(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110446784 A
(43)申请公布日 2019.11.12

(21)申请号 201880019823.5

(22)申请日 2018.03.23

(30)优先权数据
62/476,051 2017.03.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/023936 2018.03.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/175839 EN 2018.09.27

(71)申请人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E.E.斯韦兹 S.M.弗赖尔 H-H.贝

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 罗文锋 杨戬

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2006.01)

权利要求书5页 说明书126页
序列表392页

(54)发明名称

PCSK9表达的调节剂

(57)摘要

本发明实施例提供了可用于抑制PCSK9表达的方法、化合物、和组合物,这些方法、化合物、和组合物可用于治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病。

CN 110446784 A

1.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个连续核碱基的核碱基序列。

2.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷，、具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。

3.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:3-1540中的任一项组成的核碱基序列。

4.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、在SEQ ID NO:2的核碱基6356-6371中、12843-12947中、12905-12948中、17681-17700中、19653-19673中、27626-27669中、27895-27949中、和28105-28136中是互补的，其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:2是至少85％、90％、95％、或100％互补的。

5.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、具有包含与SEQ ID NO:2的核碱基6356-6371、12843-12947、12905-12948、17681-17700、19653-19673、27626-27669、27895-27949、和28105-28136的等长部分100％互补的至少8个连续核碱基部分的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:2是至少85％、90％、95％、或100％互补的。

6.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸与具有SEQ ID NO:2的核碱基序列的PCSK9核酸的核碱基6356-6371、12909-12924、17685-17700、19658-19673、27643-27658、27906-27921、27916-27931、27917-27932、和28107-28122的等长部分互补。

7.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、具有包含与具有SEQ ID NO:2的核碱基序列的PCSK9核酸的核碱基6356-6371、12909-12924、17685-17700、19658-19673、27643-27658、27906-27921、27916-27931、27917-27932、和28107-28122的等长部分互补的至少8个连续核碱基部分的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:2.是互补的。

8.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的至少8个核碱基部分。

9.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。

10.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。

11.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸包括：

由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

由连接的核苷组成的5’翼区段；和

由连接的核苷组成的3’翼区段；

其中该缺口区段位于该5’翼区段与该3’翼区段之间并且其中每个翼区段的每个核苷

都包括修饰的糖。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物，其中该寡核苷酸与SEQ ID NO:2是至少80％、85％、90％、95％或100％互补的。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物，其中该修饰的寡核苷酸包含至少一种修饰的核苷间连接、至少一种修饰的糖、或至少一种修饰的核碱基。

14.如权利要求13所述的化合物，其中该修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯核苷间连接。

15.如权利要求13或14所述的化合物，其中该修饰的糖是二环糖。

16.如权利要求15所述的化合物，其中该二环糖选自下组，该组由以下组成：4'-(CH_2)-O-2'(LNA)；4'-$(CH_2)_2$-O-2'(ENA)；和4'-CH(CH_3)-O-2'(cEt)。

17.如权利要求13或14所述的化合物，其中该修饰的糖是2'-O-甲氧基乙基。

18.如权利要求13-17中任一项所述的化合物，其中该修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物，其中该修饰的寡核苷酸包括：

由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

由连接的核苷组成的5'翼区段；和

由连接的核苷组成的3'翼区段；

其中该缺口区段被定位成紧邻该5'翼区段和该3'翼区段并且位于该5'翼区段与该3'翼区段之间，并且其中每个翼区段的每个核苷都包括修饰的糖。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中该化合物是单链的。

21.如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中该化合物是双链的。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中该化合物包含核糖核苷酸。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中该化合物包含脱氧核糖核苷酸。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中该修饰的寡核苷酸由10至30个连接的核苷组成。

25.如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中该修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成。

26.如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中该修饰的寡核苷酸由15至30个连接的核苷组成。

27.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸长16个连接的核苷、具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸包括：

由十个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

由三个连接的核苷组成的5'翼区段；和

由三个连接的核苷组成的3'翼区段；

其中该缺口区段位于该5'翼区段与该3'翼区段之间；其中该5'翼区段和该3'翼区段包含cEt糖；其中每个核苷间连接都是硫代磷酸酯连接；并且其中每个胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。

28.一种包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸根据下式：Aks Aks Tks Ads Ads Tds mCds Tds mCds Ads Tds Gds Tds mCks Aks Gk；其中，

A＝腺嘌呤，

mC＝5-甲基胞嘧啶

G＝鸟嘌呤，

T＝胸腺嘧啶，

k＝cEt修饰的核苷，

d＝2’-脱氧核苷，并且

s＝硫代磷酸酯核苷间连接。

29.如任一前述权利要求所述的化合物，该化合物进一步包含缀合的部分和缀合物接头。

30.如权利要求29所述的化合物，其中该缀合物基团包括含有1-3个GalNAc配体的GalNAc簇。

31.如权利要求29或权利要求30所述的化合物，其中该缀合物接头由单键组成。

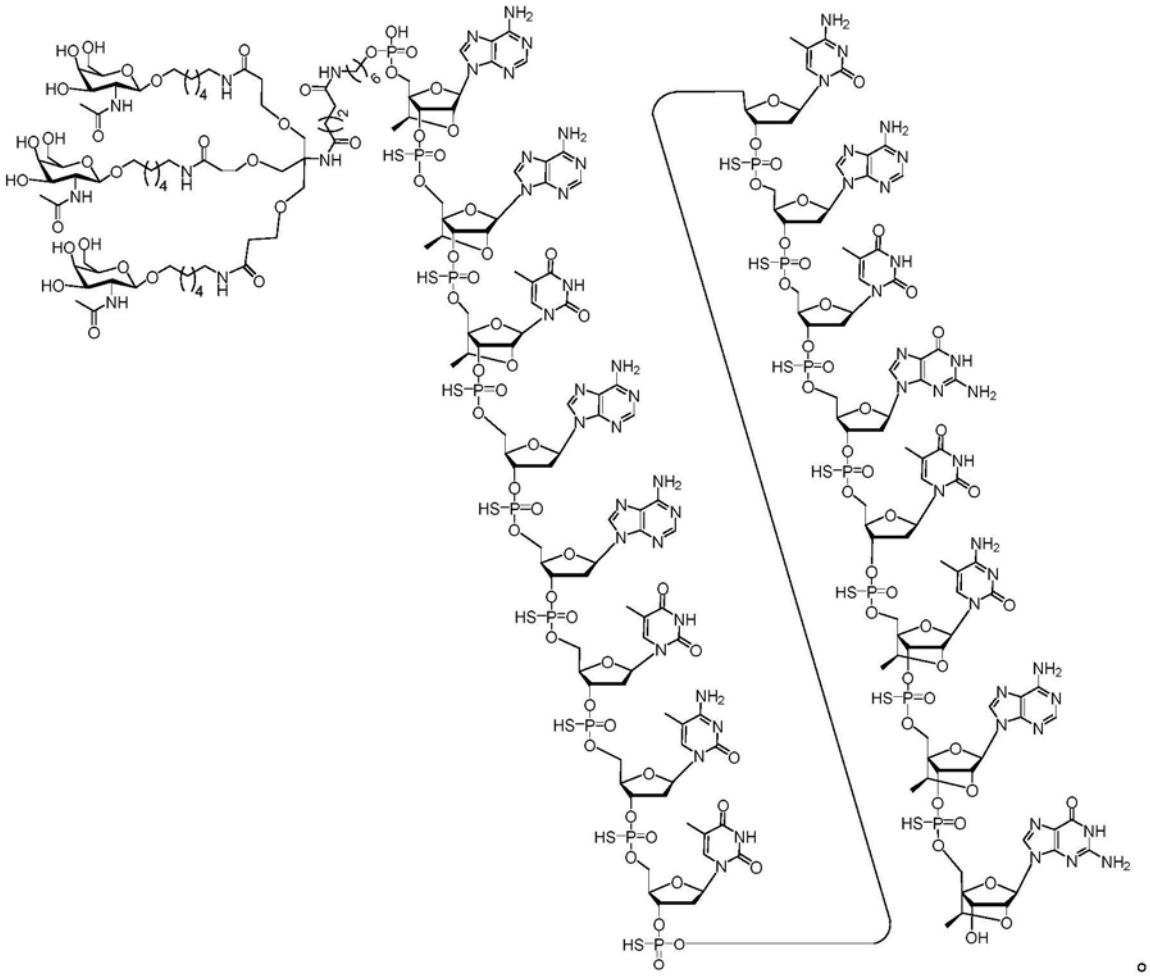
32.如权利要求31所述的化合物，其中该缀合物接头是可切割的。

33.如权利要求32所述的化合物，其中该缀合物接头包括1-3个接头-核苷。

34.如权利要求29-33中任一项所述的化合物，其中该其中该缀合物基团在该修饰的寡核苷酸的5’端处附接至该修饰的寡核苷酸。

35.如权利要求29-33中任一项所述的化合物，其中该其中该缀合物基团在该修饰的寡核苷酸的3’端处附接至该修饰的寡核苷酸。

36.一种根据下式的化合物：



。

37.一种由修饰的寡核苷酸和缀合物基团组成的化合物，其中该修饰的寡核苷酸长16个连接的核苷并且由SEQ ID NO:1016的序列组成，其中该修饰的寡核苷酸由以下组成：

由十个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

由三个连接的核苷组成的5’翼区段；和

由三个连接的核苷组成的3’翼区段；

其中该缺口区段位于该5’翼区段与该3’翼区段之间，其中每个翼区段的每个核苷包括cEt糖；其中每个核苷间连接都是硫代磷酸酯连接；其中每个胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶；并且其中该缀合物基团是5’-三己基氨基-(THA)-C6GalNAC3并且位于该修饰的寡核苷酸的5’端处。

38.一种化合物，由如权利要求1-37所述的化合物中任一项的药学上可接受的盐组成。

39.如权利要求38所述的化合物，其中该药学上可接受的盐是钠盐。

40.如权利要求38所述的化合物，其中该药学上可接受的盐是钾盐。

41.一种组合物，该组合物包含如权利要求1-40中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

42.一种组合物，该组合物包含任一前述权利要求所述的化合物或修饰的寡核苷酸，用于在治疗中使用。

43.一种在个体中治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病的方法，该方法包括给予该个体靶向PCSK9的化合物，从而治疗、预防、或缓解该疾病。

44.如权利要求43所述的方法，其中该化合物是靶向PCSK9的反义化合物。

45.如权利要求43或44所述的方法，其中该疾病是高胆固醇血症或血脂异常。

46.如权利要求43-45中任一项所述的方法，其中给予该化合物抑制或降低LDL-胆固醇水平和总胆固醇水平，并且改善肝LDL受体水平的诱导。

47.一种在细胞中抑制PCSK9表达的方法，该方法包括使靶向PCSK9的化合物接触该细胞，从而抑制该细胞中PCSK9的表达。

48.如权利要求47所述的方法，其中该细胞是在个体的肝中。

49.如权利要求48所述的方法，其中该个体患有高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常，或具有患高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常的风险。

50.一种在患有与PCSK9相关的疾病或具有患该疾病的风险的个体中降低或抑制LDL-胆固醇水平和总胆固醇水平的方法，该方法包括向该个体给予靶向PCSK9的化合物，从而在该个体中降低或抑制LDL-胆固醇水平和总胆固醇水平。

51.如权利要求50所述的方法，其中该个体患有高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常，或具有患高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常的风险。

52.如权利要求43-51中任一项所述的方法，其中该化合物是靶向PCSK9的反义化合物。

53.如权利要求43-52中任一项所述的方法，其中该化合物是如权利要求1-40中任一项所述的化合物或如权利要求41和42中任一项所述的组合物。

54.如权利要求52或53所述的方法，其中该化合物被胃肠外地给予。

55.靶向PCSK9的化合物用于治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病的用途。

56.如权利要求55所述的用途，其中该疾病是高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常。

57.如权利要求55或56所述的用途,其中该化合物是靶向PCSK9的反义化合物。

58.如权利要求55-57中任一项所述的用途,其中该化合物是如权利要求1-40中任一项所述的化合物或如权利要求41和42中任一项所述的组合物。

59.靶向PCSK9的化合物在生产用于治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病的药物中的用途。

60.如权利要求59所述的用途,其中该疾病是高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常。

61.如权利要求59或60所述的用途,其中该化合物是靶向PCSK9的反义化合物。

62.如权利要求59-61中任一项所述的用途,其中该化合物是如权利要求1-40中任一项所述的化合物或如权利要求41和42中任一项所述的组合物。

63.靶向PCSK9的化合物在制备用于治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病的药物中的用途。

64.如权利要求63所述的用途,其中该疾病是高胆固醇血症、血脂异常、或混合性血脂异常。

65.如权利要求63或64所述的用途,其中该化合物是靶向PCSK9的反义化合物。

66.如权利要求63-65中任一项所述的用途,其中该化合物是如权利要求1-40中任一项所述的化合物或如权利要求41和42中任一项所述的组合物。

PCSK9表达的调节剂

[0001] 序列表

[0002] 本申请连同电子格式的序列表一起提交。该序列表作为如下文件提供，该文件创建于2018年2月16日，标题为200615-WO-PCT-SequenceListing.txt，其大小是431kb。将电子格式的序列表的信息通过引用以其全文结合在此。

[0003] 领域

[0004] 本实施例提供了可用于抑制蛋白原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)表达，并且在某些情况下减少在细胞或动物中PCSK9蛋白质的量的方法、化合物、以及组合物，这些方法、化合物、以及组合物可以用于治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病。

背景技术

[0005] 蛋白原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)是脂蛋白代谢中具有重要作用的酶。PCSK9中罕见的功能获得性突变导致高LDL-C水平和早发冠心病，然而功能缺失变体导致低LDL-C水平和降低的冠心病发病率(Zhao等人，Am.J.Hum.Genet.[美国人类遗传学杂志]2006,79:514-523;Horton等人，J.Lipid Res.[脂质研究杂志]2009,50:增刊:S172-S177)。因此，PCSK9是用于降低LDL-胆固醇疗法的充分验证的靶标(Hooper等人，Expert Opin.Biol.Ther.[生物疗法的专家意见]2013,13:429-435)。

[0006] 已经证明用于阻断PCSK9、阿利苏单抗和依沃苏单抗的抗体降低循环的PCSK9水平并降低LDL-胆固醇水平，但具有短的作用持续时间，必须频繁的皮下注射(Zhang等人，BMC Med.[BMC医学]2015,13:123;Navarese等人，Ann.Intern.Med.[内科医学年鉴]2015,163:40-51)。

[0007] 在此的目的是提供用于改进疾病(例如心血管疾病、血脂异常、混合性血脂异常、和高胆固醇血症)的治疗的化合物、方法和药物组合物。

发明内容

[0008] 在此提供的是用于减少PCSK9mRNA的量或降低其活性、并且在某些实施例中减少细胞或动物中PCSK9蛋白质的量的化合物和方法。在某些实施例中，该动物患有心血管疾病。在某些实施例中，该疾病是血脂异常。在某些实施例中，该疾病是混合性血脂异常。在某些实施例中，该疾病是高胆固醇血症。在此提供的某些化合物针对在动物中减少LDL-胆固醇的化合物和组合物。

[0009] 在此提供的某些实施例针对用于抑制PCSK9表达的强效且可耐受的化合物和组合物，这些化合物和组合物可以用于治疗、预防、缓解心血管疾病，或减缓其进展。在此提供的某些实施例针对相比公开披露的化合物更强效或具有更高治疗价值的化合物和组合物。

[0010] 详细说明

[0011] 应理解的是，前面的概述和下面的详述两者都只是示例性和说明性的，并且不限制如所要求的实施例。在此，单数的使用包括复数，除非另外明确说明。如在此使用的，“或”的使用意指“和/或”，除非另外说明。此外，术语“包括(including)”以及其他形式(如“包

括”(includes)和“包括”(included))的使用没有限制性。

[0012] 在此使用的章节标题只是出于组织的目的,而不应被解释为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文献、或文献的部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文、以及GenBank和NCBI参考序列记录)都针对在此讨论的文献的部分并且以其全文通过引用而清楚地特此结合。

[0013] 应理解的是,在此包含的实例中的每个SEQ ID NO中列出的序列独立于对糖部分、核苷间连接、或核碱基的任何修饰。因此,由SEQ ID NO定义的化合物可以独立地包括对糖部分、核苷间连接、或核碱基的一种或多种修饰。通过ISIS编号(ISIS#)描述的化合物指示核碱基序列、化学修饰、和基序的组合。定义

[0014] 除非另外指明,以下术语具有以下含义:

[0015] “2’-脱氧核苷”意指包含2’-H(H)呋喃糖基糖部分的核苷,如在天然存在的脱氧核糖核酸(DNA)中发现的。在某些实施例中,2’-脱氧核苷可以包括修饰的核碱基或者可以包括RNA核碱基(尿嘧啶)。

[0016] “2’-O-甲氧基乙基”(亦是2’-MOE和2’-O$(CH_2)_2$-OCH_3)是指呋喃糖基环的2’位置处的O-甲氧基-乙基修饰。2’-O-甲氧基乙基修饰的糖是修饰的糖。

[0017] “2’-MOE核苷”(亦是2’-O-甲氧基乙基核苷)意指包含2’-MOE修饰的糖部分的核苷。

[0018] “2’-取代的核苷”或“2-修饰的核苷”意指包含2’-取代的或2’-修饰的糖部分的核苷。如在此使用的,关于糖部分的“2’-取代的”或“2-修饰的”意指包含除H或OH之外的至少一种2’-取代基基团的糖部分。

[0019] “3’靶位点”是指与特定化合物的最3’核苷酸互补的靶核酸的核苷酸。

[0020] “5’靶位点”是指与特定化合物的最5’-核苷酸互补的靶核酸的核苷酸。

[0021] “5-甲基胞嘧啶”意指具有附接至5位的甲基基团的胞嘧啶。

[0022] “约”意指在某值的±10%内。例如,如果指出“这些化合物影响PCSK9的约70%抑制”,则暗示PCSK9水平被抑制在60%和80%的范围内。

[0023] “给予(administration)”或“给予(administering)”是指将在此提供的化合物或组合物引入个体体内以执行其预定功能的途径。可以使用的给予途径的实例包括但不限于胃肠外给予,如皮下、静脉内、或肌内注射或输注。

[0024] “缓解”是指相关疾病、障碍、或病症的至少一种指标、体征、或症状的改善或减轻。在某些实施例中,缓解包括病症或疾病的一种或多种指标的进展或严重性的延迟或减缓。指标的进展或严重性可以通过本领域技术人员已知的主观或客观量度来确定。

[0025] “动物”是指人或非人动物,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪、以及非人灵长类动物(包括但不限于猴和黑猩猩)。

[0026] “反义活性”意指可归因于反义化合物与其靶核酸的杂交的任何可检测的和/或可测量的活性。在某些实施例中,反义活性是与不存在靶标的反义化合物的情况下的靶核酸水平或由这样的靶核酸编码的蛋白质相比,该靶核酸或该靶蛋白水平的量或表达的降低。

[0027] “反义化合物”意指包含寡核苷酸和任选地一种或多种另外的特征(如缀合物基团或端基)的化合物。反义化合物的实例包括单链的和双链的化合物,如寡核苷酸、核糖酶、siRNA、shRNA、ssRNA、以及基于占用的化合物。

[0028] “反义抑制”意指与不存在与靶核酸互补的反义化合物的情况下的靶核酸水平相比，在存在该反义化合物的情况下的靶核酸水平的降低。

[0029] “反义机制”是涉及化合物与靶核酸的杂交的所有那些机制，其中杂交的结果或作用是靶标降解或靶标占用，同时伴随涉及例如转录或剪接的细胞机器的停转。

[0030] “反义寡核苷酸”意指具有与靶核酸或其区域或区段互补的核碱基序列的寡核苷酸。在某些实施例中，反义寡核苷酸可特异性地与靶核酸或其区域或区段杂交。

[0031] “二环核苷”或“BNA”意指包含二环糖部分的核苷。“二环糖”或“二环糖部分”意指包含两个环的经修饰的糖部分，其中第二环经由连接第一环中的原子中的两个的桥而形成，由此形成二环结构。在某些实施例中，二环糖部分的第一环是呋喃糖基部分。在某些实施例中，该二环糖部分不包括呋喃糖基部分。

[0032] “分支基团”意指具有至少3个以下位置的一组原子，这些位置能够与至少3个基团形成共价键。在某些实施例中，分支基团提供了用于经由缀合物接头和/或可切割的部分将系链配体连接至寡核苷酸的多个反应性位点。

[0033] “靶向细胞的部分”意指能够结合至一种特定细胞类型或多种特定细胞类型的缀合物基团或缀合物基团的部分。

[0034] “cEt”或“受约束的乙基”意指包含连接4’-碳和2’-碳的桥的二环呋喃糖基糖部分，其中该桥具有式：4’-CH(CH3)-O-2’。

[0035] “cEt核苷”意指包含cEt修饰的糖部分的核苷。

[0036] 化合物中的“化学修饰”描述了相对于这样的单位的初始状态，通过该化合物中的任何单位的化学反应的取代或改变。“修饰的核苷”意指独立地具有修饰的糖部分和/或修饰的核碱基的核苷。“修饰的寡核苷酸”意指包含至少一种修饰的核苷间连接、修饰的糖、和/或修饰的核碱基的寡核苷酸。

[0037] “化学上不同的区域”是指化合物的在某种程度上来说与同一化合物的另一个区域在化学上不同的区域。例如，具有2’-O-甲氧基乙基核苷酸的区域在化学上不同于具有没有2’-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸的区域。

[0038] “嵌合反义化合物”意指具有至少2个化学上不同的区域的反义化合物，每个位置具有多个亚单位。

[0039] “可切割的键”意指能够被分离的任何化学键。在某些实施例中，可切割的键选自：酰胺、聚酰胺、酯、醚、磷酸二酯的一个酯或两个酯、磷酸酯、氨基甲酸酯、二硫化物、或肽。

[0040] “可切割的部分”意指在例如细胞、动物或人内的生理条件下被切割的原子的键或基团。

[0041] 关于寡核苷酸的“互补”意指当将两个核碱基序列在相反方向上进行比对时，这样的寡核苷酸或其一个或多个区域的核碱基序列匹配另一个寡核苷酸或核酸或其一个或多个区域的核碱基序列。如在此描述的，核碱基匹配或互补核碱基限于以下碱基对：腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)、以及5-甲基胞嘧啶(mC)和鸟嘌呤(G)，除非另外说明。互补寡核苷酸和/或核酸无需在每个核苷处都具有核碱基互补性，并且可以包括一个或多个核碱基错配。相比之下，关于寡核苷酸的“完全互补”或“100％互补”意指此类寡核苷酸在每个核苷处都具有核碱基匹配而没有任何核碱基错配。

[0042] “缀合物基团”意指附接至寡核苷酸的一组原子。缀合物基团包括缀合物部分和将

缀合物部分附接至寡核苷酸的缀合物接头。

[0043] “缀合物接头”意指包含将缀合物部分连接至寡核苷酸的至少一个键的一组原子。

[0044] “缀合物部分”意指通过缀合物接头附接至寡核苷酸的一组原子。

[0045] 在寡核苷酸的背景下，“连续”是指彼此紧邻的核苷、核碱基、糖部分、或核苷间连接。例如，“连续核碱基”意指在序列中彼此紧邻的核碱基。

[0046] “设计”或“被设计为”是指设计与所选核酸分子特异性杂交的化合物的过程。

[0047] “不同修饰的”意指彼此不同的化学修饰或化学取代基，包括不存在修饰。因此，例如，MOE核苷和未经修饰的DNA核苷是“不同修饰的”，虽然该DNA核苷是未经修饰的。同样地，DNA和RNA是“不同修饰的”，即使两者都是天然存在的未经修饰的核苷。除包含不同的核碱基以外相同的核苷不是不同修饰的。例如，包含2'-OMe修饰的糖和未经修饰的腺嘌呤核碱基的核苷与包含2'-OMe修饰的糖和未经修饰的胸腺嘧啶核碱基的核苷不是不同修饰的。

[0048] “双链的反义化合物”意指包含两种寡聚化合物的反义化合物，这两种寡聚化合物彼此互补并且形成双链体，并且其中这两种所述寡聚化合物之一包括寡核苷酸。

[0049] “有效量”意指足以在对化合物有需要的个体体内实现所希望的生理学结果的化合物的量。有效量在个体之间可以取决于有待治疗的个体的健康和身体状况、有待治疗的个体的分类群、组合物的配方、个体的医学症状的评估、以及其他相关因素而变化。

[0050] “功效”意指产生所希望的效果的能力。

[0051] “表达”包括借此以将基因的编码信息转变成存在于细胞中并且在细胞中运转的结构的所有功能。此类结构包括但不限于转录和翻译的产物。

[0052] “缺口体(Gapmer)”意指寡核苷酸，该寡核苷酸包含多个核苷的内部区域，这些核苷支持被定位在具有一个或多个核苷的外部区域之间的RNase H切割，其中这些包含内部区域的核苷在化学上不同于包含外部区域的该一个核苷或多个核苷。内部区域可以被称作“缺口(gap)”并且外部区域可以被称作“翼(wing)”。

[0053] “杂交”意指寡核苷酸和/或核酸的退火。虽然不局限于具体的机制，但最常见的杂交机制涉及可以是在互补核碱基之间的沃森-克里克(Watson-Crick)、胡斯坦(Hoogsteen)或反向胡斯坦(Hoogsteen)氢键合的氢键合。在某些实施例中，互补核酸分子包括但不限于反义化合物和核酸靶标。在某些实施例中，互补核酸分子包括但不限于寡核苷酸和核酸靶标。

[0054] “紧邻”意指在相同种类的紧邻元件之间不存在间插元件(例如在紧邻核碱基之间没有间插核碱基)。

[0055] “个体”意指选择用于治疗或疗法的人或非人动物。

[0056] “抑制表达或活性”是指相对于未经处理的或对照样品中的表达或活性，表达或活性的降低或阻断，并且不一定指示表达或活性的彻底消除。

[0057] “核苷间连接”意指在寡核苷酸中的相邻核苷之间形成共价连接的基团或键。“修饰的核苷间连接”意指除天然存在的、磷酸酯核苷间连接之外的任何核苷间连接。非磷酸酯键在此意指修饰的核苷间连接。

[0058] “加长的寡核苷酸”是相对于在此披露的寡核苷酸(例如母体寡核苷酸)具有一个或多个另外的核苷的那些。

[0059] “连接的核苷”意指通过核苷间连接而连接在一起的相邻核苷。

[0060] “接头-核苷”意指将寡核苷酸连接至缀合物部分的核苷。接头-核苷位于化合物的缀合物接头内。不认为接头-核苷是化合物的寡核苷酸部分的一部分(即使它们与寡核苷酸邻接)。

[0061] “错配”或“非互补””意指当将第一和第二寡核苷酸进行比对时,该第一寡核苷酸的核碱基不与该第二寡核苷酸或靶核酸的相应核碱基互补。例如,核碱基(包括但不限于通用核碱基、肌苷、和次黄嘌呤)能够与至少一个核碱基杂交,但是相对于它所杂交的核碱基仍是错配的或非互补的。作为另一个实例,当将第一和第二寡核苷酸进行比对时,不能够杂交到该第二寡核苷酸或靶核酸的相应核碱基上的该第一寡核苷酸的核碱基是错配或非互补核碱基。

[0062] “调节”是指改变或调整细胞、组织、器官或生物体中的特征。例如,调节PCSK9RNA可以意指升高或降低PCSK9RNA和/或PCSK9蛋白在细胞、组织、器官或生物体中的水平。“调节剂”在该细胞、组织、器官或生物体中实现该改变。例如,PCSK9化合物可以是降低细胞、组织、器官或生物体中的KRAS RNA和/或PCSK9蛋白的量的调节剂。

[0063] “MOE”意指甲氧基乙基。

[0064] “单体”是指寡聚体的单个单位。单体包括但不限于核苷和核苷酸。

[0065] “基序”意指未经修饰的和/或修饰的糖部分、核碱基、和/或核苷间连接在寡核苷酸中的模式。

[0066] “天然的”或“天然存在的”意指在自然界中发现的。

[0067] “非-二环修饰的糖”或“非二环修饰的糖部分”意指修饰的糖部分,该糖部分包含不形成该糖的两个原子之间的桥从而形成第二环的修饰(如取代)。

[0068] “核酸”是指由单体核苷酸组成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸、以及双链核酸。

[0069] “核碱基”意指能够与另一个核酸的碱基配对的杂环部分。如在此使用的,“天然存在的核碱基”是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)、和鸟嘌呤(G)。“修饰的核碱基”是经化学修饰的天然存在的核碱基。“通用碱基”或“通用核碱基”是除了天然存在的核碱基和修饰的核碱基之外的核碱基,并且能够与任何核碱基配对。

[0070] “核碱基序列”意指在核酸或寡核苷酸中独立于任何糖或核苷间连接的连续核碱基的顺序。

[0071] “核苷”意指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地是未经修饰的或修饰的。“修饰的核苷”意指包含修饰的核碱基和/或修饰的糖部分的核苷。修饰的核苷包括缺少核碱基的无碱基核苷。

[0072] “寡聚化合物”意指包含单个寡核苷酸和任选地一种或多种另外的特征(如缀合物基团或端基)的化合物。

[0073] “寡核苷酸”意指连接的核苷的聚合物,这些核苷中的每个核苷都可以彼此独立地被修饰或不被修饰。除非另有说明,寡核苷酸由8-80个连接的核苷组成。“修饰的寡核苷酸”意指寡核苷酸,其中至少一个糖、核碱基、或核苷间连接是被修饰的。“未经修饰的寡核苷酸”意指不包含任何糖、核碱基、或核苷间修饰的寡核苷酸。

[0074] “母体寡核苷酸”意指其序列被用作具有类似的序列但不同的长度、基序、和/或化学的更多的寡核苷酸的设计基础的寡核苷酸。新设计的寡核苷酸可以具有与母体寡核苷酸

相同的或重叠的序列。

[0075] “胃肠外给予”意指通过注射或输注给予。胃肠外给予包括皮下给予、静脉内给予、肌内给予、动脉内给予、腹膜内给予、或颅内给予(例如鞘内或脑室内给予)。

[0076] “药学上可接受的载体或稀释剂”意指适合于在给予个体中使用的任何物质。例如,药学上可接受的的载体可以是无菌水溶液,如PBS或注射用水。

[0077] “药学上可接受的盐”意指化合物(如寡聚化合物或寡核苷酸)的生理学和药学上可接受的盐,即保留母体化合物的所希望的生物学活性并且不对其赋予不希望的毒理学效应的盐。

[0078] “药剂”意指当给予至个体时提供治疗益处的化合物。

[0079] “药物组合物”意指适合给予个体的物质的混合物。例如,药物组合物可以包括一种或多种化合物或其盐和无菌水溶液。

[0080] “硫代磷酸酯连接”意指修饰的磷酸酯连接,其中非桥氧原子之一被硫原子替换。硫代磷酸酯核苷间连接是修饰的核苷间连接。

[0081] “磷部分”意指包含磷原子的一组原子。在某些实施例中,磷部分包括单-、二-、或三-磷酸酯、或硫代磷酸酯。

[0082] “部分”意指核酸的限定数目的连续(即,连接的)核碱基。在某些实施例中,一个部分是靶核酸的限定数目的连续核碱基。在某些实施例中,一个部分是寡聚化合物的限定数目的连续核碱基。

[0083] “预防”是指在从数分钟到无限期的时间段内,延迟或预先阻止疾病、病症或病状的发病、发展或进展。

[0084] “前药”意指处于身体外形式的化合物,当给予至个体时,被代谢为其身体或细胞内的另一种形式。在某些实施例中,代谢形式是该化合物(例如,药物)的活性、或更具活性形式。通常,通过存在于细胞或组织中的一种或多种酶(例如内源性或病毒性酶)或一种或多种化学物质的作用,和/或通过生理条件促进前药在体内的转化。

[0085] “减少”意味着降低程度、规模、数量或数目。

[0086] “RefSeq No.”是分配给序列的字母和数字的唯一组合,从而表示该序列是针对特定靶转录物(例如,靶基因)。关于靶基因的这种序列和信息(统称为基因记录)可以在遗传序列数据库中找到。遗传序列数据库包括NCBI参考序列数据库、基因库、欧洲核苷酸存档、和日本DNA数据库(后三者形成国际核苷酸序列数据库合作或INSDC)。

[0087] “区域”被定义为具有至少一种可辨认的结构、功能、或特征的靶核酸部分。

[0088] “RNAi化合物”意指至少部分地通过RISC或Ago2而非通过RNase H起作用以调节靶核酸和/或由靶核酸编码的蛋白质的反义化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链RNA(ssRNA)、和微小RNA(包括微小RNA模拟物)。

[0089] “区段”被定义为核酸内的更小的区域或区域的子部分。

[0090] “副作用”意指除所希望的作用以外的可归因于治疗的生理疾病和/或病症。在某些实施例中,副作用包括注射部位反应、肝功能测试异常、肾功能异常、肝毒性、肾毒性、中枢神经系统异常、肌肉疾病、以及不适。例如,血清中的转氨酶水平增加可以指示肝毒性或肝功能异常。例如,胆红素增加可以指示肝毒性或肝功能异常。

[0091] 关于化合物的“单链的”意指该化合物仅具有一种寡核苷酸。“自我互补”意指寡核

苷酸至少部分地与其自身杂交。由一种寡核苷酸组成的化合物(其中该化合物的寡核苷酸是自我互补的)是单链化合物。单链的化合物可以能够结合至互补化合物,以形成双链体。

[0092] “位点”被定义为靶核酸内的独特核碱基位置。

[0093] “可特异性杂交”是指寡核苷酸在该寡核苷酸与靶核酸之间具有足够的互补性程度以诱导所希望的效应,同时对非靶核酸展现出最小效应或没有效应。在某些实施例中,特异性杂交在生理条件下发生。

[0094] 关于靶核酸的“特异性抑制”意指,当对非靶核酸展示出较少、最低、或无影响时,减少或阻断靶核酸的表达。减少并不一定表明完全消除了靶核酸的表达。

[0095] “标准细胞测定”意指在实例中描述的一种或多种测定及其合理变化。

[0096] “标准体内实验”意指一个或多个实例中描述的一个或多个程序及其合理变化。

[0097] “糖部分”意指未经修饰的糖部分或经修饰的糖部分。“未经修饰的糖部分”或“未经修饰的糖”意指如在RNA中发现的2'-OH(H)呋喃糖基部分(“未经修饰的RNA糖部分”)或如在DNA中发现的2'-H(H)部分(“未经修饰的DNA糖部分”)。未经修饰的糖部分在1'、3'、和4'位的每处具有一个氢,在3'位处具有氧,并且在5'位处具有两个氢。“修饰的糖部分”或“修饰的糖”意指修饰的呋喃糖基糖部分或糖代用品。“修饰的呋喃糖基糖部分”意指呋喃糖基糖,其包含代替未经修饰的糖部分的至少一个氢的非氢取代基。在某些实施例中,修饰的呋喃糖基糖部分是2'-取代的糖部分。此类修饰的呋喃糖基糖部分包括二环糖和非二环糖。

[0098] “糖代用品”意指具有不同于呋喃糖基部分的修饰的糖部分,该修饰的糖部分可以将核碱基连接至另一个基团(如寡核酸中的核苷间连接、缀合物基团、或端基)。包含糖代用品的修饰的核苷可以掺入到寡核苷酸内的一个或多个位置,并且此类寡核苷酸能够与互补化合物或核酸杂交。

[0099] “PCSK9”意指PCSK9的任何核酸或蛋白质。“PCSK9核酸”意指编码PCSK9的任何核酸。例如,在某些实施例中,PCSK9核酸包括编码PCSK9的DNA序列、从编码PCSK9的DNA(包括含有内含子和外显子的基因组DNA)转录的RNA序列、以及编码PCSK9的mRNA序列。“PCSK9mRNA”意指编码PCSK9蛋白质的mRNA。靶标可以用大写字母或小写字母来表示。

[0100] “PCSK9特异性抑制剂”是指能够在分子水平上特异性抑制PCSK9RNA和/或PCSK9蛋白表达或活性的任何试剂。例如,PCSK9特异性抑制剂包括能够抑制PCSK9RNA和/或PCSK9蛋白的表达的核酸(包括反义化合物)、肽、抗体、小分子、以及其他试剂。

[0101] “靶基因”是指编码靶标的基因。

[0102] “靶向”意指化合物与靶核酸的特异性杂交以便引起所希望的效果。

[0103] “靶核酸”、“靶RNA”、“靶RNA转录物”以及“核酸靶标”全部意指能够被在此描述的化合物靶向的核酸。

[0104] “靶区域”意指一种或多种化合物所靶向的靶核酸部分。

[0105] “靶区段”意指化合物所靶向的靶核酸的核苷酸序列。“5'靶位点”是指靶区段的最5'-核苷酸。“3'靶位点”是指靶区段的最3'核苷酸。

[0106] “端基”意指共价地连接至寡核苷酸的末端的化学基团或一组原子。

[0107] “治疗有效量”意指为个体提供治疗益处的化合物、药剂、或组合物。

[0108] “治疗”是指向动物给予化合物或药物组合物,以便实现该动物的疾病、障碍或病症的改变或改善。

[0109] 某些实施例

[0110] 某些实施例提供了用于抑制PCSK9表达的方法、化合物和组合物。

[0111] 某些实施例提供了靶向PCSK9核酸的化合物。在某些实施例中，PCSK9核酸具有在RefSeq或基因库登录号NM_174936.3和从核苷酸55036001至55068000截短的基因库登录号NC_000001.11(通过引用合并，在此分别披露为SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2)中列出的序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。

[0112] 某些实施例提供了包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0113] 某些实施例提供了包含长9至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少9个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0114] 某些实施例提供了包含长10至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少10个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0115] 某些实施例提供了包含长11至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少11个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长11至30个连接的核苷。

[0116] 某些实施例提供了化合物，该化合物包含长12至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少12个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长12至30个连接的核苷。

[0117] 在某些实施例中，该化合物包含长30个连接的核苷的修饰的寡核苷酸在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。

[0118] 某些实施例提供了包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长14至30个连接的核苷。

[0119] 某些实施例提供了包含修饰的寡核苷酸的化合物，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID

NO:3-1540中任一者的核碱基序列组成。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。

[0120] 某些实施例提供了包含长8至80个连接的核苷的修饰的寡核苷酸的化合物，并且该寡核苷酸在SEQ ID NO:2的核碱基6356-6371、12843-12947、12905-12948、17681-17700、19653-19673、27626-27669、27895-27949、和28105-28136中是互补的，其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:2是至少85％、至少90％、至少95％、或100％互补的。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0121] 某些实施例提供了化合物，该化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该修饰的寡核苷酸具有包含与SEQ ID NO:2的核碱基6356-6371、12843-12947、12905-12948、17681-17700、19653-19673、27626-27669、27895-27949、和28105-28136的等长部分互补的至少8个连续核碱基部分的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:2是至少85％、至少90％、至少95％、或100％互补的。在某些实施例中，该化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0122] 在某些实施例中，化合物靶向PCSK9核酸的区域。在某些实施例中，靶向PCSK9核酸的区域的此类化合物具有连续核碱基部分，该连续核碱基部分与该区域的等长核碱基部分是互补的。例如，该部分可以是与在此列举的区域的等长部分互补的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个连续核碱基部分。在某些实施例中，此类化合物靶向SEQ ID NO:2的以下核苷酸区域：6356-6371、12843-12947、12905-12948、17681-17700、19653-19673、27626-27669、27895-27949、和28105-28136。在某些实施例中，这些化合物是反义化合物、寡聚化合物、或寡核苷酸。

[0123] 在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接的核苷的修饰的寡核苷酸，并且该修饰的寡核苷酸具有与SEQ ID NO:2的核苷酸6356-6371、12909-12924、17685-17700、19658-19673、27643-27658、27906-27921、27916-27931、27917-27932、和28107-28122中的等长部分互补的至少8、9、10、11、12、13、14、15、或16个连续的核碱基部分。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0124] 在某些实施例中，化合物包含8至80个连接的核苷的修饰的寡核苷酸，并且该修饰的寡核苷酸在SEQ ID NO:2的核苷酸6356-6371、12909-12924、17685-17700、19658-19673、27643-27658、27906-27921、27916-27931、27917-27932、和28107-28122中是互补的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0125] 在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的至少8、9、10、11、12、13、14、15、或16个连续核碱基部分的核碱基序列。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0126] 在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷。

[0127] 在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID

NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。

[0128] 在某些实施例中，靶向PCSK9的化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在如以下实例部分中描述的筛选的超过1540种化合物中，ISIS863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681作为靠前的先导化合物而出现。特别地，在超过1540种化合物中ISIS 863633展示出就效力和/或可耐受性而言最佳的特性组合。

[0129] 在某些实施例中，上述修饰的寡核苷酸中任一种包括至少一种修饰的核苷间连接、至少一种修饰的糖、和/或至少一种修饰的核碱基。

[0130] 在某些实施例中，上述修饰的寡核苷酸中任一种包括至少一种修饰的糖。在某些实施例中，至少一种修饰的糖包括2'-O-甲氧基乙基基团。在某些实施例中，至少一种修饰的糖是二环糖，如4'-CH(CH3)-O-2'基团、4'-CH2-O-2'基团、或4'-(CH2)2-O-2'基团。

[0131] 在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸包括至少一种修饰的核苷间连接，如硫代磷酸酯核苷间连接。

[0132] 在某些实施例中，上述修饰的寡核苷酸中任一种包括至少一种修饰的核碱基，如5-甲基胞嘧啶。

[0133] 在某些实施例中，上述修饰的寡核苷酸中的任一种包括：

[0134] 由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

[0135] 由连接的核苷组成的5'翼区段；和

[0136] 由连接的核苷组成的3'翼区段；

[0137] 其中该缺口区段位于该5'翼区段与该3'翼区段之间并且其中每个翼区段的每个核苷都包括修饰的糖。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含在SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项中列举的序列的核碱基序列。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长10至30个连接的核苷，并具有包含在SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项中列举的序列的核碱基序列。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长14个连接的核苷，并具有由在SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项中列举的序列组成的核碱基序列。

[0138] 在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸或由其组成，该修饰的寡核苷酸长16-80个连接的核碱基并且具有包含在SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项中列举的序列的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸包括：

[0139] 由十个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

[0140] 由三个连接的核苷组成的5'翼区段；和

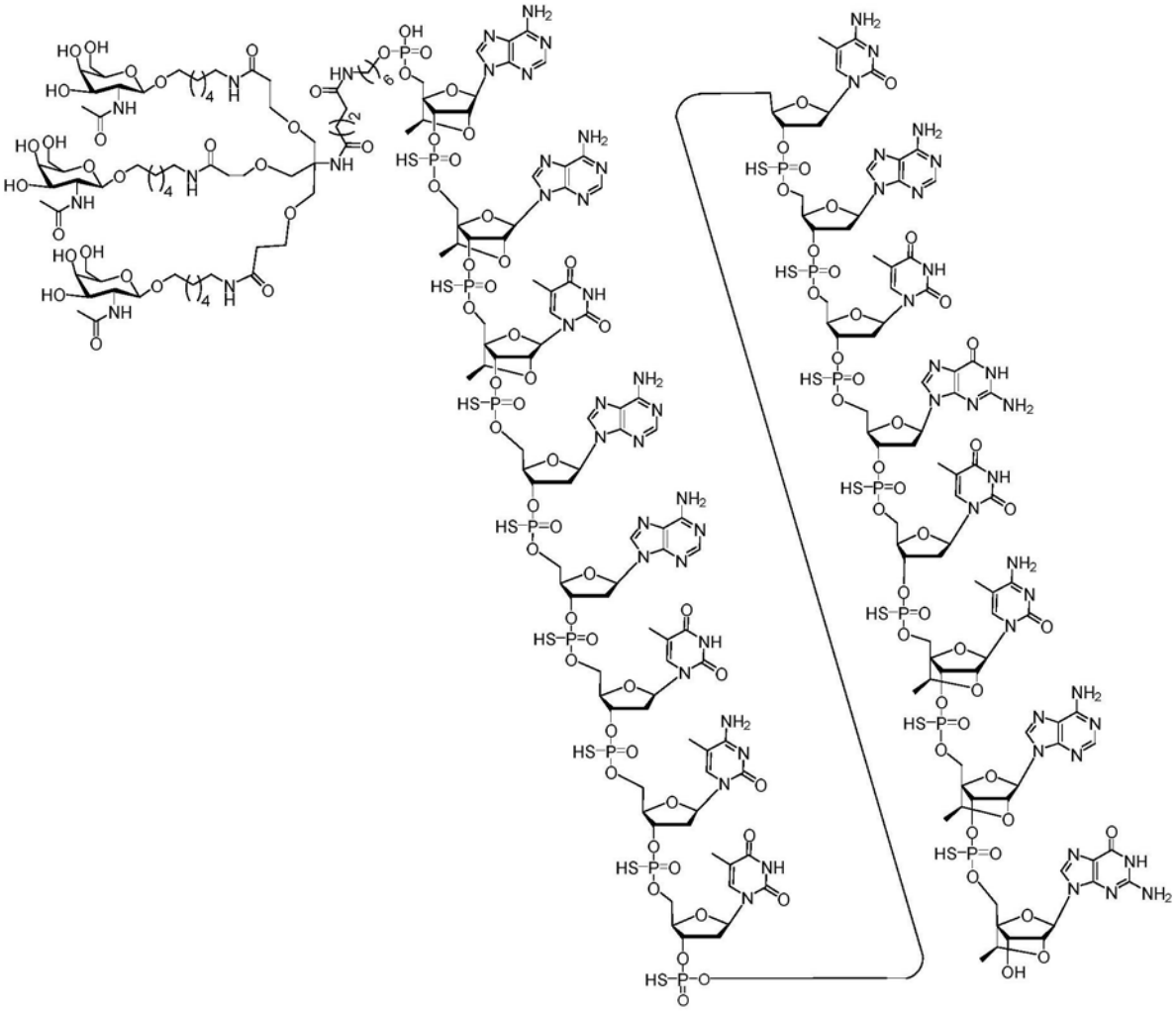
[0141] 由三个连接的核苷组成的3'翼区段；

[0142] 其中该缺口区段位于该5'翼区段与该3'翼区段之间，其中每个翼区段的每个核苷包括cEt糖；其中每个核苷间连接都是硫代磷酸酯连接并且其中每个胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸由16-30个连接的核苷组成。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸由16个连接的核苷组成。

[0143] 在某些实施例中，化合物包括ISIS 863633或其盐，或由ISIS 863633或其盐组成，

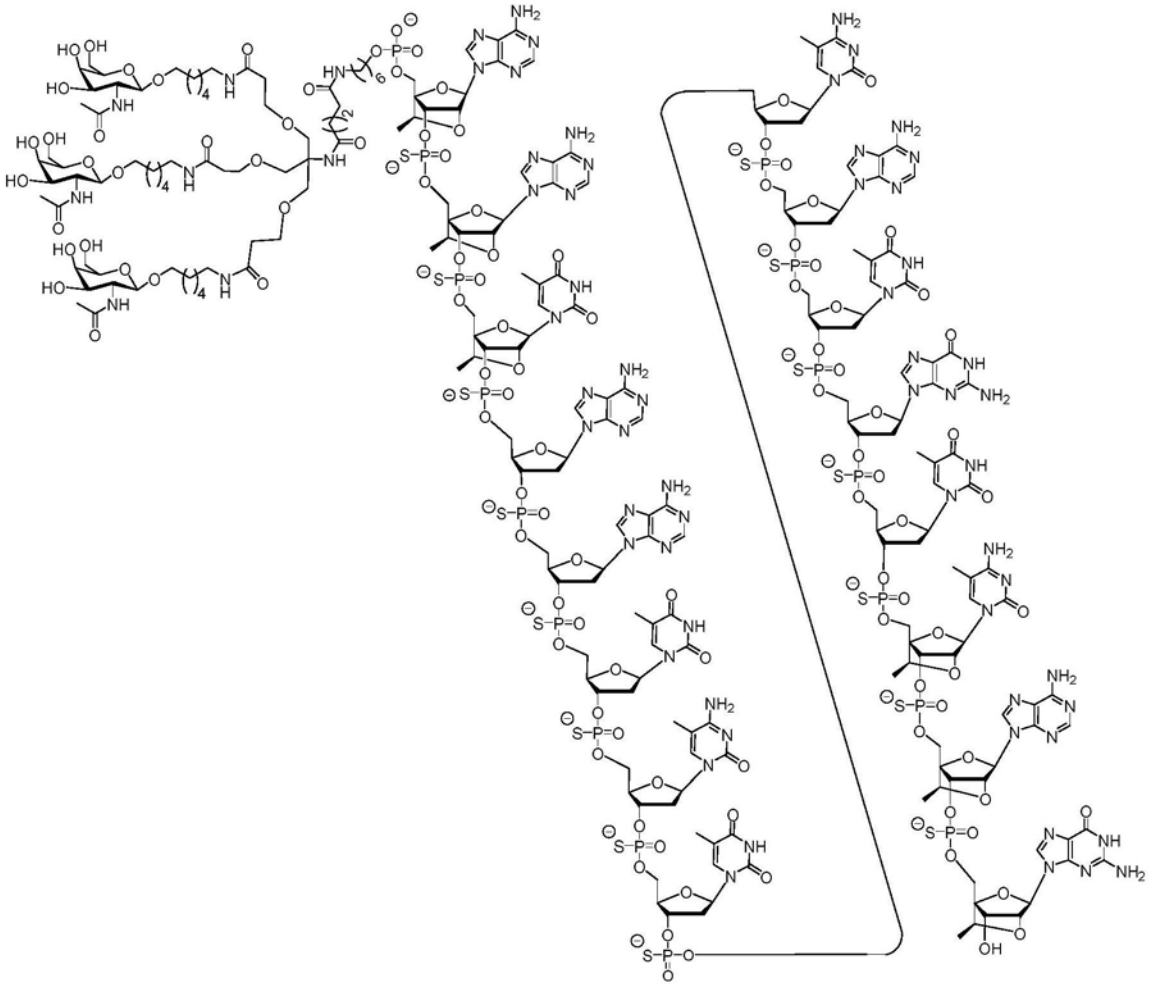
该ISIS 863633或其盐具有以下化学结构：

[0144]



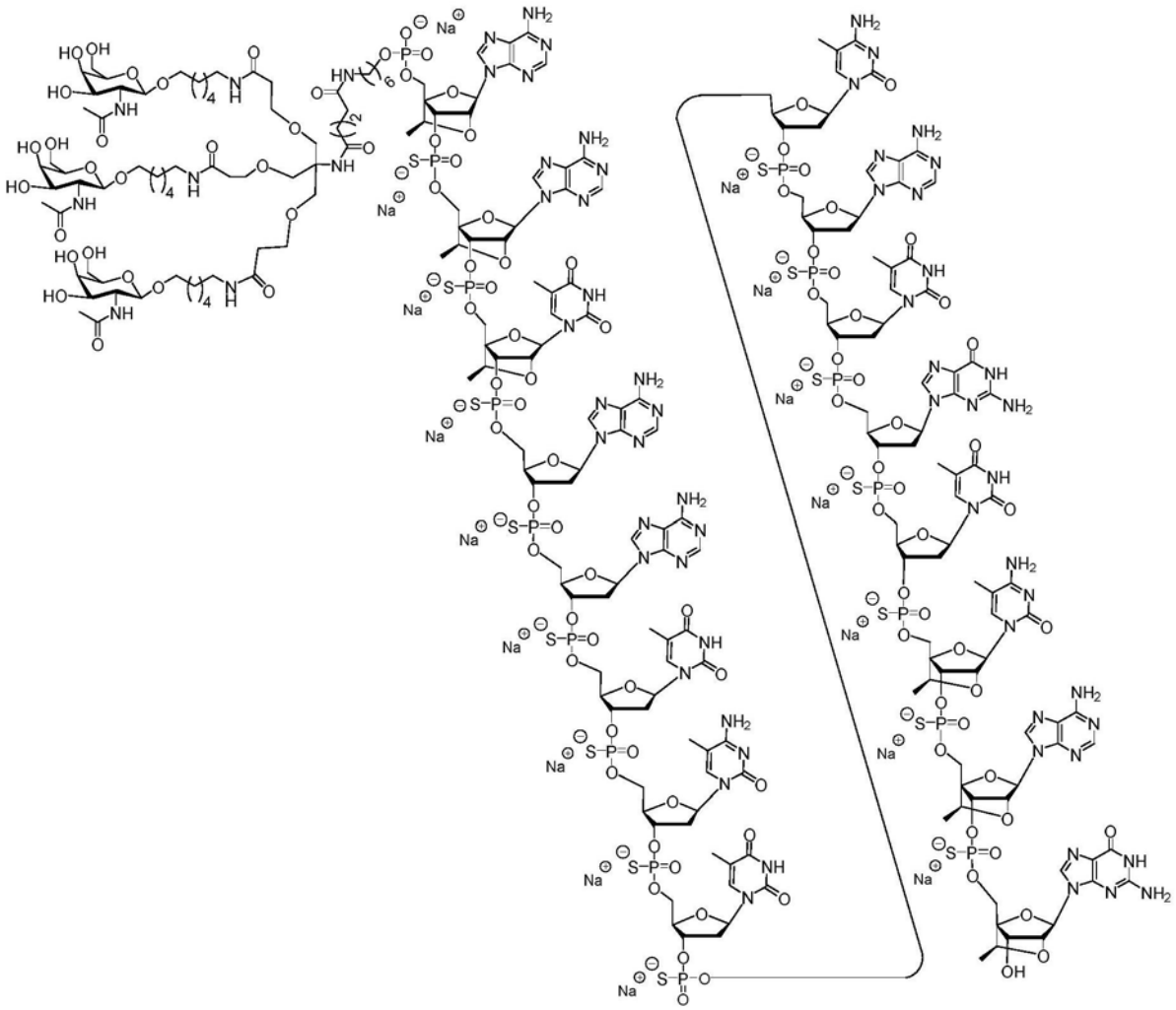
[0145] 在某些实施例中，化合物包括ISIS 863633或其盐，或由ISIS 863633或其盐组成，该ISIS 863633或其盐具有以下化学结构：

[0146]



[0147] 在某些实施例中，化合物包括ISIS 863633的钠盐或由ISIS 863633的钠盐组成，该ISIS 863633的钠盐具有以下化学结构：

[0148]



[0149] 在上述实施例的任一项中，该化合物或寡核苷酸可以与编码PCSK9的核酸是至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％、或100％互补的。

[0150] 在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链的。在某些实施例中，该化合物包括脱氧核糖核苷酸。在某些实施例中，该化合物是双链的。在某些实施例中，该化合物是双链的并且包括核糖核苷酸。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0151] 在上述实施例的任一项中，该化合物的长度可以是8至80、10至30、12至50、13至30、13至50、14至30、14至50、15至30、15至50、16至30、16至50、17至30、17至50、18至22、18至24、18至30、18至50、19至22、19至30、19至50、或20至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物包括寡核苷酸或由其组成。

[0152] 在某些实施例中，化合物包括在此描述的修饰的寡核苷酸、和缀合物基团。在某些实施例中，该缀合物基团在该修饰的寡核苷酸的5’端连接至该修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，该缀合物基团在该修饰的寡核苷酸的3’端连接至该修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，该缀合物基团包括至少一个N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、至少两个N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、或至少三个N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)。

[0153] 在某些实施例中，在此提供的化合物或组合物包括该修饰的寡核苷酸的药学上可

接受的盐。在某些实施例中，该盐是钠盐。在某些实施例中，该盐是钾盐。

[0154] 在某些实施例中，如在此描述的化合物或组合物由于具有小于5μM、小于4.5μM、小于4μM、小于3.5μM、小于3μM、小于2.5μM、小于2μM、1小于1.5μM、小于1μM、小于0.9μM、小于0.8μM、小于0.7μM、小于0.6μM、小于0.5μM、小于0.4μM、小于0.3μM、小于0.2μM、或小于0.1μM的体外IC_{50}中的至少之一而是有活性的。

[0155] 在某些实施例中，如在此描述的化合物或组合物是可高度耐受的，如通过具有相对于经盐水处理的动物丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)值不超过4倍、3倍、或2倍的增加，或与对照处理的动物相比肝、脾、或肾重量不超过不超过30％、20％、15％、12％、10％、5％、或2％的增加中至少一者所证明的。在某些实施例中，如在此描述的化合物或组合物是可高度耐受的，如通过相对于对照处理的动物ALT或AST没有增加所证明的。在某些实施例中，如在此描述的化合物或组合物是可高度耐受的，如通过相对于对照动物肝、脾、或肾重量没有增加所证明的。

[0156] 某些实施例提供了组合物，该组合物包含前述提及的实施例中任一项所述的化合物或或其任一种药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施例中，该组合物具有小于约40厘泊(cP)、小于约30厘泊(cP)、小于约20厘泊(cP)、小于约15厘泊(cP)、或小于约10厘泊(cP)的粘度。在某些实施例中，具有前述提及的粘度中任一种的组合物包含处于约100mg/mL、约125mg/mL、约150mg/mL、约175mg/mL、约200mg/mL、约225mg/mL、约250mg/mL、约275mg/mL、或约300mg/mL浓度的在此提供的化合物。在某些实施例中，具有前述提及的粘度和/或化合物浓度中任一种的组合物具有的温度为室温或约20℃、约21℃、约22℃、约23℃、约24℃、约25℃、约26℃、约27℃、约28℃、约29℃、或约30℃。

[0157] 某些适应症

[0158] 在此提供的某些实施例涉及抑制PCSK9表达的方法，通过给予靶向PCSK9的化合物，该方法可以用于在个体中治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病。，在某些实施例中，该化合物可以是PCSK9特异性抑制剂。在某些实施例中，该化合物可以是靶向PCSK9的反义化合物、寡聚化合物、或寡核苷酸。

[0159] 与在此提供的方法可治疗，可预防和/或可缓解的PCSK9相关的疾病的实例包括心血管疾病、血脂异常、混合性血脂异常、高胆固醇血症、LDL胆固醇降低、和动脉粥样化载脂蛋白(a)[Lp(a)]降低。

[0160] 在某些实施例中，在个体中治疗、预防、或缓解与PCSK9相关的疾病的方法包括给予该个体包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，从而治疗、预防、或缓解该疾病。在某些实施例中，该个体被鉴定为患有与PCSK9相关的疾病或具有患该病的风险。在某些实施例中，该疾病是心血管疾病。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列的任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成的修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接的核苷的修饰的寡核苷酸，并且该修饰的寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、

和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，将该化合物胃肠外地给予至该个体。在某些实施例中，给予该化合物降低LDL-胆固醇水平、降低Lp(a)水平、诱导LDL受体(LDL-R)活性，并且调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。

[0161] 在某些实施例中，治疗、预防、或缓解心血管疾病的方法包括给予个体包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，从而治疗、预防、或缓解心血管疾病。在某些实施例中，该心血管疾病是血脂异常或高胆固醇血症。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，将该化合物胃肠外地给予个体。在某些实施例中，给予该化合物降低LDL-胆固醇水平。在某些实施例中，给予该化合物降低Lp(a)水平。在某些实施例中，给予该化合物诱导LDL受体(LDL-R)活性。在某些实施例中，给予该化合物调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。

[0162] 在某些实施例中，在患有与PCSK9相关的疾病或具有患该病的风险的个体中抑制PCSK9表达的方法包括给予个体包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，从而抑制PCSK9在个体中的表达。在某些实施例中，给予该化合物抑制肝中PCSK9的表达。在某些实施例中，该疾病是心血管疾病。在某些实施例中，该个体患有血脂异常或具有患血脂异常的风险。在某些实施例中，该个体患有高胆固醇血症或具有患高胆固醇血症的风险。在某些实施例中，该个体患有混合性血脂异常或具有患混合性血脂异常的风险。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:

3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，将该化合物胃肠外地给予至该个体。在某些实施例中，给予该化合物降低LDL-胆固醇水平。在某些实施例中，给予该化合物降低Lp(a)水平。在某些实施例中，给予该化合物诱导LDL受体(LDL-R)活性。在某些实施例中，给予该化合物调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。

[0163] 在某些实施例中，抑制细胞中PCSK9表达的方法包括使该细胞与包含PCSK9特异性抑制剂的化合物接触，从而抑制细胞中PCSK9的表达。在某些实施例中，该细胞是肝细胞。在某些实施例中，该细胞在肝中。在某些实施例中，该细胞在患有心血管疾病或具有患心血管疾病风险的个体的肝中。在某些实施例中，该细胞在患有血脂异常或具有患血脂异常风险的个体的肝中。在某些实施例中，该细胞在患有混合性血脂异常或具有患混合性血脂异常风险的个体的肝中。在某些实施例中，该细胞在患有高胆固醇血症或具有患高胆固醇血症风险的个体的肝中。在某些实施例中，给予该化合物抑制肝中PCSK9的表达。在某些实施例中，该个体患有心血管疾病或具有患心血管疾病的风险。在某些实施例中，该个体患有血脂异常或具有患血脂异常的风险。在某些实施例中，该个体患有混合性血脂异常或具有患混合性血脂异常的风险。在某些实施例中，该个体患有高胆固醇血症或具有患高胆固醇血症的风险。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0164] 在某些实施例中，在患有与PCSK9相关的疾病或具有患该病的风险的个体的肝脏中降低或抑制LDL-胆固醇水平，降低或抑制Lp(a)水平，诱导LDL受体(LDL-R)活性，或调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡的方法包括给予该个体包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，从而在该个体的肝脏中降低或抑制LDL-胆固醇和Lp(a)水平，诱导LDL受体(LDL-R)活性，并调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。在某些实施例中，该个体患有心血管疾病或具有患心血管疾病的风险。在某些实施例中，该个体患有血脂异常或具有患血脂异常的风险。在某些实施例中，该个体患有混合性血脂异常或具有患混合性血脂异常的风险。在某些实施例中，该个体患有高胆固醇血症或具有患高胆固醇血症的风险。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，将该化合物胃肠外地给予至该个体。在某些实施例中，该个体被鉴定为患有与PCSK9相关的疾病或具有患该病的风险。

[0165] 撰写某些实施例涉及包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，该化合物用于在治疗与PCSK9相关的疾病中使用。在某些实施例中，该疾病是心血管疾病。在某些实施例中，该疾病是血脂异常。在某些实施例中，该疾病是混合性血脂异常。在某些实施例中，该疾病是高胆固醇血症。在某些实施例中，该化合物包含靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS

863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，将该化合物胃肠外地给予至该个体。

[0166] 撰写某些实施例涉及包含PCSK9特异性抑制剂的化合物，该化合物用于在患有心血管疾病或具有患心血管疾病风险的个体中降低或抑制LDL-胆固醇、降低或抑制Lp(a)水平、诱导LDL受体(LDL-R)活性、以及调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡中使用。在某些实施例中，该心血管疾病是血脂异常或高胆固醇血症。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0167] 撰写某些实施例涉及包含PCSK9特异性抑制剂的化合物用于生产或制备用于治疗与PCSK9相关的疾病的药物的用途。撰写某些实施例涉及包括PCSK9特异性抑制剂的用于制备用于治疗与PCSK9相关的疾病的药物的化合物的用途。在某些实施例中，该疾病是心血管疾病。在某些实施例中，该疾病是血脂异常。在某些实施例中，该疾病是混合性血脂异常。在某些实施例中，该疾病是高胆固醇血症。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并该修饰的寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS863633、ISIS

863655、ISIS 863670、以及ISIS 863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0168] 撰写某些实施例涉及包含PCSK9特异性抑制剂的化合物用于生产或制备药物的用途，该药物用于在患有心血管疾病或具有患心血管疾病风险的个体中降低或抑制LDL-胆固醇水平、降低或抑制Lp(a)水平、诱导LDL受体(LDL-R)活性、以及调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。在某些实施例中，该心血管疾病是血脂异常或高胆固醇血症。撰写某些实施例涉及包含PCSK9特异性抑制剂的化合物用于制备药物的用途，该药物用于在患有心血管疾病或具有患心血管疾病风险的个体中降低或抑制LDL-胆固醇水平、降低或抑制Lp(a)水平、诱导LDL受体(LDL-R)活性、以及调节LDL受体-LDL-胆固醇体内平衡。在某些实施例中，该心血管疾病是血脂异常或高胆固醇血症。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的反义化合物。在某些实施例中，该化合物包括靶向PCSK9的寡核苷酸。在某些实施例中，化合物包含长8至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并且该寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:3-1540的核碱基序列中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含长14至80个连接核苷的修饰的寡核苷酸，并该修饰的寡核苷酸具有包含SEQ IDNO:3-1540中任一项的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸由SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列组成。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸长14至80个连接的核苷，并具有包含SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，化合物包含修饰的寡核苷酸，该修饰的寡核苷酸具有由SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项组成的核碱基序列。在上述实施例的任一项中，该修饰的寡核苷酸可以长10至30个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物是ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582,ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS863681。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是单链或双链的。在上述实施例的任一项中，该化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0169] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物可以靶向PCSK9。在某些实施例中，该化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成，例如修饰的寡核苷酸长8至80个连接的核苷、10至30个连接的核苷、12至30个连接的核苷、或20个连接的核苷。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸与在SEQ ID NO:1、2、1545-1550中列举的核碱基序列中任一项是至少80％、85％、90％、95％、或100％互补的。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸包括至少一种修饰的核苷间连接、至少一种修饰的糖和/或至少一种修饰的核碱基。在某些实施例中，该修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯核苷间连接，该修饰的糖是二环糖或2'-O-甲氧基乙基，并且该修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸包括由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由连接的核苷组成的5'翼区段；和由连接的核苷组成的3'翼区段，其中该缺口区段被定位成紧邻该5'翼区段和该3'翼区段并且位于它们之间，并且其中每个翼区段的每个核苷都包括修饰的糖。

[0170] 在任何上述实施例中，修饰的寡核苷酸长12至30、15至30、15至25、15至24、16至24、17至24、18至24、19至24、20至24、19至22、20至22、16至20、或17至20个连接的核苷。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1、2、1545-1550所列举的核碱基序列中任一项是至少80％、85％、90％、95％或100％互补。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括至少

一种修饰的核苷间连接、至少一种修饰的糖和/或至少一种修饰的核碱基。在某些实施例中，该修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯核苷间连接，该修饰的糖是二环糖或2'-O-甲氧基乙基，并且该修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括由连接的2'-脱氧核苷组成的缺口区段；由连接的核苷组成的5'翼区段；和由连接的核苷组成的3'翼区段，其中该缺口区段被定位成紧邻该5'翼区段和该3'翼区段并且位于它们之间，并且其中每个翼区段的每个核苷都包括修饰的糖。

[0171] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物包含修饰的寡核苷酸或由其组成，该寡核苷酸长14至30个连接核苷并且具有包含SEQ ID NO:3-1540的任一项中的核碱基序列，其中该修饰的寡核苷酸包含：

[0172] 由连接的2'-脱氧核苷组成的缺口区段；

[0173] 由连接的核苷组成的5'翼区段；和

[0174] 由连接的核苷组成的3'翼区段；

[0175] 其中该缺口区段位于该5'翼区段与该3'翼区段之间并且其中每个翼区段的每个核苷都包括修饰的糖。

[0176] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成，该修饰的寡核苷酸长16至80个连接的核碱基，并具有如下核碱基序列，该核碱基序列包含在SEQ ID NO:1016、1528、763、1071、1147、1149、1016、955、1195、和353中任一项列举的序列或由其组成，其中该修饰的寡核苷酸包括：

