-H1 SEQ ID NO: 67, CDR-H2 SEQ ID NO: 52, CDR-H3 SEQ ID NO: 53, CDR-L1 SEQ ID NO: 54, CDR-L2 SEQ ID NO: 55 и CDR-L3 SEQ ID NO: 50.

3. Комплекс по п.1 или по п.2, где антитело против TfR1 содержит:

(i) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 76; и/или переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 75;

(ii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 69; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 71; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(iv) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 72; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 70;

(v) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%

идентичную SEQ ID NO: 73; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 74;

(vi) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 73; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 75;

(vii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 76; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 74;

(viii) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 77; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 78;

(ix) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 79; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 80; или

(x) VH, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 77; и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 80.

4. Комплекс по любому из пп.1-3, где антитело против TfR1 содержит:

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

(ii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(iii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(iv) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70;

(v) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

(vi) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

(vii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

(viii) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78;

(ix) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; или

(x) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

5. Комплекс по любому из пп.1-4, где антителом против TfR1 является Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, scFv, Fv или полноразмерный IgG.

- (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;
- (ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;
- (iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;
- (iv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85;
- (v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;
- (vi) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90;
- (vii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;
- (viii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93;
- (ix) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; или
- (x) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

9. Комплекс по любому из пп.1-8, где антитело против TfR1 не связывается специфично со участком связывания трансферрина рецептора трансферрина 1, и/или где антитело против TfR1 не ингибирует связывание трансферрина с рецептором трансферрина 1.

10. Комплекс по любому из пп.1-9, где олигонуклеотид содержит область комплементарности по меньшей мере с 4 последовательными нуклеотидами элемента сплайсинга в пре-мРНК DMD.

11. Комплекс по п.10, где элементом сплайсинга является экзонный энхансер сплайсинга (ESE) в экзоне 44 пре-мРНК DMD, где ESE необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 286-296.

12. Комплекс по п.10, где элементом сплайсинга является точка ветвления, донорный сайт сплайсинга или акцепторный сайт сплайсинга, где элемент сплайсинга необязательно расположен на стыке экзона 43 и интрона 43, в интроне 43, на стыке интрона 43 и экзона 44, на стыке экзона 44 и интрона 44, в интроне 44 или на стыке интрона 44 и экзона 45 пре-мРНК DMD, и дополнительно, где элемент сплайсинга необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 282-285 и 297-301.

13. Комплекс по любому из пп.1-9, где олигонуклеотид содержит последовательность, комплементарную любой из SEQ ID NO: 160-195 или содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминовое основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый

U может быть независимо и необязательно заменен T.

14. Комплекс по любому из пп.1-13, где олигонуклеотид содержит один или больше фосфородиамидат-морфолиновых олигомеров, где олигонуклеотид необязательно является фосфородиамидат-морфолиновым олигомером (РМО).

15. Комплекс по любому из пп.1-14, где антитело против TfR1 ковалентно связано с олигонуклеотидом через расщепляемый линкер, где расщепляемый линкер необязательно содержит последовательность валин-цитруллин.

16. Комплекс по любому из пп.1-15, где антитело против TfR1 ковалентно связано с олигонуклеотидом через конъюгирование к остатку лизина или остатку цистеина антитела.

17. Олигонуклеотид, который направленно взаимодействует с DMD, где олигонуклеотид содержит область комплементарности с любой из SEQ ID NO: 160-195, где область комплементарности необязательно содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов, комплементарных любой из SEQ ID NO: 160-195.

18. Олигонуклеотид по п.17, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 196-267, где олигонуклеотид необязательно содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 196-267, где каждое тиминное основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

19. Способ доставки олигонуклеотида в клетку, включающий контакт клетки с комплексом по любому из пп.1-16 или с олигонуклеотидом по п.17 или по п.18.

20. Способ стимуляции экспрессии или активности белка дистрофина в клетке, включающий контакт клетки с комплексом по любому из пп.1-16 или с олигонуклеотидом по п.17 или по п.18 в количестве, эффективном для стимуляции интернализации олигонуклеотида в клетку, где клетка необязательно является мышечной клеткой.

По доверенности

1/1



ФИГ. 1