

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491449 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.11

(22) Дата подачи заявки
2022.12.02

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ
МОДУЛЯТОРОВ ТРАНСКРИПТОВ ГЕНА UNC13A

(31) 63/285,786; 63/350,206; 63/398,987

(32) 2021.12.03; 2022.06.08; 2022.08.18

(33) US

(86) PCT/US2022/051713

(87) WO 2023/102225 2023.06.08

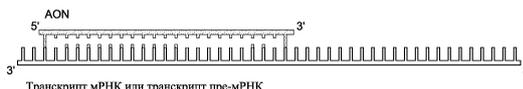
(88) 2024.03.28

(71) Заявитель:
КУРАЛИС КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Хинкли Сандра, Браун Дункан,
Элбаум Дэниэл, Камелгарн Мариса
Элизабет (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам UNC13A с одним или несколькими спейсерами или без спейсера. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A со спейсером (спейсерами) уменьшают транскрипты UNC13A ошибочного сплайсинга и увеличивают транскрипты UNC13A полной длины, тем самым обеспечивая терапевтическую эффективность против неврологических заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD) или болезнь Альцгеймера (AD).



A1

202491449

202491449

A1

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДУЛЯТОРОВ ТРАНСКРИПТОВ ГЕНА UNC13A

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/285786, поданной 3 декабря 2021 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/350206, поданной 8 июня 2022 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/398987, поданной 18 августа 2022 г., содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Область техники настоящего изобретения

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения неврологических заболеваний с применением антисмысловых олигонуклеотидов с переключением сплайсинга UNC13A, в частности, антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A с одним или несколькими спейсерами, которые нацелены на транскрипт UNC13A.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Заболевания двигательных нейронов представляют собой класс неврологических заболеваний, которые приводят к дегенерации и гибели двигательных нейронов, тех нейронов, которые координируют движения произвольных мышц головного мозга. Заболевания двигательных нейронов могут быть спорадическими или наследственными и могут поражать верхние двигательные нейроны и/или нижние двигательные нейроны. Заболевания двигательных нейронов включают боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессивную мышечную атрофию, спинальную мышечную атрофию и постполиомиелитный синдром.

[0004] Боковой амиотрофический склероз (ALS) представляет собой группу заболеваний двигательных нейронов, которыми страдают приблизительно 15000 человек в Соединенных Штатах Америки. ALS характеризуется дегенерацией и гибелью верхних и нижних двигательных нейронов, что приводит к потере контроля произвольных мышц. Гибель двигательных нейронов сопровождается фасцикуляцией и атрофией мышц. Ранние симптомы ALS включают мышечные судороги, мышечную спастичность, мышечную

слабость (например, затрагивающую руку, ногу, шею или диафрагму), невнятную и гнусавую речь, а также трудности с жеванием или глотанием. Со временем наступает потеря силы и контроля над движениями, включая необходимые для речи, еды и дыхания. Прогрессирование заболевания может сопровождаться потерей веса, недоеданием, тревогой, депрессией, повышенным риском пневмонии, мышечными судорогами, невропатией и возможно деменцией. Большинство людей с диагнозом ALS умирают от дыхательной недостаточности в течение пяти лет после первого появления симптомов. В настоящее время не существует эффективного лечения ALS.

[0005] ALS встречается у людей всех возрастов, но чаще всего встречается у людей в возрасте от 55 до 75 лет, с несколько более высокой заболеваемостью у мужчин. ALS можно охарактеризовать как спорадический или семейный. Спорадический ALS возникает случайно и составляет более 90% всех случаев ALS. Семейный ALS составляет 5-10% всех случаев ALS.

[0006] FTD относится к спектру прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, вызванных гибелью нейронов в лобных и височных долях головного мозга. FTD является третьей среди наиболее распространенных форм деменции (после болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви) и второй среди наиболее распространенных форм деменции у лиц в возрасте до 65 лет. По оценкам, FTD поражает от 50 000 до 60 000 человек в Соединенных Штатах Америки. FTD характеризуется изменениями поведения и личности, а также языковой дисфункцией. Формы FTD включают FTD поведенческого варианта (bvFTD), первичную прогрессирующую афазию семантического варианта (svPPA) и первичную прогрессирующую афазию нефлюэнтного варианта (nfvPPA). ALS с FTD характеризуется симптомами, связанными с FTD, наряду с симптомами ALS, такими как мышечная слабость, атрофия, фасцикуляции, спастичность, нарушения речи (дизартрия) и неспособность глотать (дисфагия). FTD обычно приводит к смерти людей в течение 5 - 10 лет, тогда как ALS с FTD часто приводит к смерти в течение 2 - 3 лет после появления первых симптомов заболевания.

[0007] Как и при ALS, не существует известного лечения FTD или ALS с FTD, а также способов лечения, способных предотвратить или замедлить прогрессирование любого из заболеваний.

[0008] Таким образом, существует острая необходимость идентифицировать соединения и/или композиции, способные предотвращать, облегчать и лечить неврологические заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), ALS с FTD, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), травма

головного мозга, повреждение спинного мозга, кортико-базальная дегенерация (CBD), повреждение нерва (например, повреждение плечевого сцепления), невропатии (например, нейропатия, индуцированная химиотерапией), протеинопатии TDP43 (например, хроническая травматическая энцефалопатия, синдром Перри, деменция с тельцами Леви в сочетании с болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона с деменцией или без нее и лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)), эпилепсия, церебральная возрастная TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорная и моторная нейропатия с лицевым началом, комплекс Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемная протеинопатия, СТЕ и синаптические заболевания, такие как аутизм.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0009] Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, содержащим один или несколько спейсеров и содержащим последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины транскрипта UNC13A. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам UNC13A, которые нацелены на транскрипт UNC13A (например, транскрипт UNC13A ошибочного сплайсинга). Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды нацелены на транскрипт для лечения неврологических заболеваний, включая заболевания двигательных нейронов и/или невропатии. Например, олигонуклеотиды UNC13A можно применять для лечения PD, ALS, FTD, ALS с FTD и AD.

[0010] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению, содержащему модифицированный олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит спейсер.

[0011] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению, содержащему модифицированный олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь, и где олигонуклеотид дополнительно содержит

спейсер. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 11 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 10, 9 или 8 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно определенным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов. Согласно определенным вариантам осуществления каждый сегмент олигонуклеотида содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

[0012] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет 95% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет 100% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[0013] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 11 связанных нуклеозидов или самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ

ID NO: 5206-5208.

[0014] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид составляет по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 25 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид составляет по меньшей мере 19 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления спейсер представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, который не способен связываться с нуклеотидным основанием.

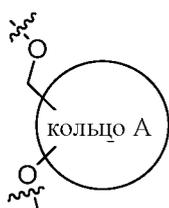
[0015] Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 10 и 15 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 7 и 11 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 14 и 22 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями или по меньшей мере 7 азотистыми основаниями в олигонуклеотиде. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 7 и 9 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен между положениями 15 и 18 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 8 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен в положении 16 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 21 и 24 олигонуклеотида.

[0016] Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 2 и 5 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 8 и 12 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 18 и 22 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер и третий спейсер, где три спейсера расположены в положениях в олигонуклеотиде, так что каждый сегмент олигонуклеотида имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере два из трех спейсеров являются соседними с азотистым основанием гуанин. Согласно различным вариантам осуществления каждый из по меньшей мере двух из трех спейсеров непосредственно предшествует

азотистому основанию гуанин.

[0017] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго или третьего спейсера представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, где несхарный заместитель не содержит кетоновый, альдегидный, кетальный, гемикетальный, ацетальный, гемиацетальный, аминальный или гемиаминальный фрагмент и не способен образовывать ковалентную связь с нуклеотидным основанием.

[0018] Согласно определенным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (X), где:



Формула (X),

кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, S и N, при условии, что А не способно образовывать ковалентную связь с азотистым основанием, и

символ  представляет точку соединения с межнуклеозидной связью.

[0019] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Xa), где:



Формула (Xa).

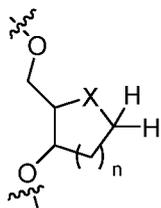
[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу, выбранную из циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, выбранную из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и азепанила.

[0021] Согласно другим вариантам осуществления кольцо А представляет собой тетрагидрофуранил.

[0022] Согласно другим вариантам осуществления кольцо А представляет собой

тетрагидропиранил.

[0023] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой I, где:

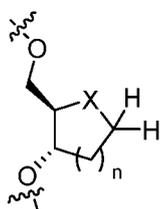


Формула (I)

X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[0024] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой I', где:

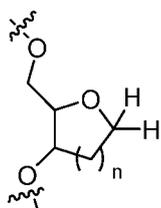


Формула (I')

X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

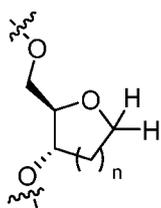
[0025] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia), где:



Формула (Ia), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

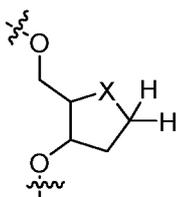
[0026] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia'), где:



Формула (Ia'), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

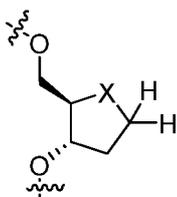
[0027] Согласно определенным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II, где:



Формула (II), и

X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

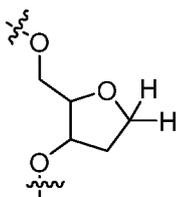
[0028] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II', где:



Формула (II'), и

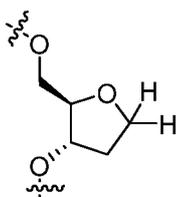
X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

[0029] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa), где:



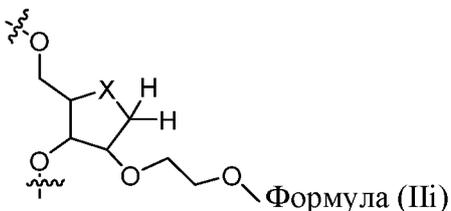
Формула (IIa).

[0030] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa'), где:



Формула (IIa').

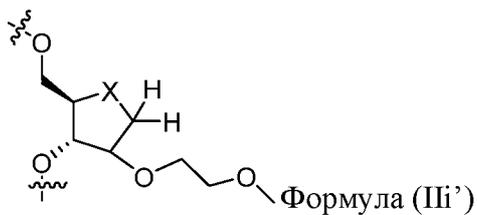
[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III), где:



Формула (III)

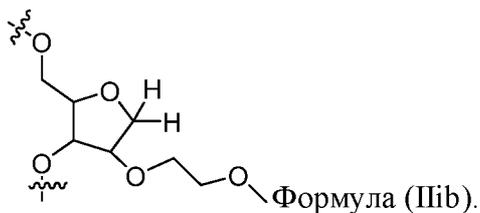
X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III'), где:

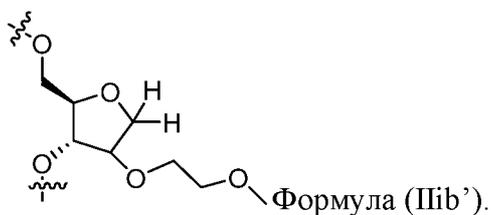


X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

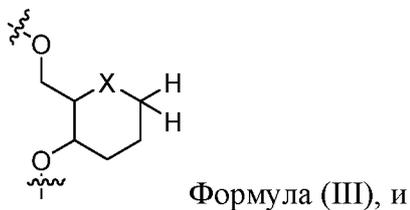
[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iib), где:



[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iib'), где:



[0035] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III, где:



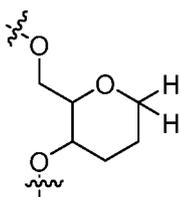
X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

[0036] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III', где:



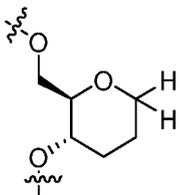
X выбран из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa), где:



Формула (IIIa).

[0038] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa'), где:



Формула (IIIa').

[0039] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 10%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 20%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 25%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 30%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 40%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 50%.

[0040] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид составляет от 12 до 40 олигонуклеотидных единиц в длину.

[0041] Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере одна (т.е., одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (PMO), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

[0042] Согласно различным вариантам осуществления одна или несколько нуклеозидные связи, которые связывают основание в положении 3 или положении 4

олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи. Согласно различным вариантам осуществления только одна нуклеозидная связь, которая связывает основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляет собой фосфодиэфирную связь. Согласно различным вариантам осуществления нуклеозидные связи, которые связывают основание как в положении 3, так и в положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи. Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления только основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, дополнительно связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит второй спейсер, где основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

[0043] Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления только основание, непосредственно следующее за спейсером в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления два основания, непосредственно предшествующие спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно предшествующие спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид включает второй спейсер, и где одно или несколько оснований непосредственно предшествующих второму спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за вторым спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно основание,

непосредственно предшествующее второму спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за вторым спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, диапазон оснований, содержащих по меньшей мере два основания. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, диапазон оснований, содержащих по меньшей мере пять оснований. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит два или более спейсеров, и где диапазон оснований расположен между по меньшей мере двумя спейсерами.

[0044] Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению, содержащему олигонуклеотид, содержащий последовательность азотистых оснований, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Кроме того, настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, содержащему последовательность азотистых оснований, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления последовательность азотистых оснований имеет по меньшей мере 95% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления последовательность азотистых оснований имеет по меньшей мере 100% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид представляет собой любой из 19-мера, 21-мера, 23-мера или 25-мера.

[0045] Согласно различным вариантам осуществления межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь. Согласно различным вариантам осуществления модифицированная межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь. Согласно различным вариантам осуществления все межнуклеозидные связи олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные связи. Согласно различным вариантам осуществления фосфоротиоатная связь имеет одну из конфигурации R_p или конфигурации S_p . Согласно

различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара. Согласно различным вариантам осуществления модифицированный фрагмент сахара представляет собой один из 2'-ОМе модифицированного фрагмента сахара, бициклического фрагмента сахара, 2'-*O*-(2-метоксиэтил) (МОЕ), 2'-дезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты (tcДНК) (например, трициклическая нуклеиновая кислота с этилом (2'О-CH₂-CH₂-4'С) в качестве мостика или трициклическая нуклеиновая кислота с замещенным метилом метиловым (2'О-CH(CH₂)-4'С) мостиком), затрудненной этил-2'-4'-мостиковой нуклеиновой кислоты (сEt), *S*-сEt, tcДНК, гекситол-нуклеиновых кислот (HNA), трициклических аналогов (например, tcДНК) и незакрытых нуклеиновых кислот.

[0046] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 100% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 200% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 300% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 400% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления повышение белка UNC13A полной длины измеряют по сравнению со сниженным уровнем белка UNC13A полной длины, достигаемым с применением антисмыслового олигонуклеотида TDP43. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% снижение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижение транскрипта UNC13A ошибочного сплайсинга.

[0047] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания и/или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту олигонуклеотида из любого из олигонуклеотидов, раскрытых выше. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из: бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), ALS с FTD, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга,

кортико-базальной дегенерации (CBD), повреждения нерва (например, повреждение плечевого сцепления), невропатий (например, нейропатия, индуцированная химиотерапией), протеинопатий TDP43 (например, хроническая травматическая энцефалопатия, синдром Перри, деменция с тельцами Леви в сочетании с болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона с деменцией или без нее, и лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)), эпилепсии, церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, СТЕ и синаптических заболеваний, таких как аутизм. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой ALS. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой FTD. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой ALS с FTD. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой AD. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой PD. Согласно различным вариантам осуществления нейропатия представляет собой нейропатию, индуцированную химиотерапией.

[0048] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу восстановления аксонального отростка и/или регенерации нейрона, причем способ предусматривает воздействие на двигательный нейрон олигонуклеотида из любого из олигонуклеотидов, раскрытых выше. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу увеличения, стимулирования, стабилизации или поддержания экспрессии и/или функции UNC13A в нейроне, причем способ предусматривает воздействие на клетку олигонуклеотидом из любого из олигонуклеотидов, раскрытых выше.

[0049] Согласно различным вариантам осуществления нейрон представляет собой нейрон пациента, нуждающегося в лечении неврологического заболевания и/или невропатии. Согласно различным вариантам осуществления нейропатия представляет собой нейропатию, индуцированную химиотерапией. Согласно различным вариантам осуществления воздействие проводят *in vivo* или *ex vivo*. Согласно различным вариантам осуществления воздействие предусматривает введение олигонуклеотида пациенту, нуждающемуся в этом. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид вводят местно, парентерально, интратекально, внутриталамически, интрацистернально, перорально, ректально, буккально, сублингвально, вагинально, легочно, интратрахеально, интраназально, чрескожно или интрадуоденально. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид вводят перорально. Согласно различным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество олигонуклеотида вводят

интратекально, внутриталамически или интрацистернально. Согласно различным вариантам осуществления пациентом является человек.

[0050] Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотид из любого из олигонуклеотидов, раскрытых выше, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно различным вариантам осуществления фармацевтическая композиция подходит для местного, интратекального, внутриталамического, интрацистернального, интрацеребровентрикулярного, парентерального, перорального, легочного, интратрахеального, интраназального, чрескожного, ректального, буккального, сублингвального, вагинального или интрадуоденального введения.

[0051] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой выше. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), ALS с FTD, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Паркинсона с деменцией, деменции с тельцами Леви, синуклеинопатии, болезни Хантингтона, повреждения плечевого сцепления, повреждения периферических нервов, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга, комплекса туберозного склероза, болезни Пика, таупатий, первичной возрастной таупатии, синдрома Дауна, эпилепсии/судорожного расстройства, депрессии, черепно-мозговой травмы (СТЕ), ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), мультисистемной атрофии, амнестических легких когнитивных нарушений, кортико-базальной дегенерации (CBD) и/или невропатий, таких как невропатия, вызванная химиотерапией, спиноцеребеллярной атаксии (SCA), SCA типа 2, спинальной мышечной атрофии (SMA), паркинсонизма, болезни Ниманна-Пика типа С (NPC), болезни Шарко-Мари-Тута (СМТ), мукополисахаридоза типа II (MPSIIA), муколипидоза IV, GM1 ганглиозидоза, спорадического миозита с тельцами включений (sIBM), болезни Шенлейн-Геноха (HSP), лимбической преобладающей возрастной энцефалопатии TDP-43 (LATE)), церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), болезни Гоше и сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, болезни Перри и синаптических заболеваний, таких как аутизм. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание

представляет собой ALS. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой FTD. Согласно различным вариантам осуществления неврологическое заболевание представляет собой ALS с FTD. Согласно различным вариантам осуществления нейропатией является нейропатия, индуцированная химиотерапией. Согласно различным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят местно, парентерально, перорально, легочно, ректально, буккально, сублингвально, вагинально, интратрахеально, интраназально, интрацестернально, интратекально, внутриталамически, внутривенно, внутримышечно, чрескожно или интрадуоденально. Согласно различным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят интратекально, внутриталамически, интрацеребровентрикулярно или интрацестернально. Согласно различным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество олигонуклеотида вводят интратекально, внутриталамически или интрацестернально. Согласно различным вариантам осуществления пациентом является человек.

[0052] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (PMO), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-O-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-O-метил нуклеозида, 2'-O-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой

кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[0053] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения ALS у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[0054] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения FTD у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи,

алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (PMO), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-O-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-O-метил нуклеозида, 2'-O-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[0055] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения ALS с FTD у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (PMO), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-O-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-O-метил нуклеозида, 2'-O-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной

нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[0056] Согласно различным вариантам осуществления одна или несколько нуклеозидные связи, которые связывают основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи. Согласно различным вариантам осуществления только одна нуклеозидная связь, которая связывает основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляет собой фосфодиэфирную связь. Согласно различным вариантам осуществления нуклеозидные связи, которые связывают основания как в положении 3, так и в положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи. Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления только основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, дополнительно связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит второй спейсер, где основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

[0057] Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления только основание, непосредственно следующее за спейсером в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи. Согласно различным вариантам осуществления два основания, непосредственно предшествующие спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид включает второй спейсер, и где одно или несколько оснований, непосредственно

предшествующих второму спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за вторым спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления одно основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за вторым спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, диапазон оснований, содержащих по меньшей мере два основания. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, диапазон оснований, содержащих по меньшей мере пять оснований. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит два или более спейсеров, и где диапазон оснований расположен между по меньшей мере двумя спейсерами. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид представляет собой любой из 19-мера, 21-мера, 23-мера или 25-мера.

[0058] Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере одна (т.е., одна или несколько) межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь. Согласно различным вариантам осуществления все межнуклеозидные связи олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные связи.

[0059] Кроме того, настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду и фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, причем олигонуклеотид содержит последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где олигонуклеотид содержит спейсер, и где олигонуклеотид способен увеличивать, восстанавливать или стабилизировать экспрессию мРНК UNC13A, способной к трансляции функционального UNC13A, и/или активность, и/или функцию белка UNC13A в клетке или у пациента-человека, страдающего иммуноопосредованным демиелинизирующим заболеванием, и при этом уровень увеличения, восстановления или стабилизации экспрессии, и/или активности, и/или функции достаточен для применения олигонуклеотида в качестве лекарственного средства для лечения иммуноопосредованного демиелинизирующего заболевания.

[0060] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько хиральных центров и/или двойных связей. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды существуют в виде стереоизомеров,

выбранных из геометрических изомеров, энантиомеров и диастереомеров.

[0061] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания и/или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой выше, в комбинации со вторым терапевтическим средством. Согласно различным вариантам осуществления второе терапевтическое средство выбрано из Рилузола (Rilutek), PrimeC (комбинация целекоксиба и ципрофлоксацина), Эдаравона (Radicava), ривастигмина, донепезила, галантамина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, антипсихотических агентов, ингибиторов холинэстеразы, мемантина, бензодиазепиновых противотревожных лекарственных средств, AMX0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), придопидина, двойного AON для интратекального введения (*например*, ВПВ067, ВПВ078 и ВПВ105), ВПВ100, леводопа/карбидопа, дофаминергических агентов (*например*, ропинирол, прамипексол, ротиготин), медроксипростерона, веществ, открывающих KCNQ2/KCNQ3 (*например*, ретигабин, XEN1101, QRL-101), противосудорожных средств и психостимуляторов и/или терапии (*например*, выбранной из дыхательной терапии, физиотерапии, трудотерапии, логопеда, нутритивной поддержки) для лечения указанного неврологического заболевания.

[0062] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического заболевания и/или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой выше, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь, где олигонуклеотид содержит спейсер, и где олигонуклеотид дополнительно содержит нацеливающий фрагмент или фрагмент конъюгата, выбранный из холестерина, липоевой кислоты, пантотеновой кислоты, полиэтиленгликоля и антитела для преодоления гематоэнцефалического барьера.

[0063] Согласно различным вариантам осуществления спейсер представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несахарный заместитель, который не способен связываться с нуклеотидным основанием. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 10 и 15 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 7 и 11 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 14 и 22 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления

спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями или по меньшей мере 7 азотистыми основаниями в олигонуклеотиде. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 7 и 9 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен между положениями 15 и 18 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 8 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен в положении 16 олигонуклеотида.

[0064] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 21 и 24 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 2 и 5 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 8 и 12 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 18 и 22 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер и третий спейсер, где три спейсера расположены в положениях в олигонуклеотиде, так что каждый сегмент олигонуклеотида имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов.

[0065] Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере два из трех спейсеров являются соседними с азотистым основанием гуанин. Согласно различным вариантам осуществления каждый из по меньшей мере двух из трех спейсеров непосредственно предшествует азотистому основанию гуанин.

[0066] Согласно различным вариантам осуществления способов, описанных в настоящем документе, каждый из первого, второго или третьего спейсера представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несахарный заместитель, где несахарный заместитель не содержит кетоновый, альдегидный, кетальный, гемикетальный, ацетальный, гемиацетальный, аминальный или гемиаминальный фрагмент и не способен образовывать ковалентную связь с нуклеотидным основанием.

[0067] Согласно определенным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (X), где:

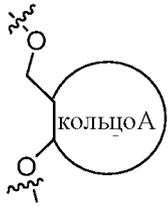


Формула (X),

кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, S и N, при условии, что А не способно образовывать ковалентную связь с азотистым основанием, и

символ $\frac{\text{---}}{\text{---}}$ представляет точку соединения с межнуклеозидной связью.

[0068] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Xa), где:



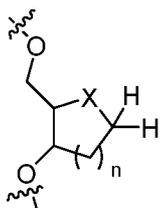
Формула (Xa).

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу, выбранную из циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, выбранную из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и азепанила.

[0070] Согласно другим вариантам осуществления кольцо А представляет собой тетрагидрофуранил.

[0071] Согласно другим вариантам осуществления кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

[0072] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (I), где:

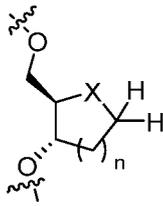


Формула (I)

X выбран из -CH₂- и -O-, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[0073] Согласно различным вариантам осуществления спейсер или второй спейсер представлен формулой (I'), где:

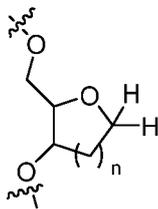


Формула (I')

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

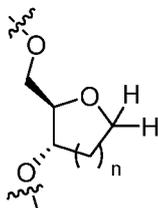
[0074] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia), где:



Формула (Ia), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

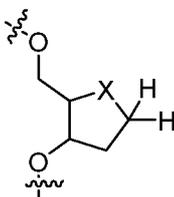
[0075] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia'), где:



Формула (Ia'), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

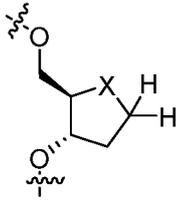
[0076] Согласно определенным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II, где:



Формула (II), и

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

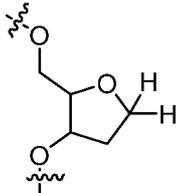
[0077] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II', где:



Формула (II'), и

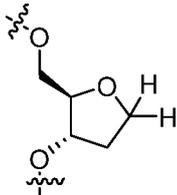
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

[0078] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa), где:



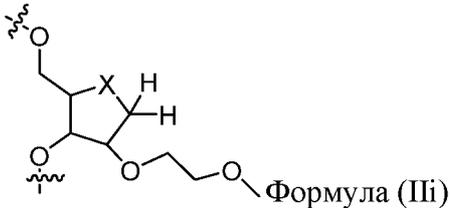
Формула (IIa).

[0079] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa'), где:



Формула (IIa').

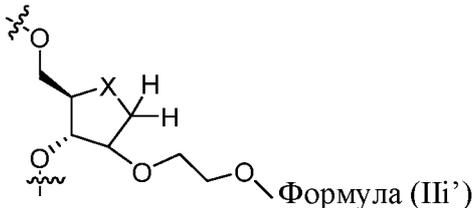
[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III), где:



Формула (III)

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

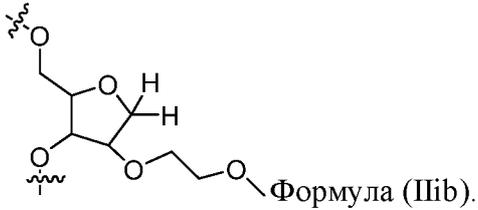
[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III'), где:



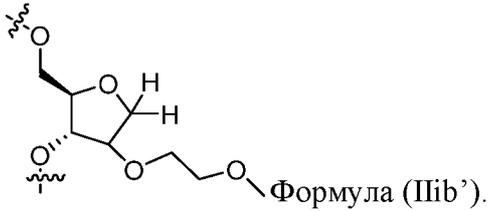
Формула (III')

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (IIIb), где:



[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iib'), где:



[0084] Согласно различным вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III, где:



X выбран из -CH₂- и -O-.

[0085] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III', где:

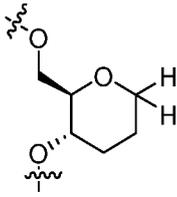


X выбран из -CH₂- и -O-.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa), где:



[0087] Согласно другим вариантам осуществления каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa'), где:



Формула (Ша').

[0088] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 10%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 20%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 25%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 30%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 40%. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 50%.

Краткое описание чертежей

[0089] На фиг. 1 показан пример антисмыслового олигонуклеотида (AON), часть которого комплементарна транскрипту мРНК или транскрипту пре-мРНК. Пунктирные линии указывают положения AON, которые могут быть заняты или не заняты спейсером.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0090] Далее более подробно описаны признаки и другие детали настоящего изобретения. В данной части собраны некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения должны быть прочитаны в свете остальной части описания и понятны специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

[0091] Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, способным нацеливаться на область транскрипта, транскрибируемого из гена. Согласно различным вариантам осуществления такие олигонуклеотиды нацелены на транскрипт UNC13A. Кроме того, настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, включая антисмысловые олигонуклеотидные последовательности, и способам лечения неврологических заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз и лобно-височная деменция, и/или невропатии, такие как невропатия, вызванная химиотерапией, с

их использованием. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды нацелены на последовательность транскриптов UNC13A, что приводит к снижению уровней неправильно сплайсированных транскриптов UNC13A. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие олигонуклеотиды UNC13A, нацеленные на область транскриптов UNC13A, для лечения неврологических заболеваний и/или невропатий, и получение лекарственных средств, содержащих раскрытый олигонуклеотид UNC13A, нацеленный на область транскриптов UNC13A, для использования для лечения неврологического заболевания и/или невропатии.

Определения

[0092] Термины «лечить», «лечение», «терапия» и т.п. применяют в настоящем документе для обозначения в общем достижения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим в смысле частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, приписываемого заболеванию. В контексте настоящего изобретения термин «лечение» охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, особенно человека, и включает: (а) ингибирование заболевания, *т.е.* предотвращение увеличения тяжести или масштаба заболевания, (b) облегчение заболевания, *т.е.* вызывание частичного или полного облегчения заболевания, или (с) предотвращение рецидива заболевания, *т.е.* предотвращение возвращения заболевания в активное состояние после предшествующего успешного лечения симптомов заболевания или лечения заболевания.

[0093] «Профилактика» включает задержку появления клинических симптомов, осложнений или биохимических признаков состояния, нарушения, заболевания или состояния, развивающихся у субъекта, который может страдать этим состоянием, нарушением, заболеванием или состоянием или быть предрасположен к ним, но еще не испытывает или проявляет клинические или субклинические симптомы состояния, нарушения, заболевания или состояния. «Профилактика» включает профилактическое лечение состояния, нарушения, заболевания или состояния у субъекта или развивающиеся у субъекта, включая профилактическое лечение клинических симптомов, осложнений или биохимических признаков состояния, нарушения, заболевания или состояния у субъекта или развивающихся у субъекта.

[0094] В контексте настоящего изобретения термины «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» взаимозаменяемо относятся к любым и всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим агентам и агентам, замедляющим абсорбцию, и т.п., которые

совместимы с фармацевтическим применением. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. Композиции также могут содержать другие активные соединения, обеспечивающие добавочные, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

[0095] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно биологически активное соединение, например, антисмысловой олигонуклеотид UNC13A (AON), как описано в настоящем документе, составленное вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

[0096] «Индивидуум», «пациент» или «субъект» используются взаимозаменяемо и включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, не являющихся человеком, и наиболее предпочтительно человека. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить млекопитающему, такому как человек, но также другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, *например*, домашние животные (*например*, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, овцы, свиньи, лошади и т.п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки, приматы, отличные от человека, и т.п.). Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим, получающим лечение способами согласно настоящему изобретению, желательно является млекопитающее, у которого желательна модуляция экспрессии и/или активности UNC13A.

[0097] В настоящем документе термин «UNC13A» (также известный как гомолог A Unc-13, Munc13-1, KIAA1032, гомолог A unc-13 (*C. elegans*) или гомолог A белка Unc-13) относится к гену или генным продуктам (*например*, белок или транскрипт мРНК (включая пре-мРНК), кодируемый геном), идентифицированным Entrez Gene ID No. 23025, и их аллельным вариантам, а также ортологам, обнаруживаемым у видов, отличных от человека (*например*, приматов или мышей, отличных от человека).

[0098] Термин «транскрипт UNC13A» относится к транскрипту UNC13A, который может представлять собой последовательность пре-мРНК UNC13A или последовательность зрелой РНК UNC13A. Показано, что последовательности транскрипта UNC13A содержат тимин (Т), но специалисту в данной области техники понятно, что тимин (Т) в общем можно заменить урацилом (U) в последовательностях РНК.

[0099] Термин «олигонуклеотид UNC13A», «антисмысловой олигонуклеотид UNC13A» или «AON UNC13A» относится к олигонуклеотиду, который способен увеличивать, восстанавливать или стабилизировать активность UNC13A полной длины,

например, экспрессию UNC13A полной длины, например, мРНК UNC13A полной длины и/или белка UNC13A полной длины. Как правило, олигонуклеотид UNC13A снижает уровень транскриптов UNC13A ошибочного сплайсинга путем нацеливания на транскрипт UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A или UNC13A ошибочного сплайсинга с последовательностью-мишенью). Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A содержит последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины транскрипта, содержащего последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, или части из 15 - 50 смежных азотистых оснований согласно SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Последовательности-мишени UNC13A, как показано, содержат тимин (Т), но специалисту в данной области техники понятно, что тимин (Т) в общем может быть замещен урацилом (U) в последовательностях РНК.

[00100] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A характеризуются присутствием одного или нескольких спейсеров, причем каждый спейсер делит олигонуклеотид UNC13A на сегменты связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A имеют два спейсера. Согласно одному варианту осуществления олигонуклеотиды UNC13A имеют два сегмента связанных нуклеозидов, разделенные одним спейсером. Согласно одному варианту осуществления олигонуклеотиды UNC13A имеют три сегмента связанных нуклеозидов, разделенные двумя спейсерами. Согласно таким вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A имеют один сегмент, содержащий самое большее 7 связанных нуклеозидов. Например, олигонуклеотид UNC13A может иметь от 5'-конца к 3'-концу 5 связанных нуклеозидов, за которыми следует спейсер, 10 связанных нуклеозидов, за которыми следует второй спейсер и 8 связанных нуклеозидов. Таким образом, первый сегмент из 5 связанных нуклеозидов соответствует одному сегменту, содержащему самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A имеют три спейсера, которые делят олигонуклеотид UNC13A на четыре сегмента. Согласно различным вариантам осуществления каждый из четырех сегментов олигонуклеотида UNC13A содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

[00101] В контексте настоящего изобретения термин «олигонуклеотид UNC13A» охватывает «родительский олигонуклеотид UNC13A», «олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами» (например, олигонуклеотид UNC13A с двумя спейсерами или олигонуклеотид UNC13A с тремя спейсерами), «вариант олигонуклеотида UNC13A с одним или несколькими спейсерами». Примеры олигонуклеотидов UNC13A включают олигонуклеотиды, содержащие последовательность

согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[00102] Термин «родительский олигонуклеотид UNC13A» относится к олигонуклеотиду, который нацелен на транскрипт UNC13A и способен увеличивать, восстанавливать или стабилизировать активность UNC13A полной длины, например, экспрессию UNC13A полной длины, например, экспрессию мРНК UNC13A полной длины и/или белка UNC13A полной длины. Родительские олигонуклеотиды UNC13A не содержат спейсер. Примеры родительских олигонуклеотидов UNC13A включают олигонуклеотиды, содержащие последовательность согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264. Как описано ниже, олигонуклеотид UNC13A со спейсерами и варианты олигонуклеотида UNC13A описаны в отношении соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A.

[00103] Термин «вариант олигонуклеотида UNC13A» относится к олигонуклеотиду UNC13A, который представляет собой модифицированный вариант соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A. Например, вариант олигонуклеотида UNC13A представляет собой укороченный вариант родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления вариант олигонуклеотида UNC13A представляет собой любой из 15-меров, 16-меров, 17-меров, 18-меров, 19-меров, 20-меров, 21-меров, 22-меров, 23-меров, 24-меров, 25-меров, 26-меров или 27-меров. Примеры вариантов олигонуклеотида UNC13A включают олигонуклеотиды, содержащие последовательность согласно любому из SEQ ID NO: 2529-3792. Согласно различным вариантам осуществления варианты олигонуклеотида UNC13A содержат один или несколько спейсеров. Такие варианты олигонуклеотида UNC13A содержат последовательность согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[00104] Термин «олигонуклеотид с одним или несколькими спейсерами» или «олигонуклеотид, содержащий спейсер» относится к олигонуклеотиду по меньшей мере с одним спейсером. Олигонуклеотид с одним или несколькими спейсерами может согласно различным вариантам осуществления включать один спейсер, два спейсера, три спейсера, четыре спейсера, пять спейсеров, шесть спейсеров, семь спейсеров, восемь спейсеров, девять спейсеров или десять спейсеров. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид, содержащий один или несколько спейсеров, включает по меньшей мере один сегмент, содержащий самое большее 7 связанных нуклеозидов. Например, как описано в направлении от 5' к 3', олигонуклеотид, содержащий спейсер, может включать сегмент с 7 связанными нуклеозидами, за которым следует спейсер, второй сегмент с 9 связанными нуклеозидами, за которым следует второй спейсер и третий сегмент с 7

связанными нуклеозидами. В настоящем документе каждый из первого сегмента из 7 связанных нуклеозидов и третьего сегмента из 7 связанных нуклеозидов представляет собой сегменты, содержащие самое большее 7 связанных нуклеозидов. В качестве другого примера, олигонуклеотид, содержащий спейсер, может включать сегмент с 10 связанными нуклеозидами, за которым следует спейсер, второй сегмент с 10 связанными нуклеозидами, за которым следует второй спейсер, и третий сегмент с 3 связанными нуклеозидами. В настоящем документе третий сегмент из 3 связанных нуклеозидов представляет собой сегмент, содержащий самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид с одним или несколькими спейсерами включает множество сегментов, содержащих самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления каждый сегмент олигонуклеотида с одним или несколькими спейсерами содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов. Например, олигонуклеотид может представлять собой 23-мер и включать два спейсера, которые делят 23-мер на три отдельных сегмента по 7 связанных нуклеозидов каждый. Следовательно, каждый сегмент олигонуклеотида имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов.

[00105] В общем, олигонуклеотиды UNC13A, содержащие один или несколько спейсеров, описываются со ссылкой на соответствующий родительский олигонуклеотид UNC13A или соответствующий вариант олигонуклеотида UNC13A. Примеры олигонуклеотидов UNC13A, содержащие один или несколько спейсеров, включают любой из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[00106] Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров могут быть расположены в одном или нескольких положениях олигонуклеотида. Спейсер может быть расположен между первым положением и вторым положением олигонуклеотида. В контексте настоящего изобретения спейсер, расположенный между первым положением и вторым положением, охватывает спейсер, расположенный в первом положении, расположенный во втором положении или расположенный в любом положении олигонуклеотида, расположенном между первым положением и вторым положением.

[00107] В настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» означает количество олигонуклеотида, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы, животного или человека, которую ищет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Согласно одному варианту осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины транскрипта, содержащего последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208,

или части из 15 - 50 смежных азотистых оснований согласно SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Олигонуклеотид вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения и/или профилактики заболевания, состояния, нарушения или статуса, например, неврологического заболевания и/или невропатии. Альтернативно, терапевтически эффективное количество олигонуклеотида представляет собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, например, количество, которое приводит к предотвращению или уменьшению симптомов, связанных с заболеванием, связанным со снижением активности UNC13A в двигательных нейронах.

[00108] Фраза «олигонуклеотид UNC13A, нацеленный на транскрипт UNC13A» относится к олигонуклеотиду UNC13A, который связывается с транскриптом UNC13A.

[00109] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемая соль (соли)» относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в олигонуклеотиде UNC13A, используемом в композициях согласно настоящему изобретению. Олигонуклеотид UNC13A, включенный в композиции согласно настоящему изобретению, который является основным по своей природе, способен образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, *т.е.* соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая без ограничения соли малата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислотного фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, fumarата, глюконата, глюкуроната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, *n*-толуолсульфоната и памоата (*т.е.* 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Олигонуклеотид UNC13A, включенный в композиции согласно настоящему изобретению, который включает аминогруппу, может образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Соединения, включенные в композиции согласно настоящему изобретению, имеющие кислотную природу, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия и лития. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему

изобретению включают, например, фармацевтически приемлемые соли олигонуклеотидов UNC13A, которые включают последовательность согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[00110] Олигонуклеотид UNC13A согласно настоящему изобретению может содержать один или несколько хиральных центров, групп, связей и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Термин «стереоизомеры», используемый в настоящем документе, включает все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Эти соединения могут быть обозначены символами «R» или «S» (или «Rp», или «Sp») в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома, например, стереогенного атома углерода, фосфора или серы. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или несколько связей соединения могут иметь конфигурацию Rp или Sp (*например*, одна или несколько фосфоротиоатные связи имеют конфигурацию либо Rp, либо Sp). Конфигурация каждой фосфоротиоатной связи может быть независимой от другой фосфоротиоатной связи (*например*, одна фосфоротиоатная связь имеет конфигурацию Rp, а вторая фосфоротиоатная связь имеет конфигурацию Sp). Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A может иметь смешанную конфигурацию фосфоротиоатных связей. Например, олигонуклеотид UNC13A может иметь пять фосфоротиоатных связей в конфигурации Rp, за которыми следуют пятнадцать фосфоротиоатных связей в конфигурации Sp, за которыми следуют пять фосфоротиоатных связей в конфигурации Rp. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут обозначаться в номенклатуре «(±)», но специалисту в данной области техники понятно, что структура может неявно обозначать хиральный центр.

[00111] Индивидуальные стереоизомеры олигонуклеотида UNC13A согласно настоящему изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем получения рацемических смесей с использованием способов разделения, хорошо известных специалистам в данной области техники. Примерами таких способов разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и высвобождение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего агента, или (3)

прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Стереизомерные смеси также можно разделить на составляющие их компоненты стереоизомеры с помощью хорошо известных способов, таких как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая сверхкритическая жидкостная хроматография, хирально-фазовая хроматография с псевдодвижущимся слоем, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоизомеры также можно получить из стереомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

[00112] Олигонуклеотид UNC13A, раскрытый в настоящем документе, может существовать как в сольватированной, так и в несольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

[00113] Настоящее изобретение также охватывает флуоресцентно меченные соединения согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению (*т.е.* изотопно-меченные олигонуклеотиды UNC13A), которые идентичны перечисленным в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, широко встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно.

[00114] Определенные раскрытые изотопно-меченные соединения (*например*, меченные ^3H , ^{14}C , или ^{35}S) полезны в анализах распределения соединений и/или субстратов в тканях. Тритированные (*т.е.* ^3H), углерод-14 (*т.е.* ^{14}C) изотопы являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (*т.е.* ^2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (*например*, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозе) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

[00115] В контексте настоящего изобретения «2'-O-(2-метоксиэтил)» (также

2'-МОЕ и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ и МОЕ) относится к *O*-метоксиэтильной модификации положения 2' фуранозного кольца. 2'-O-(2-метоксиэтил) используется взаимозаменяемо как «2'-*O*-метоксиэтил» в настоящем описании. Фрагмент сахара в нуклеозиде, модифицированном 2'-МОЕ, представляет собой модифицированный сахар.

[00116] В контексте настоящего изобретения «2'-МОЕ нуклеозид» (также 2'-*O*-(2-метоксиэтил) нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ модифицированный фрагмент сахара.

[00117] В контексте настоящего изобретения «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий заместитель в положении 2' фуранозного кольца, отличный от Н или ОН. Согласно определенным вариантам осуществления 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с модификациями бициклического сахара.

[00118] В контексте настоящего изобретения «5-метилцитозин» (5-МеС) означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной к положению 5. 5-метилцитозин (5-МеС) представляет собой модифицированное азотистое основание.

[00119] В контексте настоящего изобретения термин «бициклический сахар» означает фуранозное кольцо, модифицированное мостиком из двух атомов. Бициклический сахар представляет собой модифицированный сахар.

[00120] В контексте настоящего изобретения термин «бициклический нуклеозид» (также BNA) означает нуклеозид, имеющий фрагмент сахара, содержащий мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, образуя таким образом бициклическую кольцевую систему. Согласно определенным вариантам осуществления мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахарного кольца.

[00121] В контексте настоящего изобретения термин «кэп-структура» или «концевой кэп-фрагмент» означает химические модификации, которые включены при любом конце антисмыслового соединения.

[00122] В контексте настоящего изобретения «сEt» или «затрудненный этил» означает бициклический нуклеозид, имеющий фрагмент сахара, содержащий мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, причем мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)—O-2'.

[00123] В контексте настоящего изобретения «нуклеозид затрудненный этил» (также нуклеозид сEt) означает нуклеозид, содержащий бициклический фрагмент сахара, содержащий мостик 4'-CH(CH₃)-O-2'. Согласно некоторым вариантам осуществления сEt может быть модифицирован. Согласно некоторым вариантам осуществления сEt может представлять собой *S*-сEt (в *S*-затрудненной этил-2'-4'-мостиковой нуклеиновой кислоте). Согласно некоторым другим вариантам осуществления сEt может представлять собой *R*-сEt.

[00124] В контексте настоящего изобретения термин «межнуклеозидная связь» относится к ковалентной связи между соседними нуклеозидами в олигонуклеотиде. Согласно некоторым вариантам осуществления в контексте настоящего изобретения «неприродная связь» относится к «модифицированной межнуклеозидной связи».

[00125] В контексте настоящего изобретения термин «смежный» в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, азотистым основаниям, фрагментам сахара или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, «смежные азотистые основания» означают азотистые основания, которые непосредственно соседствуют друг с другом в последовательности. Например, напротив, два нуклеозида, разделенные спейсером, не являются смежными.

[00126] В контексте настоящего изобретения термин «запертая нуклеиновая кислота», или «LNA», или «LNA нуклеозиды» означает мономеры нуклеиновой кислоты, имеющие мостик (*например*, метиленовый, этиленовый, аминокси- или оксиимино-мостик), соединяющий два атома углерода между положениями 4' и 2' нуклеозидной сахарной единицы, образуя таким образом бициклический сахар. Примеры такого бициклического сахара включают без ограничения (A) α -L-метиленокси (4'-CH₂—O-2') LNA, (B) β -D-метиленокси (4'-CH₂—O-2') LNA, (C) этиленокси (4'-(CH₂)₂—O-2') LNA, (D) аминокси (4'-CH₂—O—N(R)-2') LNA и (E) оксиамино (4'-CH₂—N(R)—O-2') LNA, где R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу (см. патент США № 7427672, выданный 23 сентября 2008 г.).

[00127] В контексте настоящего изобретения соединения LNA включают без ограничения соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между положениями 4' и 2' сахара, где каждый из мостиков независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из — [C(R₁)(R₂)]_n —, —C(R₁)=C(R₂)—, —C(R₁)=N—, —C(=NR₁)—, —C(=O)—, —C(=S)—, —O—, —Si(R₁)₂—, —S(=O)_x— и —N(R₁)—, где x представляет собой 0, 1 или 2, n представляет собой 1, 2, 3 или 4, каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁), или сульфоксил (S(=O)-J₁), и каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил,

гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂ аминоалкил или защитную группу.

[00128] Примеры 4'-2' мостиковых групп, охватываемых определением LNA, включают без определения одну из формул: $—[C(R_1)(R_2)]_n—$, $—[C(R_1)(R_2)]_n—O—$, $—C(R_1R_2)—N(R_1)—O—$ или $—C(R_1R_2)—O—N(R_1)—$. Кроме того, другие мостиковые группы, охватываемые определением LNA, представляют собой мостики 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' и 4'-CH₂-N(R₁)-O-2', где каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

[00129] В определение LNA согласно настоящему изобретению также включены LNA, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного сахарного кольца соединена с 4'-атомом углерода сахарного кольца, образуя таким образом мостик с образованием бициклического сахарного фрагмента. Мостом может быть метиленовая ($—CH_2—$) группа, соединяющая 2'-атом кислорода и 4'-атом углерода, для чего используется термин метиленокси (4'-CH₂-O-2') LNA. Кроме того, в случае бициклического сахарного фрагмента, имеющего этиленовую мостиковую группу в этом положении, используется термин этиленокси (4'-CH₂CH₂-O-2') LNA.

[00130] В контексте настоящего изобретения «спейсер» относится к замещающей нуклеозид группе (*например*, нуклеозидной группе, которая заменяет нуклеозид, присутствующий в родительском олигонуклеотиде UNC13A). Спейсер характеризуется отсутствием нуклеотидного основания и заменой нуклеозидного фрагмента сахара несхарным заместителем. В группе несхарного заместителя отсутствуют альдегидная, кетоновая, ацетальная, кетальная, гемиацетальная или гемикетальная группа. Таким образом, группа несхарного заместителя спейсера способна присоединиться к 3'- и 5'-положениям нуклеозидов, соседних со спейсером, через межнуклеозидный линкер, как описано в настоящем документе, но не способна образовывать ковалентную связь с нуклеотидным основанием (*т.е.* не способна связывать азотистое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, группа конъюгата или концевая группа в олигонуклеотиде). Обычно олигонуклеотид UNC13A со спейсером описывается в отношении родительского олигонуклеотида UNC13A, где спейсер заменяет нуклеозид родительского олигонуклеотида UNC13A. Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения спейсер не может гибридизоваться с нуклеозидом, содержащим азотистое основание в соответствующем положении транскрипта UNC13A, в числовом порядке длины олигонуклеотида AON (*т.е.*, если спейсер расположен после нуклеозида 4 в AON (*т.е.* в положении 5 от 5'-конца), спейсер не комплементарен нуклеозиду (A, C, G

или U) в том же соответствующем положении целевого транскрипта UNC13A)).

[00131] В контексте настоящего изобретения термин «несоответствие» или «некомплементарная группа» относится к случаю, когда группа (например, азотистое основание) первой нуклеиновой кислоты не способна образовывать пары с соответствующей группой (например, азотистым основанием) второй или целевой нуклеиновой кислоты.

[00132] В контексте настоящего изобретения термин «модифицированная межнуклеозидная связь» относится к замене или любому изменению встречающейся в природе межнуклеозидной связи (*например*, фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

[00133] В контексте настоящего изобретения «модифицированное азотистое основание» означает любое азотистое основание, кроме аденина, цитозина, гуанина, тимина или урацила. Примеры модифицированного азотистого основания включают 5-метилцитозин, псевдоуридин или 5-метоксиуридин. «Немодифицированное азотистое основание» означает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), а также пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

[00134] В контексте настоящего изобретения «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, имеющий независимо модифицированный фрагмент сахара и/или модифицированное азотистое основание. Универсальное основание представляет собой модифицированное азотистое основание, которое может образовывать пары с любым из пяти немодифицированных нуклеиновых оснований. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеотид с удалённым азотистым основанием, у которых отсутствует азотистое основание. Однако модифицированные нуклеозиды не включают спейсеры или другие группы, неспособные связывать азотистые основания.

[00135] В контексте настоящего изобретения термин «связанные нуклеозиды» представляет собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывной последовательности (*т.е.* между связанными нуклеозидами не представлено никаких дополнительных нуклеозидов). Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид может иметь разные сегменты связанных нуклеозидов, соединённых через спейсер. В настоящем документе спейсер (*т.е.* замена нуклеозида) не рассматривается как нуклеозид и, следовательно, делит олигонуклеотид на два сегмента связанных нуклеозидов. Олигонуклеотид может содержать первый сегмент Y-связанных нуклеозидов (*например*, Y-нуклеозидов, которые соединены в непрерывную последовательность), за которым следует спейсер, а затем второй сегмент Z-связанных нуклеозидов. В настоящем документе Y- и Z-связанные нуклеозиды описаны либо в направлении от 5' к 3', либо в направлении от 3' к 5'. Согласно различным вариантам осуществления первый сегмент состоит из 7 или менее

связанных нуклеозидов (например, $Y=7$ или менее), тогда как второй сегмент содержит 8 или более связанных нуклеозидов (*например*, $Z=8$ или более).

[00136] В контексте настоящего изобретения «модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну (*т.е.* одну или более) модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное азотистое основание.

[00137] В контексте настоящего «модифицированный сахар» или «модифицированный фрагмент сахара» означает модифицированный фуранозильный фрагмент сахара или модифицированный фрагмент сахара, имеющий иной, чем фуранозильный фрагмент, который может связывать азотистое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, группа конъюгата или концевая группа в олигонуклеотиде.

[00138] В контексте настоящего изобретения «мономер» означает одну единицу олигомера. Мономеры включают без ограничения нуклеозиды и нуклеотиды, встречающиеся в природе или модифицированные.

[00139] В контексте настоящего изобретения «мотив» означает структуру немодифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

[00140] В контексте настоящего изобретения «природный фрагмент сахара» означает фрагмент сахара, обнаруживаемый в ДНК (2'-H) или РНК (2'-ОН).

[00141] В контексте настоящего изобретения «встречающаяся в природе межнуклеозидная связь» означает 3'-5'-фосфодиэфирную связь.

[00142] В контексте настоящего изобретения термин «некомплементарные азотистые основания» относится к паре азотистых оснований, которые не образуют водородных связей друг с другом или иным образом не поддерживают гибридизацию.

[00143] В контексте настоящего изобретения термин «нуклеиновая кислота» относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает без ограничения рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, некодирующую РНК, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (siРНК), короткие шпилечные РНК (shРНК) и микроРНК (miРНК).

[00144] В контексте настоящего изобретения термин «азотистое основание» означает гетероциклический фрагмент, способный образовывать пары оснований с основанием другой нуклеиновой кислоты.

[00145] В контексте настоящего изобретения термин «комплементарность азотистых оснований» относится к азотистому основанию, которое способно образовывать

пары оснований с другим азотистым основанием. Например, в ДНК аденин (А) комплементарен тимину (Т). Например, в РНК аденин (А) комплементарен урацилу (U). Согласно определенным вариантам осуществления комплементарное азотистое основание относится к азотистому основанию антисмыслового соединения, которое способно образовывать пары оснований с соответствующим азотистым основанием его целевой нуклеиновой кислоты. Например, если азотистое основание в определенном положении антисмыслового соединения способно образовывать водородную связь с азотистым основанием в определенном положении целевой нуклеиновой кислоты, то положение водородной связи между олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислотой считается комплементарным при этой паре азотистых оснований.

[00146] В контексте настоящего изобретения термин «последовательность азотистых оснований» означает порядок азотистых оснований, независимый от какой-либо модификации сахара, связи и/или азотистых оснований.

[00147] В контексте настоящего изобретения термин «нуклеозид» относится к азотистому основанию, связанному с сахаром. Термин «нуклеозид» также включает «модифицированный нуклеозид», который независимо имеет модифицированный фрагмент сахара и/или модифицированное азотистое основание.

[00148] В контексте настоящего изобретения термин «нуклеозидный миметик» включает структуры, используемые для замены сахара или сахара и основания и не обязательно связи в одном или нескольких положениях олигомерного соединения, как например, нуклеозидные миметики, содержащие морфолино, циклогексенил, циклогексил, тетрагидропиранил, бицикло или трицикло миметики сахара, *например*, нефуранозные сахарные единицы. Нуклеотидный миметик включает структуры, используемые для замены нуклеозида и связи в одном или нескольких положениях олигомерного соединения, как например, пептидные нуклеиновые кислоты или морфолино (морфолино, связанные фосфородиамидатной или другой нефосфодиэфирной связью). Сахарный суррогат перекрывается с немного более широким термином «нуклеозидный миметик», но предназначен только для обозначения замены сахарной единицы (фуранозного кольца). Тетрагидропиранильные кольца, раскрытые в настоящем документе, являются иллюстративным примером сахарного суррогата, в котором фуранозная сахарная группа заменена тетрагидропиранильной кольцевой системой. «Миметик» относится к группам, которые содержат замещение сахара, азотистого основания и/или межнуклеозидной связи. Обычно миметик используют вместо сахара или комбинации сахар-межнуклеозидная связь, а азотистое основание сохраняют для гибридизации с выбранной мишенью.

[00149] В контексте настоящего изобретения термин «нуклеотид» означает

нуклеозид, имеющий фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарной частью нуклеозида.

[00150] В контексте настоящего изобретения термин «олигомерное соединение» или «олигомер» означает полимер связанных мономерных субъединиц, который способен гибридизоваться по меньшей мере с участком молекулы нуклеиновой кислоты.

[00151] В контексте настоящего изобретения термин «олигонуклеотид» означает полимер, состоящий из одного или нескольких сегментов связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга.

[00152] В контексте настоящего изобретения «область горячей точки» представляет собой диапазон азотистых оснований целевой нуклеиновой кислоты, поддающийся модуляции сплайсинга целевой нуклеиновой кислоты, опосредованной олигомерным соединением.

[00153] В контексте настоящего изобретения термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Хотя это не ограничивается конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридации включает водородную связь, которая может быть водородной связью Уотсона-Крика, Хугстина или обратной водородной связью Хугстина между комплементарными азотистыми основаниями.

[00154] В контексте настоящего изобретения «увеличение уровня активности» относится к большей транскрипционной экспрессии, более точному сплайсингу, приводящему к экспрессии полноразмерной зрелой мРНК и/или белка, и/или большей активности по сравнению с транскрипционной экспрессией или активностью в необработанном или контрольном образце.

Антисмысловые терапевтические средства

[00155] Антисмысловые терапевтические средства представляют собой класс соединений на основе нуклеиновых кислот, которые можно использовать для модуляции транскрипта, такого как мРНК. Согласно различным вариантам осуществления антисмысловые терапевтические средства содержат один или несколько спейсеров и могут использоваться для модуляции транскрипта, который транскрибируется с гена, такого как пре-мРНК UNC13A.

[00156] Антисмысловые терапевтические средства могут представлять собой соединения на основе одно- или двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),

рибонуклеиновой кислоты (РНК) или химические аналоги ДНК/РНК. В общем, антисмысловые терапевтические средства разработаны так, чтобы включать последовательность, которая комплементарна или почти комплементарна последовательности мРНК или пре-мРНК, транскрибируемой из данного гена, чтобы способствовать связыванию антисмыслового терапевтического средства с пре-мРНК или мРНК. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые терапевтические средства действуют путем связывания с мРНК или пре-мРНК, тем самым ингибируя трансляцию белка, изменяя сплайсинг пре-мРНК в зрелую мРНК (*например*, предотвращая связывание соответствующих белков, таких как белки-активаторы сплайсинга), и/или вызывая разрушение мРНК. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловая терапевтическая последовательность комплементарна части смысловой последовательности целевого гена или мРНК. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые терапевтические средства, описанные в настоящем документе, представляют собой соединения на основе олигонуклеотидов, которые включают олигонуклеотидную последовательность, комплементарную смысловой пре-мРНК или ее части, и один или несколько спейсеров. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые терапевтические средства, описанные в настоящем документе, также могут представлять собой соединения на основе химических аналогов нуклеотидов.

[00157] Согласно определенным вариантам осуществления олигонуклеотид, такой как раскрытый в настоящем документе, может представлять собой олигонуклеотидную последовательность длиной от 5 до 100 олигонуклеотидных единиц, например, от 10 до 60 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 12 до 50 олигонуклеотидных единиц в длину, от 14 до 40 олигонуклеотидных единиц в длину, от 10 до 30 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 14 до 30 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 14 до 25 или от 15 до 22 олигонуклеотидных единиц в длину, или 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27 олигонуклеотидных единиц в длину. В настоящем документе «олигонуклеотидная единица» относится либо к нуклеозиду (например, нуклеозиду, который включает сахар и/или азотистое основание), либо к замещающей нуклеозид группе (например, спейсер) олигонуклеотида.

[00158] Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляют 25 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляют 23 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляют 21 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления

олигонуклеотиды составляют 19 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26 или по меньшей мере 27 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 18 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 19 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 20 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 21 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 22 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 23 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 24 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 25 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 26 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды составляет по меньшей мере 27 олигонуклеотидных единиц в длину.

[00159] Согласно определенным вариантам осуществления AON могут включать химически модифицированные нуклеозиды (например, 2'-О-метилованные нуклеозиды или 2'-О-(2-метоксиэтил)нуклеозиды), а также модифицированные межнуклеозидные связи (например, фосфоротиоатные связи). Согласно определенным вариантам осуществления AON, описанные в настоящем документе, включают олигонуклеотидные последовательности, которые комплементарны последовательностям РНК, таким как последовательности мРНК UNC13A. Согласно определенным вариантам осуществления AON, описанные в настоящем документе, могут включать химически модифицированные нуклеозиды и модифицированные межнуклеозидные связи (например, фосфоротиоатные связи). Согласно конкретным вариантам осуществления AON, описанные в настоящем документе, включают один или несколько спейсеров.

[00160] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько спейсеров. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды содержат один спейсер. Согласно различным вариантам осуществления

олигонуклеотиды содержат два спейсера. Например, олигонуклеотид включает 23 олигонуклеотидные единицы с 21 азотистым основанием и двумя замещающими нуклеозид группами (например, двумя спейсерами). Согласно другим вариантам осуществления в настоящем документе описаны олигонуклеотиды с одним спейсером и олигонуклеотиды с двумя спейсерами. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды содержат три спейсера.

[00161] Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид может представлять собой без ограничения ингибиторы транскрипта гена (например, shPНК, siPНК, PNA, LNA, 2'-O- метил (2'OMe) антисмысловой олигонуклеотид (AON), 2'-O- (2-метоксиэтил) (MOE) AON, или олигомеры морфолино (*например*, фосфородиамидат морфолино (PMO))), или композиции, которые включают такие соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (AON), содержащий 2'OMe (*например*, AON, содержащий один или несколько модифицированных 2'OMe сахаров), MOE (*например*, AON, содержащий один или несколько модифицированных MOE сахаров), пептидные нуклеиновые кислоты (*например*, AON, содержащий одну или несколько единиц N- (2-аминоэтил)-глицина, связанных амидными связями или карбонильно-метиленовой связью, в качестве повторяющихся единиц вместо сахарофосфатной основной цепи), закрытые нуклеиновые кислоты (*например*, AON, содержащий одну или закрытых рибоз, который может представлять собой смесь 2'-дезоксинуклеотидов или 2'OMe нуклеотидов), с-ET (*например*, AON, содержащий один или несколько сахаров сET), затрудненный метоксиэтил (сMOE) (*например*, AON, содержащий один или несколько сахаров сMOE), морфолиноолигомер (*например*, AON, содержащий основную цепь, содержащую один или несколько PMO), дезокси-2'-фторнуклеозид (*например*, AON, содержащий один или несколько 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозидов), трицикло-ДНК (tcДНК) (*например*, AON, содержащий один или несколько модифицированных сахаров tcДНК), 2'-O,4'-C-этилен-мостиковая нуклеиновая кислота (ENA) (*например*, AON, содержащий один или несколько модифицированных ENA сахаров) или гексит-нуклеиновые кислоты (HNA) (*например*, AON, содержащий один или несколько модифицированных HNA сахаров). Согласно некоторым вариантам осуществления AON содержит одну или несколько межнуклеозидных связей, независимо выбранных из фосфотриэфирной связи, фосфодиэфирной связи, фосфотриэфирной связи, метилфосфонатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатморфолино (PMO) (морфолино) связи, связи PNA или любой комбинации фосфотриэфирной связи, фосфодиэфирной связи, фосфотриэфирной связи,

метилфосфонатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной морфолино (PMO) (морфолино) связи и PNA-связи. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит одну или несколько фосфоротиоатных связей, фосфодиэфирных связей или комбинации фосфоротиоатных и фосфодиэфирных связей.

[00162] Пептидные нуклеиновые кислоты (PNA) представляют собой короткие искусственно синтезированные полимеры, структура которых имитирует ДНК или РНК. PNA включают основную цепь, состоящую из повторяющихся звеньев N-(2-аминоэтил)глицина, связанных пептидными связями. Согласно определенным вариантам осуществления PNA, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве антисмысловых терапевтических средств, которые связываются с последовательностями РНК с высокой специфичностью и повышают, восстанавливают и/или стабилизируют уровни (*например*, полноразмерные уровни мРНК UNC13A или уровни белка) и/или активность (*например*, биологическую активность, например, активность UNC13A).

[00163] Закрытые нуклеиновые кислоты (LNA) представляют собой олигонуклеотидные последовательности, которые включают один или несколько модифицированных нуклеотидов РНК, в которых рибозный фрагмент модифицирован дополнительным мостиком, соединяющим 2'-кислород и 4'-углерод. Полагают, что LNA имеют более высокие значения T_m , чем аналогичные олигонуклеотидные последовательности. Согласно определенным вариантам осуществления LNA, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве антисмысловых терапевтических средств, которые связываются с последовательностями РНК с высокой специфичностью. Например, LNA могут связываться с пре-мРНК UNC13A и предотвращать неправильный сплайсинг пре-мРНК UNC13A, а также увеличивать, восстанавливать и/или стабилизировать уровни UNC13A (*например*, уровни мРНК или белка UNC13A) и/или активность (*например*, биологическую активность, например, активность UNC13A).

[00164] Морфолиноолигомеры представляют собой олигонуклеотидные соединения, которые включают основания ДНК, прикрепленные к основной цепи метиленморфолиновых колец, связанных через фосфордиамидатные группы. Согласно определенным вариантам осуществления олигомеры морфолино согласно настоящему изобретению могут быть разработаны для связывания со специфической представляющей интерес последовательностью пре-мРНК. Например, морфолиноолигомеры связываются с пре-мРНК UNC13A, тем самым предотвращая ошибочный сплайсинг пре-мРНК и повышая, восстанавливая и/или стабилизируя уровни (*например*, уровни мРНК или белка UNC13A) и/или активность UNC13A (*например*, биологическую активность, например,

активность UNC13A). Согласно определенным вариантам осуществления морфолиноолигомеры UNC13A, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве антисмысловых терапевтических средств, которые связываются с последовательностями пре-мРНК UNC13A с высокой специфичностью и предотвращают ошибочный сплайсинг пре-мРНК UNC13A, а также повышают, восстанавливают и/или стабилизируют уровни (*например*, уровни мРНК или белка UNC13A) и/или активность UNC13A (*например*, биологическую активность, *например*, активность UNC13A). Согласно определенным вариантам осуществления морфолиноолигомеры UNC13A, описанные в настоящем документе, также можно использовать для связывания последовательностей пре-мРНК UNC13A, изменения сплайсинга пре-мРНК UNC13A и экспрессии гена уровни UNC13A, а также увеличения, восстановления и/или стабилизации уровней (*например*, мРНК или белка UNC13A) и/или активности UNC13A (*например*, биологической активности, *например*, активности UNC13A).

Олигонуклеотиды UNC13A, комплементарные транскрипту UNC13A

[00165] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на по меньшей мере % комплементарна последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208). Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на 90-95% комплементарна последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208). Согласно конкретным вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208). Согласно конкретным вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на 84% - 88% комплементарна последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208). Согласно конкретным вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на 89% - 92% комплементарна последовательности, которая

имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A ошибочного сплайсинга (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065). Согласно конкретным вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность, которая на 94% - 96% комплементарна последовательности, которая имеет по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с областью транскрипта UNC13A (*например*, SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208).

[00166] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

[00167] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит спейсер и имеет сегмент, имеющий самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит спейсер и имеет сегмент, имеющий самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов.

[00168] Специфичность связывания AON UNC13A можно оценить путем измерения таких параметров, как константа диссоциации, температура плавления или других критериев, таких как изменения уровней экспрессии белка или РНК, или других анализов, которые измеряют активность или экспрессию UNC13A.

[00169] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A может включать недулексированный олигонуклеотид. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A может включать дуплекс из двух олигонуклеотидов, где первый олигонуклеотид включает последовательность азотистых оснований, которая полностью или почти полностью комплементарна последовательности пре-мРНК UNC13A, а второй олигонуклеотид включает последовательность азотистых оснований, которая комплементарна этому последовательности азотистых оснований первого олигонуклеотида.

[00170] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A может быть нацелен на пре-мРНК UNC13A, продуцируемые генами UNC13A одного или нескольких видов. Например, AON UNC13A может быть нацелен на пре-мРНК UNC13A гена UNC13A млекопитающих, например, гена UNC13A человека (т.е. *Homo sapiens*).

Согласно конкретным вариантам осуществления AON UNC13A нацелен на пре-мРНК UNC13A человека. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A включает последовательность азотистых оснований, которая комплементарна последовательности азотистых оснований гена UNC13A или пре-мРНК UNC13A или ее части.

[00171] AON UNC13A, описанные в настоящем документе, включают антисмысловые олигонуклеотиды, содержащие олигонуклеотидные последовательности, перечисленные в Таблице 1 ниже:

Таблица 1. Иллюстративные последовательности AON UNC13A

SEQ ID NO:	AON последовательность* (5' → 3')	SEQ ID NO:	Последовательность-мишень (5' → 3')
1	GGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCAC	1265	GTGAGGGTCATTGCTCGGCCCTCC
2	GGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCA	1266	TGAGGGTCATTGCTCGGCCCTCCC
3	TGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTC	1267	GAGGGTCATTGCTCGGCCCTCCCA
4	ATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCT	1268	AGGGTCATTGCTCGGCCCTCCCAT
5	CATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCC	1269	GGGTCATTGCTCGGCCCTCCCATG
6	GCATGGGAGGGGCCGAGCAATGACC	1270	GGTCATTGCTCGGCCCTCCCATGC
7	GGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGAC	1271	GTCATTGCTCGGCCCTCCCATGCC
8	TGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGA	1272	TCATTGCTCGGCCCTCCCATGCCA
9	GTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATG	1273	CATTGCTCGGCCCTCCCATGCCAC
10	AGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAAT	1274	ATTGCTCGGCCCTCCCATGCCACT
11	AAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAA	1275	TTGCTCGGCCCTCCCATGCCACTT
12	GAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCA	1276	TGCTCGGCCCTCCCATGCCACTTC
13	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGC	1277	GCTCGGCCCTCCCATGCCACTTCC
14	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAG	1278	CTCGGCCCTCCCATGCCACTTCCA
15	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGA	1279	TCGGGCCCTCCCATGCCACTTCCAC
16	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	1280	CGGCCCTCCCATGCCACTTCCACT
17	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	1281	GGCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
18	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	1282	GCCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
19	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	1283	CCCCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
20	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	1284	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCACC
21	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	1285	CCTCCCATGCCACTTCCACTCACCA
22	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	1286	CTCCCATGCCACTTCCACTCACCAT
23	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	1287	TCCCATGCCACTTCCACTCACCATT

24	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	1288	CCCATGCCACTTCCACTCACCATTCC
25	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	1289	CCATGCCACTTCCACTCACCATTCC
26	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	1290	CATGCCACTTCCACTCACCATTCCCT
27	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	1291	ATGCCACTTCCACTCACCATTCCCTG
28	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	1292	TGCCACTTCCACTCACCATTCCCTGC
29	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	1293	GCCACTTCCACTCACCATTCCCTGCC
30	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	1294	CCACTTCCACTCACCATTCCCTGCCT
31	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	1295	CACTTCCACTCACCATTCCCTGCCTG
32	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	1296	ACTTCCACTCACCATTCCCTGCCTGC
33	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	1297	CTTCCACTCACCATTCCCTGCCTGCC
34	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	1298	TTCCACTCACCATTCCCTGCCTGCCC
35	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	1299	TCCACTCACCATTCCCTGCCTGCCCA
36	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	1300	CCACTCACCATTCCCTGCCTGCCCAG
37	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	1301	CACTCACCATTCCCTGCCTGCCCAGC
38	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	1302	ACTCACCATTCCCTGCCTGCCCAGCT
39	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	1303	CTCACCATTCCCTGCCTGCCCAGCTC
40	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGA	1304	TCACCATTCCCTGCCTGCCCAGCTCT
41	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	1305	CACCATTCCCTGCCTGCCCAGCTCTT
42	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	1306	ACCATTCCCTGCCTGCCCAGCTCTTC
43	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	1307	CCATTCCCTGCCTGCCCAGCTCTTCC
44	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	1308	CATTCCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCCT
45	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	1309	ATTCCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCCTC
46	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	1310	TTCCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCCTCT
47	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	1311	TCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCCTCTT
48	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	1312	CCTGCCTGCCCAGCTCTTCCCTCTTT
49	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	1313	CTGCCTGCCCAGCTCTTCCCTCTTTC
50	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	1314	TGCCTGCCCAGCTCTTCCCTCTTTCT
51	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	1315	GCCTGCCCAGCTCTTCCCTCTTTCTG
52	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	1316	CCTGCCCAGCTCTTCCCTCTTTCTGG
53	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	1317	CTGCCCAGCTCTTCCCTCTTTCTGGC
54	GGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	1318	TGCCCAGCTCTTCCCTCTTTCTGGCC
55	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	1319	GCCCAGCTCTTCCCTCTTTCTGGCCA
56	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	1320	CCCAGCTCTTCCCTCTTTCTGGCCAC
57	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	1321	CCAGCTCTTCCCTCTTTCTGGCCACA
58	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	1322	CAGCTCTTCCCTCTTTCTGGCCACAC
59	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	1323	AGCTCTTCCCTCTTTCTGGCCACACC
60	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	1324	GCTCTTCCCTCTTTCTGGCCACACCA

61	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	1325	CTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCAT
62	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	1326	TCTTCCTCTTTCTGGCCACACCATC
63	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	1327	CTTCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
64	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	1328	TTCTCTTTCTGGCCACACCATCCA
65	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	1329	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	1330	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCACA
67	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	1331	CTCTTTCTGGCCACACCATCCACAC
68	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	1332	TCTTTCTGGCCACACCATCCACACT
69	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAG	1333	CTTTCTGGCCACACCATCCACACTC
70	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	1334	TTTCTGGCCACACCATCCACACTCT
71	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	1335	TTCTGGCCACACCATCCACACTCTC
72	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	1336	TCTGGCCACACCATCCACACTCTCC
73	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	1337	CTGGCCACACCATCCACACTCTCCT
74	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	1338	TGGCCACACCATCCACACTCTCCTG
75	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	1339	GGCCACACCATCCACACTCTCCTGG
76	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	1340	GCCACACCATCCACACTCTCCTGGC
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	1341	CCACACCATCCACACTCTCCTGGCC
78	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	1342	CACACCATCCACACTCTCCTGGCCC
79	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	1343	ACACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
80	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	1344	CACCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
81	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	1345	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCTCT
82	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	1346	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
83	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	1347	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
84	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	1348	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
85	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	1349	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
86	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	1350	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
87	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	1351	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
88	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	1352	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
89	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	1353	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
90	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	1354	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
91	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	1355	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCC
92	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	1356	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
93	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	1357	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
94	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	1358	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
95	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	1359	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
96	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	1360	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
97	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	1361	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG

98	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	1362	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGC
99	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	1363	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCC
100	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	1364	CCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCA
101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	1365	CCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCAT
102	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	1366	CTCTGAGACTGCCCGCCATGCCATT
103	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	1367	TCTGAGACTGCCCGCCATGCCATTC
104	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	1368	CTGAGACTGCCCGCCATGCCATTCC
105	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	1369	TGAGACTGCCCGCCATGCCATTCCC
106	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	1370	GAGACTGCCCGCCATGCCATTCCCT
107	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	1371	AGACTGCCCGCCATGCCATTCCCTT
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	1372	GACTGCCCGCCATGCCATTCCCTTT
109	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	1373	ACTGCCCGCCATGCCATTCCCTTTA
110	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	1374	CTGCCCGCCATGCCATTCCCTTTAC
111	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	1375	TGCCCGCCATGCCATTCCCTTTACC
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	1376	GCCCGCCATGCCATTCCCTTTACCT
113	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	1377	CCCGCCATGCCATTCCCTTTACCTG
114	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	1378	CCGCCATGCCATTCCCTTTACCTGG
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	1379	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
116	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	1380	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
117	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	1381	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
118	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	1382	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
119	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	1383	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAAC
120	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	1384	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAACT
121	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	1385	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAACTC
122	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	1386	CCATTCCCTTTACCTGGAAAACTCC
123	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	1387	CATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCT
124	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	1388	ATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTC
125	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	1389	TTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCC
126	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	1390	TCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCC
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	1391	CCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCT
128	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	1392	CCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTA
129	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	1393	CTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTAT
130	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	1394	TTTACCTGGAAAACTCCTCCCTATC
131	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	1395	TTACCTGGAAAACTCCTCCCTATCC
132	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTA	1396	TACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCA
133	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	1397	ACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCAT
134	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	1398	CCTGGAAAACTCCTCCCTATCCATC

135	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	1399	CTGGAAAACCTCCTCCCTATCCATCA
136	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	1400	TGGAAAACCTCCTCCCTATCCATCAA
137	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	1401	GGAAAACCTCCTCCCTATCCATCAAAA
138	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTC	1402	GAAAACCTCCTCCCTATCCATCAAAG
139	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	1403	AAAACCTCCTCCCTATCCATCAAAGT
140	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	1404	AAACCTCCTCCCTATCCATCAAAGTC
141	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	1405	AACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCC
142	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	1406	ACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCA
143	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	1407	CTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAG
144	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	1408	TCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGA
145	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	1409	CCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGAT
146	AATCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	1410	CTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATT
147	GAATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	1411	TCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTC
148	TGAATCTGGACTTTGATGGATAGGG	1412	CCCTATCCATCAAAGTCCAGATTCA
149	CTGAATCTGGACTTTGATGGATAGG	1413	CCTATCCATCAAAGTCCAGATTCAG
150	CCTGAATCTGGACTTTGATGGATAG	1414	CTATCCATCAAAGTCCAGATTCAGG
151	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGATA	1415	TATCCATCAAAGTCCAGATTCAGGG
152	ACCCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	1416	ATCCATCAAAGTCCAGATTCAGGGT
153	GACCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	1417	TCCATCAAAGTCCAGATTCAGGGTC
154	TGACCCTGAATCTGGACTTTGATGG	1418	CCATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCA
155	GTGACCCTGAATCTGGACTTTGATG	1419	CATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCAC
156	GGTGACCCTGAATCTGGACTTTGAT	1420	ATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCACC
157	AGGTGACCCTGAATCTGGACTTTGA	1421	TCAAAGTCCAGATTCAGGGTCACCT
158	GAGGTGACCCTGAATCTGGACTTTG	1422	CAAAGTCCAGATTCAGGGTCACCTC
159	GGAGGTGACCCTGAATCTGGACTTT	1423	AAAGTCCAGATTCAGGGTCACCTCC
160	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGACTT	1424	AAGTCCAGATTCAGGGTCACCTCCT
161	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGACT	1425	AGTCCAGATTCAGGGTCACCTCCTC
162	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	1426	GTCCAGATTCAGGGTCACCTCCTCT
163	CAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	1427	TCCAGATTCAGGGTCACCTCCTCTG
164	CCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	1428	CCAGATTCAGGGTCACCTCCTCTGG
165	CCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTG	1429	CAGATTCAGGGTCACCTCCTCTGGG
166	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCT	1430	AGATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
167	TTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATC	1431	GATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAA
168	CTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAAT	1432	ATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
169	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAA	1433	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
170	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGA	1434	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
171	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTG	1435	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC

172	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCT	1436	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
173	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	1437	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCAC
174	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	1438	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCACC
175	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	1439	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCCACCT
176	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	1440	TCACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTT
177	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	1441	CACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTG
178	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	1442	ACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGG
179	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	1443	CCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGC
180	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	1444	CTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCC
181	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	1445	TCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCT
182	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	1446	CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTC
183	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	1447	CTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCC
184	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	1448	TCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCA
185	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	1449	CTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAG
186	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	1450	TGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGG
187	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	1451	GGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGT
188	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	1452	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
189	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	1453	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
190	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	1454	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
191	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	1455	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
192	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	1456	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
193	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	1457	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC
194	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	1458	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	1459	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC
196	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	1460	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
197	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	1461	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
198	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	1462	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
199	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	1463	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	1464	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
201	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	1465	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
202	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	1466	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	1467	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
204	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	1468	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTCAT
205	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	1469	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCATC
206	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	1470	CCAGGTTGACTCTCACTACTCATCA
207	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	1471	CAGGTTGACTCTCACTACTCATCAT
208	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	1472	AGGTTGACTCTCACTACTCATCATC

209	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	1473	GGTTGACTCTCACTACTCATCATCA
210	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	1474	GTTGACTCTCACTACTCATCATCAG
211	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	1475	TTGACTCTCACTACTCATCATCAGG
212	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	1476	TGACTCTCACTACTCATCATCAGGT
213	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	1477	GACTCTCACTACTCATCATCAGGTT
214	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	1478	ACTCTCACTACTCATCATCAGGTTT
215	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	1479	CTCTCACTACTCATCATCAGGTTCT
216	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	1480	TCTCACTACTCATCATCAGGTTCTT
217	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	1481	CTCACTACTCATCATCAGGTTCTTC
218	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	1482	TCACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
219	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	1483	CACTACTCATCATCAGGTTCTTCT
220	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	1484	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCTT
221	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	1485	CTACTCATCATCAGGTTCTTCTTCT
222	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	1486	TACTCATCATCAGGTTCTTCTTCTT
223	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	1487	ACTCATCATCAGGTTCTTCTTCTTA
224	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	1488	CTCATCATCAGGTTCTTCTTCTTAT
225	AATAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	1489	TCATCATCAGGTTCTTCTTCTTATT
226	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	1490	CATCATCAGGTTCTTCTTCTTATT
227	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	1491	ATCATCAGGTTCTTCTTCTTATTCC
228	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	1492	TCATCAGGTTCTTCTTCTTATTCCA
229	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	1493	CATCAGGTTCTTCTTCTTATTCCAG
230	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	1494	ATCAGGTTCTTCTTCTTATTCCAGC
231	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	1495	TCAGGTTCTTCTTCTTATTCCAGCC
232	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	1496	CAGGTTCTTCTTCTTATTCCAGCCC
233	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	1497	AGGTTCTTCTTCTTATTCCAGCCCT
234	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	1498	GGTTCTTCTTCTTATTCCAGCCCTA
235	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	1499	GTTCTTCTTCTTATTCCAGCCCTAA
236	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	1500	TTCTTCTTCTTATTCCAGCCCTAAC
237	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	1501	TCTTCTTCTTATTCCAGCCCTAACC
238	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	1502	CTTCTTCTTATTCCAGCCCTAACCA
239	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	1503	TTCTTCTTATTCCAGCCCTAACCAC
240	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	1504	TCCTTCTTATTCCAGCCCTAACCCT
241	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	1505	CCTTCTTATTCCAGCCCTAACCCTC
242	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	1506	CTTCTTATTCCAGCCCTAACCCTCA
243	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	1507	TTCTTATTCCAGCCCTAACCCTCAG
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	1508	TCTATTCCAGCCCTAACCCTCAGG
245	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	1509	CTATTCCAGCCCTAACCCTCAGGA

246	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	1510	TATTCCAGCCCTAACCACTCAGGAT
247	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	1511	ATTCCAGCCCTAACCACTCAGGATT
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	1512	TTCCAGCCCTAACCACTCAGGATTG
249	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	1513	TCCAGCCCTAACCACTCAGGATTGG
250	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	1514	CCAGCCCTAACCACTCAGGATTGGG
251	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	1515	CAGCCCTAACCACTCAGGATTGGGC
252	GGCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	1516	AGCCCTAACCACTCAGGATTGGGCC
253	CGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	1517	GCCCTAACCACTCAGGATTGGGCCG
254	ACGGCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	1518	CCCTAACCACTCAGGATTGGGCCGT
255	AACGGCCAATCCTGAGTGGTTAGG	1519	CCTAACCACTCAGGATTGGGCCGTT
256	AAACGGCCAATCCTGAGTGGTTAG	1520	CTAACCACTCAGGATTGGGCCGTTT
257	CAAACGGCCAATCCTGAGTGGTTA	1521	TAACCACTCAGGATTGGGCCGTTTG
258	ACAAACGGCCAATCCTGAGTGGTT	1522	AACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
259	CACAAACGGCCAATCCTGAGTGGT	1523	ACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
260	ACACAAACGGCCAATCCTGAGTGG	1524	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
261	GACACAAACGGCCAATCCTGAGTG	1525	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTG
262	AGACACAAACGGCCAATCCTGAGT	1526	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
263	CAGACACAAACGGCCAATCCTGAG	1527	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
264	CCAGACACAAACGGCCAATCCTGA	1528	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
265	CCCAGACACAAACGGCCAATCCTG	1529	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
266	ACCCAGACACAAACGGCCAATCCT	1530	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
267	TACCCAGACACAAACGGCCAATCC	1531	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
268	ATACCCAGACACAAACGGCCAATC	1532	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
269	CATACCCAGACACAAACGGCCAAT	1533	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
270	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	1534	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
271	GACATACCCAGACACAAACGGCCCA	1535	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC
272	AGACATACCCAGACACAAACGGCCC	1536	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	1537	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC
274	AGAGACATACCCAGACACAAACGGC	1538	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
275	AAGAGACATACCCAGACACAAACGG	1539	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
276	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	1540	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
277	GGAAGAGACATACCCAGACACAAAC	1541	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
278	TGGAAGAGACATACCCAGACACAAA	1542	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
279	CTGGAAGAGACATACCCAGACACAA	1543	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG
280	GCTGGAAGAGACATACCCAGACACA	1544	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC
281	AGCTGGAAGAGACATACCCAGACAC	1545	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
282	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA	1546	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG

283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	1547	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
284	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	1548	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	1549	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
286	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	1550	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
287	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	1551	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
288	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	1552	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
289	ACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	1553	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
290	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	1554	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
291	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	1555	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
292	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	1556	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
293	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	1557	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
294	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	1558	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCT
295	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	1559	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTG
296	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	1560	TCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGG
297	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	1561	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGA
298	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	1562	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAA
299	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	1563	TCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAA
300	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	1564	CCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	1565	CAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
302	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	1566	AGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAA
303	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	1567	GCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAAC
304	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	1568	CTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACT
305	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	1569	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTC
306	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	1570	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCT
307	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	1571	CCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTT
308	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	1572	CTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTA
309	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	1573	TGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTAT
310	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	1574	GGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATC
311	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	1575	GGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCC
312	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	1576	GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCC
313	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	1577	TTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
314	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	1578	TTCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
315	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	1579	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
316	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	1580	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG
317	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAG	1581	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
318	TTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	1582	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA
319	GTTCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	1583	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC

320	AGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTC	1584	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAACT
321	TAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTT	1585	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAACTA
322	CTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTT	1586	AAGAACTCTTATCCCCAGGAACTAG
323	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCT	1587	AGAACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
324	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTC	1588	GAACTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
325	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	1589	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
326	CAAACACTAGTTCCTGGGGATAAGAGT	1590	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
327	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	1591	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
328	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGA	1592	TCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTT
329	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	1593	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTTG
330	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	1594	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGA
331	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	1595	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAA
332	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	1596	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAAT
333	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGA	1597	TCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAATA
334	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	1598	CCCCAGGAACTAGTTTGTTGAATAA
335	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	1599	CCCAGGAACTAGTTTGTTGAATAAA
336	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	1600	CCAGGAACTAGTTTGTTGAATAAAT
337	CATTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	1601	CAGGAACTAGTTTGTTGAATAAATG
338	GCATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	1602	AGGAACTAGTTTGTTGAATAAATGC
339	AGCATTTATTCAACAAACTAGTTCC	1603	GGAACTAGTTTGTTGAATAAATGCT
340	CAGCATTTATTCAACAAACTAGTTC	1604	GAACTAGTTTGTTGAATAAATGCTG
341	CCAGCATTTATTCAACAAACTAGTT	1605	AACTAGTTTGTTGAATAAATGCTGG
342	ACCAGCATTTATTCAACAAACTAGT	1606	ACTAGTTTGTTGAATAAATGCTGGT
343	CACCAGCATTTATTCAACAAACTAG	1607	CTAGTTTGTTGAATAAATGCTGGTG
344	TCACCAGCATTTATTCAACAAACTA	1608	TAGTTTGTTGAATAAATGCTGGTGA
345	TTCACCAGCATTTATTCAACAAACT	1609	AGTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAA
346	ATTCACCAGCATTTATTCAACAAAC	1610	GTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAAT
347	CATTCACCAGCATTTATTCAACAAA	1611	TTTGTTGAATAAATGCTGGTGAATG
348	TCATTCACCAGCATTTATTCAACAA	1612	TTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
349	TTCATTCACCAGCATTTATTCAACA	1613	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
350	ATTCATTCACCAGCATTTATTCAAC	1614	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
351	CATTCATTCACCAGCATTTATTCAA	1615	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAATG
352	TCATTCATTCACCAGCATTTATTCA	1616	TGAATAAATGCTGGTGAATGAATGA
353	TTCATTCATTCACCAGCATTTATTC	1617	GAATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
354	ATTCATTCATTCACCAGCATTTATT	1618	AATAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
355	CATTCATTCATTCACCAGCATTTAT	1619	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAATG
356	TCATTCATTCATTCACCAGCATTTA	1620	TAAATGCTGGTGAATGAATGAATGA