[0177] 由十个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

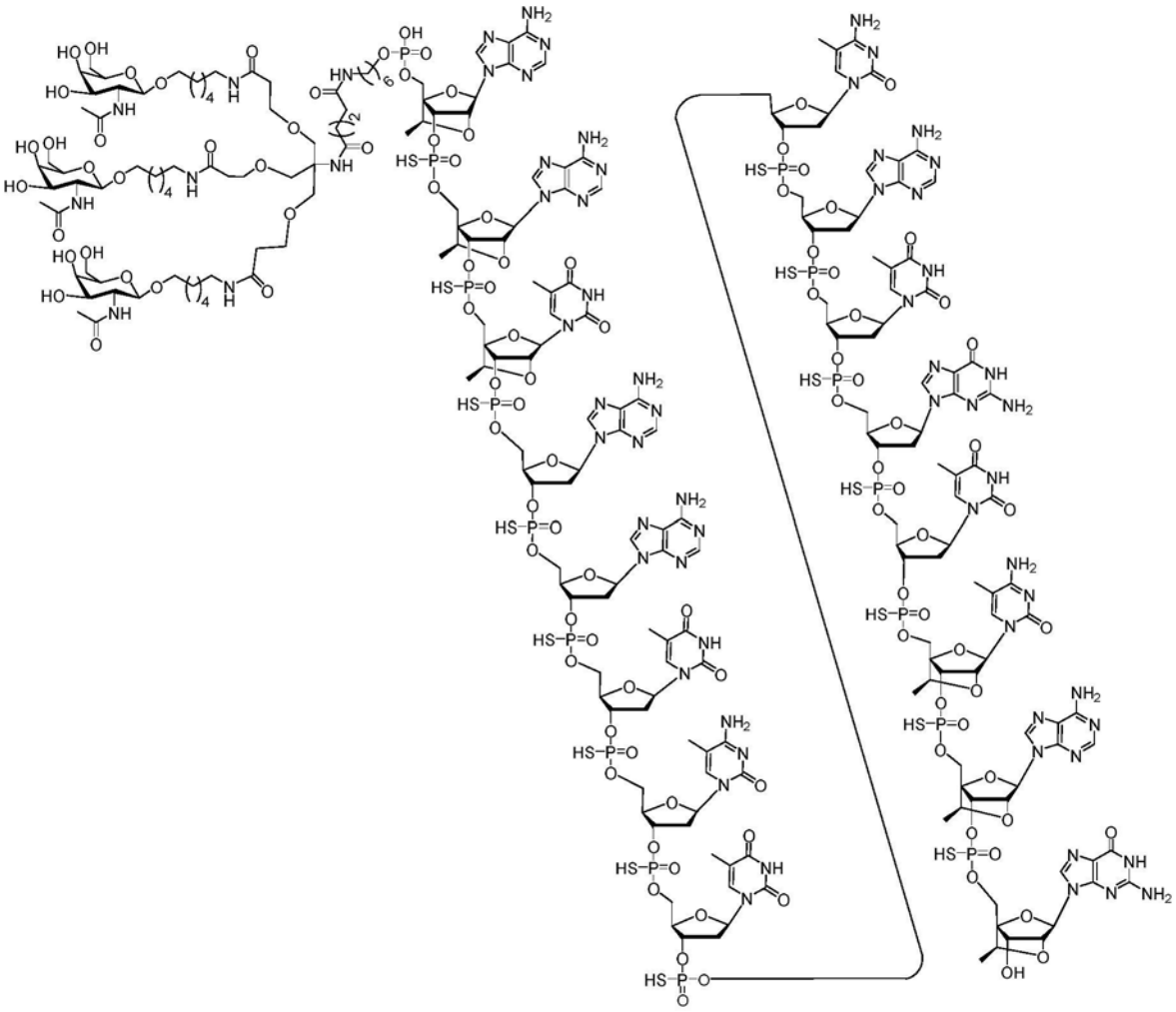
[0178] 由三个连接的核苷组成的5'翼区段；和

[0179] 由三个连接的核苷组成的3'翼区段；

[0180] 其中该缺口区段位于该5'翼区段与该3'翼区段之间，其中每个翼区段的每个核苷包括cEt糖；其中每个核苷间连接都是硫代磷酸酯连接；其中每个胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长16-80个连接的核苷。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸长16-30个连接的核苷。

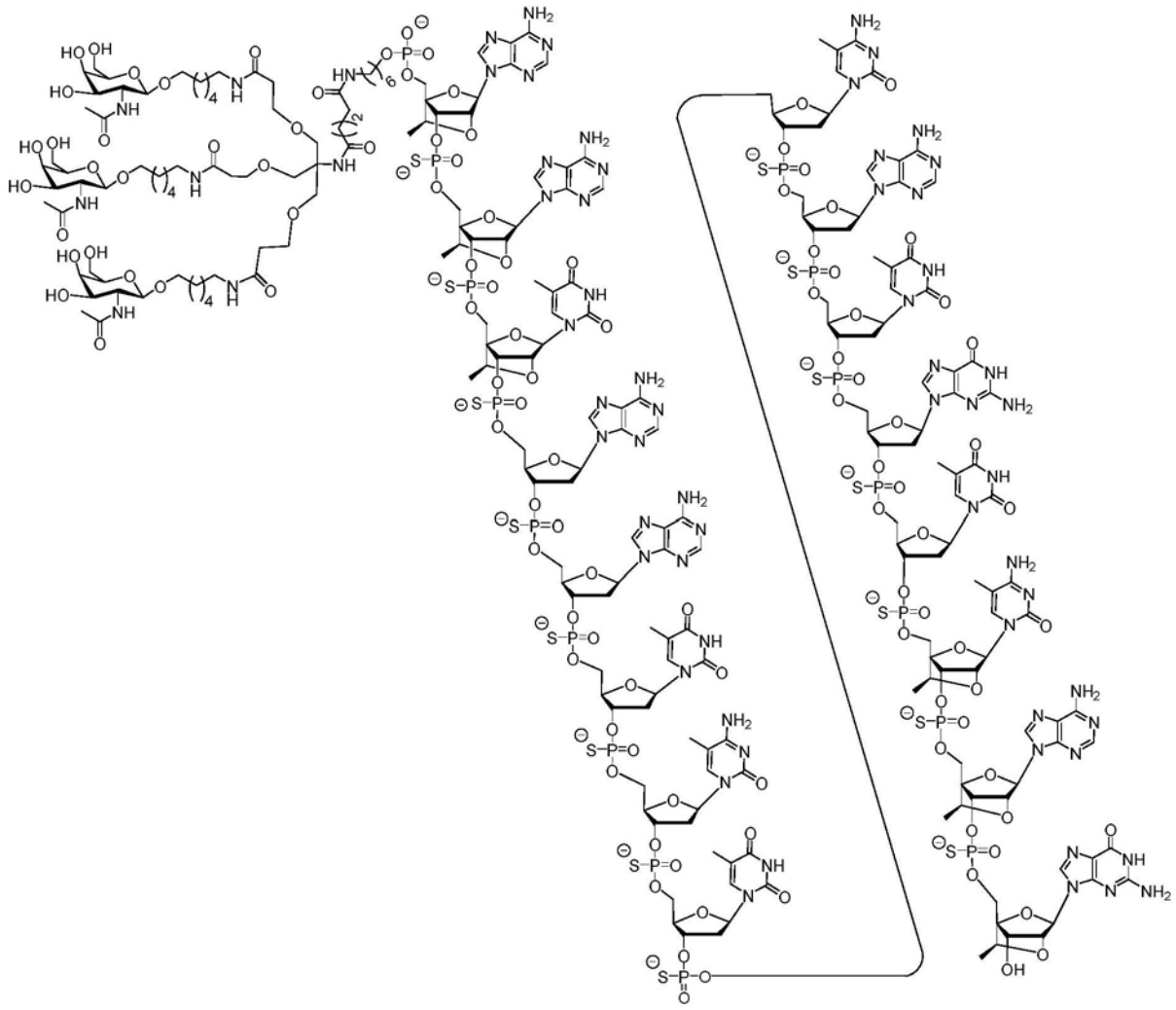
[0181] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物包括ISIS 863633或其盐，或由ISIS 863633或其盐组成，该ISIS 863633或其盐具有以下化学结构：

[0182]



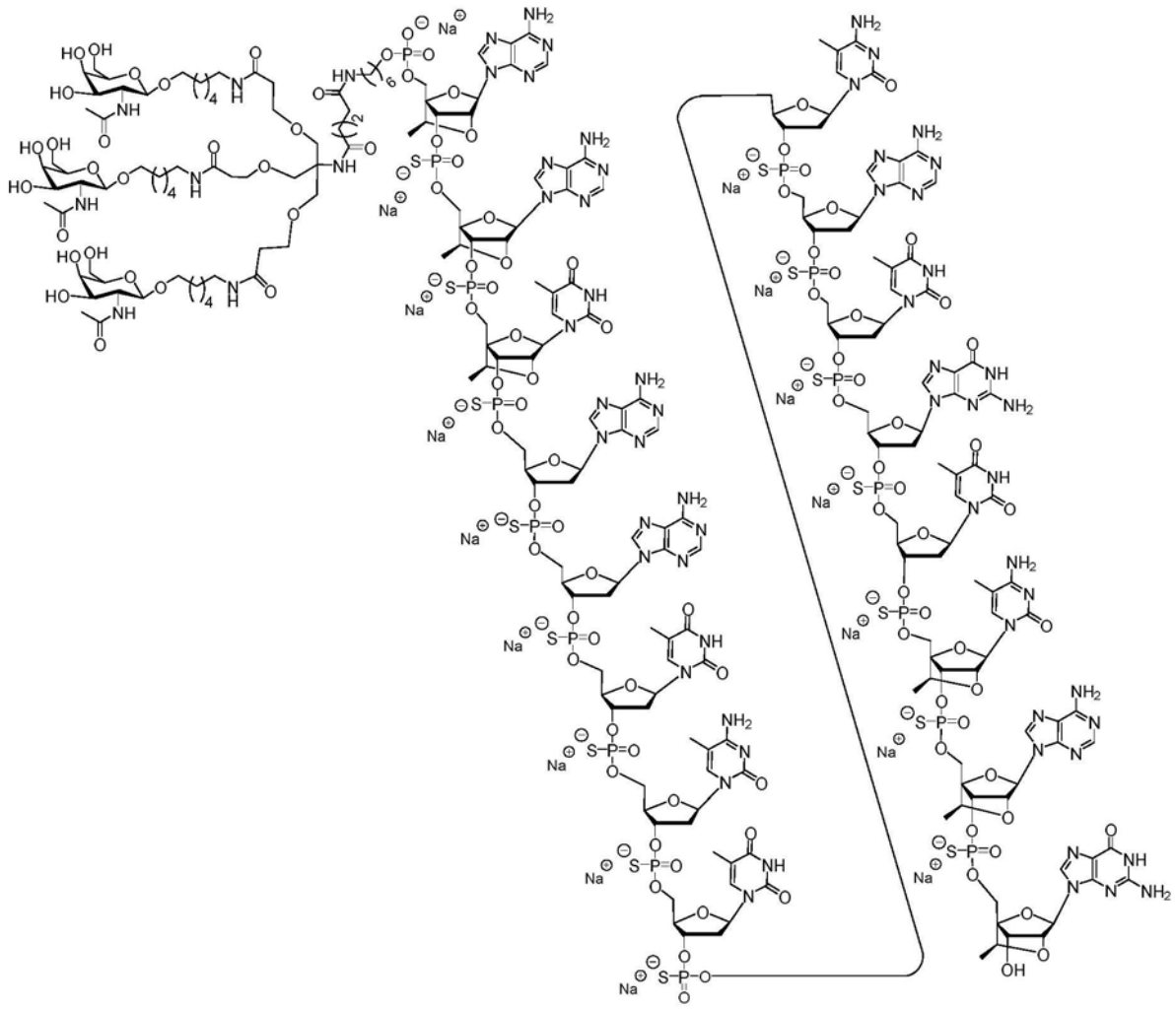
[0183] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物包括ISIS 863633或其盐，或由ISIS 863633或其盐组成，该ISIS 863633或其盐具有以下化学结构：

[0184]



[0185] 在上述方法或用途的任一项中，该化合物包括ISIS 863633的钠盐或由ISIS863633的钠盐组成，该ISIS 863633的钠盐具有以下化学结构：

[0186]



[0187] 在上述方法或用途的任一项中，可以将该化合物胃肠外地给予。例如，在某些实施例中可以将该化合物通过注射或输注给予。胃肠外给予包括皮下给予、静脉内给予、肌内给予、动脉内给予、腹膜内给予、或颅内给予(例如鞘内或脑室内给予)。

[0188] 某些化合物

[0189] 在某些实施例中，在此描述的化合物可以是反义化合物。在某些实施例中，该反义化合物包括寡聚化合物或由其组成。在某些实施例中，该寡聚化合物包括修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0190] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0191] 在某些实施例中，化合物或反义化合物是单链的。这样的单链化合物或反义化合物包括寡聚化合物或由其组成。在某些实施例中，这样的寡聚化合物包括寡核苷酸或由其组成，并且任选地缀合物基团。在某些实施例中，该寡核苷酸是反义寡核苷酸。在某些实施例中，该寡核苷酸被修饰。在某些实施例中，单链反义化合物或寡聚化合物的寡核苷酸包括自我互补的核碱基序列。

[0192] 在某些实施例中，化合物是双链的。此类双链化合物包括具有与靶核酸互补的区域的第一修饰的寡核苷酸以及具有与第一修饰的寡核苷酸互补的区域的第二修饰的寡核

苷酸。在某些实施例中，该修饰的寡核苷酸是RNA寡核苷酸。在此类实施例中，在修饰的寡核苷酸中的胸腺嘧啶核碱基被尿嘧啶核碱基替换。在某些实施例中，化合物包括缀合物基团。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸中的一种是缀合的。在某些实施例中，两种修饰的寡核苷酸均是缀合的。在某些实施例中，第一修饰的寡核苷酸是缀合的。在某些实施例中，第二修饰的寡核苷酸是缀合的。在某些实施例中，第一修饰的寡核苷酸长12-30个连接的核苷，并且第二修饰的寡核苷酸长12-30个连接的核苷。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸中的一种具有包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的至少8个连续核碱基的核碱基序列。

[0193] 在某些实施例中，反义化合物是双链的。此类双链反义化合物包括具有与靶核酸互补的区域的第一寡聚化合物以及具有与第一寡聚化合物互补的区域的第二寡聚化合物。此类双链的反义化合物的第一寡聚化合物通常包括修饰的寡核苷酸和任选地缀合物基团，或由修饰的寡核苷酸和任选地缀合物基团组成。此类双链反义化合物的第二寡聚化合物的寡核苷酸可以是修饰的或未修饰的。双链反义化合物的任一寡聚化合物或两种寡聚化合物可以包括缀合物基团。双链反义化合物的这些寡聚化合物可以包括非互补突出的核苷。

[0194] 单链的和双链的化合物的实例包括但不限于寡核苷酸、siRNA、靶向寡核苷酸的微小RNA、以及单链RNAi化合物，如小发夹RNA(shRNA)、单链siRNA(ssRNA)、和微小RNA模拟物。

[0195] 在某些实施例中，在此描述的化合物具有以下核碱基序列，当按5’至3’方向编写时，该核碱基序列包括所靶向的靶核酸的靶区段的反向互补序列。

[0196] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括长10至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长12至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长12至22个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长14至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长14至20个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长15至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长15至20个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长16至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长16至20个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长17至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长17至20个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长18至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长18至21个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长18至20个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长20至30个连接的亚单位的寡核苷酸。换言之，此类寡核苷酸分别长12至30个连接的亚单位、14至30个连接的亚单位、14至20个亚单位、15至30个亚单位、15至20个亚单位、16至30个亚单位、16至20个亚单位、17至30个亚单位、17至20个亚单位、18至30个亚单位、18至20个亚单位、18至21个亚单位、20至30个亚单位、或12至22个连接的亚单位。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长14个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长16个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长17个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长18个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长19个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些实施例中，在此描述的化合物包括长20个连接的亚单位的寡核苷酸。在其他实施例

中，在此描述的化合物包括长8至80、12至50、13至30、13至50、14至30、14至50、15至30、15至50、16至30、16至50、17至30、17至50、18至22、18至24、18至30、18至50、19至22、19至30、19至50、或20至30个连接的亚单位的寡核苷酸。在某些这样的实施例中，在此描述的化合物包括长8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、或80个连接的亚单位，或由以上值中任两个所限定的范围的寡核苷酸。在一些实施例中，该连接的亚单位是核苷酸、核苷、或核碱基。

[0197] 在某些实施例中，该化合物可以进一步包括另外的附接至该寡核苷酸的特征或元件，如缀合物基团。在某些实施例中，此类化合物是反义化合物。在某些实施例中，此类化合物是寡聚化合物。在缀合物基团包括核苷(即将该缀合物基团连接至该寡核苷酸的核苷)的实施例中，该缀合物基团的核苷未被算在该寡核苷酸的长度中。

[0198] 在某些实施例中，化合物可以被缩短或截短。例如，可以从5’端(5’截短)、或可替代地从3’端(3’截短)删除单个亚单位。靶向PCSK9核酸的经缩短的或经截短的化合物可以从该化合物的5’端删除两个亚单位，或可替代地，可以从该化合物的3’端删除两个亚单位。可替代地，被删除的核苷可以分散遍及该化合物。

[0199] 当单个的另外的亚单位存在于加长的化合物中时，该另外的亚单位可以位于该化合物的5’或3’端。当两个或更多个另外的亚单位存在时，所添加的亚单位可以彼此相邻，例如，在向该化合物的5’端(5’添加)、或可替代地向3’端(3’添加)添加了两个亚单位的化合物中。可替代地，经添加的亚单位可以分散遍及该化合物。

[0200] 增加或减少化合物(如寡核苷酸)的长度是可能的，和/或引入错配碱基而不消除活性(Woolf等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]1992,89:7305-7309；Gautschi等人J.Natl.Cancer Inst.[美国国立癌症研究所杂志]2001年3月,93:463-471；Maher和Dolnick Nuc.Acid.Res.[核酸研究]1998,16:3341-3358)。然而，表面上看来，寡核苷酸序列、化学和基序中的小变化可以在临床开发所需的许多特性的一者或多者中造成较大的差异(Seth等人J.Med.Chem.[药物化学杂志]2009,52,10;Egli等人J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志])2011,133,16642)。

[0201] 在某些实施例中，在此描述的化合物是干扰RNA化合物(RNAi)，这包括双链RNA化合物(也称为短干扰RNA或siRNA)和单链RNAi化合物(或ssRNA)。此类化合物至少部分地通过RISC途径起作用，以降解和/或螯合靶核酸(因此，包括微小RNA/微小RNA模拟化合物)。如在此使用的，术语siRNA意在与用于描述能够介导序列特异性RNAi的核酸分子的其他术语是等效的，这些核酸分子是例如短干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微小RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、短干扰寡核苷酸、短干扰核酸、短干扰修饰的寡核苷酸、化学修饰的siRNA、转录后基因沉默RNA(ptgsRNA)、以及其他。另外，如在此使用的，术语RNAi意在与用于描述序列特异性RNA干扰(如转录后基因沉默、翻译抑制、或表观遗传学)的其他术语是等效的。

[0202] 在某些实施例中，在此描述的化合物可以包括靶向在此描述的PCSK9的寡核苷酸序列中的任一个。在某些实施例中，该化合物可以是双链的。在某些实施例中，该化合物包括第一链和第二链，该第一链包含SEQ ID NO:13-1540中任一项的至少8、9、10、11、12、3、

14、15、16、17、18、19、或20个连续核碱基部分。在某些实施例中，该化合物包括第一链和第二链，该第一链包含SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物包括核糖核苷酸，在这些核糖核苷酸中第一链具有代替SEQ ID NO:3-1540的任一项中的胸腺嘧啶(T)的尿嘧啶(U)。在某些实施例中，该化合物包括(i)第一链，其包含与PCSK9上的SEQ ID NO:3-1540中任一项所靶向的位点互补的核碱基序列，和(ii)第二链。在某些实施例中，该化合物包括一个或多个修饰的核苷酸，在这些核苷酸中糖中的2'位包含卤素(如氟基团;2'-F)或包含烷氧基基团(如甲氧基基团;2'-OMe)。在某些实施例中，该化合物包括至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰。在某些实施例中，对于沿着该dsRNA化合物的链的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个连续核碱基而言，该至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰被安排成交替模式。在某些实施例中，该化合物在相邻核苷酸之间包括除天然存在的磷酸二酯连接之外的一种或多种连接。此类连接的实例包括磷酰胺、硫代磷酸酯、和二硫代磷酸酯连接。这些化合物还可以是化学修饰的核酸分子，如在美国专利中所传授的。号6,673,661。在其他实施例中，该化合物包含一条或两条加帽链，如由例如2000年4月19日提交的WO 00/63364。

[0203] 在某些实施例中，该化合物的第一链是siRNA引导链，并且该化合物的第二链是siRNA过客链。在某些实施例中，该化合物的第二链与第一链互补。在某些实施例中，该化合物的每条链长16、17、18、19、20、21、22、或23个连接的核苷。在某些实施例中，该化合物的第一链或第二链可以包括缀合物基团。

[0204] 在某些实施例中，在此描述的化合物可以包括靶向在此描述的PCSK9的寡核苷酸序列中的任一个。在某些实施例中，该化合物是单链的。在某些实施例中，这样的化合物是单链RNAi(ssRNAi)化合物。在某些实施例中，该化合物包括SEQ ID NO:3-1540中任一项的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个连续核碱基部分。在某些实施例中，该化合物包括SEQ ID NO:3-1540中任一项的核碱基序列。在某些实施例中，该化合物包括核糖核苷酸，其中在SEQ ID NO:3-1540中任一项中尿嘧啶(U)替换胸腺嘧啶(T)。在某些实施例中，该化合物包括与PCSK9上的SEQ ID NO:3-1540中任一项所靶向的位点互补的核碱基序列在某些实施例中，该化合物包括一个或多个修饰的核苷酸，在这些核苷酸中糖中的2'位包含卤素(如氟基团;2'-F)或包含烷氧基基团(如甲氧基基团;2'-OMe)。在某些实施例中，该化合物包括至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰。在某些实施例中，对于沿着该化合物的链的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个连续核碱基而言，该至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰被安排成交替模式。在某些实施例中，该化合物在相邻核苷酸之间包括除天然存在的磷酸二酯连接之外的一种或多种连接。此类连接的实例包括磷酰胺、硫代磷酸酯、和二硫代磷酸酯连接。这些化合物还可以是化学修饰的核酸分子，如在美国专利号6,673,661中所传授的。在其他实施例中，该化合物包含加帽链，如由例如2000年4月19日提交的WO 00/63364所披露的。在某些实施例中，该化合物由16、17、18、19、20、21、22、或23个连接的核苷组成。在某些实施例中，该化合物可以包括缀合物基团。

[0205] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸。某些修饰的寡核苷酸具有一个或多个不对称中心并且因此产生对映异构体、非对映异构体、和其他立体异构构型，就绝对立体化学而言，它们可以被定义为(R)或(S)，或定义为α或β(如针对糖异头物)，

或定义为(D)或(L)(如针对氨基酸)等。在此提供的修饰的寡核苷酸中包括所有此类可能的异构体,包括其外消旋的和光学纯的形式,除非另外说明。同样地,也包括所有顺式-和反式-异构体以及互变异构形式。

[0206] 在此描述的化合物包括其中一个或多个原子被指定元素的非放射性同位素或放射性同位素置换的变体。例如,包含氢原子的在此的化合物涵盖对于每个^{1}H氢原子的所有可能的氘取代。由在此的化合物涵盖的同位素取代包括但不限于:^{2}H或^{3}H代替^{1}H、^{13}C或^{14}C代替^{12}C、^{15}N代替^{14}N、^{17}O或^{18}O代替^{16}O、以及^{33}S、^{34}S、^{35}S、或^{36}S代替^{32}S。在某些实施例中,非放射性同位素取代可以赋予化合物新的特性,这些特性有益于用作治疗或研究工具。在某些实施例中,放射性同位素取代可使化合物适合于研究或诊断目的,例如成像测定。

[0207] 某些机制

[0208] 在某些实施例中,在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些实施例中,在此描述的化合物是反义化合物。在某些实施例中,化合物包括寡聚化合物。在某些实施例中,在此描述的化合物能够杂交到靶核酸上,从而产生至少一种反义活性。在某些实施例中,在此描述的化合物选择性地影响一个或多个靶核酸。此类化合物包括杂交到一个或多个靶核酸上的核碱基序列,从而产生一种或多种所希望的反义活性,并且不杂交到一个或多个非靶核酸上或不以产生显著所不希望的反义活性的这样一种方式杂交到一个或多个非靶核酸上。

[0209] 在某些反义活性中,在此描述的化合物与靶核酸的杂交导致募集切割该靶核酸的蛋白质。例如,在此描述的某些化合物致RNase H介导的靶核酸切割。RNase H是一种切割RNA:DNA双链体的RNA链的细胞内切核酸酶。这样的RNA:DNA双链体中的DNA不必是未经修饰的DNA。在某些实施例中,在此描述的化合物足够“像DNA(DNA-like)”以引起RNase H活性。进一步地,在某些实施例中,在缺口体的缺口中耐受一个或多个非DNA样核苷。

[0210] 在某些反义活性中,将在此描述的化合物或化合物的一部分加载到RNA诱导沉默复合体(RISC)中,从而最终导致靶核酸的切割。例如,在此描述的某些化合物导致该靶核酸被Argonaute切割。加载到RISC中的化合物是RNAi化合物。RNAi化合物可以是双链(siRNA)或单链(ssRNA)的。

[0211] 在某些实施例中,在此描述的化合物与靶核酸的杂交不导致募集切割该靶核酸的蛋白质。在某些这样的实施例中,该化合物与靶核酸的杂交导致该靶核酸的剪接的改变。在某些实施例中,该化合物与靶核酸的杂交导致该靶核酸与蛋白质或其他核酸之间的结合相互作用的抑制。在某些这样的实施例中,该化合物与靶核酸的杂交导致该靶核酸的翻译的改变。

[0212] 可以直接地或间接地观察到反义活性。在某些实施例中,反义活性的观察或检测涉及观察或检测靶核酸或由这样的靶核酸编码的蛋白质的量的变化、核酸或蛋白质的剪接变体的比率的变化、和/或细胞或动物中的表型变化。

[0213] 靶核酸、靶区域以及核苷酸序列

[0214] 在某些实施例中,在此描述的的这些化合物包括以下寡核苷酸或由其组成,该寡核苷酸包含与靶核酸互补的区域。在某些实施例中,该靶核酸是内源RNA分子。在某些实施例中,该靶核酸编码蛋白质。在某些这样的实施例中,该靶核酸选自:mRNA和前mRNA,包括内含子区、外显子区和非翻译区。在某些实施例中,该靶RNA是mRNA。在某些实施例中,该靶核

酸是前mRNA。在某些这样的实施例中，该靶区域整个在内含子内。在某些实施例中，该靶区域跨内含子/外显子接点。在某些实施例中，该靶区域的至少50％在内含子内。

[0215] 编码PCSK9的核苷酸序列包括但不限于以下：RefSEQ No.基因库登录号NM_174936.3(SEQ ID NO:1)、从核苷酸55036001至55068000(SEQ ID NO:2)截短的基因库登录号NC_000001.11、基因库登录号AK124635.1(SEQ ID NO:1545)、从核苷酸25475000至25504000(SEQ ID NO:1546)截短的基因库登录号NT_032977.8、基因库登录号DA092236.1(SEQ ID NO:1547)、基因库登录号DA803830.1(SEQ ID NO:1548)、基因库登录号DC352135.1(SEQ IDNO:1549)、和基因库登录号NR_110451.1(SEQ ID NO:1550)。

[0216] 杂交

[0217] 在一些实施例中，杂交发生在在此披露的化合物与PCSK9核酸之间。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键合(例如，沃森-克里克(Watson-Crick)、胡斯坦(Hoogsteen)或反向胡斯坦氢键合)。

[0218] 杂交能在不同的条件下发生。杂交条件是序列依赖性的，并且由待杂交的核酸分子的性质和组成决定。

[0219] 测定序列是否可与靶核酸特异性地杂交的方法是本领域熟知的。在某些实施例中，在此提供的化合物与PCSK9核酸特异性地杂交。

[0220] 互补性

[0221] 当将两个核碱基序列在相反方向上进行比对时，这样的寡核苷酸或其一个或多个区域的核碱基序列匹配另一个寡核苷酸或核酸或其一个或多个区域的核碱基序列，则寡核苷酸被说成与另一个核酸互补。如在此描述的，核碱基匹配或互补核碱基限于以下碱基对：腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)、以及5-甲基胞嘧啶(mC)和鸟嘌呤(G)，除非另外说明。互补寡核苷酸和/或核酸无需在每个核苷处都具有核碱基互补性，并且可以包括一个或多个核碱基错配。当此类寡核苷酸在每个核苷处都具有核碱基匹配而没有任何核碱基错配时，寡核苷酸是完全互补的或100％互补的。

[0222] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些实施例中，在此描述的化合物是反义化合物。在某些实施例中，化合物包括寡聚化合物。化合物与PCSK9核酸之间的非互补核碱基可以被耐受，只要该化合物仍然能够与靶核酸特异性地杂交。此外，化合物可以杂交到PCSK9核酸的一个或多个区段上，使得间插或相邻区段不涉及在杂交事件中(例如，环结构、错配或发夹结构)。

[0223] 在某些实施例中，在此提供的化合物或其指定部分与PCSK9核酸、其靶区域、靶区段、或指定部分是、至少是、或高达70％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、或100％互补的。在某些实施例中，在此提供的化合物或其指定部分与PCSK9核酸、其靶区域、靶区段、或指定部分是70％至75％、75％至80％、80％至85％、85％至90％、90％至95％、95％至100％或是在这些范围之间的任何数目互补的，。化合物与靶核酸的百分比互补性可以使用常规方法测定。

[0224] 例如，在化合物的20个核碱基中有18个与靶区域互补并且因此特异性杂交的化合物代表90％互补性。在这个实例中，剩余的非互补核碱基可以与互补核碱基成簇或散布，并且不需要彼此连续或与互补核碱基连续。因此，长18个核碱基、具有由与靶核酸完全互补的两个区域侧接的四个非互补核碱基的化合物与靶核酸具有77.8％的总体互补性。使用本领

域已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具)和PowerBLAST程序(Altschul等人,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],1990,215,403410;Zhang和Madden,Genome Res.[基因组研究],1997,7,649656)可以常规地确定化合物与靶核酸区域的互补性百分比。可以通过例如使用Smith和Waterman的算法(Adv.Appl.Math.[应用数学进展],1981,2,482489)的Gap程序(威斯康星序列分析软件包(Wisconsin Sequence Analysis Package),用于Unix的版本8,遗传学计算机集团(Genetics Computer Group),威斯康星州麦迪逊大学科技园(University Research Park,Madison Wis.)),使用默认设置确定百分比同源性、序列一致性或互补性。

[0225] 在某些实施例中,在此描述的化合物或其指定部分与靶核酸、或其指定部分完全互补(即100%互补)。例如,化合物可以与PCSK9核酸、或其靶区域、或靶区段或靶序列完全互补。如在此使用的,"完全互补"意指化合物的每个核碱基a与靶核酸的对应核碱基是互补的。例如,只要400个核碱基长的靶核酸中存在与20个核碱基的化合物完全互补的的相应的20个核碱基部分,则该化合物与该靶序列完全互补。完全互补也可以关于第一和/或第二核酸的指定部分来使用。例如,30个核碱基化合物的20个核碱基部分可以与400个核碱基长的靶序列"完全互补"。30个核碱基的化合物的20个核碱基部分与该靶序列完全互补,如果该靶序列具有相应的20个核碱基部分、其中每个核碱基与该化合物的20个核碱基部分互补的话。同时,整个30个核碱基的化合物可以完全或可以不完全与该靶序列互补,这取决于该化合物的剩余10个核碱基是否也与该靶序列互补。

[0226] 在某些实施例中,相对于该靶核酸,在此描述的化合物包括一个或多个错配的核碱基。在某些这样的实施例中,针对该靶标的反义活性被此类错配降低,但是针对非靶标的活性被降低更大的量。因此,在某些这样的实施例中,该化合物的选择性得以改进。在某些实施例中,该错配特异性地位于具有缺口体基序的寡核苷酸内。在某些这样的实施例中,该错配在离该缺口区域的5'-端的位置1、2、3、4、5、6、7、或8处。在某些这样的实施例中,该错配在离该缺口区域的3'-端的位置9、8、7、6、5、4、3、2、1处。在某些这样的实施例中,该错配在离该翼区域的5'-端的位置1、2、3、或4处。在某些这样的实施例中,该错配在离该翼区域的3'-端的位置4、3、2、或1处。在某些实施例中,该错配特异性地位于不具有缺口体基序的寡核苷酸内。在某些这样的实施例中,该错配在离寡核苷酸的5'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12处。在某些这样的实施例中,该错配在离寡核苷酸的3'端的位置2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12处。

[0227] 非互补核碱基的位置可以在该化合物的5'端或3'端。可替代地,非互补核碱基或核碱基可以在该化合物的内部位置处。当存在两个或更多个非互补核碱基时,它们可以是连续的(即连接的)或不连续的。在一个实施例中,非互补核碱基位于缺口体寡核苷酸的翼区段中。

[0228] 在某些实施例中,长、或长达11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个核碱基的在此描述的化合物相对于靶核酸(如PCSK9核酸)或其指定部分包括不超过4、不超过3、不超过2、或不超过1个非互补核碱基。

[0229] 在某些实施例中,长、或长达11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个核碱基的在此描述的化合物相对于靶核酸(如PCSK9核酸)或其指定部分包括不超过6、不超过5、不超过4、不超过3、不超过2、或不超过1个非互补核碱基。

[0230] 在某些实施例中，在此描述的化合物还包括与靶核酸的一部分互补的那些。如在此使用的，“部分”是指靶核酸的区域或区段内确定数目的连续的(即连接的)核碱基。“部分”也可以指化合物的确定数目的连续核碱基。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少8个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少9个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少10个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少11个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少12个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少13个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少14个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少15个核碱基部分互补。在某些实施例中，这些化合物与靶区段的至少16个核碱基部分互补。还考虑了与靶区段的至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或更多个核碱基部分、或由这些值中任两个所限定的范围互补的化合物。

[0231] 一致性

[0232] 在此提供的这些化合物也可以与特定核苷酸序列、SEQ ID NO、或由特定ION编号代表的化合物、或其部分具有确定的百分比一致性。在某些实施例中，在此描述的化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中，在此描述的化合物是修饰的寡核苷酸。如在此使用的，如果化合物具有与在此披露的序列相同的核碱基配对能力，则该反义化合物与在此披露的序列是一致的。例如，代替披露的DNA序列中的胸腺嘧啶而包含尿嘧啶的RNA被认为与该DNA序列是一致的，因为尿嘧啶和胸腺嘧啶两者均与腺嘌呤配对。还考虑了在此描述的化合物的缩短和加长形式以及相对于在此提供的化合物具有非一致碱基的化合物c。这些非一致碱基可以彼此相邻或分散遍及该化合物。化合物的百分比一致性根据相对于与它正在进行比较的序列具有一致碱基配对的碱基数来计算。

[0233] 在某些实施例中，在此描述的化合物或其部分与在此披露的化合物或SEQID NO、或其部分的一个或多个是，或至少是70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致的。在某些实施例中，在此描述的化合物与特定核苷酸序列、SEQ ID NO、或由特定ION编号代表的化合物、或其部分是约70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、或99％一致性，或这些值之间的任何百分比，其中这些化合物包括具有一个或多个错配的核碱基的寡核苷酸。在某些这样的实施例中，该错配在离寡核苷酸的5’端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12处。在某些这样的实施例中，该错配在离寡核苷酸的3’端的位置2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12处。

[0234] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括反义化合物或由其组成。在某些实施例中，将该反义化合物的一部分与该靶核酸的相同长度部分进行比较。在某些实施例中，将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25个核碱基的部分与该靶核酸的相同长度部分进行比较。

[0235] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸或由其组成。在某些实施例中，将该寡核苷酸的一部分与该靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施例中，将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25个核碱基的部分与该靶核酸的相同长度部分进行比较。

[0236] 某些修饰的化合物

[0237] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸或由其组成，该寡核苷酸由连

接的核苷组成。寡核苷酸可以是未经修饰的寡核苷酸(RNA或DNA)或可以是修饰的寡核苷酸。相对于未经修饰的RNA或DNA,修饰的寡核苷酸包括至少一种修饰(即,包括至少一种修饰的核苷(包含修饰的糖部分和/或修饰的核碱基)和/或至少一种修饰的核苷间连接)。

[0238] A.修饰的核苷

[0239] 修饰的核苷包括修饰的糖部分或修饰的核碱基或同时包括修饰的糖部分和修饰的核碱基。

[0240] 1.修饰的糖部分

[0241] 在某些实施例中,糖部分是非二环修饰的糖部分。在某些实施例中,修饰的糖部分是二环的或三环的糖部分。在某些实施例中,修饰的糖部分是糖代用品。此类糖代用品可以包括对应于修饰的糖部分其他类型的那些的一个或多个取代。

[0242] 在某些实施例中,修饰的糖部分是非二环修饰的糖部分,这些非二环修饰的糖部分包含具有一个或多个非环状取代基(包括但不限于2'、4'、和/或5'位处的取代基)的呋喃糖基环。在某些实施例中,非二环修饰的糖部分的一个或多个无环取代基是支链的。适合非二环修饰的糖部分的2'-取代基基团的实例包括但不限于:2'-F、2'-OCH_3("OMe"或"O-甲基")和2'-$O(CH_2)_2OCH_3$("MOE")。在某些实施例中,2'-取代基基团选自:卤素、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O-C_1-C_{10}烷氧基、O-C_1-C_{10}取代的烷氧基、O-C_1-C_{10}烷基、O-C_1-C_{10}取代的烷基、S-烷基、$N(R_m)$-烷基、O-烯基、S-烯基、$N(R_m)$-烯基、O-炔基、S-炔基、$N(R_m)$-炔基、O-烷基烯基(alkyleny1)-O-烷基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基、O-芳烷基、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$或$OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$,其中每个R_m和R_n独立地是H、氨基保护基团、或者取代的或未取代的C_1-C_{10}烷基,以及在Cook等人,U.S.6,531,584;Cook等人,U.S.5,859,221;以及Cook等人,U.S.6,005,087中描述的2'-取代基基团。这些2'-取代基基团的某些实施例可以进一步被独立地选自以下项的一个或多个取代基基团取代:羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇基、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基以及炔基。适合线性非二环修饰的糖部分的4'-取代基基团的实例包括但不限于烷氧基(例如,甲氧基)、烷基以及在Manoharan等人,WO 2015/106128中描述的那些。适于非二环修饰的糖部分的5'-取代基基团的实例包括但不限于:5'-甲基(R或S)、5'-乙烯基、和5'-甲氧基。在某些实施例中,非二环修饰的糖包括不止一种非桥接糖取代基,例如,2'-F-5'-甲基糖部分,并且该修饰的糖部分和修饰的核苷描述于Migawa等人,US2010/190837和Rajeev等人,US2013/0203836中。

[0243] 在某些实施例中,2'-取代的核苷或2'-非二环修饰的核苷包括包含选自以下项的线性2'-取代基基团的糖部分:F、NH_2、N_3、OCF_3、OCH_3、$O(CH_2)_3NH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、以及N-取代的乙酰胺($OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$),其中每个$R_m$和$R_n$独立地是H、氨基保护基团、或取代的或未取代的$C_1$-$C_{10}$烷基。

[0244] 在某些实施例中,2'-取代的核苷或2'-非二环修饰的核苷包括包含选自以下项的线性2'-取代基基团的糖部分:F、OCF_3、OCH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、以及$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$("NMA")。

[0245] 在某些实施例中,2'-取代的核苷或2'-非二环修饰的核苷包括包含选自以下项的线性2'-取代基基团的糖部分:F、OCH_3、和$OCH_2CH_2OCH_3$。

[0246] 包含修饰的糖部分(如非二环修饰的糖部分)的核苷通过该核苷的糖部分上的一个或多个取代的位置来提及。例如,包含2'-取代的或2-修饰的糖部分的核苷被称为2'-取代的核苷或2-修饰的核苷。

[0247] 某些修饰的糖部分包括形成第二环的桥接糖取代基,从而产生二环糖部分。在某些这样的实施例中,该二环糖部分在4'与2'呋喃糖环原子之间包括桥。此类4'到2'桥接糖取代基的实例包括但不限于:4'-CH_2-2'、4'-$(CH_2)_2$-2'、4'-$(CH_2)_3$-2'、4'-CH_2-O-2'("LNA")、4'-CH_2-S-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'("ENA")、4'-CH(CH_3)-O-2'(当处于S构型时,被称为"受约束的乙基"或"cEt")、4'-CH_2-O-CH_2-2'、4'-CH_2-N(R)-2'、4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2'("受约束的MOE"或"cMOE")及其类似物(参见例如,Seth等人,U.S.7,399,845;Bhat等人,U.S.7,569,686;Swayze等人,U.S.7,741,457,和Swayze等人,U.S.8,022,193)、4'-C(CH_3)(CH_3)-O-2'及其类似物(参见,例如Seth等人,U.S.8,278,283)、4'-CH_2-N(OCH_3)-2'及其类似物(参见,例如Prakash等人,U.S.8,278,425)、4'-CH_2-O-N(CH_3)-2'(参见,例如Allerson等人,U.S.7,696,345和Allerson等人,U.S.8,124,745)、4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(参见,例如,Zhou等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],2009,74,118-134)、4'-CH_2-C(=CH_2)-2'及其类似物(参见,例如Seth等人,U.S.8,278,426)、4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'、和4'-CH_2-N(R)-O-2',其中每个R、R_a、和R_b独立地是H、保护基团、或C_1-C_{12}烷基(参见,例如Imanishi等人,U.S.7,427,672)。

[0248] 在某些实施例中,此类4'至2'桥独立地包括从1至4个独立地选自以下项的连接的基团:-[C(R_a)(R_b)]$_n$-、-[C(R_a)(R_b)]$_n$-O-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)$_2$-、-S(=O)$_x$-、以及-N(R_a)-;

[0249] 其中:

[0250] x是0、1、或2;

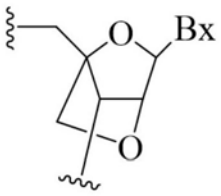
[0251] n是1、2、3、或4;

[0252] 每个R_a和R_b独立地是H、保护基团、羟基、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、C_5-C_7脂环基、取代的C_5-C_7脂环基、卤素、OJ_1、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、COOJ_1、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)$_2$-J_1)、或次硫酸基(sulfoxyl,S(=O)-J_1);并且每个J_1和J_2独立地是H、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环基、取代的杂环基、C_1-C_{12}氨基烷基、取代的C_1-C_{12}氨基烷基、或保护基团。

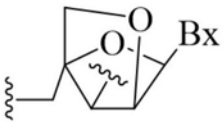
[0253] 另外的二环糖部分在本领域是已知的,参见,例如:Freier等人,Nucleic Acids Research[核酸研究],1997,25(22),4429-4443,Albaek等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],2006,71,7731-7740,Singh等人,Chem.Commun.[化学通讯]),1998,4,455-456;Koshkin等人,Tetrahedron[四面体],1998,54,3607-3630;Wahlestedt等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],2000,97,5633-5638;Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报],1998,8,2219-2222;Singh等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],1998,63,10035-10039;Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志],2007,129,8362-8379;Elayadi等人,Curr.Opinion Invens.Drugs[调查性药物新见],2001,2,558-561;Braasch等人,Chem.Biol.[化学与生物学],2001,8,1-7;

Orum等人,Curr.Opinion Mol.Ther.[分子治疗学新见],2001,3,239-243;Wengel等人,U.S.7,053,207,Imanishi等人,U.S.6,268,490,Imanishi等人,U.S.6,770,748,Imanishi等人,U.S.RE44,779;Wengel等人,U.S.6,794,499,Wengel等人,U.S.6,670,461;Wengel等人,U.S.7,034,133,Wengel等人,U.S.8,080,644;Wengel等人,U.S.8,034,909;Wengel等人,U.S.8,153,365;Wengel等人,U.S.7,572,582;和Ramasamy等人,U.S.6,525,191,Torsten等人,WO 2004/106356,Wengel等人,WO 1999/014226;Seth等人,WO 2007/134181;Seth等人,U.S.7,547,684;Seth等人,U.S.7,666,854;Seth等人,U.S.8,088,746;Seth等人,U.S.7,750,131;Seth等人,U.S.8,030,467;Seth等人,U.S.8,268,980;Seth等人,U.S.8,546,556;Seth等人,U.S.8,530,640;Migawa等人,U.S.9,012,421;Seth等人,U.S.8,501,805;Allerson等人,US2008/0039618;和Migawa等人,US2015/0191727。

[0254] 在某些实施例中,二环糖部分和掺入此类二环糖部分的核苷进一步通过同分异构构型来定义。例如,LNA核苷(在此描述的)可以处于α-L构型或处于β-D构型。

[0255] 

LNA (β-D-构型)
桥=4'-CH_2-O-2'



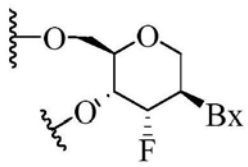
α-*L*-LNA (α-*L*-构型)
桥=4'-CH_2-O-2'

[0256] α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')或α-L-LNA二环核苷已经被掺入显示反义活性的寡核苷酸中(Frieden等人,NucleicAcidsResearch[核酸研究],2003,21,6365-6372)。在此,二环核苷的概述包括两种同分异构构型。当在此处的示例实施例中鉴定具体二环核苷(例如,LNA或cEt)的位置时,它们处于β-D构型,除非另外说明。

[0257] 在某些实施例中,修饰的糖部分包括一个或多个非桥接糖取代基和一个或多个桥接糖取代基(例如,5'-取代的和4'-2'桥接的糖)。

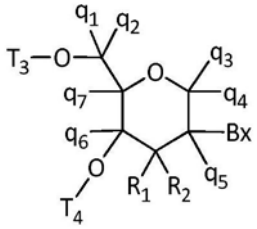
[0258] 在某些实施例中,修饰的糖部分是糖代用品。在某些这样的实施例中,该糖部分的氧原子被例如硫、碳或氮原子替换。在某些这样的实施例中,此类修饰的糖部分还包括在此描述的桥接和/或非桥接取代基。例如,某些糖代用品包括4'-硫原子和在2'-位(参见,例如Bhat等人,U.S.7,875,733和Bhat等人,U.S.7,939,677)和/或5'位处的取代。

[0259] 在某些实施例中,糖代用品包括具有不同于5个原子的环。例如,在某些实施例中,糖代用品包括六元四氢吡喃("THP")。此类四氢吡喃可以被进一步修饰或取代。含有此类修饰的四氢吡喃的核苷包括但不限于己糖醇核酸("HNA")、安尼妥(anitol)核酸("ANA")、甘露醇核酸("MNA")(参见,例如,Leumann,CJ.Bioorg.&Med.Chem.[生物有机化学与医药化学]2002,10,841-854)、氟HNA:

[0260] 

F-HNA

[0261] (“F-HNA”,参见例如,Swayze等人,U.S.8,088,904;Swayze等人,U.S.8,440,803;和Swayze等人,U.S.9,005,906,F-HNA还可以称为F-THP或3’-氟四氢吡喃)、以及包含另外的具有下式的修饰的THP化合物的核苷:

[0262] 

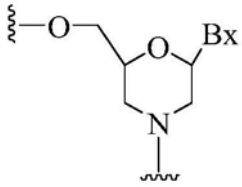
[0263] 其中,独立地,对于所述修饰的THP核苷中的每者:

[0264] Bx是核碱基部分;

[0265] T_3和T_4各自独立地是将该修饰的THP核苷连接至寡核苷酸的剩余部分的核苷间连接基团,或T_3和T_4之一是将该修饰的THP核苷连接至寡核苷酸的剩余部分的核苷间连接基团,并且T_3和T_4中另一者是H、羟基保护基团、连接的缀合物基团、或5’或3’-端基;q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、或取代的C_2-C_6炔基;并且每个R_1和R_2独立地选自:氢、卤素、取代的或未取代的烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$、和CN,其中X是O、S或NJ_1,并且每个J_1、J_2、和J_3独立地是H或C_1-C_6烷基。

[0266] 在某些实施例中,提供了修饰的THP核苷,其中q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自是H。在某些实施例中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中至少一个不同于H。在某些实施例中,q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中至少一个是甲基。在某些实施例中,提供了修饰的THP核苷,其中R_1和R_2之一是F。在某些实施例中,R_1是F,并且R_2是H,在某些实施例中,R_1是甲氧基,并且R_2是H,并且在某些实施例中,R_1是甲氧基乙氧基,并且R_2是H。

[0267] 在某些实施例中,糖代用品包括具有超过5个原子和超过一个杂原子的环。例如,已经报道了包含吗啉基糖部分的核苷及其在寡核苷酸中的使用(参见,例如,Braasch等人,Biochemistry[生物化学],2002,41,4503-4510和Summerton等人,U.S.5,698,685;Summerton等人,U.S.5,166,315;Summerton等人,U.S.5,185,444;以及Summerton等人,U.S.5,034,506)。如在此使用的,术语“吗啉基”意指具有以下结构的糖代用品:

[0268] 

[0269] 在某些实施例中,可以例如通过添加或改变来自以上吗啉基结构的不同取代基基团来修饰吗啉基。此类糖代用品在此被称为“修饰的吗啉基”。

[0270] 在某些实施例中,糖代用品包括非环状部分。包含此类非环状糖代用品的核苷和寡核苷酸的实例包括但不限于:肽核酸(“PNA”)、非环状丁基核酸(参见,例如,Kumar等人,Org.Biomol.Chem.[有机化学与生物分子化学],2013,11,5853-5865),并且核苷和寡核苷酸描述于Manoharan等人,US2013/130378中。

[0271] 在本领域中已知许多其他可以用于修饰的核苷中的二环和三环糖和糖代用品环系统。

[0272] 2.修饰的核碱基

[0273] 核碱基(或碱基)修饰或取代在结构上可与天然存在的或合成的未经修饰的核碱基区别,但是在功能上可与其互换。天然的和修饰的核碱基两者都能够参与氢键合。此类核碱基修饰可以赋予反义化合物以核酸酶稳定性、结合亲和力或一些其他有益的生物学特性。

[0274] 在某些实施例中,在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸。在某些实施例中,修饰的寡核苷酸包括一个或多个包含未经修饰的核碱基的核苷。在某些实施例中,修饰的寡核苷酸包括一个或多个包含经修饰的核碱基的核苷。在某些实施例中,修饰的寡核苷酸包括一个或多个不包含核碱基的核苷(被称为无碱基核苷)。

[0275] 在某些实施例中,修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤、以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施例中,修饰的核碱基选自:2-氨丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-丙炔基(C≡C-CH3)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-硫醇基、8-硫代烷基、8-羟基、8-氮杂和其他8-取代的嘌呤、5-卤代、(特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶、和5-卤代胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-去氮杂鸟嘌呤、7-去氮杂腺嘌呤、3-去氮杂鸟嘌呤、3-去氮杂腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基,疏水性碱基,混杂的碱基,大小扩大的碱基,以及氟化的碱基。另外的修饰的核碱基包括三环嘧啶,如1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮(G-钳)。修饰的核碱基还可以包括其中的嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环替换的那些,例如7-去氮杂-腺嘌呤、7-去氮杂鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。另外的核碱基包括披露于Merigan等人,U.S.3,687,808中的那些,披露于The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering[高分子科学与工程简明百科],Kroschwitz,J.I.编辑,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons),1990,858-859;Englisch等人,Angewandte Chemie[应用化学],国际版,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,Antisense Research and Applications[反义研究与应用],Crooke,S.T.和Lebleu,B.,编辑,CRC出版社,1993,273-288中的那些;以及披露于第6和第15章,Antisense Drug Technology[反义药物技术],Crooke S.T.编辑,CRC出版社,2008,163-166和442-443中的那些。

[0276] 传授了上文指出的修饰的核碱基中的某些以及其他修饰的核碱基的制备的公开物包括但不限于Manoharan等人,US 2003/0158403,Manoharan等人,US2003/0175906;Dinh等人,U.S.4,845,205;Spielvogel等人,U.S.5,130,302;Rogers等人,U.S.5,134,066;Bischofberger等人,U.S.5,175,273;Urdea等人,U.S.5,367,066;Benner等人,U.S.5,432,272;Matteucci等人,U.S.5,434,257;Gmeiner等人,U.S.5,457,187;Cook等人,U.S.5,459,255;Froehler等人,U.S.5,484,908;Matteucci等人,U.S.5,502,177;Hawkins等人,U.S.5,525,711;Haralambidis等人,U.S.5,552,540;Cook等人,U.S.5,587,469;Froehler等人,U.S.5,594,121;Switzer等人,U.S.5,596,091;Cook等人,U.S.5,614,617;Froehler等人,

U.S.5,645,985;Cook等人,U.S.5,681,941;Cook等人,U.S.5,811,534;Cook等人,U.S.5,750,692;Cook等人,U.S.5,948,903;Cook等人,U.S.5,587,470;Cook等人,U.S.5,457,191;Matteucci等人,U.S.5,763,588;Froehler等人,U.S.5,830,653;Cook等人,U.S.5,808,027;Cook等人,U.S.6,166,199;以及Matteucci等人,U.S.6,005,096。

[0277] 在某些实施例中,靶向PCSK9核酸的化合物包括一个或多个修饰的核碱基。在某些实施例中,该修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施例中,每个胞嘧啶都是5-甲基胞嘧啶。

[0278] 3.修饰的核苷间连接

[0279] RNA和DNA的天然存在的核苷间连接是3'至5'磷酸二酯连接。在某些实施例中,由于所希望的特性,例如像,增强的细胞摄取、对靶核酸的增强的亲和力、和在核酸酶存在下增加的稳定性,具有一个或多个修饰的(即,非天然存在的)核苷间连接的在此描述的化合物被选择为优于具有天然存在的核苷间连接的化合物。

[0280] 在某些实施例中,靶向PCSK9核酸的化合物包括一个或多个修饰的核苷间连接。在某些实施例中,该修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯连接。在某些实施例中,反义化合物的每个核苷间连接均为硫代磷酸酯核苷间连接。

[0281] 在某些实施例中,在此描述的化合物包括寡核苷酸。具有修饰的核苷间连接的寡核苷酸包括保留磷原子的核苷间连接以及不具有磷原子的核苷间连接。代表性的含磷核苷间连接包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯、以及硫代磷酸酯。制备含磷连接和非含磷连接的方法是熟知的。

[0282] 在某些实施例中,可以使用任何核苷间连接将修饰的寡核苷酸的核苷连接在一起。通过存在或不存在磷原子来定义两类主要的核苷间连接基团。代表性的含磷核苷间连接包括但不限于包含磷酸二酯键("P=O")的磷酸酯(也被称为未经修饰的或天然存在的连接)、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯、以及硫代磷酸酯("P=S")和二硫代磷酸酯("HS-P=S")。代表性的非含磷核苷间连接基团包括但不限于亚甲基甲亚氨基(-CH2-N(CH3)-O-CH2-)、硫代二酯、硫氨酯(-O-C(=O)(NH)-S-);硅氧烷(-O-SiH2-O-);以及N,N'-二甲基肼(-CH2-N(CH3)-N(CH3)-)。与天然存在的磷酸酯连接相比,修饰的核苷间连接可以用于改变(典型地是增加)寡核苷酸的核酸酶抗性。在某些实施例中,具有手性原子的核苷间连接可以被制备为外消旋混合物,或制备为单独的对映异构体。代表性的手性核苷间连接包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。制备含磷核苷间连接和非含磷核苷间连接的方法是本领域的技术人员所熟知的。

[0283] 中性核苷间连接包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(3'-CH2-N(CH3)-O-5')、酰胺-3(3'-CH2-C(=O)-N(H)-5')、酰胺-4(3'-CH2-N(H)-C(=O)-5')、缩甲乙醛(formacetal)(3'-O-CH2-O-5')、甲氧丙基、以及硫代缩甲乙醛(3'-S-CH2-O-5')。另外的中性核苷间连接包括包含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺的非离子连接(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research[反义研究中的碳水化合物修饰];Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编辑,ACS Symposium Series[ACS研讨会文集]580;第3和第4章,40-65)。另外的中性核苷间连接包括包含混合的N、O、S和CH2组成部分的非离子连接。

[0284] 在某些实施例中,寡核苷酸包括沿着该寡核苷酸或其区域安排成限定模式或修饰

的核苷间连接基序的修饰的核苷间连接。在某些实施例中，核苷间连接被安排成带缺口的基序。在这样的实施例中，两个翼区域的每个中的核苷间连接与缺口区域中的核苷间连接是不同的。在某些实施例中，翼中的核苷间连接是磷酸二酯，并且缺口中的核苷间连接是硫代磷酸酯。独立地选择核苷基序，所以具有带缺口的核苷间连接基序的此类寡核苷酸可以具有或可以没有带缺口的核苷基序，并且如果它的确具有带缺口的核苷基序，则翼和缺口长度可以相同或可以不相同。

[0285] 在某些实施例中，寡核苷酸包括具有交替的核苷间连接基序的区域。在某些实施例中，寡核苷酸包括一致修饰的核苷间连接的区域。在某些这样的实施例中，该寡核苷酸包括通过硫代磷酸酯核苷间连接均匀地连接的区域。在某些实施例中，该寡核苷酸通过硫代磷酸酯均匀地连接。在某些实施例中，该寡核苷酸的每个核苷间连接都选自磷酸二酯和硫代磷酸酯。在某些实施例中，该寡核苷酸的每个核苷间连接选择磷酸二酯和硫代磷酸酯，并且至少一种核苷间连接是硫代磷酸酯。

[0286] 在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少6个硫代磷酸酯核苷间连接。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少8个硫代磷酸酯核苷间连接。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少10个硫代磷酸酯核苷间连接。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少6个连续硫代磷酸酯核苷间连接的至少一个嵌段。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少8个连续硫代磷酸酯核苷间连接的至少一个嵌段。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少10个连续硫代磷酸酯核苷间连接的至少一个嵌段。在某些实施例中，该寡核苷酸包括至少一种12个连续硫代磷酸酯核苷间连接的至少一个嵌段。在某些这样的实施例中，至少一个此类嵌段位于该寡核苷酸的3’端。在某些这样的实施例中，至少一个此类嵌段位于该寡核苷酸的3’端的3个核苷内。

[0287] 在某些实施例中，寡核苷酸包括一个或多个甲基膦酸酯连接。在某些实施例中，具有缺口体核苷基序的寡核苷酸包括包含除一个或两个甲基膦酸酯连接之外的所有硫代磷酸酯连接的连接基序。在某些实施例中，一个甲基膦酸酯连接在具有缺口体核苷基序的寡核苷酸的中心缺口中。

[0288] 在某些实施例中，令人希望的是将硫代磷酸酯核苷间连接和磷酸二酯核苷间连接的数目安排成维持核酸酶抗性。在某些实施例中，令人希望的是将硫代磷酸酯核苷间连接的数目和位置以及磷酸二酯核苷间连接的数目和位置安排成维持核酸酶抗性。在某些实施例中，可以减少硫代磷酸酯核苷间连接的数目，并且可以增加磷酸二酯核苷间连接的数目。在某些实施例中，可以减少硫代磷酸酯核苷间连接的数目，并且可以增加磷酸二酯核苷间连接的数目，同时仍维持核酸酶抗性。在某些实施例中，令人希望的是减少硫代磷酸酯核苷间连接的数目，同时保留核酸酶抗性。在某些实施例中，令人希望的是增加磷酸二酯核苷间连接的数目，同时保留核酸酶抗性。

[0289] 4.某些基序

[0290] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸。寡核苷酸可以具有基序，例如未经修饰的和/或修饰的糖部分、核碱基、和/或核苷间连接的模式。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷，这些核苷包含修饰的糖。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷，这些核苷包含修饰的核碱基。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷间连接。在这样的实施例中，修饰的寡核苷酸的修

饰的、未经修饰的、和不同修饰的糖部分、核碱基、和/或核苷间连接限定了模式或基序。在某些实施例中，糖部分、核碱基、和核苷间连接的模式是各自彼此独立的。因此，修饰的寡核苷酸可以由其糖基序、核碱基基序和/或核苷间连接基序来描述(如在此使用的，独立于核碱基的序列，核碱基基序描述了对这些核碱基的修饰)。

[0291] a.某些糖基序

[0292] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸。在某些实施例中，寡核苷酸包括一种或多种类型的沿着该寡核苷酸或其区域安排成限定模式或糖基序的修饰的糖和/或未经修饰的糖部分。在某些情况下，此类糖基序包括但不限于在此讨论的糖修饰中的任一种。

[0293] 在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括具有缺口体基序的区域或由其组成，该缺口体基序包括两个外部区域或“翼”和中心或内部区域或“缺口”。缺口体基序的这三个区域(5’-翼、缺口、和3’-翼)形成连续序列的核苷，其中这些翼中每者的核苷的糖部分中的至少一些不同于该缺口的核苷的糖部分中的至少一些。具体地，至少每个翼的核苷的离缺口最近的糖部分(5’-翼的最3’核苷和3’-翼的最5’核苷)不同于相邻缺口核苷的糖部分，因此在翼与缺口之间限定了边界(即，翼/缺口接点)。在某些实施例中，缺口内的糖部分彼此相同。在某些实施例中，该缺口包括一个或多个具有以下糖部分的核苷，该糖部分不同于该缺口的一个或多个其他核苷的糖部分。在某些实施例中，这两个翼的糖基序彼此相同(对称缺口体)。在某些实施例中，5’-翼的糖基序不同于3’-翼的糖基序(不对称缺口体)。

[0294] 在某些实施例中，缺口体的翼包括1-5个核苷。在某些实施例中，缺口体的翼包括2-5个核苷。在某些实施例中，缺口体的翼包括3-5个核苷。在某些实施例中，缺口体的核苷全部是修饰的核苷。

[0295] 在某些实施例中，缺口体的缺口包括7-12个核苷。在某些实施例中，缺口体的缺口包括7-10个核苷。在某些实施例中，缺口体的缺口包括8-10个核苷。在某些实施例中，缺口体的缺口包括10个核苷。在某个实施例中，缺口体的缺口的每个核苷都是未经修饰的2’-脱氧核苷。

[0296] 在某些实施例中，该缺口体是脱氧缺口体。在这样的实施例中，每个翼/缺口接点的缺口侧上的核苷是未经修饰的2’-脱氧核苷，并且每个翼/缺口接点的翼侧上的核苷是修饰的核苷。在某些这样的实施例中，该缺口的每个核苷都是未经修饰的2’-脱氧核苷。在某些这样的实施例中，每个翼的每个核苷都是修饰的核苷。

[0297] 在某些实施例中，修饰的寡核苷酸具有完全修饰的糖基序，其中修饰的寡核苷酸的每个核苷包含修饰的糖部分。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括具有完全修饰的糖基序的区域，或由该区域组成，其中该区域的每个核苷包含修饰的糖部分。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括具有完全修饰的糖基序的区域或由其组成，其中该完全修饰的区域内的每个核苷都包括相同的修饰的糖部分，在此被称为一致修饰的糖基序。在某些实施例中，完全修饰的寡核苷酸是一致修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，一致修饰的寡核苷酸的每个核苷都包括相同的2’-修饰。

[0298] 在某些实施例中，修饰的寡核苷酸可以包括糖基序，该糖基序被描述于Swayze等人，US2010/0197762；Freier等人，US2014/0107330；Freier等人，US2015/0184153；和Seth等人，US2015/0267195，其中每项通过引用以其全部内容结合在此。

[0299] b.某些核碱基基序

[0300] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸。在某些实施例中，寡核苷酸包括沿着该寡核苷酸或其区域安排成限定模式或基序的修饰的和/或未经修饰的核碱基。在某些实施例中，每个核碱基都被修饰。在某些实施例中，这些核碱基都未被修饰。在某些实施例中，每个嘌呤或每个嘧啶被修饰。在某些实施例中，每个腺嘌呤被修饰。在某些实施例中，每个鸟嘌呤被修饰。在某些实施例中，每个胸腺嘧啶被修饰。在某些实施例中，每个尿嘧啶被修饰。在某些实施例中，每个胞嘧啶被修饰。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸中的一些或全部胞嘧啶核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0301] 在某些实施例中，修饰的寡核苷酸包括修饰的核碱基的嵌段。在某些这样的实施例中，该嵌段在该寡核苷酸的3'-端处。在某些实施例中，该嵌段在该寡核苷酸的3'-端的3个核苷内。在某些实施例中，该嵌段在该寡核苷酸的5'-端处。在某些实施例中，该嵌段在该寡核苷酸的5'-端的3个核苷内。

[0302] 在某些实施例中，具有缺口体基序的寡核苷酸包括包含修饰的核碱基的核苷。在某些这样的实施例中，包含修饰的核碱基的一个核苷在具有缺口体基序的寡核苷酸的中心缺口中。在某些这样的实施例中，所述核苷的糖部分是2'-脱氧核糖基部分。在某些实施例中，该修饰的核碱基选自:2-硫代嘧啶和5-丙炔嘧啶。

[0303] c.某些核苷间连接基序

[0304] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括寡核苷酸。在某些实施例中，寡核苷酸包括沿着该寡核苷酸或其区域安排成限定模式或基序的修饰的和/或未经修饰的核苷间连接。在某些实施例中，基本上每个核苷间连接基团都是磷酸酯核苷间连接(P=O)。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸的每个核苷间连接基团都是硫代磷酸酯(P=S)。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸的每个核苷间连接基团独立地选自硫代磷酸酯和磷酸酯核苷间连接。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸的糖基序是缺口体，并且该缺口内的核苷间连接全部是修饰的。在某些这样的实施例中，这些翼中的一些或所有核苷间连接是未经修饰的磷酸酯连接。在某些实施例中，末端核苷间连接是修饰的。

[0305] 5.某些修饰的寡核苷酸

[0306] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括修饰的寡核苷酸。在某些实施例中，将以上这些修饰(糖、核碱基、核苷间连接)掺入修饰的寡核苷酸中。在某些实施例中，修饰的寡核苷酸通过其修饰、基序、和总长度来表征。在某些实施例中，此类参数各自彼此独立。因此，除非另外指明，具有缺口体糖基序的寡核苷酸的每个核苷间连接都可以是修饰的或未经修饰的，并且可以或可以不遵循这些糖修饰的缺口体修饰模式。例如，糖缺口体的翼区域内的核苷间连接可以彼此相同或不同，并且可以与糖基序的缺口区域的核苷间连接相同或不同。同样地，独立于这些糖修饰的缺口体模式，此类缺口体寡核苷酸可以包括一个或多个修饰的核碱基。此外，在某些情况下，通过总长度或范围并且通过两个或更多个区域(例如，具有指定糖修饰的核苷的区域)的长度或长度范围来描述寡核苷酸，在这种情况下，可以选择针对具有超出指定范围的总长度的寡核苷酸的每个范围的数值。在此类情况下，两种因素必需满足。例如，在某些实施例中，修饰的寡核苷酸由15-20个连接的核苷组成并具有由三个区域(A、B、和C)组成的糖基序，其中区域A由具有指定糖基序的2-6个连接的核苷组成，区域B由具有指定糖基序的6-10个连接的核苷组成，并且区域C由具有指定糖基序的2-6个

连接的核苷组成。此类实施例不包括修饰的寡核苷酸，其中A和C各自由6个连接的核苷组成，并且B由10个连接的核苷组成(即使核苷的那些数量在A、B、和C的要求内允许)，因为这样的寡核苷酸的总长度是22，该长度超过修饰的寡核苷酸的总长度的上限(20)。在此，如果相对于一个或多个参数寡核苷酸的描述是未提及的，则这样的参数不受限。因此，仅被描述为具有缺口体糖基序而没有进一步描述的修饰的寡核苷酸可以具有任何长度、核苷间连接基序、和核碱基基序。除非另外指明，所有修饰都独立于核碱基序列。

[0307] 某些缀合的化合物

[0308] 在某些实施例中，在此描述的这些化合物包括寡核苷酸(修饰的或未修饰的)以及任选地一个或多个缀合物基团和/或端基或由其组成。缀合物基团由一个或多个缀合物部分和缀合物接头组成，该缀合物接头将缀合物部分连接至寡核苷酸。缀合物基团可以附接至寡核苷酸的任一端或两端和/或附接在任何内部位置处。在某些实施例中，缀合物基团附接至修饰的寡核苷酸的核苷的2'-位。某些实施例中，附接至寡核苷酸的任一端或两端的缀合物基团是端基。在某些这样的实施例中，缀合物基团或端基附接在寡核苷酸的3'和/或5'-端处。在某些这样的实施例中，缀合物基团(或端基)附接在寡核苷酸的3'-端处。在某些实施例中，缀合物基团附接在寡核苷酸的3'-端附近。在某些实施例中，缀合物基团(或端基)附接在寡核苷酸的5'-端处。在某些实施例中，缀合物基团附接在寡核苷酸的5'-端附近。

[0309] 在某些实施例中，该寡核苷酸被修饰。在某些实施例中，化合物的寡核苷酸具有与靶核酸互补的核碱基序列。在某些实施例中，寡核苷酸与信使RNA(mRNA)互补。在某些实施例中，寡核苷酸与有义转录物互补。