357	ATCATTCAATTCATTACCAGCATT	1621	AAATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
358	AATCATTCAATTCATTACCAGCATT	1622	AATGCTGGTGAATGAATGAATGATT
359	CAATCATTCAATTCATTACCAGCAT	1623	ATGCTGGTGAATGAATGAATGATTG
360	TCAATCATTCAATTCATTACCAGCA	1624	TGCTGGTGAATGAATGAATGATTGA
361	TTCAATCATTCAATTCATTACCAGC	1625	GCTGGTGAATGAATGAATGATTGAA
362	GTTCAATCATTCAATTCATTACCAG	1626	CTGGTGAATGAATGAATGATTGAAC
363	TGTTCAATCATTCAATTCATTACCA	1627	TGGTGAATGAATGAATGATTGAACA
364	CTGTTCAATCATTCAATTCATTACC	1628	GGTGAATGAATGAATGATTGAACAG
365	TCTGTTCAATCATTCAATTCATTAC	1629	GTGAATGAATGAATGATTGAACAGA
366	ATCTGTTCAATCATTCAATTCATTCA	1630	TGAATGAATGAATGATTGAACAGAT
367	CATCTGTTCAATCATTCAATTCATT	1631	GAATGAATGAATGATTGAACAGATG
368	TCATCTGTTCAATCATTCAATTCATT	1632	AATGAATGAATGATTGAACAGATGA
369	TTCATCTGTTCAATCATTCAATTCAT	1633	ATGAATGAATGATTGAACAGATGAA
370	ATTCATCTGTTCAATCATTCAATTCAT	1634	TGAATGAATGATTGAACAGATGAAT
371	CATTCATCTGTTCAATCATTCAATTC	1635	GAATGAATGATTGAACAGATGAATG
372	TCATTCATCTGTTCAATCATTCAATTC	1636	AATGAATGATTGAACAGATGAATGA
373	CTCATTCAATCTGTTCAATCATTCAAT	1637	ATGAATGATTGAACAGATGAATGAG
374	ACTCATTCAATCTGTTCAATCATTCA	1638	TGAATGATTGAACAGATGAATGAGT
375	CACTCATTCAATCTGTTCAATCATTCA	1639	GAATGATTGAACAGATGAATGAGTG
376	TCACTCATTCAATCTGTTCAATCATTCA	1640	AATGATTGAACAGATGAATGAGTGA
377	ATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1641	ATGATTGAACAGATGAATGAGTGAT
378	CATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1642	TGATTGAACAGATGAATGAGTGATG
379	TCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1643	GATTGAACAGATGAATGAGTGATGA
380	CTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1644	ATTGAACAGATGAATGAGTGATGAG
381	ACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1645	TTGAACAGATGAATGAGTGATGAGT
382	TACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1646	TGAACAGATGAATGAGTGATGAGTA
383	CTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1647	GAACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
384	TCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1648	AACAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
385	ATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1649	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAGAT
386	TATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1650	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGATA
387	TTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1651	AGATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
388	TTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1652	GATGAATGAGTGATGAGTAGATAAA
389	TTTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1653	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
390	CTTTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1654	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAAAAG
391	CCTTTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1655	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAAAGG
392	TCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1656	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAAGGA
393	ATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCAATCTGTTCAATCATT	1657	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAAGGAT

394	CATCCTTTTATCTACTCATCACTCA	1658	TGAGTGATGAGTAGATAAAAAGGATG
395	CCATCCTTTTATCTACTCATCACTC	1659	GAGTGATGAGTAGATAAAAAGGATGG
396	TCCATCCTTTTATCTACTCATCACT	1660	AGTGATGAGTAGATAAAAAGGATGGA
397	ATCCATCCTTTTATCTACTCATCAC	1661	GTGATGAGTAGATAAAAAGGATGGAT
398	CATCCATCCTTTTATCTACTCATCA	1662	TGATGAGTAGATAAAAAGGATGGATG
399	CCATCCATCCTTTTATCTACTCATC	1663	GATGAGTAGATAAAAAGGATGGATGG
400	TCCATCCATCCTTTTATCTACTCAT	1664	ATGAGTAGATAAAAAGGATGGATGGA
401	CTCCATCCATCCTTTTATCTACTCA	1665	TGAGTAGATAAAAAGGATGGATGGAG
402	TCTCCATCCATCCTTTTATCTACTC	1666	GAGTAGATAAAAAGGATGGATGGAGA
403	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTACT	1667	AGTAGATAAAAAGGATGGATGGAGAG
404	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	1668	GTAGATAAAAAGGATGGATGGAGAGA
405	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	1669	TAGATAAAAAGGATGGATGGAGAGAT
406	CATCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	1670	AGATAAAAAGGATGGATGGAGAGATG
407	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	1671	GATAAAAAGGATGGATGGAGAGATGG
408	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	1672	ATAAAAAGGATGGATGGAGAGATGGG
409	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	1673	TAAAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
410	CACCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	1674	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
411	TCACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	1675	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
412	CTCACCCATCTCTCCATCCATCCTT	1676	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
413	ACTCACCCATCTCTCCATCCATCCT	1677	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
414	TACTCACCCATCTCTCCATCCATCC	1678	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
415	GTACTIONCACCCATCTCTCCATCCATC	1679	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
416	TGTACTIONCACCCATCTCTCCATCCAT	1680	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
417	ATGTACTIONCACCCATCTCTCCATCCA	1681	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
418	CATGTACTIONCACCCATCTCTCCATCC	1682	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
419	CCATGTACTIONCACCCATCTCTCCATC	1683	GATGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
420	TCCATGTACTIONCACCCATCTCTCCAT	1684	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
421	ATCCATGTACTIONCACCCATCTCTCCA	1685	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
422	CATCCATGTACTIONCACCCATCTCTCC	1686	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGATG
423	CCATCCATGTACTIONCACCCATCTCTC	1687	GAGAGATGGGTGAGTACATGGATGG
424	TCCATCCATGTACTIONCACCCATCTCT	1688	AGAGATGGGTGAGTACATGGATGGA
425	ATCCATCCATGTACTIONCACCCATCTC	1689	GAGATGGGTGAGTACATGGATGGAT
426	TATCCATCCATGTACTIONCACCCATCT	1690	AGATGGGTGAGTACATGGATGGATA
427	CTATCCATCCATGTACTIONCACCCATC	1691	GATGGGTGAGTACATGGATGGATAG
428	TCTATCCATCCATGTACTIONCACCCAT	1692	ATGGGTGAGTACATGGATGGATAGA
429	ATCTATCCATCCATGTACTIONCACCCA	1693	TGGGTGAGTACATGGATGGATAGAT
430	CATCTATCCATCCATGTACTIONCACCC	1694	GGGTGAGTACATGGATGGATAGATG

431	CCATCTATCCATCCATGTACTCACC	1695	GGTGAGTACATGGATGGATAGATGG
432	TCCATCTATCCATCCATGTACTCAC	1696	GTGAGTACATGGATGGATAGATGGA
433	ATCCATCTATCCATCCATGTACTCA	1697	TGAGTACATGGATGGATAGATGGAT
434	CATCCATCTATCCATCCATGTACTC	1698	GAGTACATGGATGGATAGATGGATG
435	TCATCCATCTATCCATCCATGTACT	1699	AGTACATGGATGGATAGATGGATGA
436	CTCATCCATCTATCCATCCATGTAC	1700	GTACATGGATGGATAGATGGATGAG
437	ACTCATCCATCTATCCATCCATGTA	1701	TACATGGATGGATAGATGGATGAGT
438	AACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1702	ACATGGATGGATAGATGGATGAGTT
439	CAACTCATCCATCTATCCATCCATG	1703	CATGGATGGATAGATGGATGAGTTG
440	CCAACTCATCCATCTATCCATCCAT	1704	ATGGATGGATAGATGGATGAGTTGG
441	ACCAACTCATCCATCTATCCATCCA	1705	TGGATGGATAGATGGATGAGTTGGT
442	CACCAACTCATCCATCTATCCATCC	1706	GGATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
443	CCACCAACTCATCCATCTATCCATC	1707	GATGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
444	CCCACCAACTCATCCATCTATCCAT	1708	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
445	ACCCACCAACTCATCCATCTATCCA	1709	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGGGT
446	TACCCACCAACTCATCCATCTATCC	1710	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGGTA
447	CTACCCACCAACTCATCCATCTATC	1711	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
448	TCTACCCACCAACTCATCCATCTAT	1712	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
449	ATCTACCCACCAACTCATCCATCTA	1713	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
450	AATCTACCCACCAACTCATCCATCT	1714	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
451	GAATCTACCCACCAACTCATCCATC	1715	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTC
452	CGAATCTACCCACCAACTCATCCAT	1716	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCCG
453	ACGAATCTACCCACCAACTCATCCA	1717	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCCGT
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	1718	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTCCGTG
455	CCACGAATCTACCCACCAACTCATC	1719	GATGAGTTGGTGGGTAGATTCCGTGG
456	GCCACGAATCTACCCACCAACTCAT	1720	ATGAGTTGGTGGGTAGATTCCGTGGC
457	AGCCACGAATCTACCCACCAACTCA	1721	TGAGTTGGTGGGTAGATTCCGTGGCT
458	TAGCCACGAATCTACCCACCAACTC	1722	GAGTTGGTGGGTAGATTCCGTGGCTA
459	CTAGCCACGAATCTACCCACCAACT	1723	AGTTGGTGGGTAGATTCCGTGGCTAG
460	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	1724	GTTGGTGGGTAGATTCCGTGGCTAGA
461	ATCTAGCCACGAATCTACCCACCAA	1725	TTGGTGGGTAGATTCCGTGGCTAGAT
462	CATCTAGCCACGAATCTACCCACCA	1726	TGGTGGGTAGATTCCGTGGCTAGATG
463	CCATCTAGCCACGAATCTACCCACC	1727	GGTGGGTAGATTCCGTGGCTAGATGG
464	TCCATCTAGCCACGAATCTACCCAC	1728	GTGGGTAGATTCCGTGGCTAGATGGA
465	ATCCATCTAGCCACGAATCTACCCA	1729	TGGGTAGATTCCGTGGCTAGATGGAT
466	CATCCATCTAGCCACGAATCTACCC	1730	GGGTAGATTCCGTGGCTAGATGGATG
467	TCATCCATCTAGCCACGAATCTACC	1731	GGTAGATTCCGTGGCTAGATGGATGA

468	ATCATCCATCTAGCCACGAATCTAC	1732	GTAGATTCGTGGCTAGATGGATGAT
469	CATCATCCATCTAGCCACGAATCTA	1733	TAGATTCGTGGCTAGATGGATGATG
470	CCATCATCCATCTAGCCACGAATCT	1734	AGATTCGTGGCTAGATGGATGATGG
471	TCCATCATCCATCTAGCCACGAATC	1735	GATTCGTGGCTAGATGGATGATGGA
472	ATCCATCATCCATCTAGCCACGAAT	1736	ATTCGTGGCTAGATGGATGATGGAT
473	CATCCATCATCCATCTAGCCACGAA	1737	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGATG
474	CCATCCATCATCCATCTAGCCACGA	1738	TCGTGGCTAGATGGATGATGGATGG
475	TCCATCCATCATCCATCTAGCCACG	1739	CGTGGCTAGATGGATGATGGATGGA
476	ATCCATCCATCATCCATCTAGCCAC	1740	GTGGCTAGATGGATGATGGATGGAT
477	CATCCATCCATCATCCATCTAGCCA	1741	TGGCTAGATGGATGATGGATGGATG
478	CCATCCATCCATCATCCATCTAGCC	1742	GGCTAGATGGATGATGGATGGATGG
479	TCCATCCATCCATCATCCATCTAGC	1743	GCTAGATGGATGATGGATGGATGGA
480	GTCCATCCATCCATCATCCATCTAG	1744	CTAGATGGATGATGGATGGATGGAC
481	TGTCCATCCATCCATCATCCATCTA	1745	TAGATGGATGATGGATGGATGGACA
482	CTGTCCATCCATCCATCATCCATCT	1746	AGATGGATGATGGATGGATGGACAG
483	TCTGTCCATCCATCCATCATCCATC	1747	GATGGATGATGGATGGATGGACAGA
484	ATCTGTCCATCCATCCATCATCCAT	1748	ATGGATGATGGATGGATGGACAGAT
485	CATCTGTCCATCCATCCATCATCCA	1749	TGGATGATGGATGGATGGACAGATG
486	CCATCTGTCCATCCATCCATCATCC	1750	GGATGATGGATGGATGGACAGATGG
487	TCCATCTGTCCATCCATCCATCATC	1751	GATGATGGATGGATGGACAGATGGA
488	ATCCATCTGTCCATCCATCCATCAT	1752	ATGATGGATGGATGGACAGATGGAT
489	CATCCATCTGTCCATCCATCCATCA	1753	TGATGGATGGATGGACAGATGGATG
490	CCATCCATCTGTCCATCCATCCATC	1754	GATGGATGGATGGACAGATGGATGG
491	TCCATCCATCTGTCCATCCATCCAT	1755	ATGGATGGATGGACAGATGGATGGA
492	ATCCATCCATCTGTCCATCCATCCA	1756	TGGATGGATGGACAGATGGATGGAT
493	TATCCATCCATCTGTCCATCCATCC	1757	GGATGGATGGACAGATGGATGGATA
494	ATATCCATCCATCTGTCCATCCATC	1758	GATGGATGGACAGATGGATGGATAT
495	TATATCCATCCATCTGTCCATCCAT	1759	ATGGATGGACAGATGGATGGATATA
496	ATATATCCATCCATCTGTCCATCCA	1760	TGGATGGACAGATGGATGGATATAT
497	CATATATCCATCCATCTGTCCATCC	1761	GGATGGACAGATGGATGGATATATG
498	TCATATATCCATCCATCTGTCCATC	1762	GATGGACAGATGGATGGATATATGA
499	ATCATATATCCATCCATCTGTCCAT	1763	ATGGACAGATGGATGGATATATGAT
500	AATCATATATCCATCCATCTGTCCA	1764	TGGACAGATGGATGGATATATGATT
501	CAATCATATATCCATCCATCTGTCC	1765	GGACAGATGGATGGATATATGATTG
502	TCAATCATATATCCATCCATCTGTCT	1766	GACAGATGGATGGATATATGATTGA
503	TTCAATCATATATCCATCCATCTGT	1767	ACAGATGGATGGATATATGATTGAA
504	GTTCAATCATATATCCATCCATCTG	1768	CAGATGGATGGATATATGATTGAAC

505	AGTTCAATCATATATCCATCCATCT	1769	AGATGGATGGATATATGATTGAACT
506	TAGTTCAATCATATATCCATCCATC	1770	GATGGATGGATATATGATTGAACTA
507	ATAGTTCAATCATATATCCATCCAT	1771	ATGGATGGATATATGATTGAACTAT
508	AATAGTTCAATCATATATCCATCCA	1772	TGGATGGATATATGATTGAACTATT
509	CAATAGTTCAATCATATATCCATCC	1773	GGATGGATATATGATTGAACTATTG
510	TCAATAGTTCAATCATATATCCATC	1774	GATGGATATATGATTGAACTATTGA
511	TTCAATAGTTCAATCATATATCCAT	1775	ATGGATATATGATTGAACTATTGAA
512	TTTCAATAGTTCAATCATATATCCA	1776	TGGATATATGATTGAACTATTGAAA
513	CTTTCAATAGTTCAATCATATATCC	1777	GGATATATGATTGAACTATTGAAAG
514	ACTTTCAATAGTTCAATCATATATC	1778	GATATATGATTGAACTATTGAAAGT
515	TACTTTCAATAGTTCAATCATATAT	1779	ATATATGATTGAACTATTGAAAGTA
516	ATACTTTCAATAGTTCAATCATATA	1780	TATATGATTGAACTATTGAAAGTAT
517	TATACTTTCAATAGTTCAATCATAT	1781	ATATGATTGAACTATTGAAAGTATA
518	CTATACTTTCAATAGTTCAATCATA	1782	TATGATTGAACTATTGAAAGTATAG
519	TCTATACTTTCAATAGTTCAATCAT	1783	ATGATTGAACTATTGAAAGTATAGA
520	ATCTATACTTTCAATAGTTCAATCA	1784	TGATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
521	CATCTATACTTTCAATAGTTCAATC	1785	GATTGAACTATTGAAAGTATAGATG
522	ACATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	1786	ATTGAACTATTGAAAGTATAGATGT
523	TACATCTATACTTTCAATAGTTCAA	1787	TTGAACTATTGAAAGTATAGATGTA
524	ATACATCTATACTTTCAATAGTTCA	1788	TGAACTATTGAAAGTATAGATGTAT
525	CATACATCTATACTTTCAATAGTTC	1789	GAACTATTGAAAGTATAGATGTATG
526	CCATACATCTATACTTTCAATAGTT	1790	AACTATTGAAAGTATAGATGTATGG
527	TCCATACATCTATACTTTCAATAGT	1791	ACTATTGAAAGTATAGATGTATGGA
528	ATCCATACATCTATACTTTCAATAG	1792	CTATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
529	CATCCATACATCTATACTTTCAATA	1793	TATTGAAAGTATAGATGTATGGATG
530	CCATCCATACATCTATACTTTCAAT	1794	ATTGAAAGTATAGATGTATGGATGG
531	CCCATCCATACATCTATACTTTCAA	1795	TTGAAAGTATAGATGTATGGATGGG
532	ACCCATCCATACATCTATACTTTCA	1796	TGAAAGTATAGATGTATGGATGGGT
533	CACCCATCCATACATCTATACTTTC	1797	GAAAGTATAGATGTATGGATGGGTG
534	TCACCCATCCATACATCTATACTTT	1798	AAAGTATAGATGTATGGATGGGTGA
535	TTCACCCATCCATACATCTATACTT	1799	AAGTATAGATGTATGGATGGGTGAA
536	ATTCACCCATCCATACATCTATACT	1800	AGTATAGATGTATGGATGGGTGAAT
537	AATTCACCCATCCATACATCTATAC	1801	GTATAGATGTATGGATGGGTGAATT
538	AAATTCACCCATCCATACATCTATA	1802	TATAGATGTATGGATGGGTGAATTT
539	CAAATTCACCCATCCATACATCTAT	1803	ATAGATGTATGGATGGGTGAATTTG
540	CCAAATTCACCCATCCATACATCTA	1804	TAGATGTATGGATGGGTGAATTTGG
541	CCCAAATTCACCCATCCATACATCT	1805	AGATGTATGGATGGGTGAATTTGGG

542	CCCCAAATTCACCCATCCATACATC	1806	GATGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
543	CCCCAAATTCACCCATCCATACAT	1807	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
544	ACCCCCAAATTCACCCATCCATACA	1808	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
545	TACCCCCAAATTCACCCATCCATAC	1809	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGGTA
546	TTACCCCCAAATTCACCCATCCATA	1810	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA
547	ATTACCCCCAAATTCACCCATCCAT	1811	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAAAT
548	AATTACCCCCAAATTCACCCATCCA	1812	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAAATT
549	CAATTACCCCCAAATTCACCCATCC	1813	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAAATTG
550	ACAATTACCCCCAAATTCACCCATC	1814	GATGGGTGAATTTGGGGGTAAATTGT
551	AACAATTACCCCCAAATTCACCCAT	1815	ATGGGTGAATTTGGGGGTAAATTGTT
552	TAACAATTACCCCCAAATTCACCCA	1816	TGGGTGAATTTGGGGGTAAATTGTTA
553	CTAACAATTACCCCCAAATTCACCC	1817	GGGTGAATTTGGGGGTAAATTGTTAG
554	TCTAACAATTACCCCCAAATTCACC	1818	GGTGAATTTGGGGGTAAATTGTTAGA
555	ATCTAACAATTACCCCCAAATTCAC	1819	GTGAATTTGGGGGTAAATTGTTAGAT
556	CATCTAACAATTACCCCCAAATTC	1820	TGAATTTGGGGGTAAATTGTTAGATG
557	TCATCTAACAATTACCCCCAAATTC	1821	GAATTTGGGGGTAAATTGTTAGATGA
558	ATCATCTAACAATTACCCCCAAATT	1822	AATTTGGGGGTAAATTGTTAGATGAT
559	CATCATCTAACAATTACCCCCAAAT	1823	ATTTGGGGGTAAATTGTTAGATGATG
560	CCATCATCTAACAATTACCCCCAAA	1824	TTTGGGGGTAAATTGTTAGATGATGG
561	TCCATCATCTAACAATTACCCCCAA	1825	TTGGGGGTAAATTGTTAGATGATGGA
562	ATCCATCATCTAACAATTACCCCCA	1826	TGGGGGTAAATTGTTAGATGATGGAT
563	CATCCATCATCTAACAATTACCCCC	1827	GGGGGTAAATTGTTAGATGATGGATG
564	TCATCCATCATCTAACAATTACCCCC	1828	GGGGTAATTGTTAGATGATGGATGA
565	CTCATCCATCATCTAACAATTACCC	1829	GGGTAATTGTTAGATGATGGATGAG
566	ACTCATCCATCATCTAACAATTACC	1830	GGTAATTGTTAGATGATGGATGAGT
567	TACTCATCCATCATCTAACAATTAC	1831	GTAATTGTTAGATGATGGATGAGTA
568	ATACTCATCCATCATCTAACAATTA	1832	TAATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
569	TATACTCATCCATCATCTAACAATT	1833	AATTGTTAGATGATGGATGAGTATA
570	CTATACTCATCCATCATCTAACAAT	1834	ATTGTTAGATGATGGATGAGTATAG
571	TCTATACTCATCCATCATCTAACAA	1835	TTGTTAGATGATGGATGAGTATAGA
572	ATCTATACTCATCCATCATCTAACA	1836	TGTTAGATGATGGATGAGTATAGAT
573	CATCTATACTCATCCATCATCTAAC	1837	GTTAGATGATGGATGAGTATAGATG
574	TCATCTATACTCATCCATCATCTAA	1838	TTAGATGATGGATGAGTATAGATGA
575	TTCATCTATACTCATCCATCATCTA	1839	TAGATGATGGATGAGTATAGATGAA
576	ATTCATCTATACTCATCCATCATCT	1840	AGATGATGGATGAGTATAGATGAAT
577	CATTCATCTATACTCATCCATCATC	1841	GATGATGGATGAGTATAGATGAATG
578	TCATTCATCTATACTCATCCATCAT	1842	ATGATGGATGAGTATAGATGAATGA

579	ATCATTCATCTATACTCATCCATCA	1843	TGATGGATGAGTATAGATGAATGAT
580	CATCATTCATCTATACTCATCCATC	1844	GATGGATGAGTATAGATGAATGATG
581	CCATCATTCATCTATACTCATCCAT	1845	ATGGATGAGTATAGATGAATGATGG
582	TCCATCATTCATCTATACTCATCCA	1846	TGGATGAGTATAGATGAATGATGGA
583	ATCCATCATTCATCTATACTCATCC	1847	GGATGAGTATAGATGAATGATGGAT
584	CATCCATCATTCATCTATACTCATC	1848	GATGAGTATAGATGAATGATGGATG
585	CCATCCATCATTCATCTATACTCAT	1849	ATGAGTATAGATGAATGATGGATGG
586	TCCATCCATCATTCATCTATACTCA	1850	TGAGTATAGATGAATGATGGATGGA
587	ATCCATCCATCATTCATCTATACTC	1851	GAGTATAGATGAATGATGGATGGAT
588	TATCCATCCATCATTCATCTATACT	1852	AGTATAGATGAATGATGGATGGATA
589	TTATCCATCCATCATTCATCTATAC	1853	GTATAGATGAATGATGGATGGATAA
590	GTTATCCATCCATCATTCATCTATA	1854	TATAGATGAATGATGGATGGATAAC
591	AGTTATCCATCCATCATTCATCTAT	1855	ATAGATGAATGATGGATGGATAACT
592	AAGTTATCCATCCATCATTCATCTA	1856	TAGATGAATGATGGATGGATAACTT
593	CAAGTTATCCATCCATCATTCATCT	1857	AGATGAATGATGGATGGATAACTTG
594	TCAAGTTATCCATCCATCATTCATC	1858	GATGAATGATGGATGGATAACTTGA
595	ATCAAGTTATCCATCCATCATTCAT	1859	ATGAATGATGGATGGATAACTTGAT
596	CATCAAGTTATCCATCCATCATTC	1860	TGAATGATGGATGGATAACTTGATG
597	TCATCAAGTTATCCATCCATCATTC	1861	GAATGATGGATGGATAACTTGATGA
598	CTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	1862	AATGATGGATGGATAACTTGATGAG
599	ACTCATCAAGTTATCCATCCATCAT	1863	ATGATGGATGGATAACTTGATGAGT
600	CACTCATCAAGTTATCCATCCATCA	1864	TGATGGATGGATAACTTGATGAGTG
601	CCACTCATCAAGTTATCCATCCATC	1865	GATGGATGGATAACTTGATGAGTGG
602	TCCACTCATCAAGTTATCCATCCAT	1866	ATGGATGGATAACTTGATGAGTGG
603	ATCCACTCATCAAGTTATCCATCCA	1867	TGGATGGATAACTTGATGAGTGGAT
604	TATCCACTCATCAAGTTATCCATCC	1868	GGATGGATAACTTGATGAGTGGATA
605	CTATCCACTCATCAAGTTATCCATC	1869	GATGGATAACTTGATGAGTGGATAG
606	TCTATCCACTCATCAAGTTATCCAT	1870	ATGGATAACTTGATGAGTGGATAGA
607	ATCTATCCACTCATCAAGTTATCCA	1871	TGGATAACTTGATGAGTGGATAGAT
608	TATCTATCCACTCATCAAGTTATCC	1872	GGATAACTTGATGAGTGGATAGATA
609	CTATCTATCCACTCATCAAGTTATC	1873	GATAACTTGATGAGTGGATAGATAG
610	TCTATCTATCCACTCATCAAGTTAT	1874	ATAACTTGATGAGTGGATAGATAGA
611	ATCTATCTATCCACTCATCAAGTTA	1875	TAACTTGATGAGTGGATAGATAGAT
612	AATCTATCTATCCACTCATCAAGTT	1876	AACTTGATGAGTGGATAGATAGATT
613	CAATCTATCTATCCACTCATCAAGT	1877	ACTTGATGAGTGGATAGATAGATTG
614	GCAATCTATCTATCCACTCATCAAG	1878	CTTGATGAGTGGATAGATAGATTGC
615	AGCAATCTATCTATCCACTCATCAA	1879	TTGATGAGTGGATAGATAGATTGCT

616	CAGCAATCTATCTATCCACTCATCA	1880	TGATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
617	CCAGCAATCTATCTATCCACTCATC	1881	GATGAGTGGATAGATAGATTGCTGG
618	TCCAGCAATCTATCTATCCACTCAT	1882	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
619	ATCCAGCAATCTATCTATCCACTCA	1883	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
620	TATCCAGCAATCTATCTATCCACTC	1884	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGATA
621	CTATCCAGCAATCTATCTATCCACT	1885	AGTGGATAGATAGATTGCTGGATAG
622	TCTATCCAGCAATCTATCTATCCAC	1886	GTGGATAGATAGATTGCTGGATAGA
623	ATCTATCCAGCAATCTATCTATCCA	1887	TGGATAGATAGATTGCTGGATAGAT
624	CATCTATCCAGCAATCTATCTATCC	1888	GGATAGATAGATTGCTGGATAGATG
625	TCATCTATCCAGCAATCTATCTATC	1889	GATAGATAGATTGCTGGATAGATGA
626	ATCATCTATCCAGCAATCTATCTAT	1890	ATAGATAGATTGCTGGATAGATGAT
627	AATCATCTATCCAGCAATCTATCTA	1891	TAGATAGATTGCTGGATAGATGATT
628	CAATCATCTATCCAGCAATCTATCT	1892	AGATAGATTGCTGGATAGATGATTG
629	TCAATCATCTATCCAGCAATCTATC	1893	GATAGATTGCTGGATAGATGATTGA
630	GTCAATCATCTATCCAGCAATCTAT	1894	ATAGATTGCTGGATAGATGATTGAC
631	AGTCAATCATCTATCCAGCAATCTA	1895	TAGATTGCTGGATAGATGATTGACT
632	CAGTCAATCATCTATCCAGCAATCT	1896	AGATTGCTGGATAGATGATTGACTG
633	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAATC	1897	GATTGCTGGATAGATGATTGACTGG
634	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	1898	ATTGCTGGATAGATGATTGACTGGG
635	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	1899	TTGCTGGATAGATGATTGACTGGGT
636	CACCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	1900	TGCTGGATAGATGATTGACTGGGTG
637	CCACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	1901	GCTGGATAGATGATTGACTGGGTGG
638	TCCACCCAGTCAATCATCTATCCAG	1902	CTGGATAGATGATTGACTGGGTGGA
639	ATCCACCCAGTCAATCATCTATCCA	1903	TGGATAGATGATTGACTGGGTGGAT
640	TATCCACCCAGTCAATCATCTATCC	1904	GGATAGATGATTGACTGGGTGGATA
641	CTATCCACCCAGTCAATCATCTATC	1905	GATAGATGATTGACTGGGTGGATAG
642	TCTATCCACCCAGTCAATCATCTAT	1906	ATAGATGATTGACTGGGTGGATAGA
643	ATCTATCCACCCAGTCAATCATCTA	1907	TAGATGATTGACTGGGTGGATAGAT
644	CATCTATCCACCCAGTCAATCATCT	1908	AGATGATTGACTGGGTGGATAGATG
645	TCATCTATCCACCCAGTCAATCATC	1909	GATGATTGACTGGGTGGATAGATGA
646	TTCATCTATCCACCCAGTCAATCAT	1910	ATGATTGACTGGGTGGATAGATGAA
647	TTTCATCTATCCACCCAGTCAATCA	1911	TGATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
648	ATTTTCATCTATCCACCCAGTCAATC	1912	GATTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
649	CATTTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	1913	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAATG
650	ACATTTTCATCTATCCACCCAGTCAA	1914	TTGACTGGGTGGATAGATGAAATGT
651	AACATTTTCATCTATCCACCCAGTCA	1915	TGACTGGGTGGATAGATGAAATGTT
652	CAACATTTTCATCTATCCACCCAGTC	1916	GACTGGGTGGATAGATGAAATGTTG

653	CCAACATTTTCATCTATCCACCCAGT	1917	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
654	TCCAACATTTTCATCTATCCACCCAG	1918	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
655	ATCCAACATTTTCATCTATCCACCCA	1919	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
656	CATCCAACATTTTCATCTATCCACCC	1920	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGATG
657	TCATCCAACATTTTCATCTATCCACC	1921	GGTGGATAGATGAAATGTTGGATGA
658	CTCATCCAACATTTTCATCTATCCAC	1922	GTGGATAGATGAAATGTTGGATGAG
659	GCTCATCCAACATTTTCATCTATCCA	1923	TGGATAGATGAAATGTTGGATGAGC
660	TGCTCATCCAACATTTTCATCTATCC	1924	GGATAGATGAAATGTTGGATGAGCA
661	CTGCTCATCCAACATTTTCATCTATC	1925	GATAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
662	TCTGCTCATCCAACATTTTCATCTAT	1926	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
663	ATCTGCTCATCCAACATTTTCATCTA	1927	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
664	AATCTGCTCATCCAACATTTTCATCT	1928	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
665	TAATCTGCTCATCCAACATTTTCATC	1929	GATGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
666	TTAATCTGCTCATCCAACATTTTCAT	1930	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATTAA
667	CTTAATCTGCTCATCCAACATTTTCA	1931	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTAAAG
668	ACTTAATCTGCTCATCCAACATTTTC	1932	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAAAGT
669	AACTTAATCTGCTCATCCAACATTTT	1933	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTT
670	CAACTTAATCTGCTCATCCAACATT	1934	AATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTG
671	ACAACCTTAATCTGCTCATCCAACAT	1935	ATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGT
672	TACAACCTTAATCTGCTCATCCAACA	1936	TGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTA
673	ATACAACCTTAATCTGCTCATCCAAC	1937	GTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTAT
674	AATACAACCTTAATCTGCTCATCCAA	1938	TTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTATT
675	CAATACAACCTTAATCTGCTCATCCA	1939	TGGATGAGCAGATTAAAGTTGTATTG
676	CCAATACAACCTTAATCTGCTCATCC	1940	GGATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGG
677	TCCAATACAACCTTAATCTGCTCATC	1941	GATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGA
678	ATCCAATACAACCTTAATCTGCTCAT	1942	ATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGAT
679	CATCCAATACAACCTTAATCTGCTCA	1943	TGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGATG
680	CCATCCAATACAACCTTAATCTGCTC	1944	GAGCAGATTAAAGTTGTATTGGATGG
681	CCCATCCAATACAACCTTAATCTGCT	1945	AGCAGATTAAAGTTGTATTGGATGGG
682	TCCCATCCAATACAACCTTAATCTGC	1946	GCAGATTAAAGTTGTATTGGATGGGA
683	ATCCCATCCAATACAACCTTAATCTG	1947	CAGATTAAAGTTGTATTGGATGGGAT
684	CATCCCATCCAATACAACCTTAATCT	1948	AGATTAAAGTTGTATTGGATGGGATG
685	CCATCCCATCCAATACAACCTTAATC	1949	GATTAAGTTGTATTGGATGGGATGG
686	TCCATCCCATCCAATACAACCTTAAT	1950	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
687	ATCCATCCCATCCAATACAACCTTAA	1951	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
688	CATCCATCCCATCCAATACAACCTTA	1952	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGATG
689	CCATCCATCCCATCCAATACAACCTT	1953	AAGTTGTATTGGATGGGATGGATGG

690	TCCATCCATCCCATCCAATACAAC	1954	AGTTGTATTGGATGGGATGGATGGA
691	TTCCATCCATCCCATCCAATACAAC	1955	GTTGTATTGGATGGGATGGATGGAA
692	CTTCCATCCATCCCATCCAATACAA	1956	TTGTATTGGATGGGATGGATGGAAAG
693	ACTTCCATCCATCCCATCCAATACA	1957	TGTATTGGATGGGATGGATGGAAAGT
694	CACTTCCATCCATCCCATCCAATAC	1958	GTATTGGATGGGATGGATGGAAAGTG
695	ACACTTCCATCCATCCCATCCAATA	1959	TATTGGATGGGATGGATGGAAAGTGT
696	CACACTTCCATCCATCCCATCCAAT	1960	ATTGGATGGGATGGATGGAAAGTGTG
697	CCACACTTCCATCCATCCCATCCAA	1961	TTGGATGGGATGGATGGAAAGTGTGG
698	ACCACACTTCCATCCATCCCATCCA	1962	TGGATGGGATGGATGGAAAGTGTGGT
699	AACCACACTTCCATCCATCCCATCC	1963	GGATGGGATGGATGGAAAGTGTGGTT
700	CAACCACACTTCCATCCATCCCATC	1964	GATGGGATGGATGGAAAGTGTGGTTG
701	TCAACCACACTTCCATCCATCCCAT	1965	ATGGGATGGATGGAAAGTGTGGTTGA
702	CTCAACCACACTTCCATCCATCCCA	1966	TGGGATGGATGGAAAGTGTGGTTGAG
703	ACTCAACCACACTTCCATCCATCCC	1967	GGGATGGATGGAAAGTGTGGTTGAGT
704	AACTCAACCACACTTCCATCCATCC	1968	GGATGGATGGAAAGTGTGGTTGAGTT
705	TAACTCAACCACACTTCCATCCATC	1969	GATGGATGGAAAGTGTGGTTGAGTTA
706	ATAACTCAACCACACTTCCATCCAT	1970	ATGGATGGAAAGTGTGGTTGAGTTAT
707	AATAACTCAACCACACTTCCATCCA	1971	TGGATGGAAAGTGTGGTTGAGTTATT
708	TAATAACTCAACCACACTTCCATCC	1972	GGATGGAAAGTGTGGTTGAGTTATTA
709	CTAATAACTCAACCACACTTCCATC	1973	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG
710	TCTAATAACTCAACCACACTTCCAT	1974	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
711	TTCTAATAACTCAACCACACTTCCA	1975	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
712	CTTCTAATAACTCAACCACACTTCC	1976	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
713	CCTTCTAATAACTCAACCACACTTC	1977	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
714	TCCTTCTAATAACTCAACCACACTT	1978	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
715	TTCCTTCTAATAACTCAACCACACT	1979	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
716	CTTCTTCTAATAACTCAACCACAC	1980	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
717	TCTTCTTCTAATAACTCAACCACA	1981	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
718	ATCTTCTTCTAATAACTCAACCAC	1982	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
719	AATCTTCTTCTAATAACTCAACCA	1983	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
720	CAATCTTCTTCTAATAACTCAACC	1984	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
721	TCAATCTTCTTCTAATAACTCAAC	1985	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
722	CTCAATCTTCTTCTAATAACTCAA	1986	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
723	ACTCAATCTTCTTCTAATAACTCA	1987	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
724	TACTCAATCTTCTTCTAATAACTC	1988	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
725	CTACTCAATCTTCTTCTAATAACT	1989	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
726	TCTACTCAATCTTCTTCTAATAAC	1990	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA

727	ATCTACTCAATCTTCCTTCTAATAA	1991	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT
728	TATCTACTCAATCTTCCTTCTAATA	1992	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
729	CTATCTACTCAATCTTCCTTCTAAT	1993	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
730	CCTATCTACTCAATCTTCCTTCTAA	1994	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
731	ACCTATCTACTCAATCTTCCTTCTA	1995	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
732	CACCTATCTACTCAATCTTCCTTCT	1996	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
733	TCACCTATCTACTCAATCTTCCTTC	1997	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
734	TTCACCTATCTACTCAATCTTCCTT	1998	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
735	ATTCACCTATCTACTCAATCTTCCT	1999	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
736	AATTCACCTATCTACTCAATCTTCC	2000	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAATT
737	AAATTCACCTATCTACTCAATCTTC	2001	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
738	CAAATTCACCTATCTACTCAATCTT	2002	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
739	ACAAATTCACCTATCTACTCAATCT	2003	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
740	AACAAATTCACCTATCTACTCAATC	2004	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
741	CAACAAATTCACCTATCTACTCAAT	2005	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
742	TCAACAAATTCACCTATCTACTCAA	2006	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
743	ATCAACAAATTCACCTATCTACTCA	2007	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
744	TATCAACAAATTCACCTATCTACTC	2008	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
745	CTATCAACAAATTCACCTATCTACT	2009	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
746	ACTATCAACAAATTCACCTATCTAC	2010	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATAGT
747	GACTATCAACAAATTCACCTATCTA	2011	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
748	TGACTATCAACAAATTCACCTATCT	2012	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
749	CTGACTATCAACAAATTCACCTATC	2013	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
750	TCTGACTATCAACAAATTCACCTAT	2014	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
751	ATCTGACTATCAACAAATTCACCTA	2015	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
752	CATCTGACTATCAACAAATTCACCT	2016	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGATG
753	CCATCTGACTATCAACAAATTCACC	2017	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
754	CCCATCTGACTATCAACAAATTCAC	2018	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
755	ACCCATCTGACTATCAACAAATTC	2019	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
756	TACCCATCTGACTATCAACAAATTC	2020	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
757	CTACCCATCTGACTATCAACAAATT	2021	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAG
758	TCTACCCATCTGACTATCAACAAAT	2022	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
759	ATCTACCCATCTGACTATCAACAAA	2023	TTTGTGATAGTCAGATGGGTAGAT
760	TATCTACCCATCTGACTATCAACAA	2024	TTGTTGATAGTCAGATGGGTAGATA
761	CTATCTACCCATCTGACTATCAACA	2025	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
762	CCTATCTACCCATCTGACTATCAAC	2026	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
763	ACCTATCTACCCATCTGACTATCAA	2027	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAGGT

764	TACCTATCTACCCATCTGACTATCA	2028	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
765	CTACCTATCTACCCATCTGACTATC	2029	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGTTAG
766	TCTACCTATCTACCCATCTGACTAT	2030	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTTAGA
767	ATCTACCTATCTACCCATCTGACTA	2031	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTTAGAT
768	CATCTACCTATCTACCCATCTGACT	2032	AGTCAGATGGGTAGATAGGTTAGATG
769	CCATCTACCTATCTACCCATCTGAC	2033	GTCAGATGGGTAGATAGGTTAGATGG
770	TCCATCTACCTATCTACCCATCTGA	2034	TCAGATGGGTAGATAGGTTAGATGGA
771	ATCCATCTACCTATCTACCCATCTG	2035	CAGATGGGTAGATAGGTTAGATGGAT
772	CATCCATCTACCTATCTACCCATCT	2036	AGATGGGTAGATAGGTTAGATGGATG
773	CCATCCATCTACCTATCTACCCATC	2037	GATGGGTAGATAGGTTAGATGGATGG
774	TCCATCCATCTACCTATCTACCCAT	2038	ATGGGTAGATAGGTTAGATGGATGGA
775	ATCCATCCATCTACCTATCTACCCA	2039	TGGGTAGATAGGTTAGATGGATGGAT
776	CATCCATCCATCTACCTATCTACCC	2040	GGGTAGATAGGTTAGATGGATGGATG
777	CCATCCATCCATCTACCTATCTACC	2041	GGTAGATAGGTTAGATGGATGGATGG
778	TCCATCCATCCATCTACCTATCTAC	2042	GTAGATAGGTTAGATGGATGGATGGA
779	ATCCATCCATCCATCTACCTATCTA	2043	TAGATAGGTTAGATGGATGGATGGAT
780	CATCCATCCATCCATCTACCTATCT	2044	AGATAGGTTAGATGGATGGATGGATG
781	CCATCCATCCATCCATCTACCTATC	2045	GATAGGTTAGATGGATGGATGGATGG
782	TCCATCCATCCATCCATCTACCTAT	2046	ATAGGTTAGATGGATGGATGGATGGA
783	ATCCATCCATCCATCCATCTACCTA	2047	TAGGTTAGATGGATGGATGGATGGAT
784	CATCCATCCATCCATCCATCTACCT	2048	AGGTAGATGGATGGATGGATGGATG
785	CCATCCATCCATCCATCCATCTACC	2049	GGTAGATGGATGGATGGATGGATGG
786	TCCATCCATCCATCCATCCATCTAC	2050	GTAGATGGATGGATGGATGGATGGA
787	ATCCATCCATCCATCCATCCATCTA	2051	TAGATGGATGGATGGATGGATGGAT
788	CATCCATCCATCCATCCATCCATCT	2052	AGATGGATGGATGGATGGATGGATG
789	ACATCCATCCATCCATCCATCCATC	2053	GATGGATGGATGGATGGATGGATGT
790	TACATCCATCCATCCATCCATCCAT	2054	ATGGATGGATGGATGGATGGATGTA
791	ATACATCCATCCATCCATCCATCCA	2055	TGGATGGATGGATGGATGGATGTAT
792	TATACATCCATCCATCCATCCATCC	2056	GGATGGATGGATGGATGGATGTATA
793	CTATACATCCATCCATCCATCCATC	2057	GATGGATGGATGGATGGATGTATAG
794	CCTATACATCCATCCATCCATCCAT	2058	ATGGATGGATGGATGGATGTATAGG
795	GCCTATACATCCATCCATCCATCCA	2059	TGGATGGATGGATGGATGTATAGGC
796	TGCCTATACATCCATCCATCCATCC	2060	GGATGGATGGATGGATGTATAGGCA
797	CTGCCTATACATCCATCCATCCATC	2061	GATGGATGGATGGATGTATAGGCAG
798	TCTGCCTATACATCCATCCATCCAT	2062	ATGGATGGATGGATGTATAGGCAGA
799	ATCTGCCTATACATCCATCCATCCA	2063	TGGATGGATGGATGTATAGGCAGAT
800	CATCTGCCTATACATCCATCCATCC	2064	GGATGGATGGATGTATAGGCAGATG

801	CCATCTGCCTATAACATCCATCCATC	2065	GATGGATGGATGTATAGGCAGATGG
802	TCCATCTGCCTATAACATCCATCCAT	2066	ATGGATGGATGTATAGGCAGATGGA
803	GTCCATCTGCCTATAACATCCATCCA	2067	TGGATGGATGTATAGGCAGATGGAC
804	TGTCCATCTGCCTATAACATCCATCC	2068	GGATGGATGTATAGGCAGATGGACA
805	TTGTCCATCTGCCTATAACATCCATC	2069	GATGGATGTATAGGCAGATGGACAA
806	TTTGTCCATCTGCCTATAACATCCAT	2070	ATGGATGTATAGGCAGATGGACAAA
807	ATTTGTCCATCTGCCTATAACATCCA	2071	TGGATGTATAGGCAGATGGACAAAT
808	CATTTGTCCATCTGCCTATAACATCC	2072	GGATGTATAGGCAGATGGACAAATG
809	CCATTTGTCCATCTGCCTATAACATC	2073	GATGTATAGGCAGATGGACAAATGG
810	TCCATTTGTCCATCTGCCTATAACAT	2074	ATGTATAGGCAGATGGACAAATGGA
811	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATAACA	2075	TGTATAGGCAGATGGACAAATGGAT
812	CATCCATTTGTCCATCTGCCTATAAC	2076	GTATAGGCAGATGGACAAATGGATG
813	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	2077	TATAGGCAGATGGACAAATGGATGA
814	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	2078	ATAGGCAGATGGACAAATGGATGAA
815	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	2079	TAGGCAGATGGACAAATGGATGAAT
816	CATTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	2080	AGGCAGATGGACAAATGGATGAATG
817	CCATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	2081	GGCAGATGGACAAATGGATGAATGG
818	CCCATTCATCCATTTGTCCATCTGC	2082	GCAGATGGACAAATGGATGAATGGG
819	ACCCATTCATCCATTTGTCCATCTG	2083	CAGATGGACAAATGGATGAATGGGT
820	CACCCATTCATCCATTTGTCCATCT	2084	AGATGGACAAATGGATGAATGGGTG
821	CCACCCATTCATCCATTTGTCCATC	2085	GATGGACAAATGGATGAATGGGTGG
822	CCCACCCATTCATCCATTTGTCCAT	2086	ATGGACAAATGGATGAATGGGTGGG
823	ACCCACCCATTCATCCATTTGTCCA	2087	TGGACAAATGGATGAATGGGTGGGT
824	CACCCACCCATTCATCCATTTGTCC	2088	GGACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
825	CCACCCACCCATTCATCCATTTGTC	2089	GACAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
826	TCCACCCACCCATTCATCCATTTGT	2090	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
827	ATCCACCCACCCATTCATCCATTTG	2091	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
828	CATCCACCCACCCATTCATCCATTT	2092	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
829	TCATCCACCCACCCATTCATCCATT	2093	AATGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
830	TTCATCCACCCACCCATTCATCCAT	2094	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
831	ATTCATCCACCCACCCATTCATCCA	2095	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
832	CATTCATCCACCCACCCATTCATCC	2096	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAATG
833	CCATTCATCCACCCACCCATTCATC	2097	GATGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
834	TCCATTCATCCACCCACCCATTCAT	2098	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
835	TTCCATTCATCCACCCACCCATTC	2099	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
836	CTTCCATTCATCCACCCACCCATTC	2100	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
837	CCTTCCATTCATCCACCCACCCATT	2101	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG

838	TCCTTCCATTCATCCACCCACCCAT	2102	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA
839	ATCCTTCCATTCATCCACCCACCCA	2103	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
840	CATCCTTCCATTCATCCACCCACCC	2104	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
841	ACATCCTTCCATTCATCCACCCACC	2105	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGATGT
842	CACATCCTTCCATTCATCCACCCAC	2106	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
843	ACACATCCTTCCATTCATCCACCCA	2107	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
844	CACACATCCTTCCATTCATCCACCC	2108	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
845	CCACACATCCTTCCATTCATCCACC	2109	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
846	ACCACACATCCTTCCATTCATCCAC	2110	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
847	AACCACACATCCTTCCATTCATCCA	2111	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
848	CAACCACACATCCTTCCATTCATCC	2112	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
849	TCAACCACACATCCTTCCATTCATC	2113	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
850	TCAACCACACATCCTTCCATTCAT	2114	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA
851	GTTCAACCACACATCCTTCCATTCA	2115	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
852	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTC	2116	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
853	TAGTTCAACCACACATCCTTCCATT	2117	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
854	ATAGTTCAACCACACATCCTTCCAT	2118	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
855	AATAGTTCAACCACACATCCTTCCA	2119	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
856	CAATAGTTCAACCACACATCCTTCC	2120	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
857	GCAATAGTTCAACCACACATCCTTC	2121	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
858	TGCAATAGTTCAACCACACATCCTT	2122	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
859	TTGCAATAGTTCAACCACACATCCT	2123	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
860	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCC	2124	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
861	ACTTGCAATAGTTCAACCACACATC	2125	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
862	TACTTGCAATAGTTCAACCACACAT	2126	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
863	ATACTTGCAATAGTTCAACCACACA	2127	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
864	AATACTTGCAATAGTTCAACCACAC	2128	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
865	CAATACTTGCAATAGTTCAACCACA	2129	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
866	TCAATACTTGCAATAGTTCAACCAC	2130	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
867	ATCAATACTTGCAATAGTTCAACCA	2131	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
868	TATCAATACTTGCAATAGTTCAACC	2132	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGATA
869	TTATCAATACTTGCAATAGTTCAAC	2133	GTTGAACTATTGCAAGTATTGATAA
870	ATTATCAATACTTGCAATAGTTCAA	2134	TTGAACTATTGCAAGTATTGATAAT
871	AATTATCAATACTTGCAATAGTTCA	2135	TGAACTATTGCAAGTATTGATAATT
872	CAATTATCAATACTTGCAATAGTTC	2136	GAACTATTGCAAGTATTGATAATTG
873	CCAATTATCAATACTTGCAATAGTT	2137	AACTATTGCAAGTATTGATAATTGG
874	CCCAATTATCAATACTTGCAATAGT	2138	ACTATTGCAAGTATTGATAATTGGG

875	ACCCAATTATCAATACTTGCAATAG	2139	CTATTGCAAGTATTGATAATTGGGT
876	AACCCAATTATCAATACTTGCAATA	2140	TATTGCAAGTATTGATAATTGGGTT
877	GAACCCAATTATCAATACTTGCAAT	2141	ATTGCAAGTATTGATAATTGGGTTTC
878	TGAACCCAATTATCAATACTTGCAA	2142	TTGCAAGTATTGATAATTGGGTTCA
879	ATGAACCCAATTATCAATACTTGCA	2143	TGCAAGTATTGATAATTGGGTTTCAT
880	TATGAACCCAATTATCAATACTTGC	2144	GCAAGTATTGATAATTGGGTTTCATA
881	TTATGAACCCAATTATCAATACTTG	2145	CAAGTATTGATAATTGGGTTTCATAA
882	ATTATGAACCCAATTATCAATACTT	2146	AAGTATTGATAATTGGGTTTCATAAT
883	AATTATGAACCCAATTATCAATACT	2147	AGTATTGATAATTGGGTTTCATAATT
884	AAATTATGAACCCAATTATCAATAC	2148	GTATTGATAATTGGGTTTCATAATTT
885	GAAATTATGAACCCAATTATCAATA	2149	TATTGATAATTGGGTTTCATAATTTTC
886	AGAAATTATGAACCCAATTATCAAT	2150	ATTGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
887	CAGAAATTATGAACCCAATTATCAA	2151	TTGATAATTGGGTTTCATAATTTCTG
888	TCAGAAATTATGAACCCAATTATCA	2152	TGATAATTGGGTTTCATAATTTCTGA
889	TTCAGAAATTATGAACCCAATTATC	2153	GATAATTGGGTTTCATAATTTCTGAA
890	ATTCAGAAATTATGAACCCAATTAT	2154	ATAATTGGGTTTCATAATTTCTGAAT
891	TATTCAGAAATTATGAACCCAATTA	2155	TAATTGGGTTTCATAATTTCTGAATA
892	ATATTCAGAAATTATGAACCCAATT	2156	AATTGGGTTTCATAATTTCTGAATAT
893	AATATTCAGAAATTATGAACCCAAT	2157	ATTGGGTTTCATAATTTCTGAATATT
894	AAATATTCAGAAATTATGAACCCAA	2158	TTGGGTTTCATAATTTCTGAATATTT
895	TAAATATTCAGAAATTATGAACCCA	2159	TGGGTTTCATAATTTCTGAATATTTA
896	CTAAATATTCAGAAATTATGAACCC	2160	GGGTTTCATAATTTCTGAATATTTAG
897	TCTAAATATTCAGAAATTATGAACC	2161	GGTTCATAATTTCTGAATATTTAGA
898	ATCTAAATATTCAGAAATTATGAAC	2162	GTTTCATAATTTCTGAATATTTAGAT
899	CATCTAAATATTCAGAAATTATGAA	2163	TTCATAATTTCTGAATATTTAGATG
900	CCATCTAAATATTCAGAAATTATGA	2164	TCATAATTTCTGAATATTTAGATGG
901	TCCATCTAAATATTCAGAAATTATG	2165	CATAATTTCTGAATATTTAGATGGA
902	ATCCATCTAAATATTCAGAAATTAT	2166	ATAATTTCTGAATATTTAGATGGAT
903	CATCCATCTAAATATTCAGAAATTA	2167	TAATTTCTGAATATTTAGATGGATG
904	CCATCCATCTAAATATTCAGAAATT	2168	AATTTCTGAATATTTAGATGGATGG
905	ACCATCCATCTAAATATTCAGAAAT	2169	ATTTCTGAATATTTAGATGGATGGT
906	AACCATCCATCTAAATATTCAGAAA	2170	TTTCTGAATATTTAGATGGATGGTT
907	CAACCATCCATCTAAATATTCAGAA	2171	TTCTGAATATTTAGATGGATGGTTG
908	ACAACCATCCATCTAAATATTCAGA	2172	TCTGAATATTTAGATGGATGGTTGT
909	CACAACCATCCATCTAAATATTCAG	2173	CTGAATATTTAGATGGATGGTTGTG
910	TCACAACCATCCATCTAAATATTC	2174	TGAATATTTAGATGGATGGTTGTGA
911	CTCACAACCATCCATCTAAATATTC	2175	GAATATTTAGATGGATGGTTGTGAG

912	ACTCACAACCATCCATCTAAATATT	2176	AATATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
913	CACTCACAACCATCCATCTAAATAT	2177	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
914	CCACTCACAACCATCCATCTAAATA	2178	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
915	GCCACTCACAACCATCCATCTAAAT	2179	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
916	AGCCACTCACAACCATCCATCTAAA	2180	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
917	CAGCCACTCACAACCATCCATCTAA	2181	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG
918	CCAGCCACTCACAACCATCCATCTA	2182	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG
919	ACCAGCCACTCACAACCATCCATCT	2183	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
920	CACCAGCCACTCACAACCATCCATC	2184	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
921	CCACCAGCCACTCACAACCATCCAT	2185	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
922	TCCACCAGCCACTCACAACCATCCA	2186	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
923	GTCCACCAGCCACTCACAACCATCC	2187	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGAC
924	TGTCCACCAGCCACTCACAACCATC	2188	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACA
925	CTGTCCACCAGCCACTCACAACCAT	2189	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
926	TCTGTCCACCAGCCACTCACAACCA	2190	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	2191	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
928	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	2192	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
929	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	2193	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	2194	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
931	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	2195	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
932	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	2196	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
933	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	2197	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
934	ATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	2198	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAAAT
935	CATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	2199	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAAATG
936	CCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	2200	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAAATGG
937	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	2201	GGCTGGTGGACAGACGAAAAAATGGA
938	ATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGC	2202	GCTGGTGGACAGACGAAAAAATGGAT
939	CATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAG	2203	CTGGTGGACAGACGAAAAAATGGATG
940	CCATCCATTTTTCGTCTGTCCACCA	2204	TGGTGGACAGACGAAAAAATGGATGG
941	ACCATCCATTTTTCGTCTGTCCACC	2205	GGTGGACAGACGAAAAAATGGATGGT
942	AACCATCCATTTTTCGTCTGTCCAC	2206	GTGGACAGACGAAAAAATGGATGGTT
943	CAACCATCCATTTTTCGTCTGTCCA	2207	TGGACAGACGAAAAAATGGATGGTTG
944	CCAACCATCCATTTTTCGTCTGTCC	2208	GGACAGACGAAAAAATGGATGGTTGG
945	TCCAACCATCCATTTTTCGTCTGTC	2209	GACAGACGAAAAAATGGATGGTTGGA
946	ATCCAACCATCCATTTTTCGTCTGT	2210	ACAGACGAAAAAATGGATGGTTGGAT
947	TATCCAACCATCCATTTTTCGTCTG	2211	CAGACGAAAAAATGGATGGTTGGATA
948	TTATCCAACCATCCATTTTTCGTCT	2212	AGACGAAAAAATGGATGGTTGGATAA

949	TTTATCCAACCATCCATTTTTTCGTC	2213	GACGAAAAATGGATGGTTGGATAAA
950	ATTTATCCAACCATCCATTTTTTCGT	2214	ACGAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
951	AATTTATCCAACCATCCATTTTTTCG	2215	CGAAAAATGGATGGTTGGATAAATT
952	CAATTTATCCAACCATCCATTTTTTC	2216	GAAAAATGGATGGTTGGATAAATTG
953	TCAATTTATCCAACCATCCATTTTT	2217	AAAAATGGATGGTTGGATAAATTGA
954	ATCAATTTATCCAACCATCCATTTTT	2218	AAAATGGATGGTTGGATAAATTGAT
955	CATCAATTTATCCAACCATCCATTT	2219	AAATGGATGGTTGGATAAATTGATG
956	CCATCAATTTATCCAACCATCCATT	2220	AATGGATGGTTGGATAAATTGATGG
957	CCCATCAATTTATCCAACCATCCAT	2221	ATGGATGGTTGGATAAATTGATGGG
958	ACCCATCAATTTATCCAACCATCCA	2222	TGGATGGTTGGATAAATTGATGGGT
959	CACCCATCAATTTATCCAACCATCC	2223	GGATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
960	CCACCCATCAATTTATCCAACCATC	2224	GATGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
961	TCCACCCATCAATTTATCCAACCAT	2225	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTGGA
962	ATCCACCCATCAATTTATCCAACCA	2226	TGGTTGGATAAATTGATGGGTGGAT
963	CATCCACCCATCAATTTATCCAACC	2227	GGTTGGATAAATTGATGGGTGGATG
964	CCATCCACCCATCAATTTATCCAAC	2228	GTTGGATAAATTGATGGGTGGATGG
965	TCCATCCACCCATCAATTTATCCAA	2229	TTGGATAAATTGATGGGTGGATGGA
966	ATCCATCCACCCATCAATTTATCCA	2230	TGGATAAATTGATGGGTGGATGGAT
967	CATCCATCCACCCATCAATTTATCC	2231	GGATAAATTGATGGGTGGATGGATG
968	CCATCCATCCACCCATCAATTTATC	2232	GATAAATTGATGGGTGGATGGATGG
969	ACCATCCATCCACCCATCAATTTAT	2233	ATAAATTGATGGGTGGATGGATGGT
970	AACCATCCATCCACCCATCAATTTA	2234	TAAATTGATGGGTGGATGGATGGTT
971	CAACCATCCATCCACCCATCAATTT	2235	AAATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
972	CCAACCATCCATCCACCCATCAATT	2236	AATTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
973	ACCAACCATCCATCCACCCATCAAT	2237	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
974	AACCAACCATCCATCCACCCATCAA	2238	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
975	CAACCAACCATCCATCCACCCATCA	2239	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
976	ACAACCAACCATCCATCCACCCATC	2240	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
977	TACAACCAACCATCCATCCACCCAT	2241	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
978	ATACAACCAACCATCCATCCACCCA	2242	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
979	CATACAACCAACCATCCATCCACCC	2243	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
980	TCATACAACCAACCATCCATCCACC	2244	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
981	TTCATACAACCAACCATCCATCCAC	2245	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
982	TTTCATACAACCAACCATCCATCCA	2246	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
983	CTTTCATACAACCAACCATCCATCC	2247	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
984	TCTTTCATACAACCAACCATCCATC	2248	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
985	TTCTTTCATACAACCAACCATCCAT	2249	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA

986	ATTCTTTCATACAACCAACCATCCA	2250	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
987	CATTCTTTCATACAACCAACCATCC	2251	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
988	TCATTCTTTCATACAACCAACCATC	2252	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
989	TTCATTCTTTCATACAACCAACCAT	2253	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
990	ATTCATTCTTTCATACAACCAACCA	2254	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
991	CATTCAATTCTTTCATACAACCAACC	2255	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
992	TCATTCAATTCTTTCATACAACCAAC	2256	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
993	ATCATTCAATTCTTTCATACAACCAA	2257	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATGAT
994	AATCATTCAATTCTTTCATACAACCA	2258	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGATT
995	CAATCATTCAATTCTTTCATACAACC	2259	GGTTGTATGAAAGAATGAATGATTG
996	CCAATCATTCAATTCTTTCATACAAC	2260	GTTGTATGAAAGAATGAATGATTGG
997	CCCAATCATTCAATTCTTTCATACAA	2261	TTGTATGAAAGAATGAATGATTGGG
998	ACCCAATCATTCAATTCTTTCATACA	2262	TGTATGAAAGAATGAATGATTGGGT
999	TACCCAATCATTCAATTCTTTCATAC	2263	GTATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
1000	CTACCCAATCATTCAATTCTTTCATA	2264	TATGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
1001	CCTACCCAATCATTCAATTCTTTCAT	2265	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
1002	ACCTACCCAATCATTCAATTCTTTCAT	2266	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
1003	CACCTACCCAATCATTCAATTCTTTC	2267	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
1004	CCACCTACCCAATCATTCAATTCTTT	2268	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGTGG
1005	TCCACCTACCCAATCATTCAATTCTT	2269	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
1006	ATCCACCTACCCAATCATTCAATTCT	2270	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
1007	AATCCACCTACCCAATCATTCAATTC	2271	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
1008	TAATCCACCTACCCAATCATTCAATT	2272	AATGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
1009	TTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2273	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
1010	CTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2274	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTAAAG
1011	ACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2275	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGT
1012	AACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2276	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTT
1013	CAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2277	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTG
1014	GCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2278	TGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGC
1015	CGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2279	GATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCG
1016	CCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2280	ATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGG
1017	TCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2281	TTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGA
1018	ATCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2282	TGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGAT
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2283	GGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATC
1020	TGATCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2284	GGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCA
1021	TTGATCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2285	GTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAA
1022	ATTGATCCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAAT	2286	TAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAAT

1023	CATTGATCCGCAACTTAATCCACCT	2287	AGGTGGATTAAGTTGCGGATCAATG
1024	ACATTGATCCGCAACTTAATCCACC	2288	GGTGGATTAAGTTGCGGATCAATGT
1025	TACATTGATCCGCAACTTAATCCAC	2289	GTGGATTAAGTTGCGGATCAATGTA
1026	ATACATTGATCCGCAACTTAATCCA	2290	TGGATTAAGTTGCGGATCAATGTAT
1027	CATACATTGATCCGCAACTTAATCC	2291	GGATTAAGTTGCGGATCAATGTATG
1028	CCATACATTGATCCGCAACTTAATC	2292	GATTAAGTTGCGGATCAATGTATGG
1029	CCCATACATTGATCCGCAACTTAAT	2293	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
1030	TCCCATACATTGATCCGCAACTTAA	2294	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
1031	ATCCCATACATTGATCCGCAACTTA	2295	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGGAT
1032	CATCCCATACATTGATCCGCAACTT	2296	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGATG
1033	CCATCCCATACATTGATCCGCAACT	2297	AGTTGCGGATCAATGTATGGGATGG
1034	TCCATCCCATACATTGATCCGCAAC	2298	GTTGCGGATCAATGTATGGGATGGA
1035	ATCCATCCCATACATTGATCCGCAA	2299	TTGCGGATCAATGTATGGGATGGAT
1036	CATCCATCCCATACATTGATCCGCA	2300	TGCGGATCAATGTATGGGATGGATG
1037	TCATCCATCCCATACATTGATCCGC	2301	GCGGATCAATGTATGGGATGGATGA
1038	TTCATCCATCCCATACATTGATCCG	2302	CGGATCAATGTATGGGATGGATGAA
1039	ATTCATCCATCCCATACATTGATCC	2303	GGATCAATGTATGGGATGGATGAAT
1040	CATTCATCCATCCCATACATTGATC	2304	GATCAATGTATGGGATGGATGAATG
1041	CCATTCATCCATCCCATACATTGAT	2305	ATCAATGTATGGGATGGATGAATGG
1042	TCCATTCATCCATCCCATACATTGA	2306	TCAATGTATGGGATGGATGAATGGA
1043	ATCCATTCATCCATCCCATACATTG	2307	CAATGTATGGGATGGATGAATGGAT
1044	CATCCATTCATCCATCCCATACATT	2308	AATGTATGGGATGGATGAATGGATG
1045	CCATCCATTCATCCATCCCATACAT	2309	ATGTATGGGATGGATGAATGGATGG
1046	TCCATCCATTCATCCATCCCATACA	2310	TGTATGGGATGGATGAATGGATGGA
1047	ATCCATCCATTCATCCATCCCATAC	2311	GTATGGGATGGATGAATGGATGGAT
1048	CATCCATCCATTCATCCATCCCATA	2312	TATGGGATGGATGAATGGATGGATG
1049	CCATCCATCCATTCATCCATCCCAT	2313	ATGGGATGGATGAATGGATGGATGG
1050	TCCATCCATCCATTCATCCATCCCA	2314	TGGGATGGATGAATGGATGGATGGA
1051	ATCCATCCATCCATTCATCCATCCC	2315	GGGATGGATGAATGGATGGATGGAT
1052	CATCCATCCATCCATTCATCCATCC	2316	GGATGGATGAATGGATGGATGGATG
1053	CCATCCATCCATCCATTCATCCATC	2317	GATGGATGAATGGATGGATGGATGG
1054	TCCATCCATCCATCCATTCATCCAT	2318	ATGGATGAATGGATGGATGGATGGA
1055	ATCCATCCATCCATCCATTCATCCA	2319	TGGATGAATGGATGGATGGATGGAT
1056	CATCCATCCATCCATCCATTCATCC	2320	GGATGAATGGATGGATGGATGGATG
1057	ACATCCATCCATCCATCCATTCATC	2321	GATGAATGGATGGATGGATGGATGT
1058	CACATCCATCCATCCATCCATTCAT	2322	ATGAATGGATGGATGGATGGATGTG
1059	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	2323	TGAATGGATGGATGGATGGATGTGT

1060	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	2324	GAATGGATGGATGGATGGATGTGTG
1061	CCACACATCCATCCATCCATCCATT	2325	AATGGATGGATGGATGGATGTGTGG
1062	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	2326	ATGGATGGATGGATGGATGTGTGGT
1063	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	2327	TGGATGGATGGATGGATGTGTGGTT
1064	CAACCACACATCCATCCATCCATCC	2328	GGATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
1065	TCAACCACACATCCATCCATCCATC	2329	GATGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
1066	TTCAACCACACATCCATCCATCCAT	2330	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
1067	ATTCAACCACACATCCATCCATCCA	2331	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
1068	AATTCAACCACACATCCATCCATCC	2332	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
1069	TAATTCAACCACACATCCATCCATC	2333	GATGGATGGATGTGTGGTTGAATTA
1070	GTAATTCAACCACACATCCATCCAT	2334	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
1071	AGTAATTCAACCACACATCCATCCA	2335	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTACT
1072	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	2336	GGATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
1073	TCAGTAATTCAACCACACATCCATC	2337	GATGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
1074	TTCAGTAATTCAACCACACATCCAT	2338	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
1075	TTTCAGTAATTCAACCACACATCCA	2339	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
1076	CTTTCAGTAATTCAACCACACATCC	2340	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
1077	CTTTCAGTAATTCAACCACACATC	2341	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
1078	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	2342	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT
1079	AACCTTTCAGTAATTCAACCACACA	2343	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
1080	CAACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	2344	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
1081	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCACA	2345	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
1082	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	2346	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
1083	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	2347	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
1084	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	2348	GGTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
1085	TCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	2349	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
1086	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	2350	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
1087	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	2351	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
1088	CACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTC	2352	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
1089	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	2353	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
1090	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAAT	2354	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAA
1091	ATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA	2355	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
1092	CATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTA	2356	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
1093	CCATCCACTCTTCCAACCTTTCAGT	2357	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
1094	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTCAG	2358	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
1095	ACCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	2359	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
1096	CACCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	2360	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGGT

1097	TCACCCATCCACTCTTCCAACCTTT	2361	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
1098	TTCACCCATCCACTCTTCCAACCTT	2362	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
1099	TTTCACCCATCCACTCTTCCAACCT	2363	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
1100	ATTTACCCATCCACTCTTCCAACC	2364	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
1101	AATTTACCCATCCACTCTTCCAAC	2365	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
1102	AAATTTACCCATCCACTCTTCCAA	2366	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
1103	CAAATTTACCCATCCACTCTTCCA	2367	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
1104	CCAAATTTACCCATCCACTCTTCC	2368	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
1105	CCCAAATTTACCCATCCACTCTTC	2369	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
1106	CCCCAAATTTACCCATCCACTCTT	2370	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
1107	ACCCCAAATTTACCCATCCACTCT	2371	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT
1108	TACCCCAAATTTACCCATCCACTC	2372	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
1109	CTACCCCAAATTTACCCATCCACT	2373	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
1110	ACTACCCCAAATTTACCCATCCAC	2374	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
1111	AACTACCCCAAATTTACCCATCCA	2375	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
1112	TAACTACCCCAAATTTACCCATCC	2376	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
1113	CTAACTACCCCAAATTTACCCATC	2377	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
1114	TCTAACTACCCCAAATTTACCCAT	2378	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
1115	ATCTAACTACCCCAAATTTACCCA	2379	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGAT
1116	CATCTAACTACCCCAAATTTACCC	2380	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG
1117	CCATCTAACTACCCCAAATTTACCC	2381	GGTGAATTTGGGGTAGTTAGATGG
1118	CCCATCTAACTACCCCAAATTTAC	2382	GTGAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
1119	ACCCATCTAACTACCCCAAATTTCA	2383	TGAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
1120	CACCCATCTAACTACCCCAAATTT	2384	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
1121	CCACCCATCTAACTACCCCAAATTT	2385	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
1122	CCCACCCATCTAACTACCCCAAATT	2386	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
1123	ACCCACCCATCTAACTACCCCAAAT	2387	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
1124	CACCCACCCATCTAACTACCCCAA	2388	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
1125	ACACCCACCCATCTAACTACCCCAA	2389	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
1126	CACACCCACCCATCTAACTACCCCA	2390	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
1127	ACACACCCACCCATCTAACTACCCC	2391	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
1128	CACACACCCACCCATCTAACTACCC	2392	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
1129	CCACACACCCACCCATCTAACTACC	2393	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
1130	TCCACACACCCACCCATCTAACTAC	2394	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
1131	ATCCACACACCCACCCATCTAACTA	2395	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
1132	CATCCACACACCCACCCATCTAACT	2396	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
1133	CCATCCACACACCCACCCATCTAAC	2397	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG

1134	TCCATCCACACACCCACCCATCTAA	2398	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
1135	ATCCATCCACACACCCACCCATCTA	2399	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
1136	TATCCATCCACACACCCACCCATCT	2400	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
1137	TTATCCATCCACACACCCACCCATC	2401	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
1138	TTTATCCATCCACACACCCACCCAT	2402	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
1139	TTTTATCCATCCACACACCCACCCA	2403	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA
1140	CTTTTATCCATCCACACACCCACCC	2404	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAG
1141	TCTTTTATCCATCCACACACCCACC	2405	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGA
1142	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	2406	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAG
1143	ACTCTTTTATCCATCCACACACCCA	2407	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGT
1144	TACTCTTTTATCCATCCACACACCC	2408	GGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTA
1145	CTACTCTTTTATCCATCCACACACC	2409	GGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAG
1146	TCTACTCTTTTATCCATCCACACAC	2410	GTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGA
1147	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	2411	TGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGAT
1148	CATCTACTCTTTTATCCATCCACAC	2412	GTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGATG
1149	TCATCTACTCTTTTATCCATCCACA	2413	TGTGGATGGATAAAAAGAGTAGATGA
1150	TTCATCTACTCTTTTATCCATCCAC	2414	GTGGATGGATAAAAAGAGTAGATGAA
1151	ATTCATCTACTCTTTTATCCATCCA	2415	TGGATGGATAAAAAGAGTAGATGAAT
1152	CATTCATCTACTCTTTTATCCATCC	2416	GGATGGATAAAAAGAGTAGATGAATG
1153	TCATTCATCTACTCTTTTATCCATC	2417	GATGGATAAAAAGAGTAGATGAATGA
1154	TTCATTCATCTACTCTTTTATCCAT	2418	ATGGATAAAAAGAGTAGATGAATGAA
1155	ATTCATTCATCTACTCTTTTATCCA	2419	TGGATAAAAAGAGTAGATGAATGAAT
1156	AATTCATTCATCTACTCTTTTATCC	2420	GGATAAAAAGAGTAGATGAATGAATT
1157	TAATTCATTCATCTACTCTTTTATC	2421	GATAAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
1158	TTAATTCATTCATCTACTCTTTTAT	2422	ATAAAAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
1159	ATTAATTCATTCATCTACTCTTTTA	2423	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
1160	CATTAATTCATTCATCTACTCTTTT	2424	AAAAGAGTAGATGAATGAATTAATG
1161	TCATTAATTCATTCATCTACTCTTT	2425	AAAGAGTAGATGAATGAATTAATGA
1162	TTCATTAATTCATTCATCTACTCTT	2426	AAGAGTAGATGAATGAATTAATGAA
1163	ATTCATTAATTCATTCATCTACTCT	2427	AGAGTAGATGAATGAATTAATGAAT
1164	TATTCATTAATTCATTCATCTACTC	2428	GAGTAGATGAATGAATTAATGAATA
1165	TTATTCATTAATTCATTCATCTACT	2429	AGTAGATGAATGAATTAATGAATAA
1166	TTTATTCATTAATTCATTCATCTAC	2430	GTAGATGAATGAATTAATGAATAAA
1167	GTTTATTCATTAATTCATTCATCTA	2431	TAGATGAATGAATTAATGAATAAAC
1168	TGTTTATTCATTAATTCATTCATCT	2432	AGATGAATGAATTAATGAATAAACA
1169	CTGTTTATTCATTAATTCATTCATC	2433	GATGAATGAATTAATGAATAAACAG
1170	CCTGTTTATTCATTAATTCATTCAT	2434	ATGAATGAATTAATGAATAAACAGG

1171	GCCTGTTTATTCATTAATTCATTCA	2435	TGAATGAATTAATGAATAAACAGGC
1172	TGCCTGTTTATTCATTAATTCATTC	2436	GAATGAATTAATGAATAAACAGGCA
1173	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCATT	2437	AATGAATTAATGAATAAACAGGCAG
1174	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	2438	ATGAATTAATGAATAAACAGGCAGA
1175	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	2439	TGAATTAATGAATAAACAGGCAGAT
1176	CATCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	2440	GAATTAATGAATAAACAGGCAGATG
1177	CCATCTGCCTGTTTATTCATTAATT	2441	AATTAATGAATAAACAGGCAGATGG
1178	TCCATCTGCCTGTTTATTCATTAAT	2442	ATTAATGAATAAACAGGCAGATGGA
1179	ATCCATCTGCCTGTTTATTCATTAA	2443	TTAATGAATAAACAGGCAGATGGAT
1180	CATCCATCTGCCTGTTTATTCATTA	2444	TAATGAATAAACAGGCAGATGGATG
1181	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCATT	2445	AATGAATAAACAGGCAGATGGATGA
1182	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	2446	ATGAATAAACAGGCAGATGGATGAT
1183	CATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	2447	TGAATAAACAGGCAGATGGATGATG
1184	ACATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	2448	GAATAAACAGGCAGATGGATGATGT
1185	TACATCATCCATCTGCCTGTTTATT	2449	AATAAACAGGCAGATGGATGATGTA
1186	TTACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	2450	ATAAACAGGCAGATGGATGATGTAA
1187	CTTACATCATCCATCTGCCTGTTTA	2451	TAAACAGGCAGATGGATGATGTAAG
1188	GCTTACATCATCCATCTGCCTGTTT	2452	AAACAGGCAGATGGATGATGTAAGC
1189	AGCTTACATCATCCATCTGCCTGTT	2453	AACAGGCAGATGGATGATGTAAGCT
1190	CAGCTTACATCATCCATCTGCCTGT	2454	ACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTG
1191	GCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG	2455	CAGGCAGATGGATGATGTAAGCTGC
1192	GGCAGCTTACATCATCCATCTGCCT	2456	AGGCAGATGGATGATGTAAGCTGCC
1193	GGGCAGCTTACATCATCCATCTGCC	2457	GGCAGATGGATGATGTAAGCTGCCC
1194	GGGGCAGCTTACATCATCCATCTGC	2458	GCAGATGGATGATGTAAGCTGCCCC
1195	TGGGGCAGCTTACATCATCCATCTG	2459	CAGATGGATGATGTAAGCTGCCCCA
1196	CTGGGGCAGCTTACATCATCCATCT	2460	AGATGGATGATGTAAGCTGCCCCAG
1197	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCATC	2461	GATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGA
1198	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	2462	ATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGAC
1199	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	2463	TGGATGATGTAAGCTGCCCCAGACC
1200	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	2464	GGATGATGTAAGCTGCCCCAGACCC
1201	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	2465	GATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCT
1202	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	2466	ATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTG
1203	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	2467	TGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGG
1204	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	2468	GATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
1205	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	2469	ATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
1206	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	2470	TGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
1207	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	2471	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC

1208	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	2472	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
1209	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	2473	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
1210	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	2474	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
1211	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	2475	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
1212	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	2476	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
1213	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	2477	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
1214	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	2478	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
1215	GGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	2479	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
1216	GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	2480	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
1217	GGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGG	2481	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
1218	CGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTG	2482	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
1219	CCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	2483	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCCGG
1220	GCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTC	2484	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
1221	CGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	2485	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG
1222	TCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	2486	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
1223	GTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGG	2487	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
1224	GGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAG	2488	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
1225	GGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCA	2489	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGACCC
1226	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCC	2490	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
1227	AGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCC	2491	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
1228	AAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTC	2492	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
1229	CAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGT	2493	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
1230	GCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGG	2494	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC
1231	TGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAG	2495	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
1232	GTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGA	2496	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCAC
1233	AGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAG	2497	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGCACT
1234	GAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCA	2498	TGACCCCCGGCGACCCCTTGCACTC
1235	AGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	2499	GACCCCCGGCGACCCCTTGCACTCT
1236	GAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGT	2500	ACCCCCGGCGACCCCTTGCACTCTC
1237	GGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGG	2501	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTCC
1238	TGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGG	2502	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTCCA
1239	ATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGG	2503	CCCGGCGACCCCTTGCACTCTCCAT
1240	CATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGG	2504	CCGGCGACCCCTTGCACTCTCCATG
1241	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG	2505	CGGCGACCCCTTGCACTCTCCATGA
1242	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCC	2506	GGCGACCCCTTGCACTCTCCATGAC
1243	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGC	2507	GCGACCCCTTGCACTCTCCATGACA
1244	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCG	2508	CGACCCCTTGCACTCTCCATGACAC

1245	AGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	2509	GACCCCTTGCACTCTCCATGACACT
1246	AAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	2510	ACCCCTTGCACTCTCCATGACACTT
1247	AAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGGG	2511	CCCCTTGCACTCTCCATGACACTTT
1248	GAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG	2512	CCCTTGCACTCTCCATGACACTTTC
1249	AGAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGG	2513	CCTTGCACTCTCCATGACACTTTCT
1250	GAGAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAG	2514	CTTGCACTCTCCATGACACTTTCTC
1251	AGAGAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAA	2515	TTGCACTCTCCATGACACTTTCTCT
1252	GAGAGAAAGTGTTCATGGAGAGTGCA	2516	TGCACTCTCCATGACACTTTCTCTC
1253	GGAGAGAAAGTGTTCATGGAGAGTGC	2517	GCACTCTCCATGACACTTTCTCTCC
1254	GGGAGAGAAAGTGTTCATGGAGAGTG	2518	CACTCTCCATGACACTTTCTCTCCC
1255	TGGGAGAGAAAGTGTTCATGGAGAGT	2519	ACTCTCCATGACACTTTCTCTCCCA
1256	ATGGGAGAGAAAGTGTTCATGGAGAG	2520	CTCTCCATGACACTTTCTCTCCCAT
1257	CATGGGAGAGAAAGTGTTCATGGAGA	2521	TCTCCATGACACTTTCTCTCCCATG
1258	CCATGGGAGAGAAAGTGTTCATGGAG	2522	CTCCATGACACTTTCTCTCCCATGG
1259	ACCATGGGAGAGAAAGTGTTCATGGA	2523	TCCATGACACTTTCTCTCCCATGGT
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTTCATGG	2524	CCATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
1261	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTTCATG	2525	CATGACACTTTCTCTCCCATGGTGG
1262	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTTCAT	2526	ATGACACTTTCTCTCCCATGGTGGC
1263	TGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTCA	2527	TGACACTTTCTCTCCCATGGTGGCA
1264	CTGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTTC	2528	GACACTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

*По меньшей мере одна (т.е., одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотидной последовательности независимо выбрана из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

Транскрипт UNC13A

[00172] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт мРНК UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5057.

GCCCCGGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCC
GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGACCGGCCCGGCCCGCCTCCGGCCCCACC

TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
AATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
GCCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTTATTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTIONCCGAGTGAAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTACAACCCAACGCTCAGTCCACCAATATTTCTGTTC
GCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTIONCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACC
ACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
CACCGAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGGAAGGCCAGG
AGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAAACAAGGTGCGGATGCAGCT
GCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCCTCGTGAGCGACTTGGCCATGT
CCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTTGGCCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCT
GAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACAGACGCCACACAAC
TTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCACCTACTGCTACGAGTGCAGGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGA
GGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCAGGACCTGCTCAACGCCGA
CTGCCTGCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATG
GTGCTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCT
TCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTC
CAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGA
TCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACC
TCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGT
CTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTTG
GGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAA
CTGACAAATCTGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGT
GGCCCCGTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAAC
AATGGGGTTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCC
AGGAGATTGTGGACGAGTTTGGCATGCGCTACGGCGTCCAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGC
CTGCCTCTCCTCAAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGCATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAAT
GCCTACTACGCACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCTCCAACCTTG
GGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCG
GAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGC

ATCACCTTCTTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACT
GTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGA
GTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTC
GACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTTACACTCCCT
GCCTCAACCAGTTTTCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGC
CCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAAC
CTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCAGCTTCAAGGACCGCGTGC
CTGAGTACCCTGCATGGTTTTGAACCTTCGTTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGA
TTTCTGCACGGTGCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTC
TCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTC
CCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTCGAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTA
TGAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAAGTGCCCTGCATTCCTC
ATGAATAACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGAAAGCCATGGGAGGAAAAGGAGCTGG
ATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCG
GGTGTGTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAG
GTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGC
AGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAA
GCGAGTGTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCTC
ACTGACCAGACGATGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAAT
TGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAACT
CAAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCC
CTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGCCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCC
CGGACCTGCAATCCTTGCCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTT
TGACAGACGCAATCGGCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAG
CTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGT
GGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAA
ACGCAAGTTTTGCGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCAGC
CTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCG
AGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAAGTGGCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTG
GCTGCCGCTCGGCCCGCATCCACATGGACGACACGGCCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGC
AGCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTG
CCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGG
AGGGACGGGGCTTGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGGGGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGG
GCTGCGCCTACGCCCTTACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCG
GGAGGCCACGCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACC
TAGGGGGCATTGTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGG
TACCGGGAGGCACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAAG
CCAATTGCCAAGTATGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGA
GCGCCCTCTAGGTGGCCTGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGT
CCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCC
CTTGGGCGCCCAAACCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGG
GAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACA

GATGGCAAACACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGC
CCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTAT
TGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTC
CTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATG
AGGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTC
CAGAATTTTCCAAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAAGAGAATGAGAGAA
AGAGAATGAGAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAT
TGATTCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATG
AGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAAGTTCAGCGTGGA
CTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGG
ACAAGATTTTGTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGA
ACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCA
GGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGC
TGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCA
GGCAGGGCCTCGTACGCAGTCTTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCT
GTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCACTGAGGA
GAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACA
CCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGT
CAGGAGTTTGGAGCCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATAGCTGG
GTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATGTTTTGAACCTGGA
GGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTC
CCTCCCCTCTACCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACA
GTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAAATCCTAGATATTG
AGTGTGTATGTTTTGTGACGTTGGTTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCA
CTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGA
ACCAAAGGTTAAATGCAAAATCTCATAACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTG
TTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGGGTGGATGG
ATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGG
AAGATTTTTGGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCAAAA
GATTCCTTAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATG
GCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGC
TAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCTTCAAAAACCC
ATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCCTCCTTCTTCCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCC
TCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCT
GAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCC
TAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTG
TCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACA
GAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAA
TCAGGAAGTTCTGTATTGGCAGAACAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAA
GTGGACACAGAGCCCGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGA
GCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAA
AGGGGTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAAACACAGA

GACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAA
 ATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTTGAA
 GAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTC
 CACACCCCCAATTCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAA
 ACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTCTGTCCCTACC
 CCTACCCCATGTGCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCTGGG
 GAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCG
 TTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAA
 TCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCCAACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACAC
 AGGTCACAGGCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCC
 CTGTCTCGTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACT
 CTTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTATTCTACCCCGT
 CGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAAATGTTAACACAA
 ACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAA
 ATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAGAAAAACACACACA

(SEQ ID NO: 5057 (NCBI эталонная последовательность NM_001080421.3)).

[00173] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт мРНК

UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5058.

GCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGGCTGCAGCC
 GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCCTCCGGCCACC
 TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
 AATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGACGCCA
 GCCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
 AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
 ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
 CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAA
 GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGT
 TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
 GGGTGGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACG
 AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCAACAACCAACGCTCAGTCCACCAATATTTCTGTTC
 GCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
 ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
 CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
 ACTCCTACCCTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
 AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
 GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
 CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
 CACCGAGGCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
 CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
 AGGGGACGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
 GCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTC
 ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG

TCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAA
CCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACCTTCGAA
GTGTGGACGGCCACCACGCCCACCTACTGCTACGAGTGCAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGG
GCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCT
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACC
CGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGA
CGAGGATGACGACATCAAATCCCGCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACA
AATCTGCCGTGTGCGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGG
GTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGA
TTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT
CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TACGCACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCCGCTCCAACCTTTGGGAAAG
AGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATGACCTCTCCATGTACCGGAATAA
CTTCCCAGCCAGCAGCCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACC
TTCTTTCCGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGCCTTAATTTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCA
GACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTC
TGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCA
ACCAGTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGGCCAAGA
CATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGT
ACCCTGCATGGTTTGAACCTTCGTGATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCTT
GCACGGTGCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTCTCCTGC
TCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAAGTGCCCTGCATTTCTCATGAAT
AACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGCAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTG
AAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTT
TGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAG
GGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACCGGGACAATGTGTTGCAGCCCA
TCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGT
GCTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCTCACTGAC
CAGACGGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAATTTGCCAAGCCACT
CAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAACTCAAGGATCACAT
GGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATC
AAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAAT

CCTTGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCA
ATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCAT
CCAGGAAGTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTG
GCATCTTCCGGCCGTTTATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGC
GACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGAC
GCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGGAGGACCGCACGG
TGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGG
CCGCCGATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAG
GTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCGC
CTTAGCGCGGGCGGTGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGAGGGACGGGGCT
TGCGCCTTGGTGGGACCTCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGTGGGCTGCGCCTACG
CCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCC
CAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTT
TGAGCTGGGATGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCA
CCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAG
TATGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAG
GTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATAT
TTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCA
AACCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCT
CCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAACT
GAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCTTAGG
CCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATGCTGCTAATTC
CCCCCGGCCTCCTCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCCTTCTCGGCTG
CCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCTCCAC
CACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCCA
AATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAAGAGAATGAGAG
AGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATCAAACAC
CCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACA
GTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAAGTTCAGCGTGGACTACACTTGCTC
TGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGC
TGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGG
GAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCCTGGGGAAC
AGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCC
AGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCG
TACGCAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGG
GGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCACTGAGGAGAGGTGGAGGTG
CTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTG
GGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGG
ACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATAGCTGGGTGCAGTGGTGC
ATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCCTGGAGGCAGAGTTGT
AGTGAGTCGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCTCCCCCTCTAC
CCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTT

GCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTGTATGT
 TTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTG
 CTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAAGTGGAGGTTCTGAACCAAAGTTAA
 AATGCAAATTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTG
 AGGAGCAGATGTGAATTTGAAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGT
 TGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGA
 TGGCTGGAAAGAAATGGGGAAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCTTAGGA
 GTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTAGGGTTCCCGCAATGGCCAGGCATGT
 GAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAAGTGT
 TGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCTTCAAAACCCATCACGAAACC
 CCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCTTCCCCCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCC
 TGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAG
 GACCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAAATAT
 GTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACC
 TTCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACAT
 GGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTC
 TGTATTGGCAGAACAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAG
 CCCGGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACA
 TTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATT
 GAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAAACAGAGACAGAGGGTGA
 GATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAA
 AGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAAGAAAGGATC
 TGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAAT
 TCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCCA
 ACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGT
 GCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGAACTCTGCCACCCTGGGGAAAGTTGGGGGA
 GGGCCTTAGTCCCGGATCACAAACCCCGTCTGTCTCCCAAGAAATCGTTGAGGACCAAAA
 GTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTG
 TGTCAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCG
 GAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCTGTCTCGTGCT
 CCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGA
 TTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCCAGTGTCT
 TGCACAGACGCCTTCATTTCTGTAAATATGTGACTTGGAAACAAATGTTTAAACAAAACGAGAAGTGGT
 CATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTTAA
 CAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACACACACA

(SEQ ID NO: 5058 (NCBI эталонная последовательность NM_001387021.1)).

[00174] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт мРНК

UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5059.

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGGCTGCAGCC
 GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCGCTCCGGCCCCACC
 TGCAGGCTCGGAGACATGTCTGTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGGCCAAAGAGA
 AATTC AACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA

CCCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACC CGCAGTGAAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTACAACCCAACGCTCAGTCCACCAATATTCGTTC
GCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
ACTCCTACCCTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
CACCGAGGCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
AGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
GCAGGAGGCCCCGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCCTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG
TCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAA
CCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAA
GTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCAGGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGG
GCATGCGCTGCACCGAGTGCAGTGTCAAGTGCACAGAGAAGTGCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTCACCGTCCAGGTGCGGAAGACCAAGAAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACC
CGGTGTGGGAGGAGAATTTTCACTTTGAATGTACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGA
CGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAACAGAGGTTCAAGAGGGAAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGGCAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACA
AATCTGCCGTGTCCGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGG
GTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGA
TTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTGCAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT
CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TACGCACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCTCCAACCTTTGGGAAAG
AGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAA
CTTCCCAGCCAGCAGCCCCGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACC
TTCTTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCA

GACAGACCCGGCCAAGAAGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCCTCGACTTC
TGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTTACACTCCCTGCCTCA
ACCAGTTTTCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGA
CATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGT
ACCCTGCATGGTTTGAACCTTCGTTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCTT
GCACGGTGCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTCTCCTGC
TCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAAACCTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAACCTGCATTTCTCATGAATAAC
ACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAG
CCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAAACCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGC
TACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGC
ACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCA
TGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGT
GAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCTCACTGACCAG
ACGGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTCAG
ACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACATGGT
ACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAG
CAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCT
TGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATC
GGCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCA
GGAACCTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCA
TCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGGCAG
CAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCG
GGTCCCGAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGGAGGACCGCACGGTGG
GGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGTGAGCTGGCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCG
CCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTG
GCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCGCCTT
AGCGCGGGCGGTTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGC
GCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCC
TTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAA
GGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGA
GCTGGGATGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCA
CCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTAT
GGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTG
GCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTG
TGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAAC
CCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCC
TCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAG
GCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCTTAGGCCT
GTGTGCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTTCCC

CTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCTTCTCCGGCTGCCA
AGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCAC
AAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCCAAAT
AGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGA
GAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACACCCA
AGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTG
ACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCAGCGTGGACTACACTTGCTCTGG
GATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGTGT
GCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAG
GCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGC
ACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGC
AAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTAC
GCAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGA
GAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTT
TGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGG
ACATGACTATAATCCCAGCATTGTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGAGACC
AGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATG
CCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGT
GAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCC
ACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGTTGCA
CAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTGTATGTTTG
TGACGTTGGTTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTCTAATTTGCTT
GGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTGAGACAGGTGCAGGTAAGTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAAT
GCAAATTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGG
AGCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGTTCGGGTGGATGGATGATTGAGGGTTGT
AACCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGG
CTGGAAGAAATGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCAAAAGATTCCTTAGGAGTC
TTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAA
GGAAACAAGCTTCTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGC
AATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCTTTCAAACCCATCACGGAAACCCCT
CTTGGAGAAAACCTCCTTCCCTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGA
TGCCATGGGACTGGGGTTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGAC
CCCCAATTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTTATGTA
TTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTC
CCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGC
TGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAAGCCTTTTAAAATCAGGAAGTTCTGT
ATTGGCAGAACAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCAGCAAGTGACACAGAGCCC
GGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTT
CCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATGAG
GGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGAT
CACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAAG
TAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAAGAGGATCTGT

TCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCC
TCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACT
AGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCT
GTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAACTTGGGGGAGGG
CCTTAGTCCCAGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTT
GTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGT
CAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCCACAGGCGGAG
GGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCTGTCTCGTGCTCCC
TCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGATTG
CAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTTTGTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCCAGTGTCTGC
ACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGGTCAT
GAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAG
CAGACATTAAAAAAGAAAAACACACACA

(SEQ ID NO: 5059 (NCBI эталонная последовательность NM_001387022.1)).

[00175] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт мРНК

UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5060.

GCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGGCTGCAGCC
GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGGCCGCTGAGCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCGCCTCCGGCCACC
TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
AATTC AACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
GCCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATATTTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCAACAACCAACGCCTCAGTCCACCAATATTTCTGTTC
GCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAACTCTCAG
CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
ACTCCTACCCTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
CACCGAGGCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
AGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
GCAGGAGGCCCCGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG
TCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAA
CCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAA

GTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGG
GCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCAGTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTACCGTCCAGGTGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACC
CGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGA
CGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGGCAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACA
AATCTGCCGTGTGCGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGG
GTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGA
TTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT
CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCCTCCAACCTTTGGGAAAG
AGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAA
CTTCCCAGCCAGCAGCCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACC
TTCTTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCA
GACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTC
TGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCA
ACCAGTTTCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGA
CATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGT
ACCCTGCATGGTTTGAACCTTCGTGATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCT
GCACGGTGCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTCTCTGC
TCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAAGTGCCCTGCATTTCTCATGAAT
AACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGCAAGCCATGGGAGGAAAAGGAGCTGGATGCTG
AAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTT
TGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAG
GGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCA
TCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCCTTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGT
GCTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCTCACTGAC
CAGACGGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACA
TGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCAT
CAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGCCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGACCTGCAA
TCCTTGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGC
AATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCA
TCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCT

GGCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTG
CGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGA
CGCGGGTCCCAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACG
GTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCG
GCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGA
GGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCG
CCTTAGCGCGGGCGGTTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGC
TTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTAC
GCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGC
CCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATT
TTGAGCTGGGATGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGCTCTGGTACCGGGAGGC
ACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAA
GTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTA
GGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATA
TTTGTGCAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCC
AAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTC
TCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAC
TGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATAACCCTCTGTGCCCTCCCTTAG
GCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATT
CCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTCTCTCCGGCT
GCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCA
CCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCC
AAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAAGAGAATGAGA
GAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAATTGATTCAAACA
CCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTAC
AGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTTCCAGCGTGGACTACACTTGCT
CTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTG
CTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGTAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGG
GGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAA
CAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGC
CAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTC
GTACGCAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTG
GGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGT
GCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGT
GGGGACATGACTATAATCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGA
GACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTG
CATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTG
TAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAAATACTCCATTCCTCCCCTCTA
CCCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGT
TGACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTGTATG
TTTGTGACGTTGGTTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTCTAATTT
GCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTA

CGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCA
ATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAA
CCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGGAGCAGCACAAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGAT
GATCGTGACAGTACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTACAAC
CCAACGCCTCAGTCCACCAATATTCTGTTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTC
CATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCT
TCCGGGGAGCTGAGCCAGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGG
GCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAA
AGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAG
GAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATG
CCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCC
AGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCA
GCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTT
TCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCT
GCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTA
TGGTTCAAAGGCGGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAAC
CTATCCCCTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTT
GGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCAGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATC
TACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCACTACTGCTACG
AGTGCAGGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTGCCA
CGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGG
GCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGC
CCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGC
GGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCC
CAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTACCGTCCAGGTGCGGAAAGACCA
AGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCA
CAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGGTGAAACAG
AGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGA
TGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACAT
CAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAAC
CTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATG
CCTGGAAGGTTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGA
GTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCC
GTCATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTG
CCTCCGACCGCTTCGCCGCCTCCAACCTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAA
CTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCCGGAGAGACTCCAGGAC
CTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCC
CGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTTACCTACGAGTACATCTT
CAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAAGTTCTCCCA
GAGGAACAGGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCA
TTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAAT
CAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGGCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCAT

CGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGA
CGGAACTTCCC GCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCCTGCATGGTTTGAACCTTCGT CATCCAGTG
GCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGG
TTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCAACTCAACCAGA
GCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCCGACCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGC
CAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCCTCTACTGCTCC
AAGGAGAAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTT CAGCTGGAGAAGA
TGTT CGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAA
ACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATGAAGAGTGT
GTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCA
GCGTGGCC CAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTT
TGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACC
ATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCTCACTGACCAGACGATGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATG
GCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGC
AGCCAAGGAGCTGGGT CAGCTGTCCAACTCAAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACC
CCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGG
GCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTGCTCTACAC
GCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCC CAGGGCTTGGGTGTAGAAGAC
CCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAG
TGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTT CATCGAGGTCAA
CATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGGCACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCT
CCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCC GAGTGCTATGAGCTGCAGG
TGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGGAGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGA
GCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGC
CTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGT
CGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTGGGCCGAGCGGCA
CTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGC GCCTTGGTGGGACCTCCCAGGGGC
GGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCTTTTGGGGA
ATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACA
TCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCC
TATGGAGGAGGCCACATCCC GGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATA
AGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGG
GGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGAT
GCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGG
GGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTG
GTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCAACAAAACCCAGTCCCTCA
TATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGG
CCAAGGTTCCAGGTGCCATAACCCTCTGTGCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCATGGAAGGGTGGGCTG
AGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTTCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAA
TTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTT
TCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGT
CCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCCAATAGGAAAAGAACAGAAGGAGACCAGAA

ACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAGAGAAAACACAAACACAGTGACACAG
TGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCC
TCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCAC
ATAGGACCTTAGGGGAAAGTTTACGCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTAT
GGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTCTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTG
AGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCGAGGTGAAGAATGAGAGG
GAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAAGAA
CTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGG
GTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCTTGAGGAGTTTTACTTTTA
TTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAG
CTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGG
AAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGG
GGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGGAGCCAGCCTGGCCAACATGGCGAAAACCC
ATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGA
CTGAGGCGGGAGAATTGTTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACCTGCACTC
CAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCC
CTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCT
AAGAAGGCCACGTGCAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCAGCATGTGAA
TGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAAT
CAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAATGCAATTTCTCATAAGGGTTGGGAA
GTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTGAAACCATGA
CATGGCTGAGGGTAGGGTTCGGGTGGATGGATGATTGAGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGT
GATCTGTGACCTGGGGTGGGGTCTGGAAGATTTTTGGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGC
TGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCTTAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTG
TGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATAT
TTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGAATTTCCACCCTCTTTCTTTCCCC
CAGAGAACTCCTATTCGTCTTCAAACCCATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCTCCTTCTTCC
CCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGTTTCTCTG
TCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTG
GGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAAGTGTGAGAATA
CACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACAT
AGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAA
GGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAATCAGGAAGTTCTGTATTGGCAGAACAAGCCCAGAGAGG
AGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTT
CTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAG
AAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTTAGGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCT
GACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGGAGATCACGCCCGATGAGGACGGAGAGAG
ACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAG
TGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAA
TGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGAC
CTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCCACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGC
TGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACC

TGGGGCCTCCCGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAAACCCCGT
 CTGCTCCCCAGAATCCTTTTCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTT
 CTCTTTGCCTTTTATTGTTTTAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCCACCCCTTACCCC
 CGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACA
 CAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGC
 AGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTT
 GTTTTTTGTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCCGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCCTTCATTTCTCTGTA
 TATGTGACTTGGAAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTG
 CACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAATAAAAAAGAAAAACCA
 ACACAGCCTTGGA

(SEQ ID NO: 5061 (NCBI эталонная последовательность XM_011527810.2)).

[00177] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт мРНК
 UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5062.

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGCTGCAGCCGGGAGATGCC
 CCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCGCTCCGGCCACCTGCGAGCTCG
 GAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATCAACAC
 GTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGG
 GAGCAGGATTTTCATGTTTCAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTC
 TCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGG
 CCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGACCAAGGAC
 CCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTC
 GCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGA
 GCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAG
 CACAACGATGACCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCA
 TCCCCGCCCTATTATACTACGTACAACCCACGCTCAGTCCACCAATATTCGTTTCGCCCACCACC
 CCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTC
 AGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGG
 ACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCA
 CTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAG
 GAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGG
 AGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTT
 CAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCC
 CCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTG
 AGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGA
 CTCATGTCCAGGGCCAAGGCCAAGTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCC
 CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCG
 ACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCCTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCA
 GTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCA
 GTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACAGACGCCACACAACCTTCGAAGTGT
 GGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCAGGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCAT
 GCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAG
 CGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCTAAGG

ACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGAC
CAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCC
GCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACC
CCTATGTCACCGTCCAGGTGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGT
GTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAG
GATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAGACGA
TCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATC
TGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTAC
CATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCG
TGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATTGT
GGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCC
TCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGCATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACG
CACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCTCCAACCTTTGGGAAAGAGCG
CTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTC
CCAGCCAGCAGCCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCT
TTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGC
CTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACA
GACCCGGCCAAGAAGGGGGAAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGT
CCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCA
GTTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGGCCAAGACATG
AAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCA
AGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCC
TGATGGTTTTGAACCTTCGTGCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGATTTCTGCAC
GGTGCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTCTCCTGCTCCG
TGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACCTCA
GATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATC
ATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAACCTGCATTTCTCATGAATAACACTC
AACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAG
TGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGTACC
AGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAG
GCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGA
CCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTGAAG
GAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCGCCCCCTCACTGACCAGACGA
TGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAATTTGCCAAGCCACTC
AGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACATG
GTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCAGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCA
AGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATC
CTTGCCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAA
TCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATC
CAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGTGAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGG
CATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGGC
ACCAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACG

CGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGT
 GGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGC
 CGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGG
 TGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCGCC
 TTAGCGCGGGCGGTGCGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTT
 GCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGC
 CCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCC
 AAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTT
 GAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCAC
 CACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGT
 ATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGG
 TGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTT
 TGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAA
 ACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTC
 CCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAACTG
 AGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATAACCTCTGTGCCCTCCCTTAGGC
 CTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTC
 CCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTTCGCTTTTCTTCTCCGGCTGC
 CAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACC
 ACAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCCAA
 ATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGA
 GAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAATTGATTCAAACACC
 CAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAG
 TGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTTGCTCT
 GGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGT
 GTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGG
 AGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACA
 GCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCA
 GCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGT
 ACGCAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGG
 GAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGC
 TTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGG
 GGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGAGA
 CCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCA
 TGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTA
 GTGAGTCGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAAACAATACTCCATTCCCTCCCTCTACC
 CCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTG
 CACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTTGAGTGTGTATGTT
 TGTGACGTTGGTTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTCTAATTTGC
 TTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAA
 ATGCAAATTTCTATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGA
 GGAGCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGTGGGTGGATGGATGATTCAGGGTT

GCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAG
CACAACGATGACCCCGACAGTGCAAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCA
TCCCCGCCGCCCTATTATACTACGTACAACCCAAACGCCTCAGTCCACCAATATTTCTGTTTCGCCACCACC
CCTGGGCTCCCCGGGAGTCTTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTC
AGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGG
ACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCA
CTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAG
GAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGG
AGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTT
CAAACGCATCAGCCTCCCCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGCCCCAGTGGCACCCACCAGGACC
CCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTG
AGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAAGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGA
CTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCC
CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCG
ACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCCTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCA
GTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCAC
GTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACAGACGCCACACAACCTTCGAAGTGT
GGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCAT
GCGCTGCACCGAGTGCAGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAG
CGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCTAAGG
ACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGAC
CAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCC
GCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACC
CCTATGTCACCGTCCAGGTCCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGT
GTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAG
GATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAGACGA
TCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAAATC
TGCCGTGTCCGGTGCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTAC
CATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTTCG
TGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATTGT
GGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCC
TCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACG
CACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCTCCAACCTTTGGGAAAGAGCG
CTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTC
CCAGCCAGCAGCCCAGGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCT
TTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCGAGCCAGGTTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGC
CTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACA
GACCCGGCCAAGAAGGGGGAAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGT
CCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCA
GTTTCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATG
AAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCA
AGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCC

TGCATGGTTTTGAACCCCTTCGTCCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCCTGCAC
GGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCG
TGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACCCTCA
GATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATC
ATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACA
CTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGAAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGC
CAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGT
ACCAGCTTCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCA
CAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCAT
GGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTG
AAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCTCACTGACCAGA
CGATGATCGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCA
CATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCAGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACC
ATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGC
AATCCTTGCCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGAC
GCAATCGGCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACT
CATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTT
CTGGCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTT
TGCGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCC
GACGCGGGTCCCGAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCA
CGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCT
CGGCCCGCCGATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGAC
GAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCCTG
CGCCTTAGCGCGGGCGGTTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGG
GCTTGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGGCGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCT
ACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCAC
GCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCA
TTTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGCTCTGGTACCGGGAG
GCACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAAGCAATGACC
AAGTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCCCTC
TAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGA
TATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGC
CCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGC
TCTCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAA
ACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCTT
AGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAA
TTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCTTTCTCTTCTCCGG
CTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCC
CACCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAAATTT
CCAAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGA
GAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAATTGATTCAAA
CACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTT

ACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAAGTTCAGCGTGGACTACACTTG
CTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTT
TGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGAT
GGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGG
AACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAAGTGTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGA
GCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCC
TCGTACGCAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGT
TGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAG
GTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCT
GTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGATTT
GAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGG
TGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCTGGAGGCAGAGGT
TGTAGTGAGTCGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAACTACTCCATTCCCTCCCTC
TACCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCA
GTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTTGAGTGTGTA
TGTTTGTGACGTTGGTTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTCTAAT
TTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGT
TAAAATGCAAATTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGA
CTGAGGAGCAGATGTGAATTTGAAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGTTCGGGTGGATGGATGATTCAG
GGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGGGGTGTGTTGAAAGATTTTT
GGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCAAAAGATTCCTTA
GGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTTCCCAGCAATGGCCAGGCA
TGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAAGTGT
TTTTGCAATTTCCACCCTCTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCTTTCAAAACCCATCACGGAA
ACCCCTCTTGGAGAAAACCTCCTTCCCTCCCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCCTCTCTCCTCCAGTCCA
GCCTGATGCCATGGGACTGGGGTTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCT
CAGGACCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAAT
TATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCA
ACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGA
CATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGT
TCCTGTATTGGCAGAACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACA
GAGCCCAGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCC
ACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGAC
ATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGG
TGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGA
GAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAAGAAAGAGG
ATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCC
AATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACAC
CCAAGTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCA
TGTGCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCTCCCGGAACTCTGCCACCTGGGGAAAGTTGGG
GGAGGGCCTTAGTCCCGATCACAACCCCTGTGCTCCCCAGAATCCTTTCTTAAGAAATCGTTGAGGACC
AAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTTCTTTGCTTTTATTTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGA

CTGTGTCAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAG
 GCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGT
 GCTCCCTCAGACCCCAACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTTTAGCATG
 TGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTTGTGTTTTGATTCTACCCCGTCCGTCCAGT
 GTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGT
 GGTTCATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTAT
 TAACAGCAGACATTAATAAAAGAAAAACACACACAGCCTTGGA

(SEQ ID NO: 5063 (NCBI эталонная последовательность XM_011527811.2)).

[00179] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт UNC13A представляет собой транскрипт пре-мРНК UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления транскрипт пре-мРНК UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5064.

CAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTT
 GGAGACCAGCTTGGCCAACATGGTGAACCCCTGTCTCTACAAAAATACAAAAATTAGCCGGGCATGATA
 GAGAGTGTACCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGACAATCCCTTGAATCTGCGAGACAGG
 TTACAGTGAGCTGAGATCTCAACACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTCCATCTCAAAATGT
 ACCCTGTAACAATATATAAGATGTCAACATTAGTAGAAGCACTCAAGCCTAGATGATAGAGAGAGATTCA
 GTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAAAGAAATGGATAAAAAGACTTGAACAGGCATTTACCAT
 AAAAAGAAACCGTAATCACATAAAAAAGTTCAACGTCAAGAGCAATCAGAAAAGCAAAACCCAAAT
 GAGGCACTCCTTCCCTCCCTCCACATAGGCCAGTGAAAAACTTGGACAATTCAAAAGTGTGGCAAGAA
 CTTAGAGCCAGGCACGGTACCTCATGCCTGGAATTCCAGCACTTTGGCAGGCCGAGGCAGGAGGATCACT
 GGAGCTCAGGAGTTTGAGAACAGCTTGGGCAACATAGGGAGACCCCATCTAAAAAAATAAAAATGAGCCA
 GGCATGGTAGCACAGGCTTGTAGTCCCAGCTCCTTGGGAAGCTGAGACAGGAGGATCGCTTGAAGCCAGG
 AGGTGGAGACTGCAGTGTGATTGCACCATTGCACTCCAGCCTGGGCCTCAGAGTGAGACTATCTC
 AAGAAAAACAAAACCAATAACAAAACAAAACAAAACATAGAGGAACCGATGATTATACTGTGTTGGT
 ATGATGAAATCGCCAGACTCCCAATAAAAAACATGACATTATCAGGTGAAGCTGAGCATATATGTATTT
 TCTTTTCTTTCTTTCCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTTCCAGGCTAGA
 GTGCAGTGGCGTGATATCGGCTCACTGCAACTTCCGCCTCCTGGATTCAAGCAATTCCTGCCTCAGCC
 TCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGGGTGTGCCATAATGCCTGGCTATTTTTGTGTGTGTTTTTAGTAGAGA
 CAGGGTTTTACCATGTTGGCCAGGATGGTCTCGATCTCTTGACCTCATGATCTGCCCATCTCAGCCTCCC
 AAAATGCTGGGATTACAGGCATGAACCACCATGTCTGGCCACATATATGTATTTCTGACCCAGCCATCC
 TTAATCATGTGTGCCAGCACACAAGTCTGAAGTCTGAGGATGGTCATAAAAACTTTTTTTTGTAAATAAAC
 CTGAGCTTGAAACAACCCAAAAGTCCATGACCTGGAGAACAGATGAATAGCCAATAGAAGATTCATACAA
 AGGAATACTATGCAGCAGTAAAAAATGCAAGCCTTACAGCCACATGCAGCGATATGGATGAATATCAGCA
 GAATCACATTGAGCAAAACAAAACAGATTAGCAGTCCAGGTGCTGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACT
 TTGGGAGGCTGAGGTGGGTGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTTGGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAAC
 CCTGTCTCTACTAAAAATACAAAATTTACTGCAACCTCCATGGCCAGGCATAGTGGCTCATGCCTGT
 AATCCCAGCATTTTTGGGAGGCCGAGATGGGCAGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCA
 ACATGGAGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCACATGCCTGTAA
 TCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCTGGGAGGCCGAGGTTGCGGTGAGCTGA
 GATCGTGCCATTGCACTCCAGCTTGGGCAACAAGAGCAAACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

AAAAAAAAAAAAAGCCAGGCAAGGTGATGGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGTAGGAG
AATCGCTTGAACCTGGGAGGCAGAGATTGCAGTGAGCGGAGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGA
CAGAGTGCAGCTCTGTTTTCAAAAAACAAACAAACAAACAGATTAGTAAAGAATGTGAACAAAAGTCAAATG
AGGTGGCTCATGCCTGTAATTTTCAGCACTTTGGGAGTCCAAGGCAGGCAGATTGTTTGAACCCAGAGTT
CAAGACAAGCCTGGGCAACATAGTGAGACCCCTCATCTCTAATTAGCCAGGCATGGAGGTGCATGCCTGTT
GTTCCAGGTACTIONGGGAGGCTGAGACAGGAGGATTGTCTGAGCTCAGGAGCTCACACCACTGTACTACAG
CCTGGGTGACACAATGAGACCTTGTCTCAAAAAAATAGAAACATGCAAGAGGTAACCATGTATTTGTTTGC
TAAGGAGCATGTGGTAAACTATAAGGAAAAGGAAGAAAATGAAAAACAAAATTTGTGATAGTTCTTCCAT
CTGCAGGGAAGGATTATGAGATTGGGGAGAGGCACATGGGGGTCTTTTATTGTGATGGTATTTTTTTTTT
TTTTTGAGACGGAGTCTCTCTGTACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCCCGATCTCGGCTCACTGCAAGC
TCCGCCTCCCGGATTACGCCTTTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGAATACAGGCGCCCGCCA
CCACGCCCCGGCTAATTTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACGGGTTTTACCCTGTTAGCCAGGATGGTCTCGAT
CTCCTGACCTTGTGATCACCCCGCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGTATTATAGGCGTGAGCCACCGAGCC
CGGTCGATGGTAATTTTTTTTTATCCAAGCCTGCTCCTCATAGTTTATCTACTCATTGATGTTAATAAAAA
CATCAATGTTTTATTGATTATCAATGTTAATAAAAACATCTACTCATTGATGTTAATAAAAAATTAAGA
CCAGGCATGGTGGCTCATGAGCCTGTAATCCCAACATTTTGGGAGGCTGAGACGGGAGGATCACTTGAGC
CCAGGAGTTTGGAGACAGCCTGTGCGACATGGTGAACCTCTGTCTCTACAAAAAATACAAAAATTAGCTGT
GCTGATTTTTTTAAAAATTTAAAGCAGTGACAGATACAAACATGGTTACTATTAGGCATTAAGATTACAA
CTGGGGCCAGGCGCGGTGGCTCATTTCGTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGGCCACGGTGGGTGGATCACTT
GAGGTGAGGAGTTTGGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAACCCCATCTCTACAAAAAATACAAAAAAT
TAGCTGGATGTGGTGGCGAGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAAGATCACTTGA
GGTTGAGGTTGCAGTGAACCTGAGATGGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCCACAGATTGAGACTACACCT
CCAAAAAATAAAAAAATTACAACCTGGTTTTCACATGTTAACTCATGTAATACCTCCAGCAACCTTGTGAGGC
AGGACTTGTATCATATTCATTCTACAGGTGCGGAAACTGAGGCACGAGGAGGTCACAAGACCTGCCCAA
GGCCATGCTTGTGATGAGAGACAGAGTTTGGTTTTGAACAATGGCCTCACTCAACTCCATGCACATTCTG
CATTATGAAGCTCTTTCATGTGGGCTGGGGGCAGGAGACCCTGTGGGGCTCAGCCTTTCATGCTAGTTT
AGGTGCCAGTGATACAGCGAGCAGGTTGCAGGGCAAGGGGCCACATGGAGCTGCCAGTTTGTATATGTG
GGGAGGGGGCCAGGCGCAGTGGCTCAGGTCTGAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGATGGGCGGATCCC
CTGAGGTCAAGTGTTCAAGACCAGGCTGGCCAACATGGTGAACCTCGTCTCTACTAAAAAATAAAAAA
TAAAATAAAAAAATAAAGCTGGGCATGGTGGCATGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGGAGGCTGAGGC
AGGAGAATCTCTTGATCCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCGTCACTGCATTCAGCCTG
GGCTGCAGAGGGAGACTCCATCTAAAAAAGAAAAGTGGGGAGGAGTGGCAGAGTTTCGTTCCGGTTCAG
GGCCCAATCAGAGGAAGGGATAGGGGCTGGGGGAGTCCAGAGAGGAGAAAACAAAGGCTCAGCTTGGGGCA
GTCAGGGAAGCCTTCTGGAGGAGAGGATATTAGACAAGACATTGATGGATGAAAAGGAGTTTCAGAGTG
TGGGCAAGGACCCATGGGCTGGATGGCTTAGAGACATAGAGAGACCTAGACAGGATGCAGTAGAGCTG
CAAAAAGACTTTACAGAGAGAGGCTAAGAGACACATGACTGAGAGAGCAGTGGACAGAGTCAGAGGAACA
GAGACCCAGGGAGAGAAAGAGACCAGGCAGTAGAGTTAGAGAGACAGAGACGTAGAGACAGAGGAAGAGA
GATACTCAGAGAACAGGACCATCTGCCCCGTGCTGGTGCCGGGCGTACACACAAGAGCTTGCATTTGCCT
GTACTTGCTTGAGTATTGCAGGGAGGCGTTTGGCCAGGTTACCAGGGCAGGAATGTCCATGCATGGGTGG
CGGGGGCACGTGCACCATTTTCAGTGCAGGTGAGGGTCTGCACAGGAGGAAACCTGCTTGGGGGCCCGCCT
CGCCCCCTTGTCCCCCTGCAACGAGGAGGTGTGGGGCGAGGCGCCCCCTTCCCGGAGCCAGGCCCTTTAACG
CCCCCCCAGCCCGCAGCGCCCCCGCCCCATCAGGCGTCCCTGGGCTCCGCCTGCCCGCCCCGCATCAGCG

CCACGTCAGGCGCTGTCCGCGCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGA
GCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGC
CCGGCCGCTCCGGCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGGTAGGAGGCGAGG
CTGGGGGTGGGGGACCCGTGTGGACGCGGGCTGGGGTGGGGTCCGCGTGGATGCGGCTCCAGGGGGT
TCCTGGGGGTGACCCGAGTCCAGGTGGCTGGACTTTTGGAGGGGTAGCCCTTGTGACGACGAGCTGGGC
CCCGGAGGGGGTGTCCGTGTAGACGCGGCAGGGCTCTCGGGGGTCTGTTGGCCGCTGCTGGAGGGTCT
GTGTGGACGCGGGTGAACGCGGAGGCCCGTGTGGACGTGGACGGGTATCCGGGGTTCTACCCGAAACGA
TCTAGACTGGGGCTGTGTGTAGACCAGTTTTTGGAGGGTCACTGAGGAAGAGTCTGGGCTCGGTAGTT
TGATTGAAGCCTGCAGGGGTGCTTGGAAAGGGTCTGGTGTGTGGGCTGGGTACGGGTCTCATGGACG
CGGACCCGGTGGAAATTCGAAGGAGAGTGCGGTGGGAGGGTTCTCCAAGCCGTGGGGATGTAAGATATA
GGTAGAGGGGCTTGGCCATCAGGGCATCCACGAGTTCTAGGACTCTCCAGCCCTAGGTGTAAAGAGGAC
TGGAGTGGGGGGAGTGTGGAGACAGGAGACCCCTCCAGCGTCCAGAGAGGGCTGTGACTGGAGGTCTGG
GGGCGCTTTTCCAGTTAACTCTTTGGCCTCCCGAGTGGGGGGTGGAGGAATGTCAGAAAGGTCTTCCC
GCTCCCTGCCCCCTCCGGTTCTCCCAAACAGTTTTAGGGCCTTCTCGGCAGGGAGCCTACTTCTTGGAA
GAGCAATGTCTCCTGGTCCCCCTCCTGGCCATCCTCACCTCACCCACTTTGCACTGGAGAGAGGGAGGG
AGGGAGACGTGAGGTGGGGGGGAGCTATTTTGGGGCCAGAACGCCATCTGCACAGAGGCCACGCCCAG
GCCCACGCTCTGCGTTGGGGTTGGAGGAGGGAGGGAGACGTGGGAGGGGCATGACCCCCACCCACACC
TTTATGGCTCTGGGGTCTGGGGAAGCCAGCCCAACCGAACCCAGGCGTTCTGGGCACTCCCGTTTGAGA
AATCAAACCTCTGGGAGACCTTGGGCGGCAGGGGTGGATGTGGACCGCCGTTCCACGCTACAGAGCTCTG
AACCCCTGGTTCTTAAGGACTGGGGTCCCCCGTCACTCCACCCATTTCAAGAAGGTGGGGTGGGGGA
AGGGGTGTGTCTGCCAAGCCTGAGACTGCAGGCTTCGGGAGACCTCGGGCGACAGGAAGCGTGCCTGTGC
TGAACCTCTGCTGCCTGGACACAGGGTGGGCAGGCCGGGGAGCCGGGAACCGCCCCGCGCCCCCTCCTC
CTCCCTCCCCTCCCCTCGGCCGATTCAATCACAAACCCTGCCCCGCCCCGCGCTCCCCGCGCGGCAG
CTTCCGAGTGCAAATCCGGCCGGGCTGGGCCGGCGTGGACGCGGGTGTCTTAAAGGGACAGGGCCCTAC
TTTCTCTAAGCTCGTTTCTGCTGGACGGGGCTGGGGGTGGTGGAAAGAGGGTCCCTAGAGTCAAAGGTCA
ACTCCTCCATCCCCTAGCCTCCAGGCCTATGGAGTTAGGGGAGTAGGGAAGTGAAGGAGACCCCTAGGCG
ACCCCCACCGCTAGGCCTGAGGACCGAATGGGAGGAGAACTTGAATGTCCAGACCCCTACTGACCTCT
CCCCCTGCTCTAAGTAGCCGGGCTCTTAAAGGTGGCACTGGAGGAGGTTCCGACGTGGGTGTCTTGGCT
GACTCCTCTATCCTCTCTCTTCTCCCCCAGCATCCCGCCCCACCCGCTCACATCCTCCAAGTTGGGC
TTCTCTGGAAGGTTTGCTAGTGGAGTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGATCTCACCTTAACTCTGA
CGCAAACAGGAGGCTCGGCTGCGGGGGTGGCATTAAAGGGGGGCGAGGAGGCAAGAGGGATGAGGCTT
CCAGAAACAGAGACGTTGGGGGAGGACTGTGCTGGATTCTGTGGACTTTACAGGGAGGGGCCCGGCTGAG
TGGAGAGGAATCGCTGGGAGGGGCAAGGCTGGGGAAGAGGTTGACAGGGGTGGGAGGTAAGGCCCTCAGG
TGTAAGGGAGGTGTGAGGTTGGAGTGGAGGAGGAGTAGGAGGCAGGGAGGGGTGGGAGAGGGAGAAGTG
CTGGGTGAGGCCAGTCTCCAGGGAGAGGTGGGATGGTGGCCAGAGAGGGGAGGGGCTGGGATGGCTGAG
CACGAGAGATGTTGGGGTGGGCTTGGCAGGAGTGAAGCTAGGCTGAGATGGGTGCCGTGTTGCCTGAGC
TCAGCTGAGGAAATACCTGTCCCCCTCCCCTCCACCGGGACCCACAGGCGTTTGCCAAATCCCTACACA
CATTCATACCCAGACTTGTTCCTGTGTGGACACAAATGCTTAGGATGTATGAAGGCTCTACGCAGACCAT
GTGCCTGGGAAGGCACATTCGTTAGGCACACGTGTGTAACAATGCCTGTGTGAACACAAGCATAACAG
TGTATATAGGACACAGTCTGCCGCTACAGATATAGTCCAGCAACACACGTGTGAGTGTGTGTCTGCC
AGCACGCATATAGATGTATCCACGTGTCTGATGAATGCTCACAAATATACATGTCACATAAAGATCCACCC
ATGTCCAGCCGAGCGCGGTGGCTCAGGCCTGTAATCTCATCACTTTGACTTTGGGAGGGCAAGGTGGGCA

GATCACTTGAGGTGAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACTTTGTCACTGCTAAAAAATA
AAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCGCGCACCTGTAGTCTCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGAAGGAGAAT
CACTTGAATAGGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCCTGCCACTGTACTCCAGCCTGGGCAACAC
AGTGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAGATTCACTCATGTCTAACACTCAGACATGTACCCATACATATCT
GTTAAGGTCCCCAACCCCATGAAGCACATATATATTCATATAAGCACATGTCAAAGCCATGTGTGTATGC
ACATGACAACACTTGCCTGGACATTCAAAGCAGCCCCTTTCAACAAGTGGATGATGATGCATACAAGTAA
ATACACATTTGAGTATTTTCATTGCACACAAGTGCATACATGTATGCAGATAAAACAAATACAGCTGCCACA
GAACTGCATCCATGTACACATGCAAACATCAATATGTGTGTTTTCCACCTAACATATCACCCACAAGCTC
ACACACACCAGTGTGTCTCTGATGTAGTGACACCCCACTCCTAGACACACATGTGCAGACTCCACCTGC
ACTTAAATGGTGCACATACTCTGCACACATGCACACTCATATCCATGTAGAGGCAGGCACCTGCCTGCC
TGTAAGATGAGCCAACACTACTGCTGCAAATACCCAAGCAAGTACAGGCAAATGCAAGCTCTTGTGTATAC
ACCCAGCACCAACACATAGCAGACCACCCTGTATGGTGTATGGGCCTTATCTCTGCCCGCTTCATTTAT
TATTCATGTGGTGGCCCGCTGCTTCCCAACATCGTAATCCACTGACTAGGTCTTGGCAGGATCCTGAGGC
TGTGAATGGTAAATGCCACCTGGTTCCTTCATGAAGTCACTTATTTTATTTATGCAACAAGCATTAATTG
AGCACCTACTGTATAACCAGGCACTGTTTCTGGCTCTGGGACCCAGCCCTATTCCTAGCCATCACTCCTGC
ACGTCCCATGGGGTTAGAATGAAAGAGATGAGGGAGGGCTAAGGGAGCTGAGGAGTGGGGTATCCAGGGC
TCTCTTCTCTGGGAAGCCTACCCTGATTCCACCACCACCATTTACTTGAGTCTCAGAAGATGTGATGAG
GGGGAGATGAGCAGGAGGGAGATGGTGTCTGGGTGGAGGGAACAGCATGAGCAAAAGCATGGTGGTGTG
AAGGGTACTTCCAGATCTTCTATGTGCCTCACAGCATTTTGCACAGGCCACTTGATGTTTTGTTTTGT
TTTGAGACAGAGTCTCACTCAAAGCCTGTTACTCAGGCTGCAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCTTGCTGC
AGCCTTGACCTCCAGGGCTCAAGTGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGAGTATAGGCATGC
ACCACCACACCCGGCTGACTTTTTTCTTTTTAATTTTTTGCAGAAGCAGGGTTTTGCCCTGCTGCCAGG
CTGGTCTTGAACCTCCTGGGCTCAAGTGATTCACCCTCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGTGT
GAGCCACCACGCCCAACTGATGTTTTAAAGGCTCTATAAACATGTTATGAATAAATGACATGAACAAATC
AGTGAATTTAGGTGAGGGTGGGTTTTGCTTACAACCTTACAATAATATCAACAACAAACCCCATTTATCCA
GCTTTTTTGT
GTGATCTCGGTTCACTGAAACCTCCACCTTCCAAGTTCAAGCGATTTTTCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAG
CTGGGATTACAGGCACGTGCTACCACACCTAGCTAGTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCTCAT
CTCTACTAAAATACAAATACATCTCTAGTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGACTTCAAGTGATCCTC
TTGCCTCGGCCTCCCAATGTACTGAGATTACAGGCTCGAGCCACCGTGCCAGCCAGCATTTTCATAGGC
ATGATGTTAAGGATTTTTATGCCATGCCCTCTTTAACTCTTACAGTAGCCCCATTGTACAGATGAGGAA
AACTGAGGCTCAGGGAGCTTTAACAACCTTGCTGGTGGAAACAGAGCCAGAGGTGGAGCTGACTGACTCTA
GAGCCTACTGGGGTTGGCAGAAGTTTTGAGCCTTCTCTCAGACCCAGGACCTCGGAGACAGCCAAGTCCC
TTCTGTGGAGTGATGTTCTGCCCTGGGATTGCCTTCTTCTTTCTATTTATTTATTTATTTATTTGGAGACAGT
CTGGCTCTGTTGCCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATTTCAAGTTCACTGTAACCTCCTCCTCCCGGGTT
CAAGCAATTTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGAGATTACAGATGCACACCATCATGCCAGCTAAT
TTTTTGTATTTTTAGTGGAGATGGGGTTTACCATGCTAGCCAGGCTGGCCTCGAACTCCTGACCACCAA
GTGATCTACCTGCTTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGTGCCAGCCAGGATT
GCTTTCTTCTCTCATGCATCTAGTAAACAGACATGTACAATCTCTCCATTATCGGGCTATTTCCCCTG
CTCCTTGCCTAAGAAGCCTTACACATCCCTCCGTTCTGGCTACTCAGTCCCTGATACCCTCCAGCTAG
GAGGAGCTGCATCTAGGTCTTAGCTCCTACCGTTCTCATGGGATGCCCTCCAGAGTTGCATCTTCAGGGC
TGCAGCCTAACCTTTCCCTAACCTGGCCTCACTTTTTCTTCCACATACAATGGACCTCTTCTGCAAGGTG

CCAATAAGGGCATCCTGGGTCCAGCAGGCCTGAGTGTGAATTGCTAAGTCCACCACTTCTGGCAAAGTCT
 CACATCCTCTGCATTCTTGGTGTGCTCATCTGTGGAATGGGCACAGGAGTAGCATCCACCATCTACGTT
 TGCCAGAACTCTCTAATGAGGCTTGCAGAGCCCCTGGCATGACTCCTGGCCTACGGGAAGGCCCAATAAT
 CGTGAGCAAAAGACATGAAAAATCAATGATGGGCCGGCCCCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTT
 TGGGAGGCCTAGGCGGGCAGATCTCCTGAGCTCAGGAGTTCAAGACCACCCCTGGGCAACATGGTGAACC
 CTGTCTTTACTAAAATACAAAAAATTAGCTGGGTATGGTGGCGCGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGG
 GGGCTGAGGCACGAGAATCGCTTAAGCCCCGAAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGGTCGCGCCACTGCA
 CTCCAGCTTGGGCTACAGAGTGAGACTCCGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCAATGATGATGTTTTT
 ATTAATGGAGACTAAAAGCTTTCTGGAAGGCGGTTCTGAGTGCAGGACATTTCTGAGAGTCCACTGCATT
 CTGGGGCCCGAGGAGCGCTCCAAGAGGGGTCCCCAGGGCCACTCCAGGAGGGAGCCTAGTTCTGTTGAGG
 GTACACGGGTGGGACCGAGCATTGAGCACCCTGGACAGCGCCTGCCCGCGCCTCTGGGGACAGCTCTTA
 GCTCAGCCTCCCAGGATTAATGGAGGAGGTGACGTCACTTCCGTGAATTACTATTTAATGAGCACCT
 ACTATAGGCTAGGCCTACTTCTAAGTGGTTCATGGTAAACAACACACACACAAAATCCCTTATTTCCCGAAG
 CTCTCTGGAACTCCAGGTTCTTGGTGTTTTTTACACTGAAGGCTCAGTCTGGCTCTGGTCTATTTGTGTC
 AACGGAGGATAAGGGTCTCATTAGTGTCTCCAGATGCGAAACCAGCACAGCTGAGGTCTTTTATCCT
 AAAGCCCATCCATCTCCCGCTGAAATGCCCTCCACCAACATCACACACAAAACGATCAAATCTCCTATAA
 TCTATTTCTGGATTCTCTATGCTTCCCTCCCTTCCCCAAGCTAATCCTGGGGCGGGTGGGCTTTCAGAAG
 CCCTAGACGGCTGGATCTCCACCTCCTGTCTCCCCACCCCATCCACGTGGCAGGTGAGGGAGCCAGTGC
 CCCAAGACTGCAGTCCCCCTAATTAGAATCCAGGGTCAAGTCAAGCCATGTGGTTTACGCCTGTAATTTCCA
 AACTTTGGGAGGCCGAGGGGATGGCTTGAAGCCAGCCATAGCAACATAGCAAGACCCCATCT
 CTACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGAATAGCCAAGCATGGTGTGCGCACCTGCAGTCTCAGCTACTC
 GAGAGGCTGAGTGGGGAGGATCGCTTGAACCTGGGAGATCGAGGCTGCAGTGAGCCATGATCACACCACT
 GCCCTCCAGCCTGGAGCCTGGGCAACAGAGAGAGACCCTGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAA
 GAAAAGAAAAAAAAAGAAGAAGAAGAAGAGAAAAGAAAAGAAAAGAAATCCAGGGTATTTCAAATCC
 TAGAATCCAGGCCAGGGACACCTTTAGAACAACAATAATAAAAAAGATAAGATATCAGTAATAAT
 AATAATAGTATAAATGACACTATAATCATTCTGCAGAAGGGGTGAGGGAGGAAGAGGAGGGAAAGAGAGG
 AGGAGAAAGGAGAGGGAAAGGGAGATCAGCCACTCCGTCTCCCATTTTTCCAGATGCAGAAAACGGAGGCGC
 GAAGCCAGGCTGCAGGGGTGTCCCGCAGCCTGAACTCCTGCCTCAGCCTCCCCGGGTACGGCCACTACAT
 TCATCAGTCAGCGCTTCTGGGGCCCCAAAGACCTTTGAGGCCGATGACGCGGTGTCTTACCCGCTCG
 TCGCTGGGGACAGCAGTGGGCACCCCCCTCATCCCCGCCCCCTGTCCGCCGGCGCGCCTCCCACGCCCT
 CCGCGCGCCCACGCTATAAATAGCCTCATGCGTGTGACCCGAAGCCCGCTGGGGAAAGGGTGGCGCTTCCG
 CCCCCTGACCCTGATACAGCAACCCGGCGCAGGCGGGGAGGTGGCGGGATGTGACGACGAAGACGGTGA
 CTCAGGGACCATTTACTGACCGGGGAAGACAGGGAGAGAGACTGGGTTCTTCTCTGAGCCCCCTTCTC
 CTCCAAGCCTCTCCCCGATACCACCTTCCCTCTGCGCCCATCCCCCTTCCCGAATCCCCTCCCTCACC
 GCGAACACCCTTCCCTCCTGAGAACCCCTCGCCACTCTCGGCCCCCTTTCTGTCCCCCTTTCCCTCTG
 AGACCCCTCTCCCACTGGGAGCCCCAGTGATGAAAAATCATGGATGTCCTCAACCTGGACCTCGGCAGGG
 AGCTAAGTGCAGGAGCCTGGCTTCAAGTATCAGAGGGTACAGCCCTCCAGCCGGTCCCCCACTGCCTGAG
 GACCCCAACGGAGACCATTCCCCTCTAGCCAAGAGAGGCTGCAGGAAGGAGCTGAGGCTTAGGGAAAGAGG
 AGCCGGACTGACCAAGGGAGGGGCACAAGAAGGGCAGAGACAGTGAGAGAGAGAAGGAGAGAACAGAGAC
 CAAAAGAAGACGACCAGAGTGGAGAGAAATAGAACGGGGAGGAGGGAGATGAGAGACAGGGATTGGGAAA
 GAGAGAGAGAGAACAGATCAAGGAGCTACTGGGCTCCCCGCTGAGCCTAAATCCATGGTTTATAAAAACAG
 GGCACAGTTGGAGGAGCTTCAAGTGAAGCCAGCCAGTCTAGACCCAGTGAAGCCCTTGTATCACCCCC

CAGAGCCTGTCACTTTCCACCCCCATATGCATCCCTACTTTTCTCCCCCAACTGCCTCTCCTCTCCCCA
GTGTCTCCTCCACCTGCCTGCCCTCCCTAGTGGAATCTTTCCCCCTCTCTCTTTTATTATTATTATTAT
TATTATATATTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTGCCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCGTGATCTTGCT
CACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAG
GCGTGCACCATCATGCCCCGGCTAATTTTTGTATTTTTAATAGAGATGGGGTTTTACCATGTTGCCCAGG
TGGTCTCGAACTCCTGACCTCATGTGATCCACCTGCCTCGGCCTCAAAGTGCTGGGATTACAGATGTGG
CTACCACGCCCAGCCTCTCTCCCTTTTAAATTATTATTTTTAGACATGGGATCTTACTACATTGCCCAGG
CTGGTCTTGAACCTCCTGGGCTCAAGGGATCCTCCTGCCTTAGCCTTCTAGTAGCTGGGATTACAGGCAT
GTGCCTCTATGCCTGGTACTCTCGCTGTCTCCTTGTGTCTCTCTATTTCTCTCCATCTGTCCAGACTCTC
CTCTCTTGCTTTTATGCCATCATTTCTTCTCTCTCCTCTCCCTTCTCTCCCTGTATGAGTCCCTCCA
GCTGTGGGTGCCTTTCTCAGCCTCTGTGAGCATCCCCTCCACCCCCGATCCCGTCACATTTCTACCTCTTG
CCCCTTCCCCTGCCACCCCCTTACAGAGAGTCCCCACGCCTGCAGGCTGGACCTCCTCCAGGAGCCAG
GCCCAAAGCTCCTGCTGGGCACATTCTGAGTGTTCTGAGCCTCTTTCAGTCCAGGGGTGAGGTGCTG
GGTGGGTGCGCTCCCTGGGGGCTGGGTGGGGCTGAGGATGTGAGCGAACAAACCAGACCTAGAAAAAAA
AAGACAGAGATGGAAGCAGAGATGAAGGCCAGAGAGAGGGGTTCACTTGCCAGGGTACACAGCTCAG
GAATCTGAACCTGGCTCAAACCAGCATTCACTTCTCTCAAGGCCACCCAAGGGCTGCAGTGCAGTGGCA
CAATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTTCCAGGTTAAAGGGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGC
TGGGATTAGAGGTGCGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTGTATTTTTAGGAGAGACGAGGTTTTCCCCAT
GTTGTTTCAAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACGTCAAGTGATCCACCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGA
TTACAGGCATGAGCCACCGCGCCTGGCCAGGAACAGTCTTACTGACATGTGTTTAGGGCCATCGCACTT
CCCCCGCTCTTACGGGAATTCTCTCTTCACTGGCTCCACTCAGGTGCCTTTTGTGAGACAGAAATTCAA
GCGATGAGGACAGAGATACAAACCCGGGATGGGAGGCTGTGACATCTGCCCATAGAAACACAATTTCTGTT
TCTAGGAATTTATCCTTCAACTCGCTAGTACACGCTCTTCAAGACATACTGAAAAAACATGAAGGATTAG
AACAGTGGGTGTGCAATGCTACCATTTGTCTTGGAAATCAAGCAAAACGAACGTGGGTATGGTTGCCGAC
GCATGGACCATCTCCAGTGGAACAAGGAACTGCCAACGTTGATTGCATTTGGGAGGGAGATGAAGGGCTG
GGATGGAAAGAGCTTTATTCTCAGTGCCTCATCTTTGGTTGTTTTGGATTTTACAACATGTGCATGCAT
TGCCTACACAAACAAAGACACTAATTTGAAAAGGAAAAGGGGAGAAGAAAAGAGGGAGGAAAAGAAAAGG
GCCGGTGTGGCAGCTCACACCTGTATCCCAGCACCTTGGGAGGCCAAGGCGGATGGATCACCTGAGATC
AGGAGTTTGTAGACCAGCCTGGCCGACATATACTGAAACCTGTCTCTACTAAAAAATACAAAAATTAGCT
GGGCATGGTGGCGCACGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATTTGCTTGAATCTGG
GAGGTAGAAGTTGCGGTGAGCTGAGATGGCACCCTGCACTCCAGCCTGGGCAATAGAGCAAGACTCCGT
CCCTAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAGAAAGAAAGGAAAGGGAGGAAAGAGCTCAGTGTGGGAG
AAGATTGGGGTGGGAGTAGAGAATTAATGGAGGAAAAGATGTGGGGACAAAAGCAAGGTGTGAGAGG
TGTTGGCAATGGAACCTGAATACCTGTTGAGAAGAGCCAGGAGGGGGCGACATGGCTTTGAATCTCTTG
GGCTGTGAGATTATGTGAAATGTGAGAAGACTGGACCTCAGTGGGGTGCCTGACATATATTCAGGTTACA
CCTCCACAAGCAGGTGGGGCTGGACAATCTCTGTCAACCCTCCAGCCAGGACCCAAGTGCTCCCTGTA
CATTACTTTTGGTTGTTGTTGAGACAAGAATCTCACTCTGCTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATC
TTGGCTCACTGCAATCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGAGA
CTATAGGCGCCTGCCACCACACCTGGCAAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAAGGATTACCATGTTGG
CCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGACCTCAGGTGATCCACCTGCTTCAGCCACCTAAAGTGCTGGGGTTATA
GGTGTGAGCCACCGTGCCTCGCCCTCCACATGCATTTTGTAGAGCCAGCTCTCTGGGTTGCTTTGTCCCAA
CTCACCCAGCCTTCTTTGAGGCTTCCCCAAACCTGGGAGCATTTGACATTTGCAGACTGAGCTGGACAAT

CAAGGGAGAGGTCTTGCTGACCTGTGCGGGGCTGGTGGAGTCATCAGAGATTGTCTTTATCCTCGCCTTCT
TCTTCTCCACCTCCTCAACTTCCCCTCTTCTTCTGGGGCAATCCTGGAGGGCTTCTTGTAGGAGGCCTCT
CCCACCATCTGCCAGCTCTTTCTTTCTAATCTTGTTCAATTGTGGGTAAAGGCACAGCTAGTTGGGAGC
TTGGGGAGTTTGATGGGGACAGGGGATGCAGGGAGAGGGAGGGGCAGGGAATGCTCTCAGGGTCCAAAT
TCCTTCCATTCTAGGGTTGCCTGTGCTCATCTGTCTGATGGCTTCTCTCTCTCCCTCTCATCCCTGCCTC
CTCTTTCTACCTCTCCTCCTCCCCTTGTCTCTGTCTCTGACATTGCTTCTATCTTTCTTTTTTAACATC
TGTCTCTTTTGTCTTTTATCTTTGCCTGTCTCCTCTGTGTCTCTCTCCTTATGTCTCCATCTTGGTGT
GTCTCTGAATCTCTCCGTATCTCTGCCTCCTCCTCCCCACATCTCTCCCCACCTCCCTTCCCTATCTCTG
TCTCTCTCCACAGTCAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGGTAAGTGGCTTCTCTTGTCTGTCTGTCT
CCGTGTTGTCTGTCTGTCTGTCTCTTGGAGAGACTGGGAGGGGGTCCAGCCAGACTTAGAGTTG
GGCTTTATGTCTTCTGAGCATCAGGAGAGGGGTGAGAAGATTAAATAGGGGGAGGGGCAGCCATTGGCCT
GGGGTCCCTGCAGTTTGTATGGGGTCCCCGGGTCTCCCCAGCCATCCTTGGAGAGTCTGTAAGGGGTGG
GGCTTGCCCTGAGCCAGTGGCTCTTCCCAGGGTCTAAGAGGTAGAATGGGGACTCTTAGATGGGGCTAC
AGGTGGGAAAAATGAGGCTCAGAGAGGGCGAAAGGAGTTTCTTTCTTTTCTTCTTCTTTTTTTTTTTTT
TTTTGAGACAGAGTCTCCTTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATCTCGGCTCACTGCAACCT
CTGCCTCTGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCCTCTACC
ACGCCCCGGCTAATTTTTTTTATTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAA
TCTGACCTTAAATGATCCGCCCCCCTCGGCCTCCCAAGTGCTAGGATTGCAGGCGTGAGCTACCGTGCC
CTGCCTTTTTATTATTATTATTATTAAAATTTTTATTTTTGAGGCTGGAGTGCCGTGGTGCATC
ATGTTTTACTACAGCCTCAACCTCCCAGGCTCAAGCAATCCTCCACCTCAGCCTTCCAAGTAGCTGGGA
CCACAGGCGTGCACCACTGCACCCAGCTAATTATTTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGATAGGGTTTTGCCA
AGTTGCCAGGCTGGTCTTGAAGTGTGGGCTCAAGCAATCCTCCCCCTTGACCTCCCAAAGTGTGGC
ATTATAGGCGGAGCCACTGCACCCAGCCTGCAAAGGGGGTTTCTTACAGTCAATTTTGTTCCTTTTC
TGGGACCTCAGTCTTTTAGCTGAAAACCAATGGCATGGTCAATTCGAAGCAGCTGGATGAAGTATCCCA
AAATTCACGTCTCCCCACACTGAGGCCCTCCCTTGTGCCCTGAGGGTGGGGTTGTGGGTAGGGGGTG
AGTGGCCCAGAAATCCTGAGGGGATCACAGCAGATGGTCTAGAGCTTGGGAAGGGGCATTTGGAGAGTCC
CTGAGCCCCAGCGCTGACCCCTACTCTCACTGCCACAGAGAAATCAACACGTACGTGACCTGAAAGTG
CAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGCAGCCAGCCAGCTGGGAGCAGGATTTTATGTTGT
GAGTCTGCAGCGTCTGGCATGACCTCACTCCCTGGCATAGCCAGCACCTCGCTGGCCCCCAGGGCAGA
GCTGGACACTGGGGAATCCCGGGTGACTCCCTCTGTCTCCTCCTTCCCCTGTCCACCTTATCACCTTC
ACCTCCAAAACACATCCCCAATCCAATCACTTCCCTTGGTCTCCGCAGCCACCAGCCAAAGTCCCTGCTGC
CCGCCAGCCTCCGCCCTGGCCTCCTGTGCCATCCACCTCCTACAATCTGTTCTCCTCCAGGCAGCCAGGG
GGATATTTTTAAAACGCAAATCACATCCTGTGCTCCCATGTTCCAAACTTGTCCGTGGCTCATCGACC
TCACAATAAAACCCACAGCCTTCCCCGTGATTCCCACAGGTTCTCGCTCTATCTCCCTCACCTGCCCCA
GCCACACCCACCTCTGCCCCCTTCTCCAACACTTCCCAGCTTGTCTTGGCCCCAGGGCCCTTGCACTTGC
TCTCCTGTCCCCAGCTGGCTCTTCTCCTTCCAGGTCTCAGCTTGTGTACCTCCTCAGTGAAGCCCTCCCT
GACCACTACCTCCAAGCTACAATTTAGGGCATCATGCCTTCCCAGGCCTTGCCACCAATTTTGTGTTGT
TGTTTGTGTTTGTGAGGCAGAGCCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTACAGTGGCATAATCTCGGCTC
ACTTCAACCTCCACCTCCCAGGTTCAAGTATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAACTAGCTGGGATTACAAG
CGTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTGTGTTTTAAGTAGAGATGGTGTTCCTATGGTGGCCAGGCT
AGTCTCAAACCTCCTGGACTCAGGTGATCCGCCCCACCTCAGCCTCCCAAGGTGCTGGGATTATAGATGTGA
GCCACCATGCCTGGCCAATGGAATTTTTTTTCTTTTTTTTTTGTGTTTGTGTTTGGAGACAGAGCCTCACTCT

GTGGCCAGGCTGGAGTGTAGTGGTGCAATCTCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCTAT
 TCTCCTGCCTTAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACATGTGCGTGCCACCATGCCCGGCTAATTTTTGTGT
 ATTTAGTAAAGACCGGGTTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTTAACCTCAGGTGATCCACC
 CGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTATAGGCATGAGCCAGGAGCCACCAATCCCAGCCAACAGATAT
 ATATATCAGATATATATACTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACTGAGTTTTGCTTTTGTGGCCAGGCTGG
 AGTGCAATGGCGTGATCTCGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCAATTTCTCCTGCCTCAGC
 CTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGACATGCACCACCACGCCCGGCTAATTTTGTATTTTGTAGTGGAGATGG
 GGTCTTCCATGTTGGTCAGGCTGGTCTTAAATTTCCAACCTCAGGTGATCCGCCCATCTCGGCCTCCCA
 AAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGTGGTTGGCCATATTTTAAAAATATATTTCTTAAGATAAAT
 CTTTGGTAAACTGTAAATTCAGTGAATCTCACATTTACCAAGTTTTCTGCTCCCCGAATTCACATATG
 TCTAGGGCGAGGCCTGCAGGGAAAGTGCTTTGAGGTGGGATCGTGTCTCACATCATTAGATGGGGATGA
 CACTGGGAAGGACAGAGGTGACCCGAATGTCTTATCCTGTAGGTAAAGGGAGCTATGGAGGGTATTTGA
 GCCTCTTCCCTCACTTACCCAGCATGGTCAGTGTGGAGGGCCCAAGGAAGGGCTCAGAAAAGATGAAGGTG
 CAGGCGATGTGTAACATCTGTCCCCACGCCATCCTTCCCGGCTTTGAATCCTGGTTCTTTTGTGATACCC
 CGAGCTCTTAACTTCCCCACTGGCCTCAGTTTTCCCTCTATAAAATGAGAACCACCATGTTACCCTACC
 ACCTAGGACACTCCCAGGCCTAGGTTTTGAATTGCAGTATGCTGTGTGTTCTCAGGCGAATCAACTAACT
 CCCTGGGCCCCCGTTTTCTCCCTCCTGCTCCCTCGACGCCCCCTCTCCTTTTTCTGCAGCGAGATTAACC
 GTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGT
 GTGGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGTGAGTGGCGGGTGGCCTGAGGGTGAAGAAGGA
 GGAGTGCCTTGCAGAAGCCCAGAGACCAGTGGACTAAACAAGATGGGCATTTATCTCTATCCCCTGACA
 ACATCAATGTAGACACTTGGGATTGCCACGAACCTTCCAAAGTCACTAGAGCCTATACACCTTCCATCTT
 GCTCTGCCTCTCTCTCCATGTGGCTTCCACCTTGTGGCCCCAAATGGCTGCTTTAGGCTCACCATTGCAT
 CTTCAATCCAACCACCGAAAGGTGCTGGTGGTGGGGGAGGGGGGTGGTTCATGCACATCTCATTTGGCCAG
 AACTTAGACATGTGGCCAACACCTTGCTGCAAGGGATTCTGGGAAATGTAGTCTTAGGCTGGAAAAATGTA
 GTCCTGGGCTGTGCTTCCCTAGGCACAGCTAAAAATGTATTACCTTGAAGGAGAAAAGGGATAATATAG
 GCAATTAGCATTTTTGTGTCCCAGATGGGCAGCAGCAGGAAGCTTACACCAACTCATAAGAAGGTGCTAGG
 TAACAACCCTGGCCCCCTCAGCCTGTGCATCATTGTGAGCAGGTAGTAGTGTCTATTTTTTTATTTAAT
 TATTTATTTTTGAGACAGGGTCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCATTGGCATGATCATGGCCACT
 GCAGCCTCGACTTCCCAGGCTCAAGTGATCCTCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTGCAGGTGC
 ATGCCACCAGGCCCCCTTATTTTTTTTTGTATTTTAAATAGAGACAGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCT
 GGTTCGAACTCCTGGGCTCAAGCAATCCACCCACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGTATTACAGGTGCGA
 GCCACCATGCCAGGCCGTGGTCATGTCTATTATCTGTCCCCACAGCCCAATCCCTGGCCTCCTAACCTC
 AAGTCTCAACCTCTCCATGCTGACCCAGGAAGGCCTTATTAGCTGGAGCTCTGATCTGTCTCCCTGT
 CCATCTGCCTTGGGAGGCCCTTCCAGATGGCACCTGCCACTAGCCTCATCTCCCCACACTCTAACCTC
 TACCCCTCCCAGATTCCACCCTCTGAACCTTTGCATAGTGTGTTCCCTGAGCTTCAAGTGTCTCTCTTC
 CATCACCTTCTAAATTTCCCATGTGCCACCTCCAGGAAGCCCTCTCTGACTTCTCTCTAGATCCTTTAGC
 CCTCCTTCCCTCCTCTGGGCTATGACCTCATGGGGCTGGGGGTGCCTGTGTCCAGCCCTGTTTCCAAGGG
 CTATGGGCTCTCAGGAGCCAGGGTGTGATGGCTGGGCCTCTTGGGGACCCCTGGCATCACCCAATATGAA
 CCAGGCATAGAGGAGGGACTGGGGACTGTTTTTTGTTTGTTCGTTTTTGTCATTTTATTTATTTATTT
 TATTTATTTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTACTGTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCAACCAGGC
 TGGAGTGAATGGCACAATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCTGGCTTAAGTGATTTCTCCTGCCTC
 AACCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGGCCTGCCACCACACCCAATAATTTTTGCATTTTTTAGTAGAG

ATGGGGTTTTCGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCGCCACCTTGGCCT
 CGCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGTCACCGCACCTGGCCAGTGAGTGTTTTGTTTTTGAATGAATGA
 ATGCAGAGGGACGAAATGGTTGCAACAATCTAGGTAAGCGAGTCTAAAAGGAAGCCTTGGCTGGGCATGG
 TGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGGTGGATTGCCTGAGCTCAGCAGACCAG
 CCTGGGCAACATGGTCAAACCCCGTCTCTACTCAAAAATACAAAAAATTAGCCAGGAGTGCTGGCACGTA
 CCTGTAATCCCAGCAGCTCAGGAGGCTGAGTTAGGAGAATCACTTGAGCCTGGGAAGCGGAGGTTGCAGT
 GAGCTGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGATAGAGAGACTCTGTCTCAAAAAAATTAATTTAG
 GCCGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGATGGGTGGATCACGAGGTCA
 GGAGATTGAGACCATCCTGGCTAACACGGTCAAACCCCGTCTCTACTAAATATACAAAAAATCAGCCAGG
 CGTGGTGGCGGGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCAGGAG
 GCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCGAGACTCTGTCTC
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAGAAAAGAGAGAGAAAAGGAAGGAAGGAAAAGAAAAGGAATAAAG
 GAAGGAAGGGAGGAAGGGAAAAGAAAAGAAAAGGAAGGAAGCAGGGAGGGAGGGAGGGAAAGGAAGGGGAA
 GGAAGGAAGGACGGAAGGAAAGATAGAGAGGGGACATGACTTTGGTTTTGGGGTAGGGGTGAGGGGGATG
 TCTCATGCGAGAGTAGGGGCCCTGGGGACTAGTGACCAGCAGATTCTGACCCACACACCTCCTCCCCA
 ACCCCCAGGAGGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTG
 TGGCACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGGTGAGTAC
 AGGGGCCCGGGACCTTCAACCAGCCCCAGCCCCAGTTGTGGACTCACTCAGCTATTCCAGGAGAGTGAAC
 AGGCCTGGGTAGGTCTAGCTGACCCTCAGGCTGAGAATGAGGGTCTTTCGCCCCGGAGGAGAGAGAGTT
 TCTTGGGTTGCAGAGAACAGGGATGTGAACCTGCTGGGTGCGGGCCATGACCTGGGCCCGTAGCTTCCC
 AGTGAGCTGCAAGTGCTTACGACCGAGGGCGTTGAGGGTTGAGCTATCCTGGCTGTTCTTGGTGATGC
 CTGAGACTGCAACAGTGAACCTGGGGATAGGAGGAGAGACAGACAGAGACAGAGACAAAAGAGACAGA
 GAGAGACATGTAGACAGAGGCTGAGAACAGATAGTCCCCTCTTCTTTCTTCTGGAAGCACCTTGAGTCTCT
 CCACCTCATTCTTCTAAGAACCCATGGCTGGCCAGGCATAGCTTCTCATGTCTGTAATCCCAGCACTTTG
 GGAGGCCAAGGGGGAGGATCATTTGAGGCCAGGAGTTTGGAGCCAGCCTGGGCCATCTAGTGAGATCCC
 ATCTCTATGAAAAAGTTAAAAATTCACCAGGCATGGTGCTGGGTTTTCTGTAGTCCCAACTATTTGGGAGG
 CTGAGGCAAGAGGATGGCTCAAGCCCAGGAGTTTTGAGGCTTCAGTGAGTTGTGATTGTGCCACTGCACTC
 CAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACCCTGTCTCTAAAAAATAAAAAATAAAAAAATGGGCTGGGCGTGGTG
 GCTCATGCCTATAATCCCAGCACTTTGAGAGGCCGAGGCAGATGGATCACCTGATGTCAGGAGTTTGGAGA
 GCAGCCTGGCCAACATGGAGAAACCTGTCTCTACTCAAAAATACAAAAAATTAACCTGGGCATGGTGGTG
 CACACCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTG
 CAGTGAACCTGAGATTGTACCACTTCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAACAAT
 TAAAAATTAAAAAATTAATAAAAAACAATGGCTTCCCCACCCTCGTAAAGGCTAGGAACCATCTCCTGT
 CATCCTCCAACCTATTCTCCATTCAGCTCTGGGAAGAGGGGCGTCAGAGGCACCACGGTACCTCCCCTTCA
 TCTCCATCCACCCTCCTGAGACCGCAGACCAACCCACCCTACTTCTGAGGCTTTGCCAAAGACCCCGA
 AGCCAGGGCCCGGGTGGAGCTCAGTAGGCCTGGAGGATGGAGGCTGAGCGGCAGGGAGGGTCTTCCAGGC
 TCACAGACAGGGCTCTGCTTGCAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCA
 GCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAAGTGAGTGTTGGGGTGGGAGGGGACTGTTTCTTCTTCTTCT
 GTCTCTGTCTCCCCATGATTTTCACTTACAGATGCTGTTTCTCTCTAAGCTTGTCTTCCCTGCATCTCT
 GTTTCTAACTCTTTGTAACCTGACTGCATCCATGACCCATGTGGTCCAGTCTCTAGACAATGATGGGGTC
 AAGAAACACACAGAGGCCAGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGAGAGGGCGAAGGTGGG
 CAGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGTCAACACAGTGAAAACCCCGTCTCTACTAAAAA

AAAAAAAAAAAAAAAAAAATTAGCCAGGCTTAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCAATTTGGGAGGCTGT
 GGCGGGCAGATTATTTGAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACACGGTGAAAACCCCGTCTCTACT
 AAAAGTACAAAAATTAGCTAGGCATGGTGGCGGGCGCCTGTCAATCCAGCTCCTTGGGAGGCTGAGGTG
 GGAGAATCACTTGAATCTGGGAGGCAGAAGTTGCAGTGAGCCGAGATCACGCTGCTGCACTCCAGCCTGG
 GCAACAGAGCAAGGCTCTGTCTCAAATAATAATATTGATAATAATAATAAAAAATAAAAAATTTTACTTTT
 CATTTGGCGGATACATGTGCAGTTTTGTTACACGAATATATTGCATGATGCTAAGGTCTGGAATTCATG
 GCATTACTCAAATTGTAAACACAGTACCTAACGGGTAGTTTTTTTCACTCTTGTCTGCTCCCTCCTTCCT
 CCCTTCTGGAGTCCCAATGTCTACTGTTCCCATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTTTGGAGACGGAGTCTCGC
 TGTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGTG
 ATTTCTCCTGCCTCGGCCTCCCGGGTAACTGGGACTACAGGCATGCGCCACCATACTGGCTAATTTTTTGT
 ATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTTACCGTTTTAGCTAGGATGGTCTCGATCTCTTGACCTCGTGATCTGCC
 GCTTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTGAGTCACTGCACCTGGCCCCCTAGTCTTTTTTCTAT
 CTCTGTTTTCTACTTTTTCTGTCTCTGTCTCTGTCTCTGTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 CTCGTGTGTGTGTGTGTCTTTCTCTCCTTTTCTCTCTTACTCCCTGTATCCTTCTCATAGAGAGGGAGAG
 AATTTGGGAGGTAGAGGGAAGTCCGGGATGGGACAGAACAGAGGACTATCCTGGTCCCTGGCCTTTGGCC
 CCTCTGAGAGAAGCCCTTTCTCCTTCCCTCCACCCCTTCACTATTTCGTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCCT
 CTGCCTGTCCCAGCAACCAGTGTGTAAGTACCTCTTGATTCTTCCCTTGGGTATCAGCTGAAATCCTCA
 TCCCTCCCTACCCCATGACTGTCTGTCTAAAGGCTCCTCCAGTCCGGAGATACAAGTCTGAGAGTGC
 AGTGTCCACTTACAGTGTATTAGAAATCAGCGTTCTGAGGCTGGGCATGGTGGCTCACCCCTGTAATCCC
 AGCACTTTGGGAAGCCGAGGTGAGGATTCGAGACCAGCCTGGCCAACAGGGCAAAAACCCATCTCTACT
 ATAAATACAAAAAAATGAACAGGCATGGTGGTGGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGAAGGCTGAGGC
 AGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAATCTGCAGTGGGCCAAGATCATGCCACTGTACTCCAGCCTG
 GGTGACAGAGCAAGACTCTGACTCAAAAAAGAAGGAAGGAAAGAAAGAGAAAGAAAGAGAGAAAGAGAG
 AGAGAGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGGAGAGAGGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA
 GAAAAGAAAGAAAGGAAGGGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGGAAAGGAAAGGAAAGAGAAAGATTCTGAGACTT
 GGGCTTGATGAAAGACAAGAAGGAAGAAAGGAAGGAAGGAAGGAGAGATTCTGAGACTTGGGCTTGATTCC
 CACCTTGCTATGTGGTCATGGGCAGGCCAGTGTCCCTCTTCGATATTTAGGGGCCCTCTCTTTGAAATAG
 CGCATCTGACAGCCCCCTCACTCTGAGGGCTGTTGGAAGGATCTGGGACATCTAGAGACATGAAAAACAC
 TTCGTAGATGCTTCACTTCCATTCATCAGATCCTGGATGAGGGCGTATAACTCATTCACAAAATATTCA
 TGGGGCCAGCACAAACCCGAGCAGCCACGTGAGATGGTGCAGACAGACACAGGCAGAAGATCCTGCCA
 GCACATGTACAATGGGCGCACGTACAACAGACGAAGGCTGTTTCACTAACCCATTTTCTTAGATGGAGAA
 ACTGAGGCCCAAGAGGAGATGTGATTTACCCAAGGCCACACACCCGGCAACTGGCAGAGCCAGGATTTGA
 ACCCAGGTCTGAGGGACTCCAACCTTTGCTTCCCTTTCCACTGCACCTTGTCTGTTAATGATGATGATGAT
 CACGTTCTCTTCTTATTTCCATCAAGGCTGCAGTTGTCAAGATTTTTTATCTTCTTGGGCTTGTGGAC
 ACTCAGATGCATCCAGACCAGGCTTTTTCATGGATGGAGGAGCTGTCTCCCTCCTTAAAAATGACTTCCCA
 TTGCTCTGTGGTGGAGGGGAAGTAGCAAATCATATAGCCTCAGGGCAGAGCTCCACCTGCTGACACCAA
 AACCCCACTGCACTCTTTAGCCTCCTTCTCCTTTCCCATTTACTTTCTTTTTCTTCTTCTTTTTTTTTTT
 TCTTGGAGATAGAGTCTCCCTCTGTCACCCAGACTGGACTGCAATAGTACTATCTTGGCTCACTGCAGCC
 TCTGCCTCCCGGATTTGAGTGATTCTTGTGCCTCAGCCTCTTGGAGTGGGGATTACAGGCACATGCCA
 CCACGCCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAA
 TTTTTTACCTCATGTGATCTGCCACCTCAGCTTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTGAGCCACCATG
 CCTGGCACCTTTTCCATTTGCTTTTTCCATCTTCCCTTTCTCCCTCTCACAGCTCTCCCTGTATCTGTGT

CTCCCTCACCATGTGTCCAGGAGGGTGGTAATGGAACCGGGGTTGAGGAGGGCTTGGGATACTCCAGCTG
GGGTACCCTGTTTCCACACTAACTTGGGGAGTGATATTGAGAAAGTTCCTTGGCTTCCCTGGCCAGGGAG
GGGTCACTACTGCCTGGAAGGAATTACAAACCCCCGCTTGGTGAATGGGGTCATTGAGAGGTTGCAATGG
GGCGGGGCCAGGCAGAGTGGAGGCAGGAAGGCAATGGCAGAGAGCCCCTGGGCAGATGGACTAGAGCTA
GGGGCAGGTTCATTTTGGGAAGTGGAGACCACCCTCAGTATTTACCCACAAGTCCCTCCCTTGGAGTATT
TTGTCACCCTATTTCTCAGAGAAAGCAGCCAATGGTCAGAGGAGCCAGGATTCTGGTCCAGGACATTTTT
CTGAAGTGCCAGGTAAGTGCACGTGATAGGCAAAGGTGGTTCTCGCCCTGGCCCTGATGCGCAGAGGCTCT
GTGACTTTGGGCTGCTCACTCCATCCCTCTGAGCCCCATAGTTTTACCCATAAAAATGAGTAGAATGATAA
AATCCACCCAACAGGGGTGTTTCAAACCTTAGGGTTTCCAATTTAGTGTGTCTTTCCTTATCCAAGAGCT
GGGAGAGGAAAAGGGTGGAGACTGGGAGACTGCTAACCCCTAGACATCATAGTCAGAAAACCTGGGCCA
AATACCCACTTTGTTACTTCCCTGACTGAGCCTTCTCTCATTGAAAACCTGAGCCAGGCACAGTGGCTCA
TGCCTGTAAATCCCAGCTACTCGGCCTCACTTGGAGACCACGTGTTTTGAGACCAGCCTGACCAACATAGCA
AGATCCATCTCCACACAAAAAACAAGAAACCACCAAGAACCAAAAATAGCTGAACATGGTGGT
GTGTGCCTGTAATCTCAGTTACTCAGGAGGCTGAGGTGGGAGGATCACTTGGACTTGGAAATGGAGGCT
GCAGTAAGCCGTGATTGCACCCTCACTCCAGGCTGGATGACAGAGTGGAGCCGTGTTTTCAAAAAA
ATTAAGAAAAGAAAAAATAAACAAACAGGGATATCCCACCTTCTCCCAAGGTGGAGAGCAGAGACAC
AGCAAGTGTGAGCAATGAAGGTGATACTCAGGGAAGGTAAGTCAAGGACCAAGAGGGACTTTTGGGGTGGGG
GAGCAGTTGGGGAGAGTGGAGCAGCAGGGGAGCCCCCTTCTACACCCACCCCTCTGTCTGCTCCCTTT
TATTATTTCTGCCCTTCTCTTTGTAGGCAACTGGAATTATTTTTGGCTGGGGTGGAGCAGCACAGTAAGTA
CTCAGCCTGATTGATGTTCTGGGAGTTACATGGGAAGGTGGGCACCTTGGTGATCCCAAGGCCCTCCCC
ACTACCACACAGGGAAGCAAGGAGCCTGTGACGAGCACGTGGGGGCCAGAGGGCTCAGCAAGACCCCTTT
CAAGCTTTCTGTACCCTGTTTCACTTAGTGCCTGTCTTGGGAGGCCTGCCATCTGCTGGGGAGTGGGCACC
GTCATTGGGGTGGGGTGGGGGGGTTAGCCTGGAGGAGTGGACATTTAGACCAACAACCTGCTTGTCTCC
AGCTGGGCACTGTGACCCCCGCACCCCACTCCGCCGTATAACCTCACCTCCTCTCCTGTAGCCCCCTGCC
TTTTGGTCTTCTATCTTCTTCTCCACTTGGAAATGTGTCCAGTGTCACTCAGAGGGTAGTGGGTGGGGC
GGGTCTCTAACAGAACGGCAGGCCAGGGACCTCAGGGAGATGCACACAGGGACCTCAGCACCCCCCAGGT
CCACCCACACTCACACCTCACCTTCCACCTTCACTTGTCTCCCAGGGAATAAGGCAAGCCACCCCTCC
CTAAATTAATGTCCATTTTCTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACGGAGTCTCACTCTATCACCC
AGGCTGGAGGGCAGTGGCAGCATCTCAGCTCACCGCAAGCTCTGCCTCCAGGGTTCACGCCATTTCTCCTG
CCTCAGCCTCCCAGTAGCTGGGACTAAAGGCGTCCGCCAACACGCCCGGCTAATTTTTTTGTATTTTTAG
TAGAGACGGGGTTTACCCTGTTAGCCAGGAGGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCACCTGCCCTGG
CCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCATGGCACCTGGCCCTAATTAATGTCCGTTTTTCTAC
CTAACAGCGGTTCCCAACCTTTTTGACACAAGGGACCAGTTTCATGGAAGACAATTTTTTTATGGACTGG
GGTTGGGGGATGGTTTCTGGATGATTCAAGTTCAGTGCATTTGTTGTGCACTTTATTTTTATTTATTTA
TTATTACATTATAGTATGTAATGAAATAATGATACAACCTCATCATCATGTAGAAGCAGTGGGAGCCCTGA
ACTTGTTTTTCTGCAATTAGACAGTCCCATCTTAGGGTGGATGGGGGACAGTGACAGATCATCAGGCATTA
GATTCTCATAAGGAGCACACAACCTAGATCCCGCACATGCACAGTTCACAGTAGGGTTCACGCTCCCGTG
AGAATCTTTTTTTTTTTTTGAAACAGAGTCTTGTCTGTTGCCAGGCTGGATGGAGTACAGTGGCGCAA
TCTCGCCTCACTGCAACCTCTGCCTCCGAGTTCAGGTGATTCTCGTACCTGAGCCTCCCAAGTAGCTGG
ATTACAGGCGCGTCCACCATGCCAGCTAATTTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTACCATGTT
GGCCAGGCTGGTTGTGAACTCCTGACTTCAGGTGATCCACCTGCCTTGGCCCTCCCAAAGGGCTGGGATTA
CAAGTTTGGAGCCACTGCGCCCGCCTTCTATGAGAATCTAATGCTGCCGCTGATCTGACAGGAGGTGGAA

CTCAGGCGGTAATGTGAGTGATGGGGAGCAACTGTAAATACAGATGAAACTTCACTCGCTCACCCAACCG
 CTGCCCACCTCCTGCTGTGCGCCCCAGCTCCTAACAGGCCACAGACCAGATCCATGCCCTAAAGAGTTGC
 TCCCTTTCTCCCATACCCCGCTCTTCTAGAGAAATCCAGTCCTCTATTCTTTCTTTCTTTCTTTT
 TTCTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTTGCTCTGTCAACCAGACTGGAGTATAGTGGTGCATCACTGCTCACT
 GCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGCAGTTCTCTTGCCCTCAGCCTCCCGAGTAGTTGGGATTACAGGTGC
 ACGCCACTATGCCTGGTTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGT
 CTTGAACTCCTGACCTCAAGCAATCCTCCCGCCTTGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTATAGGTGTGAGCT
 ACCATGCCTGGCCAGTCTCTATTTTTGAGGATAAATCTGCCTCCTTCTCTCTCTCTCTCAACTGGGGAGTCC
 TTCACTCCTTCTCATATCCTGGTGGACAAACCTAACTCCAGGACCAGTGAAACTGTTGACAAACACTTT
 GGTCCACCACAATTTATCAAAAACAAGTTGGTTAAAAATCAACTTAGGCCAGCCACACTGGCTCACACCT
 GTAATTCACACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGAGGGACGCTTGAGCTCCAAAGTCTGAAATCAGCCTGGG
 CAACAGAGCAAGACTCCATCTCTACAAAAAAAAAAAAAAAAAGGGCCGGGTGTGGTGGCACGCCCTGTAGT
 CCCAGCTATTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGGGTTGTTTGGAGCCAGGAGGTTGGGACTGCAGTGAGCCATG
 ATTTGTGCTACTAGACTTTAGCCTAGGCAACAGTGTGAGACCCTGTCTCTAAAAAATAAATAGATTAAAAAT
 AAATAAATAAATCAATTTTTGCCAAAATGAATGCTTGGCAGACAGGGCAAGCTCGATAACAACCAACTTG
 CCACAAACGAACAGTACGGTCAAAGCAAAGATAGACCAGGCGTGGCAGCTCACACCATAATCCCAGCAC
 TTTGGGAGGCCGAGGTAGGCAGATCACTTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACGTGACGAAA
 CCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGCCTTTAATCCCAGCTACTCGG
 GAGGCTGAGGCAGGAGAATCATTTGAACCTGGGAGGTGGAGGCTGCAGTGAGCCGAGATCGTACCATTGC
 ACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAACC CAAAAACCAACAAACAAAC
 AAAACAAACACCAATGCAGCTAAAGCTGATAGATAATTGGGTCAAAAAGGAAAGACAATTTGAACCGAAA
 ACAGACCGTTGGGTTAAAACAAAAGTGGTTGAAAATAGCCAGAAGCAGGCAATTTAGTCAAGAGCTACTT
 AGTAGAAAGCAGAGCCTGGGCAAAGCAAAGAATCCAACCTCAAAGTAATTTACCCCTCATAAGCAGAT
 AATTTGTGAGGAAAAAAAAAACTGGGTAACATGTGCACAGCCTCATGCAATTTGGCTGGAAACATCTC
 AGCCCGGTCAAGGACAATTTGGATAGAAAGAATGCTGGCCGGCCGAGGTGGCTCACGGCTAATCCCAGCAC
 TGTGGGAAGCTGAGGCGGGAGGATCGCTTGAGCCCAGGAGTTCAAGATCAGCCTGGGCAATATAGGGAGA
 TCCCATCTCTACAAAATAATAAATAAATAAATAAATTAGCTGGGTGTGGTGGTGTGTGCCTGTGGTCCCAGCT
 ACTGTGGAGGCTGAGATGCGAGGATCTCTTGAGCCCAGGAGGTCGAGGTTTCAGTGAGTTTTGATCGCGC
 CACTGCGCTCCAGCCCAAGTGAAGAGACCCCTGTCTAAATGAATGGATGAATACAGCAAAAGTCTGAAGG
 TTTCACTCATTGCTCTGAGATTTTTGGGGTCTGGGGTTTTTTTTCATTTTTTTTACATCCTCTTCCCCTTACC
 CGTACTTCTCATGTTTTCTTCATGGACTACTTTTTCTTTTTTTCTGGATACAGGGTCTCATTTCTGACACC
 CAGACTGCAGTGAGAGGCGTAATCATAGCTCACTGCTACCTCGACCTCCTGGGCTCCAGCAATGCTCCT
 GCCATACCCTCCCGAATAGCTGGGACTACAGGCGCCACCACCACGCCAGCTAATTTTTTAAATTTTTTTT
 AAAGAGATGGGGCCTTACTATGTTGCCAGGCTGATCTTGAACCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCTGCCT
 TGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCATGAGCCACTTTGCCTGGCCCATGGACTAGGTTTTACTTTA
 CTTTTATTTTTATTTTTATTTTTTGGAGACAGGGTCTTGTGTCAACCAGCCCCCTGGAGTGAGAGGTGTGAT
 CTTGGCTCACAGCAATCTCCACCTCCTGGGTTCCAGAGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGGAGCTGGG
 ATTACAGGCACATGCCACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACAGGGTCTTGGTATGTTG
 CCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGGCCTCAAGTAATCTGCCCGCCTCCGCCTCCCAAAGTGTGGGATTAC
 AGGTGTGAGCCACTGTGCCCGGCCTTTGCTTTACTTTTTAAAATAAAGATAACTTTATCATTTCTTTTAGT
 TAAAAAATTA AAAAGATTGCATTATTGAAATCTTTTTTTTTT CAGAAGGTACAGAAAAAGATAAAGAGAAA
 ATGTACAATCCCAATTATGCCACCACCAGACATGTTGCTTTTAGAATTTGGAATTTTTTTTTTTTAGGAT

CCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCCCCCGACATGGCCAAAGG
TGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAA
GGACGAGGAGAGGTAACAGGACGGGGCCAAGGGGCCAGAGGGCTGCCACAAGGTCACAGGGTCAGCAGG
GCTATGATGGGGTCAGCGTGGACCTGGGAAGTTGCTGGGGCTGAAGTTGTACAGGCTCTTGGGTTTCTT
AAAGGGATCAGAGGTGACAGGGCAGAGTAGGGAGGTCAAAGAGGGTTCAAGGGGCCGTGAAGGAGACTTA
GAGTTTGTGATCTTAGTGGTTGCTGGGGTCGGAGAGGTCAAGATCCTGGGCAAAATGGGGGGCCAGAGGGG
CTGGGCTGGTGAAAAGGAAGCCGAGGAACAGTGAAGTGTACAGAAGCATTGGGTGTGTGGGAAGGGGTG
AGGGGCACTGAGGTGGGCCAGGGGACTCACGTGGGTCTAATGTCTCTGAGGGGTGAGAGATAACCATGGG
GAGCTATGCATCACTTGCACAGCTGGAGGGTCAAGGGAAGTTCAAGGGTCAAGGAGAGCCAGCCAGAGC
CTCATAGCGTTCCCTGCCTCAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCAT
GTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGTGAGTGAC
ACGCCCAGCCATGCCCCCTGCCACACTTAGCCAGGCCACGCCCAATGGCAGGCCACACATGTTTTGGCCA
CACCCACACCTATATTGGCCACGCCCAACACCCCAACCCCGTACCCAAGCCTAGCCTGGGCATGCCCAGTGC
AGTGCCACACTGTGCCCATGCCCCAGCCACTCGAGCCCTTCCCTGGCCCCACCCTCATTCAGCCTGGCC
TCACCCAATGTCACCGATGCCCCACCCACTCTGACCCTTCCCTTAGCCACATACACACACAGCCAGGGTA
TCCCCATGGCCCCTCCACACCAGCCTGGCTATGCTAACTCCCAAACCATGCACCAAGTCTGGCCCCACAC
ATCCCCAGCCAGCCTCCTTCCCAATGTCAGCCTGGGGTTTCTAGATCTAGAGGGAGGAGAGAAAAGTAG
GGCTGAAACTGGGCTGAAGTCATGGTTAGGGATCAAGGTGAGGGTTAGTTGAGCCATCAAAGATCAGAGG
TCAGGGTTAGAATTGGTGTAGGCAAAGGGTCAAGTCTTAGGGCCAAATTTGGAGGTCAATGTCAGGGTT
AGGGAAGGTCTGGGGCCGGCTCAGTAGGGGAGTAGGAATCAAGGGAAGCAATCAGCATCAGGGGCAAGC
TGACTGTTTAGATGGGCAGCAGGGTTGAGGCCATTGTTTTATTCTTTCATTGAGCTCACCCCTGGGCTGGG
GACAGCTGTGTTGCTCTTCAGAGTTACCCTCCAAACTGCAGTGGGATTGGCAGGAGGAGATTTCTAAACAG
ACTCCCAAAGGTTTAGACCATCAAATATCAGAGCCACAAAATTTACCAAACGAAATTTCTTAAACAGTTTAA
AAATAGAAATCTATTTTTTACTCAGCAGTACATACATATGGTTCTAAATGAGACAGGTGGAAGAGGACA
CAGTGAAAAGGCTGTTGGATAACTTCCACTAGGTCAAGAAATTAATTTGAAAAAATAGCAGCTACTATTG
GAACTATGTGATATACAAGAAAAACAACTATGGAAGTGTAAATATGACAAGAAAAAGACACATGGAAGG
CTCTCTGGGTTTCATAGGAAAAGCATAAAAATAATCCAAGGCAATCAGGAAAACTCCCTGGAGGAGATGA
CACTTAAGGAGAAGTGATGGCCGGGCGTGGTTGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGG
TGGGTGGATCACGAGGTGAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACATGGTGAAACCCCGTCTCTAGTGAAA
GTACAAAAAATTAGCCGGCTGTGGTTGAGGGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGA
GAATGGCGTGAACCCGGGAAGCGGAGCTGGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACACCAGCCTGGGTG
ACAGAGCGAGACTCCATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAAGTGATATCCAAAATATTTATTT
CAACAATATTTGAGGAGCTCATGCCTGTAATCCCAGCAATTTGGGAGGTGAGGCGGGAGGCTCACTTGC
ACTCAGGAGTTTGGAGCCAGCCTGGGCAACGTAGTGAGACCTCATCTCTAAAAGAAAAAATAAAAAATA
TTTCAGAGCCGGATGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCAGAGGTGGGTGGATCAC
CTGAGGTGAGGAGTTGAGACCAGCCTGGCCAACATAGTGAAACCCACCTCTACTAAAAATACAAAAAA
TTAATTGGGTGTGGTGGTGGGCACCTGTAATCCCAGCTACTAGGAAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGA
ACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAAGGGAA
ACTCCGTCTCAAACAAACAAACAAACAAATATATATATATATATATTTATTTTTCAGGAGCTGAGTGTGGTGG
CTTGTGTGTGTGGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAAGCAGGAAGATCACATGAGGCCAGGAGTTCAAGAC
CAGTCTGGGCAATATAGCAAGACCCTGTCTTTAAAAAAAACCAAACACCCCTCAATATTTTCAGAACAG
AAGAGTGCTGCCTGTGTTCTCATAGGGCCACCCCTCCCCCATGTTAACCTTTTAGTTTACAAGATGGAG

GGAAGGTAGGGGCTGTGGACCCACGTCTATGCTGAGACCCGAATGATAAATAGAGGCTGGTTGGCTGCA
GAAGGTGGGAAGAGGTACAAGCTGAAGTCACAACCTCCTGGAAAGAGCCCAGGGCAAGAGAGCAGATGAAC
AAGTGAAGTATAGGGGGTTTAGGGAATAATCAATGAAGAGACTGAGGTCCATTGAGGTGGTTGAAAGAG
AAGAGCTTCTTTCTCCCCAGCCCATCTTACAGATGGACAAACTAAGGCCAGAGATAGCCACGGAGCTT
CCTAAAATCACTCAGCCAGGACTAGGACCCAGGCCATCTGACTCCCAGCCCAGAGGGGAGTCAGAAAGTGG
GTGTGGAGCCTGCTCTGGGGAGGGGAGGGACAGCCACACTGACCATATCTGTCTGTCTGTCTGCAGGCC
CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGGTAAGTAATGAAACTGTGAGCGGTGG
GAGGAAGATTTGAACCCCAAGTCCAAGGCTGGTTTGC GCCTGAGCCTCAGCCAGAGAGGAGGAGGAGGG
GTTCCATTTAGACAGGGGACAGATTGAGCTTGGGCAAATACGTCACCTTTCATAAGGCACACAGCCATAC
GCAGACACAAAAGACAGTAATCTTTGAAGACAGGGCGGGGTGCGGTGGCTCATGCCGTGTAATCCTAGCAC
TTTGGGAGGCCGAGGCGGGAGGATCATTTGAGGTGAGGAGTTCGAAACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAA
CCCTGTCTCTACTAAAAACACAAAAATTAGCTGGGCATGCTGGCAGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTTGG
GATGCTGAGGCAAGATAATTACTTGAACCCGAGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGCTGAGATTGCACCCTGC
ACTCCAGCCTGGGAGACAGAGCGGGACACTGTCTCAAAAATAAACAAACAAATAAAATAAAATAAAATG
TAAGATAAAGCAGACACTATGAGGAACTAGACACTATTGGGAAATGTACACTATATATTTGTAATCCTGG
AGCAAATTTTTGCGTTGATTCTATTTTTAAATCTCTTTGATTATTGCTACAGTTGTGGGCTCTTTAATT
AAAGATAGTTGTTTAGTCTTCAGTGGAGAATGTGGTCATGTCTAACCTCTTATGTTATGGATTTTCAGGT
TAGAGGATGCACAAGATATTTTTAAAAATATGCTCAGGTTTTAAAAATAGCAGCACGATAGTGACCTTCCTT
GTACGTCTTTGGCAAACAGGCAGGGAGACAGCAGCTGGGACTCCTAAATAAATGAGCAGGTACCCTAGCT
AGAGAGCCTTGGATGCGGGTCTGAAATGCGGATTCTGTGCACGTGATTTATGAAGGATGTGCTCTCGG
GAGAAACCTGTGAGACAAGGGGAGGCTGCCGAGAAAAGATGTGGTTTAGGAGTCTCTAAGCCTCAGTTGG
CTCCTGCAGAAAGCTTTGTAGGTTGAATAGCCCTGCAGGGCTTGTCTGGAGTCATTGGCTGCAGGCACCT
ATCTCACTGGCCAGTGAAACCTTTTTCGGGGCCAGGCTTGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAACACTTTG
GGAGGCTGAAGCAGGTGGATCGCCTGACGTGAGGAGTTCAGGACCAGCCTGGCCAACATGGCAAATCCC
GTCTCTACTAAAATATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGTGCATGCTTGTAAATCCCAGCTATTTGGGA
GGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAGGCTAGGAGTTCAGGACCAGCCTGGGCAACATAGCGAGACCCCAT
CTCTACAAAAGAATTTTTTTTTAATTAGCTATGTGTGGGCCGGGTGCAGTGGCTCATGCCGTGTAATCCCA
GCACTTTGGGAGGCCTAGGCGGTTGATCACCTGAGGTGAGGAGTCTGAGACCAGCCTGGTCAACATGGTG
AAACCCCATATCTACGAAAATAACAGAAAATTAGCCAGGTGTGCGTGGTGCGCACCTGTAATCCCAGCTAC
TTGGGAGGCTGAGATAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCATAACCA
TTGCATTCCAGCCTGGGCGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTGCTGGG
TGTGGCGGTGTACACCTATGGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTAAGGTGGGAGGATTGCTGTAGCCAGGAG
GTGGAGGCTACAGTGAGCCGTGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGATCTTGTTC
GAAAGATGGCTGGGCATGGTGGCTCACGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGCCAAGGTGGGCGGATCG
CCTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAAGCTTGTCTCTACTAAAAATACAAAA
TTAGCCAGGCGTTGTGGTGGGCACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGGAGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTAA
ACCTGGGAGGCAGAGGTTGCAATGAGCCAAGAAAGGTTTCATCTATATTTTATTTTATTTTATTTTATTTT
GTCTCGCTCTGTCAACCAGGCTGGATTGCAGTGGCGTGATCTCGACTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGT
TCAAGCAATTATCCTGCTTCAACCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCATGCACTACCATGCCTGGCTAA
TTTTTGTATTTTGTAGTAGAGACGGGGTTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTCCTAACCTCAGG
TGATCCGCCCCCCTCGGCCTCCCAAAGTGTTGGGATTATTACAGGCGTAAGCCACCCTCCTGGCCTCAT
TTATATTTTGTATATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTT

TCCCCATTTTTT CAGATGAGGAGGGT GAGGCCGGGT GTCTCCATTTCT TAGGACTGCTGTCACAAAAGTACC
ACAGACGGGTAGCTTAAAACCACAGCAATGTATTCTCTCACAGTTCTGGAGGCCAGAACTCTGAAATCAA
GGCATTGGTAGAGCCATGCTCCCTCTGAAATCTGTAGAAGAGAATTCTCCCTGCCTCTTCTAGCTTCT
AGTTTGCTTGAATTCCTTGGCCCCGAGTATTGGTTTGTAGATACGTGCTTTCTGCCTCTGCTGTCACA
GAGCCACCTTCTCCCATGTATCTCTTCTTAAGGACACCAGTCATATTAGATTAAGTGTCTACCCTAC
TCCAGTATGACCTTATCTTAACTAATTACATCTGTGACAACCCCGTTTCCAAGTAAGGTCACCTTCTGAG
GTAGTGGGGGTAGGGCATCAGCGTATCTTTTTTTTTGAGGGACCCAATTCAACCCCTTAACACCTGGGGG
AGGTTGAATGTTCTCCCAAGGGCTCTATGTGAGGAATAGGGACATCTGGGCCCTCAGTGTCCCTCTGTGT
CTTTAGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCC
ACTCGTGAGCGACTTGGTAAGCACCCCTCGCCCTTACTCCCTGAGCAGAGCAGGCCCTGCTATAAGCAGTG
CACAACCTGTGGAAGTCCCATGGTCAACCTGGGGTTGGGGGCCAGCTAGGCATTCTCTGAGACTAATGT
AGTCTGATTTCTACCCCATGTGCTGCGTGACACTT CAGGCCATGGT GAGTGATGGCGACATGGGCCCTC
TTGGGATCTTCTCCCAAACCTCCCACTGGGATCTTCTAACAGGCCCCCAATT CATGGATTATGGGGGA
ACCTTGCCATGTCCCACTGTGTTGGATGCTGTGAGTCAGGGGTGCGGGGCTGCTCACTTTCCAGGGTCCC
TTCTAACTCAAAGCCTCTGTACCTCCTAATTCTTTGTTGGGTCTGGCCCGGATGCTGTGCGTGACCTGT
TTCCAACCTGCGGTTGTGGCTCCAAAATGTGGCTGCTGGCCCCATCCGTGGCTGTGAACTCTCCTGGTGG
TGATCTCATGGATGTCAACCCCCCGACTCCCTCTTCTGTGACCTCCCCAGTCCCTGGTCCAGTCCAGGA
AAGCGGGCATCACCTCGGCCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGGTGCGTGGGGCACCTCT
TTTTCCCCGGGT CAGGGATGGACTGGGCTAGGAGCTTCTGGAATTGTCCAAGCCTCTGTGGGTCCCCGGG
AAGAGGAAGGGTGTGTGTGTGACACAGACTGGCAGAAGGCAGCGTGATTCCGACAGCGTGAGGCAGGG
GAGGGCCTGGGACTTTACCGCGCTCAGTGATGGGGCGGAATGGGGCAGGACAGGGACAGCGCCAGGTTAG
GCGCCCCCAAACCGCACCCCATCCCTCCCTGCAGAAAAACACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTA
ATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCT
ACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTG
CCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGTGAGCGCAGGGCCTGAGCGCAGGGC
CACGGGTTGGCGTGGGGAGCCCCGGGGCTTGCATGGCGGGGAAAGGCTGAAGGGCAAGGCATGGGTGGG
GCACCATGGGGCGGGGCAAGGGGCGGGGCGTGTGAGGCAGGGGAGGGACTCGCTGAAAGGGAGGGGTGG
GGTTAAAGGCGCAGGACTCCCTGGTGAAGGGCTAGGGGGT CGAGGGGTGGGAAAAGAAGCTGTGAGGGT
GTCAGAGAGGGGTGGGGCAGGGCTCAGGGACTAGCTAGGTTGTGCAAAGGACAGGCTTAGTGAGAAGAGG
CAGCTCCCCTGGATAAAATGGGTTAGCTAGGGGTAGCTCTGAGAGGAAGAGGGGCTCAGAGAGGGGAAGGG
GTT CAGACTGCGAGAGGACTGTGGAGGGGGGATTGGAAGGGGAGGGGACTCAGAGGAGGTGGGACCAA
GAGAAAGGGAGGGGTCTGAGAGATGGAAGGGGCTCAGGAATGTGGAGGGGACTCGCAGGGGTGGAGATCA
GAGACGAGGAGGGGATT CAGAGGAGTGGGGCTCAGAGAGGCAGCGGGACTCAGAGGGGTGGGACTCAGAG
AGGGGGCGGAGATT CAGAGGGGTGGGACGCAGAGGGGGCGGGGACTCAGAGGGGTGGGGCTTAGGGAAGA
GGCCTTAGAGGGGTGGGGCTCCAAAACAGTGGGGACTCCAAGGGGTGCGGGGCAGAGAAGGGCAGGAC
GCAGGGACATGGCGACTCAGAGGAGCATGGCTCCGAGAGGAGGTGGAAGGGTGAAGGGTCTGGGTGGGGG
GTACAGAAAGCAGGTAGGAAACCGGCTT CAGGGGGT GACACCTGAGTCCCCCGGTTGATGAGTAGGGGC
GGGGCTCTCGCCTTGGTGAGGGGCCACTATGCAGGGCGCGCTGGGGT CAGCGCCGGCCTCGGGCGTCTC
AGGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGTTGCTCAAG
GACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGA
CCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTC CAAGTGGTC
CGCCAAGATCAGCATCACCGGTGAGGGGGCGTGGGCCGCCATAGGGCCCTCCTTCTCCACCCTCTGAGA

CCTGTCTCATGCCCTGTCCCATGGCCTGGTCCCTCTCCTTTGCAGCGCGCACTCACTCGGTTCGGGTGCAT
TCCATCTCATCTCCGTGTGTGCACGCATATGGGGGGACATGCGTGCCTCCAAACGCCTGTTTCATGGCACT
GTATCTGGGTGCGTCTTGGATGGTGCCTCCAGAATGAGACTCCAAGAAGAGGAATTGAGGGTGCATGGT
TTATCTGGAAAGTGACCCAGAAAGTCTGGTGGGGGCAAGGACTTGAGACAGGGATGGAAGGAGTCTT
GAAGGAGATGCCGTTGAGCAGACAATGCTGTGGGCAAGGGGTGAGCCCATCCTGGGGCCACTGGGGACA
ATGTCGAGCATGCAGCTCAGTGTGGCCCCACTTAGGGGCGAGGATACTGGCTTTTCTCCACACCCAGCCT
CATGTGGGTTTTCCCATAAACAGACCTGAGGATGAGGATTTTTCAGGTTATGTGGGTTATCCAGGAAGTGAC
CCCAGGACGGAGCTGGGGTGGTAAGTCAGGGAGGGAAGGAACCTGCAGGGGGCACCAACGAGCAGGAGA
TCTCGGGGGCAATGGGTTCTTGTAAAGTGTCTGACCTCAGGGAGTTTACACCTGAGAGAGGTCTTACCCA
TGCGCAAGGCAGCTGGGGCACCTTCCCATCCTTCATGGTTTGGGACTCCTTCCAGCACTTTGGGAGGC
TGAGGCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTGAGGAATTCGAGACCGACCTGCCAACATGGTGAACCCC
ATCTCTACTAAAAATGCAAAACGATTGGCCGGATGGGGTGGCACGTGCGGGTAATCCCAGCTACTTGGGA
GGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCACTCCAGCCTGGGTGACGAGCAAAAC
TCTGTCTCAAAAACAAACAAACAAACAAACAAACACACAAAAACCTCTCTGGCAAGCCCAGCGTGCCCT
GCCATTGCTCTCCAGCCATGCTGCAGGTGTCCAATTATCAGCCTGCAGCGTGTGGCAGTGAATGTCCCC
AGCATGCCTCGCTTCTTGAGTGCACACCTGTGTATGCCCTCTGTGTCTTCCAGTGGTCTGCGCCAGGGC
TTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAAC
GGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTGTAAAGTGCCTGGCTG
GGTCCCTGGCCCCATGTGGGGCATCCTGCTGGGGCAGCCAAAAGAGGGCTCCAAGGACAGGACTCACACT
GGCTGCCTGACCCCTGCCTCTGCCTCCTCCTCCCGCCACAGTGAATGTACAATTCCTCCGACCGCATCA
AGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGA
CGATTTCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGTTACAACCTG
GGTGAGAGAAGCTGGGTTCTGAAGCGGGTGGGGACGGGTCCCAGGGATCCAGCCAGAGCATGGAGCCAC
GAAGAGCAGAGAGATGTGTTCTCAGGAGGAGTTTGGTTCGAGGAGCATAATCTGATGGGGGAGGCAGGGTC
TAGGAGCCCAGTTTGTATGGGAGCAGGAAGCACCCAGGCCAGGAGGGTGGAGCAGAGCCAGGAACCTCTTA
GTTTCTAGCTTAGGAGGGAGGGTGGGGACAGAATCTCCATGTTCTAGTCTAATGGGGGAGGCAAGAAGCAAG
AACTGGGAATCCTAGTCTGAGGGGAGAGACAGAGACCTAGGAACTAAATCTAAGAAAAGAGATTGAGCTT
TAAGAATCCAGGCTGGGGCCAGGTATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAAGCTGAGGCA
GGCAGATCACATGAGGTGAGGATTCGAGACCAGCCTGGCTAACATGGTGAACCCCCGTCTCCACTAAAA
ATACAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGTGGGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGA
ATCGCTTGAACCCAGGAAGCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGACTGCGCCACTGCACTCCAGCCTAGGCAAC
GAGAGCAAACTCCCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAATCCAGGCTGGGGGCGCCGGGCAGTGGCTCACA
TCTGTAATTAATCCTATCACTATGGGAGGCTGAGGCAGGCCAATCACTTGAATCCAGGAGTTCAAGACCA
GCCTGGGCAACATAGTGAAACCCCATCTCTATAAAAAGATACAAAAATTAGCTAGGCAGGGTGACACTCAC
CTGTGGTCCCACCTACTCTGGAGGCTAAGGTGGGAGGATCCCCTGAGCCTGAGAGGTTAAAGGCTGCAGTG
AGCTGTGATCACACTGCTGCACTCCAGCCCAGGGAACAGAGTGAGACCCTTTCTCAAAAAACAAATATGG
CCGGGTGCAGTGTCTCACGCCTATAATCCCAACAGTTTGGGACGGCTGAGGCAGGCAGATCACTTGGGTT
CAGGAGTTTGGAGCCAGATTGTCCAACATGGCGAGATCAAGCCCCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAGG
AAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAACAAGAAAAAGAAAAAAAAAAATGGAATCCAGGCTGGGC
ATGGTGGCTCCCACCTGTTATCCCAACATATTGGTTGGGTGGCTGAGCTGGGAGGGTCACTTGGAGCCAG
GAGTTCCGAGACCAGCCTGGGCAACATAACAAGGCCTTTGTCTCCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAATAGCTGGGTG
TGGTGATGCGTGCCTGTAGTCCCAGCCACTTGGGAGGCTGAGGTGGAAGCATCATTTGTACCTGGGAGGT

TGAAGCTGCAGTGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGATAGAGCAAGACTCTGTGTCCC
CCCGACCCCCACCACAAGAAAAGAATCCAGTCTAAAGAGGGAGGTATTGTTTGGGAATCCTAATCTGAG
ATGGCTGCTACAGATCAAAGAACCCTGTGTAAGGAAGTTGAGTAGAATCTGGGGAGTCCAATCTAATGGA
GGAAGCAGGGTGTATGAGCCTAATCTGAGGGGGTAGAAAAGGACCCAGCCTGAGAGAGGTGAGCAGAGCCC
GGAAACCTCTTAGATTGGAGGACATCTAGATATCCCATTCTGATGGGGGAGGTGGGAGACAAGACCAGGG
GGTCCTAGTCTGAGGAGAGAGGCACAGACCCAGGAACAGTGTCTAAGATGTGTAGTCTCCGGGGAGCATG
ATCTGATGGGGGAGGCAGGGCCTGGGAGCTCAGACTGGGAAAAGAAGTGGGGCCTAGGGCTGCTAGTCTAA
GGAGGGAGGCACATAGCCAGGAACCTAATCTGAGTGAAGAAGCAAGGTCTGGGATCCTTGTTTGAAGGAA
GAGACAGGGCTTAAGGAATTCTAGCCTAAACAGGGAGACTCAAGCCTAGGGAGCCAATCAGAAGAGAGAC
ACCAAAGCCTTAGTTTTCCGGAAGTCTGGGAGGACTACAGAATCGTGTATCTATTAAAAATTCCTTGGGA
GGCCGAGGCGGGCGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCTCGTC
TCTACTAAAAATAAAAAATTAGGTGGGTGTGATGGCACATGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGGAGGCTGA
GGCAAGACAATTGCTTGAACCTCAGGAGGTGGAGATTGCAGTGAAGCAAGATTCGCCACCAGCACTCTAAC
CTGGACCACAGATCTCAAAAAAAAAATAAAATAAAAAAAAAATTTGCCCATGGCTGGCCGGGCGCGGTGACT
CACGCCTGTAATTCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTAGGTGGATCACCTGAGGTAAGGAGTTCGAGACCA
GCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAGTATAAAAAATTAGCTGGGCACGGTGGCAGGCAC
CTGTAATTCAGCTAGTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTG
AGCTGAGATCGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAAGAGCAAGACTCCCTCTTAAAAAAAAAAAAAAT
TGCCCACTGCTATAGTGGGAAGTTCTGACACTGTCTTCTTTTTCTGCCCTGCAGACAAGCGAACTGACAA
ATCTGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCG
TACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGGTGAGGGTCATTGCTCGGCCCTCCCATGCCACTTCCACT
CACCATTCTGCCTGCCAGCTCTTCTCTTTCTGGCCACACCATCCACACTCTCTGGCCCTCTGAGAC
TGCCCGCCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAACCTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTGAGGGTCACC
TCCTCTGGGAAGCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCATCATCAGGTTCTTCTCTTCTATTC
CAGCCCTAACCCTCAGGATTGGGCCGTTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCTTG
AAAGAACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAATGAATGATTGAACAGAT
GAATGAGTGATGAGTAGATAAAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACATGGATGGATAGATGGATGAG
TTGGTGGGTAGATTGCTGGCTAGATGGATGATGGATGGATGGACAGATGGATGGATATATGATTGAACTA
TTGAAAGTATAGATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGTAATTTGTTAGATGATGGATGAGTATAGATGAAT
GATGGATGGATAACTTGATGAGTGGATAGATAGATTGCTGGATAGATGATTGACTGGGTGGATAGATGAA
ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTTGTATTGGATGGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGATGGATGGATGGATGGATGGA
TGTATAGGCAGATGGACAAATGGATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
CAAGTATTGATAATTGGGTTATAATTTCTGAATATTTAGATGGATGGTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
CGAAAAATGGATGGTTGGATAAATTGATGGGTGGATGGATGGTGGTGTATGAAAGAATGAATGATTGG
GTAGGTGGATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGATGGATGAATGGATGGATGGATGGATGGATGGTGGAA
TTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
AAAGAGTAGATGAATGAATTAATGAATAAACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCCTCTCCATGACACTTTCTCTCCCATGGTGGCAGAACCTGTTCCAC
TTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGTTGACGATGCCTGGAAGG
TTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGATTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTA
CCAAGCCATGACGTGAGACTGCAGGCTGGGGTGCAGGAAACAAGAGGGAGGTCAACAAGTGGGCCTGGC

AGGTCTGGGGTGGGAGGGATTCTCAGGGGGAAGACCCAGAGAGGAAGTGGGCGTGGTGGTGGTGGGTCC
GTAATTCCTGGAGATCAGGAGAGCGCTGTGATTGACACCTGGAGTGACATGGAAGAGAGGGGAAGACTT
AGAAGCAGAGATAGAGGCTGGGCACAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCAGCATTTTAGGAGGCTGAGGTGG
GCGGATCACTCCAGGTCCAGGAGTACAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAA
ATACAAAAGTTATCCAGGTGTGGTGGCTTGGGCCTGTAATCCAGCTACTCGGGAAGTTAGGGTGGGAGA
ATTGCTTGAACCTGGGGGGCAGGGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCGCCACTAACTCCAGCCTGGGTGAC
AGAGTGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAAAAAAAGAACGAGAATTAGAGCAACT
CAAATGGATATAAAGATGGAGGGGAGAGGAGATGCGGAGACCCAAAGGACAGAATCAGGCAGGGGATGGT
TTAGGAGGTGACAGAGACCCACTCACAGATGCTATCTTGGAGGCATTCTAGGGGGGATCTTGGTCCATCC
TGGCTGGACCCCTGGCCTAGTGCCTCCTGCTCCCTCTCTCCAGCCACTTTGCCTGCCTCTCTCCAAGTA
TATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACC
ACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCCGCCCTCCAACCTTTGGGGTCACTCCTGGGGACT
GGGATTGGAGAATTAGGGAGAGCCCAACTTTATGCCGGTCAAGTCTGATGTGACTTCTGGGTCCCCAGTC
TAGACCTGATTGCTGTGTGACTTTCCACCAGTCACTTCCCGTCTCTGAGCCTCCATTTATTCCTCTGTAG
AATGCTATAGAATGGAGGTGGGGCGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCT
GGAGAATCACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACACGGTGAAAACCCGTCTCTCTAAAA
ATCCAAAAGAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCCTGTGCCTGTAGTCCAGCCACTTGGGAGGCTGAGGCAG
GAGAATTGCTTGAGCCTAGGAGTGGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGACTGCGCCACTACACTCCAGCCTGGG
CAACAGAGCAAGACTCTGTCTCAAAACAAAAAAAAAAAAATGCCATAGAATGGAAATGGACATTATGAGGGT
GGTGGATGAGGTATACTTACTGTACAGTAGGCGCTCAGCCACTATGGCGGCATGTCTGCCTCCATCCA
TCCTCCCTCCTCCCCTTCCCTCCTCAGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCT
GCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGGTAGGAAGTGTGTGCATGAGAATTTGCTCACCCACGCACATGTG
TGTGCCTGGAGGGGAAAGCTACCAGCAGGTGTGTGCATGGGAGGACCCATCTTCGCATGTACGATGTGTT
CCTCCAGCATGTGTGCACCTGCATGGGCACTACCTGCCGTAATGTGCTTGGTGCATCCAAGCAGATCCCC
AGTTGCTTCGAGGTGCTCTAATCAACCCCCAGCCTGAAACCGGGGAGCCTTTGTATCCCCCTGAAAAGCA
GTCTCCCATCCTCCCCACGCCTTCTTCCATAACCCACATCTCTTCTGCTCCCAACAGAATAACTTCCC
AGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTT
CGGATGAAGGTAGGAAAGGATCCAGTTGCCTTTGCTCTCCAAGGAGGGTTCTCTAGGATCCCAGCTCCC
AGGACAAGTGACATTCCTCCTGGAGAGTGGCAGCCTTTCTCAGTAACCTTTTCTTTTCATACCACCTTCAT
TTCCTTAAACCCAAAATGACTCGCAGTCACTTCTGGGGACCTCCTGTACAGCTGTGGCCGCCATATGCC
TCTCTCCCTCCCTTCAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGT
GAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTAC
CAGACAGACCCGGTGGAGACTCCAGATGGGTGAGAAGGGAACAGTGATGCCAACTAGACACAGGCTTCAGT
CCCAGCCCTGCCCTTCCCGAGGGATTTAACTCTTCTGAACCTCAGTATCTTCTTCTATAAAAATGGGGTC
ATTAACCCACATCTCAGGATTAGGGAGAAGAGTTCATGAGCTGTAAGTTTAGATAAAAAATATAGTCGGCAC
TCAGTACATTTGGTTGCGTAGTTGAGTTTGGCATAAAAAAAAAAATTTTTTTTTTTTGGAGATAAAGTTTAC
TCTTGCTTCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTTAAA
TGATTCTCCTGCCTCAGACTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCACCACCACACTAGTTAATTTTTT
TGTATTTTTTAGTAAAAACGGGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTTGACCTCAGGTGA
TCCACCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTACTGAGATTATAGGCGTGAGCCACCCTCCAGCCTGGCATAAAA
ATTTATGTCTGGCATAAGTCACTGTTTCAAGTAAATGTTGAGTTGAATTTAATTTATTTATTTTGGAG
ATGGGGTCTTGCTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGATGCAATCATGGCTCACTGCAGCCTCGACCTC

CCAGGCTCAAGTGATCCTCCCACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTATAGGCACGCACCACCATGACA
GGCTAGTTTTTGTATTTTTGTGGAGATGGCATCTCACTATGTTGCCCAGGCTGATCTCCTGGGCTCAAGC
GATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACCTGTAAGGAGCTTATA
GCCTATTATGAGGGAAAGATGTACAAACTGGAAATTTACAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGG
ATCTCAGGAGGCTGTGGGAGCTGGAGGCAGCCCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGT
GTTCAGTTC AATTTGATTTCACTTCTGTTCTTTACATTCAGTTGACTAGAGTTGGAATCAGTCTCACTCT
CATTTGAATTGAGTTGAGGTGAACTGGATTAAATTAGGCTATAAGGAGCTTATAGCCTATTATGAGGGAA
AGATGTACAAACTGGAAATTTACAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGGATCTCAGGAGGCTGTG
GGAGCTGGAGGCAGCCCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGTGTT CAGTTC AATTTGA
TTTTATTCTGTTCTTTACATTCAGTTGACTAGAGTTGGAATCAGTCTCACTCTCATTTGAATTGAGTTG
AGGTGAACTGGATTAAATTAGATTGTTTAGTTCAACCATAATCAGTTTAGTTATATTTATTTCTATTTGG
TTGACTTAAGTTAAATTTGTTCTTGACGGCCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGAG
AGGCCGAGGTGGGTGGATCATGAGGT CAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACAGTGAAACCCCGTCT
CTACTAAAAATACAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCGGGCACCTGTAGTCCCAGATACTTGGGAGGCT
GAGGCAGGAGAATGGTGTGAACCTGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCTGAGATCGCATCACTGCACTCCG
GCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTGTTCTTGACAAATTAGTGAGCCA
GGCTGGGCTCAGTGGCTCACACCTGTAATGTCAGCACTTTAGGAGGCTGAGGCAGGAGGATCCCTTGAGG
CCAGGAGCTCGAGACCAGTTTGGGCAACATAGCGAGACCCTATCTTTGCAAAATATACAAAAATTAGCCA
GGTGTGGTGGCGCACCTGTAGTCTGGCTACTTTGGAGGCTGAGGTGGAAGGATCACTTGAGCCAGGAG
TTCGAGTCTATGGTGAGCCATGATTGCACCACTGCGCTCCAGCCTGGGTGACAGAATGAGACTCTGTCTC
TTGAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAATAGAGAGAAGAACAAGTTGGTTGATTGCATTGAGTTTTATTGAGTACAA
ATTCATTCAATTTCCATTTAGTTCAATTTACATTC AAGTCAAGTTGTTCTCAACTGGGTAAATTTGTCTTGA
GTTAGGATGAACTGGGTTGTTGGATTAGATGCAATTGATTT CAGTTGAATTTGGTTGAATTTGGGCTAAT
TCAGCTGATTATATTCATTTCCATTGATTAACAAAGGTGGGTTGAATTTGCCCTGCGTATGTT CAGTTGGG
TTTAGATAGGTAGAATCGGATTGGGTTGACTTGGGTAGAGTTGAGTT CGAGTCGATTTATTTCCATTATT
TTGATTTGGGTTGATGTTGATCTTGGACAAGTTGATTAGGTTCAATCCAACGGAATTCATTTGAGTTTAA
TTCAATCCAGTTAGGTTGAATTTGCACTCCATTCAGTGTGATTTGGCCCAAGTTCAGTTCCATTTGATTTAAC
TCAGAGGAAGAACTTACTTCCGTTAAGCTAAGTGGGCTTAATTTGCATTCATTTCAATTTCCATTTGGTTT
AGTGGAGCTGGGTTTGTTC AACTAAATTTGGTTTTCAATTTATTTCCATTCACTTTTAGAGTGGAGTCTAAA
AATCTTAAGCTTTATCAAGCTGCATTGACATGAGCTCTGTTTGGGCCAGTTTATGAGTTCAATTTCTCTC
TATATAGATTTCTTACCTGAACCATACACATGATGATGGGATGCATTCCTCTAAAACTCTTGTTCTTCA
GTAATAAACTGACCGAGGCACCAACCTCTGGACCCCCTATAACCGAGGTCTCCACTGTCCATTT CAGGCC
AAGAAGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGA
TTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCCTCAACCAGTGAGTTGT
GTATCTGTGTAGTTAATTATCTGGGTGTCATCGTGTGTATGTATACAACTTTGTGTCTTGTGTGTCAAGA
TGATTTTGTCTAATTACACAAATGTGCACCTGGGGGTAATTTGTGGGTCTGATTATACCTGTGCAAAATTC
AAATATGGGTACAATTTGCAACATAAAACATAAAATTTGTGTGTATGTT CACAATCACTGGTATAATCAGA
CATGTATTTTGTATGTATTCAATTTGCATGCATAACTGTGTGTACATATGTGTATAATTTTTTATGTGTAT
GTAGGTTAATTAATAATAGTGTGCTCAAGTATTACTATGTGCTACCCTAATACATATCATACATTTAAA
TTGCATTATATCTTATATGTATGGATGTAAGTAATTTTGTATATTGTTGTGGTCAGTGGGTTTTGGGTTT
AATTTGTATATGTGTAATCATTGAATGCAATTC AACGTACAATATTGTACAATATACAATATTGTGTA
TTGTGTATGAATATGGGCACAGTTTTTCATTTGTGGATTTATATGTCTGTAGAATTTTCATCTGTGTTAGC

TGAATGAGCTACTGTGTTCTATTTCTCTGCCAGATGAGTGCTAGAGAGGACTCTAGCTTTGGGGCGTTAA
CATATCCTGGTTAGGGAATTAAGATCAGGGATTTGGATGGATTGAAGGGTGGGTGGATGAATGGATGGAT
TAATAAACAGATGGGGTCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGG
TGGATCATTTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCTATCTTTACTAAAAAT
ACAAAAATTGGCCACGCGCGGTGGCTCACCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCGGAT
CATGAGGTGAGATGGAGACCATCCTGGCTAACATGGTGAAACCTTGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTA
GCCGGGAGTGGTGGTGGGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACC
CAGGAGGTGGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATTGGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCC
GTCTCAAAAAAACAGAAAAACAAAAACAAAAATTAACCGGGCGTGGTGGTACACGTCTGTAATCCCAGC
TAGTGGGAGACTGAGGCAGGAAAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGTCGAGATTGCGC
CACTGCACTCCAGCCTGGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCTAAATAAATAAGTAAATAACAGATGGAC
AGATAGATTGGTAGAAGGATGACTGTGTGGATAAAGGAACGGATGGGCCAGGTGTGGCAGCTCACGCTTG
TAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGAGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCC
AACATGGCAAACCCCATCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCGGGCATAGTGGCTCGCGCCTGTAAT
CCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCACGAGAATCATTTGAGCCCGGTGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAA
ATCGCACCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCCGTCTCTAAATAAAAAAAGGAATGGA
TGGATGGGTGGACAGATGGATGGGTAAATGGATGGGTGGATAGCTGCATAAGTGAGTAAATAAATGGATA
GAGGGATGGATGGATAGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGTCAATTAATGGGTGGGTGGATAGTTGTA
TGAGTGGGCGAATGAATGGATGGAAGGACAGATAAATAGGTGGATGATGGAAGGATGGACGGATGGATGG
ATGAACAGATAGACGGGTAGGTGGCTGGATGGACAGTTGGATGAATGGGTGGAGGGATAGATGGATGAAC
AGGTAGATGAGTGGTTGAGTGGATGGATGAATAGTTGGATGAATGAGCAAATGAATGGATGGAGGGATGG
ATGGATAGATGAATAGATAGATGGATAGGTGAACGGATGGGTGGATAGTTGCATAATTAGGTGAATGAAT
GGAAAGAGGGATGGATGGATGGATGGGTGGATAGATGAATAGATAGATGGGTAGGTGGATGGATGGATAG
TTGGATGAATGGGTAGAGGGATAGATGGATGAACAGATAGATGGGTGGTTGAGTGGATGGATGAATAGTT
GGATGAATGAGTGAATGAGTGGATGGAGGGATGGATGGATAAATAGATAGATGGATAGGTGAATGAATGG
GTGGATAGTTGCATAAGTAGGTGAATGAATGGATAGAGGGATGGATGGATGGGTGGATGGATGAATAGAT
AGATGGGTAGGTGGAGGGATAGATAGTTGCATGAGTGGGTGAATGAATTGATGAAGGGATGGTTGGATGG
GTGGATAATGGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGTACATGGATGGGTGGACAGTTGCATGAGTGGGTG
AATGAATGGATGGAAGGATGGATGAATGGATGGAGGAATAGATAAATGAGTTGTTGAATGTATGGGTGGA
TAGTTGCATGAGTGGATGAATGAATGAATGGAGGGACAAATGGATGAGTGGGTGGAGGCTCAAAGGGAAA
CAAAGCCTTAGTGCAGAGTCAGTCAGCAGTGGCTATGAGGGAAACCTGAACCCAAATCCCTCTACCCTACC
CTACACTCCTCTGTGGGGCAGGGAAGGACAAAGCAGCCATCCCATCTGCCTTCTGCCTGCCAAAGTTTTT
ATACTTCCATGACTTTGCCAGGTTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGG
AATCTGTTTGGCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGGTGAAGTTTCCCACCCAGTGTTCCCAGCCTGG
CCACACCAGGTGGCTGTACCTCTGTGTCCCCTCCAAGGCTGTGAGCACCCCTATAATACCCCTCATGCCTGA
GTTGGAAATCAGTGATGGCCAGAGTAGGCAGCCTCTCTGCCGAGACAGAGGGTGGCAGACCCCTCCAGCT
GTGCCATCCTCTTTGTCCCTGGCCAGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAAC
CTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCCTTCAAGGACCGCGTGC
CTGAGTACCCTGCGTAAGTCCCCTGCCCCAGGCCCAACCCAGCCAGAACTGTAGCACTGACAGCTAGAA
GGAAAGCCAGAGAGGAAGACTGACCTACTTAGGGTTACCTGGGCATCAGGGGCATGGGTGGGGCTTGAAT
CCAGTGTTCTCCACTCTCAGCCATTGAGCAGTTGACTCCTACAGCCCAGAAAAATCAGTCAACAGCAACA
GGAACCATGTGACTTTCTCATTTTTATCCTTTTTGACAATTTCTATGAGTTAAGGTGGGATCATTTTTAATTC

TATTTTGGCGAGGAGAAATTGGAGAGTTAAAGATGCCAAATGGCCAGGCATGGTGGCACATGCCTGTAGC
CCCGGCAATCTGGGAGACTGAGGCAGGACTTGCTTGAGCCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGAAAAGATA
GTCAGATCCCATCTCTAAAATTAATGAATGGGTGAGGCACAGTGGCTTGTGCCTGTAATCCCAGGACTTT
GGGAGGCCGAAGTGGGCAGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCATAGCCAATAGGGCGAAACCC
CAGCTCTACAAAATACAAAATTTGGCCGGGCGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGG
CCAAGGTGGGTGGATCACCAGAGGTGAGGAGTTTGAGACCGGCCTGGCCAACATGGTGAGACCCCTGTCTC
TACTAAAATACAAAATTTAGCCAGGTGTGGTGGCAGATGCCTGTAATCCCAGCTACTTTGGGAGGCTGAG
GCATGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAAGCCGAGATTGCACCACTGGATTCCAGCT
GGGGCAACAAAGTGAAGTCCGCTCTCAAAAACAAAGAAAAAATTTATCCGGGTGTGATGGCACACACCTG
TAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCCGAAGCAGGAGGATCGCTTGAAGTCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTAAGC
GGAAATCGTGTCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGTGAAGTCCATTTCAAAAAATAAATAAATA
AAAATAAATGAATGAGTGAATAAATGCCACATTCCTTGCCACGGTGAAGTCCCAGTACATGACAGACCC
GAGATTTGAAGTCCGGGACATCTGATTCTGGGCTGTGTGTTGGAGGATAGTACGGTGCCGCCGGTTCTTG
AGAATTGTGGTGTGCTTCTCTGCTCCCAGCAGCACAGGAGGATGGCTAGTCTTCTGTTGTACAAGAAACG
AAAGCTCTGGCTGGATGCGGTGGCTCATTCTGTAATCCCAACATTTTGGGAGGCCAAGGTGGGAGGATC
ACTTGAGGCCAGGAGTTCAAGGCCTGCCTGGGCAACACAGGGAAATCCTGTCTCTACAAAGAAGACAAAA
AAAAAATTTAGCCGGGCATGGTGGCATGTGCCTGTAGTGCCAGCTATTTCGGGAAGCTGAGGTGGGAGGAT
TGCTTGAACCCAGCAGGTCAAGGCTGCAGTGAAGTGTGATCGCACCACTGCACCTTTAGCCTGGGCAACAG
AACAAGACCCAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGA
AGGAAAGGAGGGAGGGAGGGAGGGAGGGAGGAAAACAAGAGCTCAGAGAATAAAACCACTTGCATGGGCA
GTTTATCTGAAGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAGGGAGGGAGGGAGGGAGGAAGGATGGACGGAG
GACTCAGAGAGGACTCAGAGAATAAAACCACTTGCATGGGAGCTTATCTGAACTAGGATTTCCACAGG
CCTGGGCCCTGTTGTAAAAGGGGCCACTCAATCTATTTTCATGAGCAAAGTAACTGAGGTTTCAGTGCAGGA
GGCAGCAGAGGAGCAGCCACTCAAGGCTGCAGGGAGAGCTCCAGGCAGAGCAGGAGCAGCCATAGCTCC
ACTCGTTAGTGGGTGAGAACCAGGCGGCGCAGAGGTTGAGGAGGACAAGAGGTGGCAGAGCCCCACCCCG
GCTCTTCATTCCAGATGGTTTGAACCCTTCGTATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGGTAAGAAGGCCACCCACAACCAAGTTCC
TAATCTTCCACTGGGGTCAATTTAGGTGGAAATTTGCCCTTGAGATGAGGCCAGTCTCTGGTAGGTGTC
CGCCATCTTTGTCTTGCTCATGGTTTTTAAAATCTTTTGTTCATTCATCAACTACAAAATGTGAGTTCCA
TCAAGCCGGACACCTCCAGGCACCCCATGGCTTCTGCGTCCACCTCTAGAGTTGACTCTAAGTCTACCTC
GCCCTCTGTCCATCTCACCCGGGGAAATTTGGTCTCTGGCTCTCCCCGTGGAGAGTGGGAGAGTTGGGCT
CTAGGGATTCTCTGGTGTGATCTCCTCCTTCTCTGGCCTCCTTCCCCCTGCAGTTCCAGCAGACCTC
AGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATC
AAGAACTCGAGTGTCCCAGCCCTCAGATCGTGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGGTGTGGGAGA
GTGGGTAGGGTTGGGGCTAGGGGACAGGGTCAGGGTTAGGGAATTGAAGTCTGAGTTGGAGATGGGCTAA
GGTTGAGGTTGAGGTTGGAGTTGGTGTGATGTCATTGAGGTTGGGATTTGAAGTTGGAGTTGGGTTGAGGTT
GGAGTTGAAGTTGGGTTGAGGTTGAGGTTGAGATGAGGTTGGAGTTGAGGTTTGAATGGAGGTTGGAGT
TGGGTTAGGGTTTAAATTTGAGATTGGAGTTGAGATTGGGGTTGGAGTTGAGGTTGAGGTTGAGGTTGAGGTTGGA
GTTGAGGTTGGGTTGAGATCAGGGTTGGAATTTGAGGTCATTAGTGCGAGTTGGCAATGCTGTTTGGTTG
GAGTTTGGGCTGTGCTGGGCTTTGATTTGGAATTTGAGATTGGAGTGAAGTGTGAGATTGATGCACAAT
TGAGTGAAGTCTTGGGGTGAAGTTGAGGGTTGGGATCATTGGGGTTGAGGTTTGAATTCATTGGCATTAGGC
TGTGTTGACCTTGGGAATTACAAGTAGGAATTTGGCTTTTGAATTTGAGATCAGGTCATCTTGTGGTTGAGG

CTGGGTTAATATGATGCTTGGTTGCTCTGAAAAAGAGCTGGGTCTACATAAAATGATCATCTTCATCGAG
 CGGTATCTCCTCTAGGTCTTGATGGTCATCTTGAGTGGAGAATTTGCCTAGCCCAAAGGCCCATCTTAGG
 TCCTAATAGGGTTTTGGGTTTCATCACTGATCTCACTAGTGGCCTTGATGGGACGACTGGCGCTGCCCTGG
 TGCCAGCCTCTCCTCTCACCCACACTCTGTGTCTTCCCCAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGC
 AGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAAGTGGTGACCTGAGGGGGC
 CCCTGACCTATCTCCCTCCTCAGCCCCATTGAGCATCCCCAGGACTCCCTTCTCCCCAGGGCCCTGACAC
 CTGGGGCTATGTATGTCCACCTGTGTGTGATCTGACTGGATTGTCTGTGTGTTTTAGAGGTGCTTGTTTGA
 ATGTGTGTGATCAGAGTGTATCTAGTTGTGTGTGTCTGAGTGTATGGGAAGTAAGTGCATGTGTCTGACT
 GTGTATTGTCTGTGTTGACTGGTATACTCTGCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGTCTGTGCACATCTGAGTGT
 GCGTGTCTGATCATGTTTTGTCTGGCTTTGTTAACAGGGTATGGCATGAATGTGTGTGTGAGTCCAAC TG
 TGACCGTCTGAGTGTGCGTGTGTGATTGTGTTTCGTCTGGTTGTGTTAACTGGGTATAACATGAGTGTGT
 GTATCTGTGTGATTGTGTTTCGTCTGGCTGTGTTAACTGGGTATAACATGAATGTGTGTATCTGTGTGTG
 TCTGTACATATCTGAGTGTGGGTATCTAGCCATGTTTCATCTGTGTAAACGGGTATAGTGTGAGTGTAT
 GTATGTGTGAGTATGTGTGTTCAACTATAACAACACATCTAGGTGTGTGTCTCATATTTTATCTAGCTGTG
 TTAACTGGTTATAGTGTGAGTGTGTGTATGCTTGTGTGTGTGTCCAGCTGTGCATGTCTGGGTGTGTGTG
 ACCGTGTTTTGTCTGGCTGAGTTAACTGCATATAGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCACGTCTGGGT
 GGGTGTGTCTCACCAGTTTTGGTATGGCGGTGTTGAATGTGCGTGGTGTGAGTGTGTGTCTATGGCTGTG
 TCTGGCTGTGCATGTCTGAGTGTGTGTATCTGTGGGGGGGGTCTCGTGTGTATATCTCGGGGTGAGGGCA
 CACGCCTTCAGTGTGTCACTGTCTGGCTGTTGCAAATGAAGCCTTCAGGGTGTGAGCTGCAAAGCTTTGG
 GCTCTTGCAGGAAACTCTGCTACTCCCAGAGTTCCCAGCCCTCTCATGGACCCCCACCAGGCCTGGGG
 TCGTGGGATTACTTGAGTCTCCTTGCCCCACCAGTCCCCAGAGATGCCCGCCCCAACACACGCCAG
 GAACCTGAGCACAAAAGCTCCCTTCCATTTGCAGGTGACCCCATGGGACCCCAGCTTCTCCAGACCCAG
 ACCCTGAAACCATCCCAAGGTCCCTGGCGGTGGGTAGGGGAGGCTCTGGGGAGAGGTCTGAGGCTTGAC
 TCCCCTCTCTGTTCCCACCCACAGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGG
 AGAAGATGTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGGTGAGGCAGGGCCGAGGCAGGGCTGGAGAAGGGATGGG
 GCACCCCCACCACTGTGTCCCTGCAGGCCCTGAGCTCATATGCCACCAGGCCTGGGGATGAATTCAGC
 TCAACCATGGCCTTAAACCCAGGCTTGCAGCATAACGGTCTGTGCCTCAGTTTCCCCTGCAGCCCTTGG
 GATCCCTTTCCCTGGGTGAGATGAGAAAATGCCAGTACATGTGGATACTTACTGAACCTGGCCTGGTGT
 CCCTTCTCCCTCCTTAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAAGGTGAAACTCAATAA
 CGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGTACTACCAGGTGGGAGCATCTCCAGGGCTGGGGCAGTGGGGA
 GGGAACAGCCTTCAGCCCTTAAGCCTGGGGCATCTGGAGGCTCAGCAGATGTAGAGGTGAAGATTGCAG
 GCTCAGAGTTAGACAAGGCTGAGTTCAAATCTTGGCTTACTGCTTACTAGCTGTGTGGCCTTGGGTGAG
 TCACTTAACTTCTCTGAGCCTTATTTTTTTTTTTTATTGCTCTGTAAATTTGGGGTATGACAATAATAGT
 ACCTGGGTAGGATTTTGAAGATGAAATGAACAATGCGGGCAAATGTCTTATCCCTTTGCCCTGGTCTGCA
 GTTACTATTTTCCACTCTTTTTTTTTTTTTTGTAGACGAAGTCTCGTTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTG
 GCGCGATCTCGGCTCACTGCACCCTCCACTTCCCTGGGTTCAAGTAGCTGGGACTACAGGTGCATGCCACC
 ACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTTGGCCAGGGTGGTCTCGATCT
 CTTGACCTCGTGATCCGCCCCCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTTGGATTAAAGGCGTGAGCCACCGCATCTG
 GCCTGTTCTCCATTCTTGCTCGGTTATGTGCTGTGATGCAAATGATATGACCTCAAGGACCACAGATCAG
 CATCTGTGTCTCATCCAGCCCTTCCCTGTGGTCTGAGCCCTTCCCTTCTGTGTCCCCAGCTTCCAGCCGC
 ACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGC
 CAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGC

AAGTGAGCTGGGCCAGGTGGACTGGGCTGGCCGGGGAGGGGCTGGGGCAGGGCCATAGAGACCCAGGGAC
TGGCTGGAGAGGGTGTGCAGGGAATGTTTGCTGGGTGGTCACTGGATAGTTGGATGGCTGAGTAGATGGT
GGCATGAAGGGGATGGAAGTTGGGTGGGTAAATAATTGGAAGGATTGGTGAGTAAATATTTGTGTGGAT
GAATGAATGGTGGATGAATAGGTGACATGAGGGATGGGTAGGTGGGTGGACGCATGGATTAAAAAGATAAA
TGTTTAGAAGGATAGAGGGAGGATAGATGTTTTAAAAAGATGGATGGGTGGATAGTTGGGTAAATATTTG
GATGGATTAATAAATGTTTTGATGCATAGATGGATTGATGCTTAGATGGATGGATGTCTGGCAGGCTGGC
TTGATGGATGGTTGGATGGACGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATAAATGG
TTGGATATGTGGATAAATATTTGGATGGATGAATAAATGTTTTGATGCATAAATGGATGGACAGATGGGT
GGATGGATGAATAAATGGATGGGTGGGTAGATGGATGGATAGATAGGTGGATAAATATTTGGATGAATGA
ATAAATGTTTTGATGTATAGATGGATTGATGCATAGATGTCTGTCTGGCTGGCTGGATGGATGGATGGAT
GAATGGATGGATGGATAGGTCAATAGATATTTAGATCATTGAATAAATGTTTTAATGCATAAATGGATGG
ACAGATGGGTGGATGGATGAATGGATGGTTGGATGGGTGGGTGGGTAGATGGATGGATGCTGGATAGATA
TAGGTGGATAAATATTTGGATGGATAAATAAATGTTTTGATGCATAAATGGTTGGACAGATGGGGGGGTG
GGTGGATGAGTGGGTGCATGGATGGATGGATTAATAGGTGAGAAATATTTGGATGGATGAATAAATGTTT
TGATGCATAGATGGATGGACAGATGGATGAATGGACAGGTGGATGGATAGATAAATGGATAAGTGGATGG
ATGGGTAGAAGGATGCATGGAAGGATGGATGGATGAACAGATGGATGGATGGATGGATAGAAAAAGAAAT
AGAGAATTAAGGACCACTGGGGGAGGGATGGATTGGTGGGTGACTGGATCAGTTGGTGGATGGATCTTGG
TGGACTGCCTGTCTCCTTCAACCCCTATCCATCCAACCACAATCTCTTTGCTGTTTTCCCTTTCAAGTCT
GCCCTCCTCTGACCATTCCCCTCCTGTTCCCTCTTGGGCATGGCCTTCTCCCTCATAGTCCCTGATCTCCA
TCCTTCTGTTTTCGGTTTCATCCCCACACTGTTCTTTCAAACATGAAAGTCTGGCTGTGTCTCCCTCTTG
AACACTCCATGGCTCCCCACTACCCCCATCCTGATAAAACCAAGCCTTCTCCAGACATTGGGGCCCC
TTCCCATCTGGTCCCTGCTGACTAGTCCAACCACCACTCACTCTTCTTTCATGCATCAGATATCATAGC
CCCATCAAACCACCCAGGGGTCCCTGTACAGGCTGTGGGCCCTCTTTCCTATCTGTGGAATGCCTTGCCC
ACCTGTTAAGGGAAGGTGATCTGTGGGTGGGGGCGAGCTGGGCCCTCTCTCAGACCTGCCCTCGTCCCC
AGCCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAGGAGCTGTGGAAGC
TGTTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCTCACTGACCAGACGGTGAGACCTGCAGG
GGGCCCCAGGGGACATTTAGGCCACCTCCCTGGCGAGAGCCCAGAAAACCTTGGTGCCTAGAGGCTGGGGG
GTAAGAACAAGGCATCCGGTCTCAGAGAGGTCAACAGGCTCAAGGGCCATTCAAGGGTCATGGAAGCC
ACCAGAGGTCACTGGGGGGCCATTGAGAGGTGAGAGAGTTCACACAGGGGTAAAGATCATCGAAGAGTT
AAAGAGGTCACTGAGAGTCCATTGTATTTTTCTCTGGGGTCAAAGACATCAGGTAGAGTCAAGAGACCACT
AAAGTCATAGAGGTACATGTAGGTCAAATAGCTTTCAAAGGTGAGAGGTCACTAGAAAAACAGGTCAA
TTTTGGGATCAAGGTTATCCTTGAGCCACGGAAGGCATAGACATTGGCCAGGCACCGTGGCTCACGCCTG
CAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTCGAGGCGGGCAGATTGCTTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGG
CAACATGGTGAATCTCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCTGGGTGTGATCCTGTGATCCTGGCTT
CTTGGGAAACTGAGGCACGAAAACGTTTTGAACCTAAGAGGTAGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATGGCGCC
ACTGCACACTCCAGCCTGGGCAACAGAACGAGACCCTTTCTCAAAAAACAAAAAAGAGAAAGGC
ATAGACATCAATGGGTTTTTCTAAGGGCTTTGGGGCTCATTCAAAGCCAAAGAGGGGAGACACCATGGA
CTTCCAGACATCAGAGATCAATAGACCAAGGGGCTCCTGGAAGTCAGCCAGAGGTGATGGAGGGCATCCAA
GGTCAGAGAGGTCAAGCAGAGATCATTGGCCATCCAGAGACCAGGACCGATAGACCAGAGGCCATAATCT
CTAGGGACCAAGGGGACCCAAACATCTGTAGAGGGATGTAGCTGGGCGTGGGTCCCTCCGGGAGGCATCA
AGAACCTGAGGACAGCAATGGCATGTGGGCTGTGGGCACATTAGGGAGTGGGGAGGTCTTTCCAGGTGG
ACCACGGAGGCTTGGGGAGGGTGGAGCGGGGGCCATAGATGGGCGACGATGGTGGGGAGGCTCGGACTTC

GAACTCTGACCTCCACCTGATTCTCTCCACAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTCAGACGTAAGACC
 GGCCTCTCACTGTCTGTCTGGCTCCCATCCCCTCCCCCACCCACCCCTGTGCCCCCTTCCACCTCT
 GTGGTTCGTGCCGTCCGAGGGCGTACTGTGAACCTGTCTGTTGGTCTCTTCTTCTTTGTCTGTCTGGCT
 TGCTCGTGGGGGGTGGTGGGTGGGGGGTTGGTGGGTAGGGCAGAGGGTACCCAGGAAGGCCCTGAGCCC
 TGCCAGACTACAGGTGGGTGCAGCAGGGGAACTGAGGCCAGTCCGCTGGACCCCTGAGTAACTGTGCC
 TTGTAAGAACCTCAGGATCACAGACAAGAAATAAGAATAGTAACAGCCAAGATGATAATAGTAATACCTC
 TAGGAATGACCAGATGGCCAGCTGGTAGACTATGAACATAATTCCAAATATTTCCACAGTAAATGGGCCC
 CCTCCCCACCTAGCCTCACCCAGGACCCCCAGACCACCCAGGACCCAGTAAGACAAGACTTGTACCTC
 AATACTCAGCCCCACCCTGTCCCCAAGTTACCATGGGTATCCCTGTTAGCCACAGTGGGAATGAGGCT
 CAGAGCATTACAGGGACAAGCCTGGGGCCATCCAGCAGTGACAGAGGAGGCTAGACACATGCCTTCCAGGC
 TGGGACCCCGTCTCCCTTAGCATTGCCCGTGACTTTGAGACCAAGTGATAATTAGCGAACACTGAGCAA
 GACTTGTTTCACTCAGACTAAGCCACAAAGTGGATATAATTTTCTCATCTAGATGGGAAAACCTGAGGCT
 CAGAGAGGTTAAGTGCCTTGCCAGGGCCACACAGCAGGACTGCAATTTGAACCCAGGCCCATCTGGCTT
 GTCAGAGCCATCACCACATCACCATCTTGCTAGTGTCTGTTTGGGGTGGGGTGGAGGACGGATATGGAG
 GTGTTTGTATAGAGGGAGGATTTTTCTTTAAAGGTGAGACTGGCTGGCAATGTGGCTCACGCCTGTAA
 TCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTAGGAGGATCGATTGAGCCCAGGAATCAAGACCAGCCTGGACAAC
 ACAACAAGACCCCATCTCTATGAAAAAATTTCAAAAAGTGGATATGGTGGCTCACACGTGTAGTC
 CCAGCTACTGGGGAGGCGGGAGGATTGCTTGAGCCCAGGAGTTTGGAGGCTGCAATGAGCTATGATCATGC
 CACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGGGGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAATCA
 GACTGAAATTCCTCCCAGATTACAGGGGAAATTTCCCTGCAGAGGGGATGCTCCTTGGAGGAGGAGGAA
 GTTTGACCAGAGCCATTTCTGCAACCTCAGCCTAGCCTATTGTGTTCCCAAAGCTCCCTTCCCTGGAA
 ACCCTGCCCACACCCACAAACACCACCGTCTGAGGCTCCCCAACCCACTGCCCTCACAGTCTGGTCCC
 TGTCTGTTTCTCCTGTTACACAAGCCTGGGTGGGGCTGAGAGGGTGGGGGACTATCCTCACAGGACCGGG
 ATTTTCAGGGACAAGGTACCCACATCCTCCTCAGTTCTTCTGGGGAATTCAGACCTCTGTCCCTGGGA
 CACAATTATTGCCCTGCCAGAGCCTTTGGGCAAGAACCAAGATGGTCTCTGGGGCTGGAGTGTGAGCTG
 TAGCACCCCTGCCCTCACCCAGCTGTATGTTGTTACCTGCAGGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCA
 AGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAACTCAAGGTGAGGAGTGGGGATAGATTATGGCGTGGAGGACTGCCCC
 CAACTCATGTGGCTTCCAGGTTGCCACCATCCTGGGGGAGGGTCCCAGGATGATGACATGCATTACAG
 GCTCAAAGGACAGAACTCTACTCACTGAAGCACAAAGATATTTGCTCCCCAGTGTGTGAGAAAGATGTGA
 ATGGTTCACTTCAAGTACAGCTTGATCAAGAGGGCAAGTCATTTATTCAACCAATATTTTTTGGACCC
 TGCTGTGTACCAGTACATATTGGGTGCTGGGATGATGAAAACATAGACCCTCAGCCCAGCTCCTCCAAG
 TTGAACAGGGATGAGACCCATAGACACAGATTCCAAAGGTGGAGCCACTCCACCCACATGGCCCTCTC
 CCCATCCATCCAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCAGGTTGTT
 GAGTTGGCCCTGGACACCATCAAGGTGAGAGGCCCTACCCCTCCCCATCCCAGGTGGGGGATGTAGAGGG
 TGTGGCTGCTGTGGTCACTGACTTAGGCTCGCCTCGGACCCACATTAATTTGTTCAATTTATGGACACTC
 CCTCGTTCCCCTGTCTGTGCCAGAGCTGGGCTGGCTAATGCTGGAGCCTTAAGGAGCCCCAGGTGCGGGGA
 AGACTGCTGGATACAGACATTTCTCAGCCTTGTAGGATTAGGCTTGGGGTAGAGGGAAGGATGTGGGCTGG
 GGGAGCCCAAAGAGTGAGAAGGTGTAGAGGGAAGGATGTAAAGGACCTCGTGCCAGGCATTTCTTGGGT
 GTAGAAGGGTAGAGGGAAGGATGGGGCTGGGCGAGCCCAAGGTGGGAGAAAGCCAGGCCTTCTTGAAGA
 CGGCATGTGAGAGGTGGGTTCTGAGGAATGCATAGGAGTTCACTAGGCAAAGCAAAGGAAGAGGTGAGAA
 AGTAGTAGCGGAAGAATTGGGAGTGGGGACAGCAGGGCTACCCAGCCCTATGAGTGGGTAGAGGTTCCC
 ACCATCCTCACCTCTCCCCACCCTGTCTCCCCAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAA

GACCTTCCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACC
 GACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGTAAGGGTACCCAGACCCGCATCACCCCT
 TTCCCGCTCCGCGGAGACAGCCCCGCCCAAGCCTGAACGGCTGCCATTGGCTCACTCCCCTGTGACGTC
 ATGGATGGGGCGGAATTGACATCTCTGCACCAAGTCCAGGGACCAATGAGCGATCAAAGGTTTATGGGGG
 CGGGGCCTCTGACGTACAGGCCTGGAGGTGATCGTCAACCCCTGGGAAAATCTGTGATGTCCTGGGGCC
 AGACAATGATTAACAGCTCTGGGATGGAATGTCTTTGACATCAAGGACCAGGGTAGGATTGATGACTCTT
 AGGTGTGGAACCTGTGACGTCTGAGGGCCACAAGGTGATTGTTCATCTCCTGGGAAAATCAATGGTGTCCC
 AGGGCCAATGAATGATTGTGAGCTCCTGAGGGACCTGGACAGTCATGGGTCCAGGGAATCGTTGACAGCT
 CTGGGAGACTTCAGGAGTGATTGACAGCTCAGGATGGGCAGGACCTCTGATGTCAAGGGGTCAAGGAATG
 ATTGGCAGGTCCATGGGTGGGAACCTTTGACGTGATGGTCCCAGAGAGTGGTTGAACTCCCCTGAGGAGGG
 ACCTCTGTGATGTCATGGGGCTAAGGAATGATTGACAGCTCCGAGGGCGGGAGGGACCTCGACTTGGTGG
 GGGAGGGTGGACGGAGAGGGAGTTCCCATTTCTCAAACCTCTCTCTTTCTCTCTGTATTTTGCCTTCGGTCT
 CCTGTCCCTCTCTGAGCGCACACACACGGCAGCTGGGGCTGGATGGAGGGCAGGATTCCCTGGGGACCCC
 CCCTTTTCAAATTTGGTCCCGACAAGGGGAAGAAGTTTGGCGGCTTGAACCTCAGGAGGGGGAGGGAGAAT
 CGCCATCGACACCCAGCCTGGGGCGAGGGGAGCAAAGCCCTGTGGCCTCCAACGGCCCCCTTCTCCCCG
 ATCCAGCCAGCCCAAGGGCCCTCCGTGGGGCGTGGGTCTCTGAGCTCAGCTTCCCTTCCAGTCTTGCTG
 CTTTTAGTGTCCCTGGTGTCCCTGGAGCAGGAGGCTGTCTGTCTCTCCGTCTGTCTGCAGCTGACGTTTC
 TCTCTCTTTGTTTTTCTCCCTCTCACTCGCCGTCCCCTCTCCGCGCCTCCCCTGCCCCCTCCACACAC
 ACTCCTCCATCCTCACCTCTCACTGGCTCGTCTCTCCCCGCTCCCCATGCTTCCCACCTCTCTCCCCCTT
 CCACCCCAACCCCAATTAGTCCATGGTGGAAAAGGTAAGGTTTACCCTTAGTGAAGACATTTATCCT
 GAGAAGGGTACGTGCCTCCGCCTCCCGCCCGCCGCGCCGCGCCTGGTGCCCGGTGCCTGCGCCCTCCTGG
 CCCC GGCTAGTAAAAGGATCGTCTTTCTGCCTCAAGGGCCTGCAGGGCCGCGCCAGGCCTGAGCGGCT
 TGGAGGGCCAGGCGGGTGGAGGGGAAGGACGATTTGCTGGTTCTACATGGGGAAGAAGCGATTCCAGTG
 GGAATCCCAGAATCCATTTCTCCTGATATGACATATTTTTTAAGCCAGATCCTGGGACCCCGGGACAGGC
 ACCTGTGAGGTTAAGAGCTGGGCTCTGATTCCAGCCAGCCACTCCACGGGTAGGCACCTTGGGCAAGAA
 TCTGTCTCCCTGAGCCTCAGTTTTCTCATCTGTAAAATGGGGACAGTCAAGGACCCTACTTCATAGGATT
 ATTGTTATTGATATTATTATTTAGAGACAAGGTCTCCTTCTGTACCTAGGCTGGAATGCAGTGGTGCAA
 TCACTGCTCACTGCAGCCTCCCTCCTGTGCTCAAGTGATCCTCCTGCCCCAGCCTCCCGAGGAGCTGGGA
 CTACAGGCACACGTACATGGCTAGCTAATTTTTTAATTTTTTTTTGTAGAGAGGTGGCCTCACTTTGTTGC
 CCAGGCTGATCTCAGTGAATACTTATCAGGCTCTAAGGCTGAGCAGGACCTTGTGCCAGGCATTTCTTGA
 AGAATCTGTGTTTGGTTTTGTTGTTGTTGTTGTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCAACCAGGCTGGAATGCA
 GTGGGAAATCTCAGCTCACTGCAACCTCCGTCCGCCTCCTGGTTTTCAAGCGATTCTTGTGCCTCAGCCT
 CCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCCCGCACACCACGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGG
 GTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTGGCCTCAAGTGGTCCACCCATCTTGGCCTCGGCC
 TTCAAAGTGCTAGGATGACAGGTGTAATCCCAGCGCCTGGCCATTTTGTTTTTTAATTTGAGGCAGACGC
 TGTCAACCAGGCTGGAGTGCAATGGCGAAATCTCAGGTCACTGCAGCCGCCACCTCCTGGGCTATGTTGC
 CCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGGCCTCAAATGATCCTCCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACA
 GGCATGAGCCTCCATGCCTAGCCTTCTTGGGGAACTGAAACAGATTTCTTTAACTGCCCCACGAGGGGT
 ACATCATTCCACAGATGAGATACTGAGAGCCAAAGGAGATTCAACCACTTGTCCGAGGAACCTTCCCCTG
 CAGGGGTCCCGGACTTGGGGAGTGGGGAGTGGGGTTGGAAGAAGCACTGAGAGGCCAGGAAAGACCCT
 TCCCCGGAAGCCAGCAAAGCACGGGATGGGGGCACCCAGCACTGCCTCCCTCCCCCTTCTTACTAGCT
 TTGGCCTTGGTCTGACCCCTCACCTGACCCACCACTGTCCAATTTCCCCTGGCACCCCCGGCACCCCACT

CTGGCCCGGATTGAGCTTGCTATGAAGCATCGGCCTGGGGGAGGGCGGGGCGGCTGAGCATGTGACTGGT
 GGCAGGGGGTGGGGTGGAAATGGGAGCCTGAGGCAACAAGGAAGACGGCCTGGGGCGTGCAGCAAAGACC
 GGGGCCACATAACCCAGTACTGGGGTGTGGGGTCTCCAGGCCCTGTGCTCCCCAACCCCTCAGTCACT
 TCCTGTCCAGCGTGAGGTAACCCAATCAGCGTTTACTGACCCAACCTCCCACCCTCACCTCTGACTTTC
 CCCTTCTTCTCCCCGTGCATGGGGTGGTCCAGGAGTGGGGAGTTGCCTGGTGGGGGTGGGGAGGGTTG
 GTGGAGGTGCTGGCGGTACAGGTCCACAGGCCCCACAGGATGCCCTTTTGTAGTCACAGAAGGCGGGACC
 GGGAGAGATTCTTTAAGCTGCCCCATCAGTGATCCCCATTGGCACCATGGAGGACACGGCTGGTGGCCC
 CAAACAGAAGCCACCACACCATGATTCAAGCAGACAAGGGAACTTTTTACTCCATAATGGAAAAATTA
 GGGGTTGAGGCCTGGCGCGGTGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGTTGGGCGGATC
 ACTTGAAGTCAGGAGTTTGTAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATAACAAA
 AATTAGCCAGGCGTGTGGTGGATGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTT
 TAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATGGTGCCATTACACTCCAGCCTGGTGACACAGCAAG
 ACTCTATCTCAAAAACAAAAAGAAGGCCAGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAG
 GCCGAGGCGGGCAGATCACCAGGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCA
 AACTACAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGTGTGCACCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGG
 AGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCCGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTTGCCATTGCACTCCAGCCTGGGC
 GACAAAGCAAGACTCCATCTCAAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAA
 CTAGAAGGGAAATAGGGGTAAAGGAAATAAAAGATGCCGCTATGAGCTGTACATCAGGAGGGATGAGGA
 TTCTGGGCCAGGTGATGCAATGAGGTGACCTGTGGGGCTGGGTGAGAGTTAAACAAGGGCAAGAAATGGGGT
 GAGTGGGGAGAGGTAATAGTAACCTATTGGAAGGGCCACTATTGGAAGGGGTGTTGCAGGTACAAAAA
 CCACTTTGATTATCTCAGAGTGAGGTGGGAGCCATGGAAGAGTTTGGTTTTGCTTTGTTTTGTTTTTTGA
 GACAGTCTTGCTCTGTACCCAGACTGAAGTGCAGTGGCGGGATCATAGCTCACTGCAGCCTCAACCAGC
 TGGGATTAAGCGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCTAGATAGCTGGGACTACAGGTGCATGCATCACCACACC
 TGGCTAATTTTCTTTTCTCTCTCTTTTTTTTTTGGAGACAGGGTCTCTCTCTGTACCCAGGCTGGAGTGC
 AGTGGTGAATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTCAAGTGATTCTCCTGTCTCAGCTTCCC
 AAGTAGCTGGGATTACAGGCGTGCCTACCACACCCGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACAGGGTT
 TCGCCATGTTGGCCAGGATGGGCTTGAACCTCTGACCTCAAGTTATCTGCCACCTCAGCCTCCAAAAAT
 GCTAGGATTACAAGCATGAGCCTCCCAAAGTACTGGGGTTACAGGCATGAGCCACCACTGCCGACCCAT
 GGAAGAGTTTTGAGCAGAGGAGGGACATGATCTGACTTTTAAATGTTATTTATTTATTTTAAATTTTCT
 GAGACAGGGTCTTGCTCTGTACCCAGGTTGAAGTGCAGTGGTGCATCTCGTCTCACTGCAGCCTGGAC
 CCTTCTGAGCTCAAGTGTTCCCTCCCACCTCAGCCACCAGAGTAGCTGGGGCTACAAGCACGCCCCACCAT
 GGCCACTAATTTTTGTATTTATTGTAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCTAGTCTCAAACCTCT
 GAGCTCAAGTGAGTTTGCCTCACCCCTCCCAAATGCTGGGATTACAGCTGTGAGCCACCGCGCCCTGCCG
 ACATGATCTGACTTAATAGGATTTTTCTGGCTGGTATACTGAGAGTAGATGAAAGAGTGAAGGAAGACC
 AGCAAGGAGGCTACTGCAATAGTCCAGGCATGGGATGCTGGGGGCAGGTGTAGGATACAGGGAAAAGACA
 TGGCTCTGCTTCTGGATGTATTTTGAAGGTAGAGCTGGCAGGATTTTCCAGTTTATGGGCACCTAGGGAG
 GAAGTGAAGACAAAGAAGAGTGTCAAATATTGAGGTGCAGGGTCAAGTTTGGAGACCACGGAGGAGAAAA
 TGACAAAAGGGGGTTGGAGGGAGTGACAACTATGTAGGATGAGAATCGAGTTGGTGACATTTGTGCAGCC
 AAGAGGACAAACAGCCACAGGAGGCCAGGGTGCCAGATGCTGCCAAGATGTAATGTAACATGAAGACTGA
 ATTTTGACAACATGGCAATCAATGGAATAAGAAAAAAGAAAAAAGAAATTCATTAGGCTCAGAGAGGTTAAG
 CAATCTACCCAAGATCACACAGCAAGGCAGTAAAAGGCCAGAACCCAGGATCTTTGGCTTCCCAAGAGCA
 CCTCCCATCCTGGCCCCCATCAGTGCCCTCCCTATCAGGGCTGATGACCTGGTGCCGCCAGCACAGGTGG

GTGGGAGGCCGTCAAGGTCCCTCCTGGTGGGTGGGAAAGAACAGAGCTCACGCTGACCATCCTCCCCTGC
CCTGCCCAGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCC
AGGAACTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGGTGAGTGGTCTGAGGTGGGAGGGACTTGCTAGGTTCTA
AAACAGAAACCAAACCTCAAACCTGGCTTAAGCAACACCCTTTTTTTGTTGTTGTTGTTGTTAATGGTCCATGA
AACGGAAACGTCCAAGGTGGCCACCTTCAGGCATGGCTGGATCCAGCAGTGTAACAGTTTTGTAAGAC
TGAATCCCACCTTTCTCCATCTCTCAGCCCTGCTTTCCTTTTCTTGGCTTTTGTGACTAGAACACAGATT
GGGCTGTTTTTGGACATGGCTTAAATAAGACAGAATTAGGCCAGGCACGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCA
GCACTTTGGGAGGCCAAAGCTGGCGGATCAGGCCAGGAGTTCAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACC
CTGTTTCTACTAAAAATTCAAAAAGTAGCTGGGTGTGGTGGCGTGTGCTTGTAATCCCAGCTACTCAGGA
GGCTGAGGTGGGAGGATCGCTTGAACCCGGGAGGTGGAGTTTTGCAGTGAGCTGAGATTGCGCCACTGCAC
TCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCCATGTAAACAAACAAACAAAAATGATAGAATTGGTTTTTCTCT
GGGATAACAGTTTTAAGTAGCAACCAGCCTCGAGCTGATATGGAGGCTTCGCAGTGTTGGTGATCTGTGCT
GCTGCCATCTTTTGTTCATTTTTCATCCCTAATGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTTGTAGAGGCCAGA
GTCTCACTCTGTTGCCAGGTTGGAGCGCTGTGGTGCAATCACAGCACACTGCAGCCTCAAACCTCCTGGG
CTCTAGCGATCCTCCTGCCTCAGCTTCCGGAGTGCCTGGGATTGCAGGCATGCAGCATCACACCTGGCTA
CTTTTTAAATTATATTTTTGTAGAGATGGTGTCTCACTATGGTATCCAGGCTGGTCTCAAACCTCCTGGCC
TCAAGCAGTCTCCACCTGGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTCCAGACGTGAGCCACCATACTGGACCC
AAATGTGTTTTTCTCCACTATAGGGTCAAAAGAGCTCAGCCCCACAAGCATTGCAGACTGCGGCTAG
AGGAAGGAGAAAGTTTTGGGGTCACTCCCTGCCTTTAAGCCACAGTGGAGAAGTAGTACACGTGATTTT
TTTTCTCACCTCATTGGCCAAAACATAGTCATATGACCACACTTAGCTTCATGGCAATGCTGGGAAATG
TAGTCTTTATTTAGACAGGGTTTTTGGCGGGGGCGAGGGGTGGGGTGTTTTTATTTTTATTTTTTTT
AGACAGGATCTTGCTTTGTACACAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTCAGCTCACTGCAACTGCCGCC
ACCCAGGCTCAAGCAATCCTCCTGCTTTAGCCCCACAAGTATGTGGGACTACAGGCGCGTGCCACCACGC
CCAGCTGATTTTTGTATTTTTCGTAGAGACAGGGTTTTACCATGTTGCCCAGGCTGGTCTCAAACCTCCTG
GACTCAAGTGATCCACCCGCTTGGCCTCCCGAAGTGGTGGGATTACAAGCGTGAGCCACTGCGCCCAGC
CTTGGGCAGGTTTTGAGAGCCACAAACATCTACTTTTTCCAACCTGGGAGAACCTGACCTGTCTTACCCTC
TACTTCTCCAACAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTTCA
CGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTTGCGACCAAATCCAAGAACAAT
AGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTGTGAGTTTGGGATGCTTTGAAGAGCATGGGGGCAA
GGGAGGGGGCATCCGCCAGGTGAACCCCAAAGCCAGCTAGGCAGGAGGTATCTGGAATCTGGGCCCGGGA
ATGGGAGGGGCCACATTCTAGGTGGGGGTGCTGGAAAGGGAGACCCCTTAGTAGTGAGGAAATGACATCA
GGGAGGGGACACGAGGATGGAGGTACCTTTGGGGGCTGGCAGATCCAAGGGGAGGCAATGAGTAGAGTG
GGGTAACCTCATGATGAAGACTTGCAGAGGGGAGGGAAAGTCTGGGCAGGAAGTGCATGGTGGGCAGGGC
CATTGCTGGGGCTGGAGACTCTGTCTGGTGAAGGAATGAGGGTGGCAGTGATGACGCTTATGAGCGGGGG
GCTGAGGGACCTGGGGACAGGACTGAGGTTGCATGGGGGTGGGGACTACTGGAGTCTACATTGAGCCTTG
TCAGGACCGTTGGGGCAGCCATCTGGAGGAGTGGGCTCTGGGGACAGGAGTGGAGTGTAGATGGATCCC
AGGCTTGGGGGTGGGTGTACGTGGGGTGGAGGTGGGGTACATTGGATGGAGGTTCTTGGAGTTGGGAG
TGGGCCTAGGCTGCGGGTATCAGGATAGGGTCTAGAGGATGCTGATGATGTGGACAGCATAAAAAAGTCT
GCTCTGGCCGAGTGTGGTGGCTCACACCTGTCATCCCAGCACTCTGGGACGCCGAGGCAGACAGATCACC
TGAGGTGAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAA
AAAAAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGCACGCCTGTGATCCCAGCTACTCGGGATGCTGAGGCAGAAG
AATCGCTTGAAGTCCGGGAGGCGGAGGGTGCAGTGAGCCAAGATCGAGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAA

CAAAGCGAACTCCACCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTCTGCTCTGGCCGAGCATGGTGGCTCACGCCTGT
AAGCTCAACACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCAGATAACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCA
ACATGGTGAACCTCCATCTCTATTAATAAATATAAATATGGCTGGGTGTGGTGGCTCACACCTGTAATCC
CAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCGGGCAGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGT
GAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAACCTAGCCAGGCGTGGTGGCGGGCGCCTGTAGTCCCAGCTAC
TCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGCACCA
CTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCCGTCTAAAAGAAATATATATTTATATAAATTATATATAA
AATATGTATTTATATTATATAATTATATATAAAATATGTATTTATATTATATTATATAATATATAATAAA
TATATATCATATAAATATATTTTTTATATATTATATATAAATATATATATATTTATATACATATATAATAT
ATATTTATATTATATATAAAATTATATATAGTATATATTATATAGTATAAAATAAAATTTATATATAGTATA
TATTATATTATATATAAAAGTATATATATTATATATTTTATATATTATATATTGTATATAATATAGTATA
TACAAAAAATATTAGCTGTGTGTTGTGGTGGGCGCCTGTAATCCCAGCTACGCGGGAGGCTGAGACAGGA
GAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGCTGCAATGACCCAAGATGGCGCTACTGCAGTCCAGCCTGGGCT
ACAGAGTGAGACTCAAAAAATAAAAAATACAGAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCAGGCGCTTGTAAATCCC
AGCTACTCCAGAGGGTGGGGGTACGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCACAGGTTGCAGTGAGCCATGA
TTGTACCACGGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTCTGCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGT
CTGTTACGCGGGGTAGATGGATGGTGGTGGTTAGCAAGGGTAGAGTTGGGGTCATCCGGGGTAGATCCTT
GGGTGAGTGTGAGCCTCACAGAGCACTGGGGCAGGGCAATGTTGTTGGATGTTCTTAGGAGACAGAAGT
GCAGAAGAAAGTAGTCCCAGCTACCTGGGAGGCTGGGGCAGGAAGATCGCTTGGAGCTCAGGAGTTTAAGG
CTGCAATGAGCTATGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACCGACATAGCGAGACCCTGTCTTTAA
AAAAACAAAAACTATGGGCCAGGCGCGGTGGCTGACGCTTGTAAATCCAACACTTTGGGAGGCCAAGGC
AGTGGATCACCTGAGGTTAGGAGTTTCGAGACCAGCGTGGCCAACATGGTGGAGCCCCCCCCCGCCACC
CCCATCTGTAATAAAAACAAAAAATCAGCCCGGTGTGGTGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCTACTAGG
GAGGCTGAGGCAGAAGAATCGTTTTGAACCCGGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCCGCGATTGTGCCACTGC
ACTCCAGCCTGGGTGACAGAGGGAGATGCCCACTCAAAAAATAAAAAATAAAATAAAAAATAAAATGC
ACAGGGGTAAGGGTAAATCAGAGCTGGTTAGCTGGTATTATCTAGGGGGCCTGGGAGCTCTTATGGGACA
AGATTGAAGCCAGTTCATGTGCTGTGAGCACAGGGCTCTTGGTCAGAAGGTTTTGGGGCGATTGGCCCC
TTTAGGGGATACTCAGGAGGAGAAGCATGGTCTAGTGGGAGGTGAGATGTCAGCCAGGGTGGGCCGGAGT
ACTTCAGGGATAGAGGTACAACCTGGGAGGTGGACAAGAGGGAGAAGCTGGGCGTGACCCCTGTAGGAGGG
GCTCTTATCCAGCTGGCGTCAGGGCAGGTCACTGGGACTGCTTAGGGGCAGGAGCACAGGTGAGGGGCAT
GCGGGAGGCGGTGTCACCCATGGTGAGGCACAGGGCAGGCTCATGTCTGGAGGGCATCTTGGAAAGTAAG
AGGGGTGGGCTGGGGGTGTGGGGGGCTGGGGAAAGGGCCACGTGCTGGGTCTAGAGGAGAGCCTGGTTAA
AGAGCTTCTGGGTGGGACATTAGGGGCAGGGCCGTGCGGGCAGCAGTTCAGCCGGCAGAGGGCACAGGCG
CGGGTATCTCAGGGTGGGAGCATGGCCTTGAGGGCGGTGTCTGAGGGGCGGGAGCTGGATGTAATACTA
TGCGGTCATTTTTCGGTGGGTGGAAAAATGGGAAGAACAGGCGTGGGCGTGGCCAGCTCGGGGTGAGCT
GCTGTGGGCGCGGCCAAGCACAGGGTTGTAGGTCAAGTAACGGGGCAGGGGCGGGGCTAGCGTAGCGTGG
GAGGTGACAGGTGTGGGCACCCCGGTGTGGGCGTGGCCGCAAATGCGGTGGGGACGGGGCCGTGGGCGG
GGCATCACAGTAGGTGTGGCCTGTCTCACGTTCCGCCCTCCCCACGCAGCACGCTGAGCGCCGACGCGG
GTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGGAGGACCGCACGGTGGG
GCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCG
CGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTGG
CCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTA

CGCGGGCGGTTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCG
CCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCT
TGA CT CAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCAAG
GGCGGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTT GAG
CTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCCGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCAC
CTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTATG
GAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTGG
CCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGT
GCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACC
CTGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCT
CTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAACTGAGG
CTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCTTAGGCCTG
TGTGCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTTCCCC
TCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAA
GCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCTCCACCACA
AAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCCTTTCCAGAATTTTCCAAATA
GGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAG
AGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATT CATTGATTCAAACACCCAA
GCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTGA
CCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTT CAGCGTGGACTACACTTGCTCTGGG
ATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGTGTG
CTAGGGAGAAATGAAAACGGGGT GAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGG
CTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCC TGGGGAACAGCA
CGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGA ACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCA
AGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACC
CAGTCTGAGGAGTTTTACTTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAG
AGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTT
GGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGA
CATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGAGACCA
GCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATGC
CTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTG
AGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCTCCCTCTACCCCA
CCAAAAAATAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCAC
AGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAATCCTAGATATTGAGTGTGTATGTTTGT
GACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTG
GAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTA ACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAAATG
CAAATTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGA
GCAGATGTGAATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGGGTGGATGGATGATT CAGGGTTGTA
ACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGT GAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGGC
TGAAAGAAATGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCAAAAGATTCTTTAGGAGTCT
TTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAAG
GAAACAAGCTTCTTCAGGGAAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCAGGCTAGAACTGTTTTTGCA

ATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTTCGTCCCTTCAAAAACCCATCACGGAAACCCCTC
TTGGAGAAAACCTCCTTCCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGAT
GCCATGGGACTGGGGTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACC
CCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAAATTATGTAT
TGGGGCAGGGTCACTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCC
CCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCT
GAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCTGT
TTGGCAGAACAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCG
GCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTC
CATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTTGAGG
GATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGTTGAGATC
ACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAGAT
AAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTTGAAGAAAAGGATCTGTT
CACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCT
CTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCAACTA
GAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTG
TCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGC
CTTAGTCCCGGATCACAAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTTCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAAGTTG
TCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTC
AAGTAACACCCCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGG
GTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCTGTCTCGTGCTCCCT
CAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGATTGC
AGATGTGAAATCAAACGTTGTTTGTGTTTTTGTGTTTTGATTCTACCCCGTCCGTTCCAGTGTCTGCA
CAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGGTCATG
AATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGC
AGACATTAaaaaaGAAAAACCACACACAGCCTTGGACACGTGGTTGCCTCCTCCTTGCATTCCTTTATC
AGCAAAAAACAAAAACAAAAACCTCACGTACGATTAGCACCTACTAGGTAGGCGCAGACTCAGTAGAAC
ACACTGCTTGCCCATGAACGCGGCTCATCCGCAACTGGAGTCATCCCCATTTTACAGAGAAGGAACTGA
AGTACAGAGAGACAAGATCTTGCTCAGATCACATAGCCAGGAAGAGATGGAGCTGGGACTTGAACCTCAGA
ACATTTGCAACCATTGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTAGATGAAGTCTCTGTTGCCAGGCTGGAAATGCAGT
GGTGCAATCTCAGCTCACTGCAATCTCCACCTCCCAGATTCAAGCGATTCTCCTGCCTTAGCCTCCTGAG
TAGCTGGGATTACAGGCGCCCGCCACCTTGCTGGCTAATTTTTGTATTTTGTAGTAGAGATAGGATTTCA
CCATGTTGGCCAGGCTGGTCGCGAACCCCTGACCTCAGGTGATCCACTCCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTG
GGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCCGGCCATCTGTTGCCCTTAAGGAAGTTAAGATACAAACACTAGG
AATACATGCCCTTAATTCAACCCACACCCCCATGCTTGTGTTGGTTTTGTTGGGTTTTTTGGGATCTTCTT
GTTTGTGTTGTTTTGAGACAGGGTCTTGCTCTGTCAACCAGGATGGAGTTCAGTGTCACAATCTCAACTC
ACTGCATCCTCAACCTCCCAGGCTCAGGTGATCCTCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGTGTGCACCACCAC
ACCTGGCTAATTTGTGTATTTTTGTAGTGATAGGATGTGCCATGTTGCCCAGACTGCTCTCGAACTCC
TCACTTTGGGCAATCCTCTCTCCTCAGCCCTCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGTGCCTG
GCCATGTCTGTTTTAAATGTAGCAGCTGGGGCCAGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTA
GGAGGCCGAGGCGGGTGGATCACGAGGTGAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAACCCCGT
CTCTACTAAAAGTACCAAAAATTAGCCGGGCACGGTGGCAGGCACCTGTAGTTCCAGCTACTCGGGAGGC

TGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACTGGGGAGGCGGAGCTTGCAAGTGAAGATCACGCCACTGCATTCC
 AGCCTGGGTGACGGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAGTAGCAGCTGGGAATCTC
 ATTTTCATAAACTCAGATGTGTGAGGAATGAACTCCATTTTCCAACAGCTGAATTTAATTTCTGTTTTGA
 GTCTCCATCCCACGAGGAAGCAGAAATGGAATCTCATTTCAGCCCAGTTTCTCGGTAAATTCGAAATTC
 CCCTCCTTATGTCTGGGGTTATTTCTACATTTGAGCGGACAGGACGGGAGCTGCGGGATCCACCACCAG
 AGTGGGTTTCAGTGAGTGCTTTTGGTTGCAAGTAACAGACAGCAGGACTAAAAGTGGGGCCAGAAAGTGGC
 TTACACCAGGAGTTATCCAGCACGCAGCAATCCCCTCCTGGGGGACTTTTCTCCTTTGAGAACTTGCA
 CGTGGGGGTGTGGTATCTTCTCAAAGAATAGCATATAGCTGGGAAAAGGGGACAAAACCGCAGCTGTCTGC
 ATGATGTCTGCAGAGGCAGCCTGCAGGTCTTTGAGTGCCCCTGCTCATTAGCTGTTTCTGTACCCAAGTG
 CATAGGCTACGCACTGTGACTGATGTGGATCTATTTGCCCTCGCTACAAAAGGGTCTCAAGTCTTGTCC
 TTCAGTGTGTGGACCCATCGTGTACCAATGGGGCTTGGGGACTGAGGCTCAAGACTGCTTGTGGGAA
 ATGTAACCCCTTTGTTCTGGACAGGTAGAAGGAGAGGAGAATGGTTCATCCAGGCCTAATGTAAGTTTCT
 GCAACCC

(SEQ ID NO: 5064 (NCBI эталонная последовательность NG_052872.1)).