[0310] 端基的实例包括但不限于缀合物基团、加帽基团、磷酸酯部分、保护基团、修饰的或未经修饰的核苷、以及两个或更多个独立地修饰的或未经修饰的核苷。

[0311] A.某些缀合物基团

[0312] 在某些实施例中，寡核苷酸共价地附接至一个或多个缀合物基团。在某些实施例中，缀合物基团修饰该附接的寡核苷酸的一种或多种特性，包括但不限于药效学、药代动力学、稳定性、结合、吸收、组织分布、细胞分布、细胞摄取、电荷以及清除率。在某些实施例中，缀合物基团赋予附接的寡核苷酸新的特性，例如能够检测寡核苷酸的荧光团或报告基团。

[0313] 先前已经描述了某些缀合物基团和缀合物部分，例如:胆固醇部分(Letsinger等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]，1989，86，6553-6556)，胆酸(Manoharan等人，Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]，1994，4，1053-1060)，硫醚，例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan等人，N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年报]，1992，660，306-309;Manoharan等人，Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]，1993，3，2765-2770)，巯基胆固醇(Oberhauser等人，Nucl.AcidsRes.[核酸研究]，1992，20，533-538)，脂肪链，例如十二烷二醇或十一烷基残基(Saison-Behmoaras等人，EMBOJ.[欧洲分子生物学学会杂志]，1991，10，1111-1118;Kabanov等人，FEBS Lett.[欧洲生化学会联合会快报]，1990，259，327-330;Svinarchuk等人，Biochimie[生物化学]，1993，75，49-54)，磷脂例如二-十六烷基-外消旋-丙三醇或三乙基-铵1，2-二-O-十六烷基-外消旋-丙三基-3-H-磷酸酯(Manoharan等人，Tetrahedron Lett.[四面体快报]，1995，36，3651-3654;Shea等人，Nucl.Acids Res.[核酸研究]，1990，18，3777-3783)，聚胺或聚乙二

醇链(Manoharan等人,Nucleosides & Nucleotides[核苷&核苷酸],1995,14,969-973),或金刚烷乙酸,棕榈基部分(Mishra等人,Biochim.Biophys.Acta[生物化学与生物物理学学报],1995,1264,229-237),十八胺或己基氨基-羰基-羟胆固醇部分(Crooke等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.[药理学与实验治疗学杂志],1996,i,923-937),=生育酚基团(Nishina等人,Molecular Therapy Nucleic Acids[分子治疗-核酸],2015,4,e220;doi:10.1038/mtna.2014.72和Nishina等人,Molecular Therapy[分子治疗],2008,16,734-740),或GalNAc簇(例如,WO 2014/179620)。

[0314] 1.缀合物部分

[0315] 缀合物部分包括但不限于,嵌入剂、报告分子、聚胺、聚酰胺、肽、碳水化合物(例如,GalNAc)、维生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、巯基胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、菲啶、蒽醌、金刚烷、吖啶、荧光素、罗丹明、香豆素、荧光团、以及染料。

[0316] 在某些实施例中,缀合物部分包括活性药品,例如,阿司匹林、华法令、保泰松、布洛芬、舒洛芬、芬布芬、酮洛芬、(S)-(+)-普拉洛芬、卡洛芬、丹肌氨酸、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德、氟芬那酸、亚叶酸、苯并噻二嗪、氯噻嗪、二氮杂卓、吲哚美辛、巴比妥、头孢菌素、磺胺类药物、抗糖尿病药、抗菌药或抗生素。

[0317] 2.缀合物接头

[0318] 缀合物部分通过缀合物接头附接至寡核苷酸。在某些化合物中,缀合物基团是单一化学键(即,通过单键,缀合物部分经缀合物接头附接至寡核苷酸)。在某些实施例中,该缀合物接头包括链结构(如烃基链),或重复单位(如乙二醇、核苷、或氨基酸单位)的寡聚体。

[0319] 在某些实施例中,缀合物接头包括一个或多个选自以下项的基团:烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚、以及羟基氨基。在某些这样的实施例中,该缀合物接头包括选自以下项的基团:烷基、氨基、氧代、酰胺以及醚基。在某些实施例中,该缀合物接头包括选自烷基和酰胺基团的基团。在某些实施例中,该缀合物接头包括选自烷基和醚基的基团。在某些实施例中,该缀合物接头包括至少一个磷部分。在某些实施例中,该缀合物接头包括至少一个磷酸酯基团。在某些实施例中,该缀合物接头包括至少一个中性连接基团。

[0320] 在某些实施例中,缀合物接头(包括上文描述的缀合物接头)是双功能连接部分,例如本领域中已知的有用于将缀合物基团附接至母体化合物(如在此提供的寡核苷酸)的那些。通常,双功能连接部分包括至少两个官能团。官能团之一被选择为结合至化合物上的特定位点,并且另一官能团被选择为结合至缀合物基团。用于双功能连接部分中的官能团的实例包括但不限于用于与亲核基团反应的亲电子试剂和用于与亲电子基团反应的亲核试剂。在某些实施例中,双功能连接部分包括一个或多个选自以下项的基团:氨基、羟基、羧酸、硫醇基、烷基、烯基、以及炔基。

[0321] 缀合物接头的实例包括但不限于吡咯烷、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。其他缀合物接头包括但不限于取代的或未取代的C_1-C_{10}烷基、取代的或未取代的C_2-C_{10}烯基或取代的或未取代的C_2-C_{10}炔基,其中优选取代基基团的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、

羧基、苄基、苯基、硝基、硫醇基、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基以及炔基。

[0322] 在某些实施例中，缀合物接头包括1-10个接头-核苷。在某些实施例中，此类接头-核苷是修饰的核苷。在某些实施例中，此类接头-核苷包括修饰的糖部分。在某些实施例中，接头-核苷是修饰的。在某些实施例中，接头-核苷包括选自以下项的任选地受保护的杂环碱基：嘌呤、取代的嘌呤、嘧啶或取代的嘧啶。在某些实施例中，可切割的部分是选自以下项的核苷：尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基-5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、鸟嘌呤以及2-N-异丁酰基鸟嘌呤。通常理想的是接头-核苷在其到达靶组织后从该化合物上被切割下来。因此，接头-核苷通常通过可切割键彼此连接并与化合物的剩余部分连接。在某些实施例中，此类可切割的键是磷酸二酯键。

[0323] 在此，不认为接头-核苷是该寡核苷酸的一部分。因此，在以下实施例中，其中化合物包括由指定数目或范围的连接的核苷组成的和/或与参考核酸指定的百分比互补性的寡核苷酸，并且该化合物还包括包含缀合物接头的缀合物基团，该缀合物接头含有接头-核苷，那些接头-核苷不计入寡核苷酸的长度并且不用于确定寡核苷酸对于参考核酸的百分比互补性。例如，化合物可以包括(1)由8-30个核苷组成的修饰的寡核苷酸，和(2)包含1-10个接头-核苷的缀合物基团，这些接头-核苷与修饰的寡核苷酸的核苷邻接。在这样的化合物中的连续连接的核苷的总数超过30个。可替代地，化合物可以包括修饰的寡核苷酸，该寡核苷酸由8-30个核苷组成并且没有缀合物基团。在这样的化合物中的连续连接的核苷的总数不超过30个。除非另有说明，缀合物接头包括不超过10个接头-核苷。在某些实施例中，缀合物接头包括不超过5个接头-核苷。在某些实施例中，缀合物接头包括不超过3个接头-核苷。在某些实施例中，缀合物接头包括不超过2个接头-核苷。在某些实施例中，缀合物接头包括不超过1个接头-核苷。

[0324] 在某些实施例中，理想的是缀合物基团从寡核苷酸上切割下来。例如，在某些情况下，包含特定缀合物部分的化合物被特定细胞类型更好地吸收，但是一旦化合物被吸收，则理想的是缀合物基团被切割以释放未缀合的或母体寡核苷酸。因此，某些缀合物可以包含一个或多个可切割部分，典型地在缀合物接头内。在某些实施例中，可切割的部分是可切割的键。在某些实施例中，可切割的部分是包含至少一个可切割的键的一组原子。在某些实施例中，可切割的部分包括具有一个、两个、三个、四个、或超过四个可切割的键的一组原子。在某些实施例中，可切割的部分被选择性地在细胞或亚细胞区室(如溶酶体)内切割。在某些实施例中，可切割的部分被内源酶(如核酸酶)选择性地切割。

[0325] 在某些实施例中，可切割的键选自：酰胺、酯、醚、磷酸二酯的一个酯或两个酯、磷酸酯、氨基甲酸酯、或二硫化物。在某些实施例中，可切割的键是磷酸二酯的一个酯或两个酯。在某些实施例中，可切割的部分包括磷酸酯或磷酸二酯。在某些实施例中，该可切割的部分是寡核苷酸与缀合物部分或缀合物基团之间的磷酸酯连接。

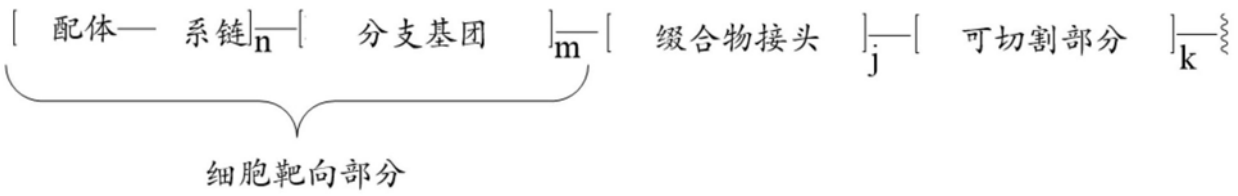
[0326] 在某些实施例中，可切割的部分包括一个或多个接头-核苷或由其组成。在某些这样的实施例中，一个或多个接头-核苷通过可切割的键彼此连接和/或与化合物的剩余部分连接。在某些实施例中，此类可切割的键是未经修饰的磷酸二酯键。在某些实施例中，可切割的部分是2'-脱氧核苷，该脱氧核苷通过磷酸酯核苷间连接附接至寡核苷酸的3'或5'-末端核苷并且通过磷酸酯或硫代磷酸酯连接共价地附接至缀合物接头或缀合物基团的剩余

部分。在某些这样的实施例中，该可切割的部分是2'-脱氧腺苷。

[0327] 3.某些靶向细胞的缀合物部分

[0328] 在某些实施例中，缀合物基团包括靶向细胞的缀合物部分。在某些实施例中，缀合物基团具有以下通式：

[0329]



[0330] 其中n是从1至约3(当n是1时m是0；当n是2或更大时m是1)，j是1或0，并且k是1或0。

[0331] 在某些实施例中，n是1，j是1并且k是0。在某些实施例中，n是1，j是0并且k是1。在某些实施例中，n是1，j是1并且k是1。在某些实施例中，n是2，j是1并且k是0。在某些实施例中，n是2，j是0并且k是1。在某些实施例中，n是2，j是1并且k是1。在某些实施例中，n是3，j是1并且k是0。在某些实施例中，n是3，j是0并且k是1。在某些实施例中，n是3，j是1并且k是1。

[0332] 在某些实施例中，缀合物基团包括具有至少一个系链配体的靶向细胞的部分。在某些实施例中，靶向细胞的部分包括两个共价地附接至分支基团的系链配体。在某些实施例中，靶向细胞的部分包括三个共价地附接至分支基团的系链配体。

[0333] 在某些实施例中，该靶向细胞的部分包括包含一个或多个选自以下项的基团的分支基团：烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚以及羟基氨基基团。在某些实施例中，该分支基团包括包含选自以下项的基团的分支的脂族基：烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚以及羟基氨基基团。在某些这样的实施例中，该分支的脂族基包括选自以下项的基团：烷基、氨基、氧代、酰胺以及醚基。在某些这样的实施例中，该分支的脂族基包括选自以下项的基团：烷基、氨基和醚基。在某些这样的实施例中，该分支的脂族基包括选自烷基和醚基的基团。在某些实施例中，该分支基团包括单环的或多环的环系统。

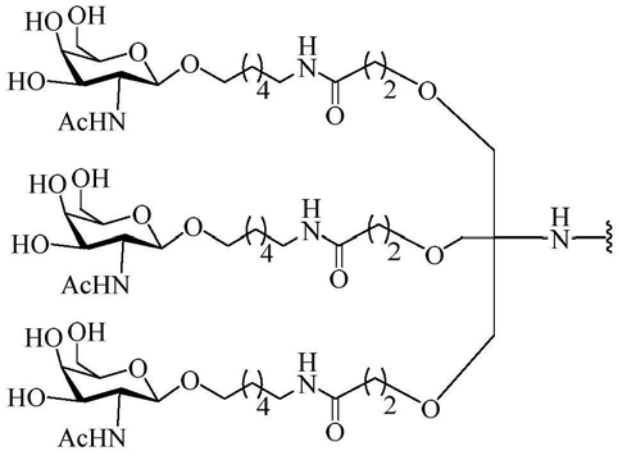
[0334] 在某些实施例中，靶向细胞的部分的每个系链以任何组合包括一个或多个选自以下项的基团：烷基、取代的烷基、醚、硫醚、二硫化物、氨基、氧代、酰胺、磷酸二酯、以及聚乙二醇。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自以下项的基团的直链脂族基：烷基、醚、硫醚、二硫化物、氨基、氧代、酰胺、以及聚乙二醇。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自以下项的基团的直链脂族基：烷基、磷酸二酯、醚、氨基、氧代、以及酰胺。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自以下项的基团的直链脂族基：烷基、醚、氨基、氧代、以及酰胺。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自以下项的基团的直链脂族基：烷基、氨基、和氧代。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自烷基和氧代的基团的直链脂族基。在某些实施例中，每个系链是以任何组合包含一个或多个选自烷基和磷酸二酯的基团的直链脂族基。在某些实施例中，每个系链包括至少一个磷连接基团或中性连接基团。在某些实施例中，每个系链包括长约6至约20个原子的链。在某些实施例中，每个系链包括长约10至约18个原子的链。在某些实施例中，每个系链包括的链长约10个原子。

[0335] 在某些实施例中，靶向细胞的部分的每个配体都对靶细胞上的至少一种类型的受

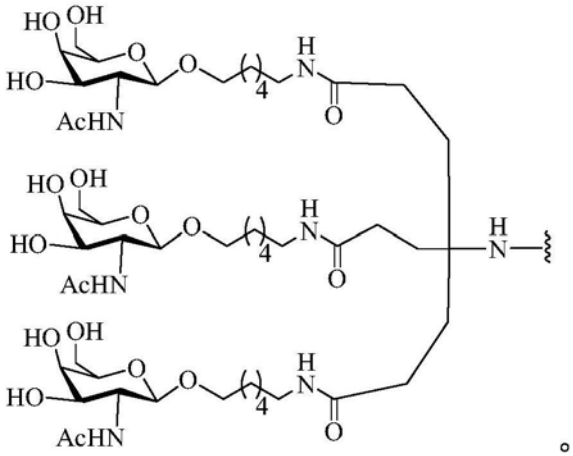
体具有亲和力。在某些实施例中，每个配体都对哺乳动物肝细胞表面上的至少一种类型的受体具有亲和力。在某些实施例中，每个配体都对肝脱唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R)具有亲和力。在某些实施例中，每个配体都是碳水化合物。在某些实施例中，每个配体都独立地选自半乳糖、N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、甘露糖、葡萄糖、葡糖胺以及海藻糖。在某些实施例中，每个配体都是N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)。在某些实施例中，该靶向细胞的部分包括3个GalNAc配体。在某些实施例中，该靶向细胞的部分包括2个GalNAc配体。在某些实施例中，该靶向细胞的部分包括1个GalNAc配体。

[0336] 在某些实施例中，靶向细胞的部分的每个配体都是碳水化合物、碳水化合物衍生物、修饰的碳水化合物、多糖、修饰的多糖、或多糖衍生物。在某些这样的实施例中，该缀合物基团包括碳水化合物簇(参见，例如，Maier等人，“Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting[缀合至用于细胞靶向的多价碳水化合物簇的反义寡核苷酸的合成]，”Bioconjugate Chemistry[生物缀合物化学]，2003，14，18-29，或Rensen等人，“Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor[用于将脂蛋白靶向肝脱唾液酸糖蛋白受体的新颖N-乙酰半乳糖胺封端的糖脂的设计与合成]，”J.Med.Chem.[药物化学杂志]2004，47，5798-5808，将其通过引用以其全文结合在此)。在某些这样的实施例中，每个配体都是氨基糖或硫糖。例如，氨基糖可以选自本领域已知的任何数目的化合物，如唾液酸、α-D-半乳糖胺、β-胞壁酸、2-脱氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡糖、4,6-二脱氧-4-甲酰胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡哺甘露糖、2-脱氧-2-磺氨基-D-吡喃葡糖和N-磺基-D-葡糖胺、以及N-乙醇酰基-α-神经氨酸。例如，硫糖可以选自5-硫代-β-D-吡喃葡糖、甲基2,3,4-三-O-乙酰基-1-硫代-6-O-三苯甲基-α-D-吡喃葡糖苷、4-硫代-β-D-吡喃半乳糖、以及乙基3,4,6,7-四-O-乙酰基-2-脱氧-1,5-二硫代-α-D-葡-庚吡喃糖苷(heptopyranoside)。

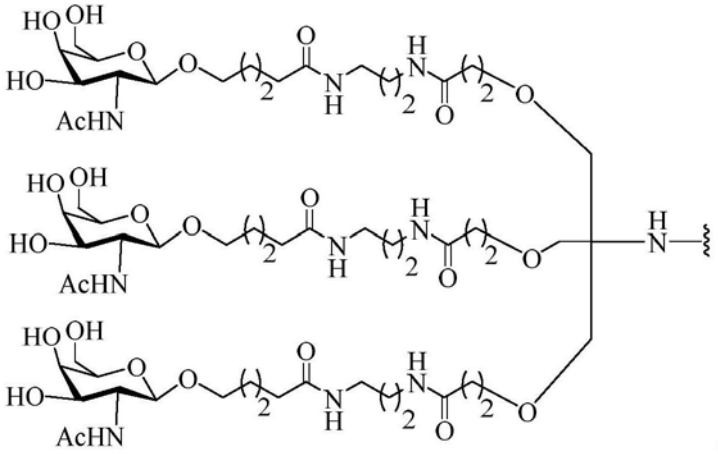
[0337] 在某些实施例中，缀合物基团包括具有以下式的靶向细胞的部分：

[0338] 

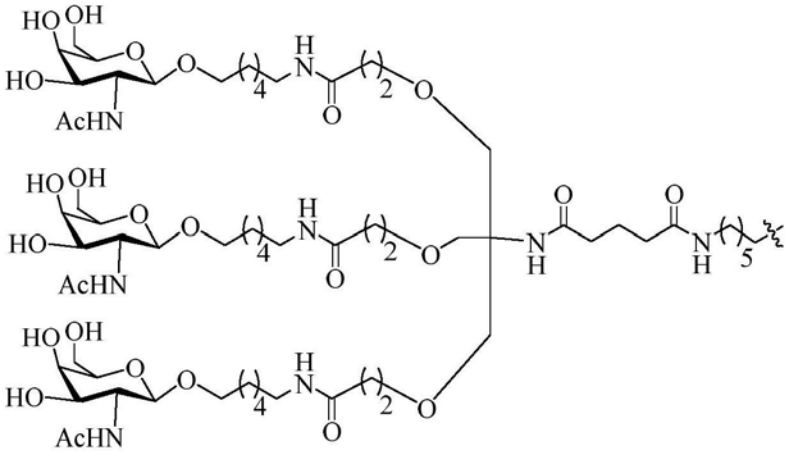
[0339] 在某些实施例中，缀合物基团包括具有以下化学式的靶向细胞的部分：

[0340] 

[0341] 在某些实施例中，缀合物基团包括具有下式的靶向细胞的部分：

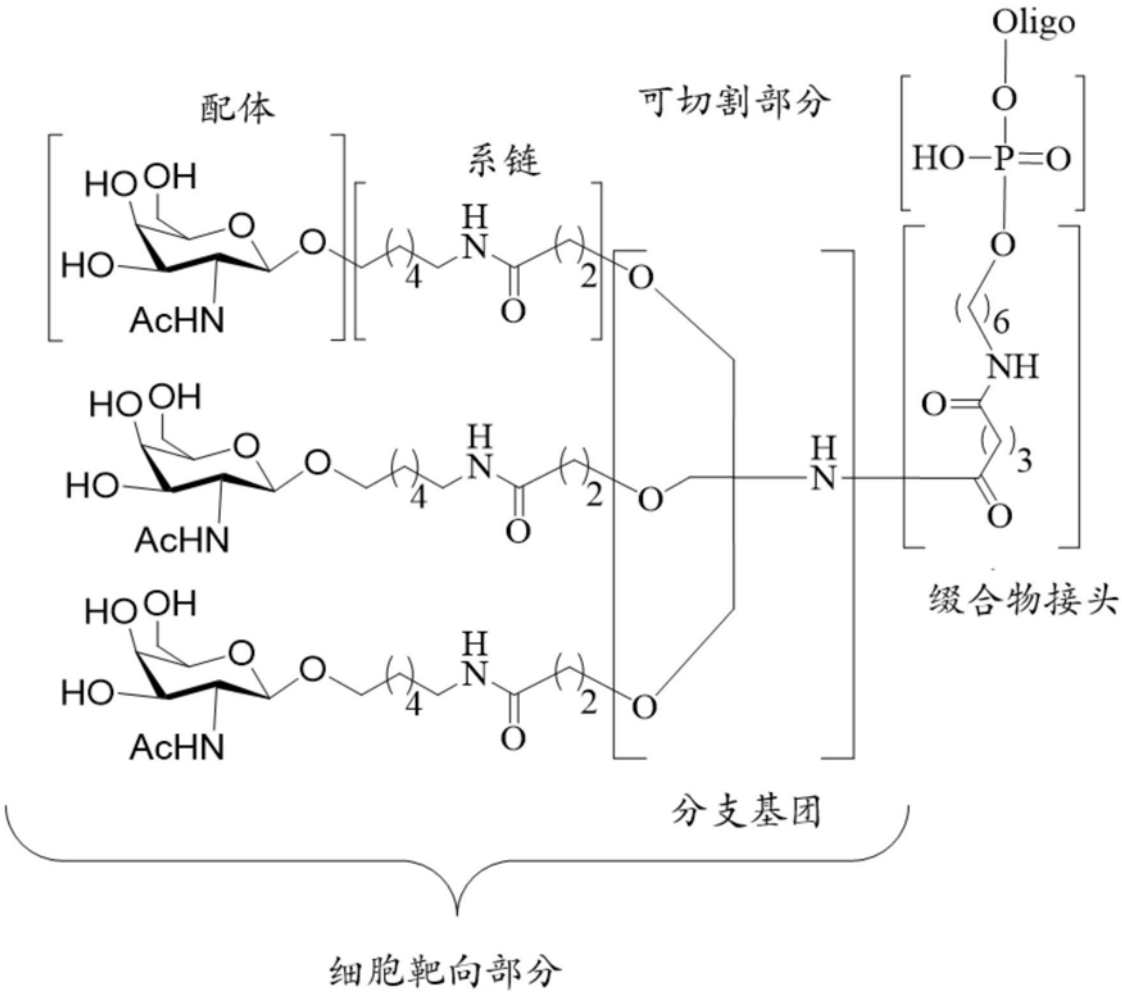
[0342] 

[0343] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括在此描述为“LICA-1”的缀合物基团。以下显示LICA-1在缀合物接头末端没有任选的可切割的部分：

[0344] 

[0345] 在某些实施例中，在此描述的化合物包括LICA-1和缀合物接头内的可切割的部分，该化合物具有下式：

[0346]



[0347] 其中oligo是寡核苷酸。

[0348] 传授了上文指出的包含缀合物基团、系链、缀合物接头、分支基团、配体、可切割的部分以及其他修饰的缀合物基团和化合物中某些的制备的代表性公开物包括但不限于US 5,994,517、US 6,300,319、US 6,660,720、US 6,906,182、US7,262,177、US 7,491,805、US 8,106,022、US 7,723,509、US 9,127,276、US2006/0148740、US 2011/0123520、WO 2013/033230和WO 2012/037254,Biessen等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]1995,38,1846-1852,Lee等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry[生物有机化学与医药化学]2011,19,2494-2500,Rensen等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]2001,276,37577-37584,Rensen等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]2004,47,5798-5808,Sliedregt等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]1999,42,609-618,以及Valentijn等人,Tetrahedron[四面体]1997,53,759-770,将其各自通过引用以其全文结合在此。

[0349] 在某些实施例中,在此描述的化合物包括包含缺口体或完全修饰的基序的修饰的寡核苷酸以及包含至少一个、两个、或三个GalNAc配体的缀合物基团。在某些实施例中,在此描述的化合物包括在以下参考文献任一项中所发现的缀合物基团:Lee,Carbohydr Res[碳水化合物研究],1978,67,509-514;Connolly等人,J Biol Chem[生物化学杂志],1982,257,939-945;Pavia等人,Int J Pep Protein Res[肽与蛋白质研究国际杂志],1983,22,539-548;Lee等人,Biochem[生物化学],1984,23,4255-4261;Lee等人,Glycoconjugate J

[糖缀合物杂志],1987,4,317-328;Toyokuni等人,Tetrahedron Lett[四面体快报],1990,31,2673-2676;Biessen等人,JMed Chem[药物化学杂志],1995,38,1538-1546;Valentijn等人,Tetrahedron[四面体],1997,53,759-770;Kim等人,Tetrahedron Lett[四面体快报],1997,38,3487-3490;Lee等人,Bioconjug Chem[生物缀合物化学],1997,8,762-765;Kato等人,Glycobiol[糖生物学],2001,11,821-829;Rensen等人,JBiol Chem[生物化学杂志],2001,276,37577-37584;Lee等人,Methods Enzymol[酶学方法],2003,362,38-43;Westerlind等人,Glycoconj J[糖缀合物杂志],2004,21,227-241;Lee等人,BioorgMed Chem Lett[生物有机化学与医药化学快报],2006,16(19),5132-5135;Maierhofer等人,Bioorg Med Chem[生物有机化学与医药化学],2007,15,7661-7676;Khorev等人,Bioorg Med Chem[生物有机化学与医药化学],2008,16,5216-5231;Lee等人,BioorgMed Chem[生物有机化学与医药化学],2011,19,2494-2500;Kornilova等人,Analyt Biochem[分析生物化学],2012,425,43-46;Pujol等人,Angew Chemie Int Ed Engl[应用化学-国际版],2012,51,7445-7448;Biessen等人,J Med Chem[药物化学杂志],1995,38,1846-1852;Sliedregt等人,J Med Chem[药物化学杂志],1999,42,609-618;Rensen等人,J Med Chem[药物化学杂志],2004,47,5798-5808;Rensen等人,Arterioscler Thromb Vasc Biol[动脉硬化血栓与血管生物学],2006,26,169-175;van Rossenberg等人,Gene Ther[基因治疗],2004,11,457-464;Sato等人,JAm Chem Soc[美国化学会志],2004,126,14013-14022;Lee等人,JOrg Chem[有机化学杂志],2012,77,7564-7571;Biessen等人,FASEBJ[美国实验生物学会联合会会志],2000,14,1784-1792;Rajur等人,Bioconjug Chem[生物缀合物化学],1997,8,935-940;Duff等人,Methods Enzymol[酶学方法],2000,313,297-321;Maier等人,Bioconjug Chem[生物缀合物化学],2003,14,18-29;Jayaprakash等人,Org Lett[有机快报],2010,12,5410-5413;Manoharan,Antisense Nucleic Acid Drug Dev[反义核酸药物开发],2002,12,103-128;Merwin等人,Bioconjug Chem[生物缀合物化学],1994,5,612-620;Tomiya等人,Bioorg Med Chem[生物有机化学与医药化学],2013,21,5275-5281;国际申请WO1998/013381;WO 2011/038356;WO 1997/046098;WO 2008/098788;WO 2004/101619;WO 2012/037254;WO2011/120053;WO 2011/100131;WO 2011/163121;WO 2012/177947;WO2013/033230;WO 2013/075035;WO 2012/083185;WO 2012/083046;WO2009/082607;WO 2009/134487;WO 2010/144740;WO 2010/148013;WO1997/020563;WO 2010/088537;WO 2002/043771;WO 2010/129709;WO2012/068187;WO 2009/126933;WO 2004/024757;WO 2010/054406;WO2012/089352;WO 2012/089602;WO 2013/166121;WO 2013/165816;美国专利4,751,219;8,552,163;6,908,903;7,262,177;5,994,517;6,300,319;8,106,022;7,491,805;7,491,805;7,582,744;8,137,695;6,383,812;6,525,031;6,660,720;7,723,509;8,541,548;8,344,125;8,313,772;8,349,308;8,450,467;8,501,930;8,158,601;7,262,177;6,906,182;6,620,916;8,435,491;8,404,862;7,851,615;公开的美国专利申请公开US 2011/0097264;US 2011/0097265;US2013/0004427;US 2005/0164235;US 2006/0148740;US 2008/0281044;US2010/0240730;US 2003/0119724;US 2006/0183886;US 2008/0206869;US2011/0269814;US 2009/0286973;US 2011/0207799;US 2012/0136042;US2012/0165393;US 2008/0281041;US 2009/0203135;US 2012/0035115;US2012/0095075;US 2012/0101148;US 2012/0128760;US 2012/0157509;US2012/

0230938;US 2013/0109817;US 2013/0121954;US 2013/0178512;US2013/0236968;US 2011/0123520;US 2003/0077829;US 2008/0108801;以及US 2009/0203132;将其各自通过引用以其全文而结合。

[0350] 组合物和用于配制药物组合物的方法

[0351] 可以将在此描述的化合物与药学上可接受的活性或惰性物质混合以制备药物组合物或配制品。组合物和用于配制药物组合物的方法取决于多个标准,包括但不限于给药途径、疾病程度。

[0352] 某些实施例提供了包含一种或多种化合物或其盐的药物组合物。在某些实施例中,这些化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中,这些化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些这样的实施例中,该药物组合物包括适合的药学上可接受的稀释剂或载体。在某些实施例中,药物组合物包括无菌盐溶液和一种或多种化合物。在某些实施例中,这样的药物组合物由无菌盐溶液和一种或多种化合物组成。在某些实施例中,该无菌盐水是药用级盐水。在某些实施例中,药物组合物包括一种或多种化合物和无菌水。在某些实施例中,药物组合物由一种化合物和无菌水组成。在某些实施例中,该无菌水是药用级水。在某些实施例中,药物组合物包括一种或多种化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施例中,药物组合物由一种或多种化合物和无菌PBS组成。在某些实施例中,该无菌PBS是药用级PBS。组合物和用于配制药物组合物的方法取决于多个标准,包括但不限于给药途径、疾病程度。

[0353] 可以在药物组合物中利用靶向PCSK9核酸的在此描述的化合物,这是通过将该化合物与适合的药学上可接受的稀释剂或载体组合。在某些实施例中,药学上可接受的稀释剂是水,如适于注射的无菌水。因此,在一个实施例中,在此描述的方法中采用的是包含靶向PCSK9核酸的化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。在某些实施例中,该药学上可接受的稀释剂是水。在某些实施例中,该化合物包括在此提供的修饰的寡核苷酸或由其组成。

[0354] 包含在此提供的化合物的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯、或此类酯的盐、或任何其他寡核苷酸,它们在被给予动物(包括人)后能够提供(直接地或间接地)生物上具有活性的代谢物或其残余物。在某些实施例中,这些化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施例中,该化合物包括修饰的寡核苷酸或由其组成。因此,例如,还撰写本披露涉及化合物的药学上可接受的盐、前药、这些前药的药学上可接受的盐、以及其他生物等效物。适合的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0355] 前药可以包括在化合物的一端或两端掺入另外的核苷,所述核苷在体内被内源核酸酶切割,以形成活性化合物。

[0356] 在某些实施例中,这些化合物或组合物进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0357] 某些选择的化合物

[0358] 在若干细胞类型中在体外对具有各种长度、化学成分、和基序的大约1540种新设计的化合物和几种先前披露的化合物测试其对人类PCSK9mRNA的影响(实例1-2)。在体外以单剂量针对效力测试的1540种化合物中,在HepG2细胞中针对剂量依赖性抑制测试183种选择的化合物(实例2)。由剂量响应测定测试的183种化合物中,在啮齿动物中针对单剂量体

内可耐受性选择134种寡核苷酸。这134种寡核苷酸与THA-C6-GalNAc3-(3R,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-醇磷酸酯端帽(此后被称为3'-THA)在3'端是缀合的。

[0359] 在单剂量啮齿动物可耐受性模型中,给予BALB/c小鼠高浓度3'-THA寡核苷酸,并且测量肝功能标记物(如丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶)(实例3)。ISIS 863413(SEQ ID NO:1096)、ISIS 863419(SEQ ID NO:1419)、ISIS863424(SEQ ID NO:1297)、ISIS 863425(SEQ ID NO:1528)、ISIS 863427(SEQ ID NO:1145)、ISIS 863433(SEQ ID NO:1223)、ISIS 863434(SEQ ID NO:377)、ISIS 863436(SEQ ID NO:763)、ISIS 863437(SEQ ID NO:994)、ISIS 863438(SEQ ID NO:1071)、ISIS 863439(SEQ ID NO:1147)、ISIS 863441(SEQ ID NO:1302)、ISIS 863444(SEQ ID NO:1149)、ISIS 863445(SEQ ID NO:455)、ISIS 863448(SEQ ID NO:1380)、ISIS 863452(SEQ ID NO:691)、ISIS 863472(SEQ ID NO:926)、ISIS 863473(SEQ ID NO:1233)、ISIS 863474(SEQ ID NO:619)、ISIS 863475(SEQ ID NO:388)、ISIS 863477(SEQ ID NO:1542)、ISIS 863479(SEQ ID NO:1158)、ISIS 863480(SEQ ID NO:1235)、ISIS 863481(SEQ ID NO:389)、ISIS 863482(SEQ ID NO:1312)、ISIS 863483(SEQ ID NO:1240)、ISIS 863484(SEQ ID NO:549)、ISIS 863485(SEQ ID NO:550)、ISIS 863486(SEQ ID NO:781)、ISIS 863489(SEQ ID NO:939)、ISIS 863490(SEQ ID NO:1016)、ISIS 863491(SEQ ID NO:1243)、ISIS 863493(SEQ ID NO:629)、ISIS 863494(SEQ ID NO:1017)、ISIS 863495(SEQ ID NO:1092)、ISIS 863496(SEQ ID NO:1244)、ISIS 863497(SEQ ID NO:554)、ISIS 863498(SEQ ID NO:478)、ISIS 863499(SEQ ID NO:1094)、ISIS 863502(SEQ ID NO:563)、ISIS 863506(SEQ ID NO:410)、ISIS 863507(SEQ ID NO:1411)、ISIS 863509(SEQ ID NO:721)、ISIS 863510(SEQ ID NO:1258)、ISIS 863511(SEQ ID NO:645)、ISIS 863512(SEQ ID NO:955)、ISIS 863514(SEQ ID NO:1413)、ISIS 863516(SEQ ID NO:881)、ISIS 863517(SEQ ID NO:648)、ISIS 863518(SEQ ID NO:725)、ISIS 863520(SEQ ID NO:1111)、ISIS 863522(SEQ ID NO:1188)、ISIS 863524(SEQ ID NO:885)、ISIS 863525(SEQ ID NO:504)、ISIS 863526(SEQ ID NO:1043)、ISIS 863527(SEQ ID NO:1195)、ISIS 863531(SEQ ID NO:426)、ISIS 863533(SEQ ID NO:427)、ISIS 863536(SEQ ID NO:585)、ISIS 863537(SEQ ID NO:1047)、ISIS 863538(SEQ ID NO:353)、ISIS 863539(SEQ ID NO:1352)、ISIS 863541(SEQ ID NO:1203)、ISIS 863545(SEQ ID NO:1516)、ISIS 863547(SEQ ID NO:1213)、ISIS 863548(SEQ ID NO:367)、ISIS 863549(SEQ ID NO:1061)、ISIS 863550(SEQ ID NO:523)、ISIS 863552(SEQ ID NO:831)、以及ISIS 863553(SEQ ID NO:908)在此研究中被认为是可耐受的,并且被选择用于在转基因小鼠模型中的进一步评估。

[0360] 在PCSK9转基因小鼠可耐受性模型中,给予小鼠3'-THA缀合的寡核苷酸,并且测量丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆固醇、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯的血浆水平(实例4)。发现ISIS 863433、ISIS 863490、ISIS 863512、ISIS 863527、ISIS 863538、ISIS 863425、ISIS 863438、ISIS 863439、ISIS 863444、ISIS 863413、ISIS 863434、ISIS 863436、ISIS 863494、以及ISIS 863539是可耐受的。这些选择的寡核苷酸序列与三己基氨基-(THA)-C6GalNAC3端帽在5'端是缀合的(此后被称为5'-THA),并且在CD-1小鼠模型中进行测试。5'THA缀合的寡核苷酸是ISIS 845219、ISIS 863568、ISIS 863576、ISIS 863577、ISIS863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863637、ISIS 863655、ISIS 863670、ISIS 863681、和ISIS 863682。

[0361] 在CD-1小鼠可耐受性模型中，对小鼠持续六周给予不同剂量的反义寡核苷酸，并且测量可耐受性标记物，例如肝和肾功能标记物(ALT、AST、白蛋白、BUN、肌酸酐、和胆红素的血浆水平)；血液标记物(针对RBC、WBC、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、和单核细胞、以及血红蛋白的血细胞计数、血细胞比容、和MCV含量)以及体重和器官重量(实例5)。只有那些寡核苷酸被选择用于大鼠模型中的进一步评估，其中治疗产生了这样的标记物的血浆水平，这些标记物在用反义寡核苷酸处理后处于预期范围内。选择ISIS 863568、ISIS 863576、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、以及ISIS 863681用于大鼠模型中的进一步研究。

[0362] 在斯普拉-道来大鼠(Sprague-Dawley rat)模型中，类似地，对这些大鼠持续六周给予反义寡核苷酸，并且测量可耐受性标记物，例如肝功能标记物(ALT、AST、白蛋白、BUN、肌酸酐、和胆红素的血浆水平)；肾功能标记物(肌酸酐和总蛋白的尿水平)，以及每周的体重和最终的器官重量(实例6)。

[0363] 还针对这些寡核苷酸的粘度进行测试(实例8)并且在标准测试下发现所有的寡核苷酸在其粘度方面均是最佳的。

[0364] 在PCSK9转基因小鼠模型中针对功效在剂量依赖性四周的研究中测试ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681(实例7)。在4周结束时，针对PCSK9mRNA表达水平分析小鼠肝，并且计算ED_{50}。另外，测量肝中的PCSK9血浆蛋白水平、LDL-胆固醇血浆水平、和LDL-受体水平。观察到用反义寡核苷酸的治疗导致PCSK9肝mRNA表达水平的抑制、血浆中LDL-胆固醇水平的降低、以及对应的肝中LDL受体水平的升高。特别地，发现ISIS 863633治疗是有效的。

[0365] 在食蟹猴中在12周的研究中针对活性、药代动力学曲线、和可耐受性对ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681进行测试(实例9)。用与恒河猴基因序列完全交叉反应性的化合物的治疗导致肝组织中PCSK9mRNA表达的降低。特别地，与PBS对照相比，用ISIS 863633、ISIS 863670、和ISIS 863681的治疗导致肝组织中PCSK9mRNA表达的降低。与PBS对照相比，指出ISIS863633导致PCSK9mRNA表达的最高降低。PCSK9蛋白水平、LDL-胆固醇水平、总胆固醇水平、和肝的LDL-受体水平砝码的变化是PCSK9mRNA水平抑制的结果。用ISIS 863633、ISIS 863670、和ISIS 863681的处理导致PCSK9蛋白水平、LDL-胆固醇水平、总胆固醇水平的降低和肝的LDL-受体水平的诱导，其中ISIS 863633导致最大的变化。用反义寡核苷酸的治疗不导致HDL-胆固醇或甘油三酯水平方面的任何变化。因此，就活性而言，在猴研究中ISIS 863633是最有效的。在这些猴子中用这些化合物的治疗是耐受良好的，尤其是用ISIS863633的治疗。

[0366] 将新化合物与先前设计的化合物相比，这些先前设计的化合物包括ISIS405879和ISIS 405995，它们已经在先前被确定为体外的最强效的反义化合物中的一些(参见，例如美国专利8,084,437)以及ISIS 431131和ISIS 480604，以及在先前被描述于美国专利9,127,276中(实例10)。面对面(head-to-head)比较表明ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681比先前公开披露的寡核苷酸中的任一种更有效。

[0367] 因此，在此提供的是具有一种或多种改进特性中任一种的化合物。在某些实施例中，如在此描述的这些化合物是强效和可耐受的。

[0368] 实例

[0369] 以下实例描述了用于鉴定靶向PCSK9的先导化合物的筛选过程。在筛选的超过1540种寡核苷酸中，ISIS 863568、ISIS 863579、ISIS 863581、ISIS 863582、ISIS 863587、ISIS 863633、ISIS 863655、ISIS 863670、和ISIS 863681作为靠前的先导化合物而出现。特别地，在超过1540种寡核苷酸中ISIS 863633展示出就效力和/或可耐受性而言最佳的特性组合。

[0370] 非限制性披露和通过引用结合

[0371] 虽然本文件所附序列表将每个序列根据需要鉴定为“RNA”或“DNA”，但实际上那些序列可以用化学修饰的任何组合进行修饰。本领域的技术人员应容易地意识到，如“RNA”或“DNA”这样的名称描述修饰的寡核苷酸在某些情况下是任意的。例如，包含含有2’-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可以被描述为具有修饰的糖(针对DNA的天然2’-H为2’-OH)的DNA或具有修饰的碱基(针对RNA的天然尿嘧啶为胸腺嘧啶(甲基化的尿嘧啶))的RNA。如在此提供的，针对mRNA抑制测定的名称‘0’仅仅表示该反义寡核苷酸不抑制mRNA表达水平。

[0372] 因此，在此提供的核酸序列(包括但不限于在序列表中的那些)旨在涵盖含有任何组合的天然或修饰的RNA和/或DNA的核酸，包括但不限于具有修饰的核碱基的此类核酸。作为另外的实例而非限制，具有核碱基序列“ATCGATCG”的寡核苷酸涵盖具有这样的核碱基序列的任何寡核苷酸，无论是修饰的还是未经修饰的，包括但不限于包含RNA碱基的此类化合物，如具有序列“AUCGAUCG”的那些以及具有一些DNA碱基和一些RNA碱基如“AUCGATCG”的那些，以及具有其他修饰的核碱基例如“AT^{m}CGAUCG”的化合物(其中^{m}C表示含有在5-位置处的甲基基团的胞嘧啶碱)。

[0373] 尽管在此描述的某些化合物、组合物和方法已经根据某些实施例具体地进行了描述，但以下实例仅用以说明在此描述的化合物并不旨在限制它们。在本申请中引用的各个参考文献通过引用以其全文结合在此。

[0374] 实例1:3-10-3cEt缺口体对HepG2细胞中人类PCSK9的反义抑制

[0375] 设计靶向PCSK9核酸的反义寡核苷酸并且针对其在体外对PCSK9mRNA的作用进行测试。将下表中的嵌合反义寡核苷酸设计为3-10-3cEt缺口体。这些缺口体长16个核苷，其中中心缺口区段由十个2’-脱氧核苷构成，并且在三个核苷各自的5’端和3’端侧接翼区段。5’翼区段中的每个核苷和3’翼区段中的每个核苷都具有cEt糖修饰。遍及每个缺口体的核苷间连接都是硫代磷酸酯(P＝S)连接。遍及每个缺口体的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。

[0376] “起始位点”指示缺口体所靶向的人类基因序列中的最5’核苷。“终止位点”指示缺口体所靶向的人类基因序列中的最3’核苷。下表中所列的每个缺口体都被靶向人类PCSK9mRNA(在此指定为SEQ ID NO:1(基因库登录号NM_174936.3))或人类PCSK9基因组序列(在此指定为SEQ ID NO:2(从核苷酸55036001至55068000截短的基因库登录号NC_000001.11))。‘n/a’指示反义寡核苷酸并未以100％互补性靶向该特定基因序列。

[0377] 在一系列具有类似培养条件的实验中对这些反义寡核苷酸进行测试。将每个实验

的结果呈现在如下所示的单独的表中。

[0378] 研究1

[0379] 使用电穿孔用1,000nM反义寡核苷酸以每孔20,000个细胞的密度转染培养的HepG2细胞。先前在WO2014179620中披露的ISIS 431131作为基准寡核苷酸也被包括在该研究中。在大约24小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。若干新设计的寡核苷酸比先前披露的寡核苷酸ISIS 431131更强效。

[0380] 表1

[0381] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0382]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	3	N/A	N/A	3
859373	N/A	N/A	TCTGCCGTCCTTCCCA	36	4562	4577	4
859377	N/A	N/A	AGCATCTGCCGTCCTT	62	4566	4581	5
859381	N/A	N/A	TGTCAAGCACCACAGC	31	5010	5025	6
859385	N/A	N/A	TGACTTGTCAAGCACC	61	5015	5030	7
859389	N/A	N/A	ATAAGTGACTTGTCAA	45	5020	5035	8
859393	N/A	N/A	GCATTGTAAGTTCACT	84	5138	5153	9
859397	N/A	N/A	GCTTGCATTGTAAGTT	29	5142	5157	10
859401	N/A	N/A	GGTTTTCCCAGCTCTG	85	5897	5912	11
859405	N/A	N/A	CTCTGGTTTTCCCAGC	72	5901	5916	12
859409	N/A	N/A	CCACCTCTGGTTTTCC	67	5905	5920	13
859413	N/A	N/A	GTCTGCTCCAACTGCT	43	6714	6729	14
859417	N/A	N/A	CTCTTGTCTGCTCCAA	55	6719	6734	15
859421	N/A	N/A	TTTAGCTCTTGTCTGC	45	6724	6739	16
859425	N/A	N/A	GCAAGTCCCTGCTAGA	18	11238	11253	17
859429	N/A	N/A	CACCTGCAAGTCCCTG	15	11243	11258	18
859433	N/A	N/A	ATTGCCACCTGCAAGT	4	11248	11263	19
859437	N/A	N/A	TCATTCTCTCCTCAGG	58	11294	11309	20
859441	N/A	N/A	TGGACCCACCACATTG	34	11383	11398	21
859445	N/A	N/A	TGCATGGACCCACCAC	61	11387	11402	22
859449	N/A	N/A	CATGTTGCATGGACCC	61	11392	11407	23
859453	N/A	N/A	ACAGTAGCCCCCCAAC	46	11608	11623	24
859457	N/A	N/A	TCACACAGTAGCCCCC	52	11612	11627	25
859461	N/A	N/A	AAAGTCACACAGTAGC	51	11616	11631	26
859465	N/A	N/A	GGTCACACAGTTTGGG	58	11639	11654	27
859469	N/A	N/A	ACATATGCAAGGTCAC	74	11649	11664	28
859473	N/A	N/A	ACTCAGACATATGCAA	32	11655	11670	29
859477	N/A	N/A	AGTGTCCCTCTTGGTC	59	11950	11965	30
859481	N/A	N/A	TGCCAGTGTCCCTCTT	37	11954	11969	31
859485	N/A	N/A	TGATCCTCTGCCAGTG	58	11962	11977	32
859489	N/A	N/A	TCTGTGATCCTCTGCC	50	11966	11981	33
859493	N/A	N/A	GGTCTCTGTGATCCTC	67	11970	11985	34
859497	N/A	N/A	AGCTCTAGGGCCCATG	6	12671	12686	35
859501	N/A	N/A	AGCCAGCTCTAGGGCC	0	12675	12690	36
859505	N/A	N/A	GTGGGTGCTCAAAACG	28	12924	12939	37
859509	N/A	N/A	AATAATGCCCCCGTAG	26	13176	13191	38
859513	N/A	N/A	CTGGTTAATAATGCCC	47	13182	13197	39
859517	N/A	N/A	CTGGATACATTGGCAG	25	14125	14140	40
859521	N/A	N/A	CTCTGAGTGTGTTAGG	54	14473	14488	41
859525	N/A	N/A	TGCTCTCTGAGTGTGT	26	14477	14492	42

[0383]

859529	N/A	N/A	GCATGCTGAGCAGGTC	78	14541	14556	43
859533	N/A	N/A	TGTAGCATGCTGAGCA	73	14545	14560	44
859537	N/A	N/A	ATTCAGTGGCTGCTCT	0	14755	14770	45
859541	N/A	N/A	GAGCAATTCAGTGGCT	24	14760	14775	46
859310	979	994	TCCTCGGGCACATTCT	34	16371	16386	47
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	8	16705	16720	48
859545	N/A	N/A	ATTTAGCAGCTACGGC	35	17441	17456	49
859549	N/A	N/A	CAACTATTTAGCAGCT	36	17446	17461	50
859553	N/A	N/A	AGGTTACCGCTGTCAG	73	20914	20929	51
859557	N/A	N/A	GACCTAGGTTACCGCT	33	20919	20934	52
859314	1498	1513	CCACTCTGTGACACAA	79	21470	21485	53
859318	1503	1518	ATGTCCCACTCTGTGA	49	21475	21490	54
859561	N/A	N/A	CTCGAAGGTAAGCCGC	66	21891	21906	55
859565	N/A	N/A	CAGCACTGTCCTGCAG	20	22880	22895	56
859569	N/A	N/A	TTTTTGCTGGTTTGAG	34	23030	23045	57
859573	N/A	N/A	CACTTTTTTGCTGGTT	58	23034	23049	58
859577	N/A	N/A	AATTCCACTTTTTTGC	15	23039	23054	59
859581	N/A	N/A	ATCTGTGCACTATCCT	28	23069	23084	60
859585	N/A	N/A	TGGCATCTGTGCACTA	55	23073	23088	61
859589	N/A	N/A	TCTCACACGAGCATTA	16	23176	23191	62
859593	N/A	N/A	CTGCCTCTCACACGAG	46	23181	23196	63
859597	N/A	N/A	TCTTATGGAGGAGGAA	23	23853	23868	64
859601	N/A	N/A	TGTTTTCGACACAGGG	68	24225	24240	65
859605	N/A	N/A	GGCATGTTTTCGACAC	68	24229	24244	66
859609	N/A	N/A	CATCTTTTCAGTACTC	43	26516	26531	67
859613	N/A	N/A	ATCGCATCTTTTCAGT	31	26520	26535	68
859322	2429	2444	CTGTCACTGGAGCTCC	26	27572	27587	69
859325	2495	2510	GTCGGAACCATTTTAA	34	27638	27653	70
859329	2501	2516	GGACAAGTCGGAACCA	29	27644	27659	71
859333	2505	2520	AGAGGGACAAGTCGGA	61	27648	27663	72
859337	3461	3476	ATCTCCGCCAGGCCAG	24	28604	28619	73
859341	3465	3480	AAGCATCTCCGCCAGG	68	28608	28623	74
859345	3470	3485	CTTAGAAGCATCTCCG	61	28613	28628	75
859349	3476	3491	CCATGCCTTAGAAGCA	58	28619	28634	76
859353	3538	3553	TGTCTGCTTGCTTGGG	62	28681	28696	77
859357	3544	3559	GATAAATGTCTGCTTG	37	28687	28702	78
859361	3593	3608	GTCTAGAAAAGTTGGC	63	28736	28751	79
859365	3597	3612	ACAGGTCTAGAAAAGT	64	28740	28755	80
859369	3606	3621	AAAAGCAAAACAGGTC	33	28749	28764	81

[0384] 表2

[0385] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0386]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	0	N/A	N/A	3
859374	N/A	N/A	ATCTGCCGTCCTTCCC	42	4563	4578	82
859378	N/A	N/A	CAGCATCTGCCGTCCT	62	4567	4582	83
859382	N/A	N/A	CTTGTCAAGCACCACA	61	5012	5027	84
859386	N/A	N/A	GTGACTTGTCAAGCAC	10	5016	5031	85
859390	N/A	N/A	TGTAAGTTCACTCATG	56	5134	5149	86
859394	N/A	N/A	TGCATTGTAAGTTCAC	71	5139	5154	87
859398	N/A	N/A	GGGCTTGCATTGTAAG	13	5144	5159	88
859402	N/A	N/A	TGGTTTTCCCAGCTCT	78	5898	5913	89
859406	N/A	N/A	CCTCTGGTTTTCCCAG	61	5902	5917	90
859410	N/A	N/A	TCCACCTCTGGTTTTC	41	5906	5921	91
859414	N/A	N/A	TTGTCTGCTCCAACTG	39	6716	6731	92
859418	N/A	N/A	GCTCTTGTCTGCTCCA	71	6720	6735	93
859422	N/A	N/A	TATAAATCTCCCATCC	0	7280	7295	94
859426	N/A	N/A	CTGCAAGTCCCTGCTA	12	11240	11255	95
859430	N/A	N/A	CCACCTGCAAGTCCCT	26	11244	11259	96
859434	N/A	N/A	CTCTCCTCAGGCCAGG	64	11289	11304	97
859438	N/A	N/A	CCCACCACATTGCATC	37	11379	11394	98
859442	N/A	N/A	ATGGACCCACCACATT	10	11384	11399	99
859446	N/A	N/A	TTGCATGGACCCACCA	40	11388	11403	100
859450	N/A	N/A	CGAGAACCGGTAAGGG	34	11447	11462	101
859454	N/A	N/A	CACAGTAGCCCCCCAA	32	11609	11624	102
859458	N/A	N/A	GTCACACAGTAGCCCC	69	11613	11628	103
859462	N/A	N/A	GCAAAGTCACACAGTA	64	11618	11633	104
859466	N/A	N/A	AGGTCACACAGTTTGG	83	11640	11655	105
859470	N/A	N/A	GACATATGCAAGGTCA	40	11650	11665	106
859474	N/A	N/A	TCCCTCTTGGTCTCTG	55	11946	11961	107
859478	N/A	N/A	CAGTGTCCCTCTTGGT	67	11951	11966	108
859482	N/A	N/A	CTGCCAGTGTCCCTCT	1	11955	11970	109
859486	N/A	N/A	GTGATCCTCTGCCAGT	35	11963	11978	110
859490	N/A	N/A	CTCTGTGATCCTCTGC	68	11967	11982	111
859494	N/A	N/A	GGGTCTCTGTGATCCT	33	11971	11986	112
859498	N/A	N/A	CAGCTCTAGGGCCCAT	56	12672	12687	113
859502	N/A	N/A	CAGCCAGCTCTAGGGC	31	12676	12691	114
859506	N/A	N/A	AGTGGGTGCTCAAAAC	23	12925	12940	115
859510	N/A	N/A	TTAATAATGCCCCCGT	32	13178	13193	116
859514	N/A	N/A	CCTGGTTAATAATGCC	36	13183	13198	117
859518	N/A	N/A	GAGTGTGTTAGGAGCT	83	14469	14484	118
859522	N/A	N/A	TCTCTGAGTGTGTTAG	21	14474	14489	119
859526	N/A	N/A	CTTGCTCTCTGAGTGT	42	14479	14494	120

[0387]

859530	N/A	N/A	AGCATGCTGAGCAGGT	54	14542	14557	121
859534	N/A	N/A	CTGTAGCATGCTGAGC	71	14546	14561	122
859538	N/A	N/A	AATTCAGTGGCTGCTC	27	14756	14771	123
859542	N/A	N/A	AGAGCAATTCAGTGGC	42	14761	14776	124
859311	981	996	CCTCCTCGGGCACATT	14	16373	16388	125
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
859546	N/A	N/A	CTATTTAGCAGCTACG	57	17443	17458	126
859550	N/A	N/A	TCAACTATTTAGCAGC	56	17447	17462	127
859554	N/A	N/A	TAGGTTACCGCTGTCA	47	20915	20930	128
859558	N/A	N/A	GGACCTAGGTTACCGC	49	20920	20935	129
859315	1499	1514	CCCACTCTGTGACACA	94	21471	21486	130
859319	1505	1520	TGATGTCCCACTCTGT	31	21477	21492	131
859562	N/A	N/A	GTCCTGCAGCCTCTAG	30	22873	22888	132
859566	N/A	N/A	CCAGCACTGTCCTGCA	54	22881	22896	133
859570	N/A	N/A	TTTTTTGCTGGTTTGA	33	23031	23046	134
859574	N/A	N/A	CCACTTTTTTGCTGGT	21	23035	23050	135
859578	N/A	N/A	CAATTCCACTTTTTTG	41	23040	23055	136
859582	N/A	N/A	CATCTGTGCACTATCC	48	23070	23085	137
859586	N/A	N/A	ATGGCATCTGTGCACT	30	23074	23089	138
859590	N/A	N/A	CCTCTCACACGAGCAT	48	23178	23193	139
859594	N/A	N/A	TCTGCCTCTCACACGA	29	23182	23197	140
859598	N/A	N/A	TTCGACACAGGGTAGC	67	24221	24236	141
859602	N/A	N/A	ATGTTTTCGACACAGG	66	24226	24241	142
859606	N/A	N/A	TGGGCATGTTTTCGAC	0	24231	24246	143
859610	N/A	N/A	GCATCTTTTCAGTACT	55	26517	26532	144
859614	N/A	N/A	CATCGCATCTTTTCAG	40	26521	26536	145
468484	2430	2445	GCTGTCACTGGAGCTC	46	27573	27588	146
859326	2497	2512	AAGTCGGAACCATTTT	56	27640	27655	147
859330	2502	2517	GGGACAAGTCGGAACC	57	27645	27660	148
859334	3458	3473	TCCGCCAGGCCAGTGA	33	28601	28616	149
859338	3462	3477	CATCTCCGCCAGGCCA	57	28605	28620	150
859342	3466	3481	GAAGCATCTCCGCCAG	56	28609	28624	151
859346	3472	3487	GCCTTAGAAGCATCTC	67	28615	28630	152
859350	3477	3492	ACCATGCCTTAGAAGC	41	28620	28635	153
859354	3540	3555	AATGTCTGCTTGCTTG	69	28683	28698	154
859358	3546	3561	AAGATAAATGTCTGCT	69	28689	28704	155
859362	3594	3609	GGTCTAGAAAAGTTGG	51	28737	28752	156
859366	3602	3617	GCAAAACAGGTCTAGA	52	28745	28760	157
859370	3632	3647	ACCCAGAATAAATATC	28	28775	28790	158

[0388] 表3

[0389] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0390]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	10	N/A	N/A	3
859375	N/A	N/A	CATCTGCCGTCCTTCC	28	4564	4579	159
859379	N/A	N/A	CCAGCATCTGCCGTCC	55	4568	4583	160
859383	N/A	N/A	ACTTGTCAAGCACCAC	66	5013	5028	161
859387	N/A	N/A	AGTGACTTGTCAAGCA	84	5017	5032	162
859391	N/A	N/A	ATTGTAAGTTCACTCA	70	5136	5151	163
859395	N/A	N/A	TTGCATTGTAAGTTCA	82	5140	5155	164
859399	N/A	N/A	AAATTGAATGAATTGG	26	5768	5783	165
859403	N/A	N/A	CTGGTTTTCCCAGCTC	73	5899	5914	166
859407	N/A	N/A	ACCTCTGGTTTTCCCA	77	5903	5918	167
859411	N/A	N/A	TTCCACCTCTGGTTTT	23	5907	5922	168
859415	N/A	N/A	CTTGTCTGCTCCAACT	22	6717	6732	169
859419	N/A	N/A	AGCTCTTGTCTGCTCC	81	6721	6736	170
859423	N/A	N/A	ATTGAGGGAAAAAATC	12	7468	7483	171
859427	N/A	N/A	CCTGCAAGTCCCTGCT	42	11241	11256	172
859431	N/A	N/A	GCCACCTGCAAGTCCC	47	11245	11260	173
859435	N/A	N/A	ATTCTCTCCTCAGGCC	52	11292	11307	174
859439	N/A	N/A	GACCCACCACATTGCA	48	11381	11396	175
859443	N/A	N/A	CATGGACCCACCACAT	25	11385	11400	176
859447	N/A	N/A	GTTGCATGGACCCACC	65	11389	11404	177
859451	N/A	N/A	AGTAGCCCCCCAACTT	0	11606	11621	178
859455	N/A	N/A	ACACAGTAGCCCCCCA	42	11610	11625	179
859459	N/A	N/A	AGTCACACAGTAGCCC	83	11614	11629	180
859463	N/A	N/A	CACACAGTTTGGGTGT	37	11636	11651	181
859467	N/A	N/A	ATATGCAAGGTCACAC	49	11647	11662	182
859471	N/A	N/A	AGACATATGCAAGGTC	46	11651	11666	183
859475	N/A	N/A	TGTCCCTCTTGGTCTC	61	11948	11963	184
859479	N/A	N/A	CCAGTGTCCCTCTTGG	35	11952	11967	185
859483	N/A	N/A	TCTGCCAGTGTCCCTC	27	11956	11971	186
859487	N/A	N/A	TGTGATCCTCTGCCAG	42	11964	11979	187
859491	N/A	N/A	TCTCTGTGATCCTCTG	73	11968	11983	188
859495	N/A	N/A	TCTAGGGCCCATGCTT	21	12668	12683	189
859499	N/A	N/A	CCAGCTCTAGGGCCCA	53	12673	12688	190
859503	N/A	N/A	GGCAGCCAGCTCTAGG	42	12678	12693	191
859507	N/A	N/A	CGCACAGTGGGTGCTC	41	12930	12945	192
859511	N/A	N/A	GGTTAATAATGCCCCC	58	13180	13195	193
859515	N/A	N/A	GCCTGGTTAATAATGC	0	13184	13199	194
859519	N/A	N/A	CTGAGTGTGTTAGGAG	52	14471	14486	195
859523	N/A	N/A	CTCTCTGAGTGTGTTA	57	14475	14490	196
859527	N/A	N/A	TGCTGAGCAGGTCCTT	47	14538	14553	197

[0391]

859531	N/A	N/A	TAGCATGCTGAGCAGG	79	14543	14558	198
859535	N/A	N/A	TTCTGTAGCATGCTGA	50	14548	14563	199
859539	N/A	N/A	CAATTCAGTGGCTGCT	62	14757	14772	200
859543	N/A	N/A	ACAGAGCAATTCAGTG	49	14763	14778	201
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	29	16705	16720	48
859547	N/A	N/A	ACTATTTAGCAGCTAC	65	17444	17459	202
859551	N/A	N/A	GTCAACTATTTAGCAG	73	17448	17463	203
859555	N/A	N/A	CTAGGTTACCGCTGTC	60	20916	20931	204
859559	N/A	N/A	GGGACCTAGGTTACCG	31	20921	20936	205
859312	1495	1510	CTCTGTGACACAAAGC	69	21467	21482	206
859316	1501	1516	GTCCCACTCTGTGACA	66	21473	21488	207
859563	N/A	N/A	GCACTGTCCTGCAGCC	44	22878	22893	208
859567	N/A	N/A	ATCCAGCACTGTCCTG	47	22883	22898	209
859571	N/A	N/A	CTTTTTTGCTGGTTTG	77	23032	23047	210
859575	N/A	N/A	TCCACTTTTTTGCTGG	0	23036	23051	211
859579	N/A	N/A	TGTGCACTATCCTGTA	39	23066	23081	212
859583	N/A	N/A	GCATCTGTGCACTATC	73	23071	23086	213
859587	N/A	N/A	AGATGGCATCTGTGCA	65	23076	23091	214
859591	N/A	N/A	GCCTCTCACACGAGCA	57	23179	23194	215
859595	N/A	N/A	ACTCTGCCTCTCACAC	27	23184	23199	216
859599	N/A	N/A	TTTTCGACACAGGGTA	69	24223	24238	217
859603	N/A	N/A	CATGTTTTCGACACAG	69	24227	24242	218
859607	N/A	N/A	CTTTTCAGTACTCTAT	28	26513	26528	219
859611	N/A	N/A	CGCATCTTTTCAGTAC	70	26518	26533	220
859615	N/A	N/A	TCCATCGCATCTTTTC	51	26523	26538	221
859320	2425	2440	CACTGGAGCTCCTGGG	45	27568	27583	222
859323	2431	2446	GGCTGTCACTGGAGCT	33	27574	27589	223
859327	2498	2513	CAAGTCGGAACCATTT	52	27641	27656	224
859331	2503	2518	AGGGACAAGTCGGAAC	28	27646	27661	225
859335	3459	3474	CTCCGCCAGGCCAGTG	25	28602	28617	226
859339	3463	3478	GCATCTCCGCCAGGCC	56	28606	28621	227
859343	3467	3482	AGAAGCATCTCCGCCA	63	28610	28625	228
859347	3474	3489	ATGCCTTAGAAGCATC	8	28617	28632	229
859351	3478	3493	GACCATGCCTTAGAAG	30	28621	28636	230
859355	3541	3556	AAATGTCTGCTTGCTT	51	28684	28699	231
859359	3589	3604	AGAAAAGTTGGCTGTA	37	28732	28747	232
859363	3595	3610	AGGTCTAGAAAAGTTG	74	28738	28753	233
859367	3604	3619	AAGCAAAACAGGTCTA	37	28747	28762	234
859371	3633	3648	AACCCAGAATAAATAT	30	28776	28791	235

[0392] 表4

[0393] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0394]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	0	N/A	N/A	3
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	25	16705	16720	48
859313	1497	1512	CACTCTGTGACACAAA	59	21469	21484	236
859317	1502	1517	TGTCCCACTCTGTGAC	10	21474	21489	237
859321	2428	2443	TGTCACTGGAGCTCCT	17	27571	27586	238
859324	2432	2447	GGGCTGTCACTGGAGC	46	27575	27590	239
859328	2499	2514	ACAAGTCGGAACCATT	60	27642	27657	240
859332	2504	2519	GAGGGACAAGTCGGAA	1	27647	27662	241
859336	3460	3475	TCTCCGCCAGGCCAGT	20	28603	28618	242
859340	3464	3479	AGCATCTCCGCCAGGC	60	28607	28622	243
859344	3468	3483	TAGAAGCATCTCCGCC	59	28611	28626	244
859348	3475	3490	CATGCCTTAGAAGCAT	0	28618	28633	245
859352	3480	3495	CCGACCATGCCTTAGA	63	28623	28638	246
859356	3542	3557	TAAATGTCTGCTTGCT	67	28685	28700	247
859360	3591	3606	CTAGAAAAGTTGGCTG	59	28734	28749	248
859364	3596	3611	CAGGTCTAGAAAAGTT	44	28739	28754	249
859368	3605	3620	AAAGCAAAACAGGTCT	62	28748	28763	250
859372	N/A	N/A	TGCCGTCCTTCCCACC	17	4560	4575	251
859376	N/A	N/A	GCATCTGCCGTCCTTC	40	4565	4580	252
859380	N/A	N/A	TCCCAGCATCTGCCGT	49	4570	4585	253
859384	N/A	N/A	GACTTGTCAAGCACCA	83	5014	5029	254
859388	N/A	N/A	AAGTGACTTGTCAAGC	77	5018	5033	255
859392	N/A	N/A	CATTGTAAGTTCACTC	77	5137	5152	256
859396	N/A	N/A	CTTGCATTGTAAGTTC	65	5141	5156	257
859400	N/A	N/A	TTTCCCAGCTCTGTAT	28	5894	5909	258
859404	N/A	N/A	TCTGGTTTTCCCAGCT	48	5900	5915	259
859408	N/A	N/A	CACCTCTGGTTTTCCC	78	5904	5919	260
859412	N/A	N/A	CTTCCACCTCTGGTTT	28	5908	5923	261
859416	N/A	N/A	TCTTGTCTGCTCCAAC	13	6718	6733	262
859420	N/A	N/A	TAGCTCTTGTCTGCTC	39	6722	6737	263
859424	N/A	N/A	ACCCTAGGTGTACTTT	27	7779	7794	264
859428	N/A	N/A	ACCTGCAAGTCCCTGC	31	11242	11257	265
859432	N/A	N/A	TGCCACCTGCAAGTCC	44	11246	11261	266
859436	N/A	N/A	CATTCTCTCCTCAGGC	38	11293	11308	267
859440	N/A	N/A	GGACCCACCACATTGC	19	11382	11397	268
859444	N/A	N/A	GCATGGACCCACCACA	56	11386	11401	269
859448	N/A	N/A	TGTTGCATGGACCCAC	53	11390	11405	270
859452	N/A	N/A	CAGTAGCCCCCCAACT	19	11607	11622	271
859456	N/A	N/A	CACACAGTAGCCCCCC	56	11611	11626	272
859460	N/A	N/A	AAGTCACACAGTAGCC	32	11615	11630	273

[0395]

859464	N/A	N/A	GTCACACAGTTTGGGT	69	11638	11653	274
859468	N/A	N/A	CATATGCAAGGTCACA	59	11648	11663	275
859472	N/A	N/A	TCAGACATATGCAAGG	72	11653	11668	276
859476	N/A	N/A	GTGTCCCTCTTGGTCT	67	11949	11964	277
859480	N/A	N/A	GCCAGTGTCCCTCTTG	46	11953	11968	278
859484	N/A	N/A	CCTCTGCCAGTGTCCC	34	11958	11973	279
859488	N/A	N/A	CTGTGATCCTCTGCCA	58	11965	11980	280
859492	N/A	N/A	GTCTCTGTGATCCTCT	71	11969	11984	281
859496	N/A	N/A	GCTCTAGGGCCCATGC	16	12670	12685	282
859500	N/A	N/A	GCCAGCTCTAGGGCCC	16	12674	12689	283
859504	N/A	N/A	AGAGAAATGCATGCTA	68	12841	12856	284
859508	N/A	N/A	GGCGCACAGTGGGTGC	0	12932	12947	285
859512	N/A	N/A	TGGTTAATAATGCCCC	40	13181	13196	286
859516	N/A	N/A	TTGCCTGGTTAATAAT	12	13186	13201	287
859520	N/A	N/A	TCTGAGTGTGTTAGGA	62	14472	14487	288
859524	N/A	N/A	GCTCTCTGAGTGTGTT	56	14476	14491	289
859528	N/A	N/A	CATGCTGAGCAGGTCC	66	14540	14555	290
859532	N/A	N/A	GTAGCATGCTGAGCAG	79	14544	14559	291
859536	N/A	N/A	TCAGTGGCTGCTCTGA	24	14753	14768	292
859540	N/A	N/A	GCAATTCAGTGGCTGC	33	14758	14773	293
859544	N/A	N/A	TAGTTAACACACAGAA	17	16208	16223	294
859548	N/A	N/A	AACTATTTAGCAGCTA	43	17445	17460	295
859552	N/A	N/A	CGTCAACTATTTAGCA	66	17449	17464	296
859556	N/A	N/A	CCTAGGTTACCGCTGT	33	20917	20932	297
859560	N/A	N/A	GCACAGACCCTGACTG	23	21567	21582	298
859564	N/A	N/A	AGCACTGTCCTGCAGC	48	22879	22894	299
859568	N/A	N/A	TTTTGCTGGTTTGAGA	52	23029	23044	300
859572	N/A	N/A	ACTTTTTTGCTGGTTT	70	23033	23048	301
859576	N/A	N/A	ATTCCACTTTTTTGCT	24	23038	23053	302
859580	N/A	N/A	TCTGTGCACTATCCTG	38	23068	23083	303
859584	N/A	N/A	GGCATCTGTGCACTAT	75	23072	23087	304
859588	N/A	N/A	TCACACGAGCATTAAG	34	23174	23189	305
859592	N/A	N/A	TGCCTCTCACACGAGC	38	23180	23195	306
859596	N/A	N/A	TAGACAGGATCAACTC	18	23406	23421	307
859600	N/A	N/A	GTTTTCGACACAGGGT	61	24224	24239	308
859604	N/A	N/A	GCATGTTTTCGACACA	63	24228	24243	309
859608	N/A	N/A	ATCTTTTCAGTACTCT	48	26515	26530	310
859612	N/A	N/A	TCGCATCTTTTCAGTA	31	26519	26534	311
859616	N/A	N/A	AGCAGCTAGGCCACAG	20	26841	26856	312

[0396] 研究2

[0397] 使用电穿孔用3,000nM反义寡核苷酸以每孔20,000个细胞的密度转染培养的HepG2细胞。在大约24小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为

相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。

[0398] 表5

[0399] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0400]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848304	757	772	AACTTCAAGGCCAGCT	66	N/A	N/A	313
848215	108	123	CTGAACTGAACGGCGG	68	3583	3598	314
848231	320	335	GGCGAGGAGACCTAGA	87	3795	3810	315
848247	485	500	ACGCAAGGCTAGCACC	77	3960	3975	316
848788	N/A	N/A	GGCAAGCCCGCTTTCT	88	4456	4471	317
848804	N/A	N/A	CCCTTTTAAAGATTAG	67	5053	5068	318
848820	N/A	N/A	CCAGAGAAGAAACATC	62	5524	5539	319
848836	N/A	N/A	AAGAATCTGGAGCTGC	84	6430	6445	320
848852	N/A	N/A	CACTGAGGACCAAATT	65	6806	6821	321
848868	N/A	N/A	GCTATATAAAGGAATA	65	7161	7176	322
848884	N/A	N/A	CATGAGCAAGTCACTC	65	7387	7402	323
848900	N/A	N/A	AGTATAGTAGATGATA	82	7720	7735	324
848262	614	629	CGAGAGGTGGGTCTCC	54	7887	7902	325
466848	673	688	GTGAGGTATCCCCGGC	88	7946	7961	326
848289	689	704	GACATGCAGGATCTTG	79	7962	7977	327
848916	N/A	N/A	GGGAATTCTATACAGA	72	8193	8208	328
848932	N/A	N/A	CACCGAAGATGTGACA	51	8521	8536	329
848948	N/A	N/A	AAGGGAAAGGCCTGAG	53	9040	9055	330
848964	N/A	N/A	CCCCACAGGCAGCCTC	61	9610	9625	331
848980	N/A	N/A	CCGGAGGACAGACTAG	27	10368	10383	332
848319	862	877	TGGTATTCATCCGCCC	60	10623	10638	333
848996	N/A	N/A	AGCCAAACGGAGCTGG	51	11093	11108	334
849012	N/A	N/A	AAAGGAACAGGCTCTT	56	11842	11857	335
849028	N/A	N/A	CTCTAGGGCCCATGCT	56	12669	12684	336
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	96	13108	13123	337
849060	N/A	N/A	GATGATGTGACCACTG	86	13864	13879	338
849076	N/A	N/A	GGCCAGCAAGGTGGGC	35	14277	14292	339
849092	N/A	N/A	TGCTAGTAGGTCTGGG	72	14675	14690	340
849108	N/A	N/A	CCAAAGGAAGACTTCA	70	15400	15415	341
849124	N/A	N/A	ATTTAAAGACTCAAAG	16	15870	15885	342
849140	N/A	N/A	ACATTTGTGGGAGAGG	56	16250	16265	343
848334	984	999	CGTCCTCCTCGGGCAC	85	16376	16391	344
848348	1018	1033	TCACACTTGCTGGCCT	52	16648	16663	345
848364	1061	1076	ATCCCGGCCGCTGACC	57	16691	16706	346
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	48	16705	16720	48
848379	1085	1100	GCTGGCACCCTTGGCC	57	16715	16730	347

[0401]

849156	N/A	N/A	AAGACATAAAGACATC	89	17083	17098	348
849172	N/A	N/A	CAGAAGGTTATTGATT	68	17735	17750	349
849188	N/A	N/A	TGCTAGTTATTAAGCA	15	18080	18095	350
849204	N/A	N/A	CAGTAACAGCTCTTTT	80	19020	19035	351
849220	N/A	N/A	CCTTATTATCCCTTTC	70	19396	19411	352
849236	N/A	N/A	CAACATCAAATTCTGC	92	19658	19673	353
848395	1165	1180	TTCCGAATAAACTCCA	73	19996	20011	354
848411	1345	1360	ACCTCGGGAGCTGAGG	20	20176	20191	355
849252	N/A	N/A	GATGGAGGTTTCGAGC	87	20381	20396	356
849268	N/A	N/A	TATCAAGTGGTTCTAA	44	21039	21054	357
848427	1458	1473	CACCAATGATGTCCTC	45	21430	21445	358
849284	N/A	N/A	TCTTATCGGCCAGGTG	75	21810	21825	359
848443	1608	1623	TGGCAGAGAAGTGGAT	21	22101	22116	360
848459	1730	1745	CCATACAGTCCTGCAA	40	22512	22527	361
848475	1807	1822	GAGCAGCTCAGCAGCT	44	22589	22604	362
849300	N/A	N/A	TACAGAAGAGCTGGAG	61	22767	22782	363
849316	N/A	N/A	ACACAGAGTGGTTTCA	79	23262	23277	364
848489	1951	1966	CTGCAGTTGGCCTGGG	57	23571	23586	365
848505	2006	2021	GTGGCAGTGGACACGG	71	23626	23641	366
849332	N/A	N/A	AGGAGAAGTAAGGTCA	91	23828	23843	367
849348	N/A	N/A	GGGCATGTTTTCGACA	65	24230	24245	368
849364	N/A	N/A	TTCCACCCAGAGATGG	34	25105	25120	369
849380	N/A	N/A	CGGTATGGTGGTGGCA	71	25630	25645	370
849396	N/A	N/A	GGGCAAGTGGATCCAA	38	26364	26379	371
849412	N/A	N/A	CCACACTTCATTTCTC	35	27298	27313	372
848521	2225	2240	GCAGGCCACGGTCACC	67	27368	27383	373
848537	2483	2498	TTAAAGCTCAGCCCCA	67	27626	27641	374
848553	2560	2575	CCCCGGAAAGGCGGAA	39	27703	27718	375
848569	2704	2719	CCGAGCACAGCTCGAC	62	27847	27862	376
848584	2739	2754	ACGGACATCGGCACAT	92	27882	27897	377
848600	2776	2791	GGCACGGAACAAGAGC	87	27919	27934	378
848616	2888	2903	ACCTTTCACACTCACC	92	28031	28046	379
468491	2971	2986	TGCCATCCAGAAAGCT	64	28114	28129	380
848646	3085	3100	CACCTTTGGGTGTTGC	80	28228	28243	381
848662	3132	3147	CCACTGCACACTGCCG	87	28275	28290	382
848678	3220	3235	TGGTTCCAGGTTTCTT	87	28363	28378	383
848693	3253	3268	CCTGCTGTGTGAGCTT	93	28396	28411	384
848709	3290	3305	CTTCAGAGCCAGCCCA	65	28433	28448	385
848725	3380	3395	CCGAGCTTCCTGGTCT	92	28523	28538	386
848741	3433	3448	GGGTGATAACGGAAAA	62	28576	28591	387
848756	3547	3562	AAAGATAAATGTCTGC	92	28690	28705	388
848772	3631	3646	CCCAGAATAAATATCT	89	28774	28789	389

[0402] 表6

[0403] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0404]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	PCSK9（%抑制）	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848216	123	138	CTCCAGGCTCAGACCC	82	3598	3613	390
848232	353	368	GCCCATGAGGGCCAGG	67	3828	3843	391
848248	486	501	AACGCAAGGCTAGCAC	62	3961	3976	392
848789	N/A	N/A	CTATAATGGCAAGCCC	76	4463	4478	393
848805	N/A	N/A	CGTAGGGACGATTGTC	65	5073	5088	394
848821	N/A	N/A	ATGAACTTGAGGAGGC	85	5558	5573	395
848837	N/A	N/A	TTGGAAGAATCTGGAG	81	6434	6449	396
848853	N/A	N/A	CAACACTGAGGACCAA	77	6809	6824	397
848869	N/A	N/A	GGCAACACTTCTTAAA	60	7219	7234	398
848885	N/A	N/A	GTGCAGCCATGAGCAA	73	7394	7409	399
848901	N/A	N/A	ACAGAGTATAGTAGAT	73	7724	7739	400
848263	616	631	TGCGAGAGGTGGGTCT	42	7889	7904	401
848275	674	689	GGTGAGGTATCCCCGG	67	7947	7962	402
848290	690	705	AGACATGCAGGATCTT	56	7963	7978	403
848917	N/A	N/A	TCAAATGAAGATAGAC	68	8237	8252	404
848933	N/A	N/A	GAATACCCAGTCCCCT	49	8548	8563	405
848949	N/A	N/A	CTCAAGGGAAAGGCCT	59	9043	9058	406
848965	N/A	N/A	CATGGCAGCGGTGAAC	47	9638	9653	407
848981	N/A	N/A	GATCAAACCTGTCCCC	42	10427	10442	408
848997	N/A	N/A	TGCAGACCGTTTTCCA	83	11221	11236	409
849013	N/A	N/A	GGAAAGGAACAGGCTC	88	11844	11859	410
849029	N/A	N/A	TTTGAGGGCGGCAGCC	32	12687	12702	411
849045	N/A	N/A	TGCTGGATACACAGGC	79	13112	13127	412
849061	N/A	N/A	TGTACCTGGGTTCTGC	86	13885	13900	413
849077	N/A	N/A	CACTAGATATTGAGCT	55	14329	14344	414
849093	N/A	N/A	CTATGCTAGTAGGTCT	51	14678	14693	415
849109	N/A	N/A	GGCCAAAGGAAGACTT	22	15402	15417	416
849125	N/A	N/A	CTGCAAGAAAGACAAC	73	15889	15904	417
848320	887	902	CACCAGGCTGCCTCCG	49	16279	16294	418
848335	985	1000	CCGTCCTCCTCGGGCA	81	16377	16392	419
849141	N/A	N/A	CATCAGACGGCCGTGC	40	16416	16431	420
848349	1019	1034	GTCACACTTGCTGGCC	62	16649	16664	421
468459	1063	1078	GCATCCCGGCCGCTGA	76	16693	16708	422
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	46	16705	16720	48
848380	1091	1106	GCGCATGCTGGCACCC	45	16721	16736	423
849157	N/A	N/A	GATAACATAACAAAAG	29	17096	17111	424
849173	N/A	N/A	GCAGAAGGTTATTGAT	64	17736	17751	425
849189	N/A	N/A	ACAGCTGCTAGTTATT	96	18085 18398	18100 18413	426
849205	N/A	N/A	TGCTACTGTCAACAGT	86	19032	19047	427

[0405]

849221	N/A	N/A	CAATAACCTTATTATC	6	19402	19417	428
849237	N/A	N/A	AGAGAACAGACTGAGG	83	19727	19742	429
848396	1170	1185	GGCTTTTCCGAATAAA	43	20001	20016	430
849253	N/A	N/A	GGCAGAGGACGCAGGG	40	20538	20553	431
849269	N/A	N/A	ACTATTCGGTGTATCA	82	21050	21065	432
848428	1466	1481	GCTGGAGGCACCAATG	0	21438	21453	433
849285	N/A	N/A	GTCTTATCGGCCAGGT	86	21811	21826	434
848444	1617	1632	TGACATCTTTGGCAGA	39	22110	22125	435
848460	1731	1746	ACCATACAGTCCTGCA	19	22513	22528	436
848476	1814	1829	GAAACTGGAGCAGCTC	54	22596	22611	437
849301	N/A	N/A	CATTGAAAATCCATCC	83	22895	22910	438
849317	N/A	N/A	CCCAAGGAAGACTGTT	56	23318	23333	439
848490	1977	1992	CCTCAGCTGGTGGAGC	54	23597	23612	440
848506	2007	2022	GGTGGCAGTGGACACG	46	23627	23642	441
849333	N/A	N/A	AGGTAATACCTTTTTC	51	23871	23886	442
849349	N/A	N/A	CACCATCCCTTGATGC	46	24285	24300	443
849365	N/A	N/A	GAAAACACCATCTTTC	26	25118	25133	444
849381	N/A	N/A	GGCGGTATGGTGGTGG	71	25632	25647	445
849397	N/A	N/A	ACCCAGGGCAAGTGGA	56	26369	26384	446
849413	N/A	N/A	CCCCACCCACACTTCA	53	27304	27319	447
848522	2227	2242	TCGCAGGCCACGGTCA	69	27370	27385	448
848538	2485	2500	TTTTAAAGCTCAGCCC	38	27628	27643	449
848554	2565	2580	AGCAGCCCCGGAAAGG	67	27708	27723	450
848570	2706	2721	ACCCGAGCACAGCTCG	90	27849	27864	451
848585	2741	2756	CCACGGACATCGGCAC	93	27884	27899	452
848601	2777	2792	TGGCACGGAACAAGAG	54	27920	27935	453
848617	2898	2913	GGCCATCAGCACCTTT	63	28041	28056	454
848632	2976	2991	CTAGATGCCATCCAGA	91	28119	28134	455
848647	3088	3103	GGCCACCTTTGGGTGT	46	28231	28246	456
848663	3141	3156	GTGCATGCACCACTGC	78	28284	28299	457
848679	3221	3236	CTGGTTCCAGGTTTCT	88	28364	28379	458
848694	3254	3269	TCCTGCTGTGTGAGCT	91	28397	28412	459
848710	3302	3317	GAAGAGGCTTGGCTTC	17	28445	28460	460
848726	3381	3396	ACCGAGCTTCCTGGTC	38	28524	28539	461
848742	3438	3453	GGCCTGGGTGATAACG	26	28581	28596	462
848757	3550	3565	CCAAAAGATAAATGTC	46	28693	28708	463
848773	3638	3653	TACAAAACCCAGAATA	59	28781	28796	464
848305	758	773	CAACTTCAAGGCCAGC	79	N/A	N/A	465
848412	1349	1364	GATGACCTCGGGAGCT	38	N/A	N/A	466

[0406] 研究3

[0407] 使用电穿孔用1,000nM反义寡核苷酸以每孔20,000个细胞的密度转染培养的HepG2细胞。在大约24小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为

相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。

[0408] 表7

[0409] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0410]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848205	4	19	CACCAGAGCCCCATCG	3	3479	3494	467
848221	189	204	CTGGGAGCCGCTGCTG	42	3664	3679	468
848237	389	404	TGGCAGCGGCCACCAG	0	3864	3879	469
848253	506	521	GGCCAGGCCGTCCTCC	51	3981	3996	470
848778	N/A	N/A	CCGCACCTTGGCGCAG	0	4035	4050	471
848794	N/A	N/A	GAAACAGATGGAATAC	28	4626	4641	472
848810	N/A	N/A	ACCCAGCACACTCAGA	0	5291	5306	473
848826	N/A	N/A	GTACTCTGTGCAGTGG	80	5748	5763	474
848842	N/A	N/A	GAGTAGAACAGAGTCC	54	6544	6559	475
848858	N/A	N/A	TTAATAATCAGCCTTC	46	6933	6948	476
848874	N/A	N/A	TACAAATGCAGGCAGA	40	7256	7271	477
848890	N/A	N/A	CTCGACAACAGGTTTT	65	7577	7592	478
848906	N/A	N/A	AGGAACATGATGACAT	0	7811	7826	479
848268	644	659	CTGCAGGCGGCGGGCA	0	7917	7932	480
848279	679	694	ATCTTGGTGAGGTATC	40	7952	7967	481
848294	695	710	ATGGAAGACATGCAGG	44	7968	7983	482
848922	N/A	N/A	TAAAATGACTCAGGCT	19	8406	8421	483
848938	N/A	N/A	CATCAAGTTAGAGGCC	49	8650	8665	484
848954	N/A	N/A	TATACGGGTACCTTCT	28	9143	9158	485
848970	N/A	N/A	GCTCAGTGCAAACTGC	0	10094	10109	486
848309	779	794	CTCGATGTAGTCGACA	62	10540	10555	487
848986	N/A	N/A	CCCGAGAAGTGGAAAC	12	10729	10744	488
849002	N/A	N/A	CCAAGATCCCACGAGA	56	11458	11473	489
849018	N/A	N/A	GAGAAAGTGGTCCTGC	35	12122	12137	490
849034	N/A	N/A	CAGCAATAACTGATTT	42	12825	12840	491
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	83	13108	13123	337
849050	N/A	N/A	CGCCTGAGAAGCTCAG	44	13353	13368	492
849066	N/A	N/A	CCACACAACGCACATC	15	14043	14058	493
849082	N/A	N/A	GACCAAACAGTGCTCG	28	14360	14375	494
849098	N/A	N/A	CTACAAAGACCTTTTC	0	14849	14864	495
849114	N/A	N/A	TAGGAGAAAGTAGGGA	26	15533	15548	496
849130	N/A	N/A	GAATATCAATATCTAA	19	15983	15998	497

[0411]

848325	931	946	TCCCGGTGGTCACTCT	2	16323	16338	498
848340	990	1005	GGGTCCCGTCCTCCTC	38	16382	16397	499
849146	N/A	N/A	CCACATGAGAAAGACC	0	16614	16629	500
848354	1026	1041	CATGACTGTCACACTT	23	16656	16671	501
848369	1074	1089	TGGCCACGCCGGCATC	17	16704	16719	502
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	4	16705	16720	48
848385	1114	1129	TGGCAGTTGAGCACGC	0	16744	16759	503
849162	N/A	N/A	GTCTAGAAAAAGTCCT	65	17257	17272	504
849178	N/A	N/A	CCGTGCCAGGTCATGC	78	17957	17972	505
849194	N/A	N/A	CTGGGATACAGACACC	42	18254	18269	506
849210	N/A	N/A	AATTAAAAGACTCCAT	18	19154	19169	507
849226	N/A	N/A	TATTAGCAATTACACC	45	19502	19517	508
849242	N/A	N/A	TTACAGGCACAGAGTG	25	19914	19929	509
848401	1228	1243	CTGTACCCACCCGCCA	11	20059	20074	510
849258	N/A	N/A	AACAAGATTCCTTCCC	30	20814	20829	511
849274	N/A	N/A	GGCAGAACTCTGGCAC	56	21163	21178	512
848417	1402	1417	CCCAAAGTCCCCAGGG	0	21374	21389	513
849290	N/A	N/A	GGTGAAAGATGGTGAT	10	22003	22018	514
848433	1544	1559	CATCATGGCTGCAATG	0	22037	22052	515
848449	1636	1651	GGGAACCAGGCCTCAT	25	22129	22144	516
848465	1736	1751	TGCTGACCATACAGTC	0	22518	22533	517
849306	N/A	N/A	GTGCACTATCCTGTAG	28	23065	23080	518
849322	N/A	N/A	CAAAGACGGAAATGGG	44	23462	23477	519
848481	1925	1940	GCACCTGGCAATGGCG	34	23545	23560	520
848495	1993	2008	CGGGTCCCCATGCTGG	0	23613	23628	521
849338	N/A	N/A	TGCTTAGCACTCATCA	0	24102	24117	522
849354	N/A	N/A	CCTACATGCCAGCCTG	73	24472	24487	523
849370	N/A	N/A	AAAGAGATGCTGGCCT	28	25228	25243	524
848511	2082	2097	GCACAGGCGGCTTGTG	28	25413	25428	525
849386	N/A	N/A	CCATATTTATGCACAT	62	25806	25821	526
849402	N/A	N/A	TTTCAGTACTCTATAT	12	26511	26526	527
848527	2372	2387	AACGGCTGTCACGGCC	42	27515	27530	528
848543	2507	2522	AGAGAGGGACAAGTCG	47	27650	27665	529
848559	2603	2618	TTCCAGGCAAGGAGGC	23	27746	27761	530
848575	2712	2727	GGCAGCACCCGAGCAC	72	27855	27870	531
848590	2757	2772	ATAAAAGTCATTCTGC	15	27900	27915	532
848606	2787	2802	ATTGAATGCCTGGCAC	36	27930	27945	533
848622	2919	2934	CCACAGTTAGCTGGAG	45	28062	28077	534
848637	3036	3051	GCTCAGGAAACCAAGG	12	28179	28194	535
848652	3122	3137	CTGCCGAGTCAGTCCT	66	28265	28280	536
848668	3172	3187	TGCCGGGTAGTGGAGC	49	28315	28330	537
848683	3226	3241	CCCCTCTGGTTCCAGG	43	28369	28384	538
848699	3261	3276	GCTCAGTTCCTGCTGT	18	28404	28419	539
848715	3317	3332	AGCCGGGTGAAGTAAG	26	28460	28475	540

[0412]

848731	3386	3401	CACTCACCGAGCTTCC	73	28529	28544	541
848747	3471	3486	CCTTAGAAGCATCTCC	52	28614	28629	542
848762	3576	3591	GTAAAAAGGCAACAGA	36	28719	28734	543

[0413] 表8

[0414] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0415]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848206	7	22	CGCCACCAGAGCCCCA	30	3482	3497	544
848222	207	222	CGGAATCCTGGCTGGG	55	3682	3697	545
848238	476	491	TAGCACCAGCTCCTCG	53	3951	3966	546
848254	520	535	TGCTCGGGTGCTTCGG	35	3995	4010	547
848779	N/A	N/A	GGCTGCGGGTTCGCCC	13	4070	4085	548
848795	N/A	N/A	CGAGAATACCTCCGCC	73	4682	4697	549
848811	N/A	N/A	GCTGAGTAAGGACTTG	64	5317	5332	550
848827	N/A	N/A	TTCCGCTAAATAAAAA	9	5781	5796	551
848843	N/A	N/A	TCAGAGTAGAACAGAG	51	6547	6562	552
848859	N/A	N/A	GAGGGAGGTGCCAAGC	31	6954	6969	553
848875	N/A	N/A	CTACAAATGCAGGCAG	63	7257	7272	554
848891	N/A	N/A	AACTACGGGCCACACT	7	7591	7606	555
848907	N/A	N/A	ACGGATCCTGGCCCCA	45	7834	7849	556
848269	663	678	CCCGGCGGGCAGCCTG	18	7936	7951	557
848280	680	695	GATCTTGGTGAGGTAT	1	7953	7968	558
848295	699	714	GGCCATGGAAGACATG	18	7972	7987	559
848923	N/A	N/A	CTAGAGTCATGCTTTT	0	8425	8440	560
848939	N/A	N/A	GTGGAGAATCAGTGTG	40	8683	8698	561
848955	N/A	N/A	TTGAAGTCCAGCTCTC	16	9258	9273	562
848971	N/A	N/A	GCAATTCGGTTTGTCC	65	10140	10155	563
848310	795	810	AGACAGAGGAGTCCTC	31	10556	10571	564
848987	N/A	N/A	GATCATTTAAGGCAAG	26	10850	10865	565
849003	N/A	N/A	TCCCAAGATCCCACGA	5	11460	11475	566
849019	N/A	N/A	CAAGAGAAGCTTCTCC	20	12152	12167	567
849035	N/A	N/A	CTACAGCAATAACTGA	46	12828	12843	568
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	78	13108	13123	337
849051	N/A	N/A	GAGCAGGGAGCTCATT	0	13395	13410	569
849067	N/A	N/A	CTAGAAGACAGCACAG	15	14085	14100	570
849083	N/A	N/A	CCGACCTGAAGACATC	41	14380	14395	571
849099	N/A	N/A	GCCCACCGCATAATCC	18	14897	14912	572
849115	N/A	N/A	GACAAAGGTTAGGGTA	46	15549	15564	573
849131	N/A	N/A	TGAATATCAATATCTA	30	15984	15999	574
848326	939	954	CCTCGATTTCCCGGTG	30	16331	16346	575

[0416]

848341	992	1007	GCGGGTCCCGTCCTCC	0	16384	16399	576
849147	N/A	N/A	GACCACATGAGAAAGA	0	16616	16631	577
848355	1029	1044	TGCCATGACTGTCACA	35	16659	16674	578
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	19	16705	16720	48
848370	1076	1091	CTTGGCCACGCCGGCA	0	16706	16721	579
848386	1133	1148	GCTAACCGTGCCCTTC	20	16763	16778	580
849163	N/A	N/A	CAGTAAGGGAGAGAAC	3	17363	17378	581
849179	N/A	N/A	CCCGTGCCAGGTCATG	38	17958	17973	582
849195	N/A	N/A	AGCTGCTAGTTATTTA	44	18396	18411	583
849211	N/A	N/A	GAAACAGGGACAGTTG	25	19189	19204	584
849227	N/A	N/A	GGAAGATATTAGCAAT	78	19508	19523	585
849243	N/A	N/A	CTTACAGGCACAGAGT	27	19915	19930	586
848402	1238	1253	GAGGACGCGGCTGTAC	25	20069	20084	587
849259	N/A	N/A	GTGGAACAAGATTCCT	40	20818	20833	588
849275	N/A	N/A	AGGCAGAACTCTGGCA	56	21164	21179	589
848418	1414	1429	CCAAAGTTGGTCCCCA	0	21386	21401	590
848434	1546	1561	AGCATCATGGCTGCAA	49	22039	22054	591
848450	1641	1656	CCTCAGGGAACCAGGC	28	22134	22149	592
849291	N/A	N/A	TGCCATCCTGCTTACC	30	22209	22224	593
848466	1738	1753	TGTGCTGACCATACAG	20	22520	22535	594
849307	N/A	N/A	CACCAAAATGCTGCAA	39	23094	23109	595
849323	N/A	N/A	GGCCTTAGAGTCAAAG	0	23473	23488	596
468479	1926	1941	AGCACCTGGCAATGGC	47	23546	23561	597
848496	1997	2012	GACACGGGTCCCCATG	28	23617	23632	598
849339	N/A	N/A	ACTAAGCTAAGTGCTT	7	24113	24128	599
849355	N/A	N/A	GCAAAATGGTGCTCTT	52	24690	24705	600
849371	N/A	N/A	ACCTAGAAACAACTCA	23	25251	25266	601
848512	2084	2099	CAGCACAGGCGGCTTG	14	25415	25430	602
849387	N/A	N/A	ATGCATATTGCATTTC	44	25828	25843	603
849403	N/A	N/A	GGCCAGACCACACTCC	13	26808	26823	604
848528	2375	2390	GGCAACGGCTGTCACG	52	27518	27533	605
848544	2509	2524	TGAGAGAGGGACAAGT	27	27652	27667	606
848560	2613	2628	AGTGAGTGAGTTCCAG	65	27756	27771	607
848576	2713	2728	TGGCAGCACCCGAGCA	56	27856	27871	608
848591	2761	2776	CTCAATAAAAGTCATT	45	27904	27919	609
848607	2791	2806	GAGGATTGAATGCCTG	37	27934	27949	610
848623	2921	2936	CTCCACAGTTAGCTGG	35	28064	28079	611
848638	3045	3060	GTAAAGGTGGCTCAGG	46	28188	28203	612
848653	3123	3138	ACTGCCGAGTCAGTCC	29	28266	28281	613
848669	3180	3195	GTGTACCCTGCCGGGT	3	28323	28338	614
848684	3227	3242	CCCCCTCTGGTTCCAG	54	28370	28385	615
848700	3263	3278	TGGCTCAGTTCCTGCT	36	28406	28421	616
848716	3321	3336	GCCCAGCCGGGTGAAG	26	28464	28479	617
848732	3388	3403	ATCACTCACCGAGCTT	69	28531	28546	618

[0417]

848748	3473	3488	TGCCTTAGAAGCATCT	68	28616	28631	619
848763	3578	3593	CTGTAAAAAGGCAACA	52	28721	28736	620

[0418] 表9

[0419] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0420]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848207	12	27	GATCACGCCACCAGAG	0	3487	3502	621
848223	209	224	CGCGGAATCCTGGCTG	1	3684	3699	622
848239	477	492	CTAGCACCAGCTCCTC	38	3952	3967	623
848255	533	548	GGCTGTGGTTCCGTGC	29	4008	4023	624
848780	N/A	N/A	AAACAGCACCGCACCG	0	4090	4105	625
848796	N/A	N/A	CCGCACACGGTCGGCA	35	4821	4836	626
848812	N/A	N/A	GAACAAGGAAGAGGGC	39	5341	5356	627
848828	N/A	N/A	CAAAGACCCATCTGAA	32	5803	5818	628
848844	N/A	N/A	TCATGAATCAAGTCCA	71	6650	6665	629
848860	N/A	N/A	GCAGAGATCAATCACA	36	6997	7012	630
848876	N/A	N/A	TCCCATCCAGATGCTC	34	7272	7287	631
848892	N/A	N/A	ATTCAGGCAAAAATGG	12	7608	7623	632
848270	665	680	TCCCCGGCGGGCAGCC	24	7938	7953	633
848281	681	696	GGATCTTGGTGAGGTA	23	7954	7969	634
848296	704	719	AAGAAGGCCATGGAAG	38	7977	7992	635
848908	N/A	N/A	TGCCATTCCCAAAAAG	0	8045	8060	636
848924	N/A	N/A	CAAAGGAATTTTGGAC	0	8442	8457	637
848940	N/A	N/A	TGCCATGTGGAGAATC	24	8689	8704	638
848956	N/A	N/A	TCGAACCCAGGCTGGT	0	9286	9301	639
848972	N/A	N/A	CATGACATAACAGCAC	24	10158	10173	640
848311	797	812	AAAGACAGAGGAGTCC	28	10558	10573	641
848988	N/A	N/A	AAAGAGGATCATTTAA	0	10856	10871	642
849004	N/A	N/A	CAAGAACGACAAAGCT	48	11493	11508	643
849020	N/A	N/A	GGACACGGAAGAGGCA	63	12166	12181	644
849036	N/A	N/A	ACAGAGAAATGCATGC	66	12843	12858	645
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849052	N/A	N/A	CTCTATCTTCCAAACC	22	13578	13593	646
849068	N/A	N/A	ATACAGGCTTATCTAG	3	14097	14112	647
849084	N/A	N/A	CAATAGGCATCTACCA	59	14444	14459	648
849100	N/A	N/A	AGGACTTACAGCCCAC	12	14907	14922	649
849116	N/A	N/A	GCCCATGCAGGACAAA	11	15559	15574	650
849132	N/A	N/A	TATGAATATCAATATC	0	15986	16001	651
468453	950	965	CATGACCCTGCCCTCG	45	16342	16357	652
848342	995	1010	GAAGCGGGTCCCGTCC	17	16387	16402	653
849148	N/A	N/A	ACACAAGGACCACATG	0	16623	16638	654
848356	1040	1055	TGCCAGGTGGGTGCCA	26	16670	16685	655
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848371	1077	1092	CCTTGGCCACGCCGGC	37	16707	16722	656
848387	1135	1150	CCGCTAACCGTGCCCT	17	16765	16780	657

[0421]

849164	N/A	N/A	CTTGAGCTGTGCGACC	27	17497	17512	658
849180	N/A	N/A	CCCCGTGCCAGGTCAT	26	17959	17974	659
849196	N/A	N/A	ACAACAGCCACATTTA	56	18413	18428	660
849212	N/A	N/A	TGTGAAACAGGGACAG	17	19192	19207	661
849228	N/A	N/A	TAATATATACATCCTA	0	19564	19579	662
849244	N/A	N/A	CCTTACAGGCACAGAG	16	19916	19931	663
848403	1241	1256	GTTGAGGACGCGGCTG	19	20072	20087	664
849260	N/A	N/A	CCAACGCGCGCGCGCG	4	20870	20885	665
849276	N/A	N/A	GAAAATCTGACTGCCC	43	21180	21195	666
848419	1416	1431	GGCCAAAGTTGGTCCC	0	21388	21403	667
848435	1550	1565	AGACAGCATCATGGCT	43	22043	22058	668
848451	1656	1671	TCAGTACCCGCTGGTC	41	22149	22164	669
849292	N/A	N/A	GGTCACACAGACCTCC	24	22252	22267	670
848467	1744	1759	CCCGAGTGTGCTGACC	39	22526	22541	671
849308	N/A	N/A	TTCCACCAAAATGCTG	7	23097	23112	672
848482	1927	1942	CAGCACCTGGCAATGG	10	23547	23562	673
848497	1998	2013	GGACACGGGTCCCCAT	32	23618	23633	674
849324	N/A	N/A	GGCAAGCCCAGCCTCC	0	23667	23682	675
849340	N/A	N/A	AACGATAGCTAGAATT	12	24143	24158	676
849356	N/A	N/A	TGGTAGGGTTGTGGTT	0	24782	24797	677
849372	N/A	N/A	GCAAGAGCTAGGAAAC	60	25265	25280	678
848513	2086	2101	CTCAGCACAGGCGGCT	41	25417	25432	679
849388	N/A	N/A	ATGCATGCATATTGCA	0	25832	25847	680
849404	N/A	N/A	CTTCAGACTCCAGCCT	0	26944	26959	681
848529	2378	2393	GATGGCAACGGCTGTC	0	27521	27536	682
848545	2511	2526	GCTGAGAGAGGGACAA	54	27654	27669	683
848561	2617	2632	CCAGAGTGAGTGAGTT	30	27760	27775	684
848577	2714	2729	CTGGCAGCACCCGAGC	52	27857	27872	685
848592	2762	2777	GCTCAATAAAAGTCAT	44	27905	27920	686
848608	2795	2810	ACCTGAGGATTGAATG	16	27938	27953	687
848624	2944	2959	AATCAGGGAGCCCCCA	0	28087	28102	688
848639	3047	3062	GAGTAAAGGTGGCTCA	19	28190	28205	689
848654	3124	3139	CACTGCCGAGTCAGTC	51	28267	28282	690
848670	3186	3201	GCGAATGTGTACCCTG	81	28329	28344	691
848685	3229	3244	CGCCCCCTCTGGTTCC	57	28372	28387	692
848701	3264	3279	CTGGCTCAGTTCCTGC	69	28407	28422	693
848717	3330	3345	AAATGAGGAGCCCAGC	42	28473	28488	694
848733	3392	3407	TGCCATCACTCACCGA	48	28535	28550	695
848749	3482	3497	CCCCGACCATGCCTTA	43	28625	28640	696
848764	3580	3595	GGCTGTAAAAAGGCAA	68	28723	28738	697

[0422] 表10

[0423] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0424]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848208	15	30	GCAGATCACGCCACCA	0	3490	3505	698

[0425]

848224	212	227	GCGCGCGGAATCCTGG	21	3687	3702	699
848240	478	493	GCTAGCACCAGCTCCT	37	3953	3968	700
468441	541	556	TGGAAGGTGGCTGTGG	0	4016	4031	701
848781	N/A	N/A	CCGAGAGGAAACAGCA	52	4098	4113	702
848797	N/A	N/A	AGCAAACTCGCCCCGC	55	4833	4848	703
848813	N/A	N/A	GGCTCAGGGAACAAGG	39	5349	5364	704
848829	N/A	N/A	CACCATCATCGCTGAA	39	5834	5849	705
848845	N/A	N/A	GCAGACATACCTGCTT	24	6693	6708	706
848861	N/A	N/A	CTACATGTGCAGAGAT	52	7005	7020	707
848877	N/A	N/A	ATAAATCTCCCATCCA	36	7279	7294	708
848893	N/A	N/A	TTTCAAATGTGCCATT	22	7621	7636	709
468443	666	681	ATCCCCGGCGGGCAGC	52	7939	7954	710
848282	682	697	AGGATCTTGGTGAGGT	47	7955	7970	711
848297	732	747	CGCCACTCATCTTCAC	23	8005	8020	712
848909	N/A	N/A	GGCCTACTAAGCACAG	49	8100	8115	713
848925	N/A	N/A	TTCAAAGGAATTTTGG	0	8444	8459	714
848941	N/A	N/A	ACCCAGGTCCAGACTC	44	8793	8808	715
848957	N/A	N/A	GGTTAGACAGCCAATA	48	9318	9333	716
848973	N/A	N/A	CTAAATCATGACATAA	14	10164	10179	717
848312	799	814	GCAAAGACAGAGGAGT	46	10560	10575	718
848989	N/A	N/A	TCCAAGGTAAGTGCAG	52	10924	10939	719
849005	N/A	N/A	GACAAGAACGACAAAG	46	11495	11510	720
849021	N/A	N/A	GACAATGAAGAGGAGA	69	12240	12255	721
849037	N/A	N/A	CTCAATACCTGACAGA	50	12854	12869	722
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849053	N/A	N/A	TGGTAAAAGCCCCCAC	39	13677	13692	723
849069	N/A	N/A	ATACATTGGCAGACAG	56	14121	14136	724
849085	N/A	N/A	ACTCATCAATAGGCAT	79	14450	14465	725
849101	N/A	N/A	CATCACAGGACTTACA	0	14913	14928	726
849117	N/A	N/A	CAAGAGACTCACTGGG	16	15581	15596	727
849133	N/A	N/A	TGCCAAGAAGGACCCA	61	16020	16035	728
848327	953	968	GACCATGACCCTGCCC	41	16345	16360	729
848343	997	1012	TGGAAGCGGGTCCCGT	11	16389	16404	730
849149	N/A	N/A	TGCTCGACGAACACAA	0	16633	16648	731
848357	1053	1068	CGCTGACCACCCCTGC	33	16683	16698	732
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	7	16705	16720	48
848372	1078	1093	CCCTTGGCCACGCCGG	49	16708	16723	733
848388	1137	1152	TGCCGCTAACCGTGCC	10	16767	16782	734
849165	N/A	N/A	GTGGAAGTCAAGCTGC	42	17550	17565	735
849181	N/A	N/A	GCCCCGTGCCAGGTCA	58	17960	17975	736
849197	N/A	N/A	TAGGAGACAGCTAGTG	25	18486	18501	737
849213	N/A	N/A	CACAAACTTGAACAGA	38	19248	19263	738
849229	N/A	N/A	CTTAATATATACATCC	0	19566	19581	739
849245	N/A	N/A	GCCAAGGTCACCCCTT	0	19963	19978	740

[0426]

848404	1283	1298	GACCAGCACGACCCCA	13	20114	20129	741
849261	N/A	N/A	ACCTAGGTTACCGCTG	33	20918	20933	742
849277	N/A	N/A	AGGAAAATCTGACTGC	26	21182	21197	743
848420	1423	1438	ACACAGCGGCCAAAGT	0	21395	21410	744
848436	1552	1567	GCAGACAGCATCATGG	76	22045	22060	745
848452	1658	1673	GGTCAGTACCCGCTGG	29	22151	22166	746
849293	N/A	N/A	CCTATTTAAGGTGGCG	51	22311	22326	747
848468	1753	1768	CGTGTAGGCCCCGAGT	44	22535	22550	748
849309	N/A	N/A	CAGAAATGCCTGCCCC	64	23141	23156	749
848483	1928	1943	GCAGCACCTGGCAATG	0	23548	23563	750
848498	1999	2014	TGGACACGGGTCCCCA	2	23619	23634	751
849325	N/A	N/A	CCTCACCCCAGGGCAA	0	23678	23693	752
849341	N/A	N/A	GTAACGATAGCTAGAA	52	24145	24160	753
849357	N/A	N/A	TGAACATGGTAGGGTT	62	24788	24803	754
849373	N/A	N/A	AGGCAAGAGCTAGGAA	51	25267	25282	755
848514	2113	2128	ACGCACTGGTTGGGCT	5	25444	25459	756
849389	N/A	N/A	GTTAAATAGATCAGAG	15	25989	26004	757
849405	N/A	N/A	CCCCATAGCCTGCCCC	0	27058	27073	758
848530	2381	2396	GCAGATGGCAACGGCT	14	27524	27539	759
848546	2520	2535	CCATGGAGGGCTGAGA	3	27663	27678	760
848562	2619	2634	ACCCAGAGTGAGTGAG	29	27762	27777	761
848578	2715	2730	GCTGGCAGCACCCGAG	18	27858	27873	762
848593	2763	2778	AGCTCAATAAAAGTCA	61	27906	27921	763
848609	2820	2835	GAAGAATCCTGCCTCC	42	27963	27978	764
848625	2946	2961	TTAATCAGGGAGCCCC	31	28089	28104	765
848640	3050	3065	GCAGAGTAAAGGTGGC	38	28193	28208	766
848655	3125	3140	ACACTGCCGAGTCAGT	32	28268	28283	767
848671	3188	3203	GTGCGAATGTGTACCC	68	28331	28346	768
848686	3237	3252	GGCAGGCACGCCCCCT	17	28380	28395	769
848702	3265	3280	TCTGGCTCAGTTCCTG	51	28408	28423	770
848718	3332	3347	AAAAATGAGGAGCCCA	17	28475	28490	771
848734	3415	3430	TTCCATGCCTGCAGGC	35	28558	28573	772
848750	3502	3517	GGACAGTTGTTGGCCC	25	28645	28660	773
848765	3588	3603	GAAAAGTTGGCTGTAA	22	28731	28746	774

[0427] 表11

[0428] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0429]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848209	51	66	ACCTTCTAGGGTGTGG	0	3526	3541	775
848225	242	257	CTGAAGTTCAGGAGCA	35	3717	3732	776

[0430]

848241	479	494	GGCTAGCACCAGCTCC	58	3954	3969	777
848256	549	564	CGCAGCGGTGGAAGGT	15	4024	4039	778
848782	N/A	N/A	GCGAAGAGCCCTCGGC	33	4158	4173	779
848798	N/A	N/A	GGGAAGAAGCTTCCCA	0	4882	4897	780
848814	N/A	N/A	AGAAAGTCAAAGGCTC	74	5360	5375	781
848830	N/A	N/A	GACACCATCATCGCTG	67	5836	5851	782
848846	N/A	N/A	GGCAGACATACCTGCT	0	6694	6709	783
848862	N/A	N/A	GGCCTTAAGCTGCTTT	10	7048	7063	784
848878	N/A	N/A	ATATAAATCTCCCATC	9	7281	7296	785
848894	N/A	N/A	TCACATGGTTATATAA	37	7640	7655	786
848271	667	682	TATCCCCGGCGGGCAG	35	7940	7955	787
848283	683	698	CAGGATCTTGGTGAGG	49	7956	7971	788
848298	740	755	CAGCAGGTCGCCACTC	5	8013	8028	789
848910	N/A	N/A	AGCAATGGGCCTACTA	0	8107	8122	790
848926	N/A	N/A	AGCAACAGCTTCAAAG	11	8453	8468	791
848942	N/A	N/A	CTGATTAACCCATGGG	46	8833	8848	792
848958	N/A	N/A	TTACAGATAGAGGAAT	0	9365	9380	793
848974	N/A	N/A	GGACATGGAGTGAAGC	7	10200	10215	794
848313	801	816	GGGCAAAGACAGAGGA	11	10562	10577	795
848990	N/A	N/A	GGTAGAGTCACCATCA	40	10953	10968	796
849006	N/A	N/A	TCTCACAGCAACCTGT	0	11548	11563	797
849022	N/A	N/A	TCCTAACCCCCACAAC	0	12373	12388	798
849038	N/A	N/A	TGCAGGGCTAAAATCA	34	12880	12895	799
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	78	13108	13123	337
849054	N/A	N/A	GGCAGGTGGGCCTGGT	0	13689	13704	800
849070	N/A	N/A	GGATACATTGGCAGAC	41	14123	14138	801
849086	N/A	N/A	GTGTTAGGAGCTTTCA	60	14465	14480	802
849102	N/A	N/A	AGACACATCACAGGAC	27	14918	14933	803
849118	N/A	N/A	AAGAAGCAGGCACTGG	32	15608	15623	804
849134	N/A	N/A	AAGGAAAGGGAGGCCT	0	16081	16096	805
848328	964	979	TCGAAGTCGGTGACCA	17	16356	16371	806
848344	999	1014	TGTGGAAGCGGGTCCC	24	16391	16406	807
848358	1055	1070	GCCGCTGACCACCCCT	0	16685	16700	808
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	30	16705	16720	48
848373	1079	1094	ACCCTTGGCCACGCCG	30	16709	16724	809
848389	1145	1160	TATGAGGGTGCCGCTA	4	16775	16790	810
849150	N/A	N/A	ACTTACCTATGAGGGT	0	16782	16797	811
849166	N/A	N/A	GGCTTACAGTGGAAGT	8	17558	17573	812
849182	N/A	N/A	TGCCCCGTGCCAGGTC	41	17961	17976	813
849198	N/A	N/A	CCAGGAGCCGTGGCCA	12	18537	18552	814
849214	N/A	N/A	ACACAAACTTGAACAG	10	19249	19264	815

[0431]

849230	N/A	N/A	TCTTAATATATACATC	0	19567	19582	816
849246	N/A	N/A	GAACAAAGCCAAGGTC	0	19970	19985	817
848405	1286	1301	GGTGACCAGCACGACC	0	20117	20132	818
849262	N/A	N/A	CCTTGATAGGCCAGGG	0	20937	20952	819
849278	N/A	N/A	TCCCACTCAAATGTCC	0	21205	21220	820
848421	1425	1440	CCACACAGCGGCCAAA	0	21397	21412	821
848437	1554	1569	CGGCAGACAGCATCAT	72	22047	22062	822
848453	1681	1696	GGCAGGGCGGCCACCA	0	22174	22189	823
849294	N/A	N/A	AAAATATTGCACAGCC	0	22353	22368	824
848469	1760	1775	GGCCATCCGTGTAGGC	0	22542	22557	825
849310	N/A	N/A	AGCATTAAGACCCCAT	21	23167	23182	826
848484	1929	1944	GGCAGCACCTGGCAAT	17	23549	23564	827
848499	2000	2015	GTGGACACGGGTCCCC	17	23620	23635	828
849326	N/A	N/A	AGAAAGAGACCCCTCC	0	23692	23707	829
849342	N/A	N/A	AAACAATAGTAACGAT	0	24153	24168	830
849358	N/A	N/A	TCTGAACATGGTAGGG	58	24790	24805	831
849374	N/A	N/A	GCCCATCCCCATCAGA	6	25303	25318	832
848515	2157	2172	GGGCATGGCAGCAGGA	17	25488	25503	833
849390	N/A	N/A	CTTCAGCATGCAGCTC	6	26093	26108	834
849406	N/A	N/A	TGAAACTGATGGCCCC	22	27070	27085	835
848531	2383	2398	CAGCAGATGGCAACGG	25	27526	27541	836
848547	2522	2537	GGCCATGGAGGGCTGA	0	27665	27680	837
848563	2623	2638	AGGCACCCAGAGTGAG	42	27766	27781	838
848579	2716	2731	AGCTGGCAGCACCCGA	20	27859	27874	839
848594	2770	2785	GAACAAGAGCTCAATA	13	27913	27928	840
848610	2822	2837	GGGAAGAATCCTGCCT	25	27965	27980	841
848626	2948	2963	CATTAATCAGGGAGCC	21	28091	28106	842
848641	3052	3067	GAGCAGAGTAAAGGTG	23	28195	28210	843
848656	3126	3141	CACACTGCCGAGTCAG	56	28269	28284	844
848672	3213	3228	AGGTTTCTTCCTCTGT	60	28356	28371	845
848687	3243	3258	GAGCTTGGCAGGCACG	67	28386	28401	846
848703	3266	3281	TTCTGGCTCAGTTCCT	20	28409	28424	847
848719	3334	3349	GTAAAAATGAGGAGCC	29	28477	28492	848
848735	3421	3436	AAAAAGTTCCATGCCT	9	28564	28579	849
848751	3506	3521	GGAGGGACAGTTGTTG	0	28649	28664	850
848766	3590	3605	TAGAAAAGTTGGCTGT	22	28733	28748	851

[0432] 表12

[0433] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0434]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848345	1012	1027	TTGCTGGCCTGTCTGT	3	N/A	N/A	852
848390	1148	1163	GCCTATGAGGGTGCCG	0	N/A	N/A	853
848454	1708	1723	TGCCAACCTGCCCCAT	8	N/A	N/A	854
848210	56	71	CGGAAACCTTCTAGGG	0	3531	3546	855
848226	244	259	AGCTGAAGTTCAGGAG	50	3719	3734	856
848242	480	495	AGGCTAGCACCAGCTC	37	3955	3970	857
848257	552	567	TGGCGCAGCGGTGGAA	0	4027	4042	858
848783	N/A	N/A	CCACTACCCGTCCTCC	0	4211	4226	859
848799	N/A	N/A	CGGGAAGAAGCTTCCC	0	4883	4898	860
848815	N/A	N/A	CCCCACAACATCCCTC	5	5377	5392	861
848831	N/A	N/A	AAAGAACTGTGGACAT	43	5935	5950	862
848847	N/A	N/A	AGGCAGACATACCTGC	0	6695	6710	863
848863	N/A	N/A	CTGCAAGCTCTCCAGG	17	7095	7110	864
848879	N/A	N/A	CAAGAGTGACGGTTAT	45	7295	7310	865
848895	N/A	N/A	TATTATTCACATGGTT	41	7646	7661	866
848272	668	683	GTATCCCCGGCGGGCA	37	7941	7956	867
848284	684	699	GCAGGATCTTGGTGAG	0	7957	7972	868
848299	743	758	CTCCAGCAGGTCGCCA	20	8016	8031	869
848911	N/A	N/A	ATACATACTTGCTGTC	21	8137	8152	870
848927	N/A	N/A	TGGATAGCAACAGCTT	70	8458	8473	871
848943	N/A	N/A	TGCTGAGCTGATTAAC	27	8840	8855	872
848959	N/A	N/A	AATTATTATAACTGGT	0	9381	9396	873
848975	N/A	N/A	GGGCAGGATGGACATG	4	10209	10224	874
848314	817	832	TTCCACGGGATGCTCT	3	10578	10593	875
848991	N/A	N/A	TTAAAGGATCTGGTCC	31	11011	11026	876
849007	N/A	N/A	GTGTATGCAAAGTCAC	55	11624	11639	877
849023	N/A	N/A	AGGGAACAGTGGCTGC	42	12407	12422	878
849039	N/A	N/A	TTATTGAATGGTAAGA	37	12905	12920	879
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	77	13108	13123	337
849055	N/A	N/A	CTGCAAGCATGGCCAG	33	13710	13725	880
849071	N/A	N/A	ACAACTGGATACATTG	57	14129	14144	881
849087	N/A	N/A	CACTTTGGTTTCTTCT	28	14560	14575	882
849103	N/A	N/A	CTTATGGCTTCGGTCA	42	15107	15122	883
849119	N/A	N/A	AGATACCAGGAGGGCT	48	15730	15745	884
849135	N/A	N/A	ATAGACAAGGAAAGGG	68	16087	16102	885
848329	971	986	CACATTCTCGAAGTCG	25	16363	16378	886
848359	1056	1071	GGCCGCTGACCACCCC	19	16686	16701	887
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	10	16705	16720	48
848374	1080	1095	CACCCTTGGCCACGCC	37	16710	16725	888
849151	N/A	N/A	ATGGAGAGAGACCAGC	20	16811	16826	889

[0435]

849167	N/A	N/A	CACCAGAGCCAGTGTT	0	17590	17605	890
849183	N/A	N/A	CTGCCCCGTGCCAGGT	0	17962	17977	891
849199	N/A	N/A	TGTCAAATGAGGTGTG	15	18586	18601	892
849215	N/A	N/A	ATGAGAAGGGCACACT	0	19342	19357	893
849231	N/A	N/A	AACTCTTAATATATAC	0	19570	19585	894
849247	N/A	N/A	AGGAACAAAGCCAAGG	31	19972	19987	895
848406	1293	1308	CGGCAGCGGTGACCAG	0	20124	20139	896
849263	N/A	N/A	GCCTTGATAGGCCAGG	33	20938	20953	897
849279	N/A	N/A	AGAGAAAGGAGCCCAA	0	21290	21305	898
848422	1427	1442	GTCCACACAGCGGCCA	5	21399	21414	899
848438	1558	1573	GGCTCGGCAGACAGCA	58	22051	22066	900
849295	N/A	N/A	GGCTTAAAGAACATAC	28	22397	22412	901
848470	1772	1787	GGCGACGGCTGTGGCC	0	22554	22569	902
849311	N/A	N/A	GAGCATTAAGACCCCA	32	23168	23183	903
468480	1930	1945	AGGCAGCACCTGGCAA	19	23550	23565	904
848500	2001	2016	AGTGGACACGGGTCCC	56	23621	23636	905
849327	N/A	N/A	TCACACTTGTGAGGAC	0	23737	23752	906
849343	N/A	N/A	AAAGCAACGGGTGATG	0	24170	24185	907
849359	N/A	N/A	GTAAGATGGAAAGAGA	55	24877	24892	908
849375	N/A	N/A	CTGGGATGCTCCGTCT	0	25324	25339	909
848516	2172	2187	TGCATTCCAGACCTGG	6	25503	25518	910
849391	N/A	N/A	TGCTAACAACCTTCAG	0	26103	26118	911
849407	N/A	N/A	TACCATGCCAGTGCCA	29	27098	27113	912
848532	2386	2401	CGGCAGCAGATGGCAA	27	27529	27544	913
848548	2527	2542	TGCCAGGCCATGGAGG	0	27670	27685	914
848564	2628	2643	GGAGGAGGCACCCAGA	20	27771	27786	915
468487	2720	2735	GAGCAGCTGGCAGCAC	42	27863	27878	916
848595	2771	2786	GGAACAAGAGCTCAAT	47	27914	27929	917
848611	2828	2843	ATCCATGGGAAGAATC	15	27971	27986	918
848627	2951	2966	CTCCATTAATCAGGGA	26	28094	28109	919
848642	3055	3070	ATAGAGCAGAGTAAAG	0	28198	28213	920
848657	3127	3142	GCACACTGCCGAGTCA	46	28270	28285	921
848673	3214	3229	CAGGTTTCTTCCTCTG	34	28357	28372	922
848688	3245	3260	GTGAGCTTGGCAGGCA	70	28388	28403	923
848704	3267	3282	TTTCTGGCTCAGTTCC	54	28410	28425	924
848720	3336	3351	CCGTAAAAATGAGGAG	17	28479	28494	925
848736	3423	3438	GGAAAAAGTTCCATGC	57	28566	28581	926
468502	3508	3523	AAGGAGGGACAGTTGT	0	28651	28666	927
848767	3592	3607	TCTAGAAAAGTTGGCT	39	28735	28750	928

[0436] 表13

[0437] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0438]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848258	561	576	ACGGATCCTTGGCGCA	38	N/A	N/A	929
848300	753	768	TCAAGGCCAGCTCCAG	23	N/A	N/A	930
848346	1014	1029	ACTTGCTGGCCTGTCT	0	N/A	N/A	931
848391	1154	1169	CTCCAGGCCTATGAGG	0	N/A	N/A	932
848211	58	73	TGCGGAAACCTTCTAG	0	3533	3548	933
848227	258	273	GAGGACTGTGCAGGAG	42	3733	3748	934
848243	481	496	AAGGCTAGCACCAGCT	23	3956	3971	935
848784	N/A	N/A	GGATATCCTGGCAGTG	0	4350	4365	936
848800	N/A	N/A	GAAAAAGCTAGTGGTC	30	4905	4920	937
848816	N/A	N/A	CTTGAAATGCCCTTTC	0	5408	5423	938
848832	N/A	N/A	TACATTTCAGACGGTG	61	6279	6294	939
848848	N/A	N/A	ATTATAGCAGCCACTA	13	6761	6776	940
848864	N/A	N/A	ATTTATTCAGCTCATG	1	7114	7129	941
848880	N/A	N/A	TGGGAAAGTCAAGAGT	44	7304	7319	942
848896	N/A	N/A	GCCAACTATTATTATT	26	7655	7670	943
466846	669	684	GGTATCCCCGGCGGGC	45	7942	7957	944
848285	685	700	TGCAGGATCTTGGTGA	0	7958	7973	945
848912	N/A	N/A	GATAAGTGCTCAATAC	33	8149	8164	946
848928	N/A	N/A	CTGGATAGCAACAGCT	71	8459	8474	947
848944	N/A	N/A	CGCCACAGGCCTTGGT	30	8881	8896	948
848960	N/A	N/A	CCAATTATTATAACTG	21	9383	9398	949
848976	N/A	N/A	AGCCAGGCTGTGCCAA	0	10231	10246	950
848315	824	839	CTCCAGGTTCCACGGG	0	10585	10600	951
848992	N/A	N/A	ATTAAAGGATCTGGTC	2	11012	11027	952
849008	N/A	N/A	CAGACATATGCAAGGT	68	11652	11667	953
849024	N/A	N/A	GCCCAAGGGAGAGGAG	0	12421	12436	954
849040	N/A	N/A	GTTATTATTGAATGGT	80	12909	12924	955
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	76	13108	13123	337
849056	N/A	N/A	CAGGAGGCTGCAAGCA	49	13717	13732	956
849072	N/A	N/A	CAGGAAGCAGCCCAAG	0	14175	14190	957
849088	N/A	N/A	CTCCACTGATCAGTCC	49	14582	14597	958
849104	N/A	N/A	CCAAATATGCTGCAGA	20	15185	15200	959
849120	N/A	N/A	AGAGACAGGAAGCTGC	63	15808	15823	960
849136	N/A	N/A	CACAGAAACTACAGAG	0	16199	16214	961
848330	974	989	GGGCACATTCTCGAAG	0	16366	16381	962
848360	1057	1072	CGGCCGCTGACCACCC	0	16687	16702	963
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848375	1081	1096	GCACCCTTGGCCACGC	24	16711	16726	964
849152	N/A	N/A	CCAGATGGAGAGAGAC	26	16815	16830	965
849168	N/A	N/A	GGCTAGTGGGCTGCCT	0	17613	17628	966

[0439]

849184	N/A	N/A	CCCTGCCCCGTGCCAG	0	17964	17979	967
849200	N/A	N/A	GCCTAACGCAGCTCTG	62	18644	18659	968
849216	N/A	N/A	GAGGAATGAGAAGGGC	61	19347	19362	969
849232	N/A	N/A	CCGCACGGTCACATGA	19	19592	19607	970
849248	N/A	N/A	GTGCCACAAGAAGCCC	9	20268	20283	971
					20286	20301	
848407	1301	1316	GAAGTTGCCGGCAGCG	24	20132	20147	972
849264	N/A	N/A	TAAATTCGGCCGCCAG	9	20958	20973	973
848423	1433	1448	AAAGAGGTCCACACAG	0	21405	21420	974
849280	N/A	N/A	CTGTTAGCATCACGGT	25	21542	21557	975
848439	1574	1589	GGCCAGGGTGAGCTCC	0	22067	22082	976
849296	N/A	N/A	GAGAGAGGAGGGCTTA	0	22407	22422	977
848455	1716	1731	AAAACAGCTGCCAACC	0	22498	22513	978
848471	1774	1789	CGGGCGACGGCTGTGG	0	22556	22571	979
849312	N/A	N/A	ACACGAGCATTAAGAC	45	23172	23187	980
848485	1932	1947	GCAGGCAGCACCTGGC	7	23552	23567	981
848501	2002	2017	CAGTGGACACGGGTCC	37	23622	23637	982
849328	N/A	N/A	CTGCAAGTCAGGCTTG	20	23764	23779	983
849344	N/A	N/A	TTTAAAGCAACGGGTG	47	24173	24188	984
849360	N/A	N/A	AGCTACACTGAGGCTC	23	24906	24921	985
848517	2177	2192	GACTTTGCATTCCAGA	41	25508	25523	986
849376	N/A	N/A	GGCAGAGGAAAGCCAG	0	25355	25370	987
849392	N/A	N/A	TGTCACATTCCAGGGC	43	26171	26186	988
849408	N/A	N/A	AGATAGACAGATGCCT	8	27113	27128	989
848533	2402	2417	CGCCAGGTGCCGGCTC	0	27545	27560	990
848549	2550	2565	GCGGAAGCATCCCCAT	0	27693	27708	991
848565	2669	2684	CCCCACAGTGAGGGAG	20	27812	27827	992
848580	2727	2742	ACATTGGGAGCAGCTG	34	27870	27885	993
848596	2772	2787	CGGAACAAGAGCTCAA	70	27915	27930	994
848612	2832	2847	CCCTATCCATGGGAAG	39	27975	27990	995
848628	2959	2974	AGCTAAGCCTCCATTA	15	28102	28117	996
848643	3057	3072	GCATAGAGCAGAGTAA	0	28200	28215	997
848658	3128	3143	TGCACACTGCCGAGTC	49	28271	28286	998
848674	3215	3230	CCAGGTTTCTTCCTCT	58	28358	28373	999
848689	3246	3261	TGTGAGCTTGGCAGGC	39	28389	28404	1000
848705	3268	3283	GTTTCTGGCTCAGTTC	3	28411	28426	1001
848721	3338	3353	ACCCGTAAAAATGAGG	0	28481	28496	1002
848737	3425	3440	ACGGAAAAAGTTCCAT	18	28568	28583	1003
848752	3511	3526	CTCAAGGAGGGACAGT	33	28654	28669	1004
848768	3599	3614	AAACAGGTCTAGAAAA	17	28742	28757	1005

[0440] 表14

[0441] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0442]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
468456	1015	1030	CACTTGCTGGCCTGTC	22	N/A	N/A	1006
848259	565	580	CTCCACGGATCCTTGG	0	N/A	N/A	1007
848301	754	769	TTCAAGGCCAGCTCCA	42	N/A	N/A	1008
848392	1159	1174	ATAAACTCCAGGCCTA	37	N/A	N/A	1009
848212	64	79	CGTCGCTGCGGAAACC	41	3539	3554	1010
848228	293	308	GTCCACGCCGGCGGCG	32	3768	3783	1011
848244	482	497	CAAGGCTAGCACCAGC	45	3957	3972	1012
848785	N/A	N/A	GAAATCTGGGCAGGAT	39	4362	4377	1013
848801	N/A	N/A	CACCACAGCTAGTGAG	28	5003	5018	1014
848817	N/A	N/A	CACTATTTCCAGAACA	20	5445	5460	1015
848833	N/A	N/A	AATAATCTCATGTCAG	77	6356	6371	1016
848849	N/A	N/A	CAAATTATAGCAGCCA	85	6764	6779	1017
848865	N/A	N/A	GATTTATTCAGCTCAT	65	7115	7130	1018
848881	N/A	N/A	CCACAGTACCTATGAC	0	7330	7345	1019
848897	N/A	N/A	CAAATGCGGACCAAAA	38	7694	7709	1020
848273	670	685	AGGTATCCCCGGCGGG	26	7943	7958	1021
848286	686	701	ATGCAGGATCTTGGTG	0	7959	7974	1022
848913	N/A	N/A	CGATAAGTGCTCAATA	25	8150	8165	1023
848929	N/A	N/A	AAAGAAGGGACTTCAC	29	8476	8491	1024
848945	N/A	N/A	ACTTAGACTACGGGTT	25	8931	8946	1025
848961	N/A	N/A	TCCTTAAATGAATGTT	41	9399	9414	1026
848977	N/A	N/A	CTTGATCAGGCTGGGA	0	10332	10347	1027
848316	833	848	GGTAATCCGCTCCAGG	59	10594	10609	1028
848993	N/A	N/A	TCCCATTAAAGGATCT	23	11016	11031	1029
849009	N/A	N/A	ACACATGACCGACCAG	0	11773	11788	1030
849025	N/A	N/A	CTCCAGCCAAGCCCTT	40	12570	12585	1031
849041	N/A	N/A	TCTGGATACACTGTTG	27	13008	13023	1032
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	85	13108	13123	337
849057	N/A	N/A	GGTCAGGAGGCTGCAA	61	13720	13735	1033
849073	N/A	N/A	TGCTCAGGAAGCAGCC	43	14179	14194	1034
849089	N/A	N/A	CCCTAAGGCCTCCAGT	41	14610	14625	1035
849105	N/A	N/A	CTGAACAGCACCTCTG	37	15220	15235	1036
849121	N/A	N/A	TTAGAGACAGGAAGCT	28	15810	15825	1037
849137	N/A	N/A	CTTATAGTTAACACAC	0	16212	16227	1038
848331	980	995	CTCCTCGGGCACATTC	7	16372	16387	1039
848361	1058	1073	CCGGCCGCTGACCACC	30	16688	16703	1040
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	31	16705	16720	48
848376	1082	1097	GGCACCCTTGGCCACG	52	16712	16727	1041
849153	N/A	N/A	GCCCAAGCCACCTCCC	0	16840	16855	1042
849169	N/A	N/A	AGGAAAGTCTCAGGGC	78	17681	17696	1043

[0443]

849185	N/A	N/A	AGCCCCTGCCCCGTGC	18	17967	17982	1044
849201	N/A	N/A	GGCCTAACGCAGCTCT	34	18645	18660	1045
849217	N/A	N/A	AGGCACCAAGAGGATG	20	19370	19385	1046
849233	N/A	N/A	GCGGATTTCAGACTTG	80	19613	19628	1047
848408	1304	1319	CCGGAAGTTGCCGGCA	3	20135	20150	1048
849249	N/A	N/A	CGTGCCACAAGAAGCC	21	20269	20284	1049
					20287	20302	
849265	N/A	N/A	GCCTTTAAATTCGGCC	0	20963	20978	1050
848424	1435	1450	GCAAAGAGGTCCACAC	0	21407	21422	1051
849281	N/A	N/A	GGCACTGGAGGTCCCG	31	21583	21598	1052
848440	1582	1597	CTCAACTCGGCCAGGG	43	22075	22090	1053
849297	N/A	N/A	TAGGAGAGAGGAGGGC	21	22410	22425	1054
848456	1718	1733	GCAAAACAGCTGCCAA	24	22500	22515	1055
848472	1778	1793	GCAGCGGGCGACGGCT	0	22560	22575	1056
849313	N/A	N/A	CTCTCACACGAGCATT	11	23177	23192	1057
848486	1933	1948	AGCAGGCAGCACCTGG	35	23553	23568	1058
848502	2003	2018	GCAGTGGACACGGGTC	43	23623	23638	1059
849329	N/A	N/A	GTATGGAACTGCAAGT	0	23772	23787	1060
849345	N/A	N/A	ATTTTAAAGCAACGGG	75	24175	24190	1061
849361	N/A	N/A	AAACCTAAAATAGTGG	4	24928	24943	1062
849377	N/A	N/A	GGGCAGAGGAAAGCCA	12	25356	25371	1063
848518	2190	2205	TTCCATGCTCCTTGAC	11	25521	25536	1064
849393	N/A	N/A	ATACACTCAGGTTTCT	45	26199	26214	1065
849409	N/A	N/A	ACCCAGGCGGTTCTGC	10	27185	27200	1066
848534	2427	2442	GTCACTGGAGCTCCTG	59	27570	27585	1067
848550	2554	2569	AAAGGCGGAAGCATCC	23	27697	27712	1068
848566	2677	2692	GTGAAATGCCCCACAG	34	27820	27835	1069
848581	2729	2744	GCACATTGGGAGCAGC	58	27872	27887	1070
848597	2773	2788	ACGGAACAAGAGCTCA	77	27916	27931	1071
848613	2869	2884	CAACGATGTTTGTCCC	67	28012	28027	1072
848629	2962	2977	GAAAGCTAAGCCTCCA	69	28105	28120	1073
848644	3059	3074	TGGCATAGAGCAGAGT	49	28202	28217	1074
848659	3129	3144	CTGCACACTGCCGAGT	48	28272	28287	1075
848675	3216	3231	TCCAGGTTTCTTCCTC	63	28359	28374	1076
848690	3247	3262	GTGTGAGCTTGGCAGG	78	28390	28405	1077
848706	3269	3284	CGTTTCTGGCTCAGTT	55	28412	28427	1078
848722	3342	3357	TGTTACCCGTAAAAAT	0	28485	28500	1079
848738	3427	3442	TAACGGAAAAAGTTCC	64	28570	28585	1080
848753	3513	3528	TGCTCAAGGAGGGACA	27	28656	28671	1081
848769	3601	3616	CAAAACAGGTCTAGAA	43	28744	28759	1082

[0444] 表15

[0445] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0446]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848302	755	770	CTTCAAGGCCAGCTCC	0	N/A	N/A	1083
848347	1016	1031	ACACTTGCTGGCCTGT	0	N/A	N/A	1084
848213	85	100	CTGCAACCATGAGCGC	4	3560	3575	1085
848229	309	324	CTAGAGGCCGTGCGCG	18	3784	3799	1086
848245	483	498	GCAAGGCTAGCACCAG	45	3958	3973	1087
848786	N/A	N/A	GAAACTGGGAAATCTG	0	4370	4385	1088
848802	N/A	N/A	GTCAAGCACCACAGCT	54	5009	5024	1089
848818	N/A	N/A	CCTCAAGGGCTTGGTT	0	5509	5524	1090
848834	N/A	N/A	AATCTATGCAGCAAAA	0	6407	6422	1091
848850	N/A	N/A	AACAAATTATAGCAGC	75	6766	6781	1092
848882	N/A	N/A	GACCACAGTACCTATG	30	7332	7347	1093
848898	N/A	N/A	ACCAAATGCGGACCAA	66	7696	7711	1094
848260	571	586	GGCAACCTCCACGGAT	53	7844	7859	1095
466847	671	686	GAGGTATCCCCGGCGG	73	7944	7959	1096
848287	687	702	CATGCAGGATCTTGGT	5	7960	7975	1097
848914	N/A	N/A	TGCTTGGTACCCGATA	39	8161	8176	1098
848930	N/A	N/A	CCTAAAGAAGGGACTT	18	8479	8494	1099
848946	N/A	N/A	AGGCATTGACTTGTCA	46	8956	8971	1100
848962	N/A	N/A	TACCTAGCATCTGCTG	0	9437	9452	1101
848978	N/A	N/A	ACAGACTAGGAGCCTG	0	10361	10376	1102
848317	852	867	CCGCCCGGTACCGTGG	0	10613	10628	1103
848994	N/A	N/A	AGGCATCCCAGACAGG	52	11042	11057	1104
849010	N/A	N/A	GCACACATGACCGACC	0	11775	11790	1105
849026	N/A	N/A	CCCCATGCCAGCCCAA	33	12604	12619	1106
849042	N/A	N/A	ATTAATCTTCTGGATA	13	13016	13031	1107
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849058	N/A	N/A	GGACAGGGTCAGGAGG	22	13726	13741	1108
849074	N/A	N/A	GGATACAGGTGCTCAG	55	14188	14203	1109
849090	N/A	N/A	ACACACACTGTCTACC	38	14629	14644	1110
849106	N/A	N/A	CCTCAGGTGGAATCAG	56	15306	15321	1111
849122	N/A	N/A	GAATAACAGTGATGTC	17	15852	15867	1112
849138	N/A	N/A	ACCTTATAGTTAACAC	4	16214	16229	1113
848332	982	997	TCCTCCTCGGGCACAT	21	16374	16389	1114
848362	1059	1074	CCCGGCCGCTGACCAC	0	16689	16704	1115
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848377	1083	1098	TGGCACCCTTGGCCAC	0	16713	16728	1116
849154	N/A	N/A	GGTCAAGGCTGAACTC	27	17014	17029	1117
849170	N/A	N/A	TAGGAAAGTCTCAGGG	36	17682	17697	1118
849186	N/A	N/A	AGGCAATAGTGACTGT	52	17985	18000	1119
849202	N/A	N/A	CTGGAGACTGGAGGCC	0	18657	18672	1120

[0447]

849218	N/A	N/A	GAAAGAGAGGCACCAA	0	19377	19392	1121
849234	N/A	N/A	TGCGGATTTCAGACTT	24	19614	19629	1122
848393	1161	1176	GAATAAACTCCAGGCC	0	19992	20007	1123
848409	1322	1337	GTAGAGGCAGGCATCG	42	20153	20168	1124
849250	N/A	N/A	CAGAAGGGTTCGGCCT	32	20310	20325	1125
849266	N/A	N/A	GGCTTTGTTTGCTTGA	68	20980	20995	1126
848425	1437	1452	GGGCAAAGAGGTCCAC	0	21409	21424	1127
849282	N/A	N/A	CATCAGGCCTACTTCA	0	21624	21639	1128
848441	1603	1618	GAGAAGTGGATCAGTC	0	22096	22111	1129
849298	N/A	N/A	TGCAAAAAGGGCCTGG	0	22482	22497	1130
848457	1720	1735	CTGCAAAACAGCTGCC	13	22502	22517	1131
848473	1780	1795	GCGCAGCGGGCGACGG	0	22562	22577	1132
849314	N/A	N/A	ATCCAGCCAGCTCCAC	7	23207	23222	1133
848487	1934	1949	TAGCAGGCAGCACCTG	0	23554	23569	1134
848503	2004	2019	GGCAGTGGACACGGGT	26	23624	23639	1135
849330	N/A	N/A	GGCAGAACCAGAGTAT	0	23784	23799	1136
849346	N/A	N/A	CAATAGTTGCCTATAC	0	24201	24216	1137
849362	N/A	N/A	AGACACACCCATTGGC	8	24948	24963	1138
848519	2198	2213	GGCCGGGATTCCATGC	0	25529	25544	1139
849378	N/A	N/A	ACGCAGCACCCCACCC	0	25581	25596	1140
849394	N/A	N/A	AAGGAGAGTTATACAC	53	26209	26224	1141
849410	N/A	N/A	GGACACAACCGTGTAT	0	27220	27235	1142
848535	2447	2462	ACCCATCCTGGGATGG	0	27590	27605	1143
848551	2556	2571	GGAAAGGCGGAAGCAT	38	27699	27714	1144
848567	2684	2699	TTGAATGGTGAAATGC	65	27827	27842	1145
848582	2731	2746	CGGCACATTGGGAGCA	33	27874	27889	1146
848598	2774	2789	CACGGAACAAGAGCTC	68	27917	27932	1147
848614	2872	2887	CCCCAACGATGTTTGT	32	28015	28030	1148
848630	2964	2979	CAGAAAGCTAAGCCTC	72	28107	28122	1149
466853	3067	3082	GCACAGCCTGGCATAG	51	28210	28225	1150
848660	3130	3145	ACTGCACACTGCCGAG	1	28273	28288	1151
848676	3218	3233	GTTCCAGGTTTCTTCC	43	28361	28376	1152
848691	3248	3263	TGTGTGAGCTTGGCAG	22	28391	28406	1153
848707	3284	3299	AGCCAGCCCAATCTGC	0	28427	28442	1154
848723	3348	3363	CCTCACTGTTACCCGT	36	28491	28506	1155
848739	3429	3444	GATAACGGAAAAAGTT	0	28572	28587	1156
848754	3543	3558	ATAAATGTCTGCTTGC	52	28686	28701	1157
848770	3603	3618	AGCAAAACAGGTCTAG	60	28746	28761	1158

[0448] 表16

[0449] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0450]

ISIS 编号	SEQ ID: 1	SEQ ID: 1	序列	%抑制	SEQ ID: 2	SEQ ID 2:	SEQ ID NO

[0451]

	起始位点	终止位点			起始位点	终止位点	
848303	756	771	ACTTCAAGGCCAGCTC	43	N/A	N/A	1159
848214	105	120	AACTGAACGGCGGCGC	0	3580	3595	1160
848230	311	326	ACCTAGAGGCCGTGCG	30	3786	3801	1161
848246	484	499	CGCAAGGCTAGCACCA	45	3959	3974	1162
848787	N/A	N/A	GGCGAGGCAGAAACTG	29	4379	4394	1163
848803	N/A	N/A	TCAAGGATAAGTGACT	42	5026	5041	1164
848819	N/A	N/A	AGAAACATCCTCAAGG	38	5517	5532	1165
848835	N/A	N/A	TAATCTATGCAGCAAA	0	6408	6423	1166
848851	N/A	N/A	CCAAATTTCCACATGA	41	6797	6812	1167
848867	N/A	N/A	AAGGAATACCTGAAGG	22	7153	7168	1168
848883	N/A	N/A	CCTCAGATACCTCTGC	17	7359	7374	1169
848899	N/A	N/A	GTATAGTAGATGATAA	0	7719	7734	1170
848261	576	591	TGCCAGGCAACCTCCA	14	7849	7864	1171
848274	672	687	TGAGGTATCCCCGGCG	14	7945	7960	1172
848288	688	703	ACATGCAGGATCTTGG	16	7961	7976	1173
848915	N/A	N/A	AGCCAGTAGTTACTGT	9	8176	8191	1174
848931	N/A	N/A	GAAGATGTGACATCCA	28	8517	8532	1175
848947	N/A	N/A	GAGCAGACTGATGGAA	4	8971	8986	1176
848963	N/A	N/A	GTGGTAACAGCCTCCT	26	9526	9541	1177
848979	N/A	N/A	GGACAGACTAGGAGCC	4	10363	10378	1178
848318	858	873	ATTCATCCGCCCGGTA	0	10619	10634	1179
848995	N/A	N/A	AGGTAGGCAGAGGCAT	20	11052	11067	1180
849011	N/A	N/A	GGCCGGGTCAGCACAC	0	11785	11800	1181
849027	N/A	N/A	GGCCCATGCTTGTGGC	0	12663	12678	1182
849043	N/A	N/A	AGGAATGGATTAATCT	48	13024	13039	1183
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849059	N/A	N/A	TCTAAGTGCAGGCGGT	23	13776	13791	1184
849075	N/A	N/A	CAGCAAGGTGGGCAGA	10	14274	14289	1185
849091	N/A	N/A	GCACAGTCCGAACTGT	0	14660	14675	1186
849107	N/A	N/A	GCGGAAATGGCCTGGC	0	15353	15368	1187
849123	N/A	N/A	GGAGAATAACAGTGAT	62	15855	15870	1188
849139	N/A	N/A	AACCTTATAGTTAACA	0	16215	16230	1189
848333	983	998	GTCCTCCTCGGGCACA	18	16375	16390	1190
468457	1017	1032	CACACTTGCTGGCCTG	0	16647	16662	1191
848363	1060	1075	TCCCGGCCGCTGACCA	30	16690	16705	1192
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848378	1084	1099	CTGGCACCCTTGGCCA	0	16714	16729	1193
849155	N/A	N/A	AGACATCACCGGATTT	42	17074	17089	1194
849171	N/A	N/A	CTGTAGGAAAGTCTCA	49	17685	17700	1195

[0452]

849187	N/A	N/A	GGACACACAATCACCT	14	18033	18048	1196
849203	N/A	N/A	CAGTAACAGTTCTAAC	0	18706	18721	1197
849219	N/A	N/A	CTTATTATCCCTTTCC	29	19395	19410	1198
849235	N/A	N/A	TCAAATTCTGCAGGAA	0	19653	19668	1199
848394	1163	1178	CCGAATAAACTCCAGG	42	19994	20009	1200
848410	1324	1339	GAGTAGAGGCAGGCAT	0	20155	20170	1201
849251	N/A	N/A	CCAAAGCCAGAAGGGT	32	20317	20332	1202
849267	N/A	N/A	TTCTAAGTGCCACGGG	66	21029	21044	1203
848426	1455	1470	CAATGATGTCCTCCCC	0	21427	21442	1204
849283	N/A	N/A	TCCCGATCAAATGTCC	0	21772	21787	1205
848442	1606	1621	GCAGAGAAGTGGATCA	0	22099	22114	1206
849299	N/A	N/A	TGCCAACCTGCAAAAA	0	22490	22505	1207
848458	1728	1743	ATACAGTCCTGCAAAA	0	22510	22525	1208
848474	1803	1818	AGCTCAGCAGCTCCTC	11	22585	22600	1209
849315	N/A	N/A	ATCCAGGAGGCCAAAG	0	23228	23243	1210
848488	1937	1952	GGGTAGCAGGCAGCAC	0	23557	23572	1211
848504	2005	2020	TGGCAGTGGACACGGG	17	23625	23640	1212
849331	N/A	N/A	GGAGAAGTAAGGTCAC	52	23827	23842	1213
849347	N/A	N/A	GTCAATAGTTGCCTAT	33	24203	24218	1214
849363	N/A	N/A	GTTCAAGGGTAAGCCG	25	25011	25026	1215
849379	N/A	N/A	TGGCACAAACTGACAC	0	25619	25634	1216
849395	N/A	N/A	TTAAGAGTGGACTCCT	40	26260	26275	1217
849411	N/A	N/A	CCAAAGTGCAGACGGC	0	27260	27275	1218
848520	2222	2237	GGCCACGGTCACCTGC	0	27365	27380	1219
848536	2455	2470	CCCCAGACACCCATCC	26	27598	27613	1220
848552	2558	2573	CCGGAAAGGCGGAAGC	0	27701	27716	1221
848568	2700	2715	GCACAGCTCGACCTGT	3	27843	27858	1222
848583	2737	2752	GGACATCGGCACATTG	68	27880	27895	1223
848599	2775	2790	GCACGGAACAAGAGCT	19	27918	27933	1224
848615	2885	2900	TTTCACACTCACCCCC	7	28028	28043	1225
848631	2967	2982	ATCCAGAAAGCTAAGC	1	28110	28125	1226
848645	3072	3087	TGCTAGCACAGCCTGG	19	28215	28230	1227
848661	3131	3146	CACTGCACACTGCCGA	11	28274	28289	1228
848677	3219	3234	GGTTCCAGGTTTCTTC	61	28362	28377	1229
848692	3249	3264	CTGTGTGAGCTTGGCA	69	28392	28407	1230
848708	3288	3303	TCAGAGCCAGCCCAAT	8	28431	28446	1231
848724	3378	3393	GAGCTTCCTGGTCTGT	47	28521	28536	1232
848740	3431	3446	GTGATAACGGAAAAAG	65	28574	28589	1233
848755	3545	3560	AGATAAATGTCTGCTT	14	28688	28703	1234
848771	3616	3631	TTCAAGTTACAAAAGC	57	28759	28774	1235

[0453] 表17

[0454] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0455]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848306	759	774	GCAACTTCAAGGCCAG	84	N/A	N/A	1236
848217	149	164	AGCCAGTCTCACTGCC	30	3624	3639	1237
848233	362	377	GCTGACGGTGCCCATG	51	3837	3852	1238
848249	487	502	GAACGCAAGGCTAGCA	5	3962	3977	1239
848790	N/A	N/A	CCAAATCGGAACCCAC	88	4478	4493	1240
848806	N/A	N/A	ACAGAACTTTCCCTTC	57	5114	5129	1241
848822	N/A	N/A	TAAATTCGATTCCCAC	32	5600	5615	1242
848838	N/A	N/A	AGGCAGTAATGGGCAA	92	6461	6476	1243
848854	N/A	N/A	TCCAACACTGAGGACC	93	6811	6826	1244
848870	N/A	N/A	AAAGGCAACACTTCTT	61	7222	7237	1245
848886	N/A	N/A	CAATATTTACTGGTTG	57	7409	7424	1246
848902	N/A	N/A	CTTACAAATTACAACA	59	7751	7766	1247
848264	622	637	TCTGACTGCGAGAGGT	71	7895	7910	1248
466849	675	690	TGGTGAGGTATCCCCG	48	7948	7963	1249
468444	691	706	AAGACATGCAGGATCT	30	7964	7979	1250
848918	N/A	N/A	GACCAATGGGTTTGAT	13	8311	8326	1251
848934	N/A	N/A	GAGAATACCCAGTCCC	50	8550	8565	1252
848950	N/A	N/A	GCTCAAGGGAAAGGCC	3	9044	9059	1253
848966	N/A	N/A	GGACAAGAGTGCATCA	6	10011	10026	1254
848982	N/A	N/A	GGCCTTACCTGATCAA	12	10437	10452	1255
848998	N/A	N/A	CTAGAACCCTTCATTC	0	11304	11319	1256
849014	N/A	N/A	TCTCACCTGGTTGGAA	31	11856	11871	1257
849030	N/A	N/A	GTTAAGAGTGCAGGGT	90	12708	12723	1258
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	92	13108	13123	337
849046	N/A	N/A	CCGTAGGTCTTGGCTA	65	13166	13181	1259
849062	N/A	N/A	AGCTGTACCTGGGTTC	79	13888	13903	1260
849078	N/A	N/A	CCTAGAGGAACCACTA	51	14340	14355	1261
849094	N/A	N/A	ACATGAATTTCAGGCA	73	14731	14746	1262
849110	N/A	N/A	TCTCAGCCAGGCCAAA	0	15411	15426	1263
849126	N/A	N/A	CCCTATTATAGCCTTT	67	15920	15935	1264
848321	890	905	CTCCACCAGGCTGCCT	0	16282	16297	1265
848336	986	1001	CCCGTCCTCCTCGGGC	0	16378	16393	1266
849142	N/A	N/A	CCATCAGACGGCCGTG	48	16417	16432	1267
848350	1020	1035	TGTCACACTTGCTGGC	45	16650	16665	1268
848365	1064	1079	GGCATCCCGGCCGCTG	62	16694	16709	1269
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848381	1098	1113	GCAGGCTGCGCATGCT	42	16728	16743	1270
849158	N/A	N/A	TGCAAGCAGAAGATAG	39	17153	17168	1271
849174	N/A	N/A	CAGGAACTGACCTGAC	21	17808	17823	1272
849190	N/A	N/A	TACAGCTGCTAGTTAT	59	18086 18399	18101 18414	1273
849206	N/A	N/A	GTGCAGGCCATGGTCT	68	19054	19069	1274
849222	N/A	N/A	ATATACGAACTCAGGG	0	19426	19441	1275

[0456]

849238	N/A	N/A	GGCCTTAAGAGAACAG	46	19734	19749	1276
848397	1178	1193	GACCAGCTGGCTTTTC	2	20009	20024	1277
849254	N/A	N/A	CCCAAAGAGTATTGGG	0	20552	20567	1278
849270	N/A	N/A	AACTATTCGGTGTATC	67	21051	21066	1279
848413	1358	1373	CCCAACTGTGATGACC	0	21330	21345	1280
848429	1485	1500	CAAAGCAGGTGCTGCA	36	21457	21472	1281
849286	N/A	N/A	AGGTAAGACAGCCTCC	53	21856	21871	1282
848445	1619	1634	GATGACATCTTTGGCA	59	22112	22127	1283
848461	1732	1747	GACCATACAGTCCTGC	17	22514	22529	1284
848477	1816	1831	GAGAAACTGGAGCAGC	0	22598	22613	1285
849302	N/A	N/A	TAGCAGATCGCTGACC	67	22948	22963	1286
849318	N/A	N/A	ACTCAAGCACCCTCAT	0	23394	23409	1287
848491	1985	2000	CATGCTGGCCTCAGCT	11	23605	23620	1288
848507	2008	2023	TGGTGGCAGTGGACAC	71	23628	23643	1289
849334	N/A	N/A	AATGAGGCAGGTAATA	19	23879	23894	1290
849350	N/A	N/A	CCTCAGGGCACCATCC	72	24293	24308	1291
849366	N/A	N/A	GGGAAAACACCATCTT	31	25120	25135	1292
849382	N/A	N/A	AGCATCTACCTGGCAA	39	25666	25681	1293
849398	N/A	N/A	GTGTACCCAGGGCAAG	59	26373	26388	1294
849414	N/A	N/A	AAGCACATGTCTAGCG	8	27331	27346	1295
848523	2246	2261	AGTCAGGGTCCAGCCC	63	27389	27404	1296
848539	2487	2502	CATTTTAAAGCTCAGC	87	27630	27645	1297
848555	2580	2595	CTCAAGGGCCAGGCCA	70	27723	27738	1298
848571	2708	2723	GCACCCGAGCACAGCT	75	27851	27866	1299
848586	2743	2758	GCCCACGGACATCGGC	58	27886	27901	1300
848602	2778	2793	CTGGCACGGAACAAGA	8	27921	27936	1301
848618	2904	2919	GATGAGGGCCATCAGC	87	28047	28062	1302
848633	2978	2993	GGCTAGATGCCATCCA	64	28121	28136	1303
848648	3093	3108	CCGCAGGCCACCTTTG	12	28236	28251	1304
848664	3146	3161	AGACAGTGCATGCACC	10	28289	28304	1305
848680	3222	3237	TCTGGTTCCAGGTTTC	89	28365	28380	1306
848695	3255	3270	TTCCTGCTGTGTGAGC	63	28398	28413	1307
848711	3304	3319	AAGAAGAGGCTTGGCT	38	28447	28462	1308
848727	3382	3397	CACCGAGCTTCCTGGT	66	28525	28540	1309
848743	3446	3461	GTGAATCAGGCCTGGG	31	28589	28604	1310
848758	3558	3573	GGACAGACCCAAAAGA	71	28701	28716	1311
848774	3641	3656	TGCTACAAAACCCAGA	95	28784	28799	1312

[0457] 表18

[0458] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0459]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848218	153	168	CCCGAGCCAGTCTCAC	1	3628	3643	1313
848234	368	383	CCTGGAGCTGACGGTG	18	3843	3858	1314
848250	488	503	GGAACGCAAGGCTAGC	77	3963	3978	1315
848791	N/A	N/A	TTCCAAACCAAATCGG	46	4485	4500	1316

[0460]

848807	N/A	N/A	GGACAAAACTGCAAGT	42	5170	5185	1317
848823	N/A	N/A	TTCTAAATTCGATTCC	61	5603	5618	1318
848839	N/A	N/A	TTAGAAAGGCAGTAAT	30	6467	6482	1319
848855	N/A	N/A	CAAGGACGGCACCAAG	37	6881	6896	1320
848871	N/A	N/A	GAAGGGATGACTAAGT	0	7242	7257	1321
848887	N/A	N/A	AGGAAACCGTGGACCT	60	7437	7452	1322
848903	N/A	N/A	CCTACTTACAAATTAC	4	7755	7770	1323
848265	633	648	GGGCAGTGCGCTCTGA	78	7906	7921	1324
848276	676	691	TTGGTGAGGTATCCCC	66	7949	7964	1325
848291	692	707	GAAGACATGCAGGATC	61	7965	7980	1326
848919	N/A	N/A	GGCAGACCAATGGGTT	10	8315	8330	1327
848935	N/A	N/A	TAAGATTTGAAGCACT	60	8580	8595	1328
848951	N/A	N/A	CTGAACTGTAAGCTCA	46	9055	9070	1329
848967	N/A	N/A	GGCACTAGCAGGAGTT	62	10031	10046	1330
848983	N/A	N/A	ATGGATTCAGCTCAGA	66	10680	10695	1331
848999	N/A	N/A	TCCAACTAGAACCCTT	87	11309	11324	1332
849015	N/A	N/A	CACTGAAGAGGTCTCA	17	11867	11882	1333
849031	N/A	N/A	AGGAACCTGAAGATCA	72	12756	12771	1334
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	85	13108	13123	337
849047	N/A	N/A	TAATAATGCCCCCGTA	49	13177	13192	1335
849063	N/A	N/A	AGTTAGCCCAGGTGAG	6	13951	13966	1336
849079	N/A	N/A	CGCCACCCTAGAGGAA	0	14346	14361	1337
849095	N/A	N/A	AGCAATTCAGTGGCTG	49	14759	14774	1338
849111	N/A	N/A	CTCCAGCGCAGGTCTC	35	15433	15448	1339
849127	N/A	N/A	GTGTAAAATAAAGCCC	77	15934	15949	1340
848322	900	915	GGAGATACACCTCCAC	15	16292	16307	1341
848337	987	1002	TCCCGTCCTCCTCGGG	8	16379	16394	1342
849143	N/A	N/A	GGACAGTGACAGCTGG	39	16524	16539	1343
848351	1021	1036	CTGTCACACTTGCTGG	8	16651	16666	1344
848366	1070	1085	CACGCCGGCATCCCGG	3	16700	16715	1345
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848382	1100	1115	GCGCAGGCTGCGCATG	0	16730	16745	1346
849159	N/A	N/A	ATGCAAGTGAGTGAGT	74	17187	17202	1347
849175	N/A	N/A	GGAAAGAACAGCCTCC	44	17842	17857	1348
849191	N/A	N/A	GATACAGACACCCACC	37	18250	18265	1349
849207	N/A	N/A	TACCATAACTCCCCAC	37	19123	19138	1350
849223	N/A	N/A	ATCAAACTAGCCAACC	0	19482	19497	1351
849239	N/A	N/A	GAAGACGGAGTAAGGC	81	19795	19810	1352
848398	1183	1198	GGCTGGACCAGCTGGC	0	20014	20029	1353
849255	N/A	N/A	GGCCCAAAGAGTATTG	0	20554	20569	1354
849271	N/A	N/A	GAAACTATTCGGTGTA	38	21053	21068	1355
848414	1370	1385	GGCATTGGTGGCCCCA	19	21342	21357	1356
848430	1492	1507	TGTGACACAAAGCAGG	84	21464	21479	1357
849287	N/A	N/A	CGAAGGTAAGCCGCCT	56	21889	21904	1358

[0461]

848446	1626	1641	CCTCATTGATGACATC	0	22119	22134	1359
848462	1733	1748	TGACCATACAGTCCTG	19	22515	22530	1360
848478	1842	1857	GCTCGCCCCGCCGCTT	35	22624	22639	1361
849303	N/A	N/A	GGCTGAGTCCAGAGTA	89	22962	22977	1362
849319	N/A	N/A	GAAATGGGAATCTGCT	0	23454	23469	1363
848492	1986	2001	CCATGCTGGCCTCAGC	32	23606	23621	1364
849335	N/A	N/A	CAGCTATAGAGCGGCA	0	24045	24060	1365
849351	N/A	N/A	GAACAGCTCAGCCTCA	0	24304	24319	1366
849367	N/A	N/A	AGCCTTAGTTTCTCAG	25	25135	25150	1367
848508	2047	2062	TCCCAGTGGGAGCTGC	0	25378	25393	1368
849383	N/A	N/A	CCACAGCATCTACCTG	80	25670	25685	1369
849399	N/A	N/A	CCAGGAAGAGCACCTG	17	26406	26421	1370
849415	N/A	N/A	AGAAAGCACATGTCTA	0	27334	27349	1371
848524	2250	2265	AGCCAGTCAGGGTCCA	55	27393	27408	1372
848540	2490	2505	AACCATTTTAAAGCTC	45	27633	27648	1373
848556	2582	2597	CACTCAAGGGCCAGGC	37	27725	27740	1374
848572	2709	2724	AGCACCCGAGCACAGC	89	27852	27867	1375
848587	2752	2767	AGTCATTCTGCCCACG	78	27895	27910	1376
848603	2779	2794	CCTGGCACGGAACAAG	51	27922	27937	1377
848619	2906	2921	GAGATGAGGGCCATCA	80	28049	28064	1378
848634	2999	3014	GCGCACCTGTCTCCAG	0	28142	28157	1379
848649	3110	3125	TCCTAGGTGATGGCTC	80	28253	28268	1380
848665	3148	3163	TGAGACAGTGCATGCA	37	28291	28306	1381
848681	3223	3238	CTCTGGTTCCAGGTTT	43	28366	28381	1382
848696	3256	3271	GTTCCTGCTGTGTGAG	78	28399	28414	1383
848712	3306	3321	GTAAGAAGAGGCTTGG	75	28449	28464	1384
848728	3383	3398	TCACCGAGCTTCCTGG	50	28526	28541	1385
848744	3451	3466	GGCCAGTGAATCAGGC	17	28594	28609	1386
848759	3563	3578	AGAGAGGACAGACCCA	83	28706	28721	1387
848775	3644	3659	AAATGCTACAAAACCC	67	28787	28802	1388
848307	760	775	GGCAACTTCAAGGCCA	0	N/A	N/A	1389

[0462] 表19

[0463] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0464]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848219	181	196	CGCTGCTGCAACGACG	66	3656	3671	1390
848235	378	393	ACCAGGACCGCCTGGA	0	3853	3868	1391
848251	489	504	CGGAACGCAAGGCTAG	62	3964	3979	1392
848792	N/A	N/A	GTCATAAAGAAATTGC	47	4593	4608	1393

[0465]

848808	N/A	N/A	TGGCAGAATTTTCCCC	17	5249	5264	1394
848824	N/A	N/A	TTTCATTCTAAATTCG	58	5608	5623	1395
848840	N/A	N/A	CTTTACCCAAAGCCTT	0	6523	6538	1396
848856	N/A	N/A	CATAGCGGGAGAACTT	51	6908	6923	1397
848872	N/A	N/A	GCAGAAGGGATGACTA	53	7245	7260	1398
848888	N/A	N/A	AGCCAGGAAACCGTGG	63	7441	7456	1399
848904	N/A	N/A	CCCTACTTACAAATTA	40	7756	7771	1400
848266	640	655	AGGCGGCGGGCAGTGC	31	7913	7928	1401
848277	677	692	CTTGGTGAGGTATCCC	65	7950	7965	1402
848292	693	708	GGAAGACATGCAGGAT	64	7966	7981	1403
848920	N/A	N/A	AGGCAGACCAATGGGT	63	8316	8331	1404
848936	N/A	N/A	CTAGAAGGTGGTGCAG	0	8619	8634	1405
848952	N/A	N/A	CCATAGTCAACTGTAC	7	9097	9112	1406
848968	N/A	N/A	AGCCAATGGGAGGCAC	15	10042	10057	1407
848308	761	776	GGGCAACTTCAAGGCC	7	10522	10537	1408
848984	N/A	N/A	GGGCAGAGCAAATGGA	0	10691	10706	1409
849000	N/A	N/A	GTTCACCCCAAGCTCT	29	11420	11435	1410
849016	N/A	N/A	CTCCACTGAAGAGGTC	66	11870	11885	1411
849032	N/A	N/A	GATTTAACCCTCCAAA	0	12814	12829	1412
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	86	13108	13123	337
849048	N/A	N/A	GTTAATAATGCCCCCG	80	13179	13194	1413
849064	N/A	N/A	GCTGAGTTAGCCCAGG	51	13955	13970	1414
849080	N/A	N/A	AAACAGTGCTCGCCAC	29	14356	14371	1415
849096	N/A	N/A	TACAGAGCAATTCAGT	33	14764	14779	1416
849112	N/A	N/A	TGCCAGGCAGGTCCAG	0	15506	15521	1417
849128	N/A	N/A	CAATATCTAACAATAA	0	15977	15992	1418
848323	905	920	GTCTAGGAGATACACC	72	16297	16312	1419
848338	988	1003	GTCCCGTCCTCCTCGG	33	16380	16395	1420
849144	N/A	N/A	AATCAGCAGGTGGCTG	0	16579	16594	1421
848352	1022	1037	ACTGTCACACTTGCTG	45	16652	16667	1422
848367	1072	1087	GCCACGCCGGCATCCC	27	16702	16717	1423
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	2	16705	16720	48
848383	1105	1120	AGCACGCGCAGGCTGC	0	16735	16750	1424
849160	N/A	N/A	CCACATCTGCCTGGCC	0	17226	17241	1425
849176	N/A	N/A	TGCCAGGTCATGCAAT	0	17954	17969	1426
849192	N/A	N/A	GGGATACAGACACCCA	48	18252	18267	1427
849208	N/A	N/A	CCATACCATAACTCCC	36	19126	19141	1428
849224	N/A	N/A	CAATTACACCAGCAAT	64	19496	19511	1429
849240	N/A	N/A	CTGCGAAAATATTTTT	32	19835	19850	1430
848399	1188	1203	CCACAGGCTGGACCAG	8	20019	20034	1431
849256	N/A	N/A	CCTCAACCGCTCCCAT	15	20631	20646	1432
849272	N/A	N/A	GAGATAGGAAACTATT	19	21060	21075	1433
848415	1388	1403	GGTCACCGGCTGGTCT	0	21360	21375	1434
848431	1500	1515	TCCCACTCTGTGACAC	93	21472	21487	1435

[0466]

849288	N/A	N/A	ACAGACACTAAGCTCT	76	21910	21925	1436
848447	1628	1643	GGCCTCATTGATGACA	0	22121	22136	1437
848463	1734	1749	CTGACCATACAGTCCT	15	22516	22531	1438
848479	1850	1865	CTCCATGCGCTCGCCC	39	22632	22647	1439
849304	N/A	N/A	CTAGAGATGGCTGAGT	56	22970	22985	1440
849320	N/A	N/A	ACGGAAATGGGAATCT	0	23457	23472	1441
848493	1990	2005	GTCCCCATGCTGGCCT	33	23610	23625	1442
849336	N/A	N/A	ATACAGAGATGTTAAG	30	24079	24094	1443
849352	N/A	N/A	TCTTATTCCAGGCTGG	23	24362	24377	1444
849368	N/A	N/A	AGCTGACCAGCTGTGT	0	25180	25195	1445
848509	2064	2079	TGCCAAGGTCCTCCAC	18	25395	25410	1446
849384	N/A	N/A	CAAAAACAGACCCAGC	11	25733	25748	1447
849400	N/A	N/A	AAATAGATGCTCCAGG	35	26465	26480	1448
849416	N/A	N/A	CGAGGAAAAGAAAGCA	20	27342	27357	1449
848525	2254	2269	CTGCAGCCAGTCAGGG	1	27397	27412	1450
848541	2494	2509	TCGGAACCATTTTAAA	0	27637	27652	1451
848557	2585	2600	CCCCACTCAAGGGCCA	0	27728	27743	1452
848573	2710	2725	CAGCACCCGAGCACAG	23	27853	27868	1453
848588	2755	2770	AAAAGTCATTCTGCCC	62	27898	27913	1454
848604	2780	2795	GCCTGGCACGGAACAA	55	27923	27938	1455
848620	2909	2924	CTGGAGATGAGGGCCA	24	28052	28067	1456
848635	3021	3036	GCACAGCCTGTGACCA	71	28164	28179	1457
848650	3120	3135	GCCGAGTCAGTCCTAG	23	28263	28278	1458
848666	3150	3165	GCTGAGACAGTGCATG	47	28293	28308	1459
468497	3224	3239	CCTCTGGTTCCAGGTT	77	28367	28382	1460
848697	3257	3272	AGTTCCTGCTGTGTGA	44	28400	28415	1461
848713	3308	3323	AAGTAAGAAGAGGCTT	0	28451	28466	1462
848729	3384	3399	CTCACCGAGCTTCCTG	76	28527	28542	1463
848745	3456	3471	CGCCAGGCCAGTGAAT	44	28599	28614	1464
848760	3565	3580	ACAGAGAGGACAGACC	45	28708	28723	1465
848776	3661	3676	AGTCACCATATTAATA	63	28804	28819	1466

[0467] 表20

[0468] 靶向SEQ ID NO:1和2的3-10-3cEt缺口体对PCSK9mRNA的抑制

[0469]

ISIS 编号	SEQ ID: 1 起始位点	SEQ ID: 1 终止位点	序列	%抑制	SEQ ID: 2 起始位点	SEQ ID 2: 终止位点	SEQ ID NO
848432	1535	1550	TGCAATGCCAGCCACG	0	N/A	N/A	1467
848220	184	199	AGCCGCTGCTGCAACG	57	3659	3674	1468
848236	381	396	GCCACCAGGACCGCCT	28	3856	3871	1469
848252	492	507	CCTCGGAACGCAAGGC	38	3967	3982	1470
848793	N/A	N/A	AGCATGAGTTCTGTGT	43	4607	4622	1471

[0470]

848809	N/A	N/A	CAGCACACTCAGACAG	47	5288	5303	1472
848825	N/A	N/A	AAAAGGATTGGTCTAA	0	5652	5667	1473
848841	N/A	N/A	CCCTTTACCCAAAGCC	71	6525	6540	1474
848857	N/A	N/A	AATCAGCCTTCAAGGG	39	6928	6943	1475
848873	N/A	N/A	GGCAGAAGGGATGACT	35	7246	7261	1476
848889	N/A	N/A	TCGACAACAGGTTTTC	58	7576	7591	1477
848905	N/A	N/A	TGACATGGAAGAAACC	34	7801	7816	1478
848267	642	657	GCAGGCGGCGGGCAGT	0	7915	7930	1479
848278	678	693	TCTTGGTGAGGTATCC	52	7951	7966	1480
848293	694	709	TGGAAGACATGCAGGA	26	7967	7982	1481
848921	N/A	N/A	TGCATTGGCACAAGAA	44	8340	8355	1482
848937	N/A	N/A	AGTTAGAGGCCAGGAA	25	8645	8660	1483
848953	N/A	N/A	TCCCATAGTCAACTGT	11	9099	9114	1484
848969	N/A	N/A	TTGCAAAGCTTCCAGT	7	10065	10080	1485
468446	775	790	ATGTAGTCGACATGGG	38	10536	10551	1486
848985	N/A	N/A	CGAGAAGTGGAAACCA	0	10727	10742	1487
849001	N/A	N/A	GTGAAAGCTGAGTTCA	6	11431	11446	1488
849017	N/A	N/A	GGGTGGTAATTTGTCA	15	12045	12060	1489
849033	N/A	N/A	AATAACTGATTTAACC	12	12821	12836	1490
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849049	N/A	N/A	GTTCATTCCACTGCTT	30	13216	13231	1491
849065	N/A	N/A	CAACGCACATCGAGCA	39	14038	14053	1492
849081	N/A	N/A	ACCAAACAGTGCTCGC	48	14359	14374	1493
849097	N/A	N/A	AATAAGGTCTGGCTCA	43	14829	14844	1494
849113	N/A	N/A	ACAGATGCCAGGCAGG	10	15511	15526	1495
849129	N/A	N/A	TCAATATCTAACAATA	0	15978	15993	1496
848324	917	932	CTGTATGCTGGTGTCT	0	16309	16324	1497
848339	989	1004	GGTCCCGTCCTCCTCG	0	16381	16396	1498
849145	N/A	N/A	CATGAGAAAGACCCCC	0	16611	16626	1499
848353	1024	1039	TGACTGTCACACTTGC	56	16654	16669	1500
848368	1073	1088	GGCCACGCCGGCATCC	0	16703	16718	1501
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848384	1109	1124	GTTGAGCACGCGCAGG	58	16739	16754	1502
849161	N/A	N/A	CTCCACCACATCTGCC	30	17231	17246	1503
849177	N/A	N/A	CGTGCCAGGTCATGCA	74	17956	17971	1504
849193	N/A	N/A	TGGGATACAGACACCC	5	18253	18268	1505
849209	N/A	N/A	TAAAAGACTCCATGCC	0	19151	19166	1506
849225	N/A	N/A	GCAATTACACCAGCAA	84	19497	19512	1507
849241	N/A	N/A	GCACAGAGTGATGGTT	66	19908	19923	1508
848400	1190	1205	CCCCACAGGCTGGACC	34	20021	20036	1509
849257	N/A	N/A	CTGCACCGGGCATGCG	0	20686	20701	1510
849273	N/A	N/A	CCCTACCATAGCCAGG	36	21118	21133	1511
848416	1394	1409	CCCCAGGGTCACCGGC	38	21366	21381	1512
849289	N/A	N/A	GCACACAGACACTAAG	0	21914	21929	1513

[0471]

848448	1633	1648	AACCAGGCCTCATTGA	0	22126	22141	1514
848464	1735	1750	GCTGACCATACAGTCC	9	22517	22532	1515
849305	N/A	N/A	CTATCCTGTAGCATCA	73	23060	23075	1516
849321	N/A	N/A	GACGGAAATGGGAATC	0	23458	23473	1517
848480	1875	1890	GGCAGACCAGCTTGCC	0	23495	23510	1518
848494	1991	2006	GGTCCCCATGCTGGCC	0	23611	23626	1519
849337	N/A	N/A	TAGCACTCATCATTTC	33	24098	24113	1520
849353	N/A	N/A	GACGAGAATCAACTCT	6	24383	24398	1521
849369	N/A	N/A	CACCAGGACTCCTGTG	4	25209	25224	1522
848510	2074	2089	GGCTTGTGGGTGCCAA	15	25405	25420	1523
849385	N/A	N/A	CTCCAAGTGGAGTGGG	0	25786	25801	1524
849401	N/A	N/A	ACTAAAATAGATGCTC	34	26469	26484	1525
849417	N/A	N/A	TGCCAGAGCCCGAGGA	0	27352	27367	1526
848526	2259	2274	GGGCACTGCAGCCAGT	0	27402	27417	1527
848542	2500	2515	GACAAGTCGGAACCAT	77	27643	27658	1528
848558	2598	2613	GGCAAGGAGGCTGCCC	0	27741	27756	1529
848574	2711	2726	GCAGCACCCGAGCACA	70	27854	27869	1530
848589	2756	2771	TAAAAGTCATTCTGCC	56	27899	27914	1531
848605	2781	2796	TGCCTGGCACGGAACA	44	27924	27939	1532
848621	2915	2930	AGTTAGCTGGAGATGA	0	28058	28073	1533
848636	3027	3042	ACCAAGGCACAGCCTG	70	28170	28185	1534
848651	3121	3136	TGCCGAGTCAGTCCTA	69	28264	28279	1535
848667	3163	3178	GTGGAGCGGGTTGGCT	26	28306	28321	1536
848682	3225	3240	CCCTCTGGTTCCAGGT	23	28368	28383	1537
848698	3259	3274	TCAGTTCCTGCTGTGT	30	28402	28417	1538
848714	3311	3326	GTGAAGTAAGAAGAGG	47	28454	28469	1539
848730	3385	3400	ACTCACCGAGCTTCCT	63	28528	28543	1540
848746	3469	3484	TTAGAAGCATCTCCGC	44	28612	28627	1541
848761	3569	3584	GGCAACAGAGAGGACA	79	28712	28727	1542
848777	3666	3681	TAAAAAGTCACCATAT	9	28809	28824	1543

[0472] 实例2:3-10-3cEt缺口体对HepG2细胞中的人类PCSK9的剂量依赖性反义抑制

[0473] 从实例1选择展示PCSK9mRNA体外抑制的缺口体,在HepG2细胞中以不同剂量进行测试。在一系列具有类似培养条件的实验中对这些反义寡核苷酸进行测试。将每个实验的结果呈现在如下所示的单独的表中。

[0474] 研究1

[0475] 将细胞以每孔20,000个细胞的密度铺板,并且使用电穿孔用如下表所指定的46.88nM、187.5nM、750nM、和3,000nM浓度的反义寡核苷酸转染。先前在WO2008066776中披露的ISIS 405879作为基准寡核苷酸也被包括在该研究中。在大约16小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。

[0476] 还呈现了每个寡核苷酸的半最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中PCSK9mRNA水平以剂量依赖性方式降低。与先前披露的寡核苷酸ISIS 405879相比，若干新设计的反义寡核苷酸表现出优异的功效。特别地，与先前披露的寡核苷酸ISIS 405879相比，ISIS 848542、ISIS 848593、ISIS 848597、ISIS 848598、ISIS 848630、ISIS 848833、ISIS 849040、ISIS 849171、和ISIS 849236表现出优异的功效。

[0477] 表21

[0478]

ISIS 编号	46.875 nM	187.5 nM	750 nM	3,000 nM	IC_{50} (μM)
405879	13	6	3	29	>3.00
466847	1	19	65	94	0.47
468497	12	27	60	83	0.48
848219	0	0	54	88	0.91
848241	0	5	31	63	1.78
848283	18	27	54	85	0.48
848306	0	19	53	91	0.62
848323	0	0	0	50	>3.00
848376	0	3	12	43	>3.00
848430	0	30	52	81	0.62
848431	67	79	92	96	<0.05
848500	6	30	55	82	0.54
848539	0	0	0	55	>3.00
848542	10	30	66	86	0.41
848560	12	32	76	91	0.33
848567	0	1	42	89	0.85
848570	23	27	67	87	0.35
848572	18	44	71	81	0.30
848574	0	5	68	95	0.55
848575	0	17	51	80	0.75
848576	11	18	45	74	0.86
848583	3	18	62	88	0.52
848584	0	22	54	89	0.57
848585	1	22	67	92	0.45
848593	0	25	53	83	0.63
848596	18	40	76	93	0.26

[0479]

848597	22	42	78	87	0.24
848598	0	18	62	95	0.53
848616	0	14	55	88	0.66
848618	0	0	56	77	0.96
848619	3	7	41	74	1.07
848629	21	34	78	78	0.31
848630	7	22	65	83	0.50
848632	25	34	68	89	0.29
848635	0	0	49	83	0.92
848636	5	34	77	76	0.42
848649	5	10	43	78	0.89
848651	4	0	48	88	0.88
848652	0	6	28	80	1.16
848656	1	13	52	80	0.73
848670	0	38	84	85	0.39
848671	26	28	70	81	0.34
848672	0	11	27	73	1.37
848674	36	31	69	89	0.24
848677	2	32	69	90	0.41
848679	0	11	55	81	0.73
848680	11	20	64	81	0.52
848685	0	14	33	62	1.63
848687	0	25	63	90	0.51
848688	0	23	61	89	0.55
848690	15	21	78	84	0.39
848692	31	45	80	97	0.17
848693	8	23	69	88	0.44
848694	27	43	75	93	0.21
848701	0	10	39	77	1.02
848704	11	5	43	78	0.94
848725	0	9	51	81	0.79
848729	26	33	63	92	0.30
848731	0	15	60	89	0.55
848732	12	71	67	90	0.21
848736	6	18	40	73	1.00
848740	2	18	59	86	0.57
848748	9	42	60	85	0.39
848756	3	1	55	85	0.72
848759	18	37	75	94	0.28
848761	20	35	68	81	0.35
848764	0	8	37	64	1.52
848770	0	4	63	90	0.63
848771	3	23	57	93	0.50
848772	15	32	66	82	0.40
848774	0	8	64	90	0.61
848790	0	0	33	73	1.49

[0480]

848795	9	42	62	91	0.35
848811	7	5	46	86	0.75
848814	17	20	64	89	0.43
848826	7	57	77	93	0.24
848830	0	35	45	86	0.62
848832	0	40	71	78	0.52
848833	19	43	68	81	0.32
848838	0	36	72	89	0.39
848841	5	24	62	86	0.50
848844	0	22	61	89	0.53
848849	9	48	79	92	0.26
848850	0	38	68	97	0.43
848854	2	7	58	84	0.66
848875	3	17	58	79	0.65
848890	0	6	27	65	1.74
848898	7	14	79	87	0.43
848927	12	25	75	95	0.35
848928	0	0	45	78	1.01
848971	0	21	54	82	0.65
848999	6	29	34	64	1.38
849007	0	4	41	78	1.02
849008	0	39	74	90	0.42
849013	4	17	47	86	0.67
849016	0	23	56	79	0.65
849020	0	13	40	67	1.28
849021	10	34	65	80	0.44
849030	2	28	58	86	0.52
849036	2	1	37	76	1.16
849040	28	55	79	96	0.15
849044	26	39	72	91	0.28
849048	0	30	60	79	0.61
849069	12	12	40	74	1.02
849071	2	31	65	92	0.42
849084	0	0	0	43	>3.00
849085	20	39	64	89	0.31
849086	13	40	69	81	0.36
849106	20	24	55	80	0.53
849120	0	15	61	80	0.64
849123	9	48	82	84	0.27
849133	0	0	29	70	1.62
849135	25	54	79	95	0.17
849162	0	4	35	75	1.19
849169	34	63	72	83	0.12
849171	9	60	63	83	0.30
849177	0	16	69	75	0.68
849178	0	22	53	83	0.65

[0481]

849181	6	8	39	84	0.86
849189	24	44	81	90	0.21
849200	0	0	34	70	1.48
849205	7	29	51	88	0.52
849216	0	15	28	66	1.66
849225	23	47	78	94	0.21
849227	7	35	74	94	0.34
849233	9	42	68	93	0.32
849236	0	1	57	88	0.73
849239	18	38	74	86	0.30
849266	0	22	66	86	0.51
849267	18	69	72	94	0.17
849285	3	18	45	84	0.71
849288	0	0	0	52	>3.00
849303	18	33	57	72	0.54
849305	25	28	62	82	0.40
849309	10	18	59	82	0.57
849331	0	10	65	93	0.57
849332	0	0	48	76	1.09
849345	0	0	62	80	0.78
849354	0	0	43	64	1.49
849357	5	21	45	75	0.84
849358	0	10	45	79	0.88
849359	3	22	46	88	0.62
849372	0	15	29	82	1.04
849383	2	0	33	71	1.43
849386	11	18	51	84	0.60

[0482] 研究2

[0483] 将细胞以每孔20,000个细胞的密度铺板,并且使用电穿孔用如下表所指定的78.13nM、312.5nM、1,250nM、和5,000nM浓度的反义寡核苷酸转染。先前在WO2014179620中披露的ISIS 431131作为基准寡核苷酸也被包括在该研究中。在大约16小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。

[0484] 还呈现了每个寡核苷酸的半最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中PCSK9mRNA水平以剂量依赖性方式降低。与先前披露的寡核苷酸ISIS 431131相比,若干新设计的反义寡核苷酸表现出优异的功效。

[0485] 表22

[0486]

ISIS 编号	78.125 nM	312.5 nM	1,250 nM	5,000 nM	IC_{50} (μM)
431131	18	16	30	55	>5
849169	23	57	86	92	0.28
859341	24	48	69	85	1.54
859346	27	54	80	94	0.27
859358	0	30	69	89	0.76
859361	28	53	73	94	0.30
859363	38	50	79	82	0.20
859384	19	59	76	94	0.30
859387	36	66	79	96	0.16
859392	14	33	63	81	0.96
859393	20	59	90	96	0.27
859394	43	65	80	96	0.12
859395	37	51	82	91	0.21
859401	27	64	88	94	0.20
859408	0	59	61	92	0.55
859419	22	58	77	84	0.31
859459	33	55	91	93	0.19
859462	31	56	78	96	0.24
859469	26	48	76	83	0.36
859472	19	35	67	87	0.56
859504	19	47	59	80	0.57
859529	19	50	88	94	0.32
859531	33	52	76	69	0.29
859532	24	55	79	90	0.30
859533	9	40	77	91	0.51
859534	25	49	85	85	0.70
859551	25	41	51	78	0.69
859552	0	17	53	78	1.36
859553	24	45	79	94	0.35
859561	28	54	71	92	0.30
859571	35	34	76	73	0.43
859584	19	51	85	95	0.32
859598	33	55	73	83	0.25
859601	23	39	63	90	0.50
859603	0	6	70	71	1.25
859605	9	42	67	83	0.62
859611	21	22	47	76	1.16

[0487] 实例3:靶向人类PCSK9的3'-缀合的3-10-3cEt缺口体在BALB/c小鼠中的可耐受性

[0488] 将从以上研究中选择的ISIS寡核苷酸与3'-THA-C6-GalNAc3-(3R,5S)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-醇磷酸酯端帽(此后被称为3'-THA)缀合。将针对血浆化学标记物水平的变化评估的162种3'-THA-缀合的ISIS反义寡核苷酸呈现在下表中。'母体寡核苷酸'表明已经在

上述研究中描述的、并且与3'-THA是缀合的、并在此研究中进行测试的ISIS寡核苷酸。

[0489] 表23

[0490] 针对在BALB/c小鼠中中的可耐受性评估选择3'-缀合的3-10-3cEt缺口体

[0491]

ISIS 编号	母体寡核苷酸	SEQ ID NO
863413	466847	1096
863415	848219	1390
863416	848241	777
863418	848306	1236
863419	848323	1419
863421	848430	1357
863422	848431	1435
863423	848500	905
863424	848539	1297
863425	848542	1528
863426	848560	607
863427	848567	1145
863428	848570	451
863429	848572	1375
863433	848583	1223
863434	848584	377
863435	848585	452
863436	848593	763
863437	848596	994
863438	848597	1071
863439	848598	1147
863440	848616	379
863441	848618	1302
863442	848619	1378
863443	848629	1073
863444	848630	1149
863445	848632	455
863446	848635	1457
863447	848636	1534
863448	848649	1380
863449	848651	1535
863451	848656	844
863452	848670	691
863453	848671	768
863457	848679	458
863458	848680	1306
863464	848693	384
863465	848694	459

[0492]

863468	848725	386
863472	848736	926
863473	848740	1233
863474	848748	619
863475	848756	388
863476	848759	1387
863477	848761	1542
863478	848764	697
863479	848770	1158
863480	848771	1235
863481	848772	389
863482	848774	1312
863483	848790	1240
863484	848795	549
863485	848811	550
863486	848814	781
863487	848826	474
863488	848830	782
863489	848832	939
863490	848833	1016
863491	848838	1243
863492	848841	1474
863493	848844	629
863494	848849	1017
863495	848850	1092
863496	848854	1244
863497	848875	554
863498	848890	478
863499	848898	1094
863500	848927	871
863501	848928	947
863502	848971	563
863503	848999	1332
863504	849007	877
863505	849008	953
863506	849013	410
863507	849016	1411
863508	849020	644
863509	849021	721
863510	849030	1258
863511	849036	645
863512	849040	955
863513	849044	337
863514	849048	1413
863515	849069	724
863516	849071	881
863517	849084	648
863518	849085	725
863519	849086	802

[0493]

863520	849106	1111
863521	849120	960
863522	849123	1188
863523	849133	728
863524	849135	885
863525	849162	504
863526	849169	1043
863527	849171	1195
863531	849189	426
863532	849200	968
863533	849205	427
863535	849225	1507
863536	849227	585
863537	849233	1047
863538	849236	353
863539	849239	1352
863540	849266	1126
863541	849267	1203
863542	849285	434
863543	849288	1436
863544	849303	1362
863545	849305	1516
863546	849309	749
863547	849331	1213
863548	849332	367
863549	849345	1061
863550	849354	523
863551	849357	754
863552	849358	831
863553	849359	908
863554	849372	678
863555	849383	1369
863556	849386	526
884269	859561	55
884270	859459	180
884271	859395	164
884272	859603	218
884273	859504	284
884274	859394	87
884275	859598	141
884276	859531	198
884277	859469	28
884278	859346	152
884279	859361	79
884280	859472	276

[0494] BALB/c小鼠是多重目的的小鼠模型,频繁用于安全性和功效测试。给予小鼠单剂量的寡核苷酸。使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯(HitachiOlympus)AU400e,梅尔维尔,纽约)测量转氨酶的血浆水平。将导致超出反义寡核苷酸的预期范围的ALT和/或AST的水平变化的ISIS寡核苷酸在进一步研究中排除。ISIS 863413、ISIS 863419、ISIS 863424、ISIS 863425、ISIS 863427、ISIS 863433、ISIS 863434、ISIS 863436、ISIS 863437、ISIS

863438、ISIS 863439、ISIS 863441、ISIS 863444、ISIS 863445、ISIS 863448、ISIS 863452、ISIS 863472、ISIS 863473、ISIS 863474、ISIS 863475、ISIS 863477、ISIS 863479、ISIS 863480、ISIS 863481、ISIS 863482、ISIS 863483、ISIS 863484、ISIS 863485、ISIS 863486、ISIS 863489、ISIS 863490、ISIS 863491、ISIS 863493、ISIS 863494、ISIS 863495、ISIS 863496、ISIS 863497、ISIS 863498、ISIS 863499、ISIS 863502、ISIS 863506、ISIS 863507、ISIS 863509、ISIS 863510、ISIS 863511、ISIS 863512、ISIS 863514、ISIS 863516、ISIS 863517、ISIS 863518、ISIS 863520、ISIS 863522、ISIS 863524、ISIS 863525、ISIS 863526、ISIS 863527、ISIS 863531、ISIS 863533、ISIS 863536、ISIS 863537、ISIS 863538、ISIS 863539、ISIS 863541、ISIS 863545、ISIS 863547、ISIS 863548、ISIS 863549、ISIS 863550、ISIS 863552、以及ISIS 863553在此研究中被认为是可耐受的，并且被选择用于进一步评估。

[0495] 实例4:在转基因小鼠模型中PCSK9的反义抑制的作用

[0496] 使用人类PCSK9基因组构建体在UCI开发转基因小鼠模型，该构建体包含在福斯质粒ABC7-611722G24中并用Nhe1限制酶切以产生含有全部基因组序列以及8Kb的5’和0.4Kb的3’非编码序列的DNA片段。经微核注射通过随机插入产生PCSK9转基因小鼠。子代在肝中表达人类PCSK9mRNA，并分泌人类PCSK9血浆蛋白。

[0497] 在此模型(在此被称为Tg小鼠)中评估3’-THA-缀合的ISIS寡核苷酸的功效。将测试的ISIS寡核苷酸呈现在下表中。‘母体ISIS编号’表明已经在上述研究中描述、并且与3’-THA缀合的并在此研究中进行测试的ISIS寡核苷酸。

[0498] 表24

[0499] 在Tg小鼠中测试ISIS寡核苷酸

[0500]

ISIS 编号	序列	母体 ISIS 编号	SEQ ID NO
863413	GAGGTATCCCCGGCGG	466847	1096
863419	GTCTAGGAGATACACC	848323	1419
863424	CATTTTAAAGCTCAGC	848539	1297
863425	GACAAGTCGGAACCAT	848542	1528
863427	TTGAATGGTGAAATGC	848567	1145

[0501]

863433	GGACATCGGCACATTG	848583	1223
863434	ACGGACATCGGCACAT	848584	377
863436	AGCTCAATAAAAGTCA	848593	763
863437	CGGAACAAGAGCTCAA	848596	994
863438	ACGGAACAAGAGCTCA	848597	1071
863439	CACGGAACAAGAGCTC	848598	1147
863441	GATGAGGGCCATCAGC	848618	1302
863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	848630	1149
863445	CTAGATGCCATCCAGA	848632	455
863448	TCCTAGGTGATGGCTC	848649	1380
863452	GCGAATGTGTACCCTG	848670	691
863472	GGAAAAAGTTCCATGC	848736	926
863473	GTGATAACGGAAAAAG	848740	1233
863474	TGCCTTAGAAGCATCT	848748	619
863475	AAAGATAAATGTCTGC	848756	388
863477	GGCAACAGAGAGGACA	848761	1542
863479	AGCAAAACAGGTCTAG	848770	1158
863480	TTCAAGTTACAAAAGC	848771	1235
863481	CCCAGAATAAATATCT	848772	389
863482	TGCTACAAAACCCAGA	848774	1312
863483	CCAAATCGGAACCCAC	848790	1240
863484	CGAGAATACCTCCGCC	848795	549
863485	GCTGAGTAAGGACTTG	848811	550
863486	AGAAAGTCAAAGGCTC	848814	781
863489	TACATTTCAGACGGTG	848832	939
863490	AATAATCTCATGTCAG	848833	1016
863491	AGGCAGTAATGGGCAA	848838	1243
863493	TCATGAATCAAGTCCA	848844	629
863494	CAAATTATAGCAGCCA	848849	1017
863495	AACAAATTATAGCAGC	848850	1092
863496	TCCAACACTGAGGACC	848854	1244
863497	CTACAAATGCAGGCAG	848875	554
863498	CTCGACAACAGGTTTT	848890	478
863499	ACCAAATGCGGACCAA	848898	1094
863502	GCAATTCGGTTTGTCC	848971	563
863506	GGAAAGGAACAGGCTC	849013	410
863507	CTCCACTGAAGAGGTC	849016	1411
863509	GACAATGAAGAGGAGA	849021	721
863510	GTTAAGAGTGCAGGGT	849030	1258
863511	ACAGAGAAATGCATGC	849036	645
863512	GTTATTATTGAATGGT	849040	955
863514	GTTAATAATGCCCCCG	849048	1413
863516	ACAACTGGATACATTG	849071	881
863517	CAATAGGCATCTACCA	849084	648
863518	ACTCATCAATAGGCAT	849085	725
863520	CCTCAGGTGGAATCAG	849106	1111
863522	GGAGAATAACAGTGAT	849123	1188
863524	ATAGACAAGGAAAGGG	849135	885

[0502]

863525	GTCTAGAAAAAGTCCT	849162	504
863526	AGGAAAGTCTCAGGGC	849169	1043
863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	849171	1195
863531	ACAGCTGCTAGTTATT	849189	426
863533	TGCTACTGTCAACAGT	849205	427
863536	GGAAGATATTAGCAAT	849227	585
863537	GCGGATTTCAGACTTG	849233	1047
863538	CAACATCAAATTCTGC	849236	353
863539	GAAGACGGAGTAAGGC	849239	1352
863541	TTCTAAGTGCCACGGG	849267	1203
863545	CTATCCTGTAGCATCA	849305	1516
863547	GGAGAAGTAAGGTCAC	849331	1213
863548	AGGAGAAGTAAGGTCA	849332	367
863549	ATTTTAAAGCAACGGG	849345	1061
863550	CCTACATGCCAGCCTG	849354	523
863552	TCTGAACATGGTAGGG	849358	831
863553	GTAAGATGGAAAGAGA	849359	908

[0503] 处理

[0504] 将PCSK9转基因小鼠保持在12小时光暗循环，并以任意量喂养正常的Purina小鼠食物。在开始实验之前，动物在研究设备中适应至少7天。在缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)并通过0.2微米过滤器过滤灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中用于注射。

[0505] PCSK9转基因小鼠以2.5mg/kg的剂量每周两次，持续2周接受ISIS寡核苷酸皮下注射。两组小鼠接受PBS皮下注射，持续2周。将盐水注射的组作为对照组，将寡核苷酸处理的组与其进行比较。

[0506] 血浆化学标记物

[0507] 为评估ISIS寡核苷酸对这些小鼠的肝和肾功能的影响，使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e，梅尔维尔，纽约)在第12天测量转氨酶(ALT和AST)、胆固醇(CHOL)、HDL胆固醇(HDL)、LDL胆固醇(LDL)、和甘油三酯(TRIG)的血浆水平。结果呈现在下表中。将导致超出反义寡核苷酸的预期范围的任何肝或肾功能标记物的水平变化的ISIS寡核苷酸在进一步的研究中排除。

[0508] 表25

[0509] 在Tg小鼠血浆中的血浆化学标记物

[0510]

治疗	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	CHOL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TRIG (mg/dL)
PBS	17	37	114	73	35	65

[0511]

PBS	23	102	105	68	32	76
863413	19	72	122	88	24	89
863419	15	44	115	73	31	104
863424	18	34	197	112	79	105
863425	25	53	143	101	36	104
863427	22	96	113	75	28	127
863433	17	54	92	67	19	61
863434	24	36	132	98	35	102
863436	17	50	124	81	31	96
863437	21	69	126	91	30	81
863438	18	66	57	39	15	54
863439	42	173	111	78	22	107
863441	20	57	84	58	20	56
863444	19	41	149	101	42	116
863445	20	36	169	111	48	111
863448	24	44	107	69	29	79
863452	20	67	114	78	23	100
863472	35	55	105	71	26	89
863473	23	67	152	105	38	130
863474	21	115	118	78	32	45
863475	23	87	179	112	62	92
863477	67	142	222	137	73	69
863479	29	60	142	96	32	90
863480	19	52	122	88	25	53
863481	28	50	223	132	70	115
863482	20	43	168	105	46	129
863483	19	34	174	110	47	139
863484	25	71	64	38	21	66
863485	19	71	170	113	42	110
863486	18	40	117	78	28	121
863489	38	68	90	66	18	89
863490	19	41	99	71	19	113
863491	20	40	148	99	35	146
863493	18	74	107	73	26	59
863494	19	41	149	106	32	104
863495	17	34	136	95	32	116
863496	545	275	136	97	31	29
863497	36	49	121	84	28	53
863498	23	44	181	122	42	98
863499	21	51	128	102	18	58
863502	34	144	116	84	22	86
863506	30	44	188	119	51	108
863507	19	46	108	78	18	100
863509	23	63	121	80	28	115
863510	40	71	149	111	28	51
863511	31	61	101	70	23	83
863512	21	52	83	59	14	103
863514	22	65	99	69	23	64

[0512]

863516	18	52	117	73	33	122
863517	25	98	113	74	27	125
863518	35	116	96	65	23	70
863520	21	102	107	68	31	76
863522	31	55	89	56	24	77
863524	49	61	154	104	43	94
863525	20	58	208	116	66	155
863526	32	82	159	114	37	59
863527	25	112	98	66	23	101
863531	835	454	268	149	67	84
863533	0	109	276	152	80	98
863536	22	68	120	75	28	181
863537	29	102	134	97	27	52
863538	16	42	126	76	39	89
863539	22	53	100	65	25	64
863541	19	41	98	66	23	115
863545	28	53	109	73	25	114
863547	22	41	119	80	30	71
863548	550	433	188	125	33	60
863549	17	36	109	70	33	72
863550	32	62	158	98	43	77
863552	18	55	113	71	33	79
863553	18	43	103	62	30	86

[0513] 实例5:在CD1小鼠中靶向人类PCSK9的ISIS寡核苷酸的可耐受性

[0514] 将从以上研究中选择的ISIS寡核苷酸与5'-三己基氨基-(THA)-C6GalNAC3端帽(此后被称为5'-THA)缀合。CD1®小鼠(查尔斯河(Charles River),马萨诸塞州)是多重目的的小鼠模型,频繁用于安全性和功效测试。用从以上描述的研究中选择的与5'-THA是缀合的ISIS反义寡核苷酸治疗小鼠,并且评估不同血浆化学标记物的水平中的变化。

[0515] 研究1

[0516] 治疗

[0517] 将雄性CD1小鼠的组用15mg/kg的ISIS寡核苷酸每周一次持续6周进行皮下注射。将一组雄性CD1小鼠用PBS每周一次持续6周进行皮下注射。在最后给药之后48小时,使小鼠安乐死,并且收获器官和血浆用于进一步分析。

[0518] 将测试的ISIS寡核苷酸呈现在下表中。'未缀合的母体ISIS编号.'是指在上述体外研究中描述的具有相同序列的ISIS寡核苷酸。'3'-THA对应物ISIS编号.'是指具有相同序列并且在上述转基因小鼠研究中进行评估的3'THA缀合的寡核苷酸。

[0519] 表26

[0520] 在CD1小鼠可耐受性研究中测试的ISIS寡核苷酸

[0521]

ISIS 编号	未缀合的母体 ISIS 编号	3'-THA 对应物 ISIS 编号	序列	SEQ ID NO
863576	848583	863433	GGACATCGGCACATTG	1223
863633	848833	863490	AATAATCTCATGTCAG	1016
863655	849040	863512	GTTATTATTGAATGGT	955
863670	849171	863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	1195
863681	849236	863538	CAACATCAAATTCTGC	353

[0522] 血浆化学标记物

[0523] 为评估ISIS寡核苷酸对肝和肾功能的影响，使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e，梅尔维尔，纽约)测量转氨酶、胆红素、肌酸酐、和BUN的血浆水平。结果呈现在下表中。用ISIS寡核苷酸的治疗不引起超出反义寡核苷酸的预期范围的任何肝或肾功能标记物水平的变化。

[0524] 表27

[0525] 在第45天CD1小鼠血浆中的血浆化学标记物

[0526]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	25	41	2.6	20.1	0.07	0.13
ISIS 863576	125	134	2.8	24.5	0.10	0.14
ISIS 863633	35	60	2.6	21.8	0.10	0.14
ISIS 863655	77	84	2.4	20.0	0.06	0.13
ISIS 863670	25	61	2.7	22.5	0.09	0.15
ISIS 863681	27	47	2.8	26.5	0.12	0.14

[0527] 血液测定

[0528] 对获得自所有小鼠组中的血液分析以下项：RBC、WBC、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、和单核细胞计数、连同血红蛋白、HCT以及MCV水平。结果呈现在下表中。用ISIS寡核苷酸的治疗不引起超出反义寡核苷酸的预期范围的任何血液标记物水平的变化。

[0529] 表28

[0530] 在第45天CD1小鼠中的血细胞计数

[0531]

	RBC	血小板	WBC	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞

[0532]

	(x 10^6/μL)	(x 10^3/μL)	(x 10^3/μL)	(x 10^3/μL)	(x 10^3/μL)	(x 10^3/μL)
PBS	9.0	1288	11.3	12.6	9128	515
863576	8.3	1251	9.4	18.8	6643	316
863633	9.4	1338	10.1	13.5	8009	698
863655	8.9	1320	8.0	10.0	5919	473
863670	9.7	1335	8.3	21.3	6514	402
863681	9.5	1329	7.6	11.0	6376	310

[0533] 表29

[0534] 在第45天CD1小鼠中的血液标记物

[0535]

	血红蛋白 (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	14.0	43	48
863576	12.9	40	48
863633	14.6	45	49
863655	14.1	44	50
863670	14.7	44	46
863681	14.6	45	47

[0536] 身体重量和器官重量测量值

[0537] 为评估ISIS寡核苷酸对这些动物的整体健康状况的影响，测量体重和器官重量。每周测量体重，并且呈现在下表中。测量器官重量，并且还将数据呈现在下表中。这些结果表明用反义寡核苷酸治疗对体重和器官重量的影响是在反义寡核苷酸的预期范围内。

[0538] 表30

[0539] CD1小鼠中的体重(g)

[0540]

	基线 (第 1 天)	第 1 周 (第 8 天)	第 2 周 (第 15 天)	第 3 周 (第 22 天)	第 4 周 (第 29 天)	第 5 周 (第 36 天)	第 6 周 (第 43 天)
PBS	46	48	49	48	50	49	49
863576	29	33	35	36	38	38	39
863633	27	32	33	34	36	37	39
863655	28	33	33	35	37	38	39
863670	27	31	32	33	36	36	38
863681	28	33	33	35	37	38	40

[0541] 表31

[0542] 在CD1小鼠中的器官重量(g)

[0543]

	肝	脾	肾
PBS	2.25	0.16	0.63
863576	2.32	0.19	0.59

863633	2.25	0.11	0.50
863655	2.55	0.15	0.61
863670	1.89	0.11	0.51
863681	2.25	0.10	0.47

[0544] 研究2

[0545] 治疗

[0546] 将雄性CD1小鼠的组用15mg/kg的ISIS寡核苷酸每周一次持续6周进行皮下注射。将一组雄性CD1小鼠用PBS每周一次持续6周进行皮下注射。在最后给药之后48小时，使小鼠安乐死，并且收获器官和血浆用于进一步分析。

[0547] 将测试的ISIS寡核苷酸呈现在下表中。'未缀合的母体ISIS编号.'是指在上述体外研究中描述的具有相同序列的ISIS寡核苷酸。'3'-THA对应物ISIS编号.'是指具有相同序列并且在上述转基因小鼠研究中进行了描述的3'THA缀合的寡核苷酸。

[0548] 表32

[0549] 在CD1小鼠可耐受性研究中测试的ISIS寡核苷酸

[0550]

ISIS 编号	未缀合的母体 ISIS 编号	3'-THA 对应物 ISIS 编号	序列	SEQ ID NO
863568	848542	863425	GACAAGTCGGAACCAT	1528
863581	848597	863438	ACGGAACAAGAGCTCA	1071
863582	848598	863439	CACGGAACAAGAGCTC	1147
863587	848630	863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	1149

[0551] 血浆化学标记物

[0552] 为评估ISIS寡核苷酸对肝和肾功能的影响，使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e，梅尔维尔，纽约)测量转氨酶、胆红素、肌酸酐、和BUN的血浆水平。

[0553] 结果呈现在下表中。用ISIS寡核苷酸的治疗不引起超出反义寡核苷酸的预期范围的任何肝或肾功能标记物水平的变化。

[0554] 表33

[0555] 在第45天CD1小鼠血浆中的血浆化学标记物

[0556]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	25	51	2.6	25.8	0.10	0.12
ISIS 863568	72	67	2.6	20.4	0.10	0.14
ISIS 863581	74	77	2.7	25.0	0.10	0.14
ISIS 863582	71	89	2.8	24.4	0.11	0.13
ISIS 863587	60	60	2.5	24.6	0.11	0.10

[0557] 血液测定

[0558] 对获得自所有小鼠组中的血液分析以下项：RBC、WBC、血小板、中性粒细胞、淋巴细

胞、和单核细胞计数、连同血红蛋白、HCT以及MCV水平。结果呈现在下表中。用ISIS寡核苷酸的治疗不引起超出反义寡核苷酸的预期范围的任何血液标记物水平的变化。

[0559] 表34

[0560] 在第45天CD1小鼠中的血细胞计数

[0561]

	RBC ($x 10^6/\mu L$)	血小板 ($x 10^3/\mu L$)	WBC ($x 10^3/\mu L$)	中性粒细胞 ($x 10^3/\mu L$)	淋巴细胞 ($x 10^3/\mu L$)	单核细胞 ($x 10^3/\mu L$)
PBS	9.6	853	3.9	12	3174	129
863568	10.3	859	7.8	15	6060	347
863581	9.4	812	8.0	17	6162	359
863582	9.1	868	10.5	21	6671	713
863587	9.6	903	9.8	10	8233	344

[0562] 表35

[0563] 在第45天CD1小鼠中的血液标记物

[0564]

	血红蛋白 (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	14.5	44	46
863568	16.2	47	46
863581	14.5	43	46
863582	13.5	41	45
863587	15.0	45	47

[0565] 身体重量和器官重量测量值

[0566] 为评估ISIS寡核苷酸对这些动物的整体健康状况的影响，测量体重和器官重量。每周测量体重，并且呈现在下表中。测量器官重量，并且还将数据呈现在下表中。这些结果表明用反义寡核苷酸治疗对体重和器官重量的影响是在反义寡核苷酸的预期范围内。

[0567] 表36

[0568] CD1小鼠中的体重(g)

[0569]

	基线 (第 1 天)	第 1 周 (第 9 天)	第 2 周 (第 16 天)	第 3 周 (第 23 天)	第 4 周 (第 30 天)	第 5 周 (第 37 天)	第 6 周 (第 43 天)
PBS	30	33	36	36	37	39	39
863568	29	32	34	34	36	39	38
863581	29	33	35	36	36	39	39
863582	31	34	36	36	37	40	41
863587	30	35	37	37	39	41	43

[0570] 表37

[0571] 在CD1小鼠中的器官重量(g)

[0572]

	肝	脾	肾
PBS	2.06	0.11	0.59

863568	2.46	0.10	0.54
863581	2.23	0.13	0.56
863582	2.52	0.16	0.63
863587	2.94	0.16	0.64

[0573] 研究3

[0574] 治疗

[0575] 将雄性CD1小鼠的组用5mg/kg或15mg/kg的ISIS寡核苷酸每周一次持续6周进行皮下注射。将一组雄性CD1小鼠用PBS每周一次持续6周进行皮下注射。在最后给药之后48小时，使小鼠安乐死，并且收获器官和血浆用于进一步分析。

[0576] 将测试的ISIS寡核苷酸呈现在下表中。'未缀合的母体ISIS编号.'是指在上述体外研究中描述的具有相同序列的ISIS寡核苷酸。'3'-THA对应物ISIS编号.'是指具有相同序列并且在上述转基因小鼠研究中进行了描述的3'THA缀合的寡核苷酸。

[0577] 表38

[0578] 在CD1小鼠可耐受性研究中测试的ISIS寡核苷酸

[0579]

ISIS 编号	未缀合的母体 ISIS 编号	3'-THA 对应物 ISIS 编号	序列	SEQ ID NO
845219	466847	863413	GAGGTATCCCCGGCGG	1096

[0580]

863577	848584	863434	ACGGACATCGGCACAT	377
863579	848593	863436	AGCTCAATAAAAGTCA	763
863637	848849	863494	CAAATTATAGCAGCCA	1017
863682	849239	863539	GAAGACGGAGTAAGGC	1352

[0581] 血浆化学标记物

[0582] 为评估ISIS寡核苷酸对肝和肾功能的影响，使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e，梅尔维尔，纽约)测量转氨酶、胆红素、肌酸酐、和BUN的血浆水平。

[0583] 结果呈现在下表中。将导致超出反义寡核苷酸的预期范围的任何肝或肾功能标记物的水平变化的ISIS寡核苷酸在进一步的研究中排除。

[0584] 表39

[0585] 在第45天CD1小鼠血浆中的血浆化学标记物

[0586]

	剂量 (mg/kg)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	-	26	62	2.5	19.5	0.08	0.18
845219	5	96	64	2.4	19.3	0.08	0.15
	15	187	115	2.3	22.0	0.07	0.17
863577	5	176	160	2.5	17.2	0.09	0.13
	15	621	492	2.5	15.6	0.10	0.20
863579	5	50	50	2.5	19.9	0.10	0.13
	15	87	70	2.4	20.3	0.11	0.13
863637	5	321	301	1.7	19.3	0.05	0.19
	15	508	472	2.4	20.5	0.09	0.22
863682	5	306	156	2.3	20.0	0.06	0.13
	15	373	212	2.4	21.0	0.06	0.14

[0587] 血液测定

[0588] 对获得自所有小鼠组中的血液分析以下项:RBC、WBC、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、和单核细胞计数、连同血红蛋白、HCT以及MCV水平。结果呈现在下表中。将导致超出反义寡核苷酸的预期范围的任何血液标记物的水平变化的ISIS寡核苷酸在进一步的研究中排除。

[0589] 表40

[0590] 在第45天CD1小鼠中的血细胞计数

[0591]

	剂量 (mg/kg)	RBC ($x\ 10^6/\mu L$)	血小板 ($x\ 10^3/\mu L$)	WBC ($x\ 10^3/\mu L$)	中性粒细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)	淋巴细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)	单核细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)

[0592]

PBS	-	9.4	1218	8.8	13	7078	367
845219	5	9.4	1349	7.2	13	5749	444
	15	9.3	1263	7.2	13	5664	511
863577	5	9.2	1401	8.0	17	5851	650
	15	8.2	1299	10.0	10	7718	1034
863579	5	10.0	1252	9.0	16	6876	587
	15	9.6	1256	8.2	11	6645	415
863637	5	9.0	956	5.7	14	4266	448
	15	9.3	843	6.8	13	5044	696
863682	5	9.4	1040	5.9	13	4581	447
	15	9.0	800	8.3	8	6757	694

[0593] 表41

[0594] 在第45天CD1小鼠中的血液标记物

[0595]

	剂量 (mg/kg)	血红蛋白 (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	-	14.1	45	48
845219	5	14.2	45	49
	15	13.8	43	46
863577	5	13.9	45	49
	15	12.2	39	48
863579	5	14.9	47	48
	15	15.3	48	50
863637	5	13.5	42	47
	15	13.8	43	47
863682	5	14.5	45	48
	15	13.6	43	48

[0596] 身体重量和器官重量测量值

[0597] 为评估ISIS寡核苷酸对这些动物的整体健康状况的影响，测量体重和器官重量。每周测量体重，并且呈现在下表中。测量器官重量，并且还将数据呈现在下表中。这些结果表明用该反义寡核苷酸治疗对体重和器官重量的影响是在反义寡核苷酸的预期范围内。

[0598] 表42

[0599] CD1小鼠中的体重(g)

[0600]

	剂量 (mg/kg)	基线 (第 1 天)	第 1 周 (第 8 天)	第 2 周 (第 15 天)	第 3 周 (第 22 天)	第 4 周 (第 29 天)	第 5 周 (第 36 天)	第 6 周 (第 42 天)
PBS	-	27	30	32	32	33	35	35
845219	5	28	33	34	35	37	40	39
	15	29	33	34	35	36	38	38

[0601]

863577	5	26	31	32	33	34	37	35
	15	27	31	31	32	34	36	35
863579	5	28	32	33	32	36	38	36
	15	27	32	33	32	36	38	37
863637	5	28	33	34	35	36	37	38
	15	27	32	34	34	36	38	38
863682	5	26	32	33	32	35	37	36
	15	27	31	32	33	34	36	36

[0602] 表43

[0603] CD1小鼠中的器官重量(g)

[0604]

	剂量 (mg/kg)	肝	脾	肾
PBS	-	1.84	0.08	0.50
845219	5	2.42	0.13	0.54
	15	2.41	0.15	0.54
863577	5	2.47	0.11	0.58
	15	2.62	0.15	0.59
863579	5	2.53	0.13	0.57
	15	2.82	0.12	0.54
863637	5	2.38	0.17	0.52
	15	2.67	0.22	0.58
863682	5	1.79	0.11	0.54
	15	2.13	0.21	0.53

[0605] 实例6:靶向人类PCSK9的ISIS寡核苷酸在斯普拉-道来大鼠中的可耐受性

[0606] 斯普拉-道来大鼠是用于安全性和功效测试的多重目的的模型。用来自以上实例中描述的研究中的ISIS反义寡核苷酸治疗大鼠,并且评估不同血浆化学标记物水平方面的变化。

[0607] 治疗

[0608] 将雄性斯普拉-道来大鼠保持在12小时光暗循环中,并以任意量喂养正常的Purina大鼠食物,饮食5001。用15mg/kg的ISIS寡核苷酸皮下注射每组4只的斯普拉-道来大鼠,每周一次,持续6周。在最后给药之后48小时,使大鼠安乐死,并且收获器官和血浆用于进一步分析。

[0609] 肝功能

[0610] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e,梅尔维尔,纽约)测量转氨酶的血浆水平。测量ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)的血浆水平,并且将这些结果呈现在下表中,以IU/L表示。使用相同的临床化学分析仪还测量了胆红素(TBIL)、BUN、白蛋白(ALB)、和肌酸酐(CRE)的血浆水平,并且将这些结果还呈现在下表中,以mg/dL表示。使用相同的临床化学分析仪还测量了白蛋白的血浆水平并且将这些结果还呈现在下表中,以g/dL表示。

[0611] 表44

[0612] 在斯普拉-道来大鼠中的肝功能标记物

[0613]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	20	64	3.1	13	0.2	0.1
863568	40	70	3.5	14	0.2	0.2
863576	39	94	3.7	16	0.3	0.1
863579	33	91	3.3	14	0.2	0.1
863581	36	154	2.8	18	0.3	0.2
863582	38	122	2.9	20	0.3	0.1
863587	38	87	3.0	12	0.2	0.1
863633	26	78	3.0	16	0.3	0.1
863655	27	84	3.1	15	0.2	0.1
863670	30	91	3.2	15	0.2	0.1
863681	29	81	3.2	14	0.2	0.1

[0614] 肾功能

[0615] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响，使用自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e，梅尔维尔，纽约)测量血肌酸酐和总蛋白的尿水平。结果呈现在下表中，以mg/dL表示。将导致超出反义寡核苷酸的预期范围的任何肾功能标记物的水平变化的ISIS寡核苷酸在进一步的研究中排除。'N/A'表明数据对该组是不可用的。

[0616] 表45

[0617] 在斯普拉-道来大鼠中的肾功能标记物(mg/dL)

[0618]

	CRE (mg/dL)	TP (mg/dL)
PBS	79	59
863568	111	137
863576	N/A	N/A
863579	93	117
863581	54	75
863582	71	91
863587	64	86
863633	100	85

[0619]

863655	85	117
863670	89	104
863681	144	142

[0620] 身体重量和器官重量

[0621] 为评估ISIS寡核苷酸对这些动物的整体健康状况的影响，测量体重和器官重量。每周测量体重，并且呈现在下表中。测量器官重量，并且还将数据呈现在下表中。这些结果表明用反义寡核苷酸治疗对体重和器官重量的影响是在反义寡核苷酸的预期范围内。

[0622] 表46

[0623] 体重(g)

[0624]

	基线 (第 1 天)	第 1 周 (第 8 天)	第 2 周 (第 15 天)	第 3 周 (第 22 天)	第 4 周 (第 29 天)	第 5 周 (第 36 天)	第 6 周 (第 43 天)
PBS	201	267	344	389	433	451	470
863568	200	265	334	371	404	419	435
863576	272	327	361	389	417	424	435
863579	264	313	357	379	407	420	430
863581	195	258	329	361	397	411	430
863582	204	273	350	387	423	440	458
863587	205	273	353	398	439	459	474
863633	271	319	361	377	401	406	417
863655	195	256	330	366	406	417	435
863670	189	249	319	351	384	394	406
863681	275	312	364	386	415	426	435

[0625] 表47

[0626] 器官重量(g)

[0627]

	肝	脾	肾
PBS	12	0.8	3.4
863568	16	1.2	3.3
863576	12	1.3	3.0
863579	11	1.0	3.0
863581	13	2.0	3.1
863582	14	2.1	3.5
863587	14	1.1	3.4
863633	12	1.6	3.2
863655	11	1.7	3.4
863670	12	1.0	2.9
863681	12	1.1	3.3

[0628] 实例7:在转基因小鼠模型中PCSK9的反义抑制的作用

[0629] 在UCI开发转基因小鼠模型,并已经在文献中进行了描述。包含在福斯质粒ABC7-611722G24中的人类PCSK9基因组构建体用Nhe1限制酶切以产生含有全部基因组序列以及8Kb的5'和0.4Kb的3'非编码序列的DNA片段。经微核注射通过随机插入产生PCSK9转基因小鼠。子代在肝中表达人类PCSK9mRNA,并分泌人类PCSK9血浆蛋白。

[0630] 治疗

[0631] 将转基因小鼠保持在12小时光暗循环,并以任意量喂养正常的Purina小鼠食物。在开始实验之前,动物在研究设备中适应至少7天。在缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)并通过0.2微米过滤器过滤灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9%PBS中用于注射。

[0632] 将Tg小鼠分成每组3只小鼠的27个组。使这些组以0.25mg/kg、1.00mg/kg、或5.00mg/kg的剂量接受ISIS寡核苷酸皮下注射,每周一次,持续4周。使4只小鼠的一组接受

PBS皮下注射，每周一次，持续4周。将盐水注射的组作为对照组，将寡核苷酸处理的组与其进行比较。

[0633] RNA分析

[0634] 在第26天，从肝中提取RNA用于PCSK9的mRNA表达的测量的实时PCR分析。结果呈现为相对于PBS对照，用RIBOGREEN®标准化的mRNA变化的百分比。如下表中所示的，与PBS对照相比，用ISIS反义寡核苷酸的治疗导致PCSK9mRNA的显著降低。

[0635] 表48

[0636] 相对于PBS对照，转基因小鼠肝中PCSK9mRNA的抑制百分比

[0637]

	每周的剂量（mg/kg）	抑制%	ED_{50}
863568	0.25	26	0.5
	1	76	
	5	95	
863579	0.25	9	1.4
	1	41	
	5	84	
863581	0.25	12	0.6

[0638]

	1	73	
	5	80	
863582	0.25	32	0.5
	1	71	
	5	91	
863587	0.25	27	0.5
	1	71	
	5	87	
863633	0.25	60	0.2
	1	96	
	5	99	
863655	0.25	37	0.3
	1	94	
	5	99	
863670	0.25	0	1.0
	1	62	
	5	87	
863681	0.25	25	0.9
	1	45	
	5	94	

[0639] 蛋白质分析

[0640] 通过人类特异性ELISA试剂盒(R&D系统公司(R&D Systems))测量PCSK9血浆蛋白。结果呈现为相对于PBS对照，蛋白质水平变化的百分比。如下表中所示的，与PBS对照相比，

用ISIS反义寡核苷酸的治疗导致PCSK9血浆蛋白水平的显著降低。

[0641] 表49

[0642] 相对于PBS对照,转基因小鼠中PCSK9血浆蛋白的抑制百分比

[0643]

	每周的剂量（mg/kg）	抑制%	ED_{50}
863568	0.25	37	0.4
	1	74	
	5	97	
863579	0.25	5	1.5
	1	41	
	5	81	
863581	0.25	31	0.6
	1	59	
	5	91	
863582	0.25	25	0.5
	1	73	
	5	95	
863587	0.25	33	0.4
	1	77	
	5	93	
863633	0.25	50	0.3
	1	97	
	5	99	
863655	0.25	44	0.3
	1	93	
	5	99	
863670	0.25	23	1.6
	1	38	
	5	72	
863681	0.25	28	0.8
	1	54	
	5	89	

[0644]

[0645] LDL-胆固醇水平

[0646] 通过自动临床化学分析仪(日立奥林巴斯AU400e,梅尔维尔,纽约)测量血浆中的LDL-胆固醇水平。还测量了肝中LDL受体(LDLr)蛋白质的水平。结果呈现为相对于PBS对照,水平变化的百分比。如下表中所示的,与PBS对照相比,用若干ISIS反义寡核苷酸的治疗导致血浆中LDL-胆固醇水平的显著降低。相应地,观察到用ISIS反义寡核苷酸的治疗导致小鼠中剂量依赖性肝LDLr蛋白的增加。

[0647] 表50

[0648] 相对于PBS对照,血浆中LDL-胆固醇水平的抑制

[0649]

	每周的剂量（mg/kg）	% 抑制
863568	0.25	7
	1	41
	5	59
863579	0.25	0
	1	15
	5	33
863581	0.25	30
	1	17
	5	41
863582	0.25	23
	1	28
	5	50
863587	0.25	20
	1	38
	5	38
863633	0.25	27
	1	66
	5	71
863655	0.25	29
	1	58
	5	74
863670	0.25	19
	1	0
	5	39
863681	0.25	21
	1	23
	5	35

[0650]

[0651] 表51

[0652] 相对于PBS对照,转基因小鼠中肝LDLr的增加百分比

[0653]

	每周的剂量 (mg/kg)	% 增加
863568	0.25	3
	1	61
	5	245
863579	0.25	-46
	1	-5
	5	132
863581	0.25	-44
	1	6
	5	73
863582	0.25	-19
	1	93
	5	191
863587	0.25	-6
	1	-10
	5	95
863633	0.25	-22
	1	131
	5	269
863655	0.25	0
	1	129
	5	207
863670	0.25	9

[0654]

	1	81
	5	78
863681	0.25	123
	1	360
	5	222

[0655] 实例8:靶向人类PCSK9的反义寡核苷酸的粘度的测量

[0656] 测量来自以上描述的研究中选择的反义寡核苷酸的粘度,其目的是筛选出具有高于40厘泊(cP)的粘度的反义寡核苷酸。具有粘度高于40cP的寡核苷酸将具有小于最佳的粘度。

[0657] 将寡核苷酸(32mg-35mg)称量到玻璃小瓶中,添加120μL水,并且通过在50℃下加热该小瓶将反义寡核苷酸溶解到溶液中。将预加热的样品的一部分(75μL)用移液管移至微粘度计(剑桥)中。将微粘度计的温度设置为25℃,并且测量该样品的粘度。将预加热的样品的另一部分(20μL)用移液管移至10mL水中用于在85℃下在260nM处进行UV读数(卡里UV仪器(Cary UVinstrument))。将这些结果呈现在下表中,其中每种反义寡核苷酸的浓度是350mg/ml,并且表明所有的反义寡核苷酸溶液在上述标准下处于其最佳粘度。

[0658] 表52

[0659] 靶向人类PCSK9的反义寡核苷酸的粘度

[0660]

ISIS 编号	粘度（cP）	浓度（mg/mL）
863568	39	325
863576	20	325
863579	19	325
863581	25	300
863582	17	300
863587	14	325
863633	12	325
863655	10	325
863670	21	325
863681	15	325

[0661] 实例9:在食蟹猴中靶向人类PCSK9的ISIS反义寡核苷酸的作用

[0662] 用从以上实例中描述的研究中选择的ISIS反义寡核苷酸治疗食蟹猴。评估反义寡核苷酸的功效和可耐受性,以及肝和肾中它们的药代动力学曲线。

[0663] 在进行这项研究的时候,食蟹猴基因组序列在国家生物技术信息中心(NCBI)数据库是不可得的;因此,无法确认与食蟹猴基因序列的交叉反应性。作为替代,将食蟹猴中所用的ISIS反义寡核苷酸的序列与恒河猴序列针对同源性进行比较。预期的是与恒河猴序列具有同源性的ISIS寡核苷酸也与食蟹猴序列具有完全交叉反应性。所测试的人类反义寡核苷酸与恒河猴基因组序列(从核苷酸83474000至83501000截短的基因库登录号NW_005092960.1的互补体,在此指定为SEQ ID NO:1544)具有交叉反应性。人类寡核苷酸与恒河猴序列之间的互补性越高,人类寡核苷酸越有可能可以与恒河猴序列交叉反应。SEQ ID NO:1544的每种寡核苷酸的起始位点和终止位点呈现在下表中。“起始位点”指示缺口体所靶向的恒河猴基因序列中的最5’核苷酸。

[0664] 表53

[0665] 与恒河猴PCSK9基因组序列(SEQ ID NO:1544)互补的反义寡核苷酸

[0666]

ISIS 编号	靶起始位点	错配	靶终止位点	SEQ ID NO
863568	25252	1	25267	1528
863579	25510	2	25525	763
863581	25520	1	25535	1071
863582	25521	1	25536	1147
863587	25712	2	25727	1149
863633	3911	0	3926	353
863655	10464	1	10479	1195
863670	15306	0	15321	1223
863681	17270	0	17285	955

[0667] 处理

[0668] 在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察这些动物的一般健康状况。这些猴

子年龄是2-4岁，并且重2-4kg。用ISIS寡核苷酸或PBS对每组5只随机分配的雄性食蟹猴的9个组在猴子的后背上的四个不同位置(即，左、右、上、和下)之间以顺时针转，每天给药，一个位置一次剂量进行皮下注射。在最初的两周，用10mg/kg的ISIS寡核苷酸对这些猴子一周给药两次(第1、5、9、和14天)，并然后随后一周一次，持续10周(第21、28、35、42、49、56、63、70、77、和84天)。以类似的方式用PBS注射5只食蟹猴的对照组，并作为对照组。

[0669] 在研究期间，每天观察两次猴子，看是否有疾病或痛苦迹象。由于治疗、伤害或疾病而经历短暂或轻微疼痛或痛苦的任何动物，在与研究负责人协商后由兽医工作人员使用经批准的镇痛药或药物来缓解疼痛。任何健康状况不佳或处于可能濒死状态的动物都被确定为进一步监测和可能的安乐死。在深度麻醉下，在第86天给药后大约48小时通过放血进行动物的安排的安乐死。在该实例中描述的方案得到了研究机构动物护理和使用委员会(IACUC)的批准。

[0670] 靶标减少

[0671] RNA分析

[0672] 在第86天，从肝中提取RNA用于PCSK9的mRNA表达的测量的实时PCR分析。结果呈现为相对于PBS对照，用RIBOGREEN®标准化的mRNA变化的百分比。如下表中所示的，与PBS对照相比，用与恒河猴基因无错配的ISIS反义寡核苷酸ISIS 863633、ISIS 863670、和ISIS 863681的治疗导致PCSK9mRNA的显著降低。

[0673] 表54

[0674] 相对于PBS对照，在食蟹猴肝中PCSK9mRNA的抑制百分比

[0675]

	%抑制
863655	46
863633	88
863568	74
863579	35
863582	55
863581	53
863587	36
863670	84
863681	87

[0676] 蛋白质分析

[0677] 从所有可用的动物中在第-7天(预处理)、第16、30、58、和86天(分别在第14、28、56、和84天大约48小时给药后)采集大约1mL的血液，并置于含有EDTA的钾盐的管中。将这些管离心(在4℃下以3000rpm持续10min)以获得血浆。将这些结果作为超过在第-7天(预处理水平)水平的增加或减少百分比呈现在下表中。如下表中所示的，用与恒河猴基因无错配的ISIS反义寡核苷酸ISIS 863633、ISIS 863670、和ISIS 863681的治疗导致PCSK9蛋白水平的显著降低。

[0678] 针对LDL受体(LDLr)蛋白诱导水平的水平还对肝组织进行分析。结果呈现在下表中。该数据表明治疗12周后，用与恒河猴基因组序列同源的三种反义寡核苷酸的治疗导致

肝的LDLr蛋白诱导。

[0679] 表55

[0680] 在食蟹猴中的血浆蛋白水平(%预处理水平)

[0681]

	第16天	第30天	第86天
PBS	34	36	18
863655	-13	-2	-36
863633	-90	-91	-91
863568	-19	-14	-22
863579	34	36	18
863582	8	2	35
863581	16	8	11
863587	-3	1	-12
863670	-79	-83	-86
863681	-80	-82	-86

[0682] 表56

[0683] 在食蟹猴中肝的LDLr蛋白质水平(%PBS对照)

[0684]

	%增加
863655	98
863633	399
863568	243
863579	163
863582	115
863581	156
863587	158
863670	521
863681	417

[0685] 血脂水平

[0686] 为评估ISIS寡核苷酸对总胆固醇、LDL-胆固醇、HDL-胆固醇、和甘油三酯水平的影响,在血液采集之前使猴子禁食过夜。从所有研究组中采集大约1.7mL的血液样品。将血液采集在管中,无需用于血清分离的抗凝剂。将这些管在室温下保持最少90分钟,并然后在室温下以3,000rpm离心10分钟以获得血清。使用Toshiba 200FRNEO化学分析仪(东芝公司(Toshiba Co.),日本)测量水平。该数据表明用与恒河猴基因组序列同源的三种反义寡核苷酸的治疗导致血浆总胆固醇和LDL-胆固醇的显著降低。如预期,人类PCSK9水平的降低不影响血浆HDL-胆固醇或甘油三酯水平。

[0687] 表57

[0688] 在第86天食蟹猴中的血脂水平(mg/dL)

[0689]

	总胆固醇	LDL-胆固醇	HDL-胆固醇	甘油三酯
PBS	146	37	110	71
863655	152	73	71	46
863633	115	17	99	57
863568	128	32	99	51
863579	109	44	71	45
863582	137	38	103	37
863581	174	51	122	34
863587	140	45	102	35
863670	95	17	83	45
863681	109	19	99	29

[0690] 可耐受性研究

[0691] 临床化学参数

[0692] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响，在血液采集之前使猴子禁食过夜。从所有研究组中采集大约1.7mL的血液样品。将血液采集在管中，无需用于血清分离的抗凝剂。将这些管在室温下保持最少90分钟，并然后在室温下以3,000rpm离心10分钟以获得血清。使用Toshiba 200FRNEO化学分析仪(东芝公司，日本)测量总胆红素(TBIL)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、和白蛋白(ALB)的水平。这些结果表明反义寡核苷酸对肝功能没有超过反义寡核苷酸的预期范围的影响。特别地，观察到ISIS 863633是耐受良好的。

[0693] 表58

[0694] 在第86天食蟹猴中的血浆化学标记物

[0695]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	胆红素 (mg/dL)	ALB (g/dL)
PBS	65	64	0.2	4.1
863655	63	59	0.3	3.5
863633	47	70	0.3	4.0
863568	44	64	0.3	4.1
863579	50	52	0.2	4.1
863582	42	57	0.2	4.2

[0696]

863581	55	61	0.3	4.2
863587	110	76	0.3	3.9
863670	42	64	0.3	4.1
863681	62	60	0.3	4.1

[0697] 肾功能

[0698] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响，在血液采集之前使猴子禁食过夜。从所有研究组中采集大约1.7mL的血液样品。将血液采集在管中，无需用于血清分离的抗凝剂。将这些管在室温下保持最少90分钟，并然后在室温下以3,000rpm离心10分钟以获得血清。使用Toshiba 200FRNEO化学分析仪(东芝公司，日本)测量BUN和肌酸酐的水平。结果呈现在下

表中，以mg/dL表示。

[0699] 血浆化学数据表明大多数ISIS寡核苷酸对肾功能不具有超过反义寡核苷酸预期范围的任何影响。特别地，观察到ISIS 863633是耐受良好的。

[0700] 表59

[0701] 在第86天血浆食蟹猴中的BUN和肌酸酐水平(mg/dL)

[0702]

	BUN	肌酸酐
PBS	31	0.8
863655	26	0.8
863633	27	0.8
863568	27	0.9
863579	24	0.8
863582	24	0.8
863581	27	0.8
863587	24	0.8
863670	26	1.0
863681	23	0.8

[0703] 血液学

[0704] 为评估在食蟹猴中ISIS寡核苷酸对血液学参数的任何影响，将从可用的研究动物中的每一种中采集的大约0.5mL血液置于含有K_2-EDTA的管中。使用ADVIA120血液学分析仪(拜耳公司，美国)针对红细胞(RBC)计数、白细胞(WBC)计数、各个白血细胞计数，例如单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞，并且针对血小板计数、血红蛋白含量和血细胞比容对样品进行分析。将数据呈现在下表中。

[0705] 数据指示这些寡核苷酸没有导致超出在这个剂量下的反义寡核苷酸的预期范围的血液学参数的任何变化。特别地，观察到ISIS 863633是耐受良好的。

[0706] 表60

[0707] 在第86天食蟹猴中的血细胞计数

[0708]

	RBC ($x\ 10^6/\mu L$)	血小板 ($x\ 10^3/\mu L$)	WBC ($x\ 10^3/\mu L$)	中性粒细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)	淋巴细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)	单核细胞 ($x\ 10^3/\mu L$)
PBS	5.5	340	9.0	3.1	5.4	0.3
863655	5.6	361	9.7	3.7	5.4	0.3
863633	5.6	395	11.4	4.5	6.5	0.3
863568	5.8	409	12.1	602	5.4	0.3
863579	5.9	390	8.0	2.2	5.3	0.3
863582	5.6	333	8.9	3.0	5.5	0.3
863581	5.8	382	8.2	2.4	5.3	0.3
863587	6.0	348	8.8	2.3	6.0	0.2
863670	5.4	417	10.7	4.3	5.9	0.3
863681	5.6	408	9.0	3.1	5.5	0.2

[0709] 表61

[0710] 在第86天食蟹猴中的血液学参数

[0711]

	血红蛋白(g/dL)	HCT(%)
PBS	12.8	45
863655	13.0	43
863633	12.9	43
863568	13.0	44
863579	13.5	46
863582	12.4	43
863581	13.0	44
863587	13.5	46
863670	12.7	43
863681	12.7	43

[0712] 大体上,该研究的这些结果表明ISIS 863633是那些所测试的化合物中用于抑制PCSK9的最强效的并且耐受良好的化合物,并且是用于治疗心血管疾病,特别是用于降低LDL-胆固醇水平的重要的候选物。

[0713] 实例10:在剂量响应测定中靶向人类PCSK9的反义寡核苷酸的比较性抑制

[0714] 将在猴子研究中所测试的反义寡核苷酸的未缀合的母体寡核苷酸与先前设计的化合物进行比较。针对功效,对ISIS 848542、ISIS 848593、ISIS 848597、ISIS 848598、ISIS 848630、ISIS 848833、ISIS 849040、ISIS 849171、和ISIS 849236进行测试,其中在先前已经确定ISIS 405879和ISIS 405995是体外最强效的反义化合物中的一些(参见,例如美国专利8,084,437),并且ISIS 431131和ISIS480604已经在先前被描述于美国专利9,127,276中。

[0715] 将细胞以每孔10,000个细胞的密度铺板,并且将39.1nM、156.25nM、625nM、2,500nM、和10,000nM浓度的反义寡核苷酸添加至培养基中用于由细胞自由摄取寡核苷酸。在大约48小时的处理期之后,从细胞中分离RNA,并且通过定量实时PCR测量PCSK9mRNA水平。将从ABI(ID#Hs03037355_m1)中设置的人类PCSK9引物探针用于测量mRNA水平。如通过RIBOGREEN®的测量,根据总RNA含量调整PCSK9mRNA水平。将结果呈现为相对于未经处理的对照细胞的PCSK9抑制百分比。

[0716] 还呈现了每个寡核苷酸的半最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中PCSK9mRNA水平以剂量依赖性方式降低。与所有先前披露的寡核苷酸相比,ISIS 848542、ISIS 848593、ISIS 848597、ISIS 848598、ISIS 848630、ISIS 848833、ISIS 849040、ISIS 849171、和ISIS 849236证明了优异的功效。

[0717] 表62

[0718]

ISIS 编号	39.1 nM	156.25 nM	625.0 nM	2500.0 nM	10000.0 nM	IC_{50}（μM）
405879	0	0	0	0	0	>10
405995	0	0	0	0	0	>10
431131	0	3	0	0	5	>10
480604	0	1	19	31	36	>10
848542	9	37	70	83	88	0.4
848593	19	36	51	53	69	1.1
848597	41	67	78	86	91	0.04
848598	41	64	76	85	90	0.1
848630	0	17	59	79	85	0.9
848833	4	66	88	93	94	0.2
849040	41	93	98	99	98	<0.03
849171	0	52	86	94	96	0.3

[0719]

849236	0	26	71	89	95	0.6

[0001]

序列表

<110> Ionis制药公司（Ionis Pharmaceuticals, Inc.）

<120> PCSK9表达的调节剂

<130> 200615-WO-PCT

<150> 62/476,051
<151> 2017-03-24

<160> 1550

<170> PatentIn 3.5版本

<210> 1
<211> 3731
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta 60

gaaggtttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttgcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120

cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180

cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240

ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc ctccccaccg caaggctcaa ggcgccgccg 300

gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360

tcatgggcac cgtcagctcc aggcggtcct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420

tgctgctcct gggtcccgcg ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480

agctggtgct agccttgcgt tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccc gagcacggaa 540

ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg atccgtggag gttgcctggc acctacgtgg 600

tggtgctgaa ggaggagacc cacctctcgc agtcagagcg cactgcccgc cgcctgcagg 660

cccaggctgc ccgccgggga tacctcacca agatcctgca tgtcttccat ggccttcttc 720

ctggcttcct ggtgaagatg agtggcgacc tgctggagct ggccttgaag ttgccccatg 780

tcgactacat cgaggaggac tcctctgtct ttgcccagag catcccgtgg aacctggagc 840

ggattacccc tccacggtac cgggcggatg aataccagcc ccccgacgga ggcagcctgg 900

tggaggtgta tctcctagac accagcatac agagtgacca ccgggaaatc gagggcaggg 960

tcatggtcac cgacttcgag aatgtgcccg aggaggacgg gacccgcttc cacagacagg 1020

ccagcaagtg tgacagtcat ggcacccacc tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg 1080

[0002]

gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc tgcgcgtgct caactgccaa gggaagggca 1140

cggttagcgg caccctcata ggcctggagt ttattcggaa aagccagctg gtccagcctg 1200

tggggccact ggtggtgctg ctgcccctgg cgggtgggta cagccgcgtc ctcaacgccg 1260

cctgccagcg cctggcgagg gctggggtcg tgctggtcac cgctgccggc aacttccggg 1320

acgatgcctg cctctactcc ccagcctcag ctcccgaggt catcacagtt ggggccacca 1380

atgcccaaga ccagccggtg accctgggga ctttggggac caactttggc cgctgtgtgg 1440

acctctttgc cccaggggag gacatcattg gtgcctccag cgactgcagc acctgctttg 1500

tgtcacagag tgggacatca caggctgctg cccacgtggc tggcattgca gccatgatgc 1560

tgtctgccga gccggagctc accctggccg agttgaggca gagactgatc cacttctctg 1620

ccaaagatgt catcaatgag gcctggttcc ctgaggacca gcgggtactg acccccaacc 1680

tggtggccgc cctgcccccc agcacccatg gggcaggttg gcagctgttt tgcaggactg 1740

tatggtcagc acactcgggg cctacacgga tggccacagc cgtcgcccgc tgcgccccag 1800

atgaggagct gctgagctgc tccagtttct ccaggagtgg gaagcggcgg ggcgagcgca 1860

tggaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa cgcttttggg ggtgagggtg 1920

tctacgccat tgccaggtgc tgcctgctac cccaggccaa ctgcagcgtc cacacagctc 1980

caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca ccaacagggc cacgtcctca 2040

caggctgcag ctcccactgg gaggtggagg accttggcac ccacaagccg cctgtgctga 2100

ggccacgagg tcagcccaac cagtgcgtgg gccacaggga ggccagcatc cacgcttcct 2160

gctgccatgc cccaggtctg gaatgcaaag tcaaggagca tggaatcccg gcccctcagg 2220

agcaggtgac cgtggcctgc gaggagggct ggaccctgac tggctgcagt gccctccctg 2280

ggacctccca cgtcctgggg gcctacgccg tagacaacac gtgtgtagtc aggagccggg 2340

acgtcagcac tacaggcagc accagcgaag gggccgtgac agccgttgcc atctgctgcc 2400

ggagccggca cctggcgcag gcctcccagg agctccagtg acagccccat cccaggatgg 2460

gtgtctgggg agggtcaagg gctggggctg agctttaaaa tggttccgac ttgtccctct 2520

ctcagccctc catggcctgg cacgagggga tggggatgct tccgcctttc cggggctgct 2580

ggcctggccc ttgagtgggg cagcctcctt gcctggaact cactcactct gggtgcctcc 2640

tccccaggtg gaggtgccag gaagctccct ccctcactgt ggggcatttc accattcaaa 2700

caggtcgagc tgtgctcggg tgctgccagc tgctcccaat gtgccgatgt ccgtgggcag 2760

[0003]

aatgactttt attgagctct tgttccgtgc caggcattca atcctcaggt ctccaccaag 2820

gaggcaggat tcttcccatg gataggggag ggggcggtag gggctgcagg gacaaacatc 2880

gttggggggt gagtgtgaaa ggtgctgatg gccctcatct ccagctaact gtggagaagc 2940

ccctgggggc tccctgatta atggaggctt agctttctgg atggcatcta gccagaggct 3000

ggagacaggt gcgcccctgg tggtcacagg ctgtgccttg gtttcctgag ccacctttac 3060

tctgctctat gccaggctgt gctagcaaca cccaaaggtg gcctgcgggg agccatcacc 3120

taggactgac tcggcagtgt gcagtggtgc atgcactgtc tcagccaacc cgctccacta 3180

cccggcaggg tacacattcg caccccctact tcacagagga agaaacctgg aaccagaggg 3240

ggcgtgcctg ccaagctcac acagcaggaa ctgagccaga aacgcagatt gggctggctc 3300

tgaagccaag cctcttctta cttcacccgg ctgggctcct cattttacg ggtaacagtg 3360

aggctgggaa ggggaacaca gaccaggaag ctcggtgagt gatggcagaa cgatgcctgc 3420

aggcatggaa ctttttccgt tatcacccag gcctgattca ctggcctggc ggagatgctt 3480

ctaaggcatg gtcgggggag agggccaaca actgtccctc cttgagcacc agccccaccc 3540

aagcaagcag acatttatct tttgggtctg tcctctctgt tgccttttta cagccaactt 3600

ttctagacct gttttgcttt tgtaacttga agatatttat tctgggtttt gtagcatttt 3660

tattaatatg gtgacttttt aaaataaaaa caaacaaacg ttgtcctaac aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa a 3731

<210> 2
<211> 32000
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
gtgaccatga gcggtagttg ccagtggtat tcacaaatat acccttctc ctccttctgg 60

gcacttggtg tgattgcagt ttcctacatt tgaccttagg tgtggtcatg tgtctcgctt 120

aggagaagga aatgtgaacg gaagtgttgt gggtcacttt tgtgtggaag ctgcatggag 180

tcacctcttt gctttccgtc agcctcagtg ttcagcaatg ttctgaatga tggttgcttt 240

atcagtctgg ttctggggtg agggtaatga agtagtgaag caaagtcctt gatggacatg 300

tgaggtgaga cagaaataaa cctttgacat ttcaagcccc tgagatttgg ggcgtgcatg 360

tgctggaagc agaacctagc ctattctgat ggattcctcc agcactgctc gtgggaagac 420

atcatcaata tagagcattc atgtgccctt tatctcgaaa ttccacttcc aggaatttat 480

[0004]

gaaacagata ctctcacatg tgcaaacagc tatggataag gacagacatg gcaacttgga 540

ttgcaatagc aaaagacaga aacaaccaac ggaaacacca accaatagga aattggctaa 600

agacattgtg aaacatacat agaatgaaat aatctgcaac cagaaaaata aggcagtaga 660

tgtatgtgta ccagtgtggt ttttattccg agattagggc taggttaaga cgtcagatta 720

agttgtccct ctccacccca ccaatataaa taaaaagtta aaagtaaatc ataaactatt 780

tttacaattt taaaaagtgg gttaaagagc ccatccaagt agttttataa aagtagacta 840

tctccgaaaa gatacccaat aaataggtat attactttcc tggggctgtt ataacaagtt 900

tctacaaatt tgctggcttc aaataacaaa aacgtattct cttgcagtta tggaagccag 960

aagtatggaa tgaagggttg cagggtggtg ccctctccca aagctctagg ggaggaacat 1020

tccttgcttc ttccagctcc tttgggggct cctggcattc cttggcttat gtcggcacag 1080

ctctaatcgg cgcctccatt gttacatagg tgtttctgtg tctcaagtat ctctcccctt 1140

tctcttctga tatcagtcat tggatttagg gaccatccta aacccaggat aatctcctca 1200

tgagatcctt aggtcaatta catctgcaaa gatctcattt ccaaataagg tcacattcaa 1260

aagtaccagg ggttagtctt agacttatct ttttggggga cacgattcaa cccactaccg 1320

tgggtaacag tggttttccc tcagaaggtg gtggttcagg agtgggagga agatgaactt 1380

ttcactgtat atcctttcaa actattcacg ttttaaaaaa aacattttca tgtaaattta 1440

aaaaaattga acattcacac aaaaagatgc cccctccctt gcaaaaaaga gtatgcccgt 1500

tcaaaatgtt gaaatgtaca ctcacagcaa tggtggctgc agactccaag tttctgaggt 1560

tggagaaggt agccagggag cataaaagtg agttctatct actcattcag tctatgaggg 1620

gaaggcaatg gctagaaaag cattttgagg gacagtaaaa gtggcatttt tagagggagg 1680

aagccttgag gatgcttgtg gggtgaaggg aaagaataac tcaggaagag gcatttaggg 1740

ataagaggag gagaggagat agtggaggta ggtgatccct gcggaggcca gattggggca 1800

ggggagtgtc agctgagtat aagaggatgg tcccctctgc cctgaaggag gaaggcagga 1860

ggggaaaagg atgggtgttg acccagaaag cacttgtggt ggaggggagg ccccagaaga 1920

ggcttctgac ttaccctgat tgctggtacc tctcagggga gctggctgct tatttgctgg 1980

ccagggtgtg ggggaaccca tttgagaaga gggagaaggt gacacaattc ctttgggcaa 2040

cttatgggag gggtaattgg tgagggatga aagccctgcc aagtggcagg aggcccagct 2100

ggggctgccc ctcataagag tgcagtggag gatatgggat gagaagtgac tgcccctctg 2160

[0005]

gttccatctg tcgcagagcc cagggtgctt ccttcctccc ccacctccct cagaacacac 2220

ccactgcatg ctggacagca gccccccttcc tgggcctggg gacatccatg tccctctgtg 2280

cacaggcttc atcattctct gggtgcacgg taacgacccc ggtaggtgag aggccaaggt 2340

cccaaagggg agcagcaggg aaagttagct cccatctatt cttgctccag gggaggcctt 2400

tgatgaggaa gctgccaaaa gcacattgca aatacaattc caattacagg caacaggaag 2460

gagaaccacc tctgccacct ctgtcagcaa accatgagct cctactctgt gctgcgatgg 2520

cgggctcgat ggggataact ctgaccttac ctcatggagt cactgtcaac ccactggttg 2580

cactgtcttt gtgcactggc tctctggagt gaggtctttg caaacaaagt ggaaagagca 2640

tcaactttgg actccagcac ctagattcag agcaggccat ttcactcgga atctgctgtg 2700

catctgcaag ggaggatcat aaattcgcct ttgtttcttc ccagtatcga cagcccttcc 2760

agaaagagca agcctcatgt catgccacat gtacaatctg aggccaggag ctctctttcc 2820

ccttttcatc ctcctgcctg gtacacaata ggtgtttact ggatgcttgt ccagttgatt 2880

tcttgaacat ggtgtgtaaa aggaatcttt gcaaattgaa tcttctggaa agctgagctt 2940

gtgcctacca tagaattctg aatgtaccta tatgacgtct ttgcaaactt aaaacctgaa 3000

tctttgtagt ataaatccct tgaaatgcat gtaggctgga catcaaaagc aagcaatctc 3060

ttcaaggagc agctagttgg taaggtcagt gtgcagggtg cataaagggc agaggccgga 3120

gggggtccag gctaagttta gaaggctgcc aggttaaggc cagtggaaag aattcggtgg 3180

gcagcgagga gtccacagta ggattgattc agaagtctca ctggtcagca ggagacaagg 3240

tggacccagg aaacactgaa aaggtgggcc cggcagaact tggagtctgg catcccacgc 3300

agggtgagag gcgggagagg aggagcccct agggcgccgg cctgccttcc agcccagtta 3360

ggatttggga gttttttctt ccctctgcgc gtaatctgac gctgtttggg gagggcgagg 3420

ccgaaacctg atcctccagt ccgggggttc cgttaatgtt taatcagata ggatcgtccg 3480

atggggctct ggtggcgtga tctgcgcgcc ccaggcgtca agcacccaca ccctagaagg 3540

tttccgcagc gacgtcgagg cgctcatggt tgcaggcggg cgccgccgtt cagttcaggg 3600

tctgagcctg gaggagtgag ccaggcagtg agactggctc gggcgggccg ggacgcgtcg 3660

ttgcagcagc ggctcccagc tcccagccag gattccgcgc gcccccttcac gcgccctgct 3720

cctgaacttc agctcctgca cagtcctccc caccgcaagg ctcaaggcgc cgccggcgtg 3780

gaccgcgcac ggcctctagg tctcctcgcc aggacagcaa cctctcccct ggccctcatg 3840

[0006]

ggcaccgtca gctccaggcg gtcctggtgg ccgctgccac tgctgctgct gctgctgctg 3900

ctcctgggtc ccgcgggcgc ccgtgcgcag gaggacgagg acggcgacta cgaggagctg 3960

gtgctagcct tgcgttccga ggaggacggc ctggccgaag cacccgagca cggaaccaca 4020

gccaccttcc accgctgcgc caaggtgcgg gtgtagggat gggaggccgg ggcgaacccg 4080

cagccgggac ggtgcggtgc tgtttcctct cgggcctcag tttcccccca tgtaagagag 4140

gaagtggagt gcaggtcgcc gagggctctt cgcttggcac gatcttgggg actgcaggca 4200

aggcggcggg ggaggacggg tagtggggag cacggtggag agcggggacg gccggctctt 4260

tggggacttg ctggggcgtg cggctgcgct attcagtggg aaggttcgcg gggttgggag 4320

acccggaggc cgaggaaggg cgagcagagc actgccagga tatcctgccc agatttccca 4380

gtttctgcct cgccgcggca caggtgggtg aaggagtgaa tgcctggaac gtactgggaa 4440

ctgcaccagg cacagagaaa gcgggcttgc cattatagtg ggttccgatt tggtttggaa 4500

aacatgggca gcggagggtg gagggcctgg agagaaggcc ctacccgaga caggggcggg 4560

gtgggaagga cggcagatgc tgggagcacg aggcaatttc tttatgacac agaactcatg 4620

ctctagtatt ccatctgttt cagccgaaga aaagaaccag ctgaaggggc aggggagaag 4680

gggcggaggt attctcgagg cccattggcg tcctttagga ctcaggcagg gaagggccct 4740

tggtgctctg gagccggagg tggtgcgcct ggtactggga ccccggagct gagcccggcg 4800

cctcagccca cctggctgtc tgccgaccgt gtgcggggcg agtttgctca acaactctgc 4860

cagcttctgg ccctcaggct gtgggaagct tcttcccggg gcgagaccac tagctttttc 4920

taagtattac cagcccagga cttggctgag gttctgtgtc ccccagcttg gagtcagatg 4980

tggggttgaa tcttggcttc ctctcactag ctgtggtgct tgacaagtca cttatccttg 5040

agcctccatt gcctaatctt taaaagggag gtgacaatcg tccctacggc tcagtggcag 5100

cagatgggga gatgaaggga aagttctgtt gaccatgagt gaacttacaa tgcaagcccc 5160

gggggggatca cttgcagttt tgtccctgtc tgcagtgtga cctgttggtg acattgtctt 5220

tgctccaaac cacagctcct ggggcagagg ggaaaattct gccactcaca gctgcctgcc 5280

cacgcttctg tctgagtgtg ctgggtggca ggatggcaag tccttactca gctcagtata 5340

gccctcttcc ttgttccctg agcctttgac tttctcgagg gatgttgtgg ggttgtggcc 5400

aggataagaa agggcatttc aagttaccac tgctccaaaa caactgttct ggaaatagtg 5460

agtaccccat cctgagaggt gagtaagcag aggctgtatg accacctgaa ccaagcccct 5520

[0007]

gaggatgttt cttctctggt ggaagtttgg aacaggagcc tcctcaagtt catttattca 5580

ttcattcaat ggttattttg tgggaatcga atttagaatg aaaatatttt ttggcaagca 5640

gaaaataatt tttagaccaa tccttttctt ttagtcatga gaaactgagg cccagagaga 5700

ggaggtcacc ccaggtgcat tagaactggg tttccagaac tgacactcca ctgcacagag 5760

tactctccca attcattcaa tttttattta gcggaaggca ttttcagatg ggtctttgaa 5820

gcattagtag gagttcagcg atgatggtgt catgagaatt ttattctagg attaggaggt 5880

accatgaaca aagatacaga gctgggaaaa ccagaggtgg aagataagga gcacatgtcc 5940

acagttcttt ttctttttt tttgagatgg agtttcgctc ttgttgccca ggctggagtg 6000

caatggtgca gtctcagctc actgcaacat ctgtctcccg ggttcaagtg gttctcctgc 6060

ctcagcctcc caagaagctg ggattacagg tacctgccac cacgcccggc taatttttgt 6120

atttttagta gagaaggggt ttcaccacgt tggccaggct agtcgcaaac tcctgacctc 6180

ctcagtggat ccgaggaggt gatcctcccg cctcagcctc ccaaagtgct cgaattacag 6240

gtgtgagcca ccacgcctgg cctccacagt tctttatcca ccgtctgaaa tgtaaaatgt 6300

tacgaaaacc aaaagttttt tttgtgattt atttgatggt agcacctgac gtgaactgac 6360

atgagattat ttttaattta gttgtgtgaa tatgcatatt catatatttt gctgcataga 6420

ttacagtatg cagctccaga ttcttccaag cagactctga ttgcccatta ctgcctttct 6480

aaaatccaaa caagttctga ggttcaaaac cgttttggcc ctaaggcttt gggtaaaggg 6540

ggtggactct gttctactct gactggagtc caagatgcat atatacagag atatgggtga 6600

tggggctgca aggtaggttg aggtaggggc caaggaggag catggagttt ggacttgatt 6660

catgaggctg tggggagcca gtgaaggttc ttaagcaggt atgtctgcct gagagcagtt 6720

ggagcagaca agagctaaaa accaaacaaa tcaccataga tagtggctgc tataatttgt 6780

ttgtcccctc caaatctcat gtggaaattt ggtcctcagt gttggaagtg gggcctaatg 6840

ggaggtgttt gggtcatggg ggaggaaccc ctgtgaaagg cttggtgccg tccttgtgat 6900

aatgagtaag ttctcccgct atgatttccc ttgaaggctg attattaaaa agagcttggc 6960

acctccctct cttctctctt gcttcttctc ttgccatgtg attgatctct gcacatgtag 7020

gctccccttc accttctgcc atcagtgaaa gcagcttaag gccctcacca gaagcagatg 7080

ctggtgccat gcttcctgga gagcttgcag aatcatgagc tgaataaatc ccttttcctt 7140

gtaaattact caccttcagg tattccttta tatagcaaca caaaaggact aagacagtgg 7200

[0008]

ccttgacttt tctctctctt taagaagtgt tgcctttgct cacttagtca tcccttctgc 7260

ctgcatttgt agagcatctg gatgggagat ttatataacc gtcactcttg actttcccag 7320

caggcctatg tcataggtac tgtggtctct acaatacagc agaggtatct gaggctccga 7380

gaggttgagt gacttgctca tggctgcaca accagtaaat attggagctg gaattcaggt 7440

ccacggtttc ctggctccaa agcccatgat tttttccctc aatttattct gactggggca 7500

tgggggaggg ggtggccttt gggcagggcc accaggagcg accaggcccg tagagagctg 7560

ggtgcaggta cagaggaaaa cctgttgtcg agtgtggccc gtagttccca ttttgcctg 7620

aatggcacat ttgaaagtgt tatataacca tgtgaataat aatagttggc ctatatgagt 7680

tctttaattt gctttttggt ccgcatttgg taacttcttt atcatctact atactctgtt 7740

gtgtctcttt tgttgtaatt tgtaagtagg ggtgagataa agtacaccta gggtttgctg 7800

ggtttcttcc atgtcatcat gttcctcctt gcatggggcc aggatccgtg gaggttgcct 7860

ggcacctacg tggtggtgct gaaggaggag acccacctct cgcagtcaga gcgcactgcc 7920

cgccgcctgc aggcccaggc tgcccgccgg ggatacctca ccaagatcct gcatgtcttc 7980

catggccttc ttcctggctt cctggtgaag atgagtggcg acctgctgga gctggtgagc 8040

cacccttttt gggaatggca cttcctgata gggctgggcc actgcatata cactggggac 8100

tgtgcttagt aggcccattg ctgaaaatca gaaggggaca gcaagtatgt attgagcact 8160

tatcgggtac caagcacagt aactactggc tttctgtata gaattccctt taagcctggc 8220

catgccccag tggtacgtct atcttcattt gaaagacgag gagactgaag ttcagagggg 8280

accacacaga cagctagggg tagagcctgg atcaaaccca ttggtctgcc tgccagccat 8340

tcttgtgcca atgcatctgc tgcctacgga aacctgtagg gacaaggccc tgggatgttc 8400

agtggagcct gagtcatttt ataaaaaagc atgactctag ggtccaaaat tcctttgaag 8460

ctgttgctat ccagagtgaa gtcccttctt taggacaggg tggccctcct ccctcctgga 8520

tgtcacatct tcggtggagg ggcagaaagg ggactgggta ttctcctcac cctggcccta 8580

gtgcttcaaa tcttaaaaaa acgtttttat ttgtgcttct gcaccacctt ctagcccacc 8640

tcgtttcctg gcctctaact tgatgagagc gtgtgtcatt ttcacactga ttctccacat 8700

ggcaggcggt gcttcttagc ctcctgcaga cagtgaggcc ccacggtctt gtccaaggtc 8760

acacagcgtg taatgggcag ggtcagagtc tggagtctgg acctgggtct cctagctgca 8820

ctgcactgct gccccatggg ttaatcagct cagcataccg tggctgaaca gctacctcat 8880

[0009]

accaaggcct gtggcgccat gacagggatt gacagggtcc ctgccttgga aacccgtagt 8940

ctaagtagag gagactgaca agtcaatgcc ttccatcagt ctgctcaaca cacgtttacc 9000

aagtgcctac tgtgtgctgc agaggcgaag atgacacagc tcaggccttt cccttgagct 9060

tacagttcag gaggagagac tgaccagtga ctgccagtac agttgactat gggacaatgt 9120

gctcagcctt ggggagagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacgagc 9180

cccacaggcc agggcagctg ctcagaggag agtaggccaa gcagaaggca aacagaaggc 9240

tgcaggcatt tgccatcgag agctggactt caaactgggc atcataccag cctgggttcg 9300

agtcctgccc agccccttat tggctgtcta accctgagca aatcccttca cctctctgag 9360

cctcattcct ctatctgtaa accagttata ataattggaa cattcattta aggactaaat 9420

gaggtcgtga agcattcagc agatgctagg tacggaaact cgctgaagtg ggggcaggtt 9480

aagaagcctc tggggatacg aaggcatcca gggactagtt gtggcaggag gctgttacca 9540

cttaggtctg aagggtaagg agagggaata gctttccctc tgcccagttg gagccggtgg 9600

catggaggag aggctgcctg tggggaatca cccgagggtt caccgctgcc atgcgcaggg 9660

agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgcacaccat ttttttttt ttttgagact 9720

ctgttgccca gactggagtg cagtggtgcc atatctgcac ctctgcctcc cgggttcaag 9780

ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag 9840

ctgggactac aggtgtgtgc caccatgcct ggctaatttt tgtattttta atagagatgg 9900

ggtttcacca tgttggccag gctggtctcg aactctcgac ctcaggtgat cccccacctc 9960

ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagtcaccgc tcccagctgc tgatgcactc 10020

ttgtccttct aactcctgct agtgcctccc attggctgag cccaactgga agctttgcaa 10080

gggagctggt gctgcagttt gcactgagca ggctggagaa ggctggagaa tagactaggg 10140

gacaaaccga attgccagtg ctgttatgtc atgatttagg catggagtcc agggcctgag 10200

cttcactcca tgtccatcct gcccagagcc ttggcacagc ctggctccca gacaagatgt 10260

caagttcaga atccttccta aaaggaatcc tctatgccag accgtgttgc agggatatgg 10320

gagtgctggg ctcccagcct gatcaaggag cgagaaaact caggctccta gtctgtcctc 10380

cggggcacta gcagggacaa ggtgggaggc tgctgggctg ggatgtgggg acaggtttga 10440

tcaggtaagg ccaggctgtg gctgtgtttg ctgctgtcca aatggcttaa gcagagtccc 10500

ccggcctctc tggcttctgc aggccttgaa gttgccccat gtcgactaca tcgaggagga 10560

[0010]

ctcctctgtc tttgcccaga gcatcccgtg gaacctggag cggattaccc ctccacggta 10620

ccgggcggat gaataccagc cccccggtaa gacccccatc tgtgccctgc cccaccccat 10680

ctgagctgaa tccatttgct ctgccctggc ctggcctccc tgctggtggt ttccacttct 10740

cgggggggctt tgggactcag cacctccact gacccctttt tttctgtccc atccccatcc 10800

cctgcagccc ccactgcctg ccttcctgtt gccccacaaa tgcaaaagtc ttgccttaaa 10860

tgatcctctt ttccttcttt tctcttgttt tccttttctc accatttgga atggcccagc 10920

aggctgcact taccttggaa ggagggttca tctgatggtg actctaccta gggcccccag 10980

gcctctataa ctcccagtgc cctgcagact ggaccagatc ctttaatggg atagacacaa 11040

ccctgtctgg gatgcctctg cctaccttcc tgttttgctg ctccacctgc ctccagctcc 11100

gtttggcttc ctggggctcc ctgcctgggc cactttgtgt cttccctcta ggcctttctt 11160

tccactgttc cctctgcctg gtgtggcctg gctatggaag ggagggagga ggagcggcca 11220

tggaaaacgg tctgcattct agcagggact tgcaggtggc aattcagtcg gggaagactc 11280

tagatgcacc tggcctgagg agagaatgaa gggttctagt tggactgtgt taagtttgag 11340

gtgcccatgg tgtgaggtct ggagctcagc gcagagatga tgcaatgtgg tgggtccatg 11400

caacatggtg ccaggacgca gagcttgggg tgaactcagc tttcacccct taccggttct 11460

cgtgggatct tgggaagcca ctttcttcta tgagctttgt cgttcttgtc tgtaaaatgg 11520

gcacataacc ctgtccctgt ccttctcaca ggttgctgtg agactccaat gagttgaagg 11580

atgtgcagat gcttttggaa gtgaaaagtt ggggggctac tgtgtgactt tgcatacacc 11640

caaactgtgt gaccttgcat atgtctgagt tgctgccatt gcaacagatc agagctggtg 11700

ggctgggtgt ggagaaaggg tttgtgtggg ggacatcctc tggcaagggt ggcagcagca 11760

gaagtgaggg gcctggtcgg tcatgtgtgc tgacccggcc tgggcagcct gtggccaggg 11820

agaggacagc tcctctgtag gaagagcctg ttcctttcca accaggtgag acctcttcag 11880

tggagccctg gagcccccctg tactccacat cagtgcctca gggacctccc ggagcaggct 11940

aatatcagag accaagaggg acactggcag aggatcacag agaccccagt ccaggcaggg 12000

actgagaaga tcttgccccc taagttagtt tcctagcact gctgtgacaa attaccaccc 12060

cctcggttgg aacaagttga ttctctgcag tcctggaggc cagaagcctg aatcagtgtc 12120

ggcaggacca ctttctcccg gggggctcca gggagaagct tctcttgcct cttccgtgtc 12180

ccaacagcgg cagcacacca atcccagcct ctgtcttcac acagccttct ctgtgtctct 12240

[0011]

ctcctcttca ttgtctcata aggacacttg tcattggatt tagggcccac tggatcctcc 12300

aggatgatct catgtgggga accttaacca catctgcaag gacccttttt ccaaataagg 12360

tcacagccac aggttgtggg ggttaggatg tgagtgtatc tctttggcag ccactgttcc 12420

ctcctctccc ttgggccaga agcagacgtg gggccctttc ttccccatag gatgcccatg 12480

gattgccccc cttcccgctt cccccgagtg tctgtgggag gtggcaggaa tggcaggcag 12540

gggtgtggaa ccccttctgg agtcatatca agggcttggc tggaggaagt cctcctggag 12600

ctgttgggct ggcatggggc aggctggctg ggcccagcag cagcttcttc attcatgggg 12660

aggccacaag catgggccct agagctggct gccgccctca aacccagacc ctgcactctt 12720

aactgtgtga ccttgcatac gtcactcacc ctctctgatc ttcaggttcc tctgcaaaag 12780

ggaggtaatg ataaccctca ctctgggggg ctgtttggag ggttaaatca gttattgctg 12840

tagcatgcat ttctctgtca ggtattgagt gaggtgctgt gattttagcc ctgcattttt 12900

cttttcttac cattcaataa taacgttttg agcacccact gtgcgccagg caccatatta 12960

ggtgctgggg atacaaatgt gaatgaaatg aatgtggtct cttcccccaa cagtgtatcc 13020

agaagattaa tccattcctt aaacaaatgc tacttgacac agattagttc tggataggct 13080

gagagctctg aaggagtgca ggcagctgcg agcctgtgta tccagcagaa ggatcaggaa 13140

aggattcctg gaggaagcgc tgttctagcc aagacctacg ggggcattat taaccaggca 13200

aaggggacgg tgtccaagca gtggaatgaa cgtggattga agctgtgagg caggagggag 13260

tgtggcctgt gcagaaggga ccgaggctgg tgagaccagg agggcctggg tggcctccag 13320

gtcagatgtg aaaggaagaa cttggccaca gtctgagctt ctcaggcgta tggcagggct 13380

gcctggtgag agggaatgag ctccctgctc tggaggtatg caagcaggac tgggctctca 13440

cctgccagag gccacagagc tttccagagg ctggaagagg ccactccaag gcctctttgc 13500

ccctgagagt ggtggctctt cttgaggcca ccttgccacg ctgtcacagg gaactagcag 13560

cccctgcctc acccgggggt ttggaagata gagggaggcc taggaagggc cctgtgtctc 13620

atccgagctg ggccccttc cagcctctca ctggaaggaa gcccaaggat gttcctgtgg 13680

gggcttttac caggcccacc tgccctctgc tggccatgct tgcagcctcc tgaccctgtc 13740

ccagcaggac agtgggctgg tgtgagcggg caggaaccgc ctgcacttag aaggtgtggg 13800

gctgcctccc cgagcttcca tctgccgctg gggccacacc ccaggcccag ggatgggacc 13860

ccacagtggt cacatcatct tgcagcagaa cccaggtaca gctcctggag cagatggtgg 13920

[0012]

tcccaagcac gggtgggacc agaaaggact ctcacctggg ctaactcagc tgcagcctca 13980

gttccctcct cacacacgac gaggaacatg gactggaagc ctgcccagca ggccttctgc 14040

tcgatgtgcg ttgtgtggct tacgtccagg gagggaagca gcctctgtgc tgtcttctag 14100

ataagcctgt attccccggg ctgtctgcca atgtatccag ttgtcccgtc agcctggaag 14160

ctctgaggga aaaccttggg ctgcttcctg agcacctgta tcccctgcag ccagcccggg 14220

gcctctgcta ggagcagact gagcatggct tatgggcctg gcaccatctg gcctctgccc 14280

accttgctgg ccttgtcttg tgtctgcccc ttcgacattc catagcccag ctcaatatct 14340

agtggttcct ctagggtggc gagcactgtt tggtctccag atgtcttcag gtcggagctc 14400

acagcgctct cagccacccc ttcccagtgt agcaccgggc acatggtaga tgcctattga 14460

tgagtgaaag ctcctaacac actcagagag caaggactcc gcctcatccc acagcctggg 14520

aggagaggca gactgccaag gacctgctca gcatgctaca gaagaaacca aagtgcccac 14580

gggactgatc agtggagctt cctgccgaga ctggaggcct tagggcaggg tagacagtgt 14640

gtgtgcaggc tggggactca cagttcggac tgtgcccaga cctactagca tagtgggtgg 14700

gtgggaggat gcgggactgg gggccgacct tgcctgaaat tcatgtggga tctcagagca 14760

gccactgaat tgctctgtag ggggctaaat agtggccccc acagatacac acacccagac 14820

agagcctgtg agccagacct tatttggaga aaaggtcttt gtagatgtaa ttaagcatct 14880

caagatggca tcatctggat tatgcggtgg gctgtaagtc ctgtgatgtg tctttatgag 14940

agaaaggcag agggagattt gacacacaca ggaggggcca cgtggagaca gaggtggaga 15000

ttggagaaat gtggccacaa gccagggaac accagcagcc accagaagcc ggaagacgtg 15060

aggcagggtt cttcccagag ccttcgctgc tgagtctggg aatttgtgac cgaagccata 15120

agaagtgggt acacgccctg agcctcccac acttgctcac ctgtcctgag atgagaatct 15180

ctactctgca gcatatttgg aggatcactg cgggggccac agaggtgctg ttcagatggc 15240

acttcagaag actcaggaga ccctggggca ggagcagttt gactgacagc ccagagggct 15300

gccctctgat tccacctgag gccctgcttt tcctggctgc aggggttcca gggccaggcc 15360

atttccgctg gcgcaggact ctgctagcag caacctgcct gaagtcttcc tttggcctgg 15420

ctgagagttt ctgagacctg cgctggagcg gaggtgcttc cttccttgct tcctttcttc 15480

ctctctccct tctccatcca gcaggctgga cctgcctggc atctgtgagc tctccctact 15540

ttctcctata ccctaacctt tgtcctgcat gggcgactcc cccagtgagt ctcttgcagc 15600

[0013]

ttttacccca gtgcctgctt cttggagaat ccaaactgat ccagttaggg atgataaagt 15660

gtagggtagg cgctcggtga ctgttttctc tgaggttgtg actcgtgtga ggcagaagca 15720

gtccccgtga gccctcctgg tatcttgtgg agtggagaac gcttggacct ggagccagga 15780

ggcccagaca tacatcctgt ccgagctgca gcttcctgtc tctaaaatga gccggccagc 15840

gcaggtggcc agacatcact gttattctcc tttgagtctt taaatcttgt tgtctttctt 15900

gcagactcgg tgagctgtga aaggctataa taggggcttt attttacact ttgatactat 15960

tttttgaaca ttcatattat tgttagatat tgatattcat atgaaggagc aggatgactt 16020

gggtccttct tggcagtagc attgccagct gatggccttg gacagttacc tgccctctct 16080

aggcctccct ttccttgtct atgaaataca ttatagaata ggatgtagtg tgtgaggatt 16140

ttttggaggt taaacgagtg aatatattta aggcgctttc accagtgcct gggatgtgct 16200

ctgtagtttc tgtgtgttaa ctataaggtt gactttatgc tcattccctc ctctcccaca 16260

aatgtcgcct tggaaagacg gaggcagcct ggtggaggtg tatctcctag acaccagcat 16320

acagagtgac caccgggaaa tcgagggcag ggtcatggtc accgacttcg agaatgtgcc 16380

cgaggaggac gggacccgct tccacagaca ggtaagcacg gccgtctgat gggagggctg 16440

cctctgccca tatccccatc ctggaggtgg gtggggactg ccaccccaga gcgttgcagc 16500

tgtactcctg ggttgcaccc cccccagctg tcactgtccc ctccctgcca tcagttgtgg 16560

gaagggcgtt catccatcca gccacctgct gatttgttat agggtggagg gggggtcttt 16620

ctcatgtggt ccttgtgttc gtcgagcagg ccagcaagtg tgacagtcat ggcacccacc 16680

tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc 16740

tgcgcgtgct caactgccaa gggaagggca cggttagcgg caccctcata ggtaagtgat 16800

ggccccagac gctggtctct ctccatctgg acctggcctg ggaggtggct tgggctgggc 16860

ccagggagag ctaatgtctc ctaaccaaga atgctgtggc agcctctgcc gcagagccag 16920

agaaccagag tgccaaggct ggcagggttc ccagtggcca cgagtgcaga tgaagaaacc 16980

caggccccaa gagggtcatg caggtagccc agggagttca gccttgaccc tgggtcaatg 17040

acctttccac agttccacac tgctcccctt ttaaaatccg gtgatgtctt tatgtctttt 17100

gttatgttat cttcaatgtg gagggactcg aggtgatcta agcaaacttt ttctatcttc 17160

tgcttgcata cctctgagac caggggactc actcacttgc atgactgggc cctgcaggtc 17220

acactggcca ggcagatgtg gtggaggaac tggcagagga ctttttctag actgtgacta 17280

[0014]

catttagtcc acccagcggc ccccctatga agtccagttg agaactagga ctctgggggc 17340

cggtggacag agaagaggga gggttctctc ccttactgac ttccttctgt ggccagacat 17400

tgagcaaggc ctctgtacag catgtcctgg ggctggcctt gccgtagctg ctaaatagtt 17460

gacgaaacca gtccagagag gggaggtgac tgccagggtc gcacagctca agctggggaa 17520

ctcgctggga aaactgtcag ctctgggcag cagcttgact tccactgtaa gccccagccc 17580

ccagggtcaa acactggctc tggtgctggc agaggcagcc cactagcctg tttcaaaggc 17640

tgagaaggcc caggagtctg ccctgtgctc caccagttct gccctgagac tttcctacag 17700

agtacaggtt ttgatgttca gttttaaagg caagaatcaa taaccttctg ccccatcagg 17760

tgacccccttg tgcctgtccc acccctttat tgactgacct cggctcagtc aggtcagttc 17820

ctgaaggtca gtgtgtggag gggaggctgt tctttcccag aaaggccttc cccaggcctg 17880

gtgctctggc ctctggagga cttcctggag aagtcccttc tttggggtcc cagtcagtgt 17940

atgggaagcc cttattgcat gacctggcac ggggcagggg ctcaacagtc actattgcct 18000

tccttgccac tgccatttcc tcctctgtaa gcaggtgatt gtgtgtccag tctgagcaca 18060

gagataagca cacagcaggt gcttaataac tagcagctgt aggctgggcg cggtggctca 18120

tgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt 18180

cgagaccagc ctgttcaaca tggtgaaacc ccgtctctac taaaaataca aaaattagcc 18240

aggcatggtg gtgggtgtct gtatcccagc tacttgggag gctaaggcag gagaatcgct 18300

tgaacccagg aggtggaggt tgcagtgagc tgagatcgtg ccactgcaat ccagcctgag 18360

tgatagagcg agattccatc tcaaaaataa ataagtaaat aactagcagc tgtaaatgtg 18420

gctgttgttc ttcacctcca cactcagtgc cactccactc cctccctccg tggtgtgagg 18480

ggcctcacta gctgtctcct aggaggagca tggctgtgag attccagctc catccttggc 18540

cacggctcct ggagacatct tagaggccag gatccagaag gctcccacac ctcatttgac 18600

aggggagaag ctgtcagttc caggtcccct tgcacatcag ggccagagct gcgttaggcc 18660

tccagtctcc aggccactgg gccagagctc acaggctggc agagggttag aactgttact 18720

ggtggctggg tgcagtggct cacgcctgta atcttagcac tttgggaggg caaggcggga 18780

ggatcatgag gtcaggacat cgagaccatc cttgctaaca cggtgaagcc ccgtctctac 18840

taaaactaca aaaaattagc cgggcgtggt ggcaggcgcc tgtagtccca gctactcagg 18900

aggctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gccgagattg 18960

[0015]

cgccactgca ctccagcctg ggcaatagag cgagactccg tctggaaaga aaaaaaaaaa 19020

aaagagctgt tactgttgac agtagcatga ggtagaccat ggcctgcacc aaaatggggg 19080

agtggagtgc cactgaggcc agaaggaacc acaccctcaa gggtggggag ttatggtatg 19140

gggggtccta ggcatggagt cttttaattc tttagacaat cctgggagca actgtccctg 19200

tttcacagag ggcggggcca cacagctggt gagtgggcag ccaagactct gttcaagttt 19260

gtgtgggtcc aacacttgcg gccacggtgg aggggcatct gagccaggcc tcagagagtg 19320

gcgggggaag ttgggtgggg aagtgtgccc ttctcattcc tctgaggctc atcctcttgg 19380

tgcctctctt tcatggaaag ggataataag gttattgtga ggatcccctg agttcgtata 19440

ttcagacgct tagacagagc caggcacaga gaagggcccg gggttggcta gtttgattgc 19500

tggtgtaatt gctaatatct tccagtttgt attggtcaag gttctgcaga gaagcagaac 19560

cagtaggatg tatatattaa gagtttcaag ctcatgtgac cgtgcgggct ggcaagtctg 19620

aaatccgcag ggcaggccag gcaggctggc aattcctgca gaatttgatg ttgcaatact 19680

gagtcctaag gcagtcctgg ggcagaattc cttcttccct gggaggcctc agtctgttct 19740

cttaaggcct tcaactgatt aaatgaggcc tgcccaagtt atagagagta acctgcctta 19800

ctccgtcttc tgatttaaat gttagtcaca tctaaaaaat attttcgcag cagcatttcc 19860

actggctttt gaccaaacat caggccacaa agttgatccc caaaattaac catcactctg 19920

tgcctgtaag ggaggggctg ggaaagggga gcaggtctcc ccaaggggtg accttggctt 19980

tgttcctccc aggcctggag tttattcgga aaagccagct ggtccagcct gtggggccac 20040

tggtggtgct gctgcccctg gcgggtgggt acagccgcgt cctcaacgcc gcctgccagc 20100

gcctggcgag ggctggggtc gtgctggtca ccgctgccgg caacttccgg gacgatgcct 20160

gcctctactc cccagcctca gctcccgagg taggtgctgg ggctgctgcc ccaaggcgcg 20220

ggtagggggc ggagggcgga gggcggaggg agggcgggcg ggcaggcggg cttcttgtgg 20280

cacgtgggct tcttgtggca cgttcctgga ggccgaaccc ttctggcttt ggaaggagtc 20340

gtcagagacc cccgccatgc gggaggctgg ggaggaaggg gctcgaaacc tccatcatcg 20400

cagagtctga atagcagtgg ccccgccatg cgcccacgta gcggcgccta cgtagccacg 20460

cccccacacc ccgtcctggc cactctccct cctgaaggtc ttctggtacc cgcccccctcc 20520

ccatctccat ccccaggccc tgcgtcctct gcccaatact ctttgggcct ccctgttgtc 20580

cagctctctc cgcggctcca tgactgacaa cttgagcaag gctaatgtga atgggagcgg 20640

[0016]

ttgagggctc agacctctca cccgaggaac atccacagag tgtgccgcat gcccggtgca 20700

gtgtggctgc ggggacacag acacggagcc tcggccctga ggagctgggg ggcagtgacc 20760

gtccctcctc tgacccacca ctcctccagt gtcaggacac tgcgggtatc taggggaagg 20820

aatcttgttc cacttcaagt ctggaacttc aagtctgtgt gtgtgcgtgc gcgcgcgcgc 20880

gttgggggtg ggggttgcag agcagatgcg tacctgacag cggtaaccta ggtcccccct 20940

ggcctatcaa ggcttccctg gcggccgaat ttaaaggcat caagcaaaca aagcccaaca 21000

catctctgcc ttgtcctctc agtttccccc cgtggcactt agaaccactt gatacaccga 21060

atagtttcct atctccccca ctaggatgta aactccacag gggcattggg aatgctgcct 21120

ggctatggta gggacagagg ggagcaccag ggcggggcag gggtgccaga gttctgcctg 21180

ggcagtcaga ttttccttag gaggggacat ttgagtggga cccaaacagg tgtatagcag 21240

ttgtccagcc cagctggcaa ggcctgagtc tgcctctgca acccctctct tgggctcctt 21300

tctctgccac ccacctcctc acctttccag gtcatcacag ttggggccac caatgcccaa 21360

gaccagccgg tgaccctggg gactttgggg accaactttg gccgctgtgt ggacctcttt 21420

gccccagggg aggacatcat tggtgcctcc agcgactgca gcacctgctt tgtgtcacag 21480

agtgggacat cacaggctgc tgcccacgtg gctggtaagt caccacccca ctgcctcggc 21540

caccgtgatg ctaacagccc ctttggcagt cagggtctgt gccgggacct ccagtgccag 21600

gctctgtgca gggggaccag agatgaagta ggcctgatgg tgccttcaag gacactcagt 21660

ctgatgaggg aggcgagtgc acagaggaaa cacgaggtca gggctgtatt agagggagcc 21720

cagaggaggc acctgcccag cccgagggtc agagaaggca tcttggagga gggacatttg 21780

atcgggagct tgatggatga ataggagttc acctggccga taagacagca actaccaagg 21840

cttagaggtg tgagaggagg ctgtcttacc tcactgagta aggactgcag gcggcttacc 21900

ttcgagaaga gagcttagtg tctgtgtgca cgtgtgtttg tgtgtatgtg tgtgcgtgtg 21960

tgcactggca ggagtcccct gctggggcag gagggccggg ccatcaccat ctttcaccat 22020

tcacccctgc accaggcatt gcagccatga tgctgtctgc cgagccggag ctcaccctgg 22080

ccgagttgag gcagagactg atccacttct ctgccaaaga tgtcatcaat gaggcctggt 22140

tccctgagga ccagcgggta ctgaccccca acctggtggc cgccctgccc cccagcaccc 22200

atggggcagg taagcaggat ggcagggtgg gcaagtccag gctggggctt gggaggtctg 22260

tgtgaccttg acagtctctc ccttctccct tgtctgtgta aggaggatga cgccacctta 22320

[0017]

aataggatta aatgagaatg gggctctgaa agggctgtgc aatattttca taacgtgttt 22380

ttatagagac agttgagtat gttctttaag ccctcctctc tcctaccatg aactaaagat 22440

ttctgtggag gtcccctcac tcccagcacc ccctcctcat cccaggccct ttttgcaggt 22500

tggcagctgt tttgcaggac tgtatggtca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca 22560

gccgtcgccc gctgcgcccc agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt 22620

gggaagcggc ggggcgagcg catggaggtg actgtacccc tccttcgtgt gtgtgtgtgt 22680

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtca gtgctgggcc ctcagggacc 22740

cccagcaagc ccctccatcc tccagactcc agctcttctg taagcttaca gggctggcca 22800

gaccaggagt ggggcactcc tcacttcacg cggctggggg ctgctggaga gagccacagc 22860

gggaagggtt tcctagaggc tgcaggacag tgctggatgg attttcaatg ctcacctggg 22920

tgtgagcgtg cggcagggcc gcgtgagggt cagcgatctg ctactctgga ctcagccatc 22980

tctaggcccc tctcactcag gtgctccatg gttctgggag ctgagaaatc tcaaaccagc 23040

aaaaaagtgg aattgatgtt gatgctacag gatagtgcac agatgccatc tggttgcagc 23100

attttggtgg aagggcagtg cccagctagg agagtgagga ggggcaggca tttctggctt 23160

gaggagatgg ggtcttaatg ctcgtgtgag aggcagagtg ggtggagtgg agctggctgg 23220

atccttgctt tggcctcctg gatttctctc tatctccatt ttgaaaccac tctgtgtttg 23280

gaagaacttt tgagtattca gagctgccca ctggcagaac agtcttcctt gggcaggagt 23340

gagctccttg tccccagaag gctgggtctg gctggcccct ggcagggaca ctgatgaggg 23400

tgcttgagtt gatcctgtct agtccctttc tgtgttttca aagcccattc taaagcagat 23460

tcccatttcc gtctttgact ctaaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa 23520

cgcttttggg ggtgagggtg tctacgccat tgccaggtgc tgcctgctac cccaggccaa 23580

ctgcagcgtc cacacagctc caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca 23640

ccaacagggc cacgtcctca caggtaggag gctgggcttg ccctggggtg aggaggggtc 23700

tctttctcct tatgcaccca ctgcccgcga ggcttggtcc tcacaagtgt gatccatgag 23760

actcaagcct gacttgcagt tccatactct ggttctgcca cttccatgcc ctttgagcct 23820

gggcaggtga ccttacttct cctcatctca gcttcctcct ccataagagg gaaaaaggta 23880

ttacctgcct cattgtgttg caaggagatg ggcagcatct agggcactgg cctggagtat 23940

cgcaggtgct ttgcctaagg tggtgcagtc caggagaggc agctccagag agaggccccc 24000

[0018]

ggctggggct gaaaggaggg cagacctcgg tttgaatttc accctgccgc tctatagctg 24060

tgtgacttgg gcaaattact taacatctct gtatgaggaa atgatgagtg ctaagcactt 24120

agcttagtgc cgggacaata taaattctag ctatcgttac tattgttttc atcacccgtt 24180

gctttaaaat ccagcctctg gtataggcaa ctattgacgg gctaccctgt gtcgaaaaca 24240

tgcccaggca ggtagcagga agtcacagat ggggacctct tggggcatca agggatggtg 24300

ccctgaggct gagctgttct ggttgggtgg agcatgagag gtctgggaag acagtgggac 24360

tccagcctgg aataagaggc tcagagttga ttctcgtctg agcacgtcca ggggaaccac 24420

tgagggtttg ggaacaggag agtgagggtg agaacctggt tctgggcaca gcaggctggc 24480

atgtaggatg gatgttcagg aaagatgagc atagtcaggt ggctggtgcc cttgtccagg 24540

ggagaggctc cgtcaggttc aggggtcctg gcttggaggg aagtccgcca tgctctaatc 24600

acgctcccct ttggaagtgc tcagccgatg agctcacagg cacatgtcag tttgaagtca 24660

tggaatctga ctccatgaag cgcacctcaa agagcaccat tttgcagcta agggaactgc 24720

aggctggaca tgctgagtgg ctgccccgag cccttgcagc taggacatag agaatgctag 24780

taaccacaac cctaccatgt tcagagcaca tgccaggctc catgctgggg cttcgcacgt 24840

gtcatcttca cagtgtccct gtgagtaggt gtggtttctc tttccatctt acaaatgagt 24900

aaacagagcc tcagtgtagc taagtaacca ctattttagg tttcttagcc aatgggtgtg 24960

tctgactcct aagcccatgg agggcattct gaggtggttc agacagaccc cggcttaccc 25020

ttgaacttct gcctgctggc tgcataggga ggggctgggg ggagtttgag catctcaggc 25080

catagagccc ctgcctcact gtctccatct ctgggtggaa agatggtgtt ttccctgaga 25140

aactaaggct cagagaggtt gaatggctct cccaaggtca cacagctggt cagctgcaga 25200

gttgagaaca caggagtcct ggtgctcagg ccagcatctc tttttttctt tgagttgttt 25260

ctaggtttcc tagctcttgc ctcagacctt aaagagagag ggtctgatgg ggatgggcac 25320

tggagacgga gcatcccagc atttcacatc tgagctggct ttcctctgcc ccaggctgca 25380

gctcccactg ggaggtggag gaccttggca cccacaagcc gcctgtgctg aggccacgag 25440

gtcagcccaa ccagtgcgtg ggccacaggg aggccagcat ccacgcttcc tgctgccatg 25500

ccccaggtct ggaatgcaaa gtcaaggagc atggaatccc ggcccctcag gagcaggtga 25560

agaggcccgt gaggccgggt gggtggggtg ctgcgtgtct ctcctgcaca gcttttctgt 25620

gtcagtttgt gccaccacca taccgccatg catcagggtg gcggtttgcc aggtagatgc 25680

[0019]

tgtgggcagc ttccgccatt gtgtggacag catgtatatg tgtctctgtg tggctgggtc 25740

tgtttttgct tttgtccaga tcagtaaggt ttgctacctg ggtaccccac tccacttgga 25800

gtagaatgtg cataaatatg gcataaagaa atgcaatatg catgcattta ttgattgatc 25860

tatttttttc tgagatgggg tcttgctgtg ttgcccaggc tggtctcaaa ttcctgggct 25920

caagcaatcc tctggtctca gcctccccaa gtgttgggat tataggcatg agccgctgca 25980

cctggcctct ctgatctatt taacaaacct gctgggaggg tctcagggtc aggagcagca 26040

ctgggctctg aggacacaga gctcactcag ccgtgaccca gaggggtgc ctgagctgca 26100

tgctgaaggt tgttagcatg accagcaagg caagaaaagg ccctgccgag attagcaagg 26160

catgtgccaa gccctggaat gtgacagccg ggccttctag aaacctgagt gtataactct 26220

ccttaaaagc cagtaggagc tcctcaaaag gcagccctaa ggagtccact cttaaatgaa 26280

ctcagagtca gttttaaaat gcaagtctgt gttgattctg gtctggatgg tgcattcctc 26340

gagagcaaaa gacagtcttg gtcttggatc cacttgccct gggtacactg agggctgcta 26400

ggttccaggt gctcttcctg gcactgggga gggatacagg cccaagagac atgctgttct 26460

ccctcctgga gcatctattt tagtggagga agacagaaaa caaaccatta atatagagta 26520

ctgaaaagat gcgatggaga aaactatagc aaggaaggga atggggtggg agagaggtca 26580

ggagaggtct cgctgacaag gtggacgaaa caggccatga ggcagagaac atgttccagg 26640

caaagcaaag gcccccaggt ggggatgtgc agggagtacc aggaaaccag agaggtggga 26700

atagttatga gatgggggt gcctcagagg ggacagggcc aagtcaggtg agacctgagg 26760

gtcacagtca gcagtgagct ggggccatgc aggggtctgg cctcagagga gtgtggtctg 26820

gcctggatct gaacctctca ctgtggccta gctgctgagc tgagaagaga tgacaaggac 26880

cttgggcaga agcagggaga ctggagggag gcggtggagg gtccaggcgt tggggcgggg 26940

ctcaggctgg agtctgaagg gagcctgcag gcctggtggg tggatgtggg tgggagaggg 27000

ggaggatggc accaaggctc gggcccctgg acagatggag ttgccattaa gtgggatggg 27060

gcaggctatg gggccatcag tttcagaggg atgagtttgg cactggcatg gtaggcatct 27120

gtctatctcc acggccctca aaccaggcat gaagcaggag ctcacgtgtt tggtcagcca 27180

tggtgcagaa ccgcctgggt gggaggtgcg gggtgggaga tacacggttg tgtcccaaat 27240

gggctctgag ccagcgaggg ccgtctgcac tttggcctca cagaaggatg tcggagggag 27300

aaatgaagtg tgggtggggg tcccgggcca cgctagacat gtgctttctt ttcctcgggc 27360

[0020]

tctggcaggt gaccgtggcc tgcgaggagg gctggaccct gactggctgc agtgccctcc 27420

ctgggacctc ccacgtcctg ggggcctacg ccgtagacaa cacgtgtgta gtcaggagcc 27480

gggacgtcag cactacaggc agcaccagcg aaggggccgt gacagccgtt gccatctgct 27540

gccggagccg gcacctggcg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc catcccagga 27600

tgggtgtctg gggagggtca agggctgggg ctgagcttta aaatggttcc gacttgtccc 27660

tctctcagcc ctccatggcc tggcacgagg ggatggggat gcttccgcct ttccggggct 27720

gctggcctgg cccttgagtg gggcagcctc cttgcctgga actcactcac tctgggtgcc 27780

tcctccccag gtggaggtgc caggaagctc cctccctcac tgtggggcat ttcaccattc 27840

aaacaggtcg agctgtgctc gggtgctgcc agctgctccc aatgtgccga tgtccgtggg 27900

cagaatgact tttattgagc tcttgttccg tgccaggcat tcaatcctca ggtctccacc 27960

aaggaggcag gattcttccc atggataggg gagggggcgg taggggctgc agggacaaac 28020

atcgttgggg ggtgagtgtg aaaggtgctg atggccctca tctccagcta actgtggaga 28080

agcccctggg ggctccctga ttaatggagg cttagctttc tggatggcat ctagccagag 28140

gctggagaca ggtgcgcccc tggtggtcac aggctgtgcc ttggtttcct gagccacctt 28200

tactctgctc tatgccaggc tgtgctagca acacccaaag gtggcctgcg gggagccatc 28260

acctaggact gactcggcag tgtgcagtgg tgcatgcact gtctcagcca acccgctcca 28320

ctacccggca gggtacacat tcgcaccccc acttcacaga ggaagaaacc tggaaccaga 28380

gggggcgtgc ctgccaagct cacacagcag gaactgagcc agaaacgcag attgggctgg 28440

ctctgaagcc aagcctcttc ttacttcacc cggctgggct cctcattttt acgggtaaca 28500

gtgaggctgg gaaggggaac acagaccagg aagctcggtg agtgatggca gaacgatgcc 28560

tgcaggcatg gaacttttc cgttatcacc caggcctgat tcactggcct ggcggagatg 28620

cttctaaggc atggtcgggg gagagggcca acaactgtcc ctccttgagc accagcccca 28680

cccaagcaag cagacattta tcttttgggt ctgtcctctc tgttgccttt ttacagccaa 28740

cttttctaga cctgttttgc ttttgtaact tgaagatatt tattctgggt tttgtagcat 28800

ttttattaat atggtgactt tttaaaataa aaacaaacaa acgttgtcct aactcttgca 28860

tagacttgac tgcctagggt gatgccttgc ttatactagg aactgggtaa gtttgttgaa 28920

tagttgagta agccaagtat ttgatgagta cttttatctt gagtacaagt attgggcaag 28980

tactggtgat gtgaacttac tccttgtgcc tatcctagga atgaaatgaa tgtcttcctg 29040

[0021]

cagctcccct gaccaccctg acagtcaaag tgcctcctcc ttggtgacag gtgccctaca 29100

gcactctaga tgctctgttg tcctgacctc ccaatgccct tttcattctt ttctccccag 29160

tacctggcac acagcctggc ccgagtattt acggaataag ttacagtgcc agatgcttct 29220

gtaatgagcc agtgctaagt ccatggcttt tttcatgatt taaaattcag aacagtctca 29280

gattgggtgc aatggctcac acctgtaatc tcagtacttt gggaggctga ggcaggagga 29340

ttgcttgtgt ttaggaattc aagaccctgg gcaacagtga gaccccgtct ctataaaaaa 29400

atttaaaaga ttagcgaggt gtggtagcac atgcctgtgg tcccggctac tcaggaggct 29460

gatatgggag gcttgcttga gctgggaggc tgagggtgca gtgagctgta attacatcat 29520

cactgcactg cagcctgggt tacagagtgc ataatgatcc cattcaatgt gggacctcca 29580

ggccctccac tctaaggctg gtgaatatag ctgtcttaag caagttctct ctctctctag 29640

acagcccatg tcataaggaa tctcaggcaa aattcctccc agattacatt ttctgacaat 29700

tcagtgtcat atatggaaag cattcaagag ttgacagatg gcaatggctt gaacacccaa 29760

ctgtgttatc tctgcccgtt ggaacctagg cctgtggtgc aaccctagac tctctctcct 29820

tcccctccac agaatcaagt atcagctggt tagagatcca caccctgaca gctctgtgat 29880

gttggaacaa cttggttctt gcagagggtt agcaggtggt caccagggat cggggaggaa 29940

ggggtgtggc ttgcaggaag gcgaaaatct ggactagcaa atagggaagg ggacccatgt 30000

gagcaacgct ggccactagg aatgagactg agacctgtgg gatctagcaa gaagcccagt 30060

gtgaccagcg acacgatcta tgctggggac cacttgggag agccaaaagc tttggtggag 30120

atgaatggag accatcaacc taagttcagc atcctcctct aagctttgca gatgaatcct 30180

gaaatggtca gcccctccag agaaaagaac agcaacaggc tcagaggacc cacagtcccc 30240

tttattagtg taaagtacta agaggaatca acagcattta gcaccaggca caggctcgtg 30300

ttcccccgcc cactacggct gtgttctgat atatgaagaa tggcggcaag actccaactc 30360

tgtttttgaa aaatttattt tatactctta gaagctaaga actttgccac acatgaacca 30420

aatttagaat taaggttctt ccctagtgta tctacttcct tttgaaattt tataaacaag 30480

attttataca caagaggtag cagaggaaaa ttccagtctg cttgttccaa gctcagaagg 30540

taactgcaca cacctcgatg ttagcaggga aggtggggca ggacagggta agtctgatga 30600

tacggcactc tagttcctaa aactgactgt agttgtcagt gaccgtgtga ggactccagg 30660

agaagtcgtg gtgagatgcc cgctgggatg cttgttttct ttcccaggat gccttcaacg 30720

[0022]

ggcagaatcg gccatcttaa gatcggcctc actaagggag cttcttgaga acacacagca 30780

ttattgagtt aattgtgcaa ttcctgctct gtttgcagac cattttgaaa ggtttataaa 30840

aacatcttca tccaaaaaat tggcagtaaa aatgacaact cttccaaggt aagcctgtca 30900

taactgtcac tgttgtacta cattaaaaaa agtcatcagc aggttcattg actgtagctg 30960

tcagcaatca agtggttacc agcaaagtga aaacgatggt cattgcagca acaatataag 31020

caacatgatc tgaagcgtat aatatacacg gtggacgatc ctgatgaagc tttacagtga 31080

ggacggcagg tgctaggggt gcggaaggcg ttgtttccat aggaaataag gggactagaa 31140

gtggcaattt cactcctgat tttgggctcc tgagagtgca gtcgccagcg atgatatccc 31200

agtgtggatc atcgccagca tttcaaggtc atgtcccaca caatctcttg gtgaggatgt 31260

gggcggagag aaggtgagaa tagggtaggg gaaacagtag gacaggaagt attcacgtac 31320

tcaaaaccaa tggtagaaca tcacatttca aactgcaaga ccattggaac cgtctgaagt 31380

ttgccactcg cctctgtccg tttctctaag ggtacagttc tgctcttaag tgctggccct 31440

tccatcttct cagtgtgttt gacaaaggcc actgccaacc tccagcaagt cacagaataa 31500

caatgaagtc tgacagcaca gaaaccctca ctgccagaga atgaaaagac tgggccatgg 31560

cgagagcaca gtaatgagat gccatctgcc tggccacatg cccacacaat gccacagcag 31620

ccagacaggc acttcagggc tggctgcgcc tctgtgactt ggcaaatctg acagtgaaaa 31680

cctggcactt cctaaggctc cctagttctg tgcatggtga gatgaaaata aggcaggacc 31740

tgtaactaaa ggcaaaacag ggccgaaaat gtgagcaatt caaaatacaa aatgtacaaa 31800

atatatatga aatatgtggg tgtaaacctc tcccccacac cataaaaggg agctggtata 31860

aatgagtgaa tggtgctata ctttggaaat acgactaaat ggatggttat tcaattgctt 31920

tatatttatt tctgggaaaa taaatcttaa accttgactg acttttcagt gttaattagt 31980

catgttgagg agaaacaaat 32000

〈210〉 3
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 3
gtcacacttg ctggcctgtc 20

[0023]

<210> 4
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 4
tctgccgtcc ttccca 16

<210> 5
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 5
agcatctgcc gtcctt 16

<210> 6
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 6
tgtcaagcac cacagc 16

<210> 7
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 7
tgacttgtca agcacc 16

<210> 8
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0024]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 8
ataagtgact tgtcaa 16

<210> 9
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 9
gcattgtaag ttcact 16

<210> 10
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 10
gcttgcattg taagtt 16

<210> 11
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 11
ggttttccca gctctg 16

<210> 12
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 12
ctctggtttt cccagc 16

<210> 13
<211> 16

[0025]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 13
ccacctctgg ttttcc 16

<210> 14
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 14
gtctgctcca actgct 16

<210> 15
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 15
ctcttgtctg ctccaa 16

<210> 16
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 16
tttagctctt gtctgc 16

<210> 17
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 17
gcaagtccct gctaga 16

[0026]

<210> 18
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 18
cacctgcaag tccctg 16

<210> 19
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 19
attgccacct gcaagt 16

<210> 20
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 20
tcattctctc ctcagg 16

<210> 21
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 21
tggacccacc acattg 16

<210> 22
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0027]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 22
tgcatggacc caccac 16

<210> 23
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 23
catgttgcat ggaccc 16

<210> 24
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 24
acagtagccc cccaac 16

<210> 25
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 25
tcacacagta gccccc 16

<210> 26
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 26
aaagtcacac agtagc 16

<210> 27
<211> 16

[0028]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 27
ggtcacacag tttggg 16

<210> 28
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 28
acatatgcaa ggtcac 16

<210> 29
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 29
actcagacat atgcaa 16

<210> 30
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 30
agtgtccctc ttggtc 16

<210> 31
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 31
tgccagtgtc cctctt 16

[0029]

<210> 32
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 32
tgatcctctg ccagtg 16

<210> 33
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 33
tctgtgatcc tctgcc 16

<210> 34
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 34
ggtctctgtg atcctc 16

<210> 35
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 35
agctctaggg cccatg 16

<210> 36
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0030]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 36
agccagctct agggcc 16

<210> 37
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 37
gtgggtgctc aaaacg 16

<210> 38
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 38
aataatgccc ccgtag 16

<210> 39
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 39
ctggttaata atgccc 16

<210> 40
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 40
ctggatacat tggcag 16

<210> 41
<211> 16

[0031]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 41
ctctgagtgt gttagg 16

<210> 42
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 42
tgctctctga gtgtgt 16

<210> 43
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 43
gcatgctgag caggtc 16

<210> 44
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 44
tgtagcatgc tgagca 16

<210> 45
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 45
attcagtggc tgctct 16

[0032]

<210> 46
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 46
gagcaattca gtggct 16

<210> 47
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 47
tcctcgggca cattct 16

<210> 48
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 48
ttggccacgc cggcat 16

<210> 49
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 49
atttagcagc tacggc 16

<210> 50
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0033]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 50
caactattta gcagct 16

<210> 51
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 51
aggttaccgc tgtcag 16

<210> 52
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 52
gacctaggtt accgct 16

<210> 53
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 53
ccactctgtg acacaa 16

<210> 54
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 54
atgtcccact ctgtga 16

<210> 55
<211> 16

[0034]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 55
ctcgaaggta agccgc 16

<210> 56
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 56
cagcactgtc ctgcag 16

<210> 57
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 57
tttttgctgg tttgag 16

<210> 58
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 58
cactttttg ctggtt 16

<210> 59
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 59
aattccactt ttttgc 16

[0035]

<210> 60
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 60
atctgtgcac tatcct 16

<210> 61
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 61
tggcatctgt gcacta 16

<210> 62
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 62
tctcacacga gcatta 16

<210> 63
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 63
ctgcctctca cacgag 16

<210> 64
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0036]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 64
tcttatggag gaggaa 16

<210> 65
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 65
tgttttcgac acaggg 16

<210> 66
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 66
ggcatgtttt cgacac 16

<210> 67
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 67
catcttttca gtactc 16

<210> 68
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 68
atcgcatctt ttcagt 16

<210> 69
<211> 16

[0037]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 69
ctgtcactgg agctcc 16

<210> 70
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 70
gtcggaacca ttttaa 16

<210> 71
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 71
ggacaagtcg gaacca 16

<210> 72
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 72
agagggacaa gtcgga 16

<210> 73
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 73
atctccgcca ggccag 16

[0038]

<210> 74
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 74
aagcatctcc gccagg 16

<210> 75
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 75
cttagaagca tctccg 16

<210> 76
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 76
ccatgcctta gaagca 16

<210> 77
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 77
tgtctgcttg cttggg 16

<210> 78
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0039]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 78
gataaatgtc tgcttg 16

<210> 79
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 79
gtctagaaaa gttggc 16

<210> 80
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 80
acaggtctag aaaagt 16

<210> 81
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 81
aaaagcaaaa caggtc 16

<210> 82
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 82
atctgccgtc cttccc 16

<210> 83
<211> 16

[0040]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 83
cagcatctgc cgtcct 16

<210> 84
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 84
cttgtcaagc accaca 16

<210> 85
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 85
gtgacttgtc aagcac 16

<210> 86
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 86
tgtaagttca ctcatg 16

<210> 87
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 87
tgcattgtaa gttcac 16

[0041]

<210> 88
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 88
gggcttgcat tgtaag 16

<210> 89
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 89
tggttttccc agctct 16

<210> 90
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 90
cctctggttt tcccag 16

<210> 91
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 91
tccacctctg gttttc 16

<210> 92
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0042]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 92
ttgtctgctc caactg 16

<210> 93
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 93
gctcttgtct gctcca 16

<210> 94
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 94
tataaatctc ccatcc 16

<210> 95
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 95
ctgcaagtcc ctgcta 16

<210> 96
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 96
ccacctgcaa gtccct 16

<210> 97
<211> 16

[0043]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 97
ctctcctcag gccagg 16

<210> 98
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 98
cccaccacat tgcatc 16

<210> 99
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 99
atggacccac cacatt 16

<210> 100
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 100
ttgcatggac ccacca 16

<210> 101
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 101
cgagaaccgg taaggg 16

[0044]

<210> 102
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 102
cacagtagcc ccccaa 16

<210> 103
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 103
gtcacacagt agcccc 16

<210> 104
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 104
gcaaagtcac acagta 16

<210> 105
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 105
aggtcacaca gtttgg 16

<210> 106
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0045]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 106
gacatatgca aggtca 16

<210> 107
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 107
tccctcttgg tctctg 16

<210> 108
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 108
cagtgtccct cttggt 16

<210> 109
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 109
ctgccagtgt ccctct 16

<210> 110
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 110
gtgatcctct gccagt 16

<210> 111
<211> 16

[0046]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 111
ctctgtgatc ctctgc 16

<210> 112
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 112
gggtctctgt gatcct 16

<210> 113
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 113
cagctctagg gcccat 16

<210> 114
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 114
cagccagctc tagggc 16

<210> 115
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 115
agtgggtgct caaaac 16

[0047]

<210> 116
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 116
ttaataatgc ccccgt 16

<210> 117
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 117
cctggttaat aatgcc 16

<210> 118
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 118
gagtgtgtta ggagct 16

<210> 119
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 119
tctctgagtg tgttag 16

<210> 120
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0048]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 120
cttgctctct gagtgt 16

<210> 121
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 121
agcatgctga gcaggt 16

<210> 122
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 122
ctgtagcatg ctgagc 16

<210> 123
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 123
aattcagtgg ctgctc 16

<210> 124
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 124
agagcaattc agtggc 16

<210> 125
<211> 16

[0049]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 125
cctcctcggg cacatt 16

<210> 126
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 126
ctatttagca gctacg 16

<210> 127
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 127
tcaactattt agcagc 16

<210> 128
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 128
taggttaccg ctgtca 16

<210> 129
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 129
ggacctaggt taccgc 16

[0050]

<210> 130
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 130
cccactctgt gacaca 16

<210> 131
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 131
tgatgtccca ctctgt 16

<210> 132
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 132
gtcctgcagc ctctag 16

<210> 133
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 133
ccagcactgt cctgca 16

<210> 134
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0051]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 134
tttttgctg gtttga 16

<210> 135
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 135
ccacttttt gctggt 16

<210> 136
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 136
caattccact tttttg 16

<210> 137
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 137
catctgtgca ctatcc 16

<210> 138
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 138
atggcatctg tgcact 16

<210> 139
<211> 16

[0052]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 139
cctctcacac gagcat 16

<210> 140
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 140
tctgcctctc acacga 16

<210> 141
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 141
ttcgacacag ggtagc 16

<210> 142
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 142
atgttttcga cacagg 16

<210> 143
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 143
tgggcatgtt ttcgac 16

[0053]

<210> 144
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 144
gcatcttttc agtact 16

<210> 145
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 145
catcgcatct tttcag 16

<210> 146
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 146
gctgtcactg gagctc 16

<210> 147
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 147
aagtcggaac catttt 16

<210> 148
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0054]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 148
gggacaagtc ggaacc 16

<210> 149
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 149
tccgccaggc cagtga 16

<210> 150
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 150
catctccgcc aggcca 16

<210> 151
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 151
gaagcatctc cgccag 16

<210> 152
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 152
gccttagaag catctc 16

<210> 153
<211> 16

[0055]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 153
accatgcctt agaagc 16

<210> 154
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 154
aatgtctgct tgcttg 16

<210> 155
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 155
aagataaatg tctgct 16

<210> 156
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 156
ggtctagaaa agttgg 16

<210> 157
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 157
gcaaaacagg tctaga 16

[0056]

<210> 158
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 158
acccagaata aatatc 16

<210> 159
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 159
catctgccgt ccttcc 16

<210> 160
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 160
ccagcatctg ccgtcc 16

<210> 161
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 161
acttgtcaag caccac 16

<210> 162
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0057]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 162
agtgacttgt caagca 16

<210> 163
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 163
attgtaagtt cactca 16

<210> 164
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 164
ttgcattgta agttca 16

<210> 165
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 165
aaattgaatg aattgg 16

<210> 166
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 166
ctggttttcc cagctc 16

<210> 167
<211> 16

[0058]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 167
acctctggtt ttccca 16

<210> 168
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 168
ttccacctct ggtttt 16

<210> 169
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 169
cttgtctgct ccaact 16

<210> 170
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 170
agctcttgtc tgctcc 16

<210> 171
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 171
attgagggaa aaaatc 16

[0059]

<210> 172
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 172
cctgcaagtc cctgct 16

<210> 173
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 173
gccacctgca agtccc 16

<210> 174
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 174
attctctcct caggcc 16

<210> 175
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 175
gacccaccac attgca 16

<210> 176
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0060]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 176
catggaccca ccacat 16

<210> 177
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 177
gttgcatgga cccacc 16

<210> 178
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 178
agtagccccc caactt 16

<210> 179
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 179
acacagtagc ccccca 16

<210> 180
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 180
agtcacacag tagccc 16

<210> 181
<211> 16

[0061]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 181
cacacagttt gggtgt 16

<210> 182
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 182
atatgcaagg tcacac 16

<210> 183
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 183
agacatatgc aaggtc 16

<210> 184
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 184
tgtccctctt ggtctc 16

<210> 185
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 185
ccagtgtccc tcttgg 16

[0062]

<210> 186
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 186
tctgccagtg tccctc 16

<210> 187
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 187
tgtgatcctc tgccag 16

<210> 188
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 188
tctctgtgat cctctg 16

<210> 189
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 189
tctagggccc atgctt 16

<210> 190
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0063]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 190
ccagctctag ggccca 16

<210> 191
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 191
ggcagccagc tctagg 16

<210> 192
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 192
cgcacagtgg gtgctc 16

<210> 193
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 193
ggttaataat gccccc 16

<210> 194
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 194
gcctggttaa taatgc 16

<210> 195
<211> 16

[0064]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 195
ctgagtgtgt taggag 16

<210> 196
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 196
ctctctgagt gtgtta 16

<210> 197
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 197
tgctgagcag gtcctt 16

<210> 198
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 198
tagcatgctg agcagg 16

<210> 199
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 199
ttctgtagca tgctga 16

[0065]

<210> 200
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 200
caattcagtg gctgct 16

<210> 201
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 201
acagagcaat tcagtg 16

<210> 202
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 202
actatttagc agctac 16

<210> 203
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 203
gtcaactatt tagcag 16

<210> 204
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0066]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 204
ctaggttacc gctgtc 16

<210> 205
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 205
gggacctagg ttaccg 16

<210> 206
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 206
ctctgtgaca caaagc 16

<210> 207
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 207
gtcccactct gtgaca 16

<210> 208
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 208
gcactgtcct gcagcc 16

<210> 209
<211> 16

[0067]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 209
atccagcact gtcctg 16

<210> 210
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 210
ctttttgct ggtttg 16

<210> 211
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 211
tccacttttt tgctgg 16

<210> 212
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 212
tgtgcactat cctgta 16

<210> 213
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 213
gcatctgtgc actatc 16

[0068]

<210> 214
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 214
agatggcatc tgtgca 16

<210> 215
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 215
gcctctcaca cgagca 16

<210> 216
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 216
actctgcctc tcacac 16

<210> 217
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 217
ttttcgacac agggta 16

<210> 218
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0069]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 218
catgttttcg acacag 16

<210> 219
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 219
cttttcagta ctctat 16

<210> 220
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 220
cgcatctttt cagtac 16

<210> 221
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 221
tccatcgcat cttttc 16

<210> 222
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 222
cactggagct cctggg 16

<210> 223
<211> 16

[0070]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 223
ggctgtcact ggagct 16

<210> 224
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 224
caagtcggaa ccattt 16

<210> 225
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 225
agggacaagt cggaac 16

<210> 226
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 226
ctccgccagg ccagtg 16

<210> 227
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 227
gcatctccgc caggcc 16

[0071]

<210> 228
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 228
agaagcatct ccgcca 16

<210> 229
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 229
atgccttaga agcatc 16

<210> 230
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 230
gaccatgcct tagaag 16

<210> 231
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 231
aaatgtctgc ttgctt 16

<210> 232
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0072]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 232
agaaaagttg gctgta 16

<210> 233
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 233
aggtctagaa aagttg 16

<210> 234
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 234
aagcaaaaca ggtcta 16

<210> 235
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 235
aacccagaat aaatat 16

<210> 236
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 236
cactctgtga cacaaa 16

<210> 237
<211> 16

[0073]

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 237
tgtcccactc tgtgac 16

〈210〉 238
〈211〉 16
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 238
tgtcactgga gctcct 16

〈210〉 239
〈211〉 16
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 239
gggctgtcac tggagc 16

〈210〉 240
〈211〉 16
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 240
acaagtcgga accatt 16

〈210〉 241
〈211〉 16
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核苷酸

〈400〉 241
gagggacaag tcggaa 16

[0074]

<210> 242
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 242
tctccgccag gccagt 16

<210> 243
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 243
agcatctccg ccaggc 16

<210> 244
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 244
tagaagcatc tccgcc 16

<210> 245
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 245
catgccttag aagcat 16

<210> 246
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0075]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 246
ccgaccatgc cttaga 16

<210> 247
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 247
taaatgtctg cttgct 16

<210> 248
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 248
ctagaaaagt tggctg 16

<210> 249
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 249
caggtctaga aaagtt 16

<210> 250
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 250
aaagcaaaac aggtct 16

<210> 251
<211> 16

[0076]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 251
tgccgtcctt cccacc 16

<210> 252
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 252
gcatctgccg tccttc 16

<210> 253
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 253
tcccagcatc tgccgt 16

<210> 254
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 254
gacttgtcaa gcacca 16

<210> 255
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 255
aagtgacttg tcaagc 16

[0077]

<210> 256
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 256
cattgtaagt tcactc 16

<210> 257
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 257
cttgcattgt aagttc 16

<210> 258
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 258
tttcccagct ctgtat 16

<210> 259
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 259
tctggttttc ccagct 16

<210> 260
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0078]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 260
cacctctggt tttccc 16

<210> 261
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 261
cttccacctc tggttt 16

<210> 262
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 262
tcttgtctgc tccaac 16

<210> 263
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 263
tagctcttgt ctgctc 16

<210> 264
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 264
accctaggtg tacttt 16

<210> 265
<211> 16

[0079]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 265
acctgcaagt ccctgc 16

<210> 266
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 266
tgccacctgc aagtcc 16

<210> 267
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 267
cattctctcc tcaggc 16

<210> 268
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 268
ggacccacca cattgc 16

<210> 269
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 269
gcatggaccc accaca 16

[0080]

<210> 270
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 270
tgttgcatgg acccac 16

<210> 271
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 271
cagtagcccc ccaact 16

<210> 272
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 272
cacacagtag cccccc 16

<210> 273
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 273
aagtcacaca gtagcc 16

<210> 274
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0081]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 274
gtcacacagt ttgggt 16

<210> 275
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 275
catatgcaag gtcaca 16

<210> 276
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 276
tcagacatat gcaagg 16

<210> 277
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 277
gtgtccctct tggtct 16

<210> 278
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 278
gccagtgtcc ctcttg 16

<210> 279
<211> 16

[0082]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 279
cctctgccag tgtccc 16

<210> 280
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 280
ctgtgatcct ctgcca 16

<210> 281
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 281
gtctctgtga tcctct 16

<210> 282
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 282
gctctagggc ccatgc 16

<210> 283
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 283
gccagctcta gggccc 16

[0083]

<210> 284
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 284
agagaaatgc atgcta 16

<210> 285
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 285
ggcgcacagt gggtgc 16

<210> 286
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 286
tggttaataa tgcccc 16

<210> 287
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 287
ttgcctggtt aataat 16

<210> 288
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0084]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 288
tctgagtgtg ttagga 16

<210> 289
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 289
gctctctgag tgtgtt 16

<210> 290
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 290
catgctgagc aggtcc 16

<210> 291
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 291
gtagcatgct gagcag 16

<210> 292
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 292
tcagtggctg ctctga 16

<210> 293
<211> 16

[0085]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 293
gcaattcagt ggctgc 16

<210> 294
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 294
tagttaacac acagaa 16

<210> 295
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 295
aactatttag cagcta 16

<210> 296
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 296
cgtcaactat ttagca 16

<210> 297
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 297
cctaggttac cgctgt 16

[0086]

<210> 298
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 298
gcacagaccc tgactg 16

<210> 299
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 299
agcactgtcc tgcagc 16

<210> 300
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 300
ttttgctggt ttgaga 16

<210> 301
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 301
actttttgc tggttt 16

<210> 302
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0087]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 302
attccacttt tttgct 16

<210> 303
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 303
tctgtgcact atcctg 16

<210> 304
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 304
ggcatctgtg cactat 16

<210> 305
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 305
tcacacgagc attaag 16

<210> 306
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 306
tgcctctcac acgagc 16

<210> 307
<211> 16

[0088]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 307
tagacaggat caactc 16

<210> 308
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 308
gttttcgaca cagggt 16

<210> 309
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 309
gcatgttttc gacaca 16

<210> 310
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 310
atcttttcag tactct 16

<210> 311
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 311
tcgcatcttt tcagta 16

[0089]

<210> 312
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 312
agcagctagg ccacag 16

<210> 313
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 313
aacttcaagg ccagct 16

<210> 314
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 314
ctgaactgaa cggcgg 16

<210> 315
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 315
ggcgaggaga cctaga 16

<210> 316
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0090]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 316
acgcaaggct agcacc 16

<210> 317
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 317
ggcaagcccg ctttct 16

<210> 318
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 318
ccctttaaa gattag 16

<210> 319
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 319
ccagagaaga aacatc 16

<210> 320
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 320
aagaatctgg agctgc 16

<210> 321
<211> 16

[0091]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 321
cactgaggac caaatt 16

<210> 322
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 322
gctatataaa ggaata 16

<210> 323
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 323
catgagcaag tcactc 16

<210> 324
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 324
agtatagtag atgata 16

<210> 325
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 325
cgagaggtgg gtctcc 16

[0092]

<210> 326
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 326
gtgaggtatc cccggc 16

<210> 327
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 327
gacatgcagg atcttg 16

<210> 328
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 328
gggaattcta tacaga 16

<210> 329
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 329
caccgaagat gtgaca 16

<210> 330
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0093]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 330
aagggaaagg cctgag 16

<210> 331
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 331
ccccacaggc agcctc 16

<210> 332
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 332
ccggaggaca gactag 16

<210> 333
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 333
tggtattcat ccgccc 16

<210> 334
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 334
agccaaacgg agctgg 16

<210> 335
<211> 16

[0094]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 335
aaaggaacag gctctt 16

<210> 336
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 336
ctctagggcc catgct 16

<210> 337
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 337
ggatacacag gctcgc 16

<210> 338
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 338
gatgatgtga ccactg 16

<210> 339
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 339
ggccagcaag gtgggc 16

[0095]

<210> 340
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 340
tgctagtagg tctggg 16

<210> 341
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 341
ccaaaggaag acttca 16

<210> 342
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 342
atttaaagac tcaaag 16

<210> 343
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 343
acatttgtgg gagagg 16

<210> 344
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0096]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 344
cgtcctcctc gggcac 16

<210> 345
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 345
tcacacttgc tggcct 16

<210> 346
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 346
atcccggccg ctgacc 16

<210> 347
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 347
gctggcaccc ttggcc 16

<210> 348
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 348
aagacataaa gacatc 16

<210> 349
<211> 16

[0097]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 349
cagaaggtta ttgatt 16

<210> 350
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 350
tgctagttat taagca 16

<210> 351
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 351
cagtaacagc tctttt 16

<210> 352
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 352
ccttattatc cctttc 16

<210> 353
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 353
caacatcaaa ttctgc 16

[0098]

<210> 354
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 354
ttccgaataa actcca 16

<210> 355
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 355
acctcgggag ctgagg 16

<210> 356
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 356
gatggaggtt tcgagc 16

<210> 357
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 357
tatcaagtgg ttctaa 16

<210> 358
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0099]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 358
caccaatgat gtcctc 16

<210> 359
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 359
tcttatcggc caggtg 16

<210> 360
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 360
tggcagagaa gtggat 16

<210> 361
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 361
ccatacagtc ctgcaa 16

<210> 362
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 362
gagcagctca gcagct 16

<210> 363
<211> 16

[0100]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 363
tacagaagag ctggag 16

<210> 364
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 364
acacagagtg gtttca 16

<210> 365
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 365
ctgcagttgg cctggg 16

<210> 366
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 366
gtggcagtgg acacgg 16

<210> 367
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 367
aggagaagta aggtca 16

[0101]

<210> 368
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 368
gggcatgttt tcgaca 16

<210> 369
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 369
ttccacccag agatgg 16

<210> 370
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 370
cggtatggtg gtggca 16

<210> 371
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 371
gggcaagtgg atccaa 16

<210> 372
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0102]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 372
ccacacttca tttctc 16

<210> 373
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 373
gcaggccacg gtcacc 16

<210> 374
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 374
ttaaagctca gcccca 16

<210> 375
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 375
ccccggaaag gcggaa 16

<210> 376
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 376
ccgagcacag ctcgac 16

<210> 377
<211> 16

[0103]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 377
acggacatcg gcacat 16

<210> 378
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 378
ggcacggaac aagagc 16

<210> 379
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 379
acctttcaca ctcacc 16

<210> 380
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 380
tgccatccag aaagct 16

<210> 381
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 381
caccttggg tgttgc 16

[0104]

<210> 382
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 382
ccactgcaca ctgccg 16

<210> 383
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 383
tggttccagg tttctt 16

<210> 384
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 384
cctgctgtgt gagctt 16

<210> 385
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 385
cttcagagcc agccca 16

<210> 386
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0105]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 386
ccgagcttcc tggtct 16

<210> 387
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 387
gggtgataac ggaaaa 16

<210> 388
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 388
aaagataaat gtctgc 16

<210> 389
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 389
cccagaataa atatct 16

<210> 390
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 390
ctccaggctc agaccc 16

<210> 391
<211> 16

[0106]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 391
gcccatgagg gccagg 16

<210> 392
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 392
aacgcaaggc tagcac 16

<210> 393
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 393
ctataatggc aagccc 16

<210> 394
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 394
cgtagggacg attgtc 16

<210> 395
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 395
atgaacttga ggaggc 16

[0107]

<210> 396
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 396
ttggaagaat ctggag 16

<210> 397
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 397
caacactgag gaccaa 16

<210> 398
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 398
ggcaacactt cttaaa 16

<210> 399
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 399
gtgcagccat gagcaa 16

<210> 400
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0108]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 400
acagagtata gtagat 16

<210> 401
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 401
tgcgagaggt gggtct 16

<210> 402
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 402
ggtgaggtat ccccgg 16

<210> 403
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 403
agacatgcag gatctt 16

<210> 404
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 404
tcaaatgaag atagac 16

<210> 405
<211> 16

[0109]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 405
gaatacccag tcccct 16

<210> 406
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 406
ctcaagggaa aggcct 16

<210> 407
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 407
catggcagcg gtgaac 16

<210> 408
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 408
gatcaaacct gtcccc 16

<210> 409
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 409
tgcagaccgt tttcca 16

[0110]

<210> 410
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 410
ggaaaggaac aggctc 16

<210> 411
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 411
tttgagggcg gcagcc 16

<210> 412
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 412
tgctggatac acaggc 16

<210> 413
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 413
tgtacctggg ttctgc 16

<210> 414
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0111]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 414
cactagatat tgagct 16

<210> 415
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 415
ctatgctagt aggtct 16

<210> 416
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 416
ggccaaagga agactt 16

<210> 417
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 417
ctgcaagaaa gacaac 16

<210> 418
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 418
caccaggctg cctccg 16

<210> 419
<211> 16

[0112]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 419
ccgtcctcct cgggca 16

<210> 420
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 420
catcagacgg ccgtgc 16

<210> 421
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 421
gtcacacttg ctggcc 16

<210> 422
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 422
gcatcccggc cgctga 16

<210> 423
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 423
gcgcatgctg gcaccc 16

[0113]

<210> 424
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 424
gataacataa caaaag 16

<210> 425
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 425
gcagaaggtt attgat 16

<210> 426
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 426
acagctgcta gttatt 16

<210> 427
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 427
tgctactgtc aacagt 16

<210> 428
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0114]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 428
caataacctt attatc 16

<210> 429
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 429
agagaacaga ctgagg 16

<210> 430
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 430
ggcttttccg aataaa 16

<210> 431
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 431
ggcagaggac gcaggg 16

<210> 432
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 432
actattcggt gtatca 16

<210> 433
<211> 16

[0115]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 433
gctggaggca ccaatg 16

<210> 434
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 434
gtcttatcgg ccaggt 16

<210> 435
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 435
tgacatcttt ggcaga 16

<210> 436
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 436
accatacagt cctgca 16

<210> 437
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 437
gaaactggag cagctc 16

[0116]

<210> 438
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 438
cattgaaaat ccatcc 16

<210> 439
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 439
cccaaggaag actgtt 16

<210> 440
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 440
cctcagctgg tggagc 16

<210> 441
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 441
ggtggcagtg gacacg 16

<210> 442
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0117]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 442
aggtaatacc tttttc 16

<210> 443
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 443
caccatccct tgatgc 16

<210> 444
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 444
gaaaacacca tctttc 16

<210> 445
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 445
ggcggtatgg tggtgg 16

<210> 446
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 446
acccagggca agtgga 16

<210> 447
<211> 16

[0118]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 447
ccccacccac acttca 16

<210> 448
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 448
tcgcaggcca cggtca 16

<210> 449
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 449
ttttaaagct cagccc 16

<210> 450
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 450
agcagccccg gaaagg 16

<210> 451
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 451
acccgagcac agctcg 16

[0119]

<210> 452
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 452
ccacggacat cggcac 16

<210> 453
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 453
tggcacggaa caagag 16

<210> 454
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 454
ggccatcagc accttt 16

<210> 455
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 455
ctagatgcca tccaga 16

<210> 456
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0120]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 456
ggccaccttt gggtgt 16

<210> 457
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 457
gtgcatgcac cactgc 16

<210> 458
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 458
ctggttccag gtttct 16

<210> 459
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 459
tcctgctgtg tgagct 16

<210> 460
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 460
gaagaggctt ggcttc 16

<210> 461
<211> 16

[0121]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 461
accgagcttc ctggtc 16

<210> 462
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 462
ggcctgggtg ataacg 16

<210> 463
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 463
ccaaaagata aatgtc 16

<210> 464
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 464
tacaaaaccc agaata 16

<210> 465
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 465
caacttcaag gccagc 16

[0122]

<210> 466
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 466
gatgacctcg ggagct 16

<210> 467
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 467
caccagagcc ccatcg 16

<210> 468
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 468
ctgggagccg ctgctg 16

<210> 469
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 469
tggcagcggc caccag 16

<210> 470
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0123]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 470
ggccaggccg tcctcc 16

<210> 471
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 471
ccgcaccttg gcgcag 16

<210> 472
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 472
gaaacagatg gaatac 16

<210> 473
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 473
acccagcaca ctcaga 16

<210> 474
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 474
gtactctgtg cagtgg 16

<210> 475
<211> 16

[0124]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 475
gagtagaaca gagtcc 16

<210> 476
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 476
ttaataatca gccttc 16

<210> 477
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 477
tacaaatgca ggcaga 16

<210> 478
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 478
ctcgacaaca ggtttt 16

<210> 479
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 479
aggaacatga tgacat 16

[0125]

<210> 480
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 480
ctgcaggcgg cgggca 16

<210> 481
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 481
atcttggtga ggtatc 16

<210> 482
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 482
atggaagaca tgcagg 16

<210> 483
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 483
taaaatgact caggct 16

<210> 484
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0126]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 484
catcaagtta gaggcc 16

<210> 485
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 485
tatacgggta ccttct 16

<210> 486
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 486
gctcagtgca aactgc 16

<210> 487
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 487
ctcgatgtag tcgaca 16

<210> 488
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 488
cccgagaagt ggaaac 16

<210> 489
<211> 16

[0127]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 489
ccaagatccc acgaga 16

<210> 490
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 490
gagaaagtgg tcctgc 16

<210> 491
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 491
cagcaataac tgattt 16

<210> 492
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 492
cgcctgagaa gctcag 16

<210> 493
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 493
ccacacaacg cacatc 16

[0128]

<210> 494
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 494
gaccaaacag tgctcg 16

<210> 495
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 495
ctacaaagac cttttc 16

<210> 496
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 496
taggagaaag taggga 16

<210> 497
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 497
gaatatcaat atctaa 16

<210> 498
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0129]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 498
tcccggtggt cactct 16

<210> 499
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 499
gggtcccgtc ctcctc 16

<210> 500
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 500
ccacatgaga aagacc 16

<210> 501
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 501
catgactgtc acactt 16

<210> 502
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 502
tggccacgcc ggcatc 16

<210> 503
<211> 16

[0130]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 503
tggcagttga gcacgc 16

<210> 504
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 504
gtctagaaaa agtcct 16

<210> 505
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 505
ccgtgccagg tcatgc 16

<210> 506
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 506
ctgggataca gacacc 16

<210> 507
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 507
aattaaaaga ctccat 16

[0131]

<210> 508
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 508
tattagcaat tacacc 16

<210> 509
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 509
ttacaggcac agagtg 16

<210> 510
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 510
ctgtacccac ccgcca 16

<210> 511
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 511
aacaagattc cttccc 16

<210> 512
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0132]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 512
ggcagaactc tggcac 16

<210> 513
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 513
cccaaagtcc ccaggg 16

<210> 514
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 514
ggtgaaagat ggtgat 16

<210> 515
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 515
catcatggct gcaatg 16

<210> 516
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 516
gggaaccagg cctcat 16

<210> 517
<211> 16

[0133]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 517
tgctgaccat acagtc 16

<210> 518
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 518
gtgcactatc ctgtag 16

<210> 519
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 519
caaagacgga aatggg 16

<210> 520
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 520
gcacctggca atggcg 16

<210> 521
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 521
cgggtcccca tgctgg 16

[0134]

<210> 522
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 522
tgcttagcac tcatca 16

<210> 523
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 523
cctacatgcc agcctg 16

<210> 524
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 524
aaagagatgc tggcct 16

<210> 525
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 525
gcacaggcgg cttgtg 16

<210> 526
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0135]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 526
ccatatttat gcacat 16

<210> 527
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 527
tttcagtact ctatat 16

<210> 528
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 528
aacggctgtc acggcc 16

<210> 529
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 529
agagagggac aagtcg 16

<210> 530
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 530
ttccaggcaa ggaggc 16

<210> 531
<211> 16

[0136]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 531
ggcagcaccc gagcac 16

<210> 532
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 532
ataaaagtca ttctgc 16

<210> 533
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 533
attgaatgcc tggcac 16

<210> 534
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 534
ccacagttag ctggag 16

<210> 535
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 535
gctcaggaaa ccaagg 16

[0137]

<210> 536
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 536
ctgccgagtc agtcct 16

<210> 537
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 537
tgccgggtag tggagc 16

<210> 538
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 538
cccctctggt tccagg 16

<210> 539
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 539
gctcagttcc tgctgt 16

<210> 540
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0138]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 540
agccgggtga agtaag 16

<210> 541
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 541
cactcaccga gcttcc 16

<210> 542
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 542
ccttagaagc atctcc 16

<210> 543
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 543
gtaaaaaggc aacaga 16

<210> 544
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 544
cgccaccaga gcccca 16

<210> 545
<211> 16

[0139]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 545
cggaatcctg gctggg 16

<210> 546
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 546
tagcaccagc tcctcg 16

<210> 547
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 547
tgctcgggtg cttcgg 16

<210> 548
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 548
ggctgcgggt tcgccc 16

<210> 549
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 549
cgagaatacc tccgcc 16

[0140]

<210> 550
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 550
gctgagtaag gacttg 16

<210> 551
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 551
ttccgctaaa taaaaa 16

<210> 552
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 552
tcagagtaga acagag 16

<210> 553
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 553
gagggaggtg ccaagc 16

<210> 554
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0141]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 554
ctacaaatgc aggcag 16

<210> 555
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 555
aactacgggc cacact 16

<210> 556
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 556
acggatcctg gcccca 16

<210> 557
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 557
cccggcgggc agcctg 16

<210> 558
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 558
gatcttggtg aggtat 16

<210> 559
<211> 16

[0142]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 559
ggccatggaa gacatg 16

<210> 560
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 560
ctagagtcat gctttt 16

<210> 561
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 561
gtggagaatc agtgtg 16

<210> 562
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 562
ttgaagtcca gctctc 16

<210> 563
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 563
gcaattcggt ttgtcc 16

[0143]

<210> 564
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 564
agacagagga gtcctc 16

<210> 565
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 565
gatcatttaa ggcaag 16

<210> 566
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 566
tcccaagatc ccacga 16

<210> 567
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 567
caagagaagc ttctcc 16

<210> 568
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0144]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 568
ctacagcaat aactga 16

<210> 569
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 569
gagcagggag ctcatt 16

<210> 570
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 570
ctagaagaca gcacag 16

<210> 571
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 571
ccgacctgaa gacatc 16

<210> 572
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 572
gcccaccgca taatcc 16

<210> 573
<211> 16

[0145]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 573
gacaaaggtt agggta 16

<210> 574
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 574
tgaatatcaa tatcta 16

<210> 575
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 575
cctcgatttc ccggtg 16

<210> 576
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 576
gcgggtcccg tcctcc 16

<210> 577
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 577
gaccacatga gaaaga 16

[0146]

<210> 578
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 578
tgccatgact gtcaca 16

<210> 579
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 579
cttggccacg ccggca 16

<210> 580
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 580
gctaaccgtg cccttc 16

<210> 581
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 581
cagtaaggga gagaac 16

<210> 582
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0147]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 582
cccgtgccag gtcatg 16

<210> 583
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 583
agctgctagt tattta 16

<210> 584
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 584
gaaacaggga cagttg 16

<210> 585
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 585
ggaagatatt agcaat 16

<210> 586
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 586
cttacaggca cagagt 16

<210> 587
<211> 16

[0148]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 587
gaggacgcgg ctgtac 16

<210> 588
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 588
gtggaacaag attcct 16

<210> 589
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 589
aggcagaact ctggca 16

<210> 590
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 590
ccaaagttgg tcccca 16

<210> 591
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 591
agcatcatgg ctgcaa 16

[0149]

<210> 592
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 592
cctcagggaa ccaggc 16

<210> 593
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 593
tgccatcctg cttacc 16

<210> 594
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 594
tgtgctgacc atacag 16

<210> 595
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 595
caccaaaatg ctgcaa 16

<210> 596
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0150]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 596
ggccttagag tcaaag 16

<210> 597
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 597
agcacctggc aatggc 16

<210> 598
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 598
gacacgggtc cccatg 16

<210> 599
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 599
actaagctaa gtgctt 16

<210> 600
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 600
gcaaaatggt gctctt 16

<210> 601
<211> 16

[0151]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 601
acctagaaac aactca 16

<210> 602
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 602
cagcacaggc ggcttg 16

<210> 603
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 603
atgcatattg catttc 16

<210> 604
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 604
ggccagacca cactcc 16

<210> 605
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 605
ggcaacggct gtcacg 16

[0152]

<210> 606
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 606
tgagagaggg acaagt 16

<210> 607
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 607
agtgagtgag ttccag 16

<210> 608
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 608
tggcagcacc cgagca 16

<210> 609
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 609
ctcaataaaa gtcatt 16

<210> 610
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0153]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 610
gaggattgaa tgcctg 16

<210> 611
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 611
ctccacagtt agctgg 16

<210> 612
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 612
gtaaaggtgg ctcagg 16

<210> 613
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 613
actgccgagt cagtcc 16

<210> 614
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 614
gtgtaccctg ccgggt 16

<210> 615
<211> 16

[0154]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 615
cccctctgg ttccag 16

<210> 616
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 616
tggctcagtt cctgct 16

<210> 617
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 617
gcccagccgg gtgaag 16

<210> 618
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 618
atcactcacc gagctt 16

<210> 619
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 619
tgccttagaa gcatct 16

[0155]

<210> 620
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 620
ctgtaaaaag gcaaca 16

<210> 621
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 621
gatcacgcca ccagag 16

<210> 622
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 622
cgcggaatcc tggctg 16

<210> 623
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 623
ctagcaccag ctcctc 16

<210> 624
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0156]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 624
ggctgtggtt ccgtgc 16

<210> 625
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 625
aaacagcacc gcaccg 16

<210> 626
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 626
ccgcacacgg tcggca 16

<210> 627
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 627
gaacaaggaa gagggc 16

<210> 628
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 628
caaagaccca tctgaa 16

<210> 629
<211> 16

[0157]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 629
tcatgaatca agtcca 16

<210> 630
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 630
gcagagatca atcaca 16

<210> 631
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 631
tcccatccag atgctc 16

<210> 632
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 632
attcaggcaa aaatgg 16

<210> 633
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 633
tccccggcgg gcagcc 16

[0158]

<210> 634
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 634
ggatcttggt gaggta 16

<210> 635
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 635
aagaaggcca tggaag 16

<210> 636
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 636
tgccattccc aaaaag 16

<210> 637
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 637
caaaggaatt ttggac 16

<210> 638
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0159]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 638
tgccatgtgg agaatc 16

<210> 639
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 639
tcgaacccag gctggt 16

<210> 640
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 640
catgacataa cagcac 16

<210> 641
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 641
aaagacagag gagtcc 16

<210> 642
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 642
aaagaggatc atttaa 16

<210> 643
<211> 16

[0160]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 643
caagaacgac aaagct 16

<210> 644
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 644
ggacacggaa gaggca 16

<210> 645
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 645
acagagaaat gcatgc 16

<210> 646
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 646
ctctatcttc caaacc 16

<210> 647
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 647
atacaggctt atctag 16

[0161]

<210> 648
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 648
caataggcat ctacca 16

<210> 649
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 649
aggacttaca gcccac 16

<210> 650
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 650
gcccatgcag gacaaa 16

<210> 651
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 651
tatgaatatc aatatc 16

<210> 652
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0162]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 652
catgaccctg ccctcg 16

<210> 653
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 653
gaagcgggtc ccgtcc 16

<210> 654
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 654
acacaaggac cacatg 16

<210> 655
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 655
tgccaggtgg gtgcca 16

<210> 656
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 656
ccttggccac gccggc 16

<210> 657
<211> 16

[0163]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 657
ccgctaaccg tgccct 16

<210> 658
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 658
cttgagctgt gcgacc 16

<210> 659
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 659
ccccgtgcca ggtcat 16

<210> 660
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 660
acaacagcca cattta 16

<210> 661
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 661
tgtgaaacag ggacag 16

[0164]

<210> 662
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 662
taatatatac atccta 16

<210> 663
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 663
ccttacaggc acagag 16

<210> 664
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 664
gttgaggacg cggctg 16

<210> 665
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 665
ccaacgcgcg cgcgcg 16

<210> 666
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0165]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 666
gaaaatctga ctgccc 16

<210> 667
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 667
ggccaaagtt ggtccc 16

<210> 668
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 668
agacagcatc atggct 16

<210> 669
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 669
tcagtacccg ctggtc 16

<210> 670
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 670
ggtcacacag acctcc 16

<210> 671
<211> 16

[0166]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 671
cccgagtgtg ctgacc 16

<210> 672
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 672
ttccaccaaa atgctg 16

<210> 673
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 673
cagcacctgg caatgg 16

<210> 674
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 674
ggacacgggt ccccat 16

<210> 675
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 675
ggcaagccca gcctcc 16

[0167]

<210> 676
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 676
aacgatagct agaatt 16

<210> 677
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 677
tggtagggtt gtggtt 16

<210> 678
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 678
gcaagagcta ggaaac 16

<210> 679
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 679
ctcagcacag gcggct 16

<210> 680
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0168]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 680
atgcatgcat attgca 16

<210> 681
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 681
cttcagactc cagcct 16

<210> 682
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 682
gatggcaacg gctgtc 16

<210> 683
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 683
gctgagagag ggacaa 16

<210> 684
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 684
ccagagtgag tgagtt 16

<210> 685
<211> 16

[0169]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 685
ctggcagcac ccgagc 16

<210> 686
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 686
gctcaataaa agtcat 16

<210> 687
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 687
acctgaggat tgaatg 16

<210> 688
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 688
aatcagggag ccccca 16

<210> 689
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 689
gagtaaaggt ggctca 16

[0170]

<210> 690
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 690
cactgccgag tcagtc 16

<210> 691
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 691
gcgaatgtgt accctg 16

<210> 692
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 692
cgccccctct ggttcc 16

<210> 693
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 693
ctggctcagt tcctgc 16

<210> 694
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0171]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 694
aaatgaggag cccagc 16

<210> 695
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 695
tgccatcact caccga 16

<210> 696
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 696
ccccgaccat gcctta 16

<210> 697
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 697
ggctgtaaaa aggcaa 16

<210> 698
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 698
gcagatcacg ccacca 16

<210> 699
<211> 16

[0172]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 699
gcgcgcggaa tcctgg 16

<210> 700
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 700
gctagcacca gctcct 16

<210> 701
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 701
tggaaggtgg ctgtgg 16

<210> 702
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 702
ccgagaggaa acagca 16

<210> 703
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 703
agcaaactcg ccccgc 16

[0173]

<210> 704
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 704
ggctcaggga acaagg 16

<210> 705
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 705
caccatcatc gctgaa 16

<210> 706
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 706
gcagacatac ctgctt 16

<210> 707
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 707
ctacatgtgc agagat 16

<210> 708
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0174]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 708
ataaatctcc catcca 16

<210> 709
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 709
tttcaaatgt gccatt 16

<210> 710
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 710
atccccggcg ggcagc 16

<210> 711
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 711
aggatcttgg tgaggt 16

<210> 712
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 712
cgccactcat cttcac 16

<210> 713
<211> 16

[0175]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 713
ggcctactaa gcacag 16

<210> 714
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 714
ttcaaaggaa ttttgg 16

<210> 715
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 715
acccaggtcc agactc 16

<210> 716
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 716
ggttagacag ccaata 16

<210> 717
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 717
ctaaatcatg acataa 16

[0176]

<210> 718
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 718
gcaaagacag aggagt 16

<210> 719
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 719
tccaaggtaa gtgcag 16

<210> 720
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 720
gacaagaacg acaaag 16

<210> 721
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 721
gacaatgaag aggaga 16

<210> 722
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0177]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 722
ctcaatacct gacaga 16

<210> 723
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 723
tggtaaaagc ccccac 16

<210> 724
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 724
atacattggc agacag 16

<210> 725
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 725
actcatcaat aggcat 16

<210> 726
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 726
catcacagga cttaca 16

<210> 727
<211> 16

[0178]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 727
caagagactc actggg 16

<210> 728
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 728
tgccaagaag gaccca 16

<210> 729
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 729
gaccatgacc ctgccc 16

<210> 730
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 730
tggaagcggg tcccgt 16

<210> 731
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 731
tgctcgacga acacaa 16

[0179]

<210> 732
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 732
cgctgaccac ccctgc 16

<210> 733
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 733
cccttggcca cgccgg 16

<210> 734
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 734
tgccgctaac cgtgcc 16

<210> 735
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 735
gtggaagtca agctgc 16

<210> 736
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0180]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 736
gccccgtgcc aggtca 16

<210> 737
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 737
taggagacag ctagtg 16

<210> 738
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 738
cacaaacttg aacaga 16

<210> 739
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 739
cttaatatat acatcc 16

<210> 740
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 740
gccaaggtca cccctt 16

<210> 741
<211> 16

[0181]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 741
gaccagcacg acccca 16

<210> 742
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 742
acctaggtta ccgctg 16

<210> 743
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 743
aggaaaatct gactgc 16

<210> 744
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 744
acacagcggc caaagt 16

<210> 745
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 745
gcagacagca tcatgg 16

[0182]

<210> 746
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 746
ggtcagtacc cgctgg 16

<210> 747
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 747
cctatttaag gtggcg 16

<210> 748
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 748
cgtgtaggcc ccgagt 16

<210> 749
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 749
cagaaatgcc tgcccc 16

<210> 750
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0183]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 750
gcagcacctg gcaatg 16

<210> 751
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 751
tggacacggg tcccca 16

<210> 752
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 752
cctcacccca gggcaa 16

<210> 753
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 753
gtaacgatag ctagaa 16

<210> 754
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 754
tgaacatggt agggtt 16

<210> 755
<211> 16

[0184]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 755
aggcaagagc taggaa 16

<210> 756
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 756
acgcactggt tgggct 16

<210> 757
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 757
gttaaataga tcagag 16

<210> 758
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 758
ccccatagcc tgcccc 16

<210> 759
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 759
gcagatggca acggct 16

[0185]

<210> 760
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 760
ccatggaggg ctgaga 16

<210> 761
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 761
acccagagtg agtgag 16

<210> 762
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 762
gctggcagca cccgag 16

<210> 763
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 763
agctcaataa aagtca 16

<210> 764
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0186]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 764
gaagaatcct gcctcc 16

<210> 765
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 765
ttaatcaggg agcccc 16

<210> 766
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 766
gcagagtaaa ggtggc 16

<210> 767
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 767
acactgccga gtcagt 16

<210> 768
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 768
gtgcgaatgt gtaccc 16

<210> 769
<211> 16

[0187]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 769
ggcaggcacg cccccct 16

<210> 770
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 770
tctggctcag ttcctg 16

<210> 771
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 771
aaaaatgagg agccca 16

<210> 772
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 772
ttccatgcct gcaggc 16

<210> 773
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 773
ggacagttgt tggccc 16

[0188]

<210> 774
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 774
gaaaagttgg ctgtaa 16

<210> 775
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 775
accttctagg gtgtgg 16

<210> 776
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 776
ctgaagttca ggagca 16

<210> 777
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 777
ggctagcacc agctcc 16

<210> 778
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0189]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 778
cgcagcggtg gaaggt 16

<210> 779
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 779
gcgaagagcc ctcggc 16

<210> 780
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 780
gggaagaagc ttccca 16

<210> 781
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 781
agaaagtcaa aggctc 16

<210> 782
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 782
gacaccatca tcgctg 16

<210> 783
<211> 16

[0190]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 783
ggcagacata cctgct 16

<210> 784
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 784
ggccttaagc tgcttt 16

<210> 785
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 785
atataaatct cccatc 16

<210> 786
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 786
tcacatggtt atataa 16

<210> 787
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 787
tatccccggc gggcag 16

[0191]

<210> 788
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 788
caggatcttg gtgagg 16

<210> 789
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 789
cagcaggtcg ccactc 16

<210> 790
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 790
agcaatgggc ctacta 16

<210> 791
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 791
agcaacagct tcaaag 16

<210> 792
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0192]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 792
ctgattaacc catggg 16

<210> 793
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 793
ttacagatag aggaat 16

<210> 794
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 794
ggacatggag tgaagc 16

<210> 795
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 795
gggcaaagac agagga 16

<210> 796
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 796
ggtagagtca ccatca 16

<210> 797
<211> 16

[0193]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 797
tctcacagca acctgt 16

<210> 798
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 798
tcctaacccc cacaac 16

<210> 799
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 799
tgcagggcta aaatca 16

<210> 800
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 800
ggcaggtggg cctggt 16

<210> 801
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 801
ggatacattg gcagac 16

[0194]

<210> 802
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 802
gtgttaggag ctttca 16

<210> 803
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 803
agacacatca caggac 16

<210> 804
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 804
aagaagcagg cactgg 16

<210> 805
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 805
aaggaaaggg aggcct 16

<210> 806
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0195]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 806
tcgaagtcgg tgacca 16

<210> 807
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 807
tgtggaagcg ggtccc 16

<210> 808
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 808
gccgctgacc acccct 16

<210> 809
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 809
acccttggcc acgccg 16

<210> 810
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 810
tatgagggtg ccgcta 16

<210> 811
<211> 16

[0196]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 811
acttacctat gagggt 16

<210> 812
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 812
ggcttacagt ggaagt 16

<210> 813
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 813
tgccccgtgc caggtc 16

<210> 814
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 814
ccaggagccg tggcca 16

<210> 815
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 815
acacaaactt gaacag 16

[0197]

<210> 816
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 816
tcttaatata tacatc 16

<210> 817
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 817
gaacaaagcc aaggtc 16

<210> 818
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 818
ggtgaccagc acgacc 16

<210> 819
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 819
ccttgatagg ccaggg 16

<210> 820
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0198]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 820
tcccactcaa atgtcc 16

<210> 821
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 821
ccacacagcg gccaaa 16

<210> 822
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 822
cggcagacag catcat 16

<210> 823
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 823
ggcagggcgg ccacca 16

<210> 824
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 824
aaaatattgc acagcc 16

<210> 825
<211> 16

[0199]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 825
ggccatccgt gtaggc 16

<210> 826
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 826
agcattaaga ccccat 16

<210> 827
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 827
ggcagcacct ggcaat 16

<210> 828
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 828
gtggacacgg gtcccc 16

<210> 829
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 829
agaaagagac ccctcc 16

[0200]

<210> 830
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 830
aaacaatagt aacgat 16

<210> 831
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 831
tctgaacatg gtaggg 16

<210> 832
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 832
gcccatcccc atcaga 16

<210> 833
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 833
gggcatggca gcagga 16

<210> 834
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0201]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 834
cttcagcatg cagctc 16

<210> 835
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 835
tgaaactgat ggcccc 16

<210> 836
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 836
cagcagatgg caacgg 16

<210> 837
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 837
ggccatggag ggctga 16

<210> 838
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 838
aggcacccag agtgag 16

<210> 839
<211> 16

[0202]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 839
agctggcagc acccga 16

<210> 840
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 840
gaacaagagc tcaata 16

<210> 841
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 841
gggaagaatc ctgcct 16

<210> 842
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 842
cattaatcag ggagcc 16

<210> 843
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 843
gagcagagta aaggtg 16

[0203]

<210> 844
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 844
cacactgccg agtcag 16

<210> 845
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 845
aggtttcttc ctctgt 16

<210> 846
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 846
gagcttggca ggcacg 16

<210> 847
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 847
ttctggctca gttcct 16

<210> 848
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0204]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 848
gtaaaaatga ggagcc 16

<210> 849
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 849
aaaaagttcc atgcct 16

<210> 850
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 850
ggagggacag ttgttg 16

<210> 851
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 851
tagaaaagtt ggctgt 16

<210> 852
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 852
ttgctggcct gtctgt 16

<210> 853
<211> 16

[0205]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 853
gcctatgagg gtgccg 16

<210> 854
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 854
tgccaacctg ccccat 16

<210> 855
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 855
cggaaacctt ctaggg 16

<210> 856
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 856
agctgaagtt caggag 16

<210> 857
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 857
aggctagcac cagctc 16

[0206]

<210> 858
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 858
tggcgcagcg gtggaa 16

<210> 859
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 859
ccactacccg tcctcc 16

<210> 860
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 860
cgggaagaag cttccc 16

<210> 861
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 861
ccccacaaca tccctc 16

<210> 862
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0207]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 862
aaagaactgt ggacat 16

<210> 863
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 863
aggcagacat acctgc 16

<210> 864
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 864
ctgcaagctc tccagg 16

<210> 865
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 865
caagagtgac ggttat 16

<210> 866
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 866
tattattcac atggtt 16

<210> 867
<211> 16

[0208]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 867
gtatccccgg cgggca 16

<210> 868
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 868
gcaggatctt ggtgag 16

<210> 869
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 869
ctccagcagg tcgcca 16

<210> 870
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 870
atacatactt gctgtc 16

<210> 871
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 871
tggatagcaa cagctt 16

[0209]

<210> 872
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 872
tgctgagctg attaac 16

<210> 873
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 873
aattattata actggt 16

<210> 874
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 874
gggcaggatg gacatg 16

<210> 875
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 875
ttccacggga tgctct 16

<210> 876
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0210]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 876
ttaaaggatc tggtcc 16

<210> 877
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 877
gtgtatgcaa agtcac 16

<210> 878
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 878
agggaacagt ggctgc 16

<210> 879
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 879
ttattgaatg gtaaga 16

<210> 880
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 880
ctgcaagcat ggccag 16

<210> 881
<211> 16

[0211]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 881
acaactggat acattg 16

<210> 882
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 882
cactttggtt tcttct 16

<210> 883
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 883
cttatggctt cggtca 16

<210> 884
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 884
agataccagg agggct 16

<210> 885
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 885
atagacaagg aaaggg 16

[0212]

<210> 886
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 886
cacattctcg aagtcg 16

<210> 887
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 887
ggccgctgac cacccc 16

<210> 888
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 888
cacccttggc cacgcc 16

<210> 889
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 889
atggagagag accagc 16

<210> 890
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0213]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 890
caccagagcc agtgtt 16

<210> 891
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 891
ctgccccgtg ccaggt 16

<210> 892
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 892
tgtcaaatga ggtgtg 16

<210> 893
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 893
atgagaaggg cacact 16

<210> 894
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 894
aactcttaat atatac 16

<210> 895
<211> 16

[0214]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 895
aggaacaaag ccaagg 16

<210> 896
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 896
cggcagcggt gaccag 16

<210> 897
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 897
gccttgatag gccagg 16

<210> 898
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 898
agagaaagga gcccaa 16

<210> 899
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 899
gtccacacag cggcca 16

[0215]

<210> 900
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 900
ggctcggcag acagca 16

<210> 901
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 901
ggcttaaaga acatac 16

<210> 902
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 902
ggcgacggct gtggcc 16

<210> 903
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 903
gagcattaag acccca 16

<210> 904
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0216]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 904
aggcagcacc tggcaa 16

<210> 905
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 905
agtggacacg ggtccc 16

<210> 906
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 906
tcacacttgt gaggac 16

<210> 907
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 907
aaagcaacgg gtgatg 16

<210> 908
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 908
gtaagatgga aagaga 16

<210> 909
<211> 16

[0217]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 909
ctgggatgct ccgtct 16

<210> 910
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 910
tgcattccag acctgg 16

<210> 911
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 911
tgctaacaac cttcag 16

<210> 912
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 912
taccatgcca gtgcca 16

<210> 913
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 913
cggcagcaga tggcaa 16

[0218]

<210> 914
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 914
tgccaggcca tggagg 16

<210> 915
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 915
ggaggaggca cccaga 16

<210> 916
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 916
gagcagctgg cagcac 16

<210> 917
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 917
ggaacaagag ctcaat 16

<210> 918
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0219]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 918
atccatggga agaatc 16

<210> 919
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 919
ctccattaat caggga 16

<210> 920
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 920
atagagcaga gtaaag 16

<210> 921
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 921
gcacactgcc gagtca 16

<210> 922
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 922
caggtttctt cctctg 16

<210> 923
<211> 16

[0220]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 923
gtgagcttgg caggca 16

<210> 924
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 924
tttctggctc agttcc 16

<210> 925
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 925
ccgtaaaaat gaggag 16

<210> 926
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 926
ggaaaaagtt ccatgc 16

<210> 927
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 927
aaggagggac agttgt 16

[0221]

<210> 928
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 928
tctagaaaag ttggct 16

<210> 929
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 929
acggatcctt ggcgca 16

<210> 930
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 930
tcaaggccag ctccag 16

<210> 931
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 931
acttgctggc ctgtct 16

<210> 932
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0222]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 932
ctccaggcct atgagg 16

<210> 933
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 933
tgcggaaacc ttctag 16

<210> 934
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 934
gaggactgtg caggag 16

<210> 935
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 935
aaggctagca ccagct 16

<210> 936
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 936
ggatatcctg gcagtg 16

<210> 937
<211> 16

[0223]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 937
gaaaaagcta gtggtc 16

<210> 938
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 938
cttgaaatgc cctttc 16

<210> 939
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 939
tacatttcag acggtg 16

<210> 940
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 940
attatagcag ccacta 16

<210> 941
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 941
atttattcag ctcatg 16

[0224]

<210> 942
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 942
tgggaaagtc aagagt 16

<210> 943
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 943
gccaactatt attatt 16

<210> 944
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 944
ggtatccccg gcgggc 16

<210> 945
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 945
tgcaggatct tggtga 16

<210> 946
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0225]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 946
gataagtgct caatac 16

<210> 947
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 947
ctggatagca acagct 16

<210> 948
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 948
cgccacaggc cttggt 16

<210> 949
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 949
ccaattatta taactg 16

<210> 950
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 950
agccaggctg tgccaa 16

<210> 951
<211> 16

[0226]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 951
ctccaggttc cacggg 16

<210> 952
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 952
attaaaggat ctggtc 16

<210> 953
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 953
cagacatatg caaggt 16

<210> 954
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 954
gcccaaggga gaggag 16

<210> 955
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 955
gttattattg aatggt 16

[0227]

<210> 956
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 956
caggaggctg caagca 16

<210> 957
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 957
caggaagcag cccaag 16

<210> 958
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 958
ctccactgat cagtcc 16

<210> 959
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 959
ccaaatatgc tgcaga 16

<210> 960
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0228]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 960
agagacagga agctgc 16

<210> 961
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 961
cacagaaact acagag 16

<210> 962
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 962
gggcacattc tcgaag 16

<210> 963
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 963
cggccgctga ccaccc 16

<210> 964
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 964
gcacccttgg ccacgc 16

<210> 965
<211> 16

[0229]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 965
ccagatggag agagac 16

<210> 966
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 966
ggctagtggg ctgcct 16

<210> 967
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 967
ccctgccccg tgccag 16

<210> 968
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 968
gcctaacgca gctctg 16

<210> 969
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 969
gaggaatgag aagggc 16

[0230]

<210> 970
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 970
ccgcacggtc acatga 16

<210> 971
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 971
gtgccacaag aagccc 16

<210> 972
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 972
gaagttgccg gcagcg 16

<210> 973
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 973
taaattcggc cgccag 16

<210> 974
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0231]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 974
aaagaggtcc acacag 16

<210> 975
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 975
ctgttagcat cacggt 16

<210> 976
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 976
ggccagggtg agctcc 16

<210> 977
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 977
gagagaggag ggctta 16

<210> 978
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 978
aaaacagctg ccaacc 16

<210> 979
<211> 16

[0232]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 979
cgggcgacgg ctgtgg 16

<210> 980
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 980
acacgagcat taagac 16

<210> 981
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 981
gcaggcagca cctggc 16

<210> 982
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 982
cagtggacac gggtcc 16

<210> 983
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 983
ctgcaagtca ggcttg 16

[0233]

<210> 984
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 984
tttaaagcaa cgggtg 16

<210> 985
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 985
agctacactg aggctc 16

<210> 986
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 986
gactttgcat tccaga 16

<210> 987
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 987
ggcagaggaa agccag 16

<210> 988
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0234]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 988
tgtcacattc cagggc 16

<210> 989
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 989
agatagacag atgcct 16

<210> 990
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 990
cgccaggtgc cggctc 16

<210> 991
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 991
gcggaagcat ccccat 16

<210> 992
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 992
ccccacagtg agggag 16

<210> 993
<211> 16

[0235]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 993
acattgggag cagctg 16

<210> 994
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 994
cggaacaaga gctcaa 16

<210> 995
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 995
ccctatccat gggaag 16

<210> 996
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 996
agctaagcct ccatta 16

<210> 997
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 997
gcatagagca gagtaa 16

[0236]

<210> 998
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 998
tgcacactgc cgagtc 16

<210> 999
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 999
ccaggtttct tcctct 16

<210> 1000
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1000
tgtgagcttg gcaggc 16

<210> 1001
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1001
gtttctggct cagttc 16

<210> 1002
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0237]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1002
acccgtaaaa atgagg 16

<210> 1003
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1003
acggaaaaag ttccat 16

<210> 1004
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1004
ctcaaggagg gacagt 16

<210> 1005
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1005
aaacaggtct agaaaa 16

<210> 1006
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1006
cacttgctgg cctgtc 16

<210> 1007
<211> 16

[0238]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1007
ctccacggat ccttgg 16

<210> 1008
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1008
ttcaaggcca gctcca 16

<210> 1009
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1009
ataaactcca ggccta 16

<210> 1010
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1010
cgtcgctgcg gaaacc 16

<210> 1011
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1011
gtccacgccg gcggcg 16

[0239]

<210> 1012
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1012
caaggctagc accagc 16

<210> 1013
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1013
gaaatctggg caggat 16

<210> 1014
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1014
caccacagct agtgag 16

<210> 1015
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1015
cactatttcc agaaca 16

<210> 1016
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0240]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1016
aataatctca tgtcag 16

<210> 1017
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1017
caaattatag cagcca 16

<210> 1018
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1018
gatttattca gctcat 16

<210> 1019
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1019
ccacagtacc tatgac 16

<210> 1020
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1020
caaatgcgga ccaaaa 16

<210> 1021
<211> 16

[0241]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1021
aggtatcccc ggcggg 16

<210> 1022
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1022
atgcaggatc ttggtg 16

<210> 1023
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1023
cgataagtgc tcaata 16

<210> 1024
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1024
aaagaaggga cttcac 16

<210> 1025
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1025
acttagacta cgggtt 16

[0242]

<210> 1026
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1026
tccttaaatg aatgtt 16

<210> 1027
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1027
cttgatcagg ctggga 16

<210> 1028
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1028
ggtaatccgc tccagg 16

<210> 1029
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1029
tcccattaaa ggatct 16

<210> 1030
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0243]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1030
acacatgacc gaccag 16

<210> 1031
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1031
ctccagccaa gccctt 16

<210> 1032
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1032
tctggataca ctgttg 16

<210> 1033
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1033
ggtcaggagg ctgcaa 16

<210> 1034
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1034
tgctcaggaa gcagcc 16

<210> 1035
<211> 16

[0244]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1035
ccctaaggcc tccagt 16

<210> 1036
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1036
ctgaacagca cctctg 16

<210> 1037
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1037
ttagagacag gaagct 16

<210> 1038
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1038
cttatagtta acacac 16

<210> 1039
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1039
ctcctcgggc acattc 16

[0245]

<210> 1040
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1040
ccggccgctg accacc 16

<210> 1041
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1041
ggcacccttg gccacg 16

<210> 1042
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1042
gcccaagcca cctccc 16

<210> 1043
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1043
aggaaagtct cagggc 16

<210> 1044
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0246]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1044
agcccctgcc ccgtgc 16

<210> 1045
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1045
ggcctaacgc agctct 16

<210> 1046
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1046
aggcaccaag aggatg 16

<210> 1047
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1047
gcggatttca gacttg 16

<210> 1048
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1048
ccggaagttg ccggca 16

<210> 1049
<211> 16

[0247]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1049
cgtgccacaa gaagcc 16

<210> 1050
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1050
gcctttaaat tcggcc 16

<210> 1051
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1051
gcaaagaggt ccacac 16

<210> 1052
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1052
ggcactggag gtcccg 16

<210> 1053
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1053
ctcaactcgg ccaggg 16

[0248]

<210> 1054
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1054
taggagagag gagggc 16

<210> 1055
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1055
gcaaaacagc tgccaa 16

<210> 1056
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1056
gcagcgggcg acggct 16

<210> 1057
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1057
ctctcacacg agcatt 16

<210> 1058
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0249]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1058
agcaggcagc acctgg 16

<210> 1059
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1059
gcagtggaca cgggtc 16

<210> 1060
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1060
gtatggaact gcaagt 16

<210> 1061
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1061
attttaaagc aacggg 16

<210> 1062
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1062
aaacctaaaa tagtgg 16

<210> 1063
<211> 16

[0250]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1063
gggcagagga aagcca 16

<210> 1064
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1064
ttccatgctc cttgac 16

<210> 1065
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1065
atacactcag gtttct 16

<210> 1066
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1066
acccaggcgg ttctgc 16

<210> 1067
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1067
gtcactggag ctcctg 16

[0251]

<210> 1068
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1068
aaaggcggaa gcatcc 16

<210> 1069
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1069
gtgaaatgcc ccacag 16

<210> 1070
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1070
gcacattggg agcagc 16

<210> 1071
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1071
acggaacaag agctca 16

<210> 1072
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0252]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1072
caacgatgtt tgtccc 16

<210> 1073
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1073
gaaagctaag cctcca 16

<210> 1074
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1074
tggcatagag cagagt 16

<210> 1075
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1075
ctgcacactg ccgagt 16

<210> 1076
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1076
tccaggtttc ttcctc 16

<210> 1077
<211> 16

[0253]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1077
gtgtgagctt ggcagg 16

<210> 1078
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1078
cgtttctggc tcagtt 16

<210> 1079
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1079
tgttacccgt aaaaat 16

<210> 1080
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1080
taacggaaaa agttcc 16

<210> 1081
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1081
tgctcaagga gggaca 16

[0254]

<210> 1082
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1082
caaaacaggt ctagaa 16

<210> 1083
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1083
cttcaaggcc agctcc 16

<210> 1084
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1084
acacttgctg gcctgt 16

<210> 1085
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1085
ctgcaaccat gagcgc 16

<210> 1086
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0255]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1086
ctagaggccg tgcgcg 16

<210> 1087
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1087
gcaaggctag caccag 16

<210> 1088
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1088
gaaactggga aatctg 16

<210> 1089
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1089
gtcaagcacc acagct 16

<210> 1090
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1090
cctcaagggc ttggtt 16

<210> 1091
<211> 16

[0256]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1091
aatctatgca gcaaaa 16

<210> 1092
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1092
aacaaattat agcagc 16

<210> 1093
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1093
gaccacagta cctatg 16

<210> 1094
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1094
accaaatgcg gaccaa 16

<210> 1095
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1095
ggcaacctcc acggat 16

[0257]

<210> 1096
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1096
gaggtatccc cggcgg 16

<210> 1097
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1097
catgcaggat cttggt 16

<210> 1098
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1098
tgcttggtac ccgata 16

<210> 1099
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1099
cctaaagaag ggactt 16

<210> 1100
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0258]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1100
aggcattgac ttgtca 16

<210> 1101
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1101
tacctagcat ctgctg 16

<210> 1102
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1102
acagactagg agcctg 16

<210> 1103
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1103
ccgcccggta ccgtgg 16

<210> 1104
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1104
aggcatccca gacagg 16

<210> 1105
<211> 16

[0259]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1105
gcacacatga ccgacc 16

<210> 1106
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1106
ccccatgcca gcccaa 16

<210> 1107
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1107
attaatcttc tggata 16

<210> 1108
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1108
ggacagggtc aggagg 16

<210> 1109
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1109
ggatacaggt gctcag 16

[0260]

<210> 1110
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1110
acacacactg tctacc 16

<210> 1111
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1111
cctcaggtgg aatcag 16

<210> 1112
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1112
gaataacagt gatgtc 16

<210> 1113
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1113
accttatagt taacac 16

<210> 1114
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0261]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1114
tcctcctcgg gcacat 16

<210> 1115
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1115
cccggccgct gaccac 16

<210> 1116
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1116
tggcaccctt ggccac 16

<210> 1117
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1117
ggtcaaggct gaactc 16

<210> 1118
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1118
taggaaagtc tcaggg 16

<210> 1119
<211> 16

[0262]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1119
aggcaatagt gactgt 16

<210> 1120
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1120
ctggagactg gaggcc 16

<210> 1121
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1121
gaaagagagg caccaa 16

<210> 1122
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1122
tgcggatttc agactt 16

<210> 1123
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1123
gaataaactc caggcc 16

[0263]

<210> 1124
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1124
gtagaggcag gcatcg 16

<210> 1125
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1125
cagaagggtt cggcct 16

<210> 1126
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1126
ggctttgttt gcttga 16

<210> 1127
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1127
gggcaaagag gtccac 16

<210> 1128
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0264]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1128
catcaggcct acttca 16

<210> 1129
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1129
gagaagtgga tcagtc 16

<210> 1130
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1130
tgcaaaaagg gcctgg 16

<210> 1131
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1131
ctgcaaaaca gctgcc 16

<210> 1132
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1132
gcgcagcggg cgacgg 16

<210> 1133
<211> 16

[0265]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1133
atccagccag ctccac 16

<210> 1134
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1134
tagcaggcag cacctg 16

<210> 1135
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1135
ggcagtggac acgggt 16

<210> 1136
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1136
ggcagaacca gagtat 16

<210> 1137
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1137
caatagttgc ctatac 16

[0266]

<210> 1138
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1138
agacacaccc attggc 16

<210> 1139
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1139
ggccgggatt ccatgc 16

<210> 1140
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1140
acgcagcacc ccaccc 16

<210> 1141
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1141
aaggagagtt atacac 16

<210> 1142
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0267]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1142
ggacacaacc gtgtat 16

<210> 1143
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1143
acccatcctg ggatgg 16

<210> 1144
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1144
ggaaaggcgg aagcat 16

<210> 1145
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1145
ttgaatggtg aaatgc 16

<210> 1146
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1146
cggcacattg ggagca 16

<210> 1147
<211> 16

[0268]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1147
cacggaacaa gagctc 16

<210> 1148
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1148
ccccaacgat gtttgt 16

<210> 1149
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1149
cagaaagcta agcctc 16

<210> 1150
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1150
gcacagcctg gcatag 16

<210> 1151
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1151
actgcacact gccgag 16

[0269]

<210> 1152
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1152
gttccaggtt tcttcc 16

<210> 1153
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1153
tgtgtgagct tggcag 16

<210> 1154
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1154
agccagccca atctgc 16

<210> 1155
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1155
cctcactgtt acccgt 16

<210> 1156
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0270]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1156
gataacggaa aaagtt 16

<210> 1157
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1157
ataaatgtct gcttgc 16

<210> 1158
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1158
agcaaaacag gtctag 16

<210> 1159
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1159
acttcaaggc cagctc 16

<210> 1160
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1160
aactgaacgg cggcgc 16

<210> 1161
<211> 16

[0271]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1161
acctagaggc cgtgcg 16

<210> 1162
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1162
cgcaaggcta gcacca 16

<210> 1163
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1163
ggcgaggcag aaactg 16

<210> 1164
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1164
tcaaggataa gtgact 16

<210> 1165
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1165
agaaacatcc tcaagg 16

[0272]

<210> 1166
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1166
taatctatgc agcaaa 16

<210> 1167
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1167
ccaaatttcc acatga 16

<210> 1168
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1168
aaggaatacc tgaagg 16

<210> 1169
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1169
cctcagatac ctctgc 16

<210> 1170
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0273]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1170
gtatagtaga tgataa 16

<210> 1171
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1171
tgccaggcaa cctcca 16

<210> 1172
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1172
tgaggtatcc ccggcg 16

<210> 1173
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1173
acatgcagga tcttgg 16

<210> 1174
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1174
agccagtagt tactgt 16

<210> 1175
<211> 16

[0274]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1175
gaagatgtga catcca 16

<210> 1176
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1176
gagcagactg atggaa 16

<210> 1177
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1177
gtggtaacag cctcct 16

<210> 1178
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1178
ggacagacta ggagcc 16

<210> 1179
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1179
attcatccgc ccggta 16

[0275]

<210> 1180
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1180
aggtaggcag aggcat 16

<210> 1181
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1181
ggccgggtca gcacac 16

<210> 1182
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1182
ggcccatgct tgtggc 16

<210> 1183
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1183
aggaatggat taatct 16

<210> 1184
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0276]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1184
tctaagtgca ggcggt 16

<210> 1185
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1185
cagcaaggtg ggcaga 16

<210> 1186
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1186
gcacagtccg aactgt 16

<210> 1187
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1187
gcggaaatgg cctggc 16

<210> 1188
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1188
ggagaataac agtgat 16

<210> 1189
<211> 16

[0277]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1189
aaccttatag ttaaca 16

<210> 1190
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1190
gtcctcctcg ggcaca 16

<210> 1191
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1191
cacacttgct ggcctg 16

<210> 1192
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1192
tcccggccgc tgacca 16

<210> 1193
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1193
ctggcaccct tggcca 16

[0278]

<210> 1194
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1194
agacatcacc ggattt 16

<210> 1195
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1195
ctgtaggaaa gtctca 16

<210> 1196
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1196
ggacacacaa tcacct 16

<210> 1197
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1197
cagtaacagt tctaac 16

<210> 1198
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0279]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1198
cttattatcc ctttcc 16

<210> 1199
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1199
tcaaattctg caggaa 16

<210> 1200
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1200
ccgaataaac tccagg 16

<210> 1201
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1201
gagtagaggc aggcat 16

<210> 1202
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1202
ccaaagccag aagggt 16

<210> 1203
<211> 16

[0280]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1203
ttctaagtgc cacggg 16

<210> 1204
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1204
caatgatgtc ctcccc 16

<210> 1205
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1205
tcccgatcaa atgtcc 16

<210> 1206
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1206
gcagagaagt ggatca 16

<210> 1207
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1207
tgccaacctg caaaaa 16

[0281]

<210> 1208
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1208
atacagtcct gcaaaa 16

<210> 1209
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1209
agctcagcag ctcctc 16

<210> 1210
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1210
atccaggagg ccaaag 16

<210> 1211
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1211
gggtagcagg cagcac 16

<210> 1212
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0282]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1212
tggcagtgga cacggg 16

<210> 1213
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1213
ggagaagtaa ggtcac 16

<210> 1214
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1214
gtcaatagtt gcctat 16

<210> 1215
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1215
gttcaagggt aagccg 16

<210> 1216
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1216
tggcacaaac tgacac 16

<210> 1217
<211> 16

[0283]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1217
ttaagagtgg actcct 16

<210> 1218
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1218
ccaaagtgca gacggc 16

<210> 1219
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1219
ggccacggtc acctgc 16

<210> 1220
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1220
ccccagacac ccatcc 16

<210> 1221
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1221
ccggaaaggc ggaagc 16

[0284]

<210> 1222
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1222
gcacagctcg acctgt 16

<210> 1223
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1223
ggacatcggc acattg 16

<210> 1224
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1224
gcacggaaca agagct 16

<210> 1225
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1225
tttcacactc accccc 16

<210> 1226
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0285]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1226
atccagaaag ctaagc 16

<210> 1227
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1227
tgctagcaca gcctgg 16

<210> 1228
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1228
cactgcacac tgccga 16

<210> 1229
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1229
ggttccaggt ttcttc 16

<210> 1230
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1230
ctgtgtgagc ttggca 16

<210> 1231
<211> 16

[0286]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1231
tcagagccag cccaat 16

<210> 1232
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1232
gagcttcctg gtctgt 16

<210> 1233
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1233
gtgataacgg aaaaag 16

<210> 1234
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1234
agataaatgt ctgctt 16

<210> 1235
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1235
ttcaagttac aaaagc 16

[0287]

<210> 1236
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1236
gcaacttcaa ggccag 16

<210> 1237
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1237
agccagtctc actgcc 16

<210> 1238
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1238
gctgacggtg cccatg 16

<210> 1239
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1239
gaacgcaagg ctagca 16

<210> 1240
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0288]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1240
ccaaatcgga acccac 16

<210> 1241
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1241
acagaacttt cccttc 16

<210> 1242
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1242
taaattcgat tcccac 16

<210> 1243
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1243
aggcagtaat gggcaa 16

<210> 1244
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1244
tccaacactg aggacc 16

<210> 1245
<211> 16

[0289]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1245
aaaggcaaca cttctt 16

<210> 1246
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1246
caatatttac tggttg 16

<210> 1247
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1247
cttacaaatt acaaca 16

<210> 1248
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1248
tctgactgcg agaggt 16

<210> 1249
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1249
tggtgaggta tccccg 16

[0290]

<210> 1250
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1250
aagacatgca ggatct 16

<210> 1251
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1251
gaccaatggg tttgat 16

<210> 1252
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1252
gagaataccc agtccc 16

<210> 1253
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1253
gctcaaggga aaggcc 16

<210> 1254
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0291]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1254
ggacaagagt gcatca 16

<210> 1255
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1255
ggccttacct gatcaa 16

<210> 1256
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1256
ctagaaccct tcattc 16

<210> 1257
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1257
tctcacctgg ttggaa 16

<210> 1258
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1258
gttaagagtg cagggt 16

<210> 1259
<211> 16

[0292]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1259
ccgtaggtct tggcta 16

<210> 1260
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1260
agctgtacct gggttc 16

<210> 1261
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1261
cctagaggaa ccacta 16

<210> 1262
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1262
acatgaattt caggca 16

<210> 1263
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1263
tctcagccag gccaaa 16

[0293]

<210> 1264
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1264
ccctattata gccttt 16

<210> 1265
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1265
ctccaccagg ctgcct 16

<210> 1266
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1266
cccgtcctcc tcgggc 16

<210> 1267
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1267
ccatcagacg gccgtg 16

<210> 1268
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0294]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1268
tgtcacactt gctggc 16

<210> 1269
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1269
ggcatcccgg ccgctg 16

<210> 1270
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1270
gcaggctgcg catgct 16

<210> 1271
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1271
tgcaagcaga agatag 16

<210> 1272
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1272
caggaactga cctgac 16

<210> 1273
<211> 16

[0295]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1273
tacagctgct agttat 16

<210> 1274
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1274
gtgcaggcca tggtct 16

<210> 1275
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1275
atatacgaac tcaggg 16

<210> 1276
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1276
ggccttaaga gaacag 16

<210> 1277
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1277
gaccagctgg cttttc 16

[0296]

<210> 1278
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1278
cccaaagagt attggg 16

<210> 1279
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1279
aactattcgg tgtatc 16

<210> 1280
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1280
cccaactgtg atgacc 16

<210> 1281
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1281
caaagcaggt gctgca 16

<210> 1282
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0297]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1282
aggtaagaca gcctcc 16

<210> 1283
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1283
gatgacatct ttggca 16

<210> 1284
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1284
gaccatacag tcctgc 16

<210> 1285
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1285
gagaaactgg agcagc 16

<210> 1286
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1286
tagcagatcg ctgacc 16

<210> 1287
<211> 16

[0298]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1287
actcaagcac cctcat 16

<210> 1288
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1288
catgctggcc tcagct 16

<210> 1289
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1289
tggtggcagt ggacac 16

<210> 1290
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1290
aatgaggcag gtaata 16

<210> 1291
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1291
cctcagggca ccatcc 16

[0299]

<210> 1292
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1292
gggaaaacac catctt 16

<210> 1293
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1293
agcatctacc tggcaa 16

<210> 1294
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1294
gtgtacccag ggcaag 16

<210> 1295
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1295
aagcacatgt ctagcg 16

<210> 1296
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0300]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1296
agtcagggtc cagccc 16

<210> 1297
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1297
cattttaaag ctcagc 16

<210> 1298
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1298
ctcaagggcc aggcca 16

<210> 1299
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1299
gcacccgagc acagct 16

<210> 1300
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1300
gcccacggac atcggc 16

<210> 1301
<211> 16

[0301]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1301
ctggcacgga acaaga 16

<210> 1302
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1302
gatgagggcc atcagc 16

<210> 1303
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1303
ggctagatgc catcca 16

<210> 1304
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1304
ccgcaggcca cctttg 16

<210> 1305
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1305
agacagtgca tgcacc 16

[0302]

<210> 1306
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1306
tctggttcca ggtttc 16

<210> 1307
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1307
ttcctgctgt gtgagc 16

<210> 1308
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1308
aagaagaggc ttggct 16

<210> 1309
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1309
caccgagctt cctggt 16

<210> 1310
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0303]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1310
gtgaatcagg cctggg 16

<210> 1311
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1311
ggacagaccc aaaaga 16

<210> 1312
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1312
tgctacaaaa cccaga 16

<210> 1313
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1313
cccgagccag tctcac 16

<210> 1314
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1314
cctggagctg acggtg 16

<210> 1315
<211> 16

[0304]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1315
ggaacgcaag gctagc 16

<210> 1316
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1316
ttccaaacca aatcgg 16

<210> 1317
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1317
ggacaaaact gcaagt 16

<210> 1318
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1318
ttctaaattc gattcc 16

<210> 1319
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1319
ttagaaaggc agtaat 16

[0305]

<210> 1320
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1320
caaggacggc accaag 16

<210> 1321
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1321
gaagggatga ctaagt 16

<210> 1322
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1322
aggaaaccgt ggacct 16

<210> 1323
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1323
cctacttaca aattac 16

<210> 1324
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0306]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1324
gggcagtgcg ctctga 16

<210> 1325
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1325
ttggtgaggt atcccc 16

<210> 1326
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1326
gaagacatgc aggatc 16

<210> 1327
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1327
ggcagaccaa tgggtt 16

<210> 1328
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1328
taagatttga agcact 16

<210> 1329
<211> 16

[0307]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1329
ctgaactgta agctca 16

<210> 1330
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1330
ggcactagca ggagtt 16

<210> 1331
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1331
atggattcag ctcaga 16

<210> 1332
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1332
tccaactaga accctt 16

<210> 1333
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1333
cactgaagag gtctca 16

[0308]

<210> 1334
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1334
aggaacctga agatca 16

<210> 1335
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1335
taataatgcc cccgta 16

<210> 1336
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1336
agttagccca ggtgag 16

<210> 1337
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1337
cgccacccta gaggaa 16

<210> 1338
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0309]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1338
agcaattcag tggctg 16

<210> 1339
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1339
ctccagcgca ggtctc 16

<210> 1340
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1340
gtgtaaaata aagccc 16

<210> 1341
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1341
ggagatacac ctccac 16

<210> 1342
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1342
tcccgtcctc ctcggg 16

<210> 1343
<211> 16

[0310]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1343
ggacagtgac agctgg 16

<210> 1344
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1344
ctgtcacact tgctgg 16

<210> 1345
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1345
cacgccggca tcccgg 16

<210> 1346
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1346
gcgcaggctg cgcatg 16

<210> 1347
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1347
atgcaagtga gtgagt 16

[0311]

<210> 1348
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1348
ggaaagaaca gcctcc 16

<210> 1349
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1349
gatacagaca cccacc 16

<210> 1350
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1350
taccataact ccccac 16

<210> 1351
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1351
atcaaactag ccaacc 16

<210> 1352
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0312]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1352
gaagacggag taaggc 16

<210> 1353
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1353
ggctggacca gctggc 16

<210> 1354
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1354
ggcccaaaga gtattg 16

<210> 1355
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1355
gaaactattc ggtgta 16

<210> 1356
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1356
ggcattggtg gcccca 16

<210> 1357
<211> 16

[0313]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1357
tgtgacacaa agcagg 16

<210> 1358
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1358
cgaaggtaag ccgcct 16

<210> 1359
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1359
cctcattgat gacatc 16

<210> 1360
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1360
tgaccataca gtcctg 16

<210> 1361
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1361
gctcgccccg ccgctt 16

[0314]

<210> 1362
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1362
ggctgagtcc agagta 16

<210> 1363
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1363
gaaatgggaa tctgct 16

<210> 1364
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1364
ccatgctggc ctcagc 16

<210> 1365
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1365
cagctataga gcggca 16

<210> 1366
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0315]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1366
gaacagctca gcctca 16

<210> 1367
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1367
agccttagtt tctcag 16

<210> 1368
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1368
tcccagtggg agctgc 16

<210> 1369
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1369
ccacagcatc tacctg 16

<210> 1370
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1370
ccaggaagag cacctg 16

<210> 1371
<211> 16

[0316]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1371
agaaagcaca tgtcta 16

<210> 1372
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1372
agccagtcag ggtcca 16

<210> 1373
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1373
aaccatttta aagctc 16

<210> 1374
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1374
cactcaaggg ccaggc 16

<210> 1375
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1375
agcacccgag cacagc 16

[0317]

<210> 1376
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1376
agtcattctg cccacg 16

<210> 1377
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1377
cctggcacgg aacaag 16

<210> 1378
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1378
gagatgaggg ccatca 16

<210> 1379
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1379
gcgcacctgt ctccag 16

<210> 1380
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0318]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1380
tcctaggtga tggctc 16

<210> 1381
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1381
tgagacagtg catgca 16

<210> 1382
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1382
ctctggttcc aggttt 16

<210> 1383
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1383
gttcctgctg tgtgag 16

<210> 1384
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1384
gtaagaagag gcttgg 16

<210> 1385
<211> 16

[0319]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1385
tcaccgagct tcctgg 16

<210> 1386
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1386
ggccagtgaa tcaggc 16

<210> 1387
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1387
agagaggaca gaccca 16

<210> 1388
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1388
aaatgctaca aaaccc 16

<210> 1389
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1389
ggcaacttca aggcca 16

[0320]

<210> 1390
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1390
cgctgctgca acgacg 16

<210> 1391
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1391
accaggaccg cctgga 16

<210> 1392
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1392
cggaacgcaa ggctag 16

<210> 1393
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1393
gtcataaaga aattgc 16

<210> 1394
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0321]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1394
tggcagaatt ttcccc 16

<210> 1395
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1395
tttcattcta aattcg 16

<210> 1396
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1396
ctttacccaa agcctt 16

<210> 1397
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1397
catagcggga gaactt 16

<210> 1398
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1398
gcagaaggga tgacta 16

<210> 1399
<211> 16

[0322]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1399
agccaggaaa ccgtgg 16

<210> 1400
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1400
ccctacttac aaatta 16

<210> 1401
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1401
aggcggcggg cagtgc 16

<210> 1402
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1402
cttggtgagg tatccc 16

<210> 1403
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1403
ggaagacatg caggat 16

[0323]

<210> 1404
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1404
aggcagacca atgggt 16

<210> 1405
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1405
ctagaaggtg gtgcag 16

<210> 1406
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1406
ccatagtcaa ctgtac 16

<210> 1407
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1407
agccaatggg aggcac 16

<210> 1408
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0324]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1408
gggcaacttc aaggcc 16

<210> 1409
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1409
gggcagagca aatgga 16

<210> 1410
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1410
gttcacccca agctct 16

<210> 1411
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1411
ctccactgaa gaggtc 16

<210> 1412
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1412
gatttaaccc tccaaa 16

<210> 1413
<211> 16

[0325]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1413
gttaataatg cccccg 16

<210> 1414
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1414
gctgagttag cccagg 16

<210> 1415
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1415
aaacagtgct cgccac 16

<210> 1416
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1416
tacagagcaa ttcagt 16

<210> 1417
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1417
tgccaggcag gtccag 16

[0326]

<210> 1418
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1418
caatatctaa caataa 16

<210> 1419
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1419
gtctaggaga tacacc 16

<210> 1420
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1420
gtcccgtcct cctcgg 16

<210> 1421
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1421
aatcagcagg tggctg 16

<210> 1422
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0327]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1422
actgtcacac ttgctg 16

<210> 1423
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1423
gccacgccgg catccc 16

<210> 1424
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1424
agcacgcgca ggctgc 16

<210> 1425
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1425
ccacatctgc ctggcc 16

<210> 1426
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1426
tgccaggtca tgcaat 16

<210> 1427
<211> 16

[0328]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1427
gggatacaga caccca 16

<210> 1428
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1428
ccataccata actccc 16

<210> 1429
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1429
caattacacc agcaat 16

<210> 1430
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1430
ctgcgaaaat attttt 16

<210> 1431
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1431
ccacaggctg gaccag 16

[0329]

<210> 1432
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1432
cctcaaccgc tcccat 16

<210> 1433
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1433
gagataggaa actatt 16

<210> 1434
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1434
ggtcaccggc tggtct 16

<210> 1435
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1435
tcccactctg tgacac 16

<210> 1436
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0330]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1436
acagacacta agctct 16

<210> 1437
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1437
ggcctcattg atgaca 16

<210> 1438
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1438
ctgaccatac agtcct 16

<210> 1439
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1439
ctccatgcgc tcgccc 16

<210> 1440
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1440
ctagagatgg ctgagt 16

<210> 1441
<211> 16

[0331]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1441
acggaaatgg gaatct 16

<210> 1442
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1442
gtccccatgc tggcct 16

<210> 1443
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1443
atacagagat gttaag 16

<210> 1444
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1444
tcttattcca ggctgg 16

<210> 1445
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1445
agctgaccag ctgtgt 16

[0332]

<210> 1446
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1446
tgccaaggtc ctccac 16

<210> 1447
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1447
caaaaacaga cccagc 16

<210> 1448
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1448
aaatagatgc tccagg 16

<210> 1449
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1449
cgaggaaaag aaagca 16

<210> 1450
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0333]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1450
ctgcagccag tcaggg 16

<210> 1451
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1451
tcggaaccat tttaaa 16

<210> 1452
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1452
ccccactcaa gggcca 16

<210> 1453
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1453
cagcacccga gcacag 16

<210> 1454
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1454
aaaagtcatt ctgccc 16

<210> 1455
<211> 16

[0334]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1455
gcctggcacg gaacaa 16

<210> 1456
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1456
ctggagatga gggcca 16

<210> 1457
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1457
gcacagcctg tgacca 16

<210> 1458
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1458
gccgagtcag tcctag 16

<210> 1459
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1459
gctgagacag tgcatg 16

[0335]

<210> 1460
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1460
cctctggttc caggtt 16

<210> 1461
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1461
agttcctgct gtgtga 16

<210> 1462
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1462
aagtaagaag aggctt 16

<210> 1463
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1463
ctcaccgagc ttcctg 16

<210> 1464
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0336]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1464
cgccaggcca gtgaat 16

<210> 1465
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1465
acagagagga cagacc 16

<210> 1466
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1466
agtcaccata ttaata 16

<210> 1467
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1467
tgcaatgcca gccacg 16

<210> 1468
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1468
agccgctgct gcaacg 16

<210> 1469
<211> 16

[0337]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1469
gccaccagga ccgcct 16

<210> 1470
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1470
cctcggaacg caaggc 16

<210> 1471
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1471
agcatgagtt ctgtgt 16

<210> 1472
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1472
cagcacactc agacag 16

<210> 1473
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1473
aaaaggattg gtctaa 16

[0338]

<210> 1474
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1474
ccctttaccc aaagcc 16

<210> 1475
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1475
aatcagcctt caaggg 16

<210> 1476
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1476
ggcagaaggg atgact 16

<210> 1477
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1477
tcgacaacag gttttc 16

<210> 1478
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0339]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1478
tgacatggaa gaaacc 16

<210> 1479
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1479
gcaggcggcg ggcagt 16

<210> 1480
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1480
tcttggtgag gtatcc 16

<210> 1481
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1481
tggaagacat gcagga 16

<210> 1482
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1482
tgcattggca caagaa 16

<210> 1483
<211> 16

[0340]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1483
agttagaggc caggaa 16

<210> 1484
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1484
tcccatagtc aactgt 16

<210> 1485
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1485
ttgcaaagct tccagt 16

<210> 1486
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1486
atgtagtcga catggg 16

<210> 1487
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1487
cgagaagtgg aaacca 16

[0341]

<210> 1488
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1488
gtgaaagctg agttca 16

<210> 1489
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1489
gggtggtaat ttgtca 16

<210> 1490
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1490
aataactgat ttaacc 16

<210> 1491
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1491
gttcattcca ctgctt 16

<210> 1492
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0342]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1492
caacgcacat cgagca 16

<210> 1493
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1493
accaaacagt gctcgc 16

<210> 1494
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1494
aataaggtct ggctca 16

<210> 1495
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1495
acagatgcca ggcagg 16

<210> 1496
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1496
tcaatatcta acaata 16

<210> 1497
<211> 16

[0343]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1497
ctgtatgctg gtgtct 16

<210> 1498
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1498
ggtcccgtcc tcctcg 16

<210> 1499
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1499
catgagaaag accccc 16

<210> 1500
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1500
tgactgtcac acttgc 16

<210> 1501
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1501
ggccacgccg gcatcc 16

[0344]

<210> 1502
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1502
gttgagcacg cgcagg 16

<210> 1503
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1503
ctccaccaca tctgcc 16

<210> 1504
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1504
cgtgccaggt catgca 16

<210> 1505
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1505
tgggatacag acaccc 16

<210> 1506
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0345]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1506
taaaagactc catgcc 16

<210> 1507
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1507
gcaattacac cagcaa 16

<210> 1508
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1508
gcacagagtg atggtt 16

<210> 1509
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1509
ccccacaggc tggacc 16

<210> 1510
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1510
ctgcaccggg catgcg 16

<210> 1511
<211> 16

[0346]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1511
ccctaccata gccagg 16

<210> 1512
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1512
ccccagggtc accggc 16

<210> 1513
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1513
gcacacagac actaag 16

<210> 1514
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1514
aaccaggcct cattga 16

<210> 1515
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1515
gctgaccata cagtcc 16

[0347]

<210> 1516
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1516
ctatcctgta gcatca 16

<210> 1517
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1517
gacggaaatg ggaatc 16

<210> 1518
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1518
ggcagaccag cttgcc 16

<210> 1519
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1519
ggtccccatg ctggcc 16

<210> 1520
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0348]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1520
tagcactcat catttc 16

<210> 1521
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1521
gacgagaatc aactct 16

<210> 1522
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1522
caccaggact cctgtg 16

<210> 1523
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1523
ggcttgtggg tgccaa 16

<210> 1524
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1524
ctccaagtgg agtggg 16

<210> 1525
<211> 16

[0349]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1525
actaaaatag atgctc 16

<210> 1526
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1526
tgccagagcc cgagga 16

<210> 1527
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1527
gggcactgca gccagt 16

<210> 1528
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1528
gacaagtcgg aaccat 16

<210> 1529
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1529
ggcaaggagg ctgccc 16

[0350]

<210> 1530
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1530
gcagcacccg agcaca 16

<210> 1531
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1531
taaaagtcat tctgcc 16

<210> 1532
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1532
tgcctggcac ggaaca 16

<210> 1533
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1533
agttagctgg agatga 16

<210> 1534
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0351]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1534
accaaggcac agcctg 16

<210> 1535
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1535
tgccgagtca gtccta 16

<210> 1536
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1536
gtggagcggg ttggct 16

<210> 1537
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1537
ccctctggtt ccaggt 16

<210> 1538
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1538
tcagttcctg ctgtgt 16

<210> 1539
<211> 16

[0352]

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1539
gtgaagtaag aagagg 16

<210> 1540
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1540
actcaccgag cttcct 16

<210> 1541
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1541
ttagaagcat ctccgc 16

<210> 1542
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1542
ggcaacagag aggaca 16

<210> 1543
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 1543
taaaaagtca ccatat 16

[0353]

<210> 1544
<211> 27001
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 1544

cattgcaaat acaattccag ttacaggcaa caggaaggaa aaccacctct gtcagcaaac 60

aatgagctcc cactctgtgc tgcgatggtg gctcaatgcg gatagctctg accttacctc 120

atggagtcac tgtcaaccca ctggttgcac agtctttgtg ccctggctct ctggagtgag 180

gtctttgcaa acaaagtggg aaatgcagca actttggact ccagcaccta gattccgagc 240

aggtcatttc actcagaata tgctgtgcat ctgcaatgac ggatcataaa gccgcctttg 300

tttcttccca gtattgacag cccttccaga aagagcaagc ctcatggcat gccacatgta 360

caatctgagg ccaggagctc tctttccct tttcatcctc ctgcctagta cacaataggt 420

gtttactgga tgcttgtcca gttgagttct tgaacatggt gtgtaaaagg aatctttgca 480

aattgaatct tctggaacgc tgagcttgtg cctaccatag aattctgaac gtacctatat 540

gacatctttg caaacttaaa acctgaatct ttgcagtata aatcccttga aacgcatgga 600

ggctgggcat caaaagcaag cagtatcttc aaggaacagc tagtcggtaa ggtcagtgtg 660

cagggtgcat aaagagcaga ggccggcggg ggtccaagat aagtttagaa ggttgccagg 720

ttaaggtcgg tggaaagaat tcggtgggca gggaggagtc catagtagga ttgattcaga 780

agtctcactg gtcagcaggt gacaaggtgg acccaggaaa cactgaaaag gtgggctggg 840

cagaactcgg agtctggcat cccacgcagg gtgagaggcg ggagaggagg tgcctctaga 900

gcgccgaccc gccttccagc ccagttagaa tttgggagtt ttttcttccc tctgcacgta 960

atctgacgct gtttggggag ggcgaggccg aaacctgatc ctccagtccg ggggttccgt 1020

taatgtttaa tcagatagga tcgtccgatg gggctctggt ggcgtgatct gcgggcccca 1080

ggcgtcaagc acccacaccc tagaaggttt ccgcagcggc gtcgaggcgc tcgtggttgc 1140

aggagggcgc cgccgctcag ttcagggtcc gagcctggag gagtgagcca ggcagtgaga 1200

ctgtctcagg cgggccggga cgtgtcgttg cagcggcggc tcccagctcc cagccaggat 1260

tccgcgcgcc ccttcgcgcg ccctgagcct gaactccagc tcctgcacag tcctccccac 1320

cgtaaggctc aaggcgccgc ccgcgtggac cgtgcacggc ctctaggtct cctcatcagg 1380

acggcaacct ctcccctggc cctgatgggt accgtcagct ccaggcggtc ctggtggcct 1440

[0354]

ctgccgctgc cactgctgct gctcctgctc ctgggtcccg ctggcgcccg tgcgcaggag 1500

gacgaggacg gcgactacga ggagctggtg ctagccttgc gttccgagga ggacggcctg 1560

gccgacgcac ccgagcacgg agccacagcc accttccacc gctgcgccaa ggtgcgggcg 1620

gaggggtggc aggcctgggg gaacccgcag ccgggacggt gcgatgctgt ttcctctcgg 1680

gtctcagttt ccccccattt aagagaggaa gtggggtgca ggtctccgag ggctcttcgc 1740

ttggcacgat cttggggact gcaggcaagg cggcgtggga ggacgggtcg tggggagcgc 1800

ggtggagagc ggggacggcc ggcctttcgg ggacttgcgg gggcgtgcgg ctgcgctatt 1860

cagtgggaag gctcgcgggg ttgggagact gcgaggctga gggagggcgg gcagagcact 1920

gccagggtct cctgcccaga tttcagactt tccgcctcgc cgcggcacag gtgggtgaag 1980

aagtgaatgc ctggaaagca ctgggaacgc accagacaca gaggaagtgg gcttgccatt 2040

atagtgggtt ccgattcggt ttgggaaata tgggcagcgg aggatggagg gcctggagag 2100

aaggccctac ccgagacagg agcggggtgg gaaggactgc agatgctggg agcgcgaggc 2160

aatttcttta cgacacagaa cttatgctgt agtattccat ctgtttcaat tgaagaaaag 2220

aaccagctga aggggcaggg gagaaggggc ggagttattc tcgaggccca ttggtgtcct 2280

ttaggactca ggcagggaag ggcccttggt gctctggagc cggaggtggc gcgcctggta 2340

ctgggacccc gcagttgagc ccggcgcctc agcccacctg gctgtctgcc gaccgaccga 2400

gggtgaggcg agtttgctca acgactctgc cagcatctgg ccctcaggct gtgggaagct 2460

tcttcccggg gcggggtcac tagtttttc taagtattat cagcccagga cttggctgag 2520

gttctgtgtc ccccagcttg gagtcagatc tggggttgaa tgatggcttc ctctcactag 2580

ctgtggtgct tgacaagcca cttatccttg agcctccatt gcctagtctt taaaaaggaa 2640

gtgacaatcc tccctaaggg ctcagtggca gcagatgggg agatgaaggg aaagttctgt 2700

tgaccatgag tgacctcact catgcaagcc cagggaggga tcacttgcag ttttgcccct 2760

gtctgcagcg tgacctgttg gtgacattgt ctttgctcca aactacagct cctggggcag 2820

aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gccccatctg agtgttctgg gtggcaggat 2880

ggcaggtcct tactcagctc agtatagtcc tcttccttgt tccctgagcc tttgactttc 2940

tagagggatg ttgtggggtt gtggccagga taagaaaagg cacttcaagt taccactgct 3000

ccaaaacgac tgttctggaa atagtgagta ccccatcctg agaggtgagt aagcagaggc 3060

tgtatgacca cctgaaccaa gcccttgagg atgtttcttc tctggtggaa atttggaaca 3120

[0355]

ggagcctcct cacgtttatt tattcattca ttcaatggat attctgtggg agtcgaattt 3180

agaatgaaaa tatttttgg caagcagaaa agaattttta gaccaatcct tttgttttag 3240

tcatgagaaa ctgaggctca gagagaggag gtcaccccag gtgcattaga actgggtttc 3300

cagaactcac attccactgc acagagtact ctcccaattc attcgatttt tatttagcgg 3360

aaggcatttt tagatgaatc tttgaagcat tagtaggagt tcagcgatga cgatgtcagg 3420

agaattttat tctaggatta ggaggtacca tgaacaaagg cacagagctg ggaaaaccag 3480

aggtggagga taaggagcac atgtccacag ttctttttct ttttttgaga tggagttttg 3540

ctcttgttgc ccaggctggg gtgcaatggt gcagtctcag ctcactgcaa cctccacctc 3600

ccaggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccaagaag ctgggattac aggcgcctgc 3660

caccacaccc ggctaatttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcacca tgctggtcag 3720

gctggtcttg aactcctgac ctcctcagat ccactgattt gtccgccttg gtctcccaaa 3780

gtgctggaat tacagttgtg agccactgcg cccaggctcc acagttcttt atccaccttc 3840

tgaaatgtaa aatgttctga aaaccaaaag gtttttctgt gatttatttg atggtagcat 3900

ctgacgtgaa ctgacatgag attatttta atctagttgt gtgaatatgt gtattcatgt 3960

attttgctgc atagattaca catgcagctc cagattcctc caagcaggct ctctgattgc 4020

ccactactgt ctttctaaaa tccaaacaag ttctgaggtt caaaaccgat ttggccctaa 4080

ggctttgggt aaaggggggtg aactctgttc tactctgact ggagtccaag atgcgtatat 4140

acagagatgt gggtggtgag gctgcaaagg taggttgagg taggggccaa ggaggagcat 4200

ggagtttgga cttgatccat gaggctgtgg ggagccagtg aaggttcttg agcaggtgtg 4260

tctgcctgag agcagctgga gcagacgaga gctaaaacca aacaaatcac ctgcagatcg 4320

tggctgctat agtttgtccc ctccaaatct catgtggaaa tgtggtcccc ggtgttggaa 4380

gtggggccta atgggaggtg tttgggtcgt gggggaggaa cccccatgaa aggcttggtg 4440

ccatccttgt gataatgact agattctccc tctatgattt cccttgaagg ctggttatta 4500

aaaagagctt ggtacctccc tctcttctct cttgcttctt ctcttgccat gtgatagatc 4560

tctgcacatg taggctcccc ttcaccttct gccatcaggg gaagcagctt aaggccctca 4620

ccagaagcag atgctggtgc catgcttctt ggagagcttg cagagccatg agctgaataa 4680

atccctttc cttataaatt acccaccttc aggtattcct ttatatagca acacaaaagg 4740

actaagacag tggccctgac tcttctctct ctttaagaag tgttgtcttt gctcacttag 4800

[0356]

tcatcccttc cgcctgcatt tgtagagcat ctggatggga gatttctaca accgtcactc 4860

ttgaccttcc cagcaggcct gtgtcatacg tactatggtc tccacaatac agcggagata 4920

tctgaggccc agagaggttg agtgacttgc tcatggccac acaaccagta aatattagag 4980

ctggaattca ggtccacggt ttcctggctc caaagccatg agtttttccc tcagtttatt 5040

ctgattgggg caggggggag gaggtggcct ttgggcaggg ccgccacggg taaccaggcc 5100

catagagagc tggctgcagg tacagaggaa aacctcttgt cgagtgcggc ccatggttcc 5160

cattttgcc tgactggcac atttgaaagt gttatataac tatgtgaata ataatagttg 5220

gcctatatgc gtttttttaat ttgcttttgg gtccgcattt ggtaacttct ttatcactta 5280

ctacactctg ttgtgcctct tttgttgtaa ttctaatttg taagtagggg tgagataaag 5340

tacacatagg gtttgctggg tttcttccac gtcatcatgt tcctccttgc acggggccag 5400

gatccgtgga ggctgcccgg cacctacgtg gtggtgctga aggaggagac ccaccgctcg 5460

cagtcagagc gcactgcccg ccgcctgcag gcccaagctg cccgccgggg