[00180] Согласно различным вариантам осуществления транскрипт UNC13A представляет собой транскрипт пре-мРНК UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления транскрипт пре-мРНК UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5065. NCBI эталонная последовательность NC_000019.10 Reference GRCh38.p13 Primary Assembly представляет собой SEQ ID NO: 5065.

Транскрипт UNC13A с криптоическим экзоном

[00181] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A нацелен на участок транскрипта UNC13A, содержащий последовательность криптоического экзона, причем транскрипт мРНК UNC13A содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5206.

TTCTGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCCG
 GGGGTGAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG
 TTTATTCATTAATTCATTCATCTACTCTTTTATCCATCCACACACCCACC
 CATCTAACTACCCCAAATTTACCCATCCACTCTTCCAACSTTTTCAGTAA
 TTCAACCACACATCCATCCATCCATCCATTCATCCATCCCATACATTTGAT
 CCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCATTTCTTTCATACAACCAACC
 ATCCATCCACCCATCAATTTATCCAACCATCCATTTTTCGTCTGTCCACC
 AGCCACTCACAACCATCCATCTAAATATTCAGAAATTTGAACCCAAATTA
 TSAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTCATCCACCCACC
 CATTCATCCATTTGTCCATCTGCCTATCATCCATCCATCCATCCATCCA
 TCTACCTATCTACCCATCTGACTATCAACAAATTCACCTATCTACTCAAT
 STTCTTTSTAATAACTCAACCACACTTCCATCCATCCCATCCAATACAAC
 TTAATCTGCTCATCCAACATTTTCATCTATCCACCCAGTCAATCATCTATC
 CAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATTCATCTAT
 ACTCATCCATCATCTAACAATTAACCCCAAATTCACCCATCCATACATCT

АТАСТТТСААТАГТТСААТСАТАТАТССАТССАТСТГТССАТССАТССАТ
САТССАТСТАГССАСГААТСТАССАССААСТСАТССАТСТАТССАТССА
ТГТАСТСАССАТСТСТССАТССАТСТТТТТАТСТАСТСАТСАСТСАТТС
АТСТГТТСААТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТ
ССТГГГГГАТААГАГТТСТТТТССАГГАААССАГССАГСТГГААГАГАСАТ
АССАГАСАСАААССААССААТСТГАТТГГТТАГГГСТГГААТАГААГГ
ААГААССТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТ
ТССАГААГГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТГАТ
ТТССАГГАТАААГГГААТГГСАТГГССАГСТСТСАГААГГССАГГАГАГ
ТГТГГАТГГТГТГГССАГАААГААГААГААГСТГГССАГССАГГААТГГТГ
АГТГГААГТГГСАТГГГААГГГССАГСААТГАСССТСАС

(SEQ ID NO: 5206), где подчеркиванием выделен сайт связывания TDP-43.

[00182] Согласно некоторым вариантам осуществления последовательность криптического экзона в транскрипте мРНК UNC13A представлена в SEQ ID NO: 5207.

ССАТСТСТССАТССАТСТТТТТАТСТАСТСАТСАСТСАТТСАТСТГТТСА
АТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТ
ААГАГТТСТТТТССАГГАААССАГССАГСТГГААГАГАСАТАССАГАСА
САААССААССААТСТГАТТГГТТАГГГ

(SEQ ID NO: 5207).

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления последовательность криптического экзона в транскрипте мРНК UNC13A представлена в SEQ ID NO: 5208.

ССАТСТСТССАТССАТСТТТТТАТСТАСТСАТСАСТСАТТСАТСТГТТСА
АТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТСАТТ
ААГАГТТСТТТТССАГГАААССАГССАГ

(SEQ ID NO: 5208).

Олигонуклеотиды UNC13A, нацеленные на области транскрипта UNC13A

[00184] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A, описанные в настоящем документе, комплементарны специфическим областям транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащим последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая комплементарна специфической области транскрипта UNC13A, содержащего последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит

последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна специфической области транскрипта UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая на по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% комплементарна специфической области транскрипта UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая на 90 - 99% комплементарна специфической области транскрипта UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая на 90 - 95% комплементарна специфической области транскрипта UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая на 95 - 99% комплементарна специфической области транскрипта UNC13A.

[00185] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A (например, AON UNC13A) имеет сегмент, который имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A имеет сегмент, который имеет самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов. Сегменты UNC13A AON могут быть отделены от других сегментов UNC13A AON посредством спейсера. Сегмент UNC13A AON комплементарен специфической области транскрипта UNC13A (например, транскрипту UNC13A), содержащего последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% (например, (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5063, или транскрипта пре-мРНК UNC13A, транскрибируемого с SEQ ID NO: 5064 или 5065 или SEQ ID NO: 5206-5208.

Варианты олигонуклеотида UNC13A

[00186] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A включают различные варианты, упоминаемые далее как варианты AON UNC13A. Вариант AON UNC13A может представлять собой олигонуклеотидную последовательность из от 5 до 100 азотистых оснований в длину, например, от 10 до 40 азотистых оснований в длину, например, от 14 до 40 азотистых оснований в длину, от 10 до 30 азотистых оснований в длину, например, от 14 до 30 азотистых оснований в длину, например, от 16 до 28 азотистых оснований в длину, например, от 19 до 23 азотистых оснований в длину, например, от 21 до 23 азотистых оснований в длину, например, или 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,

или 30 азотистых оснований в длину. Вариант AON UNC13A может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, комплементарную части последовательности пре-мРНК UNC13A или последовательности гена UNC13A.

[00187] Согласно различным вариантам осуществления вариант AON UNC13A представляет собой модифицированный вариант соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A, который включает последовательность азотистых оснований, выбранную из любого из SEQ ID NO: 1-1264. Согласно некоторым вариантам осуществления вариант AON UNC13A включает последовательность азотистых оснований, которая представляет собой укороченный вариант последовательности азотистых оснований AON UNC13A, выбранной из любого из SEQ ID NO: 1-1264. В качестве одного примера, если родительский олигонуклеотид UNC13A включает 25-мер (*например*, 25 олигонуклеотидных единиц в длину), вариант (*например*, вариант UNC13A) может включать более короткий вариант (*например*, 15-мер, 16-мер, 17-мер, 18-мер, 19-мер, 20-мер, 21-мер или 23-мер) 25-мерного родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно одному варианту осуществления последовательность азотистых оснований варианта AON UNC13A отличается от соответствующей последовательности азотистых оснований родительского олигонуклеотида UNC13A тем, что 1, 2, 3, 4, 5 или 6 олигонуклеотидных единиц удалены с одного или обоих 3'- и 5'-концов последовательности азотистых оснований родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 23-мер, в котором две олигонуклеотидные единицы удалены с одного из 3'- или 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 23-мер, в котором одно азотистое основание удалено с каждого из 3'- и 5'-концов 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 21-мер, в котором две олигонуклеотидные единицы удалены с каждого из 3'- и 5'-концов 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 21-мер, в котором четыре олигонуклеотидные единицы удалены либо с 3'-, либо с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 20-мер, где две олигонуклеотидные единицы удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и три олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту

осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 20-мер, где три олигонуклеотидные единицы удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и две олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 20-мер, в котором пять олигонуклеотидных единиц удалены либо с 3'-, либо с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 19-мер, в котором три олигонуклеотидные единицы удалены с каждого из 3'- и 5'-концов 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 19-мер, где две олигонуклеотидные единицы удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и четыре олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 19-мер, где четыре олигонуклеотидные единицы удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и две олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 19-мер, в котором шесть олигонуклеотидных единиц удалены либо с 3'-, либо с 5'-конца 25-мера, включенного в исходный олигонуклеотид UNC13A.

[00188] Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 18-мер, в котором две олигонуклеотидные единицы удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и пять олигонуклеотидных единиц удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 18-мер, в котором пять олигонуклеотидных единиц удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и две олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 18-мер, в котором одна олигонуклеотидная единица удалена с 3'-конца 25-мерного олигонуклеотида, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и шесть олигонуклеотидных единиц удалены с 5'-конца 25-мерного, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 18-мер,

соответствующий вариант AON UNC13A может включать 15-мер, в котором восемь олигонуклеотидных единиц удалены с 3'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A, и две олигонуклеотидные единицы удалены с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Согласно одному варианту осуществления соответствующий вариант AON UNC13A может включать 15-мер, в котором десять олигонуклеотидных единиц удалены либо с 3'-, либо с 5'-конца 25-мера, включенного в родительский олигонуклеотид UNC13A. Примеры последовательностей вариантов AON UNC13A показаны ниже в Таблице 2А и Таблице 2В.

Таблица 2А. Примеры последовательностей вариантов олигонуклеотидов UNC13А

SEQ ID NO:	Последовательность AON* (5' → 3')	SEQ ID NO:	Целевая последовательность (5' → 3')
2529	GGAGGGGCCGAGCAATGACCCTC	3793	GAGGGTCATTGCTCGGCCCTCC
2530	GGGAGGGGCCGAGCAATGACCCT	3794	AGGGTCATTGCTCGGCCCTCCC
2531	TGGGAGGGGCCGAGCAATGACCC	3795	GGGTCATTGCTCGGCCCTCCCA
2532	ATGGGAGGGGCCGAGCAATGACC	3796	GGTCATTGCTCGGCCCTCCCAT
2533	CATGGGAGGGGCCGAGCAATGAC	3797	GTCATTGCTCGGCCCTCCCATG
2534	GCATGGGAGGGGCCGAGCAATGA	3798	TCATTGCTCGGCCCTCCCATGC
2535	GGCATGGGAGGGGCCGAGCAATG	3799	CATTGCTCGGCCCTCCCATGCC
2536	TGGCATGGGAGGGGCCGAGCAAT	3800	ATTGCTCGGCCCTCCCATGCCA
2537	GTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAA	3801	TTGCTCGGCCCTCCCATGCCAC
2538	AGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCA	3802	TGCTCGGCCCTCCCATGCCACT
2539	AAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGC	3803	GCTCGGCCCTCCCATGCCACTT
2540	GAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAG	3804	CTCGGCCCTCCCATGCCACTTC
2541	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGA	3805	TCGGGCCCTCCCATGCCACTTCC
2542	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	3806	CGGCCCTCCCATGCCACTTCCA
2543	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	3807	GGGCCCTCCCATGCCACTTCCAC
2544	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	3808	GCCCTCCCATGCCACTTCCACT
2545	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	3809	CCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
2546	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	3810	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
2547	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	3811	CCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
2548	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	3812	CTCCCATGCCACTTCCACTCACC
2549	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	3813	TCCCATGCCACTTCCACTCACCA
2550	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	3814	CCCATGCCACTTCCACTCACCAT
2551	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	3815	CCATGCCACTTCCACTCACCAT

2552	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	3816	CATGCCACTTCCACTCACCATTTC
2553	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	3817	ATGCCACTTCCACTCACCATTCC
2554	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	3818	TGCCACTTCCACTCACCATTCT
2555	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	3819	GCCACTTCCACTCACCATTCTG
2556	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	3820	CCACTTCCACTCACCATTCTGCT
2557	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	3821	CACTTCCACTCACCATTCTGCTC
2558	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	3822	ACTTCCACTCACCATTCTGCTCT
2559	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	3823	CTTCCACTCACCATTCTGCTCTG
2560	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	3824	TTCCACTCACCATTCTGCTCTGCT
2561	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	3825	TCCACTCACCATTCTGCTCTGCTC
2562	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	3826	CCACTCACCATTCTGCTCTGCTCC
2563	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	3827	CACTCACCATTCTGCTCTGCCCA
2564	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	3828	ACTCACCATTCTGCTCTGCCCAG
2565	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	3829	CTCACCATTCTGCTCTGCCCAGC
2566	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGA	3830	TCACCATTCTGCTCTGCCCAGCT
2567	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	3831	CACCATTCTGCTCTGCCCAGCTC
2568	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3832	ACCATTCTGCTCTGCCCAGCTCT
2569	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	3833	CCATTCTGCTCTGCCCAGCTCTT
2570	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	3834	CATTCTGCTCTGCCCAGCTCTTC
2571	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	3835	ATTCTGCTCTGCCCAGCTCTTCC
2572	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	3836	TTCCTGCTCTGCCCAGCTCTTCCT
2573	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	3837	TCCTGCTCTGCCCAGCTCTTCCTC
2574	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	3838	CCTGCTCTGCCCAGCTCTTCCTCT
2575	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	3839	CTGCTCTGCCCAGCTCTTCCTCTT
2576	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	3840	TGCTCTGCCCAGCTCTTCCTCTTT
2577	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	3841	GCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTT
2578	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	3842	CCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTTCT
2579	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	3843	CTGCCCAGCTCTTCCTCTTTTCTG
2580	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	3844	TGCCCAGCTCTTCCTCTTTTCTGG
2581	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	3845	GCCCAGCTCTTCCTCTTTTCTGGC
2582	GGCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	3846	CCCAGCTCTTCCTCTTTTCTGGCC
2583	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	3847	CCAGCTCTTCCTCTTTTCTGGCCA
2584	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	3848	CAGCTCTTCCTCTTTTCTGGCCAC
2585	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	3849	AGCTCTTCCTCTTTTCTGGCCACA
2586	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	3850	GCTCTTCCTCTTTTCTGGCCACAC
2587	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	3851	CTCTTCCTCTTTTCTGGCCACACC
2588	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	3852	TCTTCCTCTTTTCTGGCCACACCA

2589	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	3853	CTTCTCTTTCTGGCCACACCAT
2590	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	3854	TTCTCTTTCTGGCCACACCATC
2591	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	3855	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
2592	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	3856	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCA
2593	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	3857	CTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
2594	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	3858	TCTTTCTGGCCACACCATCCACA
2595	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAG	3859	CTTTCTGGCCACACCATCCACAC
2596	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	3860	TTTCTGGCCACACCATCCACACT
2597	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	3861	TTCTGGCCACACCATCCACACTC
2598	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	3862	TCTGGCCACACCATCCACACTCT
2599	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	3863	CTGGCCACACCATCCACACTCTC
2600	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	3864	TGGCCACACCATCCACACTCTCC
2601	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	3865	GGCCACACCATCCACACTCTCCT
2602	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	3866	GCCACACCATCCACACTCTCCTG
2603	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	3867	CCACACCATCCACACTCTCCTGG
2604	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	3868	CACACCATCCACACTCTCCTGGC
2605	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	3869	ACACCATCCACACTCTCCTGGCC
2606	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	3870	CACCATCCACACTCTCCTGGCCC
2607	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	3871	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
2608	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	3872	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
2609	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	3873	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCT
2610	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	3874	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
2611	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	3875	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
2612	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	3876	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
2613	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	3877	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
2614	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	3878	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
2615	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	3879	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
2616	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	3880	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
2617	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	3881	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
2618	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	3882	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
2619	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	3883	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
2620	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	3884	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
2621	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	3885	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
2622	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	3886	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
2623	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	3887	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
2624	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	3888	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
2625	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	3889	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG

2626	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	3890	CCCTCTGAGACTGCCCCGCCATGC
2627	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	3891	CCTCTGAGACTGCCCCGCCATGCC
2628	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	3892	CTCTGAGACTGCCCCGCCATGCCA
2629	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	3893	TCTGAGACTGCCCCGCCATGCCAT
2630	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	3894	CTGAGACTGCCCCGCCATGCCATT
2631	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	3895	TGAGACTGCCCCGCCATGCCATTC
2632	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	3896	GAGACTGCCCCGCCATGCCATTCC
2633	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	3897	AGACTGCCCCGCCATGCCATTCCC
2634	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	3898	GACTGCCCCGCCATGCCATTCCCT
2635	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	3899	ACTGCCCCGCCATGCCATTCCCTT
2636	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	3900	CTGCCCCGCCATGCCATTCCCTTT
2637	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	3901	TGCCCCGCCATGCCATTCCCTTTA
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	3902	GCCCCGCCATGCCATTCCCTTTAC
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	3903	CCCGCCATGCCATTCCCTTTACC
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	3904	CCGCCATGCCATTCCCTTTACCT
2641	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	3905	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTG
2642	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	3906	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGG
2643	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	3907	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
2644	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	3908	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
2645	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	3909	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
2646	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	3910	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
2647	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	3911	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAAC
2648	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	3912	CCATTCCCTTTACCTGGAAAACCT
2649	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	3913	CATTCCCTTTACCTGGAAAACCTC
2650	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	3914	ATTCCCTTTACCTGGAAAACCTCC
2651	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	3915	TTCCCTTTACCTGGAAAACCTCCT
2652	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	3916	TCCCTTTACCTGGAAAACCTCCTC
2653	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	3917	CCCTTTACCTGGAAAACCTCCTCC
2654	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	3918	CCTTTACCTGGAAAACCTCCTCCC
2655	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	3919	CTTTACCTGGAAAACCTCCTCCCT
2656	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	3920	TTTACCTGGAAAACCTCCTCCCTA
2657	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	3921	TTACCTGGAAAACCTCCTCCCTAT
2658	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTA	3922	TACCTGGAAAACCTCCTCCCTATC
2659	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	3923	ACCTGGAAAACCTCCTCCCTATCC
2660	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	3924	CCTGGAAAACCTCCTCCCTATCCA
2661	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	3925	CTGGAAAACCTCCTCCCTATCCAT
2662	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	3926	TGGAAAACCTCCTCCCTATCCATC

2663	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	3927	GGAAACTCCTCCCTATCCATCA
2664	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTC	3928	GAAAACTCCTCCCTATCCATCAA
2665	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	3929	AAAACCTCCTCCCTATCCATCAAA
2666	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	3930	AAACTCCTCCCTATCCATCAAAG
2667	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	3931	AACTCCTCCCTATCCATCAAAGT
2668	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	3932	ACTCCTCCCTATCCATCAAAGTC
2669	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	3933	CTCCTCCCTATCCATCAAAGTCC
2670	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	3934	TCCTCCCTATCCATCAAAGTCCA
2671	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	3935	CCTCCCTATCCATCAAAGTCCAG
2672	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	3936	CTCCCTATCCATCAAAGTCCAGA
2673	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	3937	TCCCTATCCATCAAAGTCCAGAT
2674	AATCTGGACTTTGATGGATAGGG	3938	CCCTATCCATCAAAGTCCAGATT
2675	GAATCTGGACTTTGATGGATAGG	3939	CCTATCCATCAAAGTCCAGATTC
2676	TGAATCTGGACTTTGATGGATAG	3940	CTATCCATCAAAGTCCAGATTCA
2677	CTGAATCTGGACTTTGATGGATA	3941	TATCCATCAAAGTCCAGATTTCAG
2678	CCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	3942	ATCCATCAAAGTCCAGATTTCAGG
2679	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	3943	TCCATCAAAGTCCAGATTTCAGGG
2680	ACCCTGAATCTGGACTTTGATGG	3944	CCATCAAAGTCCAGATTTCAGGGT
2681	GACCCTGAATCTGGACTTTGATG	3945	CATCAAAGTCCAGATTTCAGGGTC
2682	TGACCCTGAATCTGGACTTTGAT	3946	ATCAAAGTCCAGATTTCAGGGTCA
2683	GTGACCCTGAATCTGGACTTTGA	3947	TCAAAGTCCAGATTTCAGGGTCAC
2684	GGTGACCCTGAATCTGGACTTTG	3948	CAAAGTCCAGATTTCAGGGTCACC
2685	AGGTGACCCTGAATCTGGACTTT	3949	AAAGTCCAGATTTCAGGGTCACCT
2686	GAGGTGACCCTGAATCTGGACTT	3950	AAGTCCAGATTTCAGGGTCACCTC
2687	GGAGGTGACCCTGAATCTGGACT	3951	AGTCCAGATTTCAGGGTCACCTCC
2688	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	3952	GTCCAGATTTCAGGGTCACCTCCT
2689	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	3953	TCCAGATTTCAGGGTCACCTCCTC
2690	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	3954	CCAGATTTCAGGGTCACCTCCTCT
2691	CAGAGGAGGTGACCCTGAATCTG	3955	CAGATTTCAGGGTCACCTCCTCTG
2692	CCAGAGGAGGTGACCCTGAATCT	3956	AGATTTCAGGGTCACCTCCTCTGG
2693	CCCAGAGGAGGTGACCCTGAATC	3957	GATTTCAGGGTCACCTCCTCTGGG
2694	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAAT	3958	ATTTCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
2695	TTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAA	3959	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAA
2696	CTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGA	3960	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
2697	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTG	3961	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
2698	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCT	3962	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
2699	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	3963	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC

2700	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	3964	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
2701	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	3965	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCCAC
2702	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	3966	TCACCTCCTCTGGGAAGCCCACC
2703	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	3967	CACCTCCTCTGGGAAGCCCACCT
2704	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	3968	ACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTT
2705	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	3969	CCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTG
2706	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	3970	CTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGG
2707	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	3971	TCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGC
2708	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	3972	CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCC
2709	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	3973	CTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCT
2710	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	3974	TCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTC
2711	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	3975	CTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCC
2712	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	3976	TGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCA
2713	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	3977	GGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAG
2714	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	3978	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGG
2715	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	3979	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGT
2716	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	3980	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
2717	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	3981	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
2718	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	3982	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
2719	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	3983	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
2720	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	3984	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
2721	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	3985	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC
2722	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	3986	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
2723	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	3987	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC
2724	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	3988	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
2725	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	3989	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
2726	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	3990	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
2727	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	3991	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
2728	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	3992	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
2729	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	3993	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
2730	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	3994	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
2731	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	3995	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
2732	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	3996	CCAGGTTGACTCTCACTACTCAT
2733	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	3997	CAGGTTGACTCTCACTACTCATC
2734	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	3998	AGGTTGACTCTCACTACTCATCA
2735	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	3999	GGTTGACTCTCACTACTCATCAT
2736	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	4000	GTTGACTCTCACTACTCATCATC

2737	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	4001	TTGACTCTCACTACTCATCATCA
2738	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	4002	TGACTCTCACTACTCATCATCAG
2739	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	4003	GACTCTCACTACTCATCATCAGG
2740	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	4004	ACTCTCACTACTCATCATCAGGT
2741	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	4005	CTCTCACTACTCATCATCAGGTT
2742	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	4006	TCTCACTACTCATCATCAGGTTC
2743	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	4007	CTCACTACTCATCATCAGGTTCT
2744	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	4008	TCACTACTCATCATCAGGTTCTT
2745	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	4009	CACTACTCATCATCAGGTTCTTC
2746	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	4010	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
2747	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	4011	CTACTCATCATCAGGTTCTTCT
2748	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	4012	TACTCATCATCAGGTTCTTCTT
2749	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	4013	ACTCATCATCAGGTTCTTCTTCT
2750	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	4014	CTCATCATCAGGTTCTTCTTCT
2751	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	4015	TCATCATCAGGTTCTTCTTCTTA
2752	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	4016	CATCATCAGGTTCTTCTTCTTAT
2753	AATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	4017	ATCATCAGGTTCTTCTTCTTATT
2754	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	4018	TCATCAGGTTCTTCTTCTTATTTC
2755	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	4019	CATCAGGTTCTTCTTCTTATTCC
2756	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	4020	ATCAGGTTCTTCTTCTTATTCCA
2757	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	4021	TCAGGTTCTTCTTCTTATTCCAG
2758	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	4022	CAGGTTCTTCTTCTTATTCCAGC
2759	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	4023	AGGTTCTTCTTCTTATTCCAGCC
2760	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	4024	GGTTCTTCTTCTTATTCCAGCCC
2761	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	4025	GTTCTTCTTCTTATTCCAGCCCT
2762	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	4026	TTCTTCTTCTTATTCCAGCCCTA
2763	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	4027	TCTTCTTCTTATTCCAGCCCTAA
2764	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	4028	CTTCTTCTTATTCCAGCCCTAAC
2765	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	4029	TTCCTTCTTATTCCAGCCCTAACC
2766	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	4030	TCCTTCTTATTCCAGCCCTAACCA
2767	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	4031	CCTTCTTATTCCAGCCCTAACCAC
2768	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	4032	CTTCTTATTCCAGCCCTAACCCT
2769	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	4033	TTCTTATTCCAGCCCTAACCCTC
2770	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	4034	TCTATTCCAGCCCTAACCCTCA
2771	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	4035	CTATTCCAGCCCTAACCCTCAG
2772	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	4036	TATTCCAGCCCTAACCCTCAGG
2773	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	4037	ATTCCAGCCCTAACCCTCAGGA

2774	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	4038	TTCCAGCCCTAACCACTCAGGAT
2775	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	4039	TCCAGCCCTAACCACTCAGGATT
2776	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	4040	CCAGCCCTAACCACTCAGGATTG
2777	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	4041	CAGCCCTAACCACTCAGGATTGG
2778	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	4042	AGCCCTAACCACTCAGGATTGGG
2779	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	4043	GCCCTAACCACTCAGGATTGGGC
2780	GGCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	4044	CCCTAACCACTCAGGATTGGGCC
2781	CGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGG	4045	CCTAACCACTCAGGATTGGGCCG
2782	ACGGCCAATCCTGAGTGGTTAG	4046	CTAACCACTCAGGATTGGGCCGT
2783	AACGGCCAATCCTGAGTGGTTA	4047	TAACCACTCAGGATTGGGCCGTT
2784	AAACGGCCAATCCTGAGTGGTT	4048	AACCACTCAGGATTGGGCCGTTT
2785	CAAACGGCCAATCCTGAGTGGT	4049	ACCACTCAGGATTGGGCCGTTTG
2786	ACAAACGGCCAATCCTGAGTGG	4050	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
2787	CACAAACGGCCAATCCTGAGTG	4051	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
2788	ACACAAACGGCCAATCCTGAGT	4052	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
2789	GACACAAACGGCCAATCCTGAG	4053	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTC
2790	AGACACAAACGGCCAATCCTGA	4054	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
2791	CAGACACAAACGGCCAATCCTG	4055	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
2792	CCAGACACAAACGGCCAATCCT	4056	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
2793	CCCAGACACAAACGGCCAATCC	4057	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
2794	ACCCAGACACAAACGGCCAATC	4058	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
2795	TACCCAGACACAAACGGCCAAT	4059	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
2796	ATACCCAGACACAAACGGCCCAA	4060	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
2797	CATACCCAGACACAAACGGCCCA	4061	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
2798	ACATACCCAGACACAAACGGCCC	4062	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
2799	GACATACCCAGACACAAACGGCC	4063	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC
2800	AGACATACCCAGACACAAACGGC	4064	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
2801	GAGACATACCCAGACACAAACGG	4065	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC
2802	AGAGACATACCCAGACACAAACG	4066	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
2803	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	4067	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
2804	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	4068	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
2805	GGAAGAGACATACCCAGACACAA	4069	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
2806	TGGAAGAGACATACCCAGACACA	4070	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
2807	CTGGAAGAGACATACCCAGACAC	4071	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG
2808	GCTGGAAGAGACATACCCAGACA	4072	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC
2809	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4073	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
2810	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	4074	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG

2811	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	4075	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
2812	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	4076	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
2813	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	4077	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
2814	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	4078	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
2815	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	4079	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
2816	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	4080	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
2817	ACCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	4081	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
2818	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	4082	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
2819	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	4083	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
2820	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	4084	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
2821	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	4085	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
2822	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	4086	TCCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCT
2823	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	4087	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCTG
2824	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	4088	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCTGG
2825	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	4089	TCCAGCTGCCTGGGTTTCTGGA
2826	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	4090	CCAGCTGCCTGGGTTTCTGGAA
2827	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	4091	CAGCTGCCTGGGTTTCTGGAAA
2828	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	4092	AGCTGCCTGGGTTTCTGGAAAG
2829	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	4093	GCTGCCTGGGTTTCTGGAAAGA
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	4094	CTGCCTGGGTTTCTGGAAAGAA
2831	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	4095	TGCCTGGGTTTCTGGAAAGAAC
2832	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	4096	GCCTGGGTTTCTGGAAAGAACT
2833	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	4097	CCTGGGTTTCTGGAAAGAACTC
2834	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	4098	CTGGGTTTCTGGAAAGAACTCT
2835	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	4099	TGGGTTTCTGGAAAGAACTCTT
2836	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	4100	GGGTTTCTGGAAAGAACTCTTA
2837	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	4101	GGTTTCTGGAAAGAACTCTTAT
2838	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	4102	GTTTCTGGAAAGAACTCTTATC
2839	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	4103	TTTCTGGAAAGAACTCTTATCC
2840	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	4104	TTCTGGAAAGAACTCTTATCCC
2841	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	4105	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
2842	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	4106	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
2843	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAG	4107	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
2844	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	4108	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG
2845	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	4109	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
2846	TTCTGGGGATAAGAGTTCTTTC	4110	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA
2847	GTTCTGGGGATAAGAGTTCTTT	4111	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC

2848	AGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTT	4112	AAGAACTCTTATCCCCAGGAACT
2849	TAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCT	4113	AGAACTCTTATCCCCAGGAACTA
2850	CTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTC	4114	GAACTCTTATCCCCAGGAACTAG
2851	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	4115	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
2852	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGT	4116	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
2853	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	4117	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
2854	CAAACACTAGTTCCTGGGGATAAGA	4118	TCCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
2855	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	4119	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
2856	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	4120	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
2857	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	4121	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTG
2858	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	4122	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTGGA
2859	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGGA	4123	TCCCCAGGAACTAGTTTGTGTTGAA
2860	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	4124	CCCCAGGAACTAGTTTGTGTTGAAT
2861	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	4125	CCCAGGAACTAGTTTGTGTTGAATA
2862	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	4126	CCAGGAACTAGTTTGTGTTGAATAA
2863	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	4127	CAGGAACTAGTTTGTGTTGAATAAA
2864	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	4128	AGGAACTAGTTTGTGTTGAATAAAT
2865	CATTTATTCAACAAACTAGTTC	4129	GGAACACTAGTTTGTGTTGAATAAATG
2866	GCATTTATTCAACAAACTAGTTC	4130	GAACTAGTTTGTGTTGAATAAATGC
2867	AGCATTTATTCAACAAACTAGTT	4131	AACTAGTTTGTGTTGAATAAATGCT
2868	CAGCATTTATTCAACAAACTAGT	4132	ACTAGTTTGTGTTGAATAAATGCTG
2869	CCAGCATTTATTCAACAAACTAG	4133	CTAGTTTGTGTTGAATAAATGCTGG
2870	ACCAGCATTTATTCAACAAACTA	4134	TAGTTTGTGTTGAATAAATGCTGGT
2871	CACCAGCATTTATTCAACAAACT	4135	AGTTTGTGTTGAATAAATGCTGGTG
2872	TCACCAGCATTTATTCAACAAAC	4136	GTTTGTGTTGAATAAATGCTGGTGA
2873	TTCACCAGCATTTATTCAACAAA	4137	TTTGTGTTGAATAAATGCTGGTGAA
2874	ATTCACCAGCATTTATTCAACAA	4138	TTGTGTTGAATAAATGCTGGTGAAT
2875	CATTCACCAGCATTTATTCAACA	4139	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATG
2876	TCATTCACCAGCATTTATTCAAC	4140	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
2877	TTCATTCACCAGCATTTATTCAA	4141	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
2878	ATTCATTCACCAGCATTTATTCA	4142	TGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
2879	CATTCATTCACCAGCATTTATTC	4143	GAATAAATGCTGGTGAATGAATG
2880	TCATTCATTCACCAGCATTTATT	4144	AATAAATGCTGGTGAATGAATGA
2881	TTCATTCATTCACCAGCATTTAT	4145	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
2882	ATTCATTCATTCACCAGCATTTA	4146	TAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
2883	CATTCATTCATTCACCAGCATTT	4147	AAATGCTGGTGAATGAATGAATG
2884	TCATTCATTCATTCACCAGCATT	4148	AATGCTGGTGAATGAATGAATGA

2885	ATCATTTCATTTCATTACCAGCAT	4149	ATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
2886	AATCATTTCATTTCATTACCAGCA	4150	TGCTGGTGAATGAATGAATGATT
2887	CAATCATTTCATTTCATTACCAGC	4151	GCTGGTGAATGAATGAATGATTG
2888	TCAATCATTTCATTTCATTACCAG	4152	CTGGTGAATGAATGAATGATTGA
2889	TTCAATCATTTCATTTCATTACCA	4153	TGGTGAATGAATGAATGATTGAA
2890	GTTCAATCATTTCATTTCATTACC	4154	GGTGAATGAATGAATGATTGAAC
2891	TGTTCAATCATTTCATTTCATTAC	4155	GTGAATGAATGAATGATTGAACA
2892	CTGTTCAATCATTTCATTTCATTCA	4156	TGAATGAATGAATGATTGAACAG
2893	TCTGTTCAATCATTTCATTTCATTTC	4157	GAATGAATGAATGATTGAACAGA
2894	ATCTGTTCAATCATTTCATTTCATT	4158	AATGAATGAATGATTGAACAGAT
2895	CATCTGTTCAATCATTTCATTTCAT	4159	ATGAATGAATGATTGAACAGATG
2896	TCATCTGTTCAATCATTTCATTTCAT	4160	TGAATGAATGATTGAACAGATGA
2897	TTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4161	GAATGAATGATTGAACAGATGAA
2898	ATTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4162	AATGAATGATTGAACAGATGAAT
2899	CATTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4163	ATGAATGATTGAACAGATGAATG
2900	TCATTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4164	TGAATGATTGAACAGATGAATGA
2901	CTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4165	GAATGATTGAACAGATGAATGAG
2902	ACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4166	AATGATTGAACAGATGAATGAGT
2903	CACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4167	ATGATTGAACAGATGAATGAGTG
2904	TCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4168	TGATTGAACAGATGAATGAGTGA
2905	ATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4169	GATTGAACAGATGAATGAGTGAT
2906	CATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4170	ATTGAACAGATGAATGAGTGATG
2907	TCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4171	TTGAACAGATGAATGAGTGATGA
2908	CTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4172	TGAACAGATGAATGAGTGATGAG
2909	ACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4173	GAACAGATGAATGAGTGATGAGT
2910	TACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4174	AACAGATGAATGAGTGATGAGTA
2911	CTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4175	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
2912	TCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4176	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
2913	ATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4177	AGATGAATGAGTGATGAGTAGAT
2914	TATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4178	GATGAATGAGTGATGAGTAGATA
2915	TTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4179	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
2916	TTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4180	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAA
2917	TTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4181	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
2918	CTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4182	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAAG
2919	CCTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4183	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAAGG
2920	TCCTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4184	TGAGTGATGAGTAGATAAAAAGGA
2921	ATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCAATCATTTCATTTC	4185	GAGTGATGAGTAGATAAAAAGGAT

2922	CATCCTTTTATCTACTCATCACT	4186	AGTGATGAGTAGATAAAAAGGATG
2923	CCATCCTTTTATCTACTCATCAC	4187	GTGATGAGTAGATAAAAAGGATGG
2924	TCCATCCTTTTATCTACTCATCA	4188	TGATGAGTAGATAAAAAGGATGGA
2925	ATCCATCCTTTTATCTACTCATC	4189	GATGAGTAGATAAAAAGGATGGAT
2926	CATCCATCCTTTTATCTACTCAT	4190	ATGAGTAGATAAAAAGGATGGATG
2927	CCATCCATCCTTTTATCTACTCA	4191	TGAGTAGATAAAAAGGATGGATGG
2928	TCCATCCATCCTTTTATCTACTC	4192	GAGTAGATAAAAAGGATGGATGGA
2929	CTCCATCCATCCTTTTATCTACT	4193	AGTAGATAAAAAGGATGGATGGAG
2930	TCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	4194	GTAGATAAAAAGGATGGATGGAGA
2931	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	4195	TAGATAAAAAGGATGGATGGAGAG
2932	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	4196	AGATAAAAAGGATGGATGGAGAGA
2933	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	4197	GATAAAAAGGATGGATGGAGAGAT
2934	CATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	4198	ATAAAAAGGATGGATGGAGAGATG
2935	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	4199	TAAAAGGATGGATGGAGAGATGG
2936	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	4200	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGG
2937	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	4201	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
2938	CACCCATCTCTCCATCCATCCTT	4202	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
2939	TCACCCATCTCTCCATCCATCCT	4203	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
2940	CTCACCCATCTCTCCATCCATCC	4204	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
2941	ACTCACCCATCTCTCCATCCATC	4205	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
2942	TACTCACCCATCTCTCCATCCAT	4206	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
2943	GTA CTCACCCATCTCTCCATCCA	4207	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
2944	TGTACTCACCCATCTCTCCATCC	4208	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
2945	ATGTACTCACCCATCTCTCCATC	4209	GATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
2946	CATGTACTCACCCATCTCTCCAT	4210	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
2947	CCATGTACTCACCCATCTCTCCA	4211	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
2948	TCCATGTACTCACCCATCTCTCC	4212	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
2949	ATCCATGTACTCACCCATCTCTC	4213	GAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
2950	CATCCATGTACTCACCCATCTCT	4214	AGAGATGGGTGAGTACATGGATG
2951	CCATCCATGTACTCACCCATCTC	4215	GAGATGGGTGAGTACATGGATGG
2952	TCCATCCATGTACTCACCCATCT	4216	AGATGGGTGAGTACATGGATGGA
2953	ATCCATCCATGTACTCACCCATC	4217	GATGGGTGAGTACATGGATGGAT
2954	TATCCATCCATGTACTCACCCAT	4218	ATGGGTGAGTACATGGATGGATA
2955	CTATCCATCCATGTACTCACCCA	4219	TGGGTGAGTACATGGATGGATAG
2956	TCTATCCATCCATGTACTCACCC	4220	GGGTGAGTACATGGATGGATAGA
2957	ATCTATCCATCCATGTACTCACC	4221	GGTGAGTACATGGATGGATAGAT
2958	CATCTATCCATCCATGTACTCAC	4222	GTGAGTACATGGATGGATAGATG

2959	CCATCTATCCATCCATGTA	4223	TGAGTACATGGATGGATAGATGG
2960	TCCATCTATCCATCCATGTA	4224	GAGTACATGGATGGATAGATGGA
2961	ATCCATCTATCCATCCATGTA	4225	AGTACATGGATGGATAGATGGAT
2962	CATCCATCTATCCATCCATGTAC	4226	GTACATGGATGGATAGATGGATG
2963	TCATCCATCTATCCATCCATGTA	4227	TACATGGATGGATAGATGGATGA
2964	CTCATCCATCTATCCATCCATGT	4228	ACATGGATGGATAGATGGATGAG
2965	ACTCATCCATCTATCCATCCATG	4229	CATGGATGGATAGATGGATGAGT
2966	AACTCATCCATCTATCCATCCAT	4230	ATGGATGGATAGATGGATGAGTT
2967	CAACTCATCCATCTATCCATCCA	4231	TGGATGGATAGATGGATGAGTTG
2968	CCAACTCATCCATCTATCCATCC	4232	GGATGGATAGATGGATGAGTTGG
2969	ACCAACTCATCCATCTATCCATC	4233	GATGGATAGATGGATGAGTTGGT
2970	CACCAACTCATCCATCTATCCAT	4234	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
2971	CCACCAACTCATCCATCTATCCA	4235	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
2972	CCCACCAACTCATCCATCTATCC	4236	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
2973	ACCACCAACTCATCCATCTATC	4237	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGT
2974	TACCCACCAACTCATCCATCTAT	4238	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTA
2975	CTACCCACCAACTCATCCATCTA	4239	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
2976	TCTACCCACCAACTCATCCATCT	4240	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
2977	ATCTACCCACCAACTCATCCATC	4241	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
2978	AATCTACCCACCAACTCATCCAT	4242	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
2979	GAATCTACCCACCAACTCATCCA	4243	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTTC
2980	CGAATCTACCCACCAACTCATCC	4244	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTTCG
2981	ACGAATCTACCCACCAACTCATC	4245	GATGAGTTGGTGGGTAGATTTCGT
2982	CACGAATCTACCCACCAACTCAT	4246	ATGAGTTGGTGGGTAGATTTCGTG
2983	CCACGAATCTACCCACCAACTCA	4247	TGAGTTGGTGGGTAGATTTCGTGG
2984	GCCACGAATCTACCCACCAACTC	4248	GAGTTGGTGGGTAGATTTCGTGGC
2985	AGCCACGAATCTACCCACCAACT	4249	AGTTGGTGGGTAGATTTCGTGGCT
2986	TAGCCACGAATCTACCCACCAAC	4250	GTTGGTGGGTAGATTTCGTGGCTA
2987	CTAGCCACGAATCTACCCACCAA	4251	TTGGTGGGTAGATTTCGTGGCTAG
2988	TCTAGCCACGAATCTACCCACCA	4252	TGGTGGGTAGATTTCGTGGCTAGA
2989	ATCTAGCCACGAATCTACCCACC	4253	GGTGGGTAGATTTCGTGGCTAGAT
2990	CATCTAGCCACGAATCTACCCAC	4254	GTGGGTAGATTTCGTGGCTAGATG
2991	CCATCTAGCCACGAATCTACCCA	4255	TGGGTAGATTTCGTGGCTAGATGG
2992	TCCATCTAGCCACGAATCTACCC	4256	GGGTAGATTTCGTGGCTAGATGGA
2993	ATCCATCTAGCCACGAATCTACC	4257	GGTAGATTTCGTGGCTAGATGGAT
2994	CATCCATCTAGCCACGAATCTAC	4258	GTAGATTTCGTGGCTAGATGGATG
2995	TCATCCATCTAGCCACGAATCTA	4259	TAGATTTCGTGGCTAGATGGATGA

2996	ATCATCCATCTAGCCACGAATCT	4260	AGATTCGTGGCTAGATGGATGAT
2997	CATCATCCATCTAGCCACGAATC	4261	GATTCGTGGCTAGATGGATGATG
2998	CCATCATCCATCTAGCCACGAAT	4262	ATTCGTGGCTAGATGGATGATGG
2999	TCCATCATCCATCTAGCCACGAA	4263	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGA
3000	ATCCATCATCCATCTAGCCACGA	4264	TCGTGGCTAGATGGATGATGGAT
3001	CATCCATCATCCATCTAGCCACG	4265	CGTGGCTAGATGGATGATGGATG
3002	CCATCCATCATCCATCTAGCCAC	4266	GTGGCTAGATGGATGATGGATGG
3003	TCCATCCATCATCCATCTAGCCA	4267	TGGCTAGATGGATGATGGATGGA
3004	ATCCATCCATCATCCATCTAGCC	4268	GGCTAGATGGATGATGGATGGAT
3005	CATCCATCCATCATCCATCTAGC	4269	GCTAGATGGATGATGGATGGATG
3006	CCATCCATCCATCATCCATCTAG	4270	CTAGATGGATGATGGATGGATGG
3007	TCCATCCATCCATCATCCATCTA	4271	TAGATGGATGATGGATGGATGGA
3008	GTCCATCCATCCATCATCCATCT	4272	AGATGGATGATGGATGGATGGAC
3009	TGTCCATCCATCCATCATCCATC	4273	GATGGATGATGGATGGATGGACA
3010	CTGTCCATCCATCCATCATCCAT	4274	ATGGATGATGGATGGATGGACAG
3011	TCTGTCCATCCATCCATCATCCA	4275	TGGATGATGGATGGATGGACAGA
3012	ATCTGTCCATCCATCCATCATCC	4276	GGATGATGGATGGATGGACAGAT
3013	CATCTGTCCATCCATCCATCATC	4277	GATGATGGATGGATGGACAGATG
3014	CCATCTGTCCATCCATCCATCAT	4278	ATGATGGATGGATGGACAGATGG
3015	TCCATCTGTCCATCCATCCATCA	4279	TGATGGATGGATGGACAGATGGA
3016	ATCCATCTGTCCATCCATCCATC	4280	GATGGATGGATGGACAGATGGAT
3017	CATCCATCTGTCCATCCATCCAT	4281	ATGGATGGATGGACAGATGGATG
3018	CCATCCATCTGTCCATCCATCCA	4282	TGGATGGATGGACAGATGGATGG
3019	TCCATCCATCTGTCCATCCATCC	4283	GGATGGATGGACAGATGGATGGA
3020	ATCCATCCATCTGTCCATCCATC	4284	GATGGATGGACAGATGGATGGAT
3021	TATCCATCCATCTGTCCATCCAT	4285	ATGGATGGACAGATGGATGGATA
3022	ATATCCATCCATCTGTCCATCCA	4286	TGGATGGACAGATGGATGGATAT
3023	TATATCCATCCATCTGTCCATCC	4287	GGATGGACAGATGGATGGATATA
3024	ATATATCCATCCATCTGTCCATC	4288	GATGGACAGATGGATGGATATAT
3025	CATATATCCATCCATCTGTCCAT	4289	ATGGACAGATGGATGGATATATG
3026	TCATATATCCATCCATCTGTCCA	4290	TGGACAGATGGATGGATATATGA
3027	ATCATATATCCATCCATCTGTCC	4291	GGACAGATGGATGGATATATGAT
3028	AATCATATATCCATCCATCTGTCT	4292	GACAGATGGATGGATATATGATT
3029	CAATCATATATCCATCCATCTGT	4293	ACAGATGGATGGATATATGATTG
3030	TCAATCATATATCCATCCATCTG	4294	CAGATGGATGGATATATGATTGA
3031	TTCAATCATATATCCATCCATCT	4295	AGATGGATGGATATATGATTGAA
3032	GTTCATATATATCCATCCATC	4296	GATGGATGGATATATGATTGAAC

3033	AGTTCAATCATATATCCATCCAT	4297	ATGGATGGATATATGATTGAACT
3034	TAGTTCAATCATATATCCATCCA	4298	TGGATGGATATATGATTGAACTA
3035	ATAGTTCAATCATATATCCATCC	4299	GGATGGATATATGATTGAACTAT
3036	AATAGTTCAATCATATATCCATC	4300	GATGGATATATGATTGAACTATT
3037	CAATAGTTCAATCATATATCCAT	4301	ATGGATATATGATTGAACTATTG
3038	TCAATAGTTCAATCATATATCCA	4302	TGGATATATGATTGAACTATTGA
3039	TTCAATAGTTCAATCATATATCC	4303	GGATATATGATTGAACTATTGAA
3040	TTTCAATAGTTCAATCATATATC	4304	GATATATGATTGAACTATTGAAA
3041	CTTTCAATAGTTCAATCATATAT	4305	ATATATGATTGAACTATTGAAAG
3042	ACTTTCAATAGTTCAATCATATA	4306	TATATGATTGAACTATTGAAAGT
3043	TACTTTCAATAGTTCAATCATAT	4307	ATATGATTGAACTATTGAAAGTA
3044	ATACTTTCAATAGTTCAATCATA	4308	TATGATTGAACTATTGAAAGTAT
3045	TATACTTTCAATAGTTCAATCAT	4309	ATGATTGAACTATTGAAAGTATA
3046	CTATACTTTCAATAGTTCAATCA	4310	TGATTGAACTATTGAAAGTATAG
3047	TCTATACTTTCAATAGTTCAATC	4311	GATTGAACTATTGAAAGTATAGA
3048	ATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	4312	ATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
3049	CATCTATACTTTCAATAGTTCAA	4313	TTGAACTATTGAAAGTATAGATG
3050	ACATCTATACTTTCAATAGTTCA	4314	TGAACTATTGAAAGTATAGATGT
3051	TACATCTATACTTTCAATAGTTC	4315	GAACTATTGAAAGTATAGATGTA
3052	ATACATCTATACTTTCAATAGTT	4316	AACTATTGAAAGTATAGATGTAT
3053	CATACATCTATACTTTCAATAGT	4317	ACTATTGAAAGTATAGATGTATG
3054	CCATACATCTATACTTTCAATAG	4318	CTATTGAAAGTATAGATGTATGG
3055	TCCATACATCTATACTTTCAATA	4319	TATTGAAAGTATAGATGTATGGA
3056	ATCCATACATCTATACTTTCAAT	4320	ATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
3057	CATCCATACATCTATACTTTCAA	4321	TTGAAAGTATAGATGTATGGATG
3058	CCATCCATACATCTATACTTTCA	4322	TGAAAGTATAGATGTATGGATGG
3059	CCCATCCATACATCTATACTTTC	4323	GAAAGTATAGATGTATGGATGGG
3060	ACCCATCCATACATCTATACTTT	4324	AAAGTATAGATGTATGGATGGGT
3061	CACCCATCCATACATCTATACTT	4325	AAGTATAGATGTATGGATGGGTG
3062	TCACCCATCCATACATCTATACT	4326	AGTATAGATGTATGGATGGGTGA
3063	TTCACCCATCCATACATCTATAC	4327	GTATAGATGTATGGATGGGTGAA
3064	ATTCACCCATCCATACATCTATA	4328	TATAGATGTATGGATGGGTGAAT
3065	AATTCACCCATCCATACATCTAT	4329	ATAGATGTATGGATGGGTGAATT
3066	AAATTCACCCATCCATACATCTA	4330	TAGATGTATGGATGGGTGAATTT
3067	CAAATTCACCCATCCATACATCT	4331	AGATGTATGGATGGGTGAATTTG
3068	CCAAATTCACCCATCCATACATC	4332	GATGTATGGATGGGTGAATTTGG
3069	CCCAAATTCACCCATCCATACAT	4333	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGG

3070	CCCCAAATTCACCCATCCATACA	4334	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
3071	CCCCAAATTCACCCATCCATAC	4335	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
3072	ACCCCCAAATTCACCCATCCATA	4336	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
3073	TACCCCCAAATTCACCCATCCAT	4337	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGGTA
3074	TTACCCCCAAATTCACCCATCCA	4338	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA
3075	ATTACCCCCAAATTCACCCATCC	4339	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAAAT
3076	AATTACCCCCAAATTCACCCATC	4340	GATGGGTGAATTTGGGGGTAAATT
3077	CAATTACCCCCAAATTCACCCAT	4341	ATGGGTGAATTTGGGGGTAAATTG
3078	ACAATTACCCCCAAATTCACCCA	4342	TGGGTGAATTTGGGGGTAAATTGT
3079	AACAATTACCCCCAAATTCACCC	4343	GGGTGAATTTGGGGGTAAATTGTT
3080	TAACAATTACCCCCAAATTCACC	4344	GGTGAATTTGGGGGTAAATTGTTA
3081	CTAACAATTACCCCCAAATTCAC	4345	GTGAATTTGGGGGTAAATTGTTAG
3082	TCTAACAATTACCCCCAAATTCA	4346	TGAATTTGGGGGTAAATTGTTAGA
3083	ATCTAACAATTACCCCCAAATTC	4347	GAATTTGGGGGTAAATTGTTAGAT
3084	CATCTAACAATTACCCCCAAATT	4348	AATTTGGGGGTAAATTGTTAGATG
3085	TCATCTAACAATTACCCCCAAAT	4349	ATTTGGGGGTAAATTGTTAGATGA
3086	ATCATCTAACAATTACCCCCAAA	4350	TTTGGGGGTAAATTGTTAGATGAT
3087	CATCATCTAACAATTACCCCCAA	4351	TTGGGGGTAAATTGTTAGATGATG
3088	CCATCATCTAACAATTACCCCCA	4352	TGGGGGTAAATTGTTAGATGATGG
3089	TCCATCATCTAACAATTACCCCC	4353	GGGGGTAAATTGTTAGATGATGGA
3090	ATCCATCATCTAACAATTACCCC	4354	GGGGTAATTGTTAGATGATGGAT
3091	CATCCATCATCTAACAATTACCC	4355	GGGTAATTGTTAGATGATGGATG
3092	TCATCCATCATCTAACAATTACC	4356	GGTAATTGTTAGATGATGGATGA
3093	CTCATCCATCATCTAACAATTAC	4357	GTAATTGTTAGATGATGGATGAG
3094	ACTCATCCATCATCTAACAATTA	4358	TAATTGTTAGATGATGGATGAGT
3095	TACTCATCCATCATCTAACAATT	4359	AATTGTTAGATGATGGATGAGTA
3096	ATACTCATCCATCATCTAACAAT	4360	ATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
3097	TATACTCATCCATCATCTAACAA	4361	TTGTTAGATGATGGATGAGTATA
3098	CTATACTCATCCATCATCTAACA	4362	TGTTAGATGATGGATGAGTATAG
3099	TCTATACTCATCCATCATCTAAC	4363	GTTAGATGATGGATGAGTATAGA
3100	ATCTATACTCATCCATCATCTAA	4364	TTAGATGATGGATGAGTATAGAT
3101	CATCTATACTCATCCATCATCTA	4365	TAGATGATGGATGAGTATAGATG
3102	TCATCTATACTCATCCATCATCT	4366	AGATGATGGATGAGTATAGATGA
3103	TTCATCTATACTCATCCATCATC	4367	GATGATGGATGAGTATAGATGAA
3104	ATTCATCTATACTCATCCATCAT	4368	ATGATGGATGAGTATAGATGAAT
3105	CATTCATCTATACTCATCCATCA	4369	TGATGGATGAGTATAGATGAATG
3106	TCATTCATCTATACTCATCCATC	4370	GATGGATGAGTATAGATGAATGA

3107	ATCATTTCATCTATACTCATCCAT	4371	ATGGATGAGTATAGATGAATGAT
3108	CATCATTTCATCTATACTCATCCA	4372	TGGATGAGTATAGATGAATGATG
3109	CCATCATTTCATCTATACTCATCC	4373	GGATGAGTATAGATGAATGATGG
3110	TCCATCATTTCATCTATACTCATC	4374	GATGAGTATAGATGAATGATGGA
3111	ATCCATCATTTCATCTATACTCAT	4375	ATGAGTATAGATGAATGATGGAT
3112	CATCCATCATTTCATCTATACTCA	4376	TGAGTATAGATGAATGATGGATG
3113	CCATCCATCATTTCATCTATACTC	4377	GAGTATAGATGAATGATGGATGG
3114	TCCATCCATCATTTCATCTATACT	4378	AGTATAGATGAATGATGGATGGA
3115	ATCCATCCATCATTTCATCTATAC	4379	GTATAGATGAATGATGGATGGAT
3116	TATCCATCCATCATTTCATCTATA	4380	TATAGATGAATGATGGATGGATA
3117	TTATCCATCCATCATTTCATCTAT	4381	ATAGATGAATGATGGATGGATAA
3118	GTTATCCATCCATCATTTCATCTA	4382	TAGATGAATGATGGATGGATAAC
3119	AGTTATCCATCCATCATTTCATCT	4383	AGATGAATGATGGATGGATAACT
3120	AAGTTATCCATCCATCATTTCATC	4384	GATGAATGATGGATGGATAACTT
3121	CAAGTTATCCATCCATCATTTCAT	4385	ATGAATGATGGATGGATAACTTG
3122	TCAAGTTATCCATCCATCATTCA	4386	TGAATGATGGATGGATAACTTGA
3123	ATCAAGTTATCCATCCATCATTTC	4387	GAATGATGGATGGATAACTTGAT
3124	CATCAAGTTATCCATCCATCATT	4388	AATGATGGATGGATAACTTGATG
3125	TCATCAAGTTATCCATCCATCAT	4389	ATGATGGATGGATAACTTGATGA
3126	CTCATCAAGTTATCCATCCATCA	4390	TGATGGATGGATAACTTGATGAG
3127	ACTCATCAAGTTATCCATCCATC	4391	GATGGATGGATAACTTGATGAGT
3128	CACTCATCAAGTTATCCATCCAT	4392	ATGGATGGATAACTTGATGAGTG
3129	CCACTCATCAAGTTATCCATCCA	4393	TGGATGGATAACTTGATGAGTGG
3130	TCCACTCATCAAGTTATCCATCC	4394	GGATGGATAACTTGATGAGTGGGA
3131	ATCCACTCATCAAGTTATCCATC	4395	GATGGATAACTTGATGAGTGGAT
3132	TATCCACTCATCAAGTTATCCAT	4396	ATGGATAACTTGATGAGTGGATA
3133	CTATCCACTCATCAAGTTATCCA	4397	TGGATAACTTGATGAGTGGATAG
3134	TCTATCCACTCATCAAGTTATCC	4398	GGATAACTTGATGAGTGGATAGA
3135	ATCTATCCACTCATCAAGTTATC	4399	GATAACTTGATGAGTGGATAGAT
3136	TATCTATCCACTCATCAAGTTAT	4400	ATAACTTGATGAGTGGATAGATA
3137	CTATCTATCCACTCATCAAGTTA	4401	TAACTTGATGAGTGGATAGATAG
3138	TCTATCTATCCACTCATCAAGTT	4402	AACTTGATGAGTGGATAGATAGA
3139	ATCTATCTATCCACTCATCAAGT	4403	ACTTGATGAGTGGATAGATAGAT
3140	AATCTATCTATCCACTCATCAAG	4404	CTTGATGAGTGGATAGATAGATT
3141	CAATCTATCTATCCACTCATCAA	4405	TTGATGAGTGGATAGATAGATTG
3142	GCAATCTATCTATCCACTCATCA	4406	TGATGAGTGGATAGATAGATTGC
3143	AGCAATCTATCTATCCACTCATC	4407	GATGAGTGGATAGATAGATTGCT

3144	CAGCAATCTATCTATCCACTCAT	4408	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
3145	CCAGCAATCTATCTATCCACTCA	4409	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGG
3146	TCCAGCAATCTATCTATCCACTC	4410	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
3147	ATCCAGCAATCTATCTATCCACT	4411	AGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
3148	TATCCAGCAATCTATCTATCCAC	4412	GTGGATAGATAGATTGCTGGATA
3149	CTATCCAGCAATCTATCTATCCA	4413	TGGATAGATAGATTGCTGGATAG
3150	TCTATCCAGCAATCTATCTATCC	4414	GGATAGATAGATTGCTGGATAGA
3151	ATCTATCCAGCAATCTATCTATC	4415	GATAGATAGATTGCTGGATAGAT
3152	CATCTATCCAGCAATCTATCTAT	4416	ATAGATAGATTGCTGGATAGATG
3153	TCATCTATCCAGCAATCTATCTA	4417	TAGATAGATTGCTGGATAGATGA
3154	ATCATCTATCCAGCAATCTATCT	4418	AGATAGATTGCTGGATAGATGAT
3155	AATCATCTATCCAGCAATCTATC	4419	GATAGATTGCTGGATAGATGATT
3156	CAATCATCTATCCAGCAATCTAT	4420	ATAGATTGCTGGATAGATGATTG
3157	TCAATCATCTATCCAGCAATCTA	4421	TAGATTGCTGGATAGATGATTGA
3158	GTCAATCATCTATCCAGCAATCT	4422	AGATTGCTGGATAGATGATTGAC
3159	AGTCAATCATCTATCCAGCAATC	4423	GATTGCTGGATAGATGATTGACT
3160	CAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	4424	ATTGCTGGATAGATGATTGACTG
3161	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	4425	TTGCTGGATAGATGATTGACTGG
3162	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	4426	TGCTGGATAGATGATTGACTGGG
3163	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	4427	GCTGGATAGATGATTGACTGGGT
3164	CACCCAGTCAATCATCTATCCAG	4428	CTGGATAGATGATTGACTGGGTG
3165	CCACCCAGTCAATCATCTATCCA	4429	TGGATAGATGATTGACTGGGTGG
3166	TCCACCCAGTCAATCATCTATCC	4430	GGATAGATGATTGACTGGGTGGA
3167	ATCCACCCAGTCAATCATCTATC	4431	GATAGATGATTGACTGGGTGGAT
3168	TATCCACCCAGTCAATCATCTAT	4432	ATAGATGATTGACTGGGTGGATA
3169	CTATCCACCCAGTCAATCATCTA	4433	TAGATGATTGACTGGGTGGATAG
3170	TCTATCCACCCAGTCAATCATCT	4434	AGATGATTGACTGGGTGGATAGA
3171	ATCTATCCACCCAGTCAATCATC	4435	GATGATTGACTGGGTGGATAGAT
3172	CATCTATCCACCCAGTCAATCAT	4436	ATGATTGACTGGGTGGATAGATG
3173	TCATCTATCCACCCAGTCAATCA	4437	TGATTGACTGGGTGGATAGATGA
3174	TTCATCTATCCACCCAGTCAATC	4438	GATTGACTGGGTGGATAGATGAA
3175	TTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	4439	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
3176	ATTTTCATCTATCCACCCAGTCAA	4440	TTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
3177	CATTTTCATCTATCCACCCAGTCA	4441	TGACTGGGTGGATAGATGAAATG
3178	ACATTTTCATCTATCCACCCAGTC	4442	GACTGGGTGGATAGATGAAATGT
3179	AACATTTTCATCTATCCACCCAGT	4443	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTT
3180	CAACATTTTCATCTATCCACCCAG	4444	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTG

3181	CCAACATTTTCATCTATCCACCCA	4445	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
3182	TCCAACATTTTCATCTATCCACCC	4446	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
3183	ATCCAACATTTTCATCTATCCACC	4447	GGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
3184	CATCCAACATTTTCATCTATCCAC	4448	GTGGATAGATGAAATGTTGGATG
3185	TCATCCAACATTTTCATCTATCCA	4449	TGGATAGATGAAATGTTGGATGA
3186	CTCATCCAACATTTTCATCTATCC	4450	GGATAGATGAAATGTTGGATGAG
3187	GCTCATCCAACATTTTCATCTATC	4451	GATAGATGAAATGTTGGATGAGC
3188	TGCTCATCCAACATTTTCATCTAT	4452	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCA
3189	CTGCTCATCCAACATTTTCATCTA	4453	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
3190	TCTGCTCATCCAACATTTTCATCT	4454	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
3191	ATCTGCTCATCCAACATTTTCATC	4455	GATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
3192	AATCTGCTCATCCAACATTTTCAT	4456	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
3193	TAATCTGCTCATCCAACATTTCA	4457	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
3194	TTAATCTGCTCATCCAACATTTT	4458	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAA
3195	CTTAATCTGCTCATCCAACATTT	4459	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAG
3196	ACTTAATCTGCTCATCCAACATT	4460	AATGTTGGATGAGCAGATTAAGT
3197	AACTTAATCTGCTCATCCAACAT	4461	ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTT
3198	CAACTTAATCTGCTCATCCAACA	4462	TGTTGGATGAGCAGATTAAGTTG
3199	ACA ACTTAATCTGCTCATCCAAC	4463	GTTGGATGAGCAGATTAAGTTGT
3200	TACA ACTTAATCTGCTCATCCAA	4464	TTGGATGAGCAGATTAAGTTGTA
3201	ATACA ACTTAATCTGCTCATCCA	4465	TGGATGAGCAGATTAAGTTGTAT
3202	AATACA ACTTAATCTGCTCATCC	4466	GGATGAGCAGATTAAGTTGTATT
3203	CAATACA ACTTAATCTGCTCATC	4467	GATGAGCAGATTAAGTTGTATTG
3204	CCAATACA ACTTAATCTGCTCAT	4468	ATGAGCAGATTAAGTTGTATTGG
3205	TCCAATACA ACTTAATCTGCTCA	4469	TGAGCAGATTAAGTTGTATTGGA
3206	ATCCAATACA ACTTAATCTGCTC	4470	GAGCAGATTAAGTTGTATTGGAT
3207	CATCCAATACA ACTTAATCTGCT	4471	AGCAGATTAAGTTGTATTGGATG
3208	CCATCCAATACA ACTTAATCTGC	4472	GCAGATTAAGTTGTATTGGATGG
3209	CCCATCCAATACA ACTTAATCTG	4473	CAGATTAAGTTGTATTGGATGGG
3210	TCCCATCCAATACA ACTTAATCT	4474	AGATTAAGTTGTATTGGATGGGA
3211	ATCCCATCCAATACA ACTTAATC	4475	GATTAAGTTGTATTGGATGGGAT
3212	CATCCCATCCAATACA ACTTAAT	4476	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATG
3213	CCATCCCATCCAATACA ACTTAA	4477	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGG
3214	TCCATCCCATCCAATACA ACTTA	4478	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
3215	ATCCATCCCATCCAATACA ACTT	4479	AAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
3216	CATCCATCCCATCCAATACA ACT	4480	AGTTGTATTGGATGGGATGGATG
3217	CCATCCATCCCATCCAATACA AC	4481	GTTGTATTGGATGGGATGGATGG

3218	TCCATCCATCCCATCCAATACAA	4482	TTGTATTGGATGGGATGGATGGA
3219	TTCCATCCATCCCATCCAATACA	4483	TGTATTGGATGGGATGGATGGAA
3220	CTTCCATCCATCCCATCCAATAC	4484	GTATTGGATGGGATGGATGGAAG
3221	ACTTCCATCCATCCCATCCAATA	4485	TATTGGATGGGATGGATGGAAGT
3222	CACTTCCATCCATCCCATCCAAT	4486	ATTGGATGGGATGGATGGAAGTG
3223	ACACTTCCATCCATCCCATCCAA	4487	TTGGATGGGATGGATGGAAGTGT
3224	CACACTTCCATCCATCCCATCCA	4488	TGGATGGGATGGATGGAAGTGTG
3225	CCACACTTCCATCCATCCCATCC	4489	GGATGGGATGGATGGAAGTGTGG
3226	ACCACACTTCCATCCATCCCATC	4490	GATGGGATGGATGGAAGTGTGGT
3227	AACCACACTTCCATCCATCCCAT	4491	ATGGGATGGATGGAAGTGTGGTT
3228	CAACCACACTTCCATCCATCCCA	4492	TGGGATGGATGGAAGTGTGGTTG
3229	TCAACCACACTTCCATCCATCCC	4493	GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGA
3230	CTCAACCACACTTCCATCCATCC	4494	GGATGGATGGAAGTGTGGTTGAG
3231	ACTCAACCACACTTCCATCCATC	4495	GATGGATGGAAGTGTGGTTGAGT
3232	AACTCAACCACACTTCCATCCAT	4496	ATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTT
3233	TAACTCAACCACACTTCCATCCA	4497	TGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTA
3234	ATAACTCAACCACACTTCCATCC	4498	GGATGGAAGTGTGGTTGAGTTAT
3235	AATAACTCAACCACACTTCCATC	4499	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATT
3236	TAATAACTCAACCACACTTCCAT	4500	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTA
3237	CTAATAACTCAACCACACTTCCA	4501	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG
3238	TCTAATAACTCAACCACACTTCC	4502	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
3239	TTCTAATAACTCAACCACACTTC	4503	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
3240	CTTCTAATAACTCAACCACACTT	4504	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
3241	CCTTCTAATAACTCAACCACACT	4505	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
3242	TCCTTCTAATAACTCAACCACAC	4506	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
3243	TTCTTCTAATAACTCAACCACA	4507	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
3244	CTTCTTCTAATAACTCAACCAC	4508	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
3245	TCTTCTTCTAATAACTCAACCA	4509	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
3246	ATCTTCTTCTAATAACTCAACC	4510	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
3247	AATCTTCTTCTAATAACTCAAC	4511	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
3248	CAATCTTCTTCTAATAACTCAA	4512	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
3249	TCAATCTTCTTCTAATAACTCA	4513	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
3250	CTCAATCTTCTTCTAATAACTC	4514	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
3251	ACTCAATCTTCTTCTAATAACT	4515	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
3252	TACTCAATCTTCTTCTAATAAC	4516	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
3253	CTACTCAATCTTCTTCTAATAA	4517	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
3254	TCTACTCAATCTTCTTCTAATA	4518	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA

3255	ATCTACTCAATCTTCCTTCTAAT	4519	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT
3256	TATCTACTCAATCTTCCTTCTAA	4520	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
3257	CTATCTACTCAATCTTCCTTCTA	4521	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
3258	CCTATCTACTCAATCTTCCTTCT	4522	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
3259	ACCTATCTACTCAATCTTCCTTC	4523	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
3260	CACCTATCTACTCAATCTTCCTT	4524	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
3261	TCACCTATCTACTCAATCTTCCT	4525	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
3262	TTCACCTATCTACTCAATCTTCC	4526	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
3263	ATTCACCTATCTACTCAATCTTC	4527	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
3264	AATTCACCTATCTACTCAATCTT	4528	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATT
3265	AAATTCACCTATCTACTCAATCT	4529	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
3266	CAAATTCACCTATCTACTCAATC	4530	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
3267	ACAAATTCACCTATCTACTCAAT	4531	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
3268	AACAAATTCACCTATCTACTCAA	4532	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
3269	CAACAAATTCACCTATCTACTCA	4533	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
3270	TCAACAAATTCACCTATCTACTC	4534	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
3271	ATCAACAAATTCACCTATCTACT	4535	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
3272	TATCAACAAATTCACCTATCTAC	4536	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
3273	CTATCAACAAATTCACCTATCTA	4537	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
3274	ACTATCAACAAATTCACCTATCT	4538	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGT
3275	GACTATCAACAAATTCACCTATC	4539	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
3276	TGACTATCAACAAATTCACCTAT	4540	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
3277	CTGACTATCAACAAATTCACCTA	4541	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
3278	TCTGACTATCAACAAATTCACCT	4542	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
3279	ATCTGACTATCAACAAATTCACC	4543	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
3280	CATCTGACTATCAACAAATTCAC	4544	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATG
3281	CCATCTGACTATCAACAAATTC	4545	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
3282	CCCATCTGACTATCAACAAATTC	4546	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
3283	ACCCATCTGACTATCAACAAATT	4547	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
3284	TACCCATCTGACTATCAACAAAT	4548	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
3285	CTACCCATCTGACTATCAACAAA	4549	TTTGTGATAGTCAGATGGGTAG
3286	TCTACCCATCTGACTATCAACAA	4550	TTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
3287	ATCTACCCATCTGACTATCAACA	4551	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGAT
3288	TATCTACCCATCTGACTATCAAC	4552	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATA
3289	CTATCTACCCATCTGACTATCAA	4553	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
3290	CCTATCTACCCATCTGACTATCA	4554	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
3291	ACCTATCTACCCATCTGACTATC	4555	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGT

3292	TACCTATCTACCCATCTGACTAT	4556	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
3293	CTACCTATCTACCCATCTGACTA	4557	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTAG
3294	TCTACCTATCTACCCATCTGACT	4558	AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGA
3295	ATCTACCTATCTACCCATCTGAC	4559	GTCAGATGGGTAGATAGGTAGAT
3296	CATCTACCTATCTACCCATCTGA	4560	TCAGATGGGTAGATAGGTAGATG
3297	CCATCTACCTATCTACCCATCTG	4561	CAGATGGGTAGATAGGTAGATGG
3298	TCCATCTACCTATCTACCCATCT	4562	AGATGGGTAGATAGGTAGATGGA
3299	ATCCATCTACCTATCTACCCATC	4563	GATGGGTAGATAGGTAGATGGAT
3300	CATCCATCTACCTATCTACCCAT	4564	ATGGGTAGATAGGTAGATGGATG
3301	CCATCCATCTACCTATCTACCCA	4565	TGGGTAGATAGGTAGATGGATGG
3302	TCCATCCATCTACCTATCTACCC	4566	GGGTAGATAGGTAGATGGATGGA
3303	ATCCATCCATCTACCTATCTACC	4567	GGTAGATAGGTAGATGGATGGAT
3304	CATCCATCCATCTACCTATCTAC	4568	GTAGATAGGTAGATGGATGGATG
3305	CCATCCATCCATCTACCTATCTA	4569	TAGATAGGTAGATGGATGGATGG
3306	TCCATCCATCCATCTACCTATCT	4570	AGATAGGTAGATGGATGGATGGA
3307	ATCCATCCATCCATCTACCTATC	4571	GATAGGTAGATGGATGGATGGAT
3308	CATCCATCCATCCATCTACCTAT	4572	ATAGGTAGATGGATGGATGGATG
3309	CCATCCATCCATCCATCTACCTA	4573	TAGGTAGATGGATGGATGGATGG
3310	TCCATCCATCCATCCATCTACCT	4574	AGGTAGATGGATGGATGGATGGA
3311	ATCCATCCATCCATCCATCTACC	4575	GGTAGATGGATGGATGGATGGAT
3312	CATCCATCCATCCATCCATCTAC	4576	GTAGATGGATGGATGGATGGATG
3313	CCATCCATCCATCCATCCATCTA	4577	TAGATGGATGGATGGATGGATGG
3314	TCCATCCATCCATCCATCCATCT	4578	AGATGGATGGATGGATGGATGGA
3315	ATCCATCCATCCATCCATCCATC	4579	GATGGATGGATGGATGGATGGAT
3316	CATCCATCCATCCATCCATCCAT	4580	ATGGATGGATGGATGGATGGATG
3317	ACATCCATCCATCCATCCATCCA	4581	TGGATGGATGGATGGATGGATGT
3318	TACATCCATCCATCCATCCATCC	4582	GGATGGATGGATGGATGGATGTA
3319	ATACATCCATCCATCCATCCATC	4583	GATGGATGGATGGATGGATGTAT
3320	TATACATCCATCCATCCATCCAT	4584	ATGGATGGATGGATGGATGTATA
3321	CTATACATCCATCCATCCATCCA	4585	TGGATGGATGGATGGATGTATAG
3322	CCTATACATCCATCCATCCATCC	4586	GGATGGATGGATGGATGTATAGG
3323	GCCTATACATCCATCCATCCATC	4587	GATGGATGGATGGATGTATAGGC
3324	TGCCTATACATCCATCCATCCAT	4588	ATGGATGGATGGATGTATAGGCA
3325	CTGCCTATACATCCATCCATCCA	4589	TGGATGGATGGATGTATAGGCAG
3326	TCTGCCTATACATCCATCCATCC	4590	GGATGGATGGATGTATAGGCAGA
3327	ATCTGCCTATACATCCATCCATC	4591	GATGGATGGATGTATAGGCAGAT
3328	CATCTGCCTATACATCCATCCAT	4592	ATGGATGGATGTATAGGCAGATG

3329	CCATCTGCCTATAACATCCATCCA	4593	TGGATGGATGTATAGGCAGATGG
3330	TCCATCTGCCTATAACATCCATCC	4594	GGATGGATGTATAGGCAGATGGA
3331	GTCCATCTGCCTATAACATCCATC	4595	GATGGATGTATAGGCAGATGGAC
3332	TGTCCATCTGCCTATAACATCCAT	4596	ATGGATGTATAGGCAGATGGACA
3333	TTGTCCATCTGCCTATAACATCCA	4597	TGGATGTATAGGCAGATGGACAA
3334	TTTGTCCATCTGCCTATAACATCC	4598	GGATGTATAGGCAGATGGACAAA
3335	ATTTGTCCATCTGCCTATAACATC	4599	GATGTATAGGCAGATGGACAAAT
3336	CATTTGTCCATCTGCCTATAACAT	4600	ATGTATAGGCAGATGGACAAATG
3337	CCATTTGTCCATCTGCCTATAACA	4601	TGTATAGGCAGATGGACAAATGG
3338	TCCATTTGTCCATCTGCCTATAAC	4602	GTATAGGCAGATGGACAAATGGA
3339	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	4603	TATAGGCAGATGGACAAATGGAT
3340	CATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	4604	ATAGGCAGATGGACAAATGGATG
3341	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	4605	TAGGCAGATGGACAAATGGATGA
3342	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	4606	AGGCAGATGGACAAATGGATGAA
3343	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	4607	GGCAGATGGACAAATGGATGAAT
3344	CATTCATCCATTTGTCCATCTGC	4608	GCAGATGGACAAATGGATGAATG
3345	CCATTCATCCATTTGTCCATCTG	4609	CAGATGGACAAATGGATGAATGG
3346	CCCATTCATCCATTTGTCCATCT	4610	AGATGGACAAATGGATGAATGGG
3347	ACCCATTCATCCATTTGTCCATC	4611	GATGGACAAATGGATGAATGGGT
3348	CACCCATTCATCCATTTGTCCAT	4612	ATGGACAAATGGATGAATGGGTG
3349	CCACCCATTCATCCATTTGTCCA	4613	TGGACAAATGGATGAATGGGTGG
3350	CCCACCCATTCATCCATTTGTCC	4614	GGACAAATGGATGAATGGGTGGG
3351	ACCCACCCATTCATCCATTTGTC	4615	GACAAATGGATGAATGGGTGGGT
3352	CACCCACCCATTCATCCATTTGT	4616	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
3353	CCACCCACCCATTCATCCATTTG	4617	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
3354	TCCACCCACCCATTCATCCATTT	4618	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
3355	ATCCACCCACCCATTCATCCATT	4619	AATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
3356	CATCCACCCACCCATTCATCCAT	4620	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
3357	TCATCCACCCACCCATTCATCCA	4621	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
3358	TTCATCCACCCACCCATTCATCC	4622	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
3359	ATTCATCCACCCACCCATTCATC	4623	GATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
3360	CATTCATCCACCCACCCATTCAT	4624	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATG
3361	CCATTCATCCACCCACCCATTCA	4625	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
3362	TCCATTCATCCACCCACCCATTC	4626	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
3363	TTCCATTCATCCACCCACCCATT	4627	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
3364	CTTCCATTCATCCACCCACCCAT	4628	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
3365	CCTTCCATTCATCCACCCACCCA	4629	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG

3366	TCCTTCCATTCATCCACCCACCC	4630	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA
3367	ATCCTTCCATTCATCCACCCACC	4631	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
3368	CATCCTTCCATTCATCCACCCAC	4632	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
3369	ACATCCTTCCATTCATCCACCCA	4633	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGT
3370	CACATCCTTCCATTCATCCACCC	4634	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
3371	ACACATCCTTCCATTCATCCACC	4635	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
3372	CACACATCCTTCCATTCATCCAC	4636	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
3373	CCACACATCCTTCCATTCATCCA	4637	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
3374	ACCACACATCCTTCCATTCATCC	4638	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
3375	AACCACACATCCTTCCATTCATC	4639	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
3376	CAACCACACATCCTTCCATTCAT	4640	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
3377	TCAACCACACATCCTTCCATTCA	4641	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
3378	TTCAACCACACATCCTTCCATTC	4642	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA
3379	GTTCAACCACACATCCTTCCATT	4643	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
3380	AGTTCAACCACACATCCTTCCAT	4644	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
3381	TAGTTCAACCACACATCCTTCCA	4645	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
3382	ATAGTTCAACCACACATCCTTCC	4646	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
3383	AATAGTTCAACCACACATCCTTC	4647	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
3384	CAATAGTTCAACCACACATCCTT	4648	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
3385	GCAATAGTTCAACCACACATCCT	4649	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
3386	TGCAATAGTTCAACCACACATCC	4650	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
3387	TTGCAATAGTTCAACCACACATC	4651	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
3388	CTTGCAATAGTTCAACCACACAT	4652	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
3389	ACTTGCAATAGTTCAACCACACA	4653	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
3390	TACTTGCAATAGTTCAACCACAC	4654	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
3391	ATACTTGCAATAGTTCAACCACA	4655	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
3392	AATACTTGCAATAGTTCAACCAC	4656	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
3393	CAATACTTGCAATAGTTCAACCA	4657	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
3394	TCAATACTTGCAATAGTTCAACC	4658	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
3395	ATCAATACTTGCAATAGTTCAAC	4659	GTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
3396	TATCAATACTTGCAATAGTTCAA	4660	TTGAACTATTGCAAGTATTGATA
3397	TTATCAATACTTGCAATAGTTCA	4661	TGAACTATTGCAAGTATTGATAA
3398	ATTATCAATACTTGCAATAGTTC	4662	GAACTATTGCAAGTATTGATAAT
3399	AATTATCAATACTTGCAATAGTT	4663	AACTATTGCAAGTATTGATAATT
3400	CAATTATCAATACTTGCAATAGT	4664	ACTATTGCAAGTATTGATAATTG
3401	CCAATTATCAATACTTGCAATAG	4665	CTATTGCAAGTATTGATAATTGG
3402	CCAATTATCAATACTTGCAATA	4666	TATTGCAAGTATTGATAATTGGG

3403	ACCCAATTATCAATACTTGCAAT	4667	ATTGCAAGTATTGATAATTGGGT
3404	AACCCAATTATCAATACTTGCAA	4668	TTGCAAGTATTGATAATTGGGTT
3405	GAACCCAATTATCAATACTTGCA	4669	TGCAAGTATTGATAATTGGGTTC
3406	TGAACCCAATTATCAATACTTGC	4670	GCAAGTATTGATAATTGGGTTCA
3407	ATGAACCCAATTATCAATACTTG	4671	CAAGTATTGATAATTGGGTTTCAT
3408	TATGAACCCAATTATCAATACTT	4672	AAGTATTGATAATTGGGTTTCATA
3409	TTATGAACCCAATTATCAATACT	4673	AGTATTGATAATTGGGTTTCATAA
3410	ATTATGAACCCAATTATCAATAC	4674	GTATTGATAATTGGGTTTCATAAT
3411	AATTATGAACCCAATTATCAATA	4675	TATTGATAATTGGGTTTCATAATT
3412	AAATTATGAACCCAATTATCAAT	4676	ATTGATAATTGGGTTTCATAATTT
3413	GAAATTATGAACCCAATTATCAA	4677	TTGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
3414	AGAAATTATGAACCCAATTATCA	4678	TGATAATTGGGTTTCATAATTTCTG
3415	CAGAAATTATGAACCCAATTATC	4679	GATAATTGGGTTTCATAATTTCTGA
3416	TCAGAAATTATGAACCCAATTAT	4680	ATAATTGGGTTTCATAATTTCTGAA
3417	TTCAGAAATTATGAACCCAATTA	4681	TAATTGGGTTTCATAATTTCTGAAT
3418	ATTCAGAAATTATGAACCCAATT	4682	ATTGGGTTTCATAATTTCTGAATA
3419	TATTCAGAAATTATGAACCCAAT	4683	TTGGGTTTCATAATTTCTGAATAT
3420	ATATTCAGAAATTATGAACCCAA	4684	TGGGTTTCATAATTTCTGAATATT
3421	AATATTCAGAAATTATGAACCCA	4685	GGGTTTCATAATTTCTGAATATTT
3422	AAATATTCAGAAATTATGAACCC	4686	GGTTCATAATTTCTGAATATTTA
3423	TAAATATTCAGAAATTATGAACC	4687	GTTTCATAATTTCTGAATATTTAG
3424	CTAAATATTCAGAAATTATGAAC	4688	TTCATAATTTCTGAATATTTAGAT
3425	TCTAAATATTCAGAAATTATGAA	4689	TCATAATTTCTGAATATTTAGATG
3426	ATCTAAATATTCAGAAATTATGA	4690	CATAATTTCTGAATATTTAGATGG
3427	CATCTAAATATTCAGAAATTATG	4691	ATAATTTCTGAATATTTAGATGGA
3428	CCATCTAAATATTCAGAAATTAT	4692	AATTTCTGAATATTTAGATGGAT
3429	TCCATCTAAATATTCAGAAATTA	4693	ATTTCTGAATATTTAGATGGATG
3430	ATCCATCTAAATATTCAGAAATT	4694	TTTCTGAATATTTAGATGGATGG
3431	CATCCATCTAAATATTCAGAAAT	4695	TTCTGAATATTTAGATGGATGGT
3432	CCATCCATCTAAATATTCAGAAA	4696	TCTGAATATTTAGATGGATGGTT
3433	ACCATCCATCTAAATATTCAGAA	4697	CTGAATATTTAGATGGATGGTTG
3434	AACCATCCATCTAAATATTCAGA	4698	TGAATATTTAGATGGATGGTTGT
3435	CAACCATCCATCTAAATATTCAG	4699	GAATATTTAGATGGATGGTTGTG
3436	ACAACCATCCATCTAAATATTC	4700	AATATTTAGATGGATGGTTGTGA
3437	CACAACCATCCATCTAAATATTC	4701	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAG
3438	TCACAACCATCCATCTAAATATT	4702	
3439	CTCACAACCATCCATCTAAATAT	4703	

3440	ACTCACAACCATCCATCTAAATA	4704	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
3441	CACTCACAACCATCCATCTAAAT	4705	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
3442	CCACTCACAACCATCCATCTAAA	4706	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
3443	GCCACTCACAACCATCCATCTAA	4707	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
3444	AGCCACTCACAACCATCCATCTA	4708	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
3445	CAGCCACTCACAACCATCCATCT	4709	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG
3446	CCAGCCACTCACAACCATCCATC	4710	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG
3447	ACCAGCCACTCACAACCATCCAT	4711	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
3448	CACCAGCCACTCACAACCATCCA	4712	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
3449	CCACCAGCCACTCACAACCATCC	4713	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
3450	TCCACCAGCCACTCACAACCATC	4714	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
3451	GTCCACCAGCCACTCACAACCAT	4715	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGAC
3452	TGTCCACCAGCCACTCACAACCA	4716	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACA
3453	CTGTCCACCAGCCACTCACAACC	4717	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
3454	TCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	4718	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
3455	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	4719	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
3456	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	4720	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
3457	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	4721	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
3458	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	4722	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
3459	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	4723	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
3460	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	4724	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
3461	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	4725	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
3462	ATTTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	4726	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAAAT
3463	CATTTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	4727	GGCTGGTGGACAGACGAAAAAATG
3464	CCATTTTTTCGTCTGTCCACCAGC	4728	GCTGGTGGACAGACGAAAAAATGG
3465	TCCATTTTTTCGTCTGTCCACCAG	4729	CTGGTGGACAGACGAAAAAATGGA
3466	ATCCATTTTTTCGTCTGTCCACCA	4730	TGGTGGACAGACGAAAAAATGGAT
3467	CATCCATTTTTTCGTCTGTCCACC	4731	GGTGGACAGACGAAAAAATGGATG
3468	CCATCCATTTTTTCGTCTGTCCAC	4732	GTGGACAGACGAAAAAATGGATGG
3469	ACCATCCATTTTTTCGTCTGTCCA	4733	TGGACAGACGAAAAAATGGATGGT
3470	AACCATCCATTTTTTCGTCTGTCC	4734	GGACAGACGAAAAAATGGATGGTT
3471	CAACCATCCATTTTTTCGTCTGTC	4735	GACAGACGAAAAAATGGATGGTTG
3472	CCAACCATCCATTTTTTCGTCTGT	4736	ACAGACGAAAAAATGGATGGTTGG
3473	TCCAACCATCCATTTTTTCGTCTG	4737	CAGACGAAAAAATGGATGGTTGGA
3474	ATCCAACCATCCATTTTTTCGTCT	4738	AGACGAAAAAATGGATGGTTGGAT
3475	TATCCAACCATCCATTTTTTCGTCT	4739	GACGAAAAAATGGATGGTTGGATA
3476	TTATCCAACCATCCATTTTTTCGT	4740	ACGAAAAAATGGATGGTTGGATAA

3477	TTTATCCAACCATCCATTTTTTCG	4741	CGAAAAATGGATGGTTGGATAAA
3478	ATTTATCCAACCATCCATTTTTTC	4742	GAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
3479	AATTTATCCAACCATCCATTTTT	4743	AAAAATGGATGGTTGGATAAATT
3480	CAATTTATCCAACCATCCATTTT	4744	AAAATGGATGGTTGGATAAATTG
3481	TCAATTTATCCAACCATCCATTT	4745	AAATGGATGGTTGGATAAATTGA
3482	ATCAATTTATCCAACCATCCATT	4746	AATGGATGGTTGGATAAATTGAT
3483	CATCAATTTATCCAACCATCCAT	4747	ATGGATGGTTGGATAAATTGATG
3484	CCATCAATTTATCCAACCATCCA	4748	TGGATGGTTGGATAAATTGATGG
3485	CCCATCAATTTATCCAACCATCC	4749	GGATGGTTGGATAAATTGATGGG
3486	ACCATCAATTTATCCAACCATC	4750	GATGGTTGGATAAATTGATGGGT
3487	CACCCATCAATTTATCCAACCAT	4751	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
3488	CCACCCATCAATTTATCCAACCA	4752	TGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
3489	TCCACCCATCAATTTATCCAACC	4753	GGTTGGATAAATTGATGGGTGGA
3490	ATCCACCCATCAATTTATCCAAC	4754	GTTGGATAAATTGATGGGTGGAT
3491	CATCCACCCATCAATTTATCCAA	4755	TTGGATAAATTGATGGGTGGATG
3492	CCATCCACCCATCAATTTATCCA	4756	TGGATAAATTGATGGGTGGATGG
3493	TCCATCCACCCATCAATTTATCC	4757	GGATAAATTGATGGGTGGATGGA
3494	ATCCATCCACCCATCAATTTATC	4758	GATAAATTGATGGGTGGATGGAT
3495	CATCCATCCACCCATCAATTTAT	4759	ATAAATTGATGGGTGGATGGATG
3496	CCATCCATCCACCCATCAATTTA	4760	TAAATTGATGGGTGGATGGATGG
3497	ACCATCCATCCACCCATCAATTT	4761	AAATTGATGGGTGGATGGATGGT
3498	AACCATCCATCCACCCATCAATT	4762	AATTGATGGGTGGATGGATGGTT
3499	CAACCATCCATCCACCCATCAAT	4763	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
3500	CCAACCATCCATCCACCCATCAA	4764	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
3501	ACCAACCATCCATCCACCCATCA	4765	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
3502	AACCAACCATCCATCCACCCATC	4766	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
3503	CAACCAACCATCCATCCACCCAT	4767	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
3504	ACAACCAACCATCCATCCACCCA	4768	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
3505	TACAACCAACCATCCATCCACCC	4769	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
3506	ATACAACCAACCATCCATCCACC	4770	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
3507	CATACAACCAACCATCCATCCAC	4771	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
3508	TCATACAACCAACCATCCATCCA	4772	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
3509	TTCATACAACCAACCATCCATCC	4773	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
3510	TTTCATACAACCAACCATCCATC	4774	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
3511	CTTTCATACAACCAACCATCCAT	4775	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
3512	TCTTTCATACAACCAACCATCCA	4776	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
3513	TTCTTTCATACAACCAACCATCC	4777	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA

3514	ATTCTTTCATACAACCAACCATC	4778	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
3515	CATTCTTTCATACAACCAACCAT	4779	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
3516	TCATTCTTTCATACAACCAACCA	4780	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
3517	TTCATTCTTTCATACAACCAACC	4781	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
3518	ATTCATTCTTTCATACAACCAAC	4782	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
3519	CATTCATTCTTTCATACAACCAA	4783	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
3520	TCATTCATTCTTTCATACAACCA	4784	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
3521	ATCATTCAATTCTTTCATACAACC	4785	GGTTGTATGAAAGAATGAATGAT
3522	AATCATTCAATTCTTTCATACAAC	4786	GTTGTATGAAAGAATGAATGATT
3523	CAATCATTCAATTCTTTCATACAA	4787	TTGTATGAAAGAATGAATGATTG
3524	CCAATCATTCAATTCTTTCATACA	4788	TGTATGAAAGAATGAATGATTGG
3525	CCCAATCATTCAATTCTTTCATAC	4789	GTATGAAAGAATGAATGATTGGG
3526	ACCCAATCATTCAATTCTTTCATA	4790	TATGAAAGAATGAATGATTGGGT
3527	TACCCAATCATTCAATTCTTTCAT	4791	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
3528	CTACCCAATCATTCAATTCTTTC	4792	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
3529	CCTACCCAATCATTCAATTCTTTC	4793	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
3530	ACCTACCCAATCATTCAATTCTTT	4794	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
3531	CACCTACCCAATCATTCAATTCTT	4795	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
3532	CCACCTACCCAATCATTCAATTCT	4796	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGG
3533	TCCACCTACCCAATCATTCAATTC	4797	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
3534	ATCCACCTACCCAATCATTCAATT	4798	AATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
3535	AATCCACCTACCCAATCATTCAAT	4799	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
3536	TAATCCACCTACCCAATCATTCA	4800	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
3537	TTAATCCACCTACCCAATCATTCA	4801	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
3538	CTTAATCCACCTACCCAATCATTCA	4802	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAAG
3539	ACTTAATCCACCTACCCAATCAT	4803	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGT
3540	AACTTAATCCACCTACCCAATCA	4804	TGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTT
3541	CAACTTAATCCACCTACCCAATC	4805	GATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTG
3542	GCAACTTAATCCACCTACCCAAT	4806	ATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGC
3543	CGCAACTTAATCCACCTACCCAA	4807	TTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCG
3544	CCGCAACTTAATCCACCTACCCA	4808	TGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGG
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	4809	GGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGA
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	4810	GGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGAT
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	4811	GTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATC
3548	TGATCCGCAACTTAATCCACCTA	4812	TAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCA
3549	TTGATCCGCAACTTAATCCACCT	4813	AGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAA
3550	ATTGATCCGCAACTTAATCCACC	4814	GGTGGATTAAAGTTGCGGATCAAT

3551	CATTGATCCGCAACTTAATCCAC	4815	GTGGATTAAGTTGCGGATCAATG
3552	ACATTGATCCGCAACTTAATCCA	4816	TGGATTAAGTTGCGGATCAATGT
3553	TACATTGATCCGCAACTTAATCC	4817	GGATTAAGTTGCGGATCAATGTA
3554	ATACATTGATCCGCAACTTAATC	4818	GATTAAGTTGCGGATCAATGTAT
3555	CATACATTGATCCGCAACTTAAT	4819	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATG
3556	CCATACATTGATCCGCAACTTAA	4820	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGG
3557	CCCATACATTGATCCGCAACTTA	4821	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
3558	TCCCATACATTGATCCGCAACTT	4822	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
3559	ATCCCATACATTGATCCGCAACT	4823	AGTTGCGGATCAATGTATGGGAT
3560	CATCCCATACATTGATCCGCAAC	4824	GTTGCGGATCAATGTATGGGATG
3561	CCATCCCATACATTGATCCGCAA	4825	TTGCGGATCAATGTATGGGATGG
3562	TCCATCCCATACATTGATCCGCA	4826	TGCGGATCAATGTATGGGATGGA
3563	ATCCATCCCATACATTGATCCGC	4827	GCGGATCAATGTATGGGATGGAT
3564	CATCCATCCCATACATTGATCCG	4828	CGGATCAATGTATGGGATGGATG
3565	TCATCCATCCCATACATTGATCC	4829	GGATCAATGTATGGGATGGATGA
3566	TTCATCCATCCCATACATTGATC	4830	GATCAATGTATGGGATGGATGAA
3567	ATTCATCCATCCCATACATTGAT	4831	ATCAATGTATGGGATGGATGAAT
3568	CATTCATCCATCCCATACATTGA	4832	TCAATGTATGGGATGGATGAATG
3569	CCATTCATCCATCCCATACATTG	4833	CAATGTATGGGATGGATGAATGG
3570	TCCATTCATCCATCCCATACATT	4834	AATGTATGGGATGGATGAATGGA
3571	ATCCATTCATCCATCCCATACAT	4835	ATGTATGGGATGGATGAATGGAT
3572	CATCCATTCATCCATCCCATACA	4836	TGTATGGGATGGATGAATGGATG
3573	CCATCCATTCATCCATCCCATAC	4837	GTATGGGATGGATGAATGGATGG
3574	TCCATCCATTCATCCATCCCATA	4838	TATGGGATGGATGAATGGATGGA
3575	ATCCATCCATTCATCCATCCCAT	4839	ATGGGATGGATGAATGGATGGAT
3576	CATCCATCCATTCATCCATCCCA	4840	TGGGATGGATGAATGGATGGATG
3577	CCATCCATCCATTCATCCATCCC	4841	GGGATGGATGAATGGATGGATGG
3578	TCCATCCATCCATTCATCCATCC	4842	GGATGGATGAATGGATGGATGGA
3579	ATCCATCCATCCATTCATCCATC	4843	GATGGATGAATGGATGGATGGAT
3580	CATCCATCCATCCATTCATCCAT	4844	ATGGATGAATGGATGGATGGATG
3581	CCATCCATCCATCCATTCATCCA	4845	TGGATGAATGGATGGATGGATGG
3582	TCCATCCATCCATCCATTCATCC	4846	GGATGAATGGATGGATGGATGGA
3583	ATCCATCCATCCATCCATTCATC	4847	GATGAATGGATGGATGGATGGAT
3584	CATCCATCCATCCATCCATTCAT	4848	ATGAATGGATGGATGGATGGATG
3585	ACATCCATCCATCCATCCATTCA	4849	TGAATGGATGGATGGATGGATGT
3586	CACATCCATCCATCCATCCATTC	4850	GAATGGATGGATGGATGGATGTG
3587	ACACATCCATCCATCCATCCATT	4851	AATGGATGGATGGATGGATGTGT

3588	CACACATCCATCCATCCATCCAT	4852	ATGGATGGATGGATGGATGTGTG
3589	CCACACATCCATCCATCCATCCA	4853	TGGATGGATGGATGGATGTGTGG
3590	ACCACACATCCATCCATCCATCC	4854	GGATGGATGGATGGATGTGTGGT
3591	AACCACACATCCATCCATCCATC	4855	GATGGATGGATGGATGTGTGGTT
3592	CAACCACACATCCATCCATCCAT	4856	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
3593	TCAACCACACATCCATCCATCCA	4857	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
3594	TTCAACCACACATCCATCCATCC	4858	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
3595	ATTCAACCACACATCCATCCATC	4859	GATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
3596	AATTCAACCACACATCCATCCAT	4860	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
3597	TAATTCAACCACACATCCATCCA	4861	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTA
3598	GTAATTCAACCACACATCCATCC	4862	GGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
3599	AGTAATTCAACCACACATCCATC	4863	GATGGATGTGTGGTTGAATTACT
3600	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	4864	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
3601	TCAGTAATTCAACCACACATCCA	4865	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
3602	TTCAGTAATTCAACCACACATCC	4866	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
3603	TTTCAGTAATTCAACCACACATC	4867	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
3604	CTTTCAGTAATTCAACCACACAT	4868	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
3605	CCTTTCAGTAATTCAACCACACA	4869	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
3606	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	4870	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT
3607	AACCTTTCAGTAATTCAACCACA	4871	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
3608	CAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	4872	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
3609	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	4873	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
3610	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	4874	GGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
3611	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	4875	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
3612	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	4876	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
3613	TCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	4877	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
3614	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTC	4878	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
3615	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	4879	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
3616	CACTCTTCCAACCTTTCAGTAAT	4880	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
3617	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA	4881	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
3618	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTA	4882	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAA
3619	ATCCACTCTTCCAACCTTTCAGT	4883	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAT
3620	CATCCACTCTTCCAACCTTTCAG	4884	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
3621	CCATCCACTCTTCCAACCTTTC	4885	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
3622	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	4886	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
3623	ACCATCCACTCTTCCAACCTTT	4887	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
3624	CACCCATCCACTCTTCCAACCTT	4888	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTG

3625	TCACCCATCCACTCTTCCAACCT	4889	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
3626	TTCACCCATCCACTCTTCCAACC	4890	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
3627	TTTCACCCATCCACTCTTCCAAC	4891	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
3628	ATTTACCCATCCACTCTTCCAA	4892	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
3629	AATTTACCCATCCACTCTTCCA	4893	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
3630	AAATTTACCCATCCACTCTTCC	4894	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
3631	CAAATTTACCCATCCACTCTTC	4895	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
3632	CCAAATTTACCCATCCACTCTT	4896	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
3633	CCCAAATTTACCCATCCACTCT	4897	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
3634	CCCCAAATTTACCCATCCACTC	4898	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
3635	ACCCCAAATTTACCCATCCACT	4899	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT
3636	TACCCCAAATTTACCCATCCAC	4900	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
3637	CTACCCCAAATTTACCCATCCA	4901	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
3638	ACTACCCCAAATTTACCCATCC	4902	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
3639	AACTACCCCAAATTTACCCATC	4903	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
3640	TAACTACCCCAAATTTACCCAT	4904	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
3641	CTAACTACCCCAAATTTACCCA	4905	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
3642	TCTAACTACCCCAAATTTACCC	4906	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
3643	ATCTAACTACCCCAAATTTACCC	4907	GGTAAATTTGGGGTAGTTAGAT
3644	CATCTAACTACCCCAAATTTAC	4908	GTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG
3645	CCATCTAACTACCCCAAATTTCA	4909	TGAAATTTGGGGTAGTTAGATGG
3646	CCCATCTAACTACCCCAAATTT	4910	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
3647	ACCATCTAACTACCCCAAATTT	4911	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
3648	CACCCATCTAACTACCCCAAATT	4912	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
3649	CCACCCATCTAACTACCCCAAAT	4913	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
3650	CCCACCCATCTAACTACCCCAA	4914	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	4915	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	4916	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
3653	ACACCCACCCATCTAACTACCCC	4917	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
3654	CACACCCACCCATCTAACTACCC	4918	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
3655	ACACACCCACCCATCTAACTACC	4919	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
3656	CACACACCCACCCATCTAACTAC	4920	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
3657	CCACACACCCACCCATCTAACTA	4921	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
3658	TCCACACACCCACCCATCTAACT	4922	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
3659	ATCCACACACCCACCCATCTAAC	4923	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
3660	CATCCACACACCCACCCATCTAA	4924	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
3661	CCATCCACACACCCACCCATCTA	4925	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG

3662	TCCATCCACACACCCACCCATCT	4926	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
3663	ATCCATCCACACACCCACCCATC	4927	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
3664	TATCCATCCACACACCCACCCAT	4928	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
3665	TTATCCATCCACACACCCACCCA	4929	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
3666	TTTATCCATCCACACACCCACCC	4930	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
3667	TTTTATCCATCCACACACCCACC	4931	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA
3668	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	4932	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAG
3669	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	4933	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGA
3670	CTCTTTTATCCATCCACACACCC	4934	GGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAG
3671	ACTCTTTTATCCATCCACACACC	4935	GGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGT
3672	TACTCTTTTATCCATCCACACAC	4936	GTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTA
3673	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	4937	TGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAG
3674	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	4938	GTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGA
3675	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	4939	TGTGGATGGATAAAAAGAGTAGAT
3676	CATCTACTCTTTTATCCATCCAC	4940	GTGGATGGATAAAAAGAGTAGATG
3677	TCATCTACTCTTTTATCCATCCA	4941	TGGATGGATAAAAAGAGTAGATGA
3678	TTCATCTACTCTTTTATCCATCC	4942	GGATGGATAAAAAGAGTAGATGAA
3679	ATTCATCTACTCTTTTATCCATC	4943	GATGGATAAAAAGAGTAGATGAAT
3680	CATTCATCTACTCTTTTATCCAT	4944	ATGGATAAAAAGAGTAGATGAATG
3681	TCATTCATCTACTCTTTTATCCA	4945	TGGATAAAAAGAGTAGATGAATGA
3682	TTCATTCATCTACTCTTTTATCC	4946	GGATAAAAAGAGTAGATGAATGAA
3683	ATTCATTCATCTACTCTTTTATC	4947	GATAAAAAGAGTAGATGAATGAAT
3684	AATTCATTCATCTACTCTTTTAT	4948	ATAAAAAGAGTAGATGAATGAATT
3685	TAATTCATTCATCTACTCTTTTA	4949	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
3686	TTAATTCATTCATCTACTCTTTT	4950	AAAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
3687	ATTAATTCATTCATCTACTCTTT	4951	AAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
3688	CATTAATTCATTCATCTACTCTT	4952	AAGAGTAGATGAATGAATTAATG
3689	TCATTAATTCATTCATCTACTCT	4953	AGAGTAGATGAATGAATTAATGA
3690	TTCATTAATTCATTCATCTACTC	4954	GAGTAGATGAATGAATTAATGAAT
3691	ATTCATTAATTCATTCATCTACT	4955	AGTAGATGAATGAATTAATGAAT
3692	TATTCATTAATTCATTCATCTAC	4956	GTAGATGAATGAATTAATGAATA
3693	TTATTCATTAATTCATTCATCTA	4957	TAGATGAATGAATTAATGAATAA
3694	TTTATTCATTAATTCATTCATCT	4958	AGATGAATGAATTAATGAATAAA
3695	GTTTATTCATTAATTCATTCATC	4959	GATGAATGAATTAATGAATAAAC
3696	TGTTTATTCATTAATTCATTCAT	4960	ATGAATGAATTAATGAATAAACA
3697	CTGTTTATTCATTAATTCATTCAT	4961	TGAATGAATTAATGAATAAACAG
3698	CCTGTTTATTCATTAATTCATTC	4962	GAATGAATTAATGAATAAACAGG

3699	GCCTGTTTATTCATTAATTCATT	4963	AATGAATTAATGAATAAACAGGC
3700	TGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	4964	ATGAATTAATGAATAAACAGGCA
3701	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCA	4965	TGAATTAATGAATAAACAGGCAG
3702	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	4966	GAATTAATGAATAAACAGGCAGA
3703	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATT	4967	AATTAATGAATAAACAGGCAGAT
3704	CATCTGCCTGTTTATTCATTAAT	4968	ATTAATGAATAAACAGGCAGATG
3705	CCATCTGCCTGTTTATTCATTA	4969	TTAATGAATAAACAGGCAGATGG
3706	TCCATCTGCCTGTTTATTCATTA	4970	TAATGAATAAACAGGCAGATGGA
3707	ATCCATCTGCCTGTTTATTCATT	4971	AATGAATAAACAGGCAGATGGAT
3708	CATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	4972	ATGAATAAACAGGCAGATGGATG
3709	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCA	4973	TGAATAAACAGGCAGATGGATGA
3710	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	4974	GAATAAACAGGCAGATGGATGAT
3711	CATCATCCATCTGCCTGTTTATT	4975	AATAAACAGGCAGATGGATGATG
3712	ACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	4976	ATAAACAGGCAGATGGATGATGT
3713	TACATCATCCATCTGCCTGTTTA	4977	TAAACAGGCAGATGGATGATGTA
3714	TTACATCATCCATCTGCCTGTTT	4978	AAACAGGCAGATGGATGATGTAA
3715	CTTACATCATCCATCTGCCTGTT	4979	AACAGGCAGATGGATGATGTAAAG
3716	GCTTACATCATCCATCTGCCTGT	4980	ACAGGCAGATGGATGATGTAAAGC
3717	AGCTTACATCATCCATCTGCCTG	4981	CAGGCAGATGGATGATGTAAAGCT
3718	CAGCTTACATCATCCATCTGCCT	4982	AGGCAGATGGATGATGTAAAGCTG
3719	GCAGCTTACATCATCCATCTGCC	4983	GGCAGATGGATGATGTAAAGCTGC
3720	GGCAGCTTACATCATCCATCTGC	4984	GCAGATGGATGATGTAAAGCTGCC
3721	GGGCAGCTTACATCATCCATCTG	4985	CAGATGGATGATGTAAAGCTGCC
3722	GGGGCAGCTTACATCATCCATCT	4986	AGATGGATGATGTAAAGCTGCCCC
3723	TGGGGCAGCTTACATCATCCATC	4987	GATGGATGATGTAAAGCTGCCCCA
3724	CTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	4988	ATGGATGATGTAAAGCTGCCCCAG
3725	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	4989	TGGATGATGTAAAGCTGCCCCAGA
3726	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	4990	GGATGATGTAAAGCTGCCCCAGAC
3727	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	4991	GATGATGTAAAGCTGCCCCAGACC
3728	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	4992	ATGATGTAAAGCTGCCCCAGACCC
3729	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	4993	TGATGTAAAGCTGCCCCAGACCCT
3730	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	4994	GATGTAAAGCTGCCCCAGACCCTG
3731	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	4995	ATGTAAAGCTGCCCCAGACCCTGG
3732	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	4996	TGTAAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
3733	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	4997	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
3734	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	4998	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
3735	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	4999	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC

3736	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	5000	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
3737	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	5001	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
3738	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	5002	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
3739	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	5003	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
3740	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	5004	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
3741	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	5005	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
3742	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	5006	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
3743	GGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGG	5007	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
3744	GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTG	5008	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
3745	GGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	5009	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
3746	CGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTC	5010	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
3747	CCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	5011	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGG
3748	GCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	5012	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
3749	CGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGG	5013	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG
3750	TCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAG	5014	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
3751	GTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCA	5015	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
3752	GGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCC	5016	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
3753	GGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCC	5017	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCC
3754	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTC	5018	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
3755	AGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGT	5019	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
3756	AAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGG	5020	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
3757	CAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAG	5021	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
3758	GCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGA	5022	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC
3759	TGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAG	5023	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
3760	GTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	5024	TGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
3761	AGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	5025	GACCCCCGGCGACCCCTTGCACT
3762	GAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGT	5026	ACCCCCGGCGACCCCTTGCACTC
3763	AGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGG	5027	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCT
3764	GAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGG	5028	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTC
3765	GGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGG	5029	CCCGGCGACCCCTTGCACTCTCC
3766	TGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGG	5030	CCGGCGACCCCTTGCACTCTCCA
3767	ATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG	5031	CGGCGACCCCTTGCACTCTCCAT
3768	CATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCC	5032	GGCGACCCCTTGCACTCTCCATG
3769	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGC	5033	GCGACCCCTTGCACTCTCCATGA
3770	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCG	5034	CGACCCCTTGCACTCTCCATGAC
3771	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	5035	GACCCCTTGCACTCTCCATGACA
3772	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	5036	ACCCCTTGCACTCTCCATGACAC

3773	AGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGG	5037	CCCCTTGCACTCTCCATGACACT
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	5038	CCCTTGCACTCTCCATGACACTT
3775	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	5039	CCTTGCACTCTCCATGACACTTT
3776	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	5040	CTTGCACTCTCCATGACACTTTC
3777	AGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAA	5041	TTGCACTCTCCATGACACTTTTCT
3778	GAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCA	5042	TGCACTCTCCATGACACTTTTCTC
3779	AGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGC	5043	GCACTCTCCATGACACTTTTCTCT
3780	GAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTG	5044	CACTCTCCATGACACTTTTCTCTC
3781	GGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGT	5045	ACTCTCCATGACACTTTTCTCTCC
3782	GGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAG	5046	CTCTCCATGACACTTTTCTCTCCC
3783	TGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGA	5047	TCTCCATGACACTTTTCTCTCCCA
3784	ATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAG	5048	CTCCATGACACTTTTCTCTCCCAT
3785	CATGGGAGAGAAAGTGTCATGGA	5049	TCCATGACACTTTTCTCTCCCATG
3786	CCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	5050	CCATGACACTTTTCTCTCCCATGG
3787	ACCATGGGAGAGAAAGTGTCATG	5051	CATGACACTTTTCTCTCCCATGGT
3788	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCAT	5052	ATGACACTTTTCTCTCCCATGGTG
3789	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	5053	TGACACTTTTCTCTCCCATGGTGG
3790	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	5054	GACACTTTTCTCTCCCATGGTGGC
3791	TGCCACCATGGGAGAGAAAGTGT	5055	ACACTTTTCTCTCCCATGGTGGCA
3792	CTGCCACCATGGGAGAGAAAGTG	5056	CACTTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых оснований, выбранных из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминокилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминокилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатой связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

Таблица 2В. Примеры последовательностей вариантов олигонуклеотидов UNC13A

SEQ ID NO:	Последовательность AON* (5' → 3')	SEQ ID NO:	Целевая последовательность (5' → 3')
5209	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5222	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA

5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5223	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	5224	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5212	TTTCCAGGAAACCCAGGCA	5225	TGCCTGGGTTTCCTGGAAA
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	5226	CCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	5227	TGCCTGGGTTTCCTGGAA
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	5228	CTGGGTTTCCTGGAAAGA
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	5229	TGCCTGGGTTTCCTGGA
5217	TCTTTCCAGGAAACCCA	5230	TGGGTTTCCTGGAAAGA
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	5231	TGCCTGGGTTTCCTGG
5219	TCTTTCCAGGAAACCC	5232	GGGTTTCCTGGAAAGA
5220	CAGGAAACCCAGGCA	5233	TGCCTGGGTTTCCTG
5221	TCTTTCCAGGAAACC	5234	GGTTTCCTGGAAAGA

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых оснований, выбранных из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащей фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи.

[00192] Согласно различным вариантам осуществления каждый из нуклеозидов антисмысловых олигонуклеотидов, показанных в Таблице 2В, представляет собой модифицированные нуклеозиды с 2'-О-(2-метоксиэтил) (2'МОЕ) фрагментами сахара, и каждый «С» заменен на 5-метилцитозин (5-МеС). Кроме того, каждая из межнуклеозидных связей между нуклеозидами представляет собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи.

Антисмысловые олигонуклеотиды с одной или несколькими закрытыми нуклеиновыми кислотами (LNA)

[00193] Согласно различным вариантам осуществления антисмысловые олигонуклеотиды, раскрытые в настоящем документе (например, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержат одну или

несколько закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает один LNA. Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает две LNA. Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает три LNA. В общем, LNA относится к мономерам нуклеиновой кислоты, имеющим мостик (*например*, метиленовый, этиленовый, аминокси- или оксиимино-мостик), соединяющий два атома углерода между 4'- и 2'-положениями нуклеозидной сахарной единицы, образуя тем самым бициклический сахар.

[00194] Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 9 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 12 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 15 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', LNA в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида.

[00195] Согласно различным вариантам осуществления антисмысловые олигонуклеотиды, раскрытые в настоящем документе (*например*, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержат две LNA, расположенные в двух разных положениях антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', первую LNA в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида и вторую LNA в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3',

первую LNA в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида и вторую LNA в положении 15 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', первую LNA в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида и вторую LNA в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', первую LNA в положении 9 антисмыслового олигонуклеотида и вторую LNA в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида.

[00196] Согласно различным вариантам осуществления антисмысловые олигонуклеотиды, раскрытые в настоящем документе (например, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержат три LNA, расположенные в трех различных положениях антисмыслового олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включает, если считать от 5' к 3', первую LNA в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида, вторую LNA в положении 12 антисмыслового олигонуклеотида и третью LNA в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида.

Антисмысловые олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами

[00197] Согласно различным вариантам осуществления антисмысловые олигонуклеотиды содержат один или несколько спейсеров. Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает один спейсер. Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает два спейсера. Согласно конкретным вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид включает три спейсера. В общем, спейсер относится к замещающей нуклеозид группе, не имеющей нуклеотидное основание, и в которой нуклеозидный фрагмент сахара заменен группой несахарного заместителя. Группа несахарного заместителя не способна связываться с азотистым основанием, но способна связываться с 3'- и 5'-положениями нуклеозидов, соседних со спейсером, через межнуклеозидную связывающую группу.

[00198] Согласно определенным вариантам осуществления олигонуклеотид с одним или несколькими спейсерами, такой как раскрытый в настоящем документе, может представлять собой олигонуклеотид, составляющий от 5 до 100 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 10 до 60 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 12 до 50 олигонуклеотидных единиц в длину, от 14 до 40 олигонуклеотидных единиц в длину, от 10 до 30 олигонуклеотидных единиц в длину, например, от 14 до 30 олигонуклеотидных

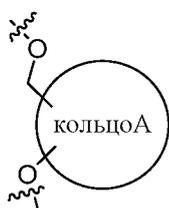
единиц в длину, например, от 14 до 25 или от 15 до 22 олигонуклеотидных единиц в длину, или 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 олигонуклеотидных единиц в длину. В контексте настоящего изобретения «олигонуклеотидная единица» относится либо к нуклеозиду (например, нуклеозиду, который включает сахар и/или азотистое основание), либо к замещающей нуклеозид группе (например, спейсер) олигонуклеотида.

[00199] Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют 25 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют 23 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют 21 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют 19 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 25 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 18 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 19 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 20 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 21 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 22 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 23 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 24 олигонуклеотидных единиц в длину. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды с одним или несколькими спейсерами составляют по меньшей мере 25 олигонуклеотидных единиц в длину.

[00200] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 80% идентичности с частью

равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 95% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A содержит последовательность, которая имеет 100% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

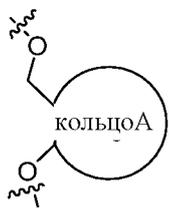
[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер имеет формулу (X):



Формула (X)

где кольцо А имеет значение, как определено в настоящем документе.

[00202] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер имеет формулу (Xa):



Формула (Xa)

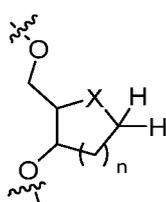
где кольцо А имеет значение, как определено в настоящем документе, и группа -CH₂-O- находится на атоме кольца А, соседнем с группой -O-.

[00203] Как в общем определено в настоящем документе, кольцо А формул (X) и (Xa) представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу (*например* кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил) или 4-8-членную моноциклическую

гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, S и N (*например* кольцо А представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой тетрагидрофуранил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой тетрагидропиранил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пирролидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой циклопентил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклический циклоалкил дополнительно не замещены. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил или гетероциклический циклоалкил дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена (*например*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH₂)OMe, -O(CH₂)₂OMe и CN.

[00204] Согласно некоторым вариантам осуществления тетрагидрофуранил замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена (*например*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH₂)OMe, -O(CH₂)₂OMe и CN. Согласно некоторым вариантам осуществления тетрагидрофуранил замещен 2 заместителями, выбранными из галогена (*например*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH₂)OMe, -O(CH₂)₂OMe и CN. Согласно некоторым вариантам осуществления тетрагидрофуранил замещен 1 заместителем, выбранным из галогена (*например*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH₂)OMe, -O(CH₂)₂OMe и CN. Согласно некоторым вариантам осуществления тетрагидрофуранил замещен -O(CH₂)₂OMe.

[00205] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (I), где:

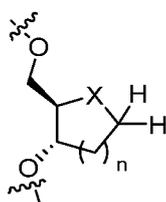


Формула (I)

X выбран из -CH₂- и -O-, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (I'), где:

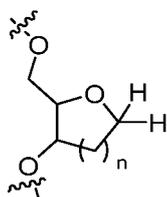


Формула (I')

X выбран из -CH₂- и -O-, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

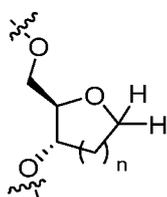
[00207] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Ia), где:



Формула (Ia)

и n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[00208] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Ia'), где:



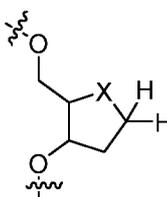
Формула (Ia')

и n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[00209] Как в общем определено в настоящем документе, X выбран из -CH₂- и -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой -CH₂-. Согласно другим вариантам осуществления X представляет собой -O-.

[00210] Как в общем определено в настоящем документе, n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1. Согласно другим вариантам осуществления n представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления n представляет собой 3.

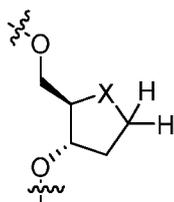
[00211] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (II), где:



Формула (II)

X выбран из -CH₂- и -O-.

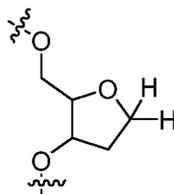
[00212] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (II'), где:



Формула (II')

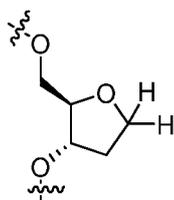
X выбран из -CH₂- и -O-.

[00213] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iia), где:



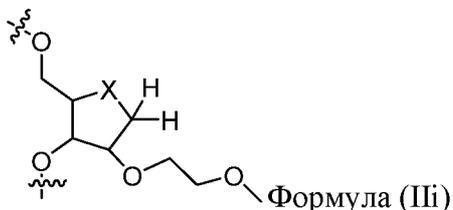
Формула (Iia).

[00214] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iia'), где:



Формула (Iia').

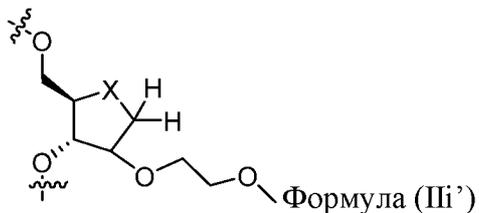
[00215] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iii), где:



Формула (Iii)

X выбран из -CH₂- и -O-.

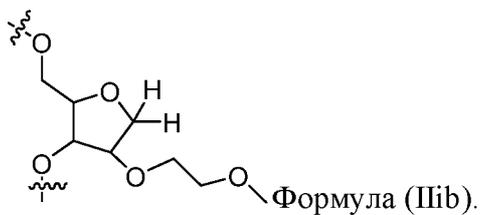
[00216] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iii'), где:



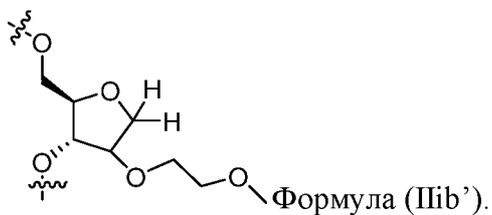
Формула (Iii')

X выбран из -CH₂- и -O-.

[00217] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iib), где:



[00218] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (Iib'), где:

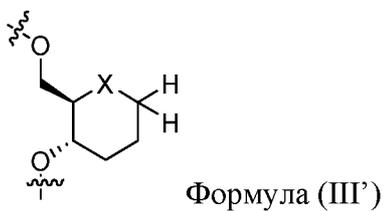


[00219] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III), где:



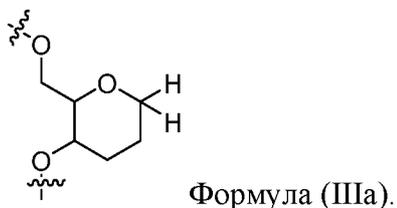
X выбран из -CH₂- и -O-.

[00220] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (III'), где:

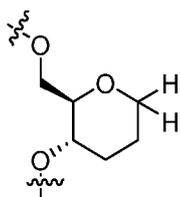


X выбран из -CH₂- и -O-.

[00221] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (IIIa), где:



[00222] Согласно некоторым вариантам осуществления спейсер представлен формулой (IIIa'), где:



Формула (IIIa').

[00223] Согласно некоторым вариантам осуществления открытые положения Формул (I), (I'), (Ia), (Ia'), (II), (II'), (IIa), (IIa'), (III), (III'), (IIIa) и (IIIa') (*т.е.* положения, не указанные специально как содержащие исключительно атомы водорода, включая группу -CH₂- в X) дополнительно замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена (*например*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH₂)OMe, -O(CH₂)₂OMe и CN. Согласно некоторым вариантам осуществления Формулы (I), (I'), (Ia), (Ia'), (II), (II'), (IIa), (IIa'), (III), (III'), (IIIa) и (IIIa') не имеют дополнительных заместителей.

[00224] Как описано далее ниже, олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами описан со ссылкой на соответствующий родительский олигонуклеотид UNC13A или соответствующий вариант олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A со спейсером отличается от родительского олигонуклеотида UNC13A или варианта олигонуклеотида UNC13A тем, что спейсер заменяет нуклеозид в родительском олигонуклеотиде UNC13A или варианте олигонуклеотида UNC13A. В контексте настоящего изобретения далее термин «положение» олигонуклеотида UNC13A относится к конкретному местоположению, отсчитываемому от 5'-конца олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в любом из положений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 родительского олигонуклеотида UNC13A или варианта олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в одном из положений 7, 8, 11, 14, 16, 19 или 22 родительского олигонуклеотида UNC13A или варианта олигонуклеотида UNC13A.

[00225] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A включает один спейсер, который заменяет нуклеозид в олигонуклеотиде UNC13A (например, один спейсер заменяет один нуклеозид олигонуклеотида UNC13A). Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид между положениями 9 и 15 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид между положениями 9 и 12 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в положении 10 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в положении 11 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным

вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в положении 12 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид между положениями 12 и 16 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер заменяет нуклеозид в положении 15 олигонуклеотида UNC13A.

[00226] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A, включающий один спейсер, имеет 2 сегмента, причем по меньшей мере один из 2 сегментов содержит самое большее 11 связанных нуклеозидов. Например, олигонуклеотид UNC13A может иметь длину 23 олигонуклеотидных единицы, и спейсер может быть расположен в положении 12. Следовательно, олигонуклеотид UNC13A имеет 2 сегмента, разделенных спейсером, причем оба из 2 сегментов имеют длину 11 азотистых оснований. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A, включающий один спейсер, имеет 2 сегмента, причем по меньшей мере один из 2 сегментов содержит самое большее 10 связанных нуклеозидов. Например, олигонуклеотид UNC13A может иметь длину 21 олигонуклеотидную единицу, и спейсер может быть расположен в положении 11. Следовательно, олигонуклеотид UNC13A имеет 2 сегмента, разделенных спейсером, причем оба из 2 сегментов имеют длину 10 нуклеотидных оснований. В качестве другого примера, олигонуклеотид UNC13A может иметь длину 25 олигонуклеотидных единиц, и спейсер может быть расположен в положении 15. Таким образом, олигонуклеотид UNC13A имеет 2 сегмента, разделенных спейсером, где один из 2 сегментов имеет длину 14 азотистых оснований, и второй из двух сегментов имеет длину 10 азотистых оснований.

[00227] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A включает два спейсера, каждый из которых заменяет нуклеозид в олигонуклеотиде UNC13A (например, два спейсера заменяют два отдельных нуклеозида олигонуклеотида UNC13A). Согласно различным вариантам осуществления первый спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями, по меньшей мере 7 азотистыми основаниями, по меньшей мере 8 азотистыми основаниями, по меньшей мере 9 азотистыми основаниями или по меньшей мере 10 азотистыми основаниями в олигонуклеотиде. Согласно конкретным вариантам осуществления первый спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями или по меньшей мере 7 азотистыми основаниями. Согласно конкретным вариантам осуществления первый спейсер и второй спейсер не являются соседними друг с другом в олигонуклеотиде.

[00228] Согласно конкретным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид между положениями 7 и 11 олигонуклеотида UNC13A. Согласно

различным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид между положениями 8 и 11, положениями 9 и 11, положениями 10 и 11, положениями 7 и 10, положениями 7 и 9, положениями 7 и 8, положениями 8 и 10, положениями 8 и 9 или положениями 9 и 10 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления второй спейсер заменяет нуклеозид между положениями 14 и 22 олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления второй спейсер заменяет нуклеозид между положениями 15 и 22, положениями 16 и 22, положениями 17 и 22, положениями 18 и 22, положениями 19 и 22, положениями 20 и 22, положениями 21 и 22, положениями 15 и 21, положениями 16 и 21, положениями 17 и 21, положениями 18 и 21, положениями 19 и 21, положениями 20 и 21, положениями 15 и 20, положениями 16 и 20, положениями 17 и 20, положениями 18 и 20, положениями 19 и 20, положениями 15 и 19, положениями 16 и 19, положениями 17 и 19, положениями 18 и 19, положениями 15 и 18, положениями 16 и 18, положениями 17 и 18, положениями 15 и 17, положениями 16 и 17, или положениями 15 и 16 олигонуклеотида UNC13A.

[00229] Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 7 олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 14 олигонуклеотида UNC13A. Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 7 олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 19 олигонуклеотида UNC13A. Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 8 родительского олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 16 родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 8 олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 15 олигонуклеотида UNC13A. Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 11 олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 22 олигонуклеотида UNC13A. Согласно предпочтительным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид в положении 9 олигонуклеотида UNC13A и второй спейсер заменяет нуклеозид в положении 19 олигонуклеотида UNC13A.

[00230] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A включает три спейсера, каждый из которых заменяет нуклеозид в олигонуклеотиде UNC13A (например, три спейсера заменяют три отдельных нуклеозида олигонуклеотида UNC13A). Согласно конкретным вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид между положениями 7 и 11 олигонуклеотида UNC13A.

Согласно конкретным вариантам осуществления второй спейсер заменяет нуклеозид между положениями 14 и 22 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления третий спейсер заменяет нуклеозид между положениями 21 и 24 олигонуклеотида UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления первый спейсер заменяет нуклеозид между положениями 2 и 5 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления второй спейсер заменяет нуклеозид между положениями 8 и 12 олигонуклеотида UNC13A. Согласно конкретным вариантам осуществления третий спейсер заменяет нуклеозид между положениями 18 и 22 олигонуклеотида UNC13A.

[00231] Согласно различным вариантам осуществления три спейсера в олигонуклеотиде UNC13A расположены таким образом, что каждый из четырех сегментов олигонуклеотида UNC13A имеет длину самое большее 7 связанных нуклеозидов. Например, олигонуклеотид UNC13A может иметь первый сегмент с 7 связанными нуклеозидами, соединенный с первым спейсером, затем второй сегмент с 7 связанными нуклеозидами, соединенный на одном конце с первым спейсером и соединенный на другом конце со вторым спейсером, а затем третий сегмент с 6 связанными нуклеозидами, соединенный на одном конце со вторым спейсером и соединенный на другом конце с третьим спейсером, затем четвертый сегмент с 6 связанными нуклеозидами, соединенный с третьим спейсером.

[00232] Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров расположены в олигонуклеотиде для замены одного или нескольких нуклеозидов аденозина или тимина (в отличие от нуклеозидов гуанина или цитозина). Например, один или несколько спейсеров могут заменять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять нуклеозидов аденозина или тимина в олигонуклеотиде. Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров расположены в олигонуклеотиде для замены одного или нескольких нуклеозидов гуанина или цитозина (в отличие от нуклеозидов аденозина или тимина). Например, один или несколько спейсеров могут заменять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять нуклеозидов гуанина или цитозина в олигонуклеотиде. Согласно различным вариантам осуществления спейсеры расположены в олигонуклеотиде для замены равного количества аденозин/тиминовых нуклеозидов и гуанин/цитозиновых нуклеозидов. Например, первый спейсер в олигонуклеотиде может заменять нуклеозид аденозин/тимин, а второй спейсер в олигонуклеотиде может заменять нуклеозид гуанин/цитозин.

[00233] Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров расположены в олигонуклеотиде для контроля состава последовательности в

олигонуклеотиде. Например, один или несколько спейсеров расположены так, что по меньшей мере один из спейсеров расположен рядом с группой гуанина. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид со спейсерами может включать один спейсер, смежный с группой гуанина, два спейсера, смежных с группами гуанина, три спейсера, смежных с группами гуанина, четыре спейсера, смежных с группами гуанина, или пять спейсеров, смежных с группами гуанина. Согласно одному варианту осуществления, если считать от 5'-конца олигонуклеотида, спейсер непосредственно предшествует группе гуанина в последовательности. Таким образом, согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид со спейсерами может включать один спейсер, который непосредственно предшествует группе гуанина, два спейсера, каждый из которых непосредственно предшествует группе гуанина, три спейсера, каждый из которых непосредственно предшествует группе гуанина, четыре спейсера, каждый из которых непосредственно предшествует группе гуанина, или пять спейсеров, каждый из которых непосредственно предшествует гуаниновой группе. Согласно одному варианту осуществления, если считать от 5'-конца олигонуклеотида, за группой гуанина сразу следует спейсер. Таким образом, согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид со спейсерами может включать один спейсер, который следует сразу за группой гуанина, два спейсера, каждый из которых следует сразу за группой гуанина, три спейсера, каждый из которых следует сразу за группой гуанина, четыре спейсера, каждый из которых следует сразу за группой гуанина, или пять спейсеров, каждый из которых следует сразу за гуаниновой группой. Согласно различным вариантам осуществления спейсеры в олигонуклеотиде могут быть расположены так, чтобы максимизировать количество спейсеров, прилегающих к группам гуанина.

[00234] Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров расположены в олигонуклеотиде для замены одного или нескольких нуклеозидов аденозина или тимина так, что один или несколько спейсеров расположены рядом с группами гуанина. Например, два спейсера могут заменить нуклеозиды аденозина или тимина в олигонуклеотиде, причем каждый из двух спейсеров расположен рядом с группой гуанина.

[00235] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами имеет определенное содержание GC. В контексте настоящего изобретения содержание GC (или содержание гуанина-цитозина) представляет собой процент азотистых оснований в олигонуклеотиде, которые представляют собой либо гуанин (G), либо цитозин (C). Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами имеет по

меньшей мере 10% содержание GC, по меньшей мере 20% содержание GC, по меньшей мере 25% содержание GC, по меньшей мере 30% содержание GC, по меньшей мере 35% содержание GC, по меньшей мере 40% содержание GC, по меньшей мере 45% содержание GC, по меньшей мере 50% содержание GC, по меньшей мере 55% содержание GC, по меньшей мере 60% содержание GC, по меньшей мере 65% содержание GC, по меньшей мере 75% содержание GC, по меньшей мере 80% содержание GC, по меньшей мере 85% содержание GC, по меньшей мере 90% содержание GC или по меньшей мере 95% содержание GC. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами имеет по меньшей мере 30% содержание GC. Согласно конкретным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A с одним или несколькими спейсерами имеет по меньшей мере 40% содержание GC. Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров расположены в олигонуклеотиде UNC13A для максимизации содержания GC. Например, вместо выбора гуанина или цитозина для замены спейсером в олигонуклеотиде UNC13A можно выбрать тимин или аденин для замены спейсером.

[00236] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A со спейсерами сконструирован таким образом, что 1) каждый сегмент олигонуклеотида UNC13A имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов, и 2) по меньшей мере два, три или четыре спейсера расположены рядом с группой гуанина. Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A со спейсерами сконструирован таким образом, что 1) каждый сегмент олигонуклеотида UNC13A имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов, и 2) каждый из двух спейсеров предшествует группе гуанина.

[00237] Согласно различным вариантам осуществления включение одного или нескольких спейсеров в олигонуклеотид UNC13A не снижает эффективность олигонуклеотида UNC13A со спейсерами в восстановлении белка UNC13A полной длины или мРНК UNC13A полной длины по сравнению с эффектом соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления включение одного или нескольких спейсеров в олигонуклеотид UNC13A повышает эффективность олигонуклеотида UNC13A со спейсерами в восстановлении белка UNC13A полной длины или мРНК UNC13A полной длины по сравнению с эффектом соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления включение одного или нескольких спейсеров в олигонуклеотид UNC13A не снижает эффективность олигонуклеотида UNC13A со спейсерами в отношении снижения количества транскриптов UNC13A по сравнению с эффектом соответствующего

родительского олигонуклеотида UNC13A. Согласно различным вариантам осуществления включение одного или нескольких спейсеров в олигонуклеотид UNC13A повышает эффективность олигонуклеотида UNC13A со спейсерами в отношении снижения количества транскриптов UNC13A по сравнению с эффектом соответствующего родительского олигонуклеотида UNC13A.

[00238] В Таблицах 3A, 3B, 4 и 5 в настоящем документе представлены примеры олигонуклеотидов UNC13A с одним или несколькими спейсерами и их связь с соответствующими родительскими олигонуклеотидами UNC13A. Каждому олигонуклеотиду UNC13A присвоено название последовательности. Как применяется в настоящем документе далее, номенклатура названия последовательности выражается как «X_spA» (для AON UNC13A с одним спейсером), «X_spA_spB» (для AON UNC13A с двумя спейсерами) или «X_spA_spB_spC» (для AON UNC13A с тремя спейсерами). В настоящем документе «X» относится к длине AON UNC13A, «A» относится к положению в AON UNC13A, где расположен первый спейсер, «B» относится к положению в AON UNC13A, где расположен второй спейсер, и, если присутствует, «C» относится к положению в AON UNC13A, где расположен третий спейсер.

[00239] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A включают один спейсер. Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A представляют собой варианты олигонуклеотидов, такие как любой из 23-мера, 21-мера или 19-мера. Согласно различным вариантам осуществления включение спейсера разделяет олигонуклеотид UNC13A на два отдельных сегмента, причем по меньшей мере один из сегментов имеет длину самое большее 11 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления включение спейсера делит олигонуклеотид UNC13A на два отдельных сегмента, причем по меньшей мере один из сегментов имеет длину самое большее 10 связанных нуклеозидов.

[00240] Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 10 и 15 олигонуклеотида. Согласно различным вариантам осуществления спейсер расположен между положениями 10 и 12 олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 10 олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 11 олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 12 олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления спейсер расположен в положении 15 олигонуклеотида. Примеры AON UNC13A с одним спейсером приведены ниже в Таблице 3A.

Таблица 3А. Идентификация AON UNC13A с одним спейсером. В настоящем документе каждый AON UNC13A имеет 2 сегмента, причем по меньшей мере один из сегментов содержит самое большое 11 связанных нуклеозидов.

Название последовательности	Относительно варианта олигонуклеотида UNC13A	Номер ID последовательности (SEQ ID NO)	Последовательность* (где X обозначает нуклеозид родительского олигонуклеотида UNC13A, и S _y обозначает присутствие спейсера, где y обозначает положение) (5' → 3')
UNC13A родительский олигонуклеотид	N/A	5066	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (25мер)
UNC13A Олигонуклеотид (25мер) со спейсером в положении 15 (AON UNC13A 25_sp15)	Нуклеозид в положении 15 25мера замещен спейсер	5067	XXXXXXXXXXXXXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXX
UNC13A вариант олигонуклеотида (23мер)	N/A	5068	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23мер)
UNC13A Олигонуклеотид (23мер) со спейсером в положении 12 (AON UNC13A 23_sp12)	Нуклеозид в положении 12 23мера замещен спейсер	5069	XXXXXXXXXXXXXS ₁₂ XXXXXXXXXXXX
UNC13A вариант олигонуклеотида (21мер)	N/A	5070	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21мер)
UNC13A Олигонуклеотид (21мер) со спейсером в положении 11 (AON UNC13A 21_sp11)	Нуклеозид в положении 11 21мера замещен спейсер	5071	XXXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXXXX
UNC13A вариант олигонуклеотида (19мер)	N/A	5072	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19мер)
UNC13A	Нуклеозид в	5073	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXX

Олигонуклеотид (19мер) со спейсером в положении 10 (AON UNC13A 19_sp10)	положении 10 в 19мера замещен спейсер		
---	---------------------------------------	--	--

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых оснований выбрана из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащего фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатой связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

[00241] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A включают два спейсера. Согласно различным вариантам осуществления включение спейсера делит олигонуклеотид UNC13A на три отдельных сегмента, где по меньшей мере один из сегментов имеет длину самое большее 7 связанных нуклеозидов. Примеры AON UNC13A с двумя спейсерами приведены ниже в Таблице 3В.

Таблица 3В. Идентификация AON UNC13A с двумя спейсерами. В настоящем документе каждый AON UNC13A имеет 3 сегмента, причем по меньшей мере один из сегментов содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

Название последовательности	Относительно родительского олигонуклеотида UNC13A	Номер ID последовательности (SEQ ID NO)	Последовательность* (где X обозначает нуклеозид родительского олигонуклеотида UNC13A, и S _y обозначает присутствие спейсера, где y обозначает положение) (5' → 3')
UNC13A родительский олигонуклеотид	N/A	5074	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид	Нуклеозиды в положениях 11	5075	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXXS ₂₂ XXX

со спейсерами в положениях 11 и 22 (AON UNC13A 25_sp11sp22)	и 22 в каждом случае замещены спейсером		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 7 и 14 (AON UNC13A 25_sp7sp14)	Нуклеозиды в положениях 7 и 14 в каждом случае замещены спейсером	5076	XXXXXXXXS ₇ XXXXXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 19 (AON UNC13A 25_sp8sp19)	Нуклеозиды в положениях 8 и 19 замещены спейсерами	5077	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 14 (AON UNC13A 25_sp8sp14)	Нуклеозиды в положениях 8 и 14 замещены спейсерами	5078	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 14 (AON UNC13A 25_sp9sp14)	Нуклеозиды в положениях 9 и 14 замещены спейсерами	5079	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 14 (AON UNC13A	Нуклеозиды в положениях 10 и 14 замещены спейсерами	5080	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX

25_sp10sp14)			
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 14 (AON UNC13A 25_sp11sp14)	Нуклеозиды в положениях 11 и 14 замещены спейсерами	5081	XXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 15 (AON UNC13A 25_sp8sp15)	Нуклеозиды в положениях 8 и 15 замещены спейсерами	5082	XXXXXXXS ₈ XXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 15 (AON UNC13A 25_sp9sp15)	Нуклеозиды в положениях 9 и 15 замещены спейсерами	5083	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 15 (AON UNC13A 25_sp10sp15)	Нуклеозиды в положениях 10 и 15 замещены спейсерами	5084	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 15 (AON UNC13A 25_sp11sp15)	Нуклеозиды в положениях 11 и 15 замещены спейсерами	5085	XXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 16 замещены	Нуклеозиды в положениях 8 и 16 замещены	5086	XXXXXXXS ₈ XXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXXXX

положениях 8 и 16 (AON UNC13A 25_sp8sp16)	спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 16 (AON UNC13A 25_sp9sp16)	Нуклеозиды в положениях 9 и 16 замещены спейсерами	5087	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 16 (AON UNC13A 25_sp10sp16)	Нуклеозиды в положениях 10 и 16 замещены спейсерами	5088	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 16 (AON UNC13A 25_sp11sp16)	Нуклеозиды в положениях 11 и 16 замещены спейсерами	5089	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 17 (AON UNC13A 25_sp8sp17)	Нуклеозиды в положениях 8 и 17 замещены спейсерами	5090	XXXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 17 (AON UNC13A 25_sp9sp17)	Нуклеозиды в положениях 9 и 17 замещены спейсерами	5091	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
UNC13A	Нуклеозиды в	5092	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX

Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 17 (AON UNC13A 25_sp10sp17)	положениях 10 и 17 замещены спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 17 (AON UNC13A 25_sp11sp17)	Нуклеозиды в положениях 11 и 17 замещены спейсерами	5093	XXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXS ₁₇ XXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 18 (UNC13A ATON 25_sp8sp18)	Нуклеозиды в положениях 8 и 18 замещены спейсерами	5094	XXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 18 (AON UNC13A 25_sp9sp18)	Нуклеозиды в положениях 9 и 18 замещены спейсерами	5095	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 18 (AON UNC13A 25_sp10sp18)	Нуклеозиды в положениях 10 и 18 замещены спейсерами	5096	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 18 (AON UNC13A	Нуклеозиды в положениях 11 и 18 замещены спейсерами	5097	XXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXS ₁₈ XXXXXXX

25_sp11sp18)			
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 19 (AON UNC13A 25_sp9sp19)	Нуклеозиды в положениях 9 и 19 замещены спейсерами	5098	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 19 (AON UNC13A 25_sp10sp19)	Нуклеозиды в положениях 10 и 19 замещены спейсерами	5099	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 19 (AON UNC13A 25_sp11sp19)	Нуклеозиды в положениях 11 и 19 замещены спейсерами	5100	XXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 20 (AON UNC13A 25_sp9sp20)	Нуклеозиды в положениях 9 и 20 замещены спейсерами	5101	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 20 (AON UNC13A 25_sp10sp20)	Нуклеозиды в положениях 10 и 20 замещены спейсерами	5102	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в	Нуклеозиды в положениях 11 и 20 замещены	5103	XXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX

положениях 11 и 20 (AON UNC13A 25_sp11sp20)	спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 10 и 21 (AON UNC13A 25_sp10sp21)	Нуклеозиды в положениях 10 и 21 замещены спейсерами	5104	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXXS ₂₁ XXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 11 и 21 (AON UNC13A 25_sp11sp21)	Нуклеозиды в положениях 11 и 21 замещены спейсерами	5105	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXXS ₂₁ XXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 4 и 15 (AON UNC13A 25_sp4sp15)	Нуклеозиды в положениях 4 и 15 замещены спейсерами	5106	XXXS ₄ XXXXXXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 7 и 19 (AON UNC13A 25_sp7sp19)	Нуклеозиды в положениях 7 и 19 замещены спейсерами	5107	XXXXXXS ₇ XXXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 7 и 18 (AON UNC13A 25_sp7sp18)	Нуклеозиды в положениях 7 и 18 замещены спейсерами	5108	XXXXXXS ₇ XXXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXX
UNC13A	Нуклеозиды в	5109	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXXS ₂₁ XXXX

Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 9 и 21 (AON UNC13A 25_sp9sp21)	положениях 9 и 21 замещены спейсерами		
--	---------------------------------------	--	--

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых оснований выбрана из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, фосфородиамидатной (*например*, содержащего фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

[00242] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотиды UNC13A включают три спейсера. Включение трех спейсеров делит олигонуклеотид UNC13A на четыре отдельных сегмента. Согласно различным вариантам осуществления три спейсера расположены в разных положениях олигонуклеотида UNC13A так, что каждый из сегментов олигонуклеотида UNC13A имеет длину самое большее 7 связанных нуклеозидов. Примеры AON UNC13A с тремя спейсерами приведены ниже в Таблице 4.

Таблица 4. Идентификация AON UNC13A или вариантов AON с тремя спейсерами. В настоящем документе каждый AON UNC13A имеет 4 сегмента, причем каждый сегмент содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

Название последовательности	Относительно UNC13A родительского олигонуклеотида	Номер ID последовательности (SEQ ID NO)	Последовательность* (где X обозначает нуклеозид родительского олигонуклеотида UNC13A, и S _y обозначает присутствие спейсера, где y обозначает положение) (5' → 3')
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в	Нуклеозиды в положениях 8 и 16 и 24	5110	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXS ₂₄ X

положениях 8 и 16 и 24 (AON UNC13A 25_sp8sp16sp24)	замещены спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 16 и 23 (AON UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Нуклеозиды в положениях 8 и 16 и 23 замещены спейсерами	5111	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXS ₂₃ XX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 2 и 10 и 18 (AON UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Нуклеозиды в положениях 2 и 10 и 18 замещены спейсерами	5112	XS ₂ XXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 3 и 10 и 18 (AON UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Нуклеозиды в положениях 3 и 10 и 18 замещены спейсерами	5113	XXS ₃ XXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 4 и 12 и 19 (AON UNC13A 25_sp4sp12sp19)	Нуклеозиды в положениях 4 и 12 и 19 замещены спейсерами	5114	XXXS ₄ XXXXXXXXS ₁₂ XXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид	Нуклеозиды в положениях	5115	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₃ XXXXXS ₁₈ XXXXXXX

со спейсерами в положениях 8 и 13 и 18 (AON UNC13A 25_sp8sp13sp18)	8 и 13 и 18 замещены спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 5 и 13 и 21 (AON UNC13A 25_sp5sp13sp21)	Нуклеозиды в положениях 5 и 13 и 21 замещены спейсерами	5116	XXXXX ₅ XXXXXXXXX ₁₃ XXXXXXXXX ₂₁ XXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 7 и 13 и 19 (AON UNC13A 25_sp7sp13sp19)	Нуклеозиды в положениях 7 и 13 и 19 замещены спейсерами	5117	XXXXXX ₇ XXXXXX ₁₃ XXXXXX ₁₉ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 6 и 13 и 20 (AON UNC13A 25_sp6sp13sp20)	Нуклеозиды в положениях 6 и 13 и 20 замещены спейсерами	5118	XXXXXX ₆ XXXXXXXXX ₁₃ XXXXXXXXX ₂₀ XXXXXX
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 11 и 19 (AON UNC13A 25_sp8sp11sp19)	Нуклеозиды в положениях 8 и 11 и 19 замещены спейсерами	5119	XXXXXXXXX ₈ XXS ₁₁ XXXXXXXXX ₁₉ XXXXXX
UNC13A	Нуклеозиды	5120	XXXXXXXXX ₈ XXS ₁₁ XXXXX ₁₆ XXXXXXXXX

Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 8 и 11 и 16 (AON UNC13A 23_sp8sp11sp16)	в положениях 8 и 11 и 16 замещены спейсерами		
UNC13A Олигонуклеотид со спейсерами в положениях 7 и 14 и 22 (AON UNC13A 23_sp7sp14sp22)	Нуклеозиды в положениях 7 и 14 и 22 замещены спейсерами	5121	XXXXXXXXS ₇ XXXXXXXXS ₁₄ XXXXXXXXS ₂₂ XXX

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых оснований выбрана из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоксилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, фосфородиамидатной (*например*, содержащего фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоксилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатой связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи.

[00243] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A с одним или несколькими спейсерами уменьшены в длине по сравнению с AON UNC13A, описанными выше в таблицах 3В и 4. Например, такие AON UNC13A могут представлять собой варианты олигонуклеотида UNC13A с одним или несколькими спейсерами. Согласно различным вариантам осуществления варианты олигонуклеотида UNC13A с одним или несколькими спейсерами представляют собой 23-меры, 21-меры или 19-меры. Согласно различным вариантам осуществления варианты олигонуклеотида UNC13A включают два спейсера, так что вариант олигонуклеотида UNC13A включает три сегмента, которые разделены двумя спейсерами. Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере один из трех сегментов содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов. Согласно различным вариантам осуществления каждый из трех сегментов содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов. Примеры вариантов олигонуклеотида UNC13A с одним или

несколькими спейсерами показаны ниже в Таблице 5.

Таблица 5. Примеры вариантов UNC13A AON с двумя спейсерами. В настоящем документе каждый вариант AON UNC13A имеет 3 сегмента, причем по меньшей мере один сегмент содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

Название последовательности	Относительно варианта олигонуклеотида UNC13A	Номер ID последовательности (SEQ ID NO)	Последовательность* (где X обозначает нуклеозид варианта олигонуклеотида UNC13A, и S_y обозначает присутствие спейсера, где y обозначает положение) ($5' \rightarrow 3'$)
UNC13A вариант олигонуклеотида (23мер)	N/A	5122	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23мер)
UNC13A Вариант олигонуклеотида (23мер) со спейсерами в положениях 8 и 16 (AON UNC13A вариант 23_sp8sp16)	Нуклеозиды в положениях 8 и 16 замещены спейсерами	5123	XXXXXXXX S_8 XXXXXXXX S_{16} XXXXXXXX
UNC13A вариант олигонуклеотида (21мер)	N/A	5124	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21мер)
UNC13A Вариант олигонуклеотида (21мер) со спейсерами в положениях 5 и 12	Нуклеозиды в положениях 5 и 12 замещены спейсерами	5125	XXXX S_5 XXXXXXXX S_{12} XXXXXXXX

12 (AON UNC13A вариант 21_sp5sp12)			
UNC13A Вариант олигонуклеоти да (21мер) со спейсерами в положениях 8 и 16 (AON UNC13A вариант 21_sp8sp16)	Нуклеозиды в положениях 8 и 16 замещены спейсерами	5126	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXX
UNC13A Вариант олигонуклеоти да (21мер) со спейсерами в положениях 6 и 14 (AON UNC13A вариант 21_sp6sp14)	Нуклеозиды в положениях 6 и 14 замещены спейсерами	5127	XXXXXS ₆ XXXXXXXXS ₁₄ XXXXXXX
UNC13A Вариант олигонуклеоти да (21мер) со спейсерами в положениях 8 и 14 (AON UNC13A вариант 21_sp8sp14)	Нуклеозиды в положениях 8 и 14 замещены спейсерами	5128	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₄ XXXXXXX

UNC13A Вариант олигонуклеоти да (21мер) со спейсерами в положениях 8 и 14 (AON UNC13A вариант 21_sp8sp14)	Нуклеозиды в положениях 6 и 20 замещены спейсерами	5129	XXXXXS ₆ XXXXXXXXXXXXXS ₂₀ X
UNC13A вариант олигонуклеоти да (19мер)	N/A	5130	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19мер)
UNC13A Вариант олигонуклеоти да (19мер) со спейсерами в положениях 5 и 12 (AON UNC13A вариант 19_sp5sp12)	Нуклеозиды в положениях 5 и 12 замещены спейсерами	5131	XXXXS ₅ XXXXXS ₁₂ XXXXXX
UNC13A Вариант олигонуклеоти да (19мер) со спейсерами в положениях 8 и 15 (AON UNC13A вариант 19_sp8sp15)	Нуклеозиды в положениях 8 и 15 замещены спейсерами	5132	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₅ XXXX

* По меньшей мере одна нуклеозидная связь последовательности азотистых

оснований выбрана из фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминокилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, фосфородиамидатной (*например*, содержащего фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминокилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатой связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи.

[00244] Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе (*например*, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержит один или несколько спейсеров, а также одну или несколько закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе (*например*, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержит два спейсера и две LNA. Согласно некоторым вариантам осуществления антисмысловой олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе (*например*, родительские олигонуклеотиды UNC13A и/или варианты олигонуклеотида UNC13A), содержит два спейсера и три LNA.

[00245] Согласно различным вариантам осуществления спейсер и LNA расположены рядом друг с другом в антисмысловом олигонуклеотиде. *Например*, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида. В качестве другого примера, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 9 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида. В качестве другого примера, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 15 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида. В качестве другого примера, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида.

[00246] Согласно конкретным вариантам осуществления первый спейсер расположен рядом с первой LNA, а второй спейсер расположен рядом со второй LNA в антисмысловом олигонуклеотиде. *Например*, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида, первый спейсер может быть

расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида, вторая LNA может быть расположена в положении 15 антисмыслового олигонуклеотида, и второй спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида. В качестве другого примера, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 7 антисмыслового олигонуклеотида, первый спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида, вторая LNA может быть расположена в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида, и второй спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида. В качестве другого примера, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 9 антисмыслового олигонуклеотида, первый спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида, вторая LNA может быть расположена в положении 17 антисмыслового олигонуклеотида, и второй спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида.

[00247] Согласно различным вариантам осуществления один или несколько спейсеров и один или несколько LNA не расположены рядом друг с другом в антисмысловом олигонуклеотиде. Например, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида. Например, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида, и спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления, если считать от 5' к 3', LNA может быть расположена в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида, первый спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида, вторая LNA может быть расположена в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида, и второй спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида. Согласно конкретным вариантам осуществления, если считать от 5' к 3', первая LNA может быть расположена в положении 4 антисмыслового олигонуклеотида, первый спейсер может быть расположен в положении 8 антисмыслового олигонуклеотида, вторая LNA может быть расположена в положении 12 антисмыслового олигонуклеотида, второй спейсер может быть расположен в положении 16 антисмыслового олигонуклеотида, и третья LNA может быть расположена в положении 20 антисмыслового олигонуклеотида.

Характеристики олигонуклеотидов UNC13A

[00248] В общем, олигонуклеотиды UNC13A и/или родительские олигонуклеотиды UNC13A (например, олигонуклеотиды UNC13A с последовательностями согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166,

SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292) нацелены на транскрипты UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащие последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, для того, чтобы увеличить, восстанавливать, сохранять или стабилизировать уровни экспрессии мРНК UNC13A, которая способна к трансляции с образованием функционального белка UNC13A (например, полноразмерного UNC13A). Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% увеличение мРНК UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 100%, 200%, 300% или 400% увеличение мРНК UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижение мРНК UNC13A ошибочного сплайсинга. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 100%, 200%, 300% или 400% повышение белка UNC13A полной длины. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное увеличение белка UNC13A полной длины представляет собой повышение по сравнению со сниженным уровнем белка UNC13A полной длины, достигаемым с применением антисмыслового олигонуклеотида TDP43. Например, антисмысловый олигонуклеотид TDP43 можно использовать для истощения белка UNC13A полной длины с последующим увеличением белка UNC13A полной длины с использованием AON UNC13A.

[00249] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% сохранение белка UNC13A полной длины. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное сохранение UNC13A полной длины относится к % UNC13A полной длины после истощения с использованием антисмыслового олигонуклеотида TDP43 и обработки с использованием AON UNC13A по сравнению с отрицательным контролем (например, клетками, которые не подверглись истощению или обработке, или клетками, обработанными раствором носителя).

[00250] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижение транскрипта UNC13A с криптоическим экзоном. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 100% снижение транскрипта UNC13A с

криптическим экзоном. Согласно различным вариантам осуществления снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном измеряют по сравнению с уровнем транскрипта UNC13A с криптическим экзоном, обнаруженным с применением антисмыслового олигонуклеотида TDP43. Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A могут проявлять по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном.

Модификации

[00251] Нуклеозид представляет собой комбинацию основания и сахара. Часть азотистого основания (также известного как основание) нуклеозида обычно представляет собой фрагмент гетероциклического основания. Нуклеотиды представляют собой нуклеозиды, которые дополнительно включают фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарной частью нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые включают пентофуранозильный сахар, фосфатная группа может быть связана с 2'-, 3'- или 5'-гидроксильным фрагментом сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентной связи соседних нуклеозидов друг с другом с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В структуре олигонуклеотида фосфатные группы обычно называют образующими межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

[00252] Модификации антисмысловых соединений включают замены или изменения межнуклеозидных связей, сахарных фрагментов или азотистых оснований. Модифицированные антисмысловые соединения часто предпочтительнее нативных форм из-за желательных свойств, таких как, например, усиленное клеточное поглощение, повышенная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная стабильность в присутствии нуклеаз или повышенная активность.

[00253] Химически модифицированные нуклеозиды также могут быть использованы для увеличения аффинности связывания укороченного или усеченного антисмыслового олигонуклеотида к нуклеиновой кислоте-мишени. Следовательно, сопоставимые результаты часто можно получить с более короткими антисмысловыми соединениями, которые имеют такие химически модифицированные нуклеозиды.

Модифицированные межнуклеозидные связи

[00254] Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь РНК и ДНК представляет собой 3'-5'-фосфодиэфирную связь. Антисмысловые соединения, имеющие одну или несколько модифицированных, то есть неприродных, межнуклеозидных связей, часто выбирают вместо антисмысловых соединений, имеющих встречающиеся в природе

межнуклеозидные связи, из-за желательных свойств, таких как, например, усиленное клеточное поглощение, повышенная аффинность к нуклеиновым кислотам-мишеням и повышенная стабильность в присутствии нуклеаз.

[00255] Олигонуклеотиды, имеющие модифицированные межнуклеозидные связи, включают межнуклеозидные связи, сохраняющие атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, не имеющие атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфоротиоаты. Способы получения фосфорсодержащих и нефосфорсодержащих связей хорошо известны.

[00256] Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту UNC13A, содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. Согласно определенным вариантам осуществления модифицированные межнуклеозидные связи рассеяны по всему антисмысловому соединению. Согласно определенным вариантам осуществления модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные связи. Согласно определенным вариантам осуществления каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту UNC13A, содержат по меньшей мере одну фосфодиэфирную связь и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь.

Модифицированные фрагменты сахара

[00257] Антисмысловые соединения могут необязательно содержать один или несколько нуклеозидов, в которых сахарная группа модифицирована. Такие нуклеозиды с модифицированным сахаром могут придавать антисмысловым соединениям повышенную стабильность к нуклеазам, повышенную аффинность связывания или некоторые другие полезные биологические свойства. Согласно определенным вариантам осуществления нуклеозиды содержат химически модифицированные кольцевые фрагменты рибофуранозы. Примеры химически модифицированных рибофуранозных колец включают без ограничения добавление групп заместителей (включая 5'- и 2'-заместители, мостиковое соединение негеминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), замену атома кислорода рибозильного кольца на S, N(R) или C(R₁)(R₂) (R, R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу) и их комбинации. Примеры химически модифицированных сахаров включают 2'-F-5'-метилзамещенный нуклеозид (см. международную заявку PCT WO 2008/101157,

опубликованную 21 августа 2008 г., где описаны другие раскрытые 5',2'-бисзамещенные нуклеозиды) или замену атома кислорода рибозильного кольца на S с дальнейшим замещением в 2'-положении (см. опубликованную заявку на патент США US2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005 г.) или альтернативно 5'-замещение BNA (см. международную заявку PCT WO 2007/134181, опубликованную 22 ноября 2007 г., где LNA замещен, например, 5'-метильной или 5'-винильной группой).

[00258] Примеры нуклеозидов, имеющих модифицированные сахарные фрагменты, включают без ограничения нуклеозиды, содержащие 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ замещающие группы. Заместитель в положении 2' также может быть выбран из аллила, amino, азидо, тию, O-аллила, O—C₁-C₁₀ алкила, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂—O—N(R_m)(R_n), O—CH₂—C(=O)—N(R_m)(R_n), и O—CH₂—C(=O)—N(R₁)—(CH₂)₂—N(R_m)(R_n)-, где каждый R₁, R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

[00259] Дополнительные примеры модифицированных фрагментов сахара включают модифицированный фрагмент сахара 2'-OMe, бициклический фрагмент сахара, 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-MOE), 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозид, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозид, закрытую нуклеиновую кислоту (LNA), затрудненную этил-2'-4'-мостиковую нуклеиновую кислоту (cEt), S-cEt, tcДНК, гекситолнуклеиновые кислоты (HNA) и трициклический аналог (например, tcДНК).

[00260] В контексте настоящего изобретения термин «бициклические нуклеозиды» относится к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклический фрагмент сахара. Примеры бициклических нуклеозидов включают без ограничения нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. Согласно определенным вариантам осуществления антисмысловые соединения, представленные в настоящем документе, включают один или несколько бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4' - 2'. Примеры таких 4'-2'-бициклических нуклеозидов, связанных мостиком, включают без ограничения одну из формул: 4'-(CH₂)—O-2' (LNA), 4'-(CH₂)—S-2', 4'-(CH₂)₂—O-2' (ENA), 4'-CH(CH₃)—O-2' и 4'-CH(CH₂OCH₃)—O-2' (и их аналоги, см. патент США № 7399845, выданный 15 июля 2008 г.), 4'-C(CH₃)(CH₃)—O-2' (и их аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2009/006478, опубликованную 8 января 2009 г.), 4'-CH₂—N(OCH₃)-2' (и их аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 г.), 4'-CH₂—O—N(CH₃)-2' (см. опубликованную заявку на патент США US2004-0171570, опубликованную 2 сентября 2004 г.), 4'-CH₂—N(R)—O-2', где R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу

(см. патент США № 7427672, выданный 23 сентября 2008 г.), 4'-CH₂—C(H)(CH₃)-2' (см. Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), и 4'-CH₂—C—(=CH₂)-2' (и их аналоги, см. опубликованную международную заявку WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 г.).

[00261] Дополнительные сообщения, относящиеся к бициклическим нуклеозидам, также можно найти в опубликованной литературе (см., например: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456, Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630, Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638, Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222, Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039, Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379, Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561, Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7, и Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243, патенты США № 6268490, 6525191, 6670461, 6770748, 6794499, 7034133, 7053207, 7399845, 7547684 и 7696345, патентные публикации США US2008-0039618, US2009-0012281, патенты США № 60/989574, 61/026995, 61/026998, 61/056564, 61/086231, 61/097787 и 61/099844, опубликованные международные заявки PCT WO 1994/014226, WO 2004/106356, WO 2005/021570, WO 2007/134181, WO 2008/150729, WO 2008/154401 и WO 2009/006478. Каждый из вышеуказанных бициклических нуклеозидов может быть получен с одной или несколькими стереохимическими конфигурациями сахаров, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. международную заявку PCT PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 г. под номером WO 99/14226).

[00262] Согласно определенным вариантам осуществления бициклические фрагменты сахара нуклеозидов ВНА включают без ограничения соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между 4'- и 2'-положением пентофуранозильного фрагмента сахара, где такие мостики независимо содержат 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из —[C(R_a)(R_b)]_n—, —C(R_a)=C(R_b)—, —C(R_a)=N—, —C(=O)—, —C(=NR_a)—, —C(=S) —, —O—, —Si(R_a)₂—, —S(=O)_x—, и —N(R_a)—, где: x представляет собой 0, 1, или 2, n представляет собой 1, 2, 3, или 4, каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁), или сульфоксил (S(=O)-J₁), и каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил,

C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂ аминоалкил или защитную группу.

[00263] Согласно определенным вариантам осуществления мостик бициклического фрагмента сахара представляет собой —[C(R_a)(R_b)]_n—, —[—[C(R_a)(R_b)]_n—O—, —C(R_aR_b)—N(R)—O— или —C(R_aR_b)—O—N(R)—. Согласно определенным вариантам осуществления мостик представляет собой 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂—O-2', 4'-(CH₂)₂—O-2', 4'-CH₂—O—N(R)-2' и 4'-CH₂—N(R)—O-2', где каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил, каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁), или сульфоксил (S(=O)-J₁), каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)—H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂ аминоалкил или защитную группу, и R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, или защитную группу (см. патент США № 7427672, выданный 23 сентября 2008 г.).

[00264] Согласно определенным вариантам осуществления бициклические нуклеозиды дополнительно определяются по изомерной конфигурации. Например, нуклеозид, содержащий 4'-2'-метиленоксимостик, может находиться в конфигурации α-L или в конфигурации β-D. Ранее α-L-метиленокси-(4'-CH₂-O-2') BNA были включены в антисмысловые олигонуклеотиды, которые проявляли антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).

[00265] Согласно определенным вариантам осуществления бициклические нуклеозиды включают без ограничения α-L-метиленокси (4'-CH₂—O-2') BNA, β-D-метиленокси (4'-CH₂—O-2') BNA, этиленокси (4'-(CH₂)₂—O-2) BNA, аминоокси (4'-CH₂—O—N(R)-2') BNA, оксиамино (4'-CH₂—N(R)—O-2') BNA, метил(метиленокси) (4'-CH(CH₃)—O-2') BNA, метилен-тио (4'-CH₂—S-2') BNA, метилен-амино (4'-CH₂—N(R)-2') BNA, метилкарбоциклическую (4'-CH₂—CH(CH₃)-2') BNA и пропиленкарбоциклическую

(4'-(CH₂)₃-2') BNA, где R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу (см. патент США № 7427672, выданный 23 сентября 2008 г.).

[00266] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения, облегчения или профилактики неврологического заболевания и/или невропатии, кроме того, предусматривающим способы введения пациенту фармацевтически приемлемой композиции, например, фармацевтически приемлемого состава, который включает один или несколько олигонуклеотидов UNC13A. Олигонуклеотиды UNC13A могут увеличивать, восстанавливать или стабилизировать активность UNC13A, например, активность UNC13A, и/или уровни экспрессии UNC13A, например, экспрессии мРНК и/или белка UNC13A.

[00267] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим олигонуклеотид UNC13A, составленный вместе с одним или несколькими фармацевтически или косметически приемлемыми вспомогательными веществами. Эти составы включают составы, подходящие для перорального, сублингвального, интратрахеального, интраназального, трансдермального, легочного, интратекального, внутриталамического, интрацистернального, интрацеребровентрикулярного, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного, интрадуоденального или внутривенного) введения, трансмукозального (например, буккального, вагинально и ректально) или для местного применения, *например*, как часть композиции, подходящей для местного нанесения на кожу и/или слизистую оболочку, например, композиции в форме геля, пасты, воска, крема, спрея, жидкости, пены, лосьона, мази, раствора для местного применения, трансдермального пластыря, порошка, пара или настойки. Хотя наиболее подходящая форма введения в каждом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от природы конкретного используемого олигонуклеотида UNC13A.

[00268] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотид UNC13A или его фармацевтически приемлемую соль (например, AON UNC13A, который включает последовательность согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292).

[00269] Настоящее изобретение также относится к способам, которые предусматривают применение фармацевтических композиций, содержащих AON UNC13A, составленный вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Иллюстративные композиции, представленные в

настоящем документе, включают композиции, содержащие AON UNC13A и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Составы включают те, которые подходят для перорального, сублингвального, интратрахеального, интраназального, чрескожного, легочного, интратекального, внутриталамически, интрацистернального, интрацеребровентрикулярного, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного, интрадуоденального или внутривенного) введения, трансмукозального (например, буккального, вагинального и ректального) введения или для местного применения. Наиболее подходящая форма введения в каждом конкретном случае будет зависеть от клинических симптомов, осложнений или биохимических признаков положения, нарушения, заболевания или состояния, которое подлежит предотвращению у субъекта, положения, нарушения, заболевания или состояния, которое подлежит предотвращению у субъекта, и/или от природы конкретного используемого соединения и/или композиции.

Дополнительные химически модифицированные олигонуклеотиды UNC13A

[00270] AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать химически модифицированные нуклеозиды, включая модифицированные рибонуклеозиды и модифицированные дезоксирибонуклеозиды. Химически модифицированные нуклеозиды включают без ограничения урацин, уридин, 2'-O-(2-метоксиэтил)модификации, например, 2'-O-(2-метоксиэтил)гуанозин, 2'-O-(2-метоксиэтил)аденозин, 2'-O-(2-метоксиэтил)цитозин и 2'-O-(2-метоксиэтил)тимидин. Согласно определенным вариантам осуществления используются смешанные модификации, *например*, комбинация пептидной нуклеиновой кислоты UNC13A (PNA) и закрытой нуклеиновой кислоты UNC13A (LNA). Химически модифицированные нуклеозиды также включают без ограничения модификации на основе закрытых нуклеиновых кислот (LNA), 2'-O-метил-, 2'-фтор- и 2'-фтор-β-D-арабинонуклеотида (FANA) и фторциклогексенилнуклеиново кислоты (F-CeNA). Химически модифицированные нуклеозиды, которые могут быть включены в AON UNC13A, описанные в настоящем документе, описаны в Johannes and Lucchino, (2018) «Current Challenges in Delivery and Cytosolic Translocation of Therapeutic RNAs» *Nucleic Acid Ther.* 28(3): 178–93; Rettig and Behlke, (2012) «Progress toward in vivo use of siRNAs-II» *Mol Ther* 20:483–512; and Khvorova and Watts, (2017) «The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility» *Nat Biotechnol.*, 35(3):238-48, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00271] AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать химические модификации, которые способствуют стабилизации концевой 5'-фосфата

олигонуклеотида и устойчивых к фосфатазе аналогов 5'-фосфата. Химические модификации, которые способствуют стабилизации концевой 5'-фосфата олигонуклеотида или которые являются устойчивыми к фосфатазе аналогами 5'-фосфата, включают без ограничения 5'-метилфосфонат, 5'-метиленфосфонат, аналоги 5'-метиленфосфоната, 5'-*E*-винилфосфонат (5' - E - VP), 5'-фосфоротиоат и 5'-*C*-метилловые аналоги. Химические модификации, которые способствуют стабилизации концевой 5'-фосфата в AON и являются устойчивыми к фосфатазе аналогам 5'-фосфата, описаны в Khvorova and Watts, (2017) «The chemical evolution олигонуклеотида therapies of clinical utility» *Nat Biotechnol.*, 35(3):238-48, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00272] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать химически модифицированные нуклеозиды, например, 2' О-метилрибонуклеозиды, например, 2' О-метилцитидин, 2' О-метилгуанозин, 2' О-метилуридин, и/или 2'-О-метиладенозин. AON UNC13A, описанные в настоящем документе могут включать одно или несколько химически модифицированных оснований, включая 5-метилпиримидин, например, 5-метилцитозин, и/или 5-метилпурин, например, 5-метилгуанин. Химически модифицированные нуклеозиды могут дополнительно включать псевдоуридин или 5'-метоксиуридин. AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать любые из следующих химически модифицированных нуклеозидов: 5-метил-2'-О-метилцитидин, 5-метил-2'-О-метилтимидин, 5-метилцитидин, 5-метилуридин и/или 5-метил-2'-дезоксцитидин.

[00273] AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать фосфатный остов, где одна или несколько олигонуклеозидных связей представляют собой фосфатную связь. AON UNC13A, описанные в настоящем документе, могут включать модифицированный олигонуклеотидный остов, где одна или несколько нуклеозидных связей последовательности выбраны из группы, состоящей из фосфоротиоатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной (например, содержащего фосфородиамидатморфолино (РМО), 3' аминорибозу или 5' аминорибозу) связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи. Согласно некоторым вариантам

осуществления AON UNC13A, описанных в настоящем документе, по меньшей мере одна (т.е., одна или несколько) межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь. Например, согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A, описанных в настоящем документе, одна, две, три или более межнуклеозидных связей олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатную связь. Согласно предпочтительным вариантам осуществления AON UNC13A, описанных в настоящем документе, все межнуклеозидные связи олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные связи. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления все нуклеотидные связи в AON UNC13A согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292 представляют собой фосфоротиоатные связи. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или несколько нуклеотидных связей в AON UNC13A согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292 представляют собой фосфоротиоатные связи.

[00274] Согласно различным вариантам осуществления нуклеотидные связи в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, таком как согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, включают смесь фосфодиэфирных и фосфоротиоатных связей.

[00275] Согласно некоторым вариантам осуществления нуклеозидные связи, связывающие основание в положении 3 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, представляют собой фосфодиэфирные связи. Например, основание в положении 3 может быть связано с каждым соседним основанием (например, предыдущим основанием и последующим основанием) посредством фосфодиэфирной связи. Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирными связями, связывающими основание в положении 3, может представлен как:

XXoDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 3. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00276] Согласно некоторым вариантам осуществления одна из нуклеозидных связей, связывающих основание в положении 3 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, представляет собой фосфодиэфирную связь. Например, основание в положении 3 может быть связано либо с предыдущим основанием, либо с последующим основанием

посредством фосфодиэфирной связи. Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирной связью, связывающей основание в положении 3 с предыдущим основанием, может быть представлен как:

XXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 3. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00277] Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирной связью, соединяющей основание в положении 3 с последующим основанием, может быть представлен как:

XXDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 3. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00278] Согласно различным вариантам осуществления, помимо одной из нуклеозидных связей, связывающих основание в положении 3 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, являющейся фосфодиэфирной связью, AON UNC13A дополнительно включает два спейсера. Два спейсера могут быть расположены в AON UNC13A так, что AON UNC13A включает сегмент, содержащий самое большее 7 связанных нуклеозидов. Пример 25-мерного AON UNC13A с двумя спейсерами и фосфодиэфирной связью, соединяющей основание в положении 3 с предыдущим основанием, может быть представлен как:

XxoDS₁XXXXXXXXXS₂XXXXXXXXXX

где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 3. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00279] Пример 25-мерного AON UNC13A с двумя спейсерами и фосфодиэфирной связью, соединяющей основание в положении 3 с последующим основанием, может быть представлен как:

XXDoXXXXXXXXS₁XXXXXXXXXS₂XXXX

где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 3. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00280] Согласно некоторым вариантам осуществления нуклеозидные связи, связывающие основание в положении 4 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, представляют собой фосфодиэфирные связи. Например, основание в положении 4 может быть связано с каждым соседним основанием (например, предыдущим основанием и последующим основанием) посредством фосфодиэфирной связи. Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирными связями, связывающими основание в положении 4, может быть представлен как:

XXXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 4. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00281] Согласно некоторым вариантам осуществления одна из нуклеозидных связей, связывающих основание в положении 4 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, представляет собой фосфодиэфирную связь. Например, основание в положении 4 может быть связано либо с предыдущим основанием, либо с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирной связью, связывающей основание в положении 4 с предыдущим основанием, может быть представлен как:

XXXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 4. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00282] Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирной связью, соединяющей основание в положении 4 с последующим основанием, может быть представлен как:

XXXDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, и «D» представляет собой основание в положении 4. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00283] Согласно некоторым вариантам осуществления нуклеозидные связи, связывающие оба основания в положении 3 и положении 4 в AON UNC13A, описанном в настоящем документе, представляют собой фосфодиэфирные связи. Например, основание в положении 3 может быть связано с каждым соседним основанием (например, предыдущим основанием и последующим основанием) через фосфодиэфирную связь, и основание в положении 4 может быть связано с каждым соседним основанием (например,

предыдущим основанием и последующим основанием) через фосфодиэфирную связь. Пример 25-мерного AON UNC13A с фосфодиэфирными связями, связывающими основания в положениях 3 и 4, может быть представлен как:

XXoDoEoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

где «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание в положении 3, и «E» представляет собой основание в положении 4. Согласно различным вариантам осуществления все другие основания в AON UNC13A связаны посредством фосфоротиоатных связей. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00284] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A, описанные в настоящем документе, включают один или несколько спейсеров, и фосфодиэфирные связи расположены относительно одного или нескольких спейсеров. Согласно некоторым вариантам осуществления количество оснований Y, непосредственно предшествующих спейсеру, связано посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления Y представляет собой одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать оснований. Согласно конкретным вариантам осуществления Y представляет собой два основания. Например, если спейсер расположен в положении 15, каждое из оснований в положениях 13 и 14 в AON UNC13A связано со своими соответствующими соседними основаниями через фосфодиэфирные связи. Как описано в настоящем документе, спейсер может располагаться в различных положениях в AON UNC13A, и, следовательно, 2 основания, непосредственно предшествующие спейсеру, могут варьироваться в пределах AON UNC13A в зависимости от того, где расположен спейсер.

[00285] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A может включать более одного спейсера. Согласно некоторым вариантам осуществления только один из спейсеров имеет Y количество оснований, непосредственно предшествующих спейсеру, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно таким вариантам осуществления другие спейсеры связаны с соответствующими предшествующими основаниями посредством фосфоротиоатных связей. Согласно различным вариантам осуществления два спейсера имеют количество оснований Y, непосредственно предшествующих спейсерам, которые связаны фосфодиэфирными связями. Согласно различным вариантам осуществления каждый из спейсеров в AON UNC13A имеет Y количество оснований, непосредственно предшествующих спейсерам, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления все другие основания в AON UNC13A связаны посредством

фосфоротиоатных связей.

[00286] Согласно некоторым вариантам осуществления количество Y оснований, непосредственно предшествующих спейсеру, и число Z оснований, следующих непосредственно за спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления Y представляет собой одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать оснований. Согласно различным вариантам осуществления Z представляет собой одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать оснований. Y и Z могут быть независимыми друг от друга. Согласно конкретным вариантам осуществления Y представляет собой одно основание, и Z представляет собой одно основание. Например, если спейсер расположен в положении 15, каждое из оснований в положениях 14 и 16 в AON UNC13A связано со своими соответствующими соседними основаниями посредством фосфодиэфирных связей. В качестве примера такой AON UNC13A (например, 25мер), может быть представлен как:

XXXXXXXXXXXXXoDoSoEoXXXXXXXXXX

где «S» представляет собой спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и «E» представляет собой основание, непосредственно следующее за спейсером. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00287] Как описано в настоящем документе, спейсер может располагаться в различных положениях в AON UNC13A, и, следовательно, основания, непосредственно предшествующие или непосредственно следующие за спейсером, могут варьироваться в пределах AON UNC13A в зависимости от того, где расположен спейсер.

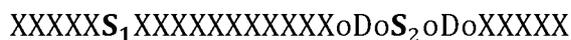
[00288] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A может включать более одного спейсера. Согласно некоторым вариантам осуществления только один из спейсеров имеет количество оснований Y , непосредственно предшествующих спейсеру, и количество оснований Z , следующих непосредственно за спейсером, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно таким вариантам осуществления другие спейсеры AON UNC13A связаны с соответствующими предыдущими и последующими основаниями посредством фосфоротиоатных связей. В качестве примера такой AON UNC13A (например, 25мер), может быть представлен как:

XXXXoDoS₁oEoXXXXXXXXXXXXX₂XXXXXX

где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и «E» представляет собой

основание, непосредственно следующее за спейсером. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00289] Другой пример такого AON UNC13A (например, 25мер) может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и «E» представляет собой основание, непосредственно следующее за спейсером. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00290] Согласно некоторым вариантам осуществления один из спейсеров связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Например, AON UNC13A включает первый спейсер, который связан с непосредственно предшествующим основанием через фосфодиэфирную связь, который может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00291] В качестве другого примера, AON UNC13A включает второй спейсер, который связан с непосредственно предшествующим основанием через фосфодиэфирную связь, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00292] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A может представлять собой вариант AON (например, 23-мерный, 21-мерный или 19-мерный), где один из спейсеров связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Например, AON UNC13A может представлять собой 21-мер с первым спейсером, который связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в

AON может быть аналогом азотистого основания.

[00293] В качестве другого примера, AON UNC13A может представлять собой 21-мер со вторым спейсером, который связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00294] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A может представлять собой вариант AON (например, 23-мерный, 21-мерный или 19-мерный), где один из спейсеров связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, а непосредственно предшествующее основание дополнительно связано с предыдущее основание через фосфодиэфирную связь. Пример 21-мерного AON UNC13A может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее S₁ и «E» представляет собой основание, непосредственно предшествующее «D.» Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00295] В качестве другого примера, 21-мерный AON UNC13A может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее S₂ и «E» представляет собой основание, непосредственно предшествующее «D.» Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00296] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A может представлять собой вариант AON (например, 23-мерный, 21-мерный или 19-мерный), где основание, которое непосредственно предшествует первому спейсеру, связано с другим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Основание, которое непосредственно предшествует первому спейсеру, может быть связано с первым спейсером посредством нефосфодиэфирной связи, такой как фосфоротионатная связь. Кроме того, второй спейсер связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной

связи. Пример 21-мерного AON UNC13A может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее S₁ и «E» представляет собой основание, непосредственно предшествующее «D.» В настоящем документе основание «D» связано с первым спейсером S₁ посредством нефосфодиэфирной связи (например, фосфоротиоатной связи). Кроме того, основание «D» связано с основанием «E» посредством фосфодиэфирной связи. Вторым спейсер S₂ связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00297] Другой пример такого 21-мерного AON UNC13A может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее S₂, и «E» представляет собой основание, непосредственно предшествующее «D». В настоящем документе основание «D» связано со вторым спейсером S₂ посредством нефосфодиэфирной связи (например, фосфоротиоатной связи). Кроме того, основание «D» связано с основанием «E» посредством фосфодиэфирной связи. Первый спейсер S₁ связан с непосредственно предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00298] Согласно некоторым вариантам осуществления один из спейсеров связан с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи. Например, AON UNC13A включает первый спейсер, который связан с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00299] В качестве другого примера, AON UNC13A включает второй спейсер, который связан с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «о» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00300] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A может представлять собой вариант AON (например, 23-мерный, 21-мерный или 19-мерный), где один из спейсеров связан с непосредственно последующим основанием через фосфодиэфирную связь. Например, AON UNC13A может представлять собой 21-мер с первым спейсером, который связан с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



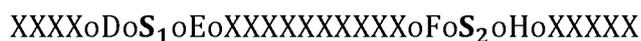
где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «о» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00301] В качестве другого примера, AON UNC13A может представлять собой 21-мер со вторым спейсером, который связан с последующим основанием посредством фосфодиэфирной связи, что может быть представлено как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «о» представляет собой фосфодиэфирную связь. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00302] Согласно различным вариантам осуществления два спейсера имеют количество оснований Y, непосредственно предшествующих спейсерам, и количество оснований Z, следующих непосредственно за спейсерами, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления каждый из спейсеров в AON UNC13A имеет количество оснований Y, непосредственно предшествующих спейсерам, и количество оснований Z, следующих непосредственно за спейсерами, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей. Пример такого AON UNC13A (например, 25-мерного) может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, «о» представляет собой фосфодиэфирную связь, «D» представляет собой основание, непосредственно предшествующее первому спейсеру, «E» представляет собой основание, непосредственно следующее за первым спейсером, «F» представляет собой основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, и «H» представляет собой основание, непосредственно следующее за вторым спейсером. Согласно различным вариантам

осуществления все другие основания в AON UNC13A связаны посредством фосфоротиоатных связей. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00303] В различных UNC13A AON включает два или более спейсера, и ряд оснований, расположенных между двумя спейсерами, связаны посредством фосфодиэфирных связей. Согласно различным вариантам осуществления диапазон оснований включает два, три, четыре, пять, шесть или семь оснований, связанных фосфодиэфирными связями. Согласно конкретным вариантам осуществления диапазон оснований включает два основания, связанных фосфодиэфирными связями. Согласно конкретным вариантам осуществления диапазон оснований включает четыре основания, связанных фосфодиэфирными связями. Согласно различным вариантам осуществления все другие основания в AON UNC13A связаны посредством фосфоротиоатных связей. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00304] Согласно различным вариантам осуществления диапазон оснований, связанных фосфодиэфирными связями, представляют собой расположенное количество Y оснований, следующих за первым спейсером, и количество Z оснований перед вторым спейсером. Согласно различным вариантам осуществления Y представляет собой одно, два, три, четыре, пять, шесть или семь оснований. Согласно различным вариантам осуществления Z представляет собой одно, два, три, четыре, пять, шесть или семь оснований. Y и Z могут быть независимыми друг от друга. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00305] Согласно конкретным вариантам осуществления Y представляет собой пять оснований, а Z представляет собой четыре основания. В качестве примера такой AON UNC13A (например, 25-мерный) может быть представлен как:

XXXXXXXXS₁XXXXoDoEoFoHoXXS₂XXXX

где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, и «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Основания «D», «E», «F» и «H» представляют собой диапазон оснований, связанных фосфодиэфирными связями. В этом примере диапазон оснований расположен на пять оснований после первого спейсера (например, D расположен на пять оснований после первого спейсера), и диапазон оснований расположен за четыре основания перед вторым спейсером (например, H расположен за четыре основания перед вторым спейсером). Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00306] Согласно конкретным вариантам осуществления Y представляет собой четыре основания, а Z представляет собой три основания. В качестве примера такой

AON UNC13A (например, 23-мер) может быть представлен как:



где «S₁» представляет собой первый спейсер, «S₂» представляет собой второй спейсер, и «o» представляет собой фосфодиэфирную связь. Основания «D» и «E» представляют собой диапазон оснований, связанных фосфодиэфирными связями. В этом примере диапазон оснований расположен на четыре основания после первого спейсера (например, D расположен на четыре основания после первого спейсера), и диапазон оснований расположен за три основания перед вторым спейсером (например, E расположен за три основания перед вторым спейсером). Согласно различным вариантам осуществления положения двух спейсеров отличаются от показанных выше, и, следовательно, диапазон оснований, связанных посредством фосфодиэфирных связей, расположен по-разному. Согласно различным вариантам осуществления все другие основания в AON UNC13A связаны посредством фосфоротиоатных связей. Любое азотистое основание в AON может быть аналогом азотистого основания.

[00307] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое AON UNC13A могут иметь по меньшей мере одно модифицированное азотистое основание, *например*, 5-метилцитозин, и/или по меньшей мере один метилфосфонатный нуклеотид, который размещен, *например*, либо только на одном из 5'- или 3'-концов, либо на 5'- и 3'-концах или вдоль олигонуклеотидной последовательности.

[00308] AON UNC13A могут включать по меньшей мере один модифицированный сахар. *Например*, фрагмент сахара по меньшей мере одного нуклеотида, составляющего олигонуклеотид, представляет собой рибозу, в которой 2'-ОН-группа может быть заменена любой группой, выбранной из группы, состоящей из OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br и I (где R представляет собой алкил или арил, и R' представляет собой алкилен). Примеры модифицированного фрагмента сахара включают 2'-Оме модифицированный фрагмент сахара, бициклический фрагмент сахара, 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'МОЕ или МОЕ), 2'-O-(N-метилацетамид), 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозид, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозид, закрытую нуклеиновую кислоту (LNA), затрудненную тил-2'-4'-мостиковую нуклеиновую кислоту (сEt), S-cEt, тсДНК, гекситолнуклеиновые кислоты (HNA) и трициклический аналог (*например*, тсДНК).

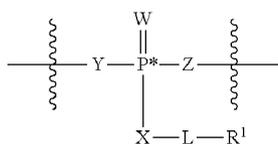
[00309] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержат 2'Оме (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько 2'Оме модифицированных сахаров), 2'МОЕ или МОЕ (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько 2'МОЕ модифицированных сахаров), PNA (*например*, AON UNC13A, содержащий одну или несколько единиц N-(2-аминоэтил)глицина, связанных амидными

связями или карбонилметиленовой связью в качестве повторяющихся единиц вместо сахарофосфатной основной цепи), LNA (*например*, AON UNC13A, содержащий одну или несколько закрытых рибоз, и может представлять собой смесь 2'-дезоксинуклеотидов или 2'-ОМе нуклеотидов), с-ЕТ (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько сЕТ сахаров), сМОЕ (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько сМОЕ сахаров), морфолиноолигомер (*например*, AON UNC13A, содержащий основную цепь, содержащую один или несколько РМО), дезокси-2'-фтор нуклеозид (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозидов), тсДНК (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько тсДНК модифицированных сахаров), ЕНА (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько ЕНА модифицированных сахаров), или HNA (*например*, AON UNC13A, содержащий один или несколько HNA модифицированных сахаров). Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит одну или более фосфоротиоатных связей, фосфодиэфирных связей, фосфотриэфирных связей, метилфосфонатных связей, фосфорамидатных связей, фосфорамидотиоатных связей, тиофосфородиамидатных связей, морфолиносвязей, РНА-связей или любых комбинаций фосфоротиоатной связи, фосфодиэфирной связи, фосфотриэфирной связи, метилфосфонатной связи, фосфорамидатной связи, морфолиносвязи и РНА-связи. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A содержит одну или несколько фосфоротиоатных связей, фосфодиэфирных связей или комбинаций фосфоротиоатных и фосфодиэфирных связей.

[00310] Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292 представляют собой хирально контролируемый олигонуклеотид, такой как хирально контролируемый олигонуклеотид, описанный в любом из патента США № 9982257, патента США № 10590413, патента США 10724035, патента США 10450568 и публикации PCT № WO2019200185, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00311] Например, AON UNC13A с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292 представляет собой хирально контролируемый олигонуклеотид, содержащий множество олигонуклеотидов по меньшей мере одного типа, где каждый тип определяется: 1) последовательностью оснований, 2) структурой связей основной цепи, 3) структурой основных хиральных центров и 4) структура X-фрагментов основной цепи (-XLR¹), где олигонуклеотиды по меньшей мере

одного типа содержат одну или несколько фосфотиоат-триэфирных межнуклеотидных связей и одну или несколько фосфат-диэфирных связей, олигонуклеотиды по меньшей мере одного типа содержат по меньшей мере две последовательные модифицированные межнуклеотидные связи, и олигонуклеотиды по меньшей мере одного типа олигонуклеотидов содержат одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, независимо имеющих структуру:



где: P* представляет собой асимметричный атом фосфора и представляет собой либо Rp, либо Sp,

W представляет собой O, S или Se, каждый из X, Y и Z независимо представляет собой —O—, —S—, —N(-L-R¹)— или L, L представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенный, линейный или разветвленный C₁-C₅₀ алкилен, где одна или несколько единиц метилена в L необязательно и независимо замещены необязательно замещенным C₁-C₆ алкиленом, C₁-C₆ алкениленом, —C≡C—, —C(R')₂—, —Cy—, —O—, —S—, —S—S—, —N(R')—, —C(O)—, —C(S)—, —C(NR')—, —C(O)N(R')—, —N(R')C(O)N(R')—, —N(R')C(O)—, —N(R')C(O)O—, —OC(O)N(R')—, —S(O)—, —S(O)₂—, —S(O)₂N(R')—, —N(R')S(O)₂—, —SC(O)—, —C(O)S—, —OC(O)—, или —C(O)O—, R¹ представляет собой галоген, R или необязательно замещенный C₁-C₁₀ алифатический радикал, где одна или несколько единиц метилена необязательно и независимо замещены необязательно замещенным C₁-C₆ алкиленом, C₁-C₆ алкениленом, —C≡C—, —C(R')₂—, —Cy—, —O—, —S—, —S—S—, —N(R')—, —C(O)—, —C(S)—, —C(NR')—, —C(O)N(R')—, —N(R')C(O)N(R')—, —N(R')C(O)—, —N(R')C(O)O—, —OC(O)N(R')—, —S(O)—, —S(O)₂—, —S(O)₂N(R')—, —N(R')S(O)₂—, —SC(O)—, —C(O)S—, —OC(O)— или —C(O)O—, каждый R' независимо представляет собой —R, —C(O)R, —CO₂R или —SO₂R, или два R' при одном и том же азоте вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, или два R' при одном и том же углероде вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное арильное, карбоциклическое, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, —Cy— представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, карбоциклилена, арилена, гетероарилена или гетероциклила, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁-C₆ алифатической группы, фенила, карбоциклила,

арила, гетероарила или гетероциклила, и каждый  независимо представляет собой соединение с нуклеозидом. Согласно некоторым вариантам осуществления AON UNC13A с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292 представляет собой хирально контролируемый олигонуклеотид, содержащий определенные химические модификации (например, 2'F (2'-фтор, который содержит молекулу фтора в положении 2'-рибозы (вместо 2'-гидроксильной группы в мономере РНК)), 2'-ОМе, фосфоротиоатные связи, липидная конъюгация и т.д.), как описано в патенте США № 10450568.

Заболевания двигательных нейронов

[00312] Заболевания двигательных нейронов представляют собой группу заболеваний, характеризующихся потерей функции двигательных нейронов, которые координируют произвольные движения мышц головного мозга. Заболевания двигательных нейронов могут поражать верхние и/или нижние двигательные нейроны и могут иметь спорадическое или семейное происхождение. Заболевания двигательных нейронов включают боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, прогрессирующую мышечную атрофию, первичный боковой склероз, спинальную мышечную атрофию, постполиомиелитный синдром и ALS с лобно-височной деменцией.

[00313] Симптомы заболеваний двигательных нейронов включают распад или ослабление мышц, мышечные боли, спазмы, невнятную речь, трудности с глотанием, потерю мышечного контроля, боли в суставах, скованность конечностей, затрудненное дыхание, слюнотечение и полную потерю мышечного контроля, в том числе над основными функциями, такими как как дыхание, глотание, еда, речь и движение конечностей. Эти симптомы также иногда сопровождаются депрессией, потерей памяти, трудностями с планированием, языковым дефицитом, изменением поведения и трудностями с оценкой пространственных отношений и/или изменениями личности.

[00314] Заболевания двигательных нейронов может оценить и диагностировать квалифицированный врач, например, невролог, с использованием различных инструментов и тестов. Например, наличие или риск развития заболевания двигательных нейронов можно оценить или диагностировать с помощью анализов крови и мочи (например, тестов, определяющих наличие креатининкиназы), магнитно-резонансной томографии (МРТ), электромиографии (ЭМГ), исследования нервной проводимости (NCS),

спинномозговой пункции, люмбальной пункции и/или биопсии мышц. Заболевания двигательных нейронов можно диагностировать с помощью физического осмотра и/или неврологического обследования для оценки двигательных и сенсорных навыков, функции нервов, слуха и речи, зрения, координации и равновесия, психического состояния и изменений в настроении или поведении.

Боковой амиотрофический склероз

[00315] ALS представляет собой прогрессирующее заболевание двигательных нейронов, которое нарушает передачу сигналов всем произвольным мышцам. ALS приводит к атрофии как верхних, так и нижних двигательных нейронов. Симптомы ALS включают ослабление и атрофию бульбарных мышц, общую и двустороннюю потерю силы, спастичность, мышечные спазмы, мышечные судороги, фасцикуляции, невнятную речь, затрудненное дыхание или потерю способности дышать. Некоторые индивидуумы, страдающие ALS, также страдают от снижения когнитивных функций. На молекулярном уровне для ALS характерны агрегаты белков и РНК в цитоплазме двигательных нейронов, включая агрегаты РНК-связывающего белка TDP43.

[00316] ALS чаще всего встречается у мужчин старше 40 лет, хотя он также может встречаться у женщин и детей. Риск ALS также повышен у индивидуумов, которые курят, подвергаются воздействию химических веществ, таких как свинец, или которые служили в армии. Большинство случаев ALS являются спорадическими, и лишь приблизительно 10% случаев являются семейными. Причины ALS включают спорадические или наследственные генетические мутации, высокий уровень глутамата, неправильное обращение с белками. Генетические мутации, связанные с ALS, включают мутации в генах SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS, ANG, ATXN2, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, ErbB4, FIG4, HNRPA1, MATR3, NEFH, OPTN, PFN1, PRPH, SETX, SIGMAR1, SMN1, SPG11, SQSTM1, TBK1, TRPM7, TUBA4A, UBQLN2, VAPB, и VCP.

Лобно-височная деменция

[00317] Лобно-височная деменция (FTD) представляет собой форму деменции, поражающую лобные и височные доли головного мозга. FTD включает лобно-височную долевою дегенерацию (FTLD). У нее более ранний средний возраст начала заболевания, чем у болезни Альцгеймера – 40 лет. Симптомы FTD включают резкие изменения в поведении и личности, проблемы с речью и языком, а также симптомы, связанные с движением, такие как тремор, ригидность, мышечные спазмы, слабость и затруднение глотания. Подтипы FTD включают поведенческий вариант лобно-височной

деменции (bvFTD), характеризующийся изменениями личности и поведения, и первичную прогрессирующую афазия (PPA), которая влияет на языковые навыки, речь, письмо и понимание. FTD связан с накоплением тау-белка (тельцами Пика) и изменением функции TDP43. Приблизительно 30% случаев FTD являются семейными, и никакие другие факторы риска, кроме семейного анамнеза заболевания, неизвестны. К генетическим мутациям, ассоциированным с FTD, относятся мутации в генах C9orf72, програнулина (GRN), микротрубочкоассоциированного белка тау (MAPT), UBQLN2, VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS, ITM2B, CHCHD10, SQSTM1, PSEN1, PSEN2, CTSF, CYP27A1, TBK1 и TBP.

Боковой амиотрофический склероз с лобно-височной деменцией

[00318] Боковой амиотрофический склероз с лобно-височной деменцией (ALS с FTD) представляет собой клинический синдром, при котором FTD и ALS встречаются у одного и того же индивидуума. Интересно, что мутации C9orf72 являются наиболее распространенной причиной семейных форм ALS и FTD. Кроме того, мутации в TBK1, VCP, SQSTM1, UBQLN2 и CHMP2B также связаны с ALS с FTD. Симптомы ALS с FTD включают резкие изменения личности, а также мышечную слабость, мышечную атрофию, фасцикуляции, спастичность, дизартрию, дисфагию и дегенерацию спинного мозга, двигательных нейронов, лобных и височных долей головного мозга. На молекулярном уровне ALS с FTD характеризуется накоплением белков TDP-43 и/или FUS. Мутации TBK1 связаны с ALS, FTD и ALS с FTD.

Лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)

[00319] Лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE) характеризуется накоплением неправильно свернутого белка TDP-43 в головном мозге, особенно в лимбической системе. LATE представляет собой неврологическое расстройство, которое обычно проявляется у пожилых пациентов (например, старше 80 лет). LATE может быть диагнозом деменции, и LATE часто имитирует симптомы болезни Альцгеймера, включая потерю памяти, спутанность сознания и изменения настроения.

Способы лечения

[00320] Настоящее изобретение, в частности, относится к лечению неврологических заболеваний, включая любое из бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга, кортико-базальной дегенерации (CBD),

лимбической преобладающей возрастной энцефалопатии TDP-43 (LATE), эпилепсии, церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, СТЕ и синаптических заболеваний, таких как аутизм) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение AON UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения неврологического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающим введение раскрытого AON UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество раскрытого олигонуклеотида UNC13A можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения неврологического заболевания и/или для увеличения, восстановления или стабилизации экспрессии мРНК UNC13A, которая способна транслироваться с получением функционального белка UNC13A, тем самым увеличивая, восстанавливая или стабилизируя активность и/или функцию UNC13A.

[00321] Согласно некоторым вариантам осуществления лечение неврологического заболевания предусматривает, по меньшей мере, облегчение или уменьшение одного симптома, связанного с неврологическим заболеванием (например, уменьшение мышечной слабости у пациента, страдающего ALS). Настоящее изобретение относится к способам лечения неврологического заболевания (например, ALS, FTD или ALS с FTD) у пациента, страдающего им, которые предусматривают введение раскрытого AON UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам замедления прогрессирования неврологического заболевания, например, заболевания двигательных нейронов.

[00322] Настоящее изобретение относится к способам лечения, снижения риска развития или задержки возникновения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающим введение AON UNC13A. Способы предусматривают, например, лечение субъекта, имеющего риск развития неврологического заболевания, *например*, введение субъекту эффективного количества раскрытого AON UNC13A. Неврологические заболевания, которые можно лечить таким способом, включают заболевания двигательных нейронов, ALS, FTD, ALS с FTD, прогрессивный бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, прогрессивную мышечную атрофию, первичный боковой склероз, спинальную мышечную атрофию и постполиомиелитный синдром.

[00323] Способы профилактики или лечения неврологических заболеваний (например, БП, ALS, FTD и ALS с FTD) составляют часть настоящего изобретения. Такие способы могут предусматривать введение пациенту, нуждающемуся в этом, или пациенту

из группы риска, фармацевтического препарата, содержащего AON UNC13A, раскрытый в настоящем документе. Например, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения неврологического заболевания, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, AON UNC13A, раскрытый в настоящем документе.

[00324] У пациентов, получавших лечение с использованием вышеуказанного способа, может наблюдаться увеличение, восстановление или стабилизация экспрессии мРНК UNC13A, которая способна транслироваться с получением функционального белка UNC13A, по меньшей мере приблизительно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40 % или даже 50%, тем самым увеличивая, восстанавливая или стабилизируя активность и/или функцию UNC13A в клетке-мишени (например, двигательном нейроне) после введения олигонуклеотида UNC13A, *например*, через 1 день, 2 дня, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3, месяца, 4 месяца, 5, месяцев или 6 месяцев и более. Согласно некоторым вариантам осуществления введение такого олигонуклеотида UNC13A может осуществляться, *например*, по меньшей мере ежедневно. Олигонуклеотид UNC13A можно вводить перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A вводят интратекально, внутриталамически или интрацистернально. Например, согласно варианту осуществления, описанному в настоящем документе, олигонуклеотид UNC13A вводят интратекально, внутриталамически или интрацистернально приблизительно каждые 3 месяца. Задержка или облегчение клинических проявлений неврологического заболевания у пациента в результате введения олигонуклеотида UNC13A, описанного в настоящем документе, может составлять, по меньшей мере, *например*, 6 месяцев, 1 год, 18 месяцев или даже 2 года или более по сравнению с пациентом, которому не вводят олигонуклеотид UNC13A, такой как раскрытый в настоящем документе.

[00325] Олигонуклеотиды UNC13A можно использовать отдельно или в комбинации друг с другом, при этом по меньшей мере два олигонуклеотида UNC13A используются вместе в одной композиции или как часть схемы лечения. Олигонуклеотиды UNC13A также можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами или AON для лечения неврологических заболеваний или состояний.

[00326] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166,

SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи, и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[00327] Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лобно-височной деменции (FTD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичность с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи, и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один

(т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

[00328] Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) с лобно-височной деменцией (FTD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с последовательностью согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи, и боранофосфатной связи, и/или где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

Лечение и оценка

[00329] Термин «пациент», как описано в настоящем документе, относится к любому животному, подверженному риску неврологического заболевания, страдающему

от него или у которого диагностировано неврологическое заболевание, включая без ограничения млекопитающих, приматов и людей. Согласно определенным вариантам осуществления пациент может быть млекопитающим, отличным от человека, таким как, например, кошка, собака или лошадь. Пациентом может быть индивидуум с диагностированным высоким риском развития неврологического заболевания, индивидуум, у которого было диагностировано неврологическое заболевание, индивидуум, ранее страдавший неврологическим заболеванием, или индивидуум, обследованный на наличие симптомов или признаков неврологического заболевания, например, любых признаков или симптомов, связанных с неврологическими заболеваниями, такими как: боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), ALS с FTD, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), травма головного мозга, повреждение спинного мозга, кортико-базальная дегенерация (CBD), повреждение нерва (например, повреждение плечевого сепления), невропатии (например, нейропатия, индуцированная химиотерапией), протеинопатии TDP43 (например, хроническая травматическая энцефалопатия, синдром Перри, деменция с тельцами Леви в сочетании с болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона с деменцией или без нее и лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)), эпилепсия, церебральная возрастная TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорная и моторная нейронопатия с лицевым началом, комплекс Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемная протеинопатия, СТЕ и синаптические заболевания, такие как аутизм.

[00330] В контексте настоящего изобретения «пациент, нуждающийся в этом» относится к пациенту, страдающему любым из симптомов или проявлений неврологического заболевания, пациенту, который может страдать любым из симптомов или проявлений неврологического заболевания, или любому пациенту, который может получить выгоду от способа согласно настоящему изобретению для лечения неврологического заболевания. Пациент, нуждающийся в этом, может включать пациента, у которого диагностирован риск развития неврологического заболевания, пациента, который в прошлом страдал от неврологического заболевания, или пациента, который ранее получал лечение неврологического заболевания.

[00331] «Эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству агента, которое является достаточным для по меньшей мере частичного лечения состояния при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от тяжести состояния, способа введения компонента, а также возраста, веса и т.д. пациента, проходящего лечение. Соответственно,

эффективное количество раскрытого олигонуклеотида UNC13A представляет собой количество олигонуклеотида UNC13A, необходимое для лечения неврологического заболевания у пациента, так что введение агента предотвращает возникновение неврологического заболевания у субъекта, предотвращает прогрессирование неврологического заболевания (например, предотвращает появление или усиление выраженности неврологических симптомов, таких как мышечное ослабление, спазмы или фасцикуляции), или облегчает или полностью ослабляет все сопутствующие симптомы неврологического заболевания, *т.е.* вызывает регресс заболевания.

[00332] Эффективность лечения можно оценить посредством оценки общих симптомов, связанных с неврологическим заболеванием, анализа гистологии тканей, биохимического анализа, методов визуализации, таких как, например, магнитно-резонансная томография, или других известных методов. Например, эффективность лечения можно оценить путем анализа грубых симптомов заболевания, таких как изменения мышечной силы и контроля, или других аспектов грубой патологии, связанной с неврологическим заболеванием, после введения пациенту, страдающему неврологическим заболеванием, раскрытого олигонуклеотида UNC13A.

[00333] Эффективность лечения также можно оценить на тканевом или клеточном уровне, например, путем получения биопсии ткани (например, биопсии ткани головного, спинного мозга, мышц, двигательных нейронов или биопсии клеток обонятельной нейросферы) и оценки морфологии общей ткани или клеток или свойств окрашивания. Биохимические анализы, изучающие экспрессию белка или РНК, также могут использоваться для оценки эффективности лечения. Например, можно оценить уровни белка или генного продукта, указывающего на неврологическое заболевание, в диссоциированных клетках или недиссоциированной ткани с помощью иммуноцитохимических, иммуногистохимических методов, методов вестерн-блоттинга или нозерн-блоттинга или методов, полезных для оценки уровней РНК, таких как количественная или полуколичественная полимеразная цепная реакция (например, цифровая ПЦР (DigitalPCR, dPCR или dePCR), qPCR и т.д.). Можно также оценить наличие или уровень экспрессии полезных биомаркеров (например, легкие цепи нейрофиламентов (NEFL), тяжелые цепи нейрофиламентов (NEFH), TDP-43 или внеклеточный домен p75 (p75^{ECD})), обнаруживаемых в жидкости спинного мозга, спинномозговой жидкости, внеклеточных везикулах (например, экзосомоподобные внеклеточные везикулы спинномозговой жидкости («экзосомы спинномозговой жидкости»)), как например, описано в Welton *et al.*, (2017) «Cerebrospinal fluid extracellular vesicle enrichment for protein biomarker discovery in neurological disease, multiple sclerosis» *J Extracell Vesicles.*, 6(1):1-10, и Street *et*

al., (2012) «Identification и proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid» *J Transl. Med.*, 10:5), моче, фекалиях, лимфатической жидкости, крови, плазме или сыворотке, для оценки состояния заболевания и эффективности лечения. Можно также оценить наличие или уровень экспрессии полезных биомаркеров, обнаруживаемых в плазме, нейрональных внеклеточных везикулах/экзосомах. Дополнительные измерения эффективности могут включать постоянную времени продолжительности силы (SDTC), короткоинтервальное корковое торможение (SICI), динамометрию, точный тест изометрической силы конечностей (ATLIS), потенциал действия сложных мышц (CMAP) и ALSFRS-R. Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный домен р75 рецептора нейротрофина в моче (p75^{ECD}) представляет собой биомаркер прогрессирования заболевания и прогностический биомаркер при боковом амиотрофическом склерозе (ALS). Фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов (pNFH) в спинномозговой жидкости (CSF) предсказывают состояние заболевания и выживаемость у пациентов с *C9ORF72* - ассоциированным боковым амиотрофическим склерозом (с9ALS). CSF pNFH как прогностический биомаркер для клинических испытаний, которые повышают вероятность успешной разработки лечения с9ALS.

[00334] При оценке эффективности лечения можно выбрать подходящие средства контроля, чтобы обеспечить достоверную оценку. Например, можно сравнить симптомы, оцененные у пациента с неврологическим заболеванием после введения раскрытого олигонуклеотида UNC13A, с симптомами у того же пациента до лечения или на более раннем этапе курса лечения или у другого пациента, у которого не диагностировано неврологическое заболевание. Альтернативно, можно сравнить результаты биохимического или гистологического анализа ткани после введения раскрытого олигонуклеотида UNC13A с результатами ткани того же пациента или человека, у которого не диагностировано неврологическое заболевание, или того же пациента до введения олигонуклеотида UNC13A. Кроме того, можно сравнить образцы крови, плазмы, сыворотки, клеток, мочи, лимфатической жидкости, спинномозговой жидкости, спинномозговой жидкости или фекалий после введения олигонуклеотида UNC13A с сопоставимыми образцами от индивидуума, у которого не диагностировано неврологическое заболевание, или от того же пациента до введения олигонуклеотида UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления можно сравнить внеклеточные везикулы (например, экзосомы спинномозговой жидкости) после введения олигонуклеотида UNC13A с внеклеточными везикулами индивидуума, у которого не диагностировано неврологическое заболевание, или того же пациента до введения олигонуклеотида UNC13A.

[00335] Валидация олигонуклеотидов UNC13A может быть определена путем прямой или косвенной оценки уровней экспрессии или активности UNC13A. Например, биохимические анализы, которые измеряют экспрессию белка или РНК UNC13A, могут использоваться для оценки общего эффекта на транскрипты UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащие последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Например, можно измерить уровни белка UNC13A в клетках или тканях с помощью вестерн-блоттинга, чтобы оценить общие уровни UNC13A. Можно также измерить уровни мРНК UNC13A с помощью нозерн-блоттинга или количественной полимеразной цепной реакции, чтобы определить общий эффект на транскрипты UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащие последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Можно также оценить уровни белка UNC13A или уровни другого белка, указывающие на сигнальную активность UNC13A, в диссоциированных клетках, недиссоциированной ткани, внеклеточных везикулах (например, экзосомах спинномозговой жидкости), крови, сыворотке или фекалиях с помощью иммуноцитохимических или иммуногистохимических методов.

[00336] Модуляция уровней экспрессии транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащих последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, также может быть оценена косвенно путем измерения таких параметров, как аутофагия, эндоцитоз, агрегация белков, и наличие или уровень экспрессии полезных биомаркеров (например, легких цепей нейрофиламентов (NEFL), тяжелых цепей нейрофиламентов (NEFH), TDP-43 или p75^{ECD}, обнаруживаемых в плазме, жидкости спинного мозга, спинномозговой жидкости, внеклеточных везикулах (например, спинномозговой жидкости) экзосомы), крови, моче, лимфатической жидкости, фекалиях или тканях, для оценки модуляции экспрессии транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащих последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208. Модуляция уровней экспрессии транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащих последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, также может быть оценена косвенно путем измерения таких параметров, как аутофагия, эндоцитоз, агрегация белка и наличие или уровень экспрессии физиологических биомаркеров, таких как сложный потенциал действия мышц (СМАР). Дополнительные измерения могут включать постоянную времени продолжительности силы (SDTC), короткоинтервальное корковое торможение (SICI), динамометрию, точный тест изометрической силы конечностей (ATLIS), потенциал действия сложных мышц и ALSFRS-R. Согласно некоторым вариантам осуществления внеклеточный домен р75 рецептора нейротрофина в моче (р75^{ECD}) представляет собой биомаркер прогрессирования заболевания и прогностический биомаркер при боковом амиотрофическом склерозе (ALS). Фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов (рNFH) в спинномозговой жидкости (СМЖ) позволяют прогнозировать состояние заболевания и выживаемость у пациентов, страдающих с9ALS. CSF рNFH как прогностический биомаркер для клинических испытаний, которые повышают вероятность успешной разработки лечения с9ALS.

[00337] Настоящее изобретение также относится к способам восстановления экспрессии транскриптов UNC13A полной длины в клетках пациента, страдающего неврологическим заболеванием. Транскрипты UNC13A полной длины могут быть восстановлены в любой клетке, в которой происходит экспрессия или активность UNC13A, включая клетки нервной системы (включая центральную нервную систему (например, спинной или головной мозг), периферическую нервную систему, двигательные нейроны, глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты, микроглия, головной мозг (ствол мозга, лобные доли, височные доли, спинной мозг), опорно-двигательный аппарат, спинномозговую и цереброспинальную жидкость. К клеткам скелетно-мышечной системы относятся клетки скелетных мышц (например, миоциты). Двигательные нейроны включают верхние двигательные нейроны и нижние двигательные нейроны.

Фармацевтические композиции и пути введения

[00338] Настоящее изобретение также относится к способам лечения неврологического заболевания посредством введения фармацевтической композиции, содержащей раскрытый олигонуклеотид UNC13A. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения для лечения неврологического заболевания. Фармацевтическая композиция может состоять из раскрытого олигонуклеотида UNC13A и фармацевтически приемлемого носителя. В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая композиция» означает,

например, смесь, содержащую определенное количество терапевтического соединения, *например*, терапевтически эффективное количество терапевтического соединения в фармацевтически приемлемом носителе для введения млекопитающему, *например*, человеку, для лечения неврологического заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению раскрытого олигонуклеотида UNC13A для получения лекарственного средства для лечения неврологического заболевания. В контексте настоящего изобретения «лекарственное средство» имеет по существу то же значение, что и термин «фармацевтическая композиция».

[00339] В контексте настоящего изобретения «фармацевтически приемлемый носитель» означает буферы, носители и вспомогательные вещества, подходящие для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы и риска. Носитель (носители) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами составов и не причинять вреда реципиенту. Фармацевтически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим применением. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция вводится перорально и включает энтеросолюбильное покрытие, подходящее для регулирования места всасывания инкапсулированных веществ в пищеварительной системе или кишечнике. Например, энтеросолюбильное покрытие может включать сополимер этилакрилата-метакриловой кислоты.

[00340] Согласно одному варианту осуществления раскрытый олигонуклеотид UNC13A и любую его фармацевтическую композицию можно вводить одним или несколькими путями, включая местно, интратекально, внутриталамически, интрацистернально, интрацеребровентрикулярно, парентерально, перорально, ректально, буккально, сублингвально, вагинально, легочно, интратрахеально, интраназально, трансдермально или интрадуоденально. В контексте настоящего изобретения термин «парентеральная», включает подкожные инъекции, интрапанкреатическое введение, внутривенные, интрацистернальные, интрацеребровентрикулярные, интратекальные, внутриталамические, внутримышечные, внутрибрюшинные, интрастернальные инъекции или инфузии. Например, раскрытый олигонуклеотид UNC13A можно вводить субъекту подкожно. В другом примере раскрытый олигонуклеотид UNC13A можно вводить

субъекту перорально. В другом примере раскрытый олигонуклеотид UNC13A можно вводить непосредственно в нервную систему или в определенные области или клетки нервной системы (например, головной мозг, ствол головного мозга, нижние двигательные нейроны, спинной мозг, верхние двигательные нейроны) посредством парентерального введения, например, раскрытый олигонуклеотид UNC13A можно вводить интратекально, внутриталамически, интрацистернально или интрацеребровентрикулярно.

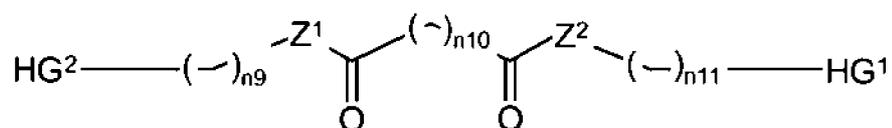
[00341] Согласно различным вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A, например, AON UNC13A, перед введением можно подвергать воздействию кальцийсодержащих буферов. Такие кальцийсодержащие буферы могут смягчать побочные эффекты токсичности олигонуклеотида UNC13A. Дополнительные подробности воздействия его иллюстративный антисмысловой олигонуклеотид кальцийсодержащих буферов описаны в Moazami, et al., Quantifying and Mitigating Motor Phenotypes Induced by Antisense Oligonucleotides in the Central Nervous System, bioRxiv 2021.02.14.431096, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей ее полноте.

[00342] Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A, например, AON UNC13A, может быть инкапсулирован в покрытие наночастицей. Полагают, что инкапсуляция наночастицами предотвращает деградацию AON и усиливает клеточное поглощение. Например, согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A инкапсулирован в оболочку из катионного полимера, например, синтетического полимера (например, поли-L-лизина, полиамидоамина, сложного поли(β -аминоэфира) и полиэтиленimina) или встречающегося в природе полимера (например, хитозан и протамин). Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A инкапсулирован в липид или липидоподобный материал, например, катионный липид, катионный липидоподобный материал или ионизируемый липид, который заряжается положительно только при кислотном значении pH. Пример нуклеотидной терапии липидными наночастицами включает XCUR-FXN от компании Exicure, терапевтический кандидат на основе сферической нуклеиновой кислоты (SNA) на основе липидных наночастиц. Например, согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотид UNC13A инкапсулирован в липидную наночастицу, которая включает гидрофобные фрагменты, *например*, холестерин и/или липид полиэтиленгликоля (ПЭГ).

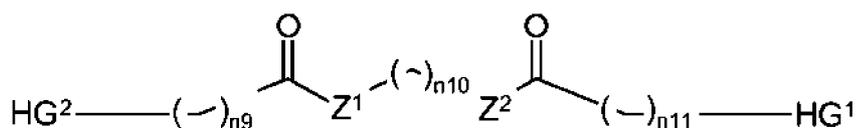
[00343] Согласно различным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая раскрытый олигонуклеотид UNC13A, может дополнительно содержать болаамфифильное соединение. Примеры болаамфифильных соединений описаны в WO2014039493A1, WO2014039500A1, WO2014039502A1, WO2014039503A1 и WO2014039504A1, каждая из которых включена в настоящий документ посредством

ссылки во всей своей полноте. Согласно конкретным вариантам осуществления болаамфифильное соединение представляет собой соединение формулы I: $\text{HG}^2 \text{L}^1 \text{HG}^1$, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство, стереоизомер, таутомер, изотопный вариант или N-оксид, или их комбинацию, где каждая HG^1 и HG^2 независимо представляет собой гидрофильную головную группу, и L^1 представляет собой алкилен, алкенил, гетероалкилен или гетероалкенильный линкер, незамещенный или замещенный C1-C20 алкилом, гидроксиллом или оксо.

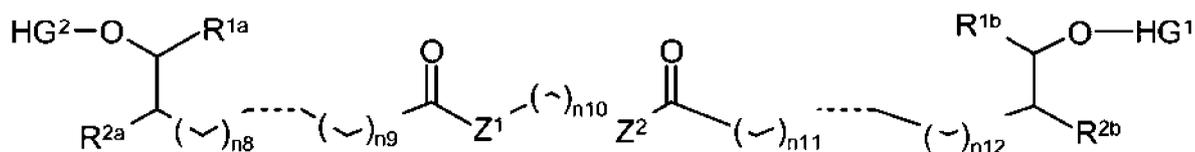
[00344] Согласно одному варианту осуществления болаамфифильное соединение формулы I представляет собой соединение формулы II, III, IV, V или VI:



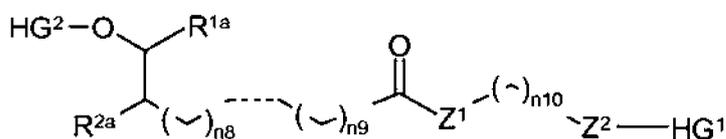
II



III

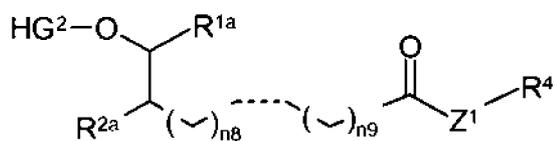


IV



V

ИЛИ



VI

[00345] или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство, стереоизомер, таутомер, изотопный вариант, или N-оксид, или их комбинацию,

где:

каждая HG^1 и HG^2 независимо представляет собой гидрофильную головную группу, каждый Z^1 и Z^2 независимо представляет собой $-C(R^3)_2-$, $-N(R^3)-$ или $-O-$,

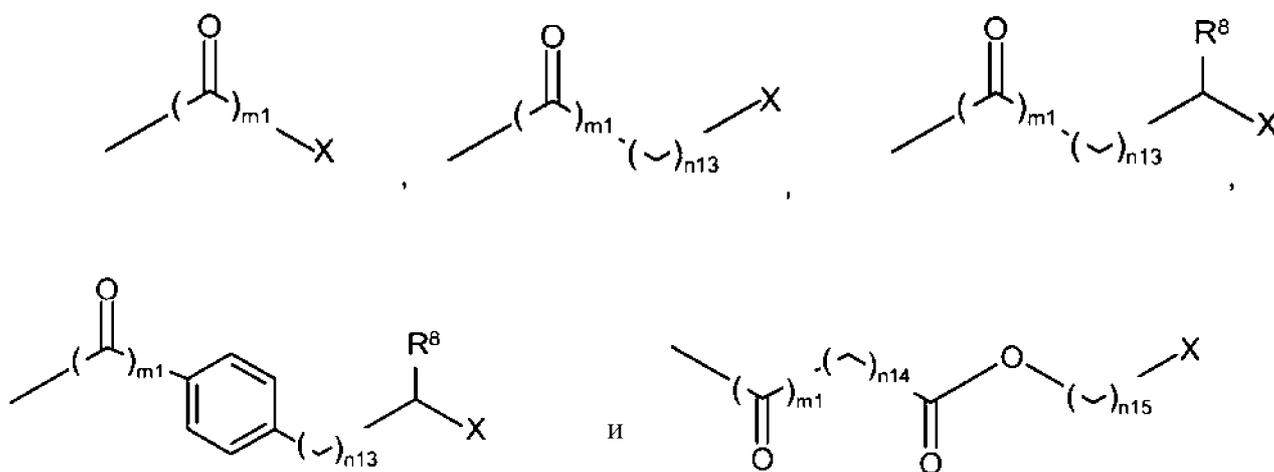
каждый R^{1a} , R^{1b} , R^3 , и R^4 независимо представляет собой H или C_1-C_8 алкил,

каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_1-C_8 алкил, OH, алкокси или $O-HG^1$ или $O-HG^2$, каждый n_8 , n_9 , n_{11} , и n_{12} независимо представляет собой целое число 1-20,

n_{10} представляет собой целое число 2-20, и

каждая пунктирная связь независимо представляет собой одинарную или двойную связь.

[00346] Согласно одному варианту осуществления, что касается боламфифильного соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, каждая HG^1 и HG^2 независимо выбрана из:



[00347] где: X представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$ или $-N^+R^{5a}R^{5b}R^{5c}$, каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, или R^{5a} и R^{5b} могут быть соединены вместе с образованием N-содержащего замещенного или незамещенного гетероарила, или замещенного или незамещенного гетероциклила, каждый R^{5c} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, каждый R^8 независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, алкокси или карбокси, m_1 представляет собой 0 или 1, и каждый n_{13} , n_{14} , и n_{15} независимо представляет собой целое число 1-20.

[00348] Согласно различным вариантам осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат комплексы между болаамфилами и фармакологически или биологически активными соединениями (например, олигонуклеотид UNC13A, раскрытый в настоящем документе). Согласно различным вариантам осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат комплексы болаамфифильных везикул, содержащие одно или несколько болаамфифильных соединений, и биологически активное соединение представляет собой олигонуклеотид (например, олигонуклеотид UNC13A, раскрытый в настоящем документе).

[00349] Фармацевтические композиции, содержащие раскрытый олигонуклеотид UNC13A, такие как раскрытые в настоящем документе, могут быть представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любым подходящим способом. Фармацевтическую композицию следует составлять так, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения. Полезные составы можно приготовить способами, хорошо известными в фармацевтической области. Например, см. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990).

[00350] Фармацевтические составы согласно некоторым вариантам осуществления являются стерильными. Стерилизацию можно осуществлять, например, путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны. Если композиция лиофилизирована, стерилизацию фильтрованием можно проводить до или после лиофилизации и восстановления.

Парентеральное введение

[00351] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для парентерального введения, *например*, для инъекции внутривенным, интрацестеральным, интрацеребровентрикулярным, внутримышечным, подкожным, интратекальным, интраталамическим, внутриочаговым или внутрибрюшинным путями. Получение водной композиции, такой как водная фармацевтическая композиция, содержащая раскрытый олигонуклеотид UNC13A, известно специалистам в данной области техники в свете настоящего изобретения. Обычно такие композиции могут быть приготовлены в виде инъекционных препаратов, либо в виде жидких растворов, либо суспензий, также могут быть получены твердые формы, подходящие для использования для приготовления растворов или суспензий после добавления жидкости перед инъекцией, и препараты также можно эмульгировать.

[00352] Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного

применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии, составы, включающие физиологический раствор, искусственную спинномозговую жидкость, кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля, и стерильные порошки для экспресс-приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко впрыскивать. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

[00353] Растворы активных соединений в виде свободного основания или фармакологически приемлемых солей можно приготовить в воде, смешанной соответствующим образом с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера, USP и изотонический раствор хлорида натрия. Согласно одному варианту осуществления раскрытый антисмысловый олигонуклеотид UNC13A может быть суспендирован в жидкости-носителе, содержащей 1% (мас./об.) натрийкарбоксиметилцеллюлозы и 0,1% (об./об.) TWEEN™ 80. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[00354] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, можно приготовить согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. Стерильные растворы для инъекций согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены путем включения раскрытого антисмыслового олигонуклеотида UNC13A в необходимое количество соответствующего растворителя с

различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора. Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии.

[00355] Также предусматривается приготовление более или высококонцентрированных растворов для внутримышечных инъекций. В этом отношении использование DMSO в качестве растворителя является предпочтительным, поскольку он приводит к чрезвычайно быстрому проникновению и доставке высоких концентраций раскрытого олигонуклеотида на небольшую площадь.

[00356] Подходящие консерванты для использования в таком растворе включают хлорид бензалкония, хлорид бензетония, хлорбутанол, тимеросал и тому подобное. Подходящие буферы включают борную кислоту, бикарбонаты натрия и калия, бораты натрия и калия, карбонаты натрия и калия, ацетат натрия, бифосфат натрия и т.п. в количествах, достаточных для поддержания pH на уровне приблизительно от pH 6 до pH 8, и, например, между приблизительно pH 7 и pH 7,5. Подходящими агентами для регулирования тоничности являются декстран 40, декстран 70, декстроза, глицерин, хлорид калия, пропиленгликоль, хлорид натрия и т.п., так что эквивалент хлорида натрия в растворе находится в диапазоне 0,9 плюс или минус 0,2%. Подходящие антиоксиданты и стабилизаторы включают бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиосульфит натрия, тиомочевину и тому подобное. Подходящие смачивающие и осветляющие агенты включают полисорбат 80, полисорбат 20, поллоксамер 282 и тилоксапол. Подходящие агенты, повышающие вязкость, включают декстран 40, декстран 70, желатин, глицерин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилпропилцеллюлозу, ланолин, метилцеллюлозу, вазелин, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу и тому подобное.

Пероральное введение

[00357] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение охватывает композиции, подходящие для пероральной доставки раскрытого олигонуклеотида UNC13A, *например*, таблетки, которые включают энтеросолюбильное покрытие, *например*, гастрорезистентное покрытие, так что композиции могут доставлять

олигонуклеотид UNC13A, *например*, в желудочно-кишечный тракт пациента.

[00358] Например, настоящее изобретение относится к таблетке для перорального введения, которая содержит гранулы (например, по меньшей мере частично сформирована из гранул), которые включают раскрытый олигонуклеотид UNC13A, *например*, олигонуклеотид UNC13A, представленный любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, который нацелен на транскрипт UNC13A, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Такая таблетка может быть покрыта энтеросолюбильным покрытием. Рассматриваемые таблетки могут включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как наполнители, связующие, разрыхлители и/или смазывающие вещества, а также красители, антиадгезивы, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, такие как грушанка, апельсин, ксилит, сорбит, фруктоза и мальтодекстрин и отдушки, консерванты и/или антиоксиданты.

[00359] Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемые фармацевтические составы включают внутригранулярную фазу, которая включает раскрытый олигонуклеотид UNC13A, *например*, олигонуклеотид UNC13A, представленный любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, который нацелен на транскрипт UNC13A, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, и фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемые фармацевтические составы включают внутригранулярную фазу, которая включает раскрытый олигонуклеотид UNC13A, *например*, олигонуклеотид UNC13A, представленный любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, который нацелен на транскрипт UNC13A, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Например, раскрытый олигонуклеотид UNC13A и наполнитель могут быть смешаны вместе, необязательно с другими вспомогательными веществами, и

сформированы в гранулы. Согласно некоторым вариантам осуществления внутригранулярная фаза может быть сформирована с использованием влажной грануляции, *например*, к смеси олигонуклеотида UNC13A и наполнителя добавляют жидкость (например, воду), а затем эту комбинацию сушат, измельчают и/или просеивают с получением гранул. Специалисту в данной области техники понятно, что для достижения внутригранулярной фазы можно использовать и другие способы.

[00360] Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемые составы включают внегранулярную фазу, которая может включать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и которая может быть смешана с внутригранулярной фазой с образованием раскрытого состава.

[00361] Раскрытый состав может включать внутригранулярную фазу, которая включает наполнитель. Иллюстративные наполнители включают без ограничения целлюлозу, желатин, фосфат кальция, лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, полиакрилаты, декстрозу, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно желатинизированный крахмал, карбонат кальция и другие, включая их комбинации.

[00362] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый состав может включать внутригранулярную фазу и/или внегранулярную фазу, которая включает связующее, которое обычно может функционировать для удержания ингредиентов фармацевтического состава вместе. Иллюстративные связующие согласно настоящему изобретению могут включать без ограничения следующее: крахмалы, сахара, целлюлозу или модифицированную целлюлозу, такую как гидроксипропилцеллюлоза, лактоза, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, низкозамещенный гидроксипропил. целлюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, сахарные спирты и другие, включая их комбинации.

[00363] Рассматриваемые составы, *например*, которые включают внутригранулярную фазу и/или внегранулярную фазу, могут включать разрыхлитель, такой как без ограничения крахмал, целлюлоза, сшитый поливинилпирролидон, гликолят натрия, карбоксиметилцеллюлоза натрия, альгинаты, кукурузный крахмал, кросмеллоза. натрий, сшитая карбоксиметилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гуммиарабик и другие, включая их комбинации. Например, внутригранулярная фаза и/или внегранулярная фаза могут включать разрыхлитель.

[00364] Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемый состав включает внутригранулярную фазу, содержащую раскрытый олигонуклеотид

UNC13A и вспомогательные вещества, выбранные и: маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гликолята крахмала натрия или их комбинаций, а также внегранулярную фазу, содержащую один или более из: микрокристаллическая целлюлоза, гликолят крахмала натрия и стеарат магния или их смеси.

[00365] Согласно некоторым вариантам осуществления рассматриваемый состав может включать смазывающее вещество, *например*, внегранулярная фаза может содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества включают без ограничения тальк, диоксид кремния, жиры, стеарин, стеарат магния, фосфат кальция, диоксид кремния, силикат кальция, фосфат кальция, коллоидный диоксид кремния, стеараты металлов, гидрогенизированное растительное масло, кукурузный крахмал, бензоат натрия, полиэтиленгликоли, ацетат натрия, стеарат кальция, лаурилсульфат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат магния, тальк и стеариновую кислоту.

[00366] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав содержит энтеросолюбильное покрытие. Как правило, энтеросолюбильные покрытия создают барьер для перорального лекарственного средства, который контролирует место всасывания лекарственного средства в пищеварительном тракте. Энтеросолюбильные покрытия могут включать полимер, который распадается с разной скоростью в зависимости от значения pH. Энтеросолюбильные покрытия могут включать, например, ацетатфталат целлюлозы, сополимеры метилакрилата и метакриловой кислоты, ацетат сукцинат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимеры этилакрилат-метакриловой кислоты, сополимер метакриловой кислоты типа C, поливинилацетат-фталат и ацетатфталат целлюлозы.

[00367] Иллюстративные энтеросолюбильные покрытия включают марки Opadry[®] AMB, Acryl-EZE[®], Eudragit[®]. Согласно некоторым вариантам осуществления энтеросолюбильное покрытие может составлять от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 5% до приблизительно 20%, от 8% до приблизительно 15%, от приблизительно 8% до приблизительно 20%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, или от приблизительно 12% до приблизительно 20%, или приблизительно 18% от массы рассматриваемой таблетки. Например, энтеросолюбильные покрытия могут включать сополимер этилакрилат-метакриловой кислоты.

[00368] Например, согласно рассматриваемому варианту осуществления настоящее изобретение относится к таблетке, которая содержит или по существу состоит из от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 70 мас.%, *например*, от приблизительно

0,5 мас.% до приблизительно 10 мас.% или от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 20 мас.% раскрытого олигонуклеотида UNC13A или его фармацевтически приемлемой соли. Такая таблетка может включать, например, от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 60 мас.% маннита, *например*, от приблизительно 30 мас.% до приблизительно 50 мас.% маннита, *например*, приблизительно 40 мас.% маннита, и/или от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 40 мас.% микрокристаллической целлюлозы, или от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.% микрокристаллической целлюлозы. Например, раскрытая таблетка может содержать внутригранулярную фазу, которая включает от приблизительно 30 мас.% до приблизительно 60 мас.%, *например*, от приблизительно 45 мас.% до приблизительно 65 мас.% или, альтернативно, от приблизительно 5 до приблизительно 10 мас.% раскрытого олигонуклеотида UNC13A, от приблизительно 30 мас.% до приблизительно 50 мас.% или, альтернативно, от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 15 мас.% маннита, от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 0 мас.% до приблизительно 4 мас.% или от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 7 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы, и от приблизительно 0 мас.% до приблизительно 4 мас.%, *например*, от приблизительно 2 мас.% до приблизительно 4 мас.% гликолята крахмала натрия.

[00369] Согласно другому рассматриваемому варианту осуществления фармацевтический состав в виде таблетки для перорального введения раскрытого олигонуклеотида UNC13A содержит внутригранулярную фазу, причем внутригранулярная фаза включает раскрытый UNC13A AON или его фармацевтически приемлемую соль (такую как натриевая соль), и фармацевтически приемлемый наполнитель, который также может включать внегранулярную фазу, которая может включать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как разрыхлитель. Внегранулярная фаза может включать компоненты, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, стеарата магния и их смесей. Фармацевтическая композиция может также включать энтеросолюбильное покрытие в количестве приблизительно от 12% до 20% от массы таблетки. Например, фармацевтически приемлемая таблетка для перорального применения может содержать приблизительно от 0,5 мас.% до 10 мас.% раскрытого AON UNC13A, *например*, раскрытого AON UNC13A или его фармацевтически приемлемой соли, приблизительно от 30 мас.% до 50 мас.% маннита, приблизительно от 10 мас.% до 30 мас.% микрокристаллической целлюлозы и энтеросолюбильное покрытие, содержащее сополимер этилакрилата-метакриловой кислоты.

[00370] В другом примере фармацевтически приемлемая таблетка для

перорального применения может содержать внутригранулярную фазу, содержащую от приблизительно 5 до приблизительно 10 мас.% раскрытого AON UNC13A, *например* раскрытого AON UNC13A или его фармацевтически приемлемой соли, приблизительно 40 мас.% маннита, приблизительно 8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 5 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы и приблизительно 2 мас.% гликолята крахмала натрия, внегранулярную фазу, содержащую приблизительно 17 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2 мас.% гликолята крахмала натрия, приблизительно 0,4 мас.% стеарата магния; и энтеросолюбильное покрытие таблетки, содержащее сополимер этилакрилата-метакриловой кислоты.

[00371] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать энтеросолюбильное покрытие, содержащее приблизительно 13 мас.% или приблизительно 15 мас.%, 16 мас.%, 17 мас.% или 18 мас.%, *например*, АсугIЕZE® (*см.*, *например*, публикацию РСТ № WO 2010/054826, которая включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[00372] Скорость, с которой покрытие растворяется и высвобождается активный ингредиент, является скоростью его растворения. Согласно варианту осуществления рассматриваемая таблетка может иметь профиль растворения, *например*, при тестировании в аппарате типа 2 USP/EP (лопатка) при 100 оборотах в минуту и 37°C в фосфатном буфере с рН 7,2, от приблизительно 50% до приблизительно 100% олигонуклеотида UNC13A высвобождается приблизительно через 120-240 минут, *например*, через 180 минут. Согласно другому варианту осуществления рассматриваемая таблетка может иметь профиль растворения, *например*, при тестировании в аппарате типа 2 USP/EP (лопатка) при 100 оборотах в минуту и 37°C в разбавленной HCl с рН 1,0, где по существу не высвобождается олигонуклеотид UNC13A через 120 минут. Рассматриваемая таблетка согласно другому варианту осуществления может иметь профиль растворения, *например*, при тестировании в аппарате типа 2 USP/EP (лопатка) при 100 оборотах в минуту и 37°C в фосфатном буфере с рН 6,6, от приблизительно 10% до приблизительно 30% или не более приблизительно 50% олигонуклеотида UNC13A высвобождается через 30 минут.

[00373] Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению могут дополнительно предусматривать введение по меньшей мере одного другого агента, направленного на лечение заболеваний и нарушений, раскрытых в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предполагается, что другие агенты можно вводить совместно (*например*, последовательно или одновременно).

Доза и частота введения

[00374] Доза или количества, описанные ниже, относятся либо к олигонуклеотиду, либо к его фармацевтически приемлемой соли.

[00375] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, предусматривают введение по меньшей мере 1 мкг, по меньшей мере 5 мкг, по меньшей мере 10 мкг, по меньшей мере 20 мкг, по меньшей мере 30 мкг, по меньшей мере 40 мкг, по меньшей мере 50 мкг, по меньшей мере 60 мкг, по меньшей мере 70 мкг, по меньшей мере 80 мкг, по меньшей мере 90 мкг или по меньшей мере 100 мкг антисмыслового олигонуклеотида UNC13A, *например*, олигонуклеотида UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают введение от 10 мг до 500 мг от 1 мг до 10 мг от 10 мг до 20 мг от 20 мг до 30 мг от 30 мг до 40 мг от 40 мг до 50 мг от 50 мг до 60 мг от 60 мг до 70 мг от 70 мг до 80 мг от 80 мг до 90 мг от 90 мг до 100 мг от 100 мг до 150 мг от 150 мг до 200 мг от 200 мг до 250 мг от 250 мг до 300 мг от 300 мг до 350 мг от 350 мг до 400 мг от 400 мг до 450 мг от 450 мг до 500 мг от 500 мг до 600 мг от 600 мг до 700 мг от 700 мг до 800 мг от 800 мг до 900 мг от 900 мг до 1 г, от 1 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг или от 1 мг до 500 мг антисмыслового олигонуклеотида UNC13A.

[00376] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, предусматривают введение составов, которые включают приблизительно 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1 г, 1,5 г, 2,0 г, 2,5 г, 3,0 г, 3,5 г, 4,0 г, 4,5 г или 5,0 г раскрытого олигонуклеотида UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления состав может включать приблизительно 40 мг, 80 мг или 160 мг раскрытого олигонуклеотида UNC13A. Согласно некоторым вариантам осуществления состав может включать по меньшей мере 100 мкг раскрытого олигонуклеотида UNC13A. Например, составы могут включать приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг раскрытого олигонуклеотида UNC13A. Вводимое количество будет зависеть от таких переменных, как тип и степень заболевания или показания к лечению, общее состояние здоровья и размер пациента, эффективность олигонуклеотида UNC13A *in vivo*, фармацевтический состав и способ введения. Начальная доза может быть увеличена сверх верхнего уровня, чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или тканях. Альтернативно, начальная доза может быть меньше оптимальной, и доза может постепенно увеличиваться в ходе курса лечения. Доза для человека может быть оптимизирована, *например*, в традиционном

исследовании фазы I с увеличением дозы. Частота дозирования может варьироваться в зависимости от таких факторов, как способ введения, количество дозы и заболевание, подлежащее лечению. Примерная частота дозирования составляет один раз в день, один раз в неделю и один раз каждые две недели. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения дозирование осуществляется один раз в день в течение 7 дней. Согласно некоторым вариантам осуществления дозирование осуществляется один раз в 4 недели, один раз в 5 недель, один раз в 6 недель, один раз в 7 недель, один раз в 8 недель, один раз в 9 недель, один раз в 10 недель, один раз в 11 недель или один раз в 12 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления дозирование осуществляется от одного раза в месяц до одного раза каждые три месяца. Согласно некоторым вариантам осуществления вводят три дозы один раз в 2 недели, затем ежемесячно, раз в два месяца или каждые три или четыре месяца.

Комбинированные терапии

[00377] Согласно различным вариантам осуществления AON UNC13A, как описано в настоящем документе, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапиями. Комбинированная терапия раскрытого олигонуклеотида и одного или нескольких дополнительных терапий может, согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечивать синергетический эффект при лечении любого из бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), ALS с FTD, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга, кортико-базальной дегенерации (CBD), повреждения нерва (например, повреждение плечевого сцеplения), невропатий (например, нейропатия, индуцированная химиотерапией), протеинопатий TDP43 (например, хроническая травматическая энцефалопатия, синдром Перри, деменция с тельцами Леви в сочетании с болезнью Паркинсона, болезнь Паркинсона с деменцией или без нее, и лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)), эпилепсии, церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, СТЕ и синаптических заболеваний, таких как аутизм.

[00378] Неограничивающие примеры терапии болезни Паркинсона (PD) включают: глубокую стимуляцию головного мозга, леводопу и карбидопу (duopa, gytary, Sinemet, inbrija), истрадефиллин (nourianz), сафинамид (xadago), прамипексол (Mirapex), ротиготин (neupro), ропинирол (requip), амантадин (gocovri, Symmetrel, osmolex),

бензтропин (Cogentin), тригексифенидил (artane), селегилин (eldepryl, zelapar), разагилин, энтакapon (comtan), опикапон (ongentys), толкапон (tasmar), апоморфин (арокун, кунмоби), эксенатид, линчжи, ВПВ054, ВПВ094, кофеин, саризотан, нуплазид и имплантацию клеток эмбрионального дофамина.

[00379] Неограничивающие примеры терапии болезни Альцгеймера (AD) включают адуканамаб (Aduhlem), мемантин (Namenda), Донепезил (Aricept), Ривастигмин (Exelon), Галантамин (razadyne), Намзерик, Суворексант (belsomra) и леканемаб.

[00380] Неограничивающим примером терапии бокового амиотрофического склероза (ALS) является придопидин.

[00381] Неограничивающие примеры терапии лобно-височной деменции (FTD) включают оланзапин (Zyprexa), кветиапин (Seroquel), SSRI (citalopram (Cipramil), дапоксетин (Priligy), эсциталопрам (Cipralex), флуоксетин (Prozac или Oхactin), флувоксамин (Faverin), пароксетин (Serogat), сертралин (Lustral), вортиоксетин (Brintellix)), дивалпрокс натрия (Depakote), карбамазепин (Tegretol) и медроксипрогестрон.

[00382] Неограничивающие примеры методов лечения эпилепсии включают бриварацетам (briviact), каннабидиол (epidiolex), карбамазепин (carbatrol, Tegretol), ценобамат (хсорги), диазепам (valium), лоразепам (Ativan), клоназепам (klonopin), эсликарбазепин (aptiom), этосуксимид (zarontin), фелбамат (felbatol), фенфлурамин (fintepla), лакосамид (VIMPAT), ламотриджин (Lamictal), леветирацетам (Keppra), окскарбазепин (охtellar xr, Trileptal), перампанел (fycompa), фенобарбитал, фенитоин (dilantin), прегабалин (lyrica), тиагабин (gabitril), топирамат (topamax), вальпроат (depakene, depakote) и зонисамид (zonegran).

[00383] Примеры дополнительных терапий включают любую из рилузола (Рилутек), PrimeС, Эдаравона (Радикава), ривастигмина, донепезила, галантамина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, антипсихотических средств, ингибиторов холинэстеразы, мемантина, бензодиазепиновых противотревожных препаратов, АМХ0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), придопидина, двойного интратекального введения АОН (*например*, ВПВ067, ВПВ078 и ВПВ105), ВПВ100, леводопа/карбидопа, дофаминергических агентов (*например*, ропинирол, прамипексол, ротиготин), медроксипростерона, веществ, открывающих KCNQ2/KCNQ3 (*например*, ретигабин, XEN1101 или QRL-101), биоактивных каркасов, противосудорожных средств и психостимуляторов. Дополнительные терапии могут включать уход за дыханием, физиотерапию, трудотерапию, логопедию и пищевую поддержку. Дополнительные неограничивающие примеры дополнительных терапий включают любую глубокую стимуляцию мозга, леводопу и карбидопу (duopa, rytary, Sinemet, inbrija), истрадефиллин

(pouqianz), сафинамид (xadago), прамипексол (Mirapex), ротиготин (neupro), ропинирол (requip), амантадин (gocovri, Symmetrel, osmolex), бензтропин (Cogentin), тригексифенидил (artane), селегилин (eldepryl, zelapar), разагилин, энтакапон (comtan), опикапон (ongentys), толкапон (tasmar), апоморфин (арокун, кунмоби), эксенатид, линчжи, ВПВ054, ВПВ094, кофеин, саризотан, имплантацию эмбриональных дофаминовых клеток, адуканамаб (Aduhlem), мемантин (Namenda), Донепезил (Aricept), Ривастигмин (Exelon), Галантамин (razadyne), Намзерик, Суворексант (belsomra), леканемаб, оланзапин (Zyprexa), кветиапин (Seroquel), SSRI (citalopram (Cipramil), дапоксетин (Priligy), эсциталопрам (Cipralext), флуоксетин (Prozac или Oхactin), флувоксамин (Faverin), пароксетин (Seroxat), сертралин (Lustral), вортиоксетин (Brintellix))), дивалпрокс натрия (Depakote), карбамазепин (Tegretol), медроксипрогестрон, бриварацетам (briviact), каннабидиол (epidiolex), карбамазепин (carbatrol, Tegretol), ценобамат (хсорпи), диазепам (valium), лоразепам (Ativan), клоназепам (klonopin), эсликарбазепин (aptiom), этосуксимид (zarontin), фелбамат (felbatol), фенфлурамин (fintepla), лакозамид (VIMPAT), ламотриджин (Lamictal), леветирацетам (Keppra), окскарбазепин (oxtellar хг, Trileptal), перампанел (fycombra), фенобарбитал, фенитоин (dilantin), прегабалин (lyrica), тиагабин (gabitril), топирамат (topamax), вальпроат (depakene, depakote) и зонисамид (zonegran). Согласно различным вариантам осуществления дополнительная терапия может представлять собой второй антисмысловой олигонуклеотид. Например, второй антисмысловой олигонуклеотид может быть нацелен на транскрипт UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A, зрелую мРНК UNC13A) для модуляции уровней экспрессии белка UNC13A полной длины.

[00384] Неограничивающие примеры терапий для повреждений спинного мозга включают биоактивные каркасы, такие как биоактивные каркасы с усиленным супрамолекулярным движением. Более подробная информация о примерах биоактивных каркасов в качестве терапии для повреждений спинного мозга описана в Alvarez et al., “Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury.” Science, 374, 848-856 (2021), которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00385] Согласно различным вариантам осуществления раскрытый олигонуклеотид и одна или несколько дополнительных терапий могут быть конъюгированы друг с другом и предоставлены в конъюгированной форме. Дальнейшее описание конъюгатов, включающих раскрытый олигонуклеотид, приведено ниже. Согласно различным вариантам осуществления раскрытый олигонуклеотид и одна или несколько терапий предоставляются одновременно. Согласно различным вариантам осуществления раскрытый олигонуклеотид и одна или несколько дополнительных терапий

предоставляются одновременно. Согласно различным вариантам осуществления раскрытый олигонуклеотид и одна или несколько дополнительных терапий предоставляются последовательно.

Конъюгаты

[00386] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к олигомерным соединениям, которые содержат олигонуклеотид (например, олигонуклеотид UNC13A) и необязательно одну или несколько групп конъюгата и/или концевых групп. Группы конъюгатов включают один или несколько фрагментов конъюгата и линкер конъюгата, который связывает фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом. Группы конъюгата могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или к любому внутреннему положению. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. Согласно таким определенным вариантам осуществления группы конъюгата или концевые группы присоединены к 3'-и/или 5'-концу олигонуклеотидов. Согласно таким определенным вариантам осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены к 3'-концу олигонуклеотидов. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата присоединены вблизи 3'-конца олигонуклеотидов. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены к 5'-концу олигонуклеотидов. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата присоединены вблизи 5'-конца олигонуклеотидов.

[00387] Примеры концевых групп включают без ограничения группы конъюгата, кэпирующие группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо модифицированы или немодифицированы.

Группы конъюгата

[00388] Согласно определенным вариантам осуществления AON UNC13A ковалентно присоединен к одной или нескольким группам конъюгата. Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата модифицируют одно или несколько свойств присоединенного олигонуклеотида, включая без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию,

распределение в тканях, клеточное распределение, клеточное поглощение, заряд и клиренс. Согласно конкретным вариантам осуществления группы конъюгатов изменяют время циркуляции (например, увеличивают) олигонуклеотидов в кровотоке, так что повышенные концентрации олигонуклеотидов доставляются в головной мозг. Согласно конкретным вариантам осуществления группы конъюгатов изменяют время пребывания (например, увеличивают время пребывания) олигонуклеотидов в органе-мишени (например, головном мозге) так, что увеличение времени пребывания олигонуклеотидов улучшает их характеристики (например, эффективность). Согласно конкретным вариантам осуществления группы конъюгата увеличивают доставку олигонуклеотида в головной мозг через гематоэнцефалический барьер и/или паренхиму головного мозга (например, посредством рецептор-опосредованного трансцитоза). Согласно конкретным вариантам осуществления группы конъюгата позволяют олигонуклеотиду воздействовать на конкретный орган (например, головной мозг). Согласно определенным вариантам осуществления группы конъюгата придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые позволяют обнаруживать олигонуклеотид. Определенные группы конъюгатов и фрагменты конъюгата были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-триптилтиол (Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309, Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10, 1111-1118, Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330, Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-гас-глицерин или триэтил-аммоний-1,2-ди-0-гексадецил-гас-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654, Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., Нуклеозиды & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), или адамантануксусная кислота с пальмитильным фрагментом (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), фрагмент октадециламин или гексиламино-карбонилкоксистерин (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937), группа токоферола (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220, и Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740) или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

Фрагменты конъюгата

[00389] Фрагменты конъюгата включают без ограничения интеркаляторы,

репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, витаминные фрагменты, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, полиэфиры, холестерин, тиохолестерин, фрагменты хелевой кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры, красители, желчные кислоты и фенилмасляную кислоту. Согласно конкретным вариантам осуществления фрагменты конъюгата выбраны из пептида, липида, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), холестерина, витамина E, липоевой кислоты, пантотеновой кислоты, полиэтиленгликоля, антитела (например, антитела для преодоления гематоэнцефалического барьера, такого как анти-рецептор трансферрина антитела) или проникающего в клетку пептида (например, трансактиватора транскрипции (TAT) и пенетратина).

[00390] Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент конъюгата содержит активное лекарственное вещество, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-триодбензойная кислота, финголимод, флуфенаминовая кислота, фолиновая кислота, бензотиадиазид, хлоротиазид, диазепин, индометацин, барбитурат, цефалоспорин, сульфаниламидное лекарственное средство, противодиабетическое, антибактериальное средство или антибиотик.

Линкеры конъюгата

[00391] Фрагменты конъюгата присоединяются к AON UNC13A через линкеры конъюгата. В определенных олигомерных соединениях линкер конъюгата представляет собой одинарную химическую связь (т.е. фрагмент конъюгата присоединен непосредственно к олигонуклеотиду через одинарную связь). Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата имеет цепную структуру, такую как углеводородная цепь, или олигомер повторяющихся единиц, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные единицы.

[00392] Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит одну или несколько групп, выбранных из алкила, амина, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, тиоэфира и гидроксиламина. Согласно таким определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных, амина, оксо, амидных и простоэфирных групп. Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и простоэфирных групп. Согласно

определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. Согласно определенным вариантам осуществления линкер конъюгата включает по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

[00393] Согласно определенным вариантам осуществления линкеры конъюгата, включая линкеры конъюгата, описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, *например*, те, которые известны в данной области техники как полезные для присоединения групп конъюгата к родительским соединениям, таким как олигонуклеотиды согласно настоящему изобретению. В общем, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одну из функциональных групп выбирают для связывания с конкретным сайтом родительского соединения, а другую выбирают для связывания с группой конъюгата. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают без ограничения электрофилы для взаимодействия с нуклеофильными группами и нуклеофилы для взаимодействия с электрофильными группами. Согласно определенным вариантам осуществления бифункциональные связывающие фрагменты содержат одну или несколько групп, выбранных из amino, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

[00394] Примеры линкеров конъюгата включают без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (АНЕХ или АНА). Другие линкеры конъюгата включают без ограничения замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀ алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀ алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, amino, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

[00395] Согласно определенным вариантам осуществления линкеры конъюгата содержат 1-10 линкер-нуклеозидов. Согласно определенным вариантам осуществления линкеры конъюгата содержат 2-5 линкер-нуклеозидов. Согласно определенным вариантам осуществления линкеры конъюгата содержат 3 линкера-нуклеозида.

[00396] Согласно некоторым вариантам осуществления такие линкер-нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. Согласно определенным вариантам осуществления такие линкер-нуклеозиды содержат модифицированный

фрагмент сахара. Согласно определенным вариантам осуществления линкер-нуклеозиды не модифицированы. Согласно определенным вариантам осуществления линкер-нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Обычно желательно, чтобы линкер-нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после того, как оно достигнет ткани-мишени. Соответственно, линкер-нуклеозиды обычно связаны друг с другом и с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. Согласно определенным вариантам осуществления такими расщепляемыми связями являются фосфодиэфирные связи.

[00397] В настоящем документе линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, согласно вариантам осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из определенного количества или диапазона связанных нуклеозидов и/или имеющий определенный процент комплементарности эталонной нуклеиновой кислоте, и олигомерное соединение также содержит группу конъюгата, содержащую линкер конъюгата, содержащий линкер-нуклеозиды, эти линкер-нуклеозиды не учитываются при расчете длины олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида эталонной нуклеиновой кислоте.

[00398] Согласно определенным вариантам осуществления желательно, чтобы группа конъюгата подлежала отщеплению от AON UNC13A. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный фрагмент конъюгата, лучше усваиваются клетками определенного типа, но как только олигомерное соединение поглощено, желательно, чтобы группа конъюгата была расщеплена с высвобождением неконъюгированного или родительского олигонуклеотида. Таким образом, некоторые линкеры конъюгата могут содержать один или несколько расщепляемых фрагментов. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, содержащую одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется внутри клетки или субклеточного

компартамента, такого как лизосома. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

[00399] Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемую связь выбирают из: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, сложного фосфатного эфира, карбамата или дисульфида. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфира фосфодиэфира. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и фрагментом конъюгата или группой конъюгата.

[00400] Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент содержит или состоит из одного или нескольких линкер-нуклеозидов. Согласно таким определенным вариантам осуществления один или несколько линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. Согласно определенным вариантам осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. Согласно определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен либо к 3'-, либо к 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида посредством фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остаточной части линкера конъюгата или фрагмента конъюгата посредством фосфатной или фосфоротиоатной связи. Согласно таким определенным вариантам осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

Концевые группы

[00401] Согласно определенным вариантам осуществления олигомерные соединения содержат одну или несколько концевых групп. Согласно таким определенным вариантам осуществления олигомерные соединения содержат стабилизированный 5'-фосфат. Стабилизированные 5'-фосфаты включают без ограничения 5'-фосфонаты, включая без ограничения 5'-винилфосфонаты. Согласно определенным вариантам осуществления концевые группы содержат один или несколько нуклеозидов с удаленным азотистым основанием и/или инвертированных нуклеозидов. Согласно определенным вариантам осуществления концевые группы содержат один или несколько 2'-связанных нуклеозидов. Согласно таким определенным вариантам осуществления 2'-связанный нуклеозид

представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. Согласно различным вариантам осуществления концевые группы содержат один или несколько спейсеров.

Способы диагностики

[00402] Настоящее изобретение также относится к способам диагностики пациента, страдающего неврологическим заболеванием, которые основаны на обнаружении уровней сигнала экспрессии UNC13A в одном или нескольких биологических образцах пациента. В контексте настоящего изобретения термин «сигнал экспрессии UNC13A» может относиться к любому признаку экспрессии гена UNC13A или активности гена или генного продукта. Продукты гена UNC13A включают РНК (например, мРНК), пептиды и белки. Показатели экспрессии гена UNC13A, которые можно оценить, включают без ограничения состояние гена UNC13A или хроматина, взаимодействие гена UNC13A с клеточными компонентами, которые регулируют экспрессию гена, уровни экспрессии продукта гена UNC13A (например, уровни экспрессии транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащего последовательность, которая на по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична последовательности согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, или взаимодействие РНК или белка UNC13A с аппаратом транскрипционного, трансляционного или посттрансляционного процессинга.

[00403] Обнаружение сигнала экспрессии UNC13A может быть осуществлено методами *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo*. Согласно предпочтительному варианту осуществления способы согласно настоящему изобретению можно осуществлять *in vitro*. Способы обнаружения могут предусматривать обнаружение в крови, сыворотке, фекалиях, тканях, цереброспинальной жидкости, спинномозговой жидкости, моче, внеклеточных везикулах (например, экзосомах спинномозговой жидкости) или клетках пациента. Обнаружение может быть достигнуто путем измерения сигнала экспрессии транскриптов UNC13A (например, пре-мРНК UNC13A), содержащих последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, в цельной ткани, тканевых эксплантатах, клеточных культурах, диссоциированных клетках, клеточном экстракте, внеклеточных везикулах (например, экзосомы спинномозговой жидкости) или жидкости организма, включая кровь, цереброспинальную жидкость, спинномозговую жидкость, мочу, лимфатическую жидкость, плазму или сыворотку. Способы обнаружения предусматривают анализы, измеряющие уровни экспрессии продукта гена UNC13A, такие как вестерн-блоттинг, FACS, ELISA, другие количественные анализы связывания, анализы

роста клеток или тканей, нозерн-блоттинг, количественная или полуколичественная полимеразная цепная реакция, методы медицинской визуализации (например, МРТ) или методы иммуноокрашивания (например, иммуногистохимия или иммуноцитохимия).

Модификации в целом

[00404] Хотя определенные соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, были описаны со специфичностью в соответствии с определенными вариантами осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в настоящем документе, и не предназначены для их ограничения. Каждая из ссылок, номеров доступа GenBank и т.п., приведенных в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00405] Хотя в перечне последовательностей, сопровождающем настоящую заявку, каждая последовательность идентифицируется как «РНК» или «ДНК», в действительности эти последовательности могут быть модифицированы с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалисту в данной области техники понятно, что такое обозначение, как «РНК» или «ДНК» для описания модифицированных олигонуклеотидов, в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий фрагмент сахара 2'-ОН и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н в ДНК), или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо урацила в РНК). Соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, представленные в настоящем документе, включая без ограничения те, которые указаны в перечне последовательностей, предназначены для охвата нуклеиновых кислот, содержащих любую комбинацию природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая без ограничения такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеиновые основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения олигомерное соединение, имеющее последовательность азотистых оснований «ATCGATCG», охватывает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность азотистых оснований, модифицированные или немодифицированные, включая без ограничения такие соединения, содержащие основания РНК, такие как те, которые имеют последовательность «AUCGAUCG», а также те, которые имеют некоторые основания ДНК и некоторые основания РНК, такие как «AUCGATCG», и олигомерные соединения, содержащие другие модифицированные азотистые основания, такие как «AT^mCGAUCG», где ^mC указывает на цитозинное основание, содержащее метильную группу в положении 5.

[00406] Определенные соединения, описанные в настоящем документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и, таким образом, дают начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным конфигурациям, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S), как α или β , как например, аномеры сахаров, или как (D) или (L), например, аминокислоты и т.д. Соединения согласно настоящему изобретению, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат стереоцентры, которые изображены или описаны с помощью неопределенной стереохимии, включают все такие возможные изомеры, включая их стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Аналогично, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению также включены, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем документе, включают соответствующие формы солей.

[00407] Соединения, описанные в настоящем документе, включают варианты, в которых один или несколько атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замены дейтерием для каждого из ^1H атомов водорода. Изотопные замены, охватываемые соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения: ^2H или ^3H вместо ^1H , ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C , ^{15}N вместо ^{14}N , ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O , и ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S или ^{36}S вместо ^{32}S . Согласно определенным вариантам осуществления нерадиоактивные изотопные замены могут придавать олигомерному соединению новые свойства, которые полезны для использования в качестве терапевтического средства или инструмента исследования.

Примеры

[00408] Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами. Примеры представлены исключительно в иллюстративных целях и не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие объем или содержание настоящего раскрытия.

Пример 1. Конструирование и отбор олигонуклеотидов UNC13A

[00409] Олигонуклеотиды AON UNC13A, нацеленные на транскрипт UNC13A, разрабатывали и протестировали для идентификации AON UNC13A, способных

уменьшать количество транскриптов UNC13A (например, транскриптов UNC13A ошибочного сплайсинга). Такие AON UNC13A включают родительские олигонуклеотиды UNC13A, представленные любой из SEQ ID NO: 1-1264, или варианты олигонуклеотида UNC13A, представленные SEQ ID NO: 2529-3792. Родительские олигонуклеотиды UNC13A имеют длину 25 нуклеозидов. Каждый из нуклеозидов родительских олигонуклеотидов UNC13A представляет собой модифицированные нуклеозиды с фрагментами сахара 2'МОЕ, и каждый «С» заменен на 5-МеС. Кроме того, каждая из межнуклеозидных связей между нуклеозидами олигонуклеотидов UNC13A представляет собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи.

[00410] В общем, длина антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A составляет 25 олигонуклеотидных единиц. Однако также разработали варианты антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A с различной длиной (например, 23-мерные, 21-мерные или 19-мерные). Примеры этих вариантов антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A разработали таким образом, чтобы включать подмножество последовательностей SEQ ID NO: 2529-3792.

[00411] Таблица 6А. Примеры AON UNC13A (включая олигонуклеотиды UNC13A с двумя спейсерами)

SEQ ID No:	Олигонуклеотидная последовательность (где <u>S</u> обозначает присутствие спейсера)* (5' → 3')	Длина
5133	GGGCAGSCAGGAATGGTGS GTGGAA	25
5134	AGGGAGSAGTTTTCCAGGSAAAGGG	25
5135	GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	25
5136	TCCACCSGCCACTCACAASCATCCA	25
5137	GAAAGTSTCATGGAGAGTSCAAGGG	25
5138	GGGCAGGCSGGAATGGTGS GTGGAA	25
5139	AGGGAGGASTTTTTCCAGGSAAAGGG	25
5140	GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	25
5141	TCCACCAGSCACTCACAASCATCCA	25
5142	GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG	25
5143	GCAGGCASGAATGGTSAGTGGAA	23
5144	GGGCAGGSAGGAATGSTGAGTGG	23
5145	GGCAGGCSGGAATGGSGAGTGGAA	23
5146	GTAAAGGSAATGGCASGGCGGGC	23

5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	23
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	23
5149	AGGAGGTSACCCTGASTCTGGAC	23
5150	AGAGGAGSTGACCCTSAATCTGG	23
5151	GAGGAGGSGACCCTGSATCTGGA	23
5152	ACAAACGSCCCAATCSTGAGTGG	23
5153	ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT	23
5154	CACAAACSGCCCAATSCTGAGTG	23
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	23
5156	GTTCTTTSCAGGAAASCAGGCA	23
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	23
5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	23
5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	23
5160	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	23
5161	CCCACCCSTCTAACTSCCCCAA	23
5162	CACCCACSCATCTAASTACCCCA	23
5163	ACCCACCSATCTAACSACCCCAA	23
5164	AAGTGTCTSTGGAGAGSGCAAGGG	23
5165	GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG	23
5166	AAAGTGTSATGGAGASTGCAAGG	23

* Если не указано иное, каждый из нуклеозидов показанных антисмысловых олигонуклеотидов представляет собой модифицированные нуклеозиды с фрагментами сахара 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ), каждый символ «С» заменен на 5-метилцитозин (5-MeC), а все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. Спейсер, обозначенный буквой S, не является нуклеозидом. S представляет собой спейсер формулы (Iia'), как описано в настоящем документе.

[00412] Таблица 6B. Примеры AON UNC13A (включая олигонуклеотиды UNC13A с двумя спейсерами)

SEQ ID No:	Олигонуклеотидная последовательность (где S обозначает присутствие спейсера)* (5' → 3')	Длина
5168	AGTTCASCCACACATCCTSCCATTC	25
5169	AGTTC AAC SACACATCCTSCCATTC	25

5170	GTTCAACSACACATCSTTCCATT	23
5171	AGTTCAASCACACATSCTTCCAT	23
5172	TTCAACCSCACATCCSTCCATTC	23
5173	CTTGCASTAGTTCAACCASACATCC	25
5174	CTTGCAATSGTTCAACCASACATCC	25
5175	TTGCAATSGTTCAACSACACATC	23
5176	CTTGCAASAGTTCAASCACACAT	23
5177	TGCAATASTTCAACCSCACATCC	23
5178	ACACATSCATCCATCCATSCATTCA	25
5179	ACACATCCSTCCATCCATSCATTCA	25
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	23
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	23
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	23
5183	CAGTAASTCAACCACACASCCATCC	25
5184	CAGTAATTSAAACCACACASCCATCC	25
5185	AGTAATTSAAACCACASATCCATC	23
5186	CAGTAATSCAACCACSCATCCAT	23
5187	GTAATTCSACCACACSTCCATCC	23
5188	ACCTTTSAGTAATTCAACSACACAT	25
5189	ACCTTTCASTAATTCAACSACACAT	25
5190	CCTTTCASTAATTCASCCACACA	23
5191	ACCTTTCSGTAATTCSACCACAC	23
5192	CTTTCAGSAATTCAASCACACAT	23
5193	CTCTTTSATCCATCCACASACCCAC	25
5194	CTCTTTTASCCATCCACASACCCAC	25
5195	TCTTTTASCCATCCASACACCCA	23
5196	CTCTTTTSTCCATCCSCACACCC	23
5197	CTTTTATSCATCCACSCACCCAC	23
5198	ATCTACSCTTTTATCCATSCACACA	25
5199	ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA	25
5200	TCTACTCSTTTATCCSTCCACAC	23
5201	ATCTACTSTTTTATCSATCCACA	23
5202	CTACTCTSTTATCCASCCACACA	23

* Если не указано иное, каждый из нуклеозидов показанных антисмысловых

олигонуклеотидов представляет собой модифицированные нуклеозиды с фрагментами сахара 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ), каждый символ «С» заменен на 5-метилцитозин (5-MeC), а все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. Спейсер, обозначенный буквой S, не является нуклеозидом. S представляет собой спейсер формулы (Iia'), как описано в настоящем документе.

Пример 2. Способы оценки антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A

[00413] Антисмысловые олигонуклеотиды UNC13A оценивали в двигательных нейронах человека (hMN), полученных из iPSC. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 50000 клеток/луночка. Антисмысловой олигонуклеотид (AON) к TDP43 трансфицировали Endoportер (Gene Tools, Philomath, OR, USA) для снижения экспрессии транскрипта UNC13а полной длины. Контроль носителя включал обработку двигательных нейронов только Endoportер. Положительный контроль включал клетки, которые были обработаны только AON TDP43 («AON TDP43» или «TDP43 AON»).

[00414] TDP43 AON представляет собой гэтмерный олигонуклеотид с и имеет следующую последовательность и химию: 5' A*A*G*G*C*T*T*C*A*T*A*T*T*G*T*A*C*T*T*T 3' (SEQ ID NO: 5167), где * = фосфоротиоат, подчеркивание = ДНК, другое=2'МОЕ РНК, каждый «С» представляет собой 5-MeC.

[00415] Для того, чтобы оценить способность AON UNC13а восстанавливать мРНК UNC13А полной длины (UNC13А FL) (также называемую правильно сплайсированной мРНК UNC13А (UNC13А CS)), антисмысловые олигонуклеотиды к UNC13А инкубировали совместно с TDP43 AON в среде Endoportер перед добавлением в клетки. Через 72 часа антисмысловые олигонуклеотиды и Endoportер отмывали и заменяли только свежей средой. Еще через 72 часа РНК собирали из 96-луночных планшетов для RT-qPCR. РНК выделяли, генерировали кДНК и проводили мультиплексный RT-qPCR анализ с использованием зондов Taqman для транскрипта UNC13А полной длины и количественную оценку эталонной GAPDH.

[00416] Уровни транскрипта (например, транскрипт UNC13А полной длины или транскрипт TDP43) определяли с помощью RT-qPCR с использованием Taqman. В частности, для обнаружения GAPDH проводили RT-qPCR с использованием анализа экспрессии генов ThermoFisher® TaqMan Hs03929097_g1. RT-qPCR проводили для обнаружения транскриптов UNC13А-FL с использованием анализа экспрессии генов ThermoFisher® TaqMan Hs00392638_m1.

[00417] RT-qPCR выполняли на системах ПЦР в реальном времени Applied

Biosystems® 7500. Один цикл обратной транскрипции проводили при температуре 50°C в течение 5 мин. Один цикл RT-инактивации/первоначальной денатурации проводили при температуре 95°C в течение 20 секунд. Выполняли сорок пять циклов амплификации при температуре 95°C в течение 1 секунды, а затем при 60°C в течение 20 секунд.

[00418] UNC13A-FL (Ct) нормализовали по GAPDH (deltaCt). Для визуализации количественных изменений (например, % уменьшения UNC13A-FL) нормализованный сигнал UNC13A-FL дополнительно нормализовали по носителю (обработка только Endoportер, deltadeltaCt). Относительное количество (RQ) уровня транскрипта рассчитывали с использованием уравнения $RQ=2^{-\text{deltadeltaCt}}$ и использовали для описания условий лечения по сравнению с нормальными, здоровыми уровнями (1,0). Значения RQ для UNC13A FL нормализовали по следующей формуле:

$$(((RQAON - RQTDP43)/(RQendo - RQTDP43)) * 100$$

[00419] В таблице 7 показаны результаты RT-qPCR AON UNC13A со спейсерами и эффективность AON UNC13A без спейсеров в двигательных нейронах человека. AON UNC13A (например, олигонуклеотиды UNC13A без спейсеров или с одним или двумя спейсерами) протестировали на их способность увеличивать или восстанавливать уровни мРНК UNC13A полной длины (*m.e.* мРНК, с которой транслируется белок UNC13A полной длины). В некоторых случаях AON UNC13A со спейсерами увеличивали мРНК UNC13A полной длины («UNC13A FL»), также называемую в настоящем документе правильно сплайсированным UNC13A (UNC13A CS). В некоторых случаях AON UNC13A без спейсеров увеличивали мРНК UNC13A полной длины или правильно сплайсированную мРНК UNC13A (UNC13A CS). Конкретные последовательности AON отмечены согласно соответствующим SEQ ID NO.

[00420] Как показано в Таблице 7, доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5153 (ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 55,69%. В качестве сравнения, доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 2788 (ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 41,87%. Это указывает на то, что добавление спейсеров согласно SEQ ID NO: 5153 улучшает эффективность по сравнению с аналогом AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 2788).

[00421] Кроме того, в Таблице 7 показано, что доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5159 (GATCCGCSACTTAATSCACCTAC с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 55,88%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5159 (GATCCGCSACTTAATSCACCTAC с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 66,62%. В качестве

сравнения, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3547 (GATCCGCAACTTAATCCACCTAC без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 43,88%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3547 (GATCCGCAACTTAATCCACCTAC без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 66,98%. Это указывает на то, что при дозах 200 нМ и 500 нМ, эффективность AON с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5159 (со спейсерами) подобна эффективности аналога AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 3547).

[00422] Кроме того, в Таблице 7 показано, что доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5162 (CACCCACSCATCTAASTACCCCA с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 47,94%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5162 (CACCCACSCATCTAASTACCCCA с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 83,19%. В качестве сравнения, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3652 (CACCCACCCATCTAACTACCCCA без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 47,68%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3652 (CACCCACCCATCTAACTACCCCA без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 41,16%. Это указывает на то, что при дозе 200 нМ, эффективность последовательности согласно SEQ ID NO: 5162 (со спейсерами) подобна эффективности аналога AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 3652). Однако при дозе 500 нМ добавление спейсеров SEQ ID NO: 5162 улучшает эффективность по сравнению с аналогом AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 3652).

[00423] Кроме того, в Таблице 7 показано, что доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5161 (CCCACCCSTCTAACTSCCCCAAA с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 43,10%. В качестве сравнения, доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3650 (CCCACCCATCTAACTACCCCAAA без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 23,37%. Это указывает на то, что при дозе 500 нМ добавление спейсеров повышает эффективность AON с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5161 по сравнению с аналогом AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 3650).

[00424] Кроме того, в Таблице 7 показано, что доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5164 (AAGTGTCTGGAGAGSGCAAGGG с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 35,39%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5164 (AAGTGTCTGGAGAGSGCAAGGG с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 6,60%. В качестве сравнения, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3774

(AAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 19,04%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3774 (AAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до -34,58%. Это указывает на то, что при дозах 200 нМ и 500 нМ, добавление спейсеров повышает эффективность AON с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5164 по сравнению с аналогом AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 3774).

[00425] Кроме того, в Таблице 7 показано, что доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5142 (GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 67,77%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5142 (GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG с двумя спейсерами) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 84,79%. В качестве сравнения, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 1248 (GAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 22,48%. Доза 500 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 1248 (GAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG без спейсеров) сохраняла мРНК UNC13A полной длины до 24,84%. Это указывает на то, что при дозах 200 нМ и 500 нМ, добавление спейсеров повышает эффективность AON с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5142 по сравнению с аналогом AON UNC13A без спейсеров (например, SEQ ID NO: 1248).

[00426] В целом эти результаты демонстрируют, что различные AON UNC13A, включая два спейсера, способны увеличивать мРНК UNC13A-FL до уровней, которые сопоставимы с их аналогами без спейсеров или превосходят их.

Таблица 7. Эффективность AON UNC13A в анализе UNC13A полной длины (олигонуклеотиды UNC13A без спейсеров или с одним или двумя спейсерами).

SEQ ID NO:	Олигонуклеотидная последовательность* (где S показывает присутствие спейсера) (5' → 3')	QPCR эффективность		QPCR эффективность	
		200 нМ	200 нМ	500 нМ	500 нМ
		Нормализованная CS	Нормализованная CS SD	Нормализованная CS	Нормализованная CS SD
42	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3,79367	0,480565	-63,053	0,19433
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	60,6986	0,724229	-23,435	0,36397
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	154,828	1,127288	434,631	2,32539
101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	37,1601	0,448286	12,6634	0,41631
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	-26,139	0,13718	22,9464	0,49028
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-5,3242	0,383369	-37,199	0,17903
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	-29,228	0,227001	-33,566	0,20089
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	-16,331	0,304608	-29,739	0,22392
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	-13,385	0,322337	-40,436	0,15956
5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	-13,664	0,320657	-24,027	0,2583
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-29,989	0,222419	-26,677	0,24235
5146	GTAAAGGSAATGGCASGGCGGGC	25,771	0,557959	-18,428	0,29199
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	-7,8349	0,268854	40,2877	0,61503
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	-32,255	0,392785	-25,109	0,4256
5134	AGGGAGSAGTTTTCCAGGSAAAGGG	6,97605	0,572906	-3,6889	0,52394
5139	AGGGAGGASTTTTTCCAGGSAAAGGG	-70,51	0,217148	-78,696	0,17957

162	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	129,033	0,93262	110,34	1,0505
2689	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	169,855	1,024819	164,814	1,30762
5151	GAGGAGGSGACCCTGSATCTGGA	-72,457	0,658323	138,629	1,28191
2690	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	171,498	1,135638	3,26987	0,54512
5150	AGAGGAGSTGACCCTSAATCTGG	7,49253	0,565048	-57,946	0,25617
2688	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	44,7095	0,740715	125,001	1,1197
5149	AGGAGGTSACCCTGASTCTGGAC	-44,26	0,320771	12,8179	0,59018
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	32,5688	0,559505	57,0338	0,7355
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	70,681	0,905428	67,6819	0,88671
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	91,2119	1,033573	59,7857	0,83742
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	46,7792	0,756244	-24,332	0,3124
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	-8,5	0,411217	73,8646	0,9253
254	ACGGCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	66,8521	0,88153	45,3726	0,74746
260	ACACAAACGGCCAATCCTGAGTGG	-11,42	0,462541	75,8487	0,8839
2787	CACAAACGGCCAATCCTGAGTG	-11,128	0,463949	-41,939	0,31518
5154	CACAAACSGCCAATSCTGAGTG	50,7872	0,762897	-14,314	0,44857
2788	ACACAAACGGCCAATCCTGAGT	-27,43	0,385239	41,8694	0,71984
5153	ACACAAASGGCCAASCCTGAGT	-14,732	0,44655	55,6902	0,78657
2786	ACAAACGGCCAATCCTGAGTGG	-49,751	0,277462	-20,306	0,41964
5152	ACAAACGSCCCAATCSTGAGTGG	105,349	1,026341	47,8744	0,74883
263	CAGACACAAACGGCCAATCCTGAG	-40,7843	0,3272	-5,4793	0,5486
269	CATACCCAGACACAAACGGCCAAT	-21,2475	0,3317	14,4015	0,5542

273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	47,2141	0,7590	116,3656	1,1906
283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4,7146	0,5625	-66,6389	0,2349
5135	GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	33,7840	0,6960	-6,4957	0,5111
5140	GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	3,7461	0,5581	35,3538	0,7032
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	17,5514	0,5395	30,5680	0,5952
303	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	41,1141	0,5932	-27,3254	0,2666
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	-31,8396	0,2450	-7,7732	0,3599
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	-72,0800	0,0530	-37,1813	0,2196
2831	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	-14,5643	0,3275	44,7209	0,6104
5156	GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	-38,7597	0,2120	-22,4863	0,2897
2829	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	2,0002	0,4065	-15,1244	0,3248
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	-59,9899	0,1107	-64,5153	0,0891
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	-39,5824	0,2948	-56,2924	0,2233
460	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	75,4170	0,7873	-12,0685	0,4126
927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	121,2337	0,9834	-62,7895	0,1955
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	-18,2285	0,3863	-45,7096	0,2686
937	TCCATTTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	-63,8195	0,2479	-54,2647	0,2917
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	88,0305	0,9091	44,9905	0,5436
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	30,7027	0,4223	45,1113	0,5446
5160	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	38,8278	0,4913	50,8796	0,5936
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	43,8789	0,5342	66,9823	0,7303
5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	55,8768	0,6360	66,6162	0,7272

3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	64,3790	0,7082	67,3066	0,7331
5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	53,4236	0,6152	51,3988	0,5980
1124	CACCCACCCATCTAACTACCCAAA	64,1844	0,6729	44,6783	0,4941
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCAA	41,2908	0,4631	64,1844	0,6729
5163	ACCCACCSATCTAACSACCCAA	46,9810	0,4070	58,8250	0,6238
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	47,6810	0,5217	41,0564	0,4609
5162	CACCCACSCATCTAASTACCCCA	47,9432	0,5241	83,1895	0,8471
3650	CCCACCCATCTAACTACCCAAA	72,0651	0,5775	23,3677	0,2988
5161	CCCACCCSTCTAACTSCCCAAA	41,8445	0,4682	43,0965	0,4796
1248	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	22,4754	0,5041	24,8358	0,5167
3775	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	82,5919	0,8245	7,0300	0,4218
5166	AAAGTGTSATGGAGASTGCAAGG	61,0070	0,7095	-4,8799	0,3583
3776	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	55,7844	0,6816	-19,7864	0,2789
5165	GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG	40,0402	0,5977	3,6974	0,4040
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	19,0435	0,4858	-34,5807	0,2001
5164	AAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG	35,3880	0,5729	6,6020	0,4195
5137	GAAAGTSTCATGGAGAGTSCAAGGG	-10,6183	0,3278	50,6900	0,6545
5142	GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG	67,7691	0,7455	84,7852	0,8362
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	17,7544	0,4529	64,3335	0,7880

* Если не указано иное, каждый из нуклеозидов показанных антисмысловых олигонуклеотидов представляет собой модифицированные нуклеозиды с фрагментами сахара 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ), каждый символ «С» заменен на 5-метилцитозин (5-

MeC), а все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. Спейсер, обозначенный буквой **S**, не является нуклеозидом. **S** представляет собой спейсер формулы (Ia'), как описано в настоящем документе.

Пример 3. Способы оценки антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A

[00427] Антисмысловые олигонуклеотиды UNC13A оценивали в двигательных нейронах человека (hMN), полученных из iPSC. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 40000 клеток/луночка. Антисмысловый олигонуклеотид (АОН) к TDP43 трансфицировали Endoportер (Gene Tools, Philomath, OR, США) для снижения экспрессии транскрипта UNC13A полной длины и увеличения экспрессии криптоического экзона UNC13A. Контроль носителя включал обработку двигательных нейронов только Endoportер. Положительный контроль включал клетки, которые были обработаны только TDP43 AON («AON TDP43» или «TDP43 AON»).

[00428] AON TDP43 представляет собой гепмерный олигонуклеотид и имеет следующую последовательность и химию: 5' A*A*G*G*C*T*T*C*A*T*A*T*T*G*T*A*C*T*T*T 3' (SEQ ID NO: 5167), где * = фосфоротиоат, подчеркивание = ДНК, другое = 2'МОЕ РНК; каждый «С» представляет собой 5-МеС.

[00429] Для того, чтобы оценить способность UNC13A AON снижать уровни криптоических экзонов UNC13A, антисмысловые олигонуклеотиды к UNC13A инкубировали совместно с TDP43 AON в среде Endoportер перед добавлением к клеткам. Через 72 часа антисмысловые олигонуклеотиды и Endoportер отмывали и заменяли только свежей средой. Еще через шесть дней РНК собирали из 96-луночных планшетов для RT-qPCR. РНК выделяли, генерировали кДНК и проводили мультиплексный анализ RT-qPCR с использованием зондов Taqman для криптоического экзона UNC13A, а также количественную оценку эталона GAPDH.

[00430] Уровни транскриптов (например, криптоический экзон UNC13A и транскрипт TDP43) определяли с помощью RT-qPCR с использованием Taqman. В частности, для обнаружения GAPDH проводили RT-qPCR с использованием анализа экспрессии генов ThermoFisher® TaqMan Hs03929097_g1. Криптоический экзон UNC13a обнаруживали с использованием индивидуальных последовательностей.

Криптоический экзон UNC13:

Прямой праймер: ATTGTTCTGCACGTCGGT (SEQ ID NO: 5203)

Обратный праймер: GTCTGGGTATGTCTCTTCCAG (SEQ ID NO: 5204)

Последовательность зонда: AGTTCTTCCAGGAAACCCAGGCA (SEQ ID NO: 5203)

[00431] RT-qPCR выполняли на системах ПЦР в реальном времени Applied Biosystems® 7500. Один цикл обратной транскрипции проводили при температуре 50°C в течение 5 мин. Один цикл RT-инактивации/первоначальной денатурации проводили при температуре 95°C в течение 20 секунд. Было выполнено сорок пять циклов амплификации

при температуре 95°C в течение 1 секунды, а затем при 60°C в течение 20 секунд.

[00432] UNC13A-криптический (Ct) нормализовали до GAPDH (deltaCt). Для визуализации количественных изменений (например, % уменьшения UNC13A-криптического) нормализованный UNC13A-криптический дополнительно нормализовали по носителю (обработанному только Endoportер, deltadeltaCt). Относительное количество (RQ) уровня транскрипта рассчитывали с использованием уравнения $RQ=2^{-\text{deltadeltaCt}}$ и использовали для описания условий лечения по сравнению с нормальными, здоровыми уровнями (1,0). Значения RQ для криптического UNC13A нормализовывали с использованием следующей формулы:

$$(((RQAON - RQendo)/(RQTDP43 - RQendo))*100$$

[00433] В таблице 8 показаны результаты RT-qPCR AON UNC13A со спейсерами и эффективность AON UNC13A без спейсеров в двигательных нейронах человека.

[00434] Как показано в Таблице 8, AON UNC13A (*например*, олигонуклеотиды UNC13A без спейсеров или с одним или двумя спейсерами) тестировали на их способность снижать транскрипты UNC13A с криптическим экзоном. В некоторых случаях AON UNC13A со спейсерами снижали уровни криптического экзона UNC13A. В некоторых случаях AON UNC13A без спейсеров снижали уровни криптического экзона UNC13A. Конкретные последовательности AON помечены согласно соответствующим SEQ ID NO.

[00435] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 273 (GAGACATACCCAGACACAAACGGCC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 4,4%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 273 (GAGACATACCCAGACACAAACGGCC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 20,3%.

[00436] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 2831 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 5,1%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 2831 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 26,0%.

[00437] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5156 (GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 6,6%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5156 (GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 41,2%.

[00438] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно

SEQ ID NO: 5140 (GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 8,3%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5140 (GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 31,0%.

[00439] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 303 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 8,8%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 303 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 35,4%.

[00440] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5135 (GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 11,8%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5135 (GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 30,6%.

[00441] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 283 (GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 13,8%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 283 (GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 66,0%.

[00442] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 2830 (TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 15,2%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 2830 (TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 34,4%.

[00443] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3585 (ACATCCATCCATCCATCCATTCA без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 15,8%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 3585 (ACATCCATCCATCCATCCATTCA без спейсеров) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 45,4%.

[00444] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5155 (TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 18,2%. Доза 50 нМ последовательности согласно SEQ ID NO: 5155 (TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC с двумя спейсерами) снижает уровни криптического экзона UNC13 до 41,9%.

[00445] Как показано в Таблице 8, доза 200 нМ последовательности согласно

NO: 3774 (AAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGGG без спейсеров) снижает уровни криптоического экзона UNC13 до 67,0%.

Таблица 8. Характеристики иллюстративных AON UNC13A, оцененные в двигательных нейронах iPSC человеческого происхождения

SEQ NO:	ID	Олигонуклеотидная последовательность* (где S обозначает присутствие спейсера) (5' → 3')	QPCR эффективность		QPCR эффективность	
			200 нМ	200 нМ	50 нМ	50 нМ
			нормализованный UNC13 криптоический экзон	SD нормализованный UNC13 криптоически й экзон	нормализованный UNC13 криптоический экзон	SD нормализованный UNC13 криптоический экзон
273		GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	4,38	4,41	20,3	14,4
2831		GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5,11	4,14	26	15,2
5156		GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	6,62	6,06	41,2	15,2
5140		GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	8,3	7,86	31	26,4
303		GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	8,84	7,85	35,4	22,4
5135		GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	11,8	10,7	30,6	13
283		GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	13,8	7,11	66	45,9
2830		TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	15,2	7,39	34,4	25,1
3585		ACATCCATCCATCCATCCATTCA	15,8	8,84	45,4	14
5155		TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	18,2	9,18	41,9	24,2
5157		TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	20,1	9,33	42,8	27,7
1059		ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	23,1	15,7	50,2	21,5

2829	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	25	11,7	40,6	22,9
269	CATACCAGACACAAACGGCCCAAT	27,2	20,6	43,4	28
1142	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	34,4	20,1	64,3	34,7
3670	CTCTTTTATCCATCCACACACCC	40,5	15,2	82,2	45,5
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	41,6	30,5	54,2	20,8
5165	GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG	42	38,1	54	32,5
5198	ATCTACSCTTTTATCCATSCACACA	44,5	22,4	45,5	34,4
1147	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	46,4	29,9	69,7	47,6
3587	ACACATCCATCCATCCATCCATT	47,8	24,9	122	41,9
5202	CTACTCTSTTATCCASCCACACA	48,1	35,4	76,5	37,9
5199	ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA	48,2	21,5	62,8	44,3
5192	CTTTCAGSAATTCAASCACACAT	49,6	39,2	70,9	46,3
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	49,8	39,3	67	59,7
3586	CACATCCATCCATCCATCCATTC	51,6	14,2	80,3	41,4
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	54,2	18,8	59,6	16,2
263	CAGACACAAACGGCCCAATCCTGAG	54,4	19,2	73,2	43,7
3668	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	55,4	30,5	59	34,2
3669	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	55,7	29,2	61,1	45,6
5196	CTCTTTTSTCCATCCSCACACCC	55,9	29,8	83,8	50,9
2562	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	56,6	41	73,6	47,2
5141	TCCACCAGSCACTCACAASCATCCA	58	17,7	86,1	36,5
1124	CACCCACCCATCTAACTACCCCAA	58,2	42,7	91	34,4

2561	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	59,1	43,9	57,9	41,1
5195	TCTTTTASCCATCCASACACCCA	63,1	23,5	54,3	40,7
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	63,1	44,6	74,3	51,2
5166	AAAGTGTSATGGAGASTGCAAGG	63,7	39,2	55,5	53
5177	TGCAATASTTCAACCSCACATCC	64,1	25,7	75,7	42,9
5138	GGGCAGGCSGGAATGGTGS GTGGAA	64,2	32	73	39
34	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	64,6	42,2	91,2	48,4
5145	GGCAGGCSGGAATGGSGAGTGGA	64,6	49,5	92,8	65
5193	CTCTTTSATCCATCCACASACCCAC	65,1	34,1	53	32,2
3775	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	65,3	45,4	71,2	64,2
5186	CAGTAATSCAACCACSCATCCAT	65,5	23,7	92,7	24,1
5194	CTCTTTTASCCATCCACASACCCAC	65,6	37,8	67,8	29,5
3673	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	67,1	32	50,5	34
1078	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	67,5	52,3	87,4	58
3776	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	68,3	52,7	52,7	38,7
5197	CTTTTATSCATCCACSCACCCAC	68,7	58,9	59,2	33,2
5189	ACCTTTCASTAATTCAACSACACAT	69,2	35,5	115	79,8
5153	ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT	69,3	54,9	114	67,4
5162	CACCCACSCATCTAASTACCCCA	71,4	65,7	111	77,3
5185	AGTAATTS AACCACASATCCATC	72	16	58	21,7
5164	AAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG	72,1	51,9	70,7	59,6
2788	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	72,4	18,3	99,8	34,6

3386	TGCAATAGTTCAACCACACATCC	74	35,8	124	53,6
3604	CTTTCAGTAATTCAACCACACAT	74,1	39,5	65,7	57,3
260	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	74,3	16,6	109	53,2
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	75,2	42,7	92,4	35,7
3605	CCTTTCAGTAATTCAACCACACA	76,2	42,9	145	138
2787	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	76,8	37,3	91,2	46,8
3651	ACCACCCATCTAACTACCCCAA	77,1	52,6	87,2	59,1
5200	TCTACTCSTTTATCCSTCCACAC	78,2	43,6	88,6	71,7
5154	CACAAACSGCCCAATSCTGAGTG	78,2	45,6	86,8	45,4
5152	ACAAACGSCCCAATCSTGAGTGG	78,3	38,8	66,1	35
5136	TCCACCSGCCACTCACAASCATCCA	78,7	73,6	120	50,9
3650	CCCACCCATCTAACTACCCCAA	78,9	50,3	71,8	60,4
5144	GGGCAGGSAGGAATGSTGAGTGG	82,7	67,3	142	100
5173	CTTGCASTAGTTCAACCASACATCC	86	34,4	140	132
5201	ATCTACTSTTTTATCSATCCACA	86,3	55,6	117	68,8
254	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	86,9	44,1	108	78
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	88,3	76,5	115	86,5
5137	GAAAGTSTCATGGAGAGTSCAAGGG	89,6	50,5	107	42,8
3675	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	91,1	60,9	89,8	70,4
2786	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	92,9	43,5	78,5	47,3
2560	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	94	74,1	118	82,7
5191	ACTTTCSGTAATTCSACCACAC	95,2	44,9	60,6	52,1

112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	96	49,3	115	57
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	96	82,6	111	77,3
1248	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	96,3	58,9	118	77,8
5176	CTTGCAASAGTTCAASCACACAT	98,9	42,4	90,8	40,8
3388	CTTGCAATAGTTCAACCACACAT	99,5	39	95,7	46,1
5161	CCCACCCSTCTAACTSCCCCAA	99,7	71,7	112	82,8
5184	CAGTAATTSACCACACASCCATCC	101	95,2	128	130
3387	TTGCAATAGTTCAACCACACATC	102	54,4	138	55,5
3606	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	105	105	120	108
5187	GTAATTCSACCACACSTCCATCC	106	60,1	116	48,6
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	107	21,8	92,6	27,2
3674	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	107	71,4	83,2	56,9
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	108	103	67,4	60,1
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	109	50,5	95,7	21,4
5143	GCAGGCASGAATGGTSAGTGGAA	109	74,8	150	98,2
5163	ACCCACCSATCTAACSACCCCAA	112	74,4	81,6	45,8
5178	ACACATSCATCCATCCATSCATTCA	114	36,7	135	39,5
5175	TTGCAATSGTTCAACSACACATC	115	54,7	98,6	51,2
5134	AGGGAGSAGTTTTCCAGGSAAAGGG	116	30	110	29,8
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	116	50,6	111	38
5188	ACCTTTSAGTAATTCAACSACACAT	116	81,4	101	74,7
5142	GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG	117	40,6	115	66,2

5139	AGGGAGGASTTTTCCAGGSAAAGGG	118	30,4	111	22,7
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	118	43,8	96,1	17,9
3379	GTTCAACCACACATCCTTCCATT	119	70,8	186	142
860	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCC	120	57,3	140	70,5
927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	120	104	154	122
3380	AGTTCAACCACACATCCTTCCAT	121	55	161	77,7
5169	AGTTCAACSACACATCCTSCCATTC	122	71,7	129	96,7
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	123	40,6	108	40,9
3378	TTCAACCACACATCCTTCCATTC	124	9,97	143	48,5
5151	GAGGAGGSGACCCTGSATCTGGA	124	33,6	117	67,2
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	125	50,2	110	68,5
5171	AGTTCAASCACACATSCTTCCAT	125	81,5	142	155
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	128	67	89,1	32
5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	128	77,5	149	85,4
5133	GGGCAGSCAGGAATGGTGS GTGGAA	129	72,2	105	58,4
5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	136	111	152	102
3598	GTAATTCAACCACACATCCATCC	137	54	107	52,1
5150	AGAGGAGSTGACCCTSAATCTGG	139	55,6	118	48,1
5170	GTTCAACSACACATCSTTCCATT	145	80,5	138	84,8
3600	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	146	47,3	119	22,7
5160	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	147	63,2	132	76,5
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	147	82,1	148	92,8

5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	148	97	180	93,3
5149	AGGAGGTSACCCTGASTCTGGAC	149	47,3	101	58,2
5168	AGTTCASCCACACATCCTSCCATTC	149	79	132	60,8
5183	CAGTAASTCAACCACACASCCATCC	149	84,3	116	53,3
852	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTC	151	106	137	114
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	151	111	106	63,6
1072	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	155	85,5	133	58,7
5172	TTCAACCSCACATCCSTCCATTC	156	159	139	80,1
5174	CTTGCAATSGTTCAACCASACATCC	157	99,7	123	77
42	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	158	99,8	160	79,5
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	161	73	154	72
5179	ACACATCCSTCCATCCATSCATTCA	163	45,7	163	44,5
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	164	54,7	108	59,6
101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	168	99,2	166	76,5
3599	AGTAATTCAACCACACATCCATC	173	58,2	107	51,4
922	TCCACCAGCCACTCACAACCATCCA	173	134	84,3	45,9
2688	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	176	46,2	85,1	44,1
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	178	116	140	49,4
2689	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	182	60,1	108	36,8
5190	CCTTTCASTAATTCASCCACACA	182	192	114	61,7
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	185	70,1	156	70,7
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	186	58,2	149	63,5

5146	GTAAAGGSAATGGCASGGCGGGC	193	116	161	79,1
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	193	125	119	81,2
937	TCCATTTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	196	122	113	51,4
2690	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	197	67,6	108	41,2
162	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	197	92,2	119	37,6
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	200	74,8	162	83,3
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	205	79,8	80	52
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	215	102	149	127
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	226	99,9	178	113
277	GGAAGAGACATAACCAGACACAAAC	0,02	0,00	11,43	6,56
282	CAGCTGGAAGAGACATAACCAGACA	0,03	0,02	16,20	7,83
276	GAAGAGACATAACCAGACACAAACG	0,94	1,59	0,61	1,01
306	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	1,47	2,28	19,61	9,44
307	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	3,01	2,16	21,95	5,43
305	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	3,49	2,07	29,80	2,76
304	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	3,62	3,79	38,61	18,71
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATAACCAG	4,63	5,37	32,99	2,70
274	AGAGACATAACCAGACACAAACGGC	5,98	6,18	12,51	6,77
279	CTGGAAGAGACATAACCAGACACAA	6,26	10,82	58,24	12,87
275	AAGAGACATAACCAGACACAAACGG	9,32	5,24	16,02	3,73
272	AGACATAACCAGACACAAACGGCCC	12,07	2,14	29,94	15,81
284	GGCAGCTGGAAGAGACATAACCAGA	12,92	4,64	50,87	17,93

286	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	14,04	2,17	32,22	17,05
280	GCTGGAAGAGACATACCCAGACACA	15,74	19,34	36,35	14,55
281	AGCTGGAAGAGACATACCCAGACAC	18,82	10,27	20,31	17,71
283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	18,87	22,30	55,59	34,27
271	GACATACCCAGACACAAACGGCCCA	19,96	11,08	28,25	4,42
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	21,01	9,29	26,91	8,72
1057	ACATCCATCCATCCATCCATTCATC	21,36	5,97	63,61	8,59
1058	CACATCCATCCATCCATCCATTCAT	23,52	1,80	108,40	54,14
287	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	25,02	3,34	60,96	5,29
1055	ATCCATCCATCCATCCATTCATCCA	25,59	10,98	86,98	36,11
1059	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	27,76	4,11	72,26	37,32
302	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	30,66	1,40	86,91	11,41
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	31,13	5,45	52,43	7,09
1056	CATCCATCCATCCATCCATTCATCC	35,45	4,51	75,99	10,37
1060	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	38,25	19,28	96,63	22,67
270	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	38,57	4,68	44,89	1,89
1062	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	39,40	7,68	71,32	18,18
1061	CCACACATCCATCCATCCATCCATT	39,80	8,88	77,72	2,82
1063	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	41,07	10,10	97,41	24,31
300	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	42,16	22,26	77,70	9,85
299	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	51,84	9,47	72,21	10,14
269	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	60,89	6,26	84,01	23,09

* Если не указано иное, каждый из нуклеозидов показанных антисмысловых олигонуклеотидов представляет собой модифицированные нуклеозиды с фрагментами сахара 2'-О-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ), каждый символ «С» заменен на 5-метилцитозин (5-МеС), а все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. Спейсер, обозначенный буквой **S**, не является нуклеозидом. **S** представляет собой спейсер формулы (Ia'), как описано в настоящем документе.

Пример 4. Способы оценки антисмысловых олигонуклеотидов UNC13A

[00460] Антисмысловые олигонуклеотиды UNC13A оценивали в двигательных нейронах человека (hMN), полученных из iPSC. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 40000 клеток/луночку. Антисмысловой олигонуклеотид (АОН) к TDP43 трансфицировали Endoportер (Gene Tools, Philomath, OR, USA) для снижения экспрессии транскрипта UNC13A полной длины и увеличения экспрессии криптоического экзона UNC13A. Контроль носителя включал обработку двигательных нейронов только Endoportер. Положительный контроль включал клетки, которые были обработаны только TDP43 АОН («АОН TDP43» или «TDP43 АОН»).

[00461] TDP43 АОН представляет собой гепмерный олигонуклеотид и имеет следующую последовательность и химию: 5' А*А*G*G*С*Т*Т*С*А*Т*А*Т*Т*G*Т*А*С*Т*Т*Т 3' (SEQ ID NO: 5167), где * = фосфоротиоат, подчеркивание = ДНК, другое = 2'МОЕ РНК; каждый «С» представляет собой 5-МеС.

[00462] Для того, чтобы оценить способность UNC13A АОН снижать уровни криптоических экзонов UNC13A, антисмысловые олигонуклеотиды к UNC13A инкубировали совместно с TDP43 АОН в среде Endoportер перед добавлением к клеткам. Через 72 часа антисмысловые олигонуклеотиды и Endoportер отмывали и заменяли только свежей средой. Еще через шесть дней РНК собирали из 96-луночных планшетов для RT-qPCR. РНК выделяли, генерировали кДНК и проводили мультиплексный анализ RT-qPCR с использованием зондов Taqman для загадочного экзона UNC13A, а также количественную оценку эталонной GAPDH.

[00463] Уровни транскриптов (например, криптоический экзон UNC13A и транскрипт TDP43) определяли с помощью RT-qPCR с использованием Taqman. В частности, для обнаружения GAPDH проводили RT-qPCR с использованием анализа экспрессии генов ThermoFisher® TaqMan Hs03929097_g1. Криптоический экзон UNC13a обнаруживали с использованием индивидуальных последовательностей.

Криптоический экзон UNC13:

Прямой праймер: ATTGTTCTGCACGTCGGT (SEQ ID NO: 5203)

Обратный праймер: GTCTGGGTATGTCTCTTCCAG (SEQ ID NO: 5204)

Последовательность зонда: AGTTCTTCCAGGAAACCCAGGCA (SEQ ID NO: 5203)

[00464] Для того, чтобы оценить способность UNC13A АОН снижать уровни соединения 20/21 правильно сплайсированного (CS) экзона UNC13A, антисмысловые олигонуклеотиды к UNC13A совместно инкубировали с TDP43 АОН в среде Endoportер перед добавлением к клеткам. Через 72 часа антисмысловые олигонуклеотиды и Endoportер

отмывали и заменяли только свежей средой. Еще через шесть дней РНК собирали из 96-луночных планшетов для RT-qPCR. РНК выделяли, генерировали кДНК и проводили мультиплексный анализ RT-qPCR с использованием зондов Taqman для соединения экзонов 20/21 UNC13A CS, а также количественную оценку эталонной GAPDH.

[00465] Уровни транскриптов (например, соединение экзонов UNC13A 20/21 и транскрипт TDP43) определяли с помощью RT-qPCR с использованием Taqman. В частности, для обнаружения GAPDH проводили RT-qPCR с использованием анализа экспрессии генов Thermofisher® TaqMan Hs03929097_g1. Соединение экзона 20/21 UNC13a обнаруживали с помощью анализа экспрессии гена TaqMan Hs01000584_m1.

[00466] RT-qPCR выполняли на системах ПЦР в реальном времени Applied Biosystems® 7500. Один цикл обратной транскрипции проводили при температуре 50°C в течение 5 мин. Один цикл RT-инактивации/первоначальной денатурации проводили при температуре 95°C в течение 20 секунд. Было выполнено сорок пять циклов амплификации при температуре 95°C в течение 1 секунды, а затем при 60°C в течение 20 секунд.

[00467] UNC13A-криптический (Ct) нормализовали до GAPDH (deltaCt). Для визуализации количественных изменений (например, % уменьшения UNC13A-криптического) нормализованный UNC13A-криптический дополнительно нормализовали по носителю (обработанному только Endoportер, deltadeltaCt).

[00468] Относительное количество (RQ) уровня транскрипта рассчитывали с использованием уравнения $RQ=2^{-\text{deltadeltaCt}}$ и использовали для описания условий лечения по сравнению с нормальными, здоровыми уровнями (1,0). Значения RQ для загадочного UNC13A были нормализованы с использованием следующей формулы:

$$(((RQAON - RQendo)/(RQTDP43 - RQendo))*100$$

[00469] В таблице 9 показаны результаты RT-qPCR для AON UNC13A со спейсерами и характеристики AON UNC13A без спейсеров в двигательных нейронах человека.

[00470] Как показано в Таблице 9, AON UNC13A (например, олигонуклеотиды UNC13A без спейсеров или с одним или двумя спейсерами) тестировали на их способность восстанавливать транскрипты UNC13A с криптическим экзоном. В некоторых случаях AON UNC13A со спейсерами снижали уровни криптических экзонов UNC13A. В некоторых случаях AON UNC13A без спейсеров снижали уровни криптических экзонов UNC13A. Конкретные последовательности AON отмечены согласно соответствующим SEQ ID NO.

[00471] Правильно сплайсированный UNC13A (Ct) также нормализовали по GAPDH (deltaCt). Для визуализации количественных изменений (например, % увеличения

правильно сплайсированного UNC13A) нормализованный правильно сплайсированный сигнал UNC13A дополнительно нормализовали по носителю (обработанному только Endopoter, $\Delta\Delta Ct$).

[00472] Относительное количество (RQ) уровня транскрипта рассчитывали с использованием уравнения $RQ=2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ и использовали для описания условий лечения по сравнению с нормальными, здоровыми уровнями (1,0). Значения RQ для скорректированного сплайсинга UNC13A нормализовали по следующей формуле:

$$(((RQAON - RQTDP43)/(RQendo-RQTDP43))*$$

Таблица 9. Характеристики иллюстративных AON UNC13A, оцененные в двигательных нейронах человека iPSC

SEQ ID NO:	Олигонуклеотид Sequence* (5' к 3')	UNC13A криптический, сплайсированный Нормализованный RQ				UNC13A криптический, сплайсированный Нормализованный RQ			
		200 нМ		50 нМ		200 нМ		50 нМ	
		Среднее	STD	Среднее	STD	Среднее	STD	Среднее	STD
276	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	41,82	18,84	-27,56	73,08	3,16	1,03	18,87	12,38
2804	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	8,93	7,32	-7,13	7,81	15,78	7,41	42,31	31,11
2803	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	-28,45	72,83	-12,62	12,84	12,06	9,62	57,27	34,91
2802	AGAGACATACCCAGACACAAACG	13,03	15,19	9,48	11,41	14,78	6,73	61,44	25,31
2801	GAGACATACCCAGACACAAACGG	28,03	29,67	7,69	35,17	18,53	10,52	33,25	20,41
2800	AGACATACCCAGACACAAACGGC	24,21	33,06	23,24	30,63	29,74	33,32	50,76	39,49
2799	GACATACCCAGACACAAACGGCC	2,47	35,11	2,89	26,90	26,29	25,67	46,66	32,30
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	47,19	57,85	15,52	30,16	2,07	3,30	13,45	13,12
2813	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	37,80	13,72	1,51	9,33	2,32	3,41	22,31	14,52
2812	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	39,83	25,50	19,20	21,74	7,01	5,73	25,13	28,23
2811	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	43,08	23,32	4,48	7,87	5,11	6,91	32,17	23,76
2810	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	-21,34	16,48	-144,30	28,86	7,59	6,87	21,20	16,74
2809	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	-173,70	29,80	-75,73	8,72	4,20	7,60	165,20	96,22
5253	GCAGCTGSAAGAGACSTACCCAG	64,46	20,00	-11,79	20,17	2,34	1,77	17,01	6,37

5251	CAGCTGGSAGAGACASACCCAGA	87,01	8,70	28,35	13,19	5,72	3,41	22,86	10,45
5266	GTTCTTSCCAGGAAACCCSGGCAGC	-8,32	3,39	-10,50	8,45	29,49	14,34	51,95	12,36
5265	GTTCTTTCAGGAAACCCSGGCAGC	6,29	22,23	6,58	3,64	8,10	5,42	28,87	7,85
5269	AGAGTTCSTTCCAGGSAACCCAG	61,99	21,81	-24,46	58,00	12,82	3,63	55,05	18,66
5267	GAGTTCTSTCCAGGASACCCAGG	38,47	29,10	-14,70	48,97	17,11	11,96	80,63	36,03
5268	AGTTCTTSCCAGGAASCCAGGC	9,90	25,86	-7,31	26,47	26,33	9,18	92,35	32,38
5271	AGAGTTSTTTCCAGGAAASCCAGGC	44,52	32,61	57,40	14,54	9,44	4,83	22,79	6,99
5270	AGAGTTCTSTCCAGGAAASCCAGGC	44,46	8,40	48,23	22,36	3,31	2,76	14,18	10,22
5243	GAGACATSCCCAGACSCAAACGG	84,50	29,82	47,59	10,35	31,74	13,09	79,61	17,53
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	90,95	10,72	22,20	40,15	30,38	13,73	82,12	14,48
5242	GACATACSCAGACACSAACGGCC	73,81	41,97	36,23	29,75	22,06	9,58	70,87	9,37
5245	GAGACASACCCAGACACASACGGCC	80,40	19,16	23,13	19,81	31,05	15,73	88,26	28,47
5244	GAGACATASCCAGACACASACGGCC	126,50	25,60	88,00	43,30	17,80	10,45	77,70	25,98
5257	AGGCAGSTGGAAGAGACASACCCAG	96,50	22,07	44,00	25,12	10,88	6,15	35,95	13,92
5256	AGGCAGCTSGAAGAGACASACCCAG	103,10	12,62	66,18	15,49	4,04	2,80	27,84	10,66
5255	AGGCAGCSGGAAGAGSCATACCC	92,83	15,27	58,96	6,90	12,26	4,78	31,13	9,49
5254	GGCAGCTSGAAGAGASATACCCA	82,43	18,79	58,45	12,96	8,83	8,20	37,74	10,12
5252	AGCTGGASGAGACATSCCCAGAC	87,57	8,14	9,59	32,49	7,43	3,22	28,79	15,38
5250	GAAGAGSCATACCCAGACSCAAACG	102,70	14,83	54,28	31,30	29,53	14,04	75,86	28,78
5249	GAAGAGACSTACCCAGACSCAAACG	99,18	24,63	46,29	25,42	22,36	7,32	75,43	35,92
5248	GAAGAGASATACCCASACACAAA	49,24	20,69	21,53	23,44	89,72	39,56	135,70	43,02
5246	AAGAGACSTACCCAGSCACAAAC	28,09	21,14	22,72	15,94	52,17	11,17	112,70	38,44

5247	AGAGACASACCCAGASACAAACG	78,70	27,23	29,31	21,53	29,70	17,53	85,44	19,01
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-G]GCA	25,91	16,04	21,89	19,68	4,99	12,69	17,06	44,28
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	19,94	10,97	10,81	5,00	20,25	27,06	28,08	34,90
5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	8,93	9,25	6,86	7,65	-1,28	1,43	7,60	13,16
5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0,18	4,96	12,23	11,77	-1,20	1,39	29,03	35,58
5288	GTTCTTTS[LNA-C]AGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	14,39	10,91	10,40	7,95	6,29	12,97	21,83	31,86
5287	GCA[LNA-G]CTGGSAGAGACATASCC[LNA-A]GAC	-10,22	30,13	29,91	20,97	11,14	21,19	6,45	7,80
5286	GCA[LNA-G]CTGGSAGA[LNA-G]ACATASCC[LNA-A]GAC	10,40	16,54	5,17	18,78	12,36	10,45	32,23	21,90
5285	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACAT[LNA-A]SCCAGAC	0,57	12,49	-14,07	16,60	7,76	8,69	16,24	14,15
5284	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACATAS[LNA-C]CAGAC	-6,16	17,10	7,57	18,74	14,62	9,19	46,32	24,49
5283	GCAGCTGGS[LNA-A]GAGACATAS[LNA-C]CAGAC	18,14	16,98	9,28	26,20	8,90	6,17	40,24	12,47
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-	4,16	16,50	4,89	11,13	15,39	21,60	19,66	21,58

	G]GCA								
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	-0,74	10,05	1,42	8,15	11,70	16,06	52,88	33,79
5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	-3,14	10,20	0,93	12,63	11,03	12,72	21,48	26,72
5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0,43	5,96	0,99	9,62	6,88	15,65	39,99	36,29
5288	GTTCTTTS[LNA-C]AGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	-6,06	6,61	-11,46	10,35	6,58	11,97	20,12	30,75
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	37,10	22,45	53,64	15,42	43,13	22,30	79,66	21,62
5242	GACATACSCAGACACSAACGGCC	50,01	21,60	21,58	15,74	67,02	35,41	83,55	61,27
5243	GAGACATSCCCAGACSCAAACGG	49,95	11,51	29,51	6,61	40,47	25,79	143,30	44,64
5237	AGACATA(S1)CCAGACA(S1)AAACGGC	41,00	21,58	27,91	8,85	51,69	49,87	103,79	37,66
5236	GACATAC(S1)CAGACAC(S1)AACGGCC	46,48	5,54	20,34	11,08	9,03	14,52	72,91	57,87
5235	GAGACAT(S1)CCCAGAC(S1)CAAACGG	45,33	8,89	33,99	13,59	23,89	18,73	133,34	42,50
5157	TTCTTTC(S1)SAGGAAACSCAGGCAG	11,16	8,04	9,91	7,60	5,90	10,52	94,03	74,88
5156	GTTCTTTS(S1)CAGGAAASCCAGGCA	5,10	4,93	-8,11	6,11	12,92	15,28	25,15	25,51
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	10,06	10,19	3,12	11,72	6,96	9,36	26,97	9,87
5261	TTCTTTC(S1)AGGAAAC(S1)CAGGCAG	11,38	11,69	7,69	15,12	11,99	14,32	54,16	41,27
5260	GTTCTTT(S1)CAGGAAA(S1)CCAGGCA	1,44	7,33	-4,17	4,75	9,79	9,57	27,69	15,98
5259	TCTTTCC(S1)GGAAACC(S1)AGGCAGC	7,18	11,81	-11,24	5,27	18,13	13,56	55,71	28,06
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	-37,97	26,85	-4,07	52,32	129,74	41,79	122,30	48,42

5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	5,77	35,61	-11,91	27,75	96,81	38,14	111,73	35,15
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	-14,00	37,66	1,96	30,50	159,36	43,66	164,55	47,07
5274	ACATCCA(S1)CCATCCA(S1)CCATTCA	-16,66	14,80	-5,26	26,53	165,82	42,96	151,38	29,35
5273	ACACATC(S1)ATCCATC(S1)ATCCATT	-7,44	24,85	-21,89	16,44	162,48	39,49	116,38	15,71
5272	CACATCC(S1)TCCATCC(S1)TCCATTC	-9,65	36,42	-0,61	27,96	145,25	19,25	132,10	35,74
5209	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	18,29	17,99	9,91	14,01	16,42	18,29	16,34	9,91
5220	CAGGAAACCCAGGCA	2,74	3,88	2,44	1,85	16,24	2,74	14,66	2,44
5221	TCTTTCCAGGAAACC	12,94	2,00	7,34	7,10	12,75	12,94	12,29	7,34
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	0,00	0,00	0,74	1,05	13,49	0,00	16,04	0,74
5219	TCTTTCCAGGAAACCC	17,89	25,30	17,60	2,62	18,82	17,89	15,79	17,60
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	0,00	0,00	1,54	2,17	14,54	0,00	15,41	1,54
5217	TCTTTCCAGGAAACCCA	6,80	9,61	2,79	1,25	12,77	6,80	15,04	2,79
5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	0,70	0,98	0,00	0,00	16,31	0,70	11,42	0,00
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	19,21	8,43	49,84	70,94	16,89	19,21	19,14	49,84
5212	TTCCAGGAAACCCAGGCA	0,55	0,78	3,96	5,60	13,97	0,55	12,15	3,96
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	11,47	8,56	2,24	3,17	16,52	11,47	15,47	2,24
5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	6,60	0,75	1,59	2,25	18,60	6,60	12,55	1,59
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	15,08	15,12	11,29	4,48	15,92	15,08	12,81	11,29

* Если не указано иное, каждый из нуклеозидов показанных антисмысловых олигонуклеотидов представляет собой модифицированные нуклеозиды с 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ) сахарными фрагментами, каждый «С» заменен на 5-метилцитозин (5 - MeC), а все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. Спейсер, обозначенный любым из **S**, **S1** или **S#**, не является

нуклеозидом. S представляет собой спейсер формулы (Ia'), как описано в настоящем документе. S1 представляет собой спейсер формулы (IIa'); S# представляет собой спейсер формулы (IIb'). [LNA-X] относится к закрытой нуклеиновой кислоте с соответствующим основанием X (например, LNA-A относится к закрытой нуклеиновой кислоте с азотистым основанием аденина, LNA-G относится к закрытой нуклеиновой кислоте с гуаниновым основанием, LNA-T относится к закрытой нуклеиновой кислоте с нуклеиновым основанием тимина, а LNA-C относится к закрытой нуклеиновой кислоте с нуклеиновым основанием цитозина).

Включение посредством ссылки

[00473] Полное раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, цитируемых в настоящем документе, включено в посредством ссылки для всех целей.

Эквиваленты

[00474] Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его существенных характеристик. Таким образом, вышеизложенные варианты осуществления следует рассматривать скорее как иллюстративные, а не ограничивающие описанное в настоящем документе раскрытие. Объем настоящего изобретения указан прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием, и все изменения, которые входят в смысл и диапазон эквивалентности формулы изобретения, предназначены для включения в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь.

2. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид содержит спейсер.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь, и где олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

4. Олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь.

5. Олигонуклеотид по п. 4, дополнительно содержащий спейсер.

6. Олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая на по меньшей мере 85 комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь, и где олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

7. Соединение по пп. 1-3 или олигонуклеотид по пп. 5-6, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 11 связанных нуклеозидов.

8. Соединение по пп. 1-3 или 7, или олигонуклеотид по пп. 5-7, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 10, 9 или 8 связанных нуклеозидов.

9. Соединение по любому из пп. 1-3 или 7-8, или олигонуклеотид по любому из пп. 4-8, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов.

10. Соединение по любому из пп. 1-3 или 7-9, или олигонуклеотид по любому из пп.

5-9, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов.

11. Соединение по любому из пп. 1-3 или 7-10, или олигонуклеотид по любому из пп. 5-10, где каждый сегмент олигонуклеотида содержит самое большее 7 связанных нуклеозидов.

12. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 7-11, где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

13. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 7-12, где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

14. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 7-13, где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 95% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

15. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 7-13, где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет 100% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

16. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 7-13, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 11 связанных нуклеозидов или самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

17. Соединение или олигонуклеотид по п. 16, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

18. Соединение или олигонуклеотид по п. 16 или 17, где олигонуклеотид содержит сегмент из самое большее 6, 5, 4, 3 или 2 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид содержит последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью

равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

19. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-18, где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 25 олигонуклеотидных единиц в длину.

20. Соединение или олигонуклеотид по п. 19, где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 19 олигонуклеотидных единиц в длину.

21. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-3 и 5-20, где спейсер представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, который не способен связываться с нуклеотидным основанием.

22. Соединение или олигонуклеотид по п. 21, где спейсер расположен между положениями 10 и 15 олигонуклеотида.

23. Соединение или олигонуклеотид по п. 21, где спейсер расположен между положениями 7 и 11 олигонуклеотида.

24. Соединение или олигонуклеотид по п. 21 или 23, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 14 и 22 олигонуклеотида.

25. Соединение или олигонуклеотид по п. 24, где спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями или по меньшей мере 7 азотистыми основаниями в олигонуклеотиде.

26. Соединение или олигонуклеотид по п. 24 или 25, где спейсер расположен между положениями 7 и 9 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен между положениями 15 и 18 олигонуклеотида.

27. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 24-26, где спейсер расположен в положении 8 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен в положении 16 олигонуклеотида.

28. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 24-27, где олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 21 и 24 олигонуклеотида.

29. Соединение или олигонуклеотид по п. 21, где спейсер расположен между положениями 2 и 5 олигонуклеотида.

30. Соединение или олигонуклеотид по п. 29, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 8 и 12 олигонуклеотида.

31. Соединение или олигонуклеотид по п. 30, где олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 18 и 22 олигонуклеотида.

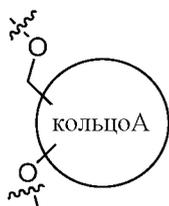
32. Соединение или олигонуклеотид по п. 21, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер и третий спейсер, где три спейсера расположены в положениях в олигонуклеотиде, так что каждый сегмент олигонуклеотида имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов.

33. Соединение или олигонуклеотид по п. 32, где по меньшей мере два из трех спейсеров являются соседними с азотистым основанием гуанин.

34. Соединение или олигонуклеотид по п. 33, где каждый из по меньшей мере двух из трех спейсеров непосредственно предшествует азотистому основанию гуанин.

35. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго или третьего спейсера представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, где несхарный заместитель не содержит кетоновый, альдегидный, кетальный, гемикетальный, ацетальный, гемацетальный, аминальный или гемаминальный фрагмент и не способен образовывать ковалентную связь с нуклеотидным основанием.

36. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (X), где:

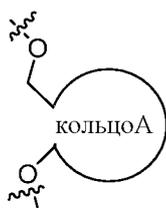


Формула (X)

кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, S и N, при условии, что А не способно образовывать ковалентную связь с азотистым основанием, и

символ $\text{---}\overset{\text{wavy}}{\text{O}}\text{---}$ представляет точку соединения с межнуклеозидной связью.

37. Соединение или олигонуклеотид по п. 36, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Xa), где:



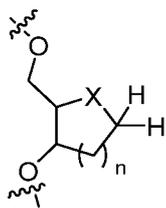
Формула (Ха).

38. Соединение или нуклеотид по п. 36 или 37, где кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу, выбранную из циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, выбранную из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолина и азепанила.

39. Соединение или нуклеотид по п. 38, где кольцо А представляет собой тетрагидрофуранил.

40. Соединение или нуклеотид по п. 38, где кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

41. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой I, где:

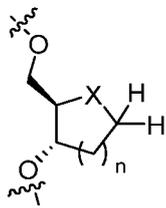


Формула (I),

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

42. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой I', где:

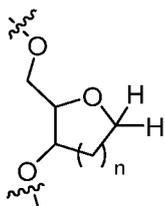


Формула (I')

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$, и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

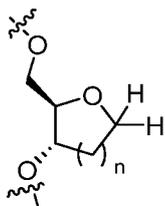
43. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia), где:



Формула (Ia), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

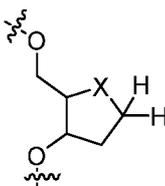
44. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia'), где:



Формула (Ia'), и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

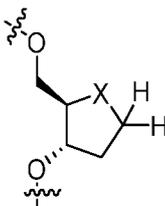
45. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II, где:



Формула (II), и

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

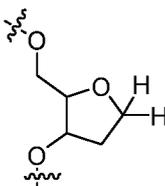
46. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II', где:



Формула (II'), и

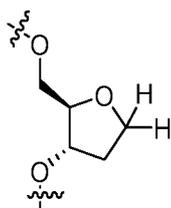
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

47. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Iia), где:



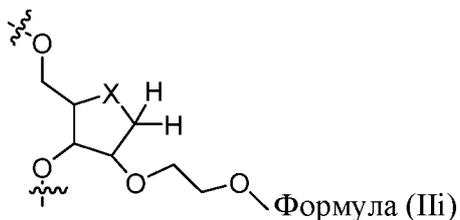
Формула (Iia).

48. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Iia'), где:



Формула (Iia').

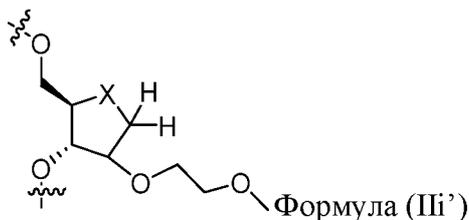
49. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIi), где:



Формула (IIi)

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

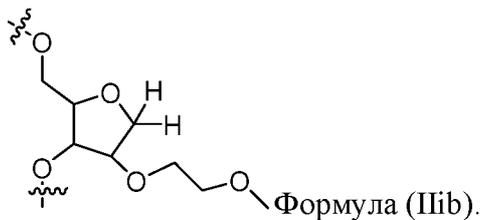
50. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIi'), где:



Формула (IIi')

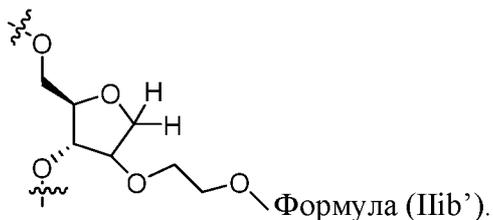
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

51. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIib), где:



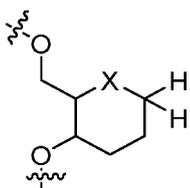
Формула (IIib).

52. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIib'), где:



Формула (IIib').

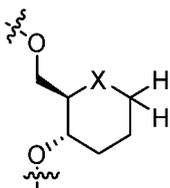
53. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III, где:



Формула (III), и

X выбран из -CH₂- и -O-.

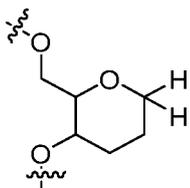
54. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III', где:



Формула (III'), и

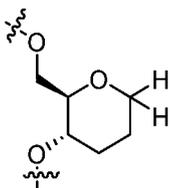
X выбран из -CH₂- и -O-.

55. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa), где:



Формула (IIIa).

56. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 21-34, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa'), где:



Формула (IIIa').

57. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид дополнительно содержит закрытую нуклеиновую кислоту (LNA).

58. Соединение или олигонуклеотид по п. 57, где закрытая нуклеиновая кислота (LNA) расположена в одном из положений 4, 7, 9, 12, 15, или 20 олигонуклеотида.

59. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 10%.

60. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 20%.

61. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 25%.

62. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где

олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 30%.

63. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 40%.

64. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 50%.

65. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотиды составляет от 12 до 40 олигонуклеотидных единиц в длину.

66. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи.

67. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где одна или несколько нуклеозидных связей, которые связывают основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи.

68. Соединение или олигонуклеотид по п. 67, где только одна нуклеозидная связь, которая связывает основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляет собой фосфодиэфирную связь.

69. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где нуклеозидные связи, которые связывают основания как в положении 3, так и в положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи.

70. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

71. Соединение или олигонуклеотид по п. 70, где только основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи.

72. Соединение или олигонуклеотид по п. 71, где основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, дополнительно связано с дополнительным предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

73. Соединение или олигонуклеотид по п. 71, где олигонуклеотид содержит второй спейсер, где основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, связано с дополнительным предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

74. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

75. Соединение или олигонуклеотид по п. 74, где только основание, непосредственно следующее за спейсером в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи.

76. Соединение или олигонуклеотид по п. 70, где два основания, непосредственно предшествующие спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

77. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

78. Соединение или олигонуклеотид по п. 77, где одно основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

79. Соединение или олигонуклеотид по п. 77 или 78, где олигонуклеотид включает второй спейсер, и где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих второму спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за вторым спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

80. Соединение или олигонуклеотид по п. 79, где одно основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за вторым спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

81. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, причем диапазон оснований содержит по меньшей мере два основания.

82. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 1-66, где олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, причем диапазон оснований содержит по меньшей мере пять оснований.

83. Соединение или олигонуклеотид по п. 81 или 82, где олигонуклеотид содержит

два или более спейсеров, и где диапазон оснований расположен между по меньшей мере двумя спейсерами.

84. Соединение, содержащее олигонуклеотид, содержащий последовательность азотистых оснований, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

85. Олигонуклеотид, содержащий последовательность азотистых оснований, которая имеет по меньшей мере 90% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166 или SEQ ID NO: 5168-5202.

86. Соединение по п. 84 или олигонуклеотид по п. 84 или 85, где последовательность азотистых оснований имеет по меньшей мере 95% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

87. Соединение по п. 84 или олигонуклеотид по п. 84 или 85, где последовательность азотистых оснований имеет по меньшей мере 100% идентичности с частью равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292.

88. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 67-87, где олигонуклеотиды представляют собой любой из 19-мера, 21-мера, 23-мера или 25-мера.

89. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где одна или несколько межнуклеозидных связей олигонуклеотида представляют собой модифицированную межнуклеозидную связь.

90. Соединение или олигонуклеотид по п. 89, где модифицированная межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь.

91. Соединение или олигонуклеотид по п. 89 или 90, где все межнуклеозидные связи олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные связи.

92. Соединение или олигонуклеотид по п. 90, где фосфоротиоатная связь находится в одной из конфигурации *Rp* или конфигурации *Sp*.

93. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара.

94. Соединение или олигонуклеотид по п. 93, где модифицированный фрагмент сахара представляет собой один из 2'-ОМе модифицированного фрагмента сахара, бициклического фрагмента сахара, 2'-*O*-(2-метоксиэтил) (2'-МОЕ), 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA),

затрудненной этил-2'-4'-мостиковой нуклеиновой кислоты (сEt), S-cEt, тсДНК, гекситолнуклеиновых кислот (HNA) и трициклического аналога (*например*, тсДНК).

95. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% повышение белка UNC13A полной длины.

96. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 100% повышение белка UNC13A полной длины.

97. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 200% повышение белка UNC13A полной длины.

98. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 300% повышение белка UNC13A полной длины.

99. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 400% повышение белка UNC13A полной длины.

100. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 95-99, где повышение белка UNC13A полной длины измеряют по сравнению со сниженным уровнем белка UNC13A полной длины, достигаемым с применением антисмыслового TDP43 олигонуклеотида.

101. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% восстановление белка UNC13A полной длины.

102. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижение транскрипта UNC13A ошибочного сплайсинга.

103. Способ лечения неврологического заболевания и/или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту соединения или олигонуклеотида по любому из пп. 1-102.

104. Способ по п. 103, где неврологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), ALS с FTD, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга, кортико-базальной дегенерации (CBD), повреждения нерва (*например*, повреждение плечевого сцеplения), невропатий (*например*, нейропатия,

индуцированная химиотерапией), протеинопатий TDP43 (например, хроническая травматическая энцефалопатия, синдром Перри, деменция с тельцами Леви в сочетании с болезнью Альцгеймера, болезнь Паркинсона с деменцией или без нее, лимбическая преобладающая возрастная энцефалопатия TDP-43 (LATE)), эпилепсии, церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, СТЕ и синаптических заболеваний, таких как аутизм.

105. Способ по п. 104, где неврологическое заболевание представляет собой ALS.

106. Способ по п. 104, где неврологическое заболевание представляет собой FTD.

107. Способ по п. 104, где неврологическое заболевание представляет собой ALS с FTD.

108. Способ по п. 104, где неврологическое заболевание представляет собой AD.

109. Способ по п. 104, где неврологическое заболевание представляет собой PD.

110. Способ по п. 103, где невропатией является нейропатия, индуцированная химиотерапией.

111. Способ восстановления аксонального отростка и/или регенерации нейрона, причем способ предусматривает воздействие на нейрон соединением или олигонуклеотидом по любому из пп. 1-102.

112. Способ увеличения, стимулирования, стабилизации или поддержания экспрессии и/или функции UNC13A в нейроне, причем способ предусматривает воздействие на клетку соединением или олигонуклеотидом по любому из пп. 1-102.

113. Способ по п. 111 или 112, где нейрон представляет собой двигательный нейрон.

114. Способ по п. 111 или 112, где нейрон представляет собой нейрон спинного мозга.

115. Способ по любому из пп. 111-114, где нейрон представляет собой нейрон пациента, нуждающегося в лечении неврологического заболевания и/или невропатии.

116. Способ по п. 115, где невропатией является нейропатия, индуцированная химиотерапией.

117. Способ по любому из пп. 111-116, где воздействие проводят *in vivo* или *ex vivo*.

118. Способ по любому из пп. 111-116, где воздействие предусматривает введение олигонуклеотида пациенту, нуждающемуся в этом.

119. Способ по любому из пп. 111-118, где олигонуклеотиды вводят местно, парентерально, интратекально, внутриталамически, интрацистернально, перорально, ректально, буккально, сублингвально, вагинально, легочно, интратрахеально, интраназально, чрескожно, интрадуоденально или интрацеребровентрикулярно.

120. Способ по п. 119, где олигонуклеотиды вводят перорально.

121. Способ по любому из пп. 111-119, где терапевтически эффективное количество олигонуклеотида вводят интратекально, внутриталамически или интрацистернально.

122. Способ по любому из пп. 111-121, где пациентом является человек.

123. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид по любому из пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

124. Фармацевтическая композиция по п. 123, где фармацевтическая композиция является подходящей для введения местно, интратекально, внутриталамически, интрацистернально, интрацеребровентрикулярно, парентерально, перорально, легочно, интратрахеально, интраназально, чрескожно, ректально, буккально, сублингвально, вагинально или интрадуоденально.

125. Способ лечения неврологического заболевания или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 123 или 124.

126. Способ по п. 125, где неврологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), ALS с FTD, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), болезни Паркинсона с деменцией, деменции с тельцами Леви, синуклеинопатии, болезни Хантингтона, повреждения плечевого сцепления, повреждения периферических нервов, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), травмы головного мозга, повреждения спинного мозга, комплекса туберозного склероза, болезни Пика, таупатий, первичной возрастной таупатии, синдрома Дауна, эпилепсии/судорожного расстройства, депрессии, черепно-мозговой травмы (СТЕ), ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (HAND), мультисистемной атрофии, амнестических легких когнитивных нарушений, кортико-базальной дегенерации (CBD) и/или невропатий, таких как невропатия, вызванная химиотерапией, спиноцеребеллярной атаксии (SCA), SCA типа 2, спинальной мышечной атрофии (SMA), паркинсонизма, болезни Ниманна-Пика типа С (NPC), болезни Шарко-Мари-Тута (СМТ), мукополисахаридоза типа II (MPSIIA), муколипидоза IV, GM1 ганглиозидоза, спорадического миозита с тельцами включений (sIBM), болезни Шенлейн-Геноха (HSP), лимбической преобладающей возрастной энцефалопатии TDP-43 (LATE)), церебральной возрастной TDP-43 при склерозе (CARTS), болезни Гоше и сенсорной и моторной нейронопатии с лицевым началом, комплекса Гуам паркинсонизма и деменции, мультисистемной протеинопатии, болезни Перри и синаптических заболеваний, таких как

аутизм.

127. Способ по п. 126, где неврологическое заболевание представляет собой ALS.

128. Способ по п. 126, где неврологическое заболевание представляет собой FTD.

129. Способ по п. 126, где неврологическое заболевание представляет собой ALS с FTD.

130. Способ по п. 126, где неврологическое заболевание представляет собой AD.

131. Способ по п. 126, где неврологическое заболевание представляет собой PD.

132. Способ по п. 125, где невропатией является нейропатия, индуцированная химиотерапией.

133. Способ по любому из пп. 125-132, где фармацевтическую композицию вводят местно, парентерально, интратекально, внутриталамически, интрацистернально, перорально, ректально, буккально, сублингвально, вагинально, легочно, интратрахеально, интраназально, чрескожно, интрадуоденально или интрацеребровентрикулярно.

134. Способ по любому из пп. 125-132, где фармацевтическую композицию вводят интратрахеально, внутриталамически или интрацистернально.

135. Способ по любому из пп. 125-134, где терапевтически эффективное количество олигонуклеотида вводят интратекально, внутриталамически или интрацистернально.

136. Способ по любому из пп. 125-135, где пациентом является человек.

137. Способ лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли,

где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи, и/или

где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен

компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA),

где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

138. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли,

где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боронофосфатной связи, и/или

где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA),

где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

139. Способ лечения болезни Альцгеймера (AD) с лобно-височной деменцией (FTD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли,

где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или

где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-метил нуклеозида, 2'-О-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезоксид-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA),

где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

140. Способ лечения лобно-височной деменции (FTD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли,

где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тиоалкилфосфонатной связи, тиоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или

где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-О-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-О-

метил нуклеозида, 2'-O-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA),

где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

141. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) с лобно-височной деменцией (FTD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение субъекту олигонуклеотида, содержащего сегмент из самое большее 7 связанных нуклеозидов, и где олигонуклеотид имеет по меньшей мере 85% идентичности с любым из SEQ ID NO: 1-1264, SEQ ID NO: 2529-3792, SEQ ID NO, 5066-5166, SEQ ID NO: 5168-5202, SEQ ID NO: 5209-5221 или SEQ ID NO: 5235-5292, или его фармацевтически приемлемой соли,

где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) нуклеозидная связь олигонуклеотида независимо выбрана из группы, состоящей из: фосфодиэфирной связи, фосфоротиоатной связи, алкилфосфатной связи, фосфородитиоатной связи, фосфотриэфирной связи, алкилфосфонатной связи, 3-метоксипропилфосфонатной связи, метилфосфонатной связи, аминоалкилфосфотриэфирной связи, алкиленфосфонатной связи, фосфинатной связи, фосфорамидатной связи, фосфорамидотиоатной связи, тиофосфородиамидатной связи, фосфородиамидатной связи, аминоалкилфосфорамидатной связи, тиофосфорамидатной связи, тионоалкилфосфонатной связи, тионоалкилфосфотриэфирной связи, тиофосфатной связи, селенофосфатной связи и боранофосфатной связи, и/или

где по меньшей мере один (т.е. один или несколько) нуклеозид замещен компонентом, выбранным из группы, состоящей из 2'-O-(2-метоксиэтил) нуклеозида, 2'-O-метил нуклеозида, 2'-O-(N-метилацетамид) нуклеозида, 2'-дезокси-2'-фтор нуклеозида, 2'-фтор-β-D-арабинонуклеозида, закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), трициклической нуклеиновой кислоты, затрудненного метоксиэтила (сМОЕ), затрудненного этила (сЕТ) и пептидной нуклеиновой кислоты (PNA),

где необязательно олигонуклеотид дополнительно содержит спейсер.

142. Способ по любому из пп. 137-141, где нуклеозидные связи, которые связывают основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи.

143. Способ по п. 142, где только одна нуклеозидная связь, которая связывает основание в положении 3 или положении 4 олигонуклеотида, представляет собой фосфодиэфирную связь.

144. Способ по любому из пп. 137-141, где нуклеозидные связи, которые связывают основания как в положении 3, так и в положении 4 олигонуклеотида, представляют собой фосфодиэфирные связи.

145. Способ по любому из пп. 137-141, где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

146. Способ по п. 145, где только основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи.

147. Способ по п. 146, где основание, непосредственно предшествующее спейсеру в олигонуклеотиде, дополнительно связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

148. Способ по п. 146, где олигонуклеотид содержит второй спейсер, где основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, связано с другим предшествующим основанием посредством фосфодиэфирной связи.

149. Способ по любому из пп. 137-141, где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

150. Способ по п. 149, где только основание, непосредственно следующее за спейсером в олигонуклеотиде, связано со спейсером посредством фосфодиэфирной связи.

151. Способ по любому из пп. 137-141, где два основания, непосредственно предшествующие спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

152. Способ по любому из пп. 137-141, где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

153. Способ по п. 152, где одно основание, непосредственно предшествующее спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

154. Способ по п. 152 или 153, где олигонуклеотид включает второй спейсер, и где одно или несколько оснований, непосредственно предшествующих второму спейсеру в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей, и где одно или несколько оснований, непосредственно следующих за вторым спейсером в олигонуклеотиде, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

155. Способ по п. 154, где одно основание, непосредственно предшествующее второму спейсеру, и одно основание, непосредственно следующее за вторым спейсером, связаны посредством фосфодиэфирных связей.

156. Способ по любому из пп. 137-141, где олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, причем диапазон оснований содержит по меньшей мере два основания.

157. Способ по любому из пп. 137-141, где олигонуклеотид содержит диапазон оснований, которые связаны посредством фосфодиэфирных связей, причем диапазон оснований содержит по меньшей мере пять оснований.

158. Способ по п. 156 или 157, где олигонуклеотид содержит два или более спейсеров, и где диапазон оснований расположен между по меньшей мере двумя спейсерами.

159. Способ по любому из пп. 142-157, где олигонуклеотиды представляют собой любой из 19-мера, 21-мера, 23-мера или 25-мера.

160. Способ по любому из пп. 137-141, где по меньшей мере одна (т.е. одна или несколько) межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь.

161. Способ по любому из пп. 137-141, где все межнуклеозидные связи олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные связи.

162. Олигонуклеотид и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем олигонуклеотид содержит последовательность, которая на по меньшей мере 85% комплементарна части равной длины согласно любому из SEQ ID NO: 5057-5065 или SEQ ID NO: 5206-5208, последовательности, имеющей 90% идентичности с ними, или их части из 15 - 50 смежных азотистых оснований, где необязательно олигонуклеотид содержит спейсер, и где олигонуклеотид способен увеличивать, восстанавливать или стабилизировать экспрессию мРНК UNC13A, способной к трансляции функционального UNC13A, и/или активность, и/или функцию белка UNC13A в клетке или у пациента-человека, страдающего иммуноопосредованным демиелинизирующим заболеванием, и при этом уровень увеличения, восстановления или стабилизации экспрессии, и/или активности, и/или функции достаточен для применения олигонуклеотида в качестве лекарственного средства для лечения иммуноопосредованного демиелинизирующего заболевания.

163. Способ по любому из пп. 103-122 или 125-161, фармацевтическая композиция по п. 123 или 124, или олигонуклеотид по любому из пп. 1-102 или 162, где олигонуклеотид содержит один или несколько хиральных центров и/или двойных связей.

164. Способ по любому из пп. 103-122, 125-161 или 163, фармацевтическая

композиция по п. 123, 124 или 163, или олигонуклеотид по любому из пп. 1-102 или 162-163, где олигонуклеотид существует в виде стереоизомеров, выбранных из геометрических изомеров, энантиомеров и диастереомеров.

165. Способ лечения неврологического заболевания и/или невропатии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 123 или 124 в комбинации со вторым терапевтическим средством.

166. Способ по п. 165, где второе терапевтическое средство выбрано из Рилузола (Rilutek), PrimeС, Эдаравона (Radicava), ривастигмина, донепезила, галантамина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, антипсихотических агентов, ингибиторов холинэстеразы, мемантина, бензодиазепиновых противотревожных лекарственных средств, АМХ0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), придопидина, двойного АОН для интратекального введения (*например*, ВПВ067, ВПВ078 и ВПВ105), ВПВ100, леводопа/карбидопа, дофаминергических агентов (*например*, ропинирол, прамипексол, ротиготин), медроксипростерона, веществ, открывающих KCNQ2/KCNQ3 (*например*, ретигабин, XEN1101, QRL-101), противосудорожных средств и психостимуляторов и/или терапии (*например*, выбранной из дыхательной терапии, физиотерапии, трудотерапии, логопеда, нутритивной поддержки), глубокой стимуляции головного мозга, леводопа и карбидопа (duopa, rytary, Sinemet, inbrija), истрадефиллина (pouganiz), сафинамида (xadago), прамипексола (Mirapex), ротиготина (neupro), ропинирола (requip), амантадина (gocovri, Symmetrel, osmolex), бензтропина (Cogentin), тригексифенидила (artane), селегилина (eldepryl, zelapar), азагилина, энтакапона (comtan), опикапона (ongentys), толкапона (tasmar), апоморфина (арокун, кунмоби), эксенатида, линчжи, ВПВ054, ВПВ094, кофеина, саризотана, имплантацию эмбриональных дофаминовых клеток, адуканамаба (Aduhlem), мемантина (Namenda), Донепезила (Aricept), Ривастигмина (Exelon), Галантамина (razadyne), Намзерика, Суворексанта (belsomra), леканемаба, оланзапина (Zyprexa), кветиапина (Seroquel), SSRI (citalopram (Cipramil), дапоксетина (Priligy), эсциталопрама (Cipraleх), флуоксетина (Prozac или Oхactin), флувоксамина (Faverin), пароксетина (Seroxat), сертралина (Lustral), вортиоксетина (Brintellix)), дивалпрокса натрия (Depakote), карбамазепин (Tegretol), медроксипрогестрон, бриварацетам (briviact), каннабидиол (epidiox), карбамазепина (carbatrol, Tegretol), ценобамата (xcopri), диазепам (valium), лоразепам (Ativan), клоназепам (klonopin), эсликарбазепина (aptiom), этосуксимида (zarontin), фелбамата (felbatol), фенфлурамина (fintepla), лакозамида (VIMPAT), ламотриджина (Lamictal), леветирацетама (Керра), окскарбазепина (охtellar хг, Trileptal), перампанела (fycopa),

фенобарбитала, фенитоина (dilantin), прегабалина (lyrica), тиагабина (gabitril), топирамата (topamax), вальпроата (depakene, depakote) и/или зонисамида (zonegran), для лечения указанного неврологического заболевания.

167. Способ лечения неврологического заболевания и/или невралгии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 123 или 124, где по меньшей мере одна нуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой неприродную связь, где необязательно олигонуклеотид содержит спейсер, и где олигонуклеотид дополнительно содержит нацеливающий фрагмент или фрагмент конъюгата, выбранный из холестерина, липоевой кислоты, пантотеновой кислоты, полиэтиленгликоля и антитела для преодоления гематоэнцефалического барьера.

168. Способ по любому из пп. 103-122, 125-161 или 163-167, где спейсер представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, который не способен связываться с нуклеотидным основанием.

169. Способ по п. 168, где спейсер расположен между положениями 10 и 15 олигонуклеотида.

170. Способ по п. 168, где спейсер расположен между положениями 7 и 11 олигонуклеотида.

171. Способ по п. 168 или 170, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 14 и 22 олигонуклеотида.

172. Способ по п. 171, где спейсер и второй спейсер разделены по меньшей мере 5 азотистыми основаниями, по меньшей мере 6 азотистыми основаниями или по меньшей мере 7 азотистыми основаниями в олигонуклеотиде.

173. Способ по п. 171 или 172, где спейсер расположен между положениями 7 и 9 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен между положениями 15 и 18 олигонуклеотида.

174. Способ по любому из пп. 171-173, где спейсер расположен в положении 8 олигонуклеотида, и где второй спейсер расположен в положении 16 олигонуклеотида.

175. Способ по любому из пп. 171 -174, где олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 21 и 24 олигонуклеотида.

176. Способ по п. 168, где спейсер расположен между положениями 2 и 5 олигонуклеотида.

177. Способ по п. 176, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер, где второй спейсер расположен между положениями 8 и 12 олигонуклеотида.

178. Способ по п. 177, где олигонуклеотид дополнительно содержит третий спейсер, где третий спейсер расположен между положениями 18 и 22 олигонуклеотида.

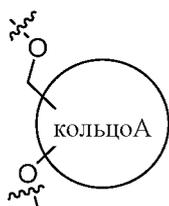
179. Способ по п. 168, где олигонуклеотид дополнительно содержит второй спейсер и третий спейсер, где три спейсера расположены в положениях в олигонуклеотиде, так что каждый сегмент олигонуклеотида имеет самое большее 7 связанных нуклеозидов.

180. Способ по п. 179, где по меньшей мере два из трех спейсеров являются соседними с азотистым основанием гуанин.

181. Способ по п. 180, где каждый из по меньшей мере двух из трех спейсеров непосредственно предшествует азотистому основанию гуанин.

182. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго или третьего спейсера представляет собой замещающую нуклеозид группу, содержащую несхарный заместитель, где несхарный заместитель не содержит кетонный, альдегидный, кетальный, гемикетальный, ацетальный, гемиацетальный, аминальный или гемиаминальный фрагмент и не способен образовывать ковалентную связь с нуклеотидным основанием.

183. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (X), где:

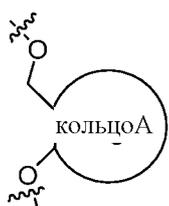


Формула (X),

кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из O, S и N, при условии, что А не способно образовывать ковалентную связь с азотистым основанием, и

символ  представляет точку соединения с межнуклеозидной связью.

184. Способ по п. 183, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Xa), где:



Формула (Xa).

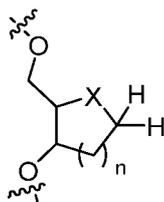
185. Способ по п. 183 или 184, где кольцо А представляет собой необязательно замещенную 4-8-членную моноциклическую циклоалкильную группу, выбранную из

циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, или 4-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу, выбранную из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и азепанила.

186. Способ по п. 185, где кольцо А представляет собой тетрагидрофуранил.

187. Способ по п. 185, где кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

188. Способ по любому из пп. 168-181 где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (I), где:

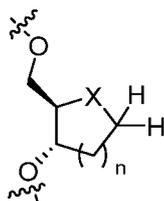


Формула (I)

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$, и

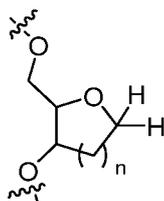
n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

189. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго или третьего спейсера независимо представлен формулой (I'), где:



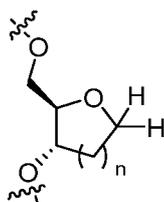
Формула (I').

190. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia), где:



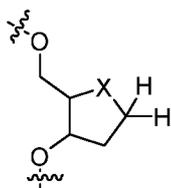
Формула (Ia).

191. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (Ia'), где:



Формула (Ia').

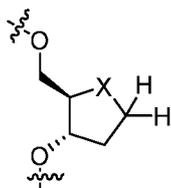
192. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II, где:



Формула (II), и

X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

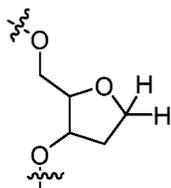
193. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой II', где:



Формула (II'), и

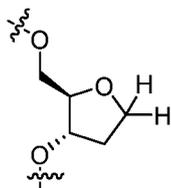
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

194. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa), где:



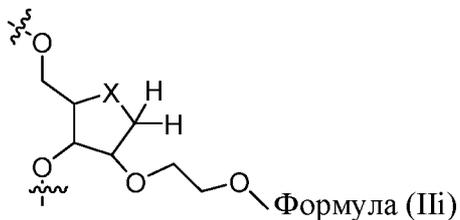
Формула (IIa).

195. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIa'), где:



Формула (IIa').

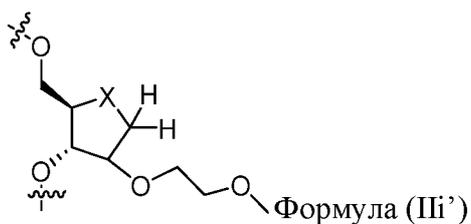
196. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (III), где:



Формула (III)

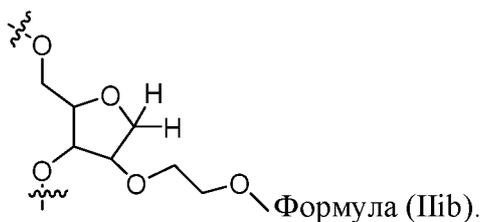
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

197. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (III'), где:

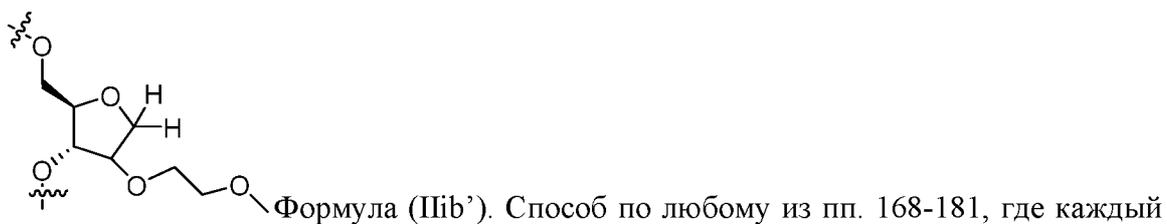


X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

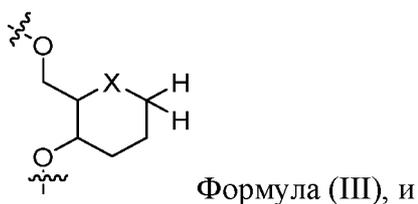
198. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIb), где:



199. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIb'), где:



из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III, где:



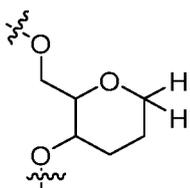
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

200. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой III', где:



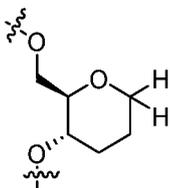
X выбран из $-CH_2-$ и $-O-$.

201. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa), где:



Формула (IIIa).

202. Способ по любому из пп. 168-181, где каждый из первого, второго и третьего спейсера независимо представлен формулой (IIIa'), где:



Формула (IIIa').

203. Способ по любому из пп. 168-202, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 10%.

204. Способ по любому из пп. 168-203, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 20%.

205. Способ по любому из пп. 168-204, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 25%.

206. Способ по любому из пп. 168-205, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 30%.

207. Способ по любому из пп. 168-206, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 40%.

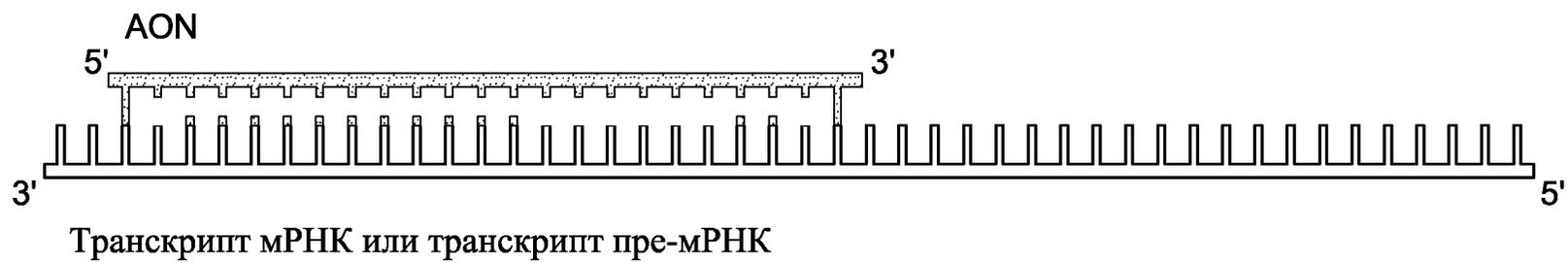
208. Способ по любому из пп. 168-207, где олигонуклеотид, содержащий спейсер, имеет содержание GC по меньшей мере 50%.

209. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном.

210. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 100% снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном.

211. Соединение или олигонуклеотид по любому из пп. 200-201, где снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном измеряют по сравнению с уровнем транскрипта UNC13A с криптическим экзоном, обнаруженным с применением антисмыслового олигонуклеотида TDP43.

212. Соединение или олигонуклеотид по любому из предшествующих пунктов, где олигонуклеотид проявляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% снижение транскрипта UNC13A с криптическим экзоном.



Фиг. 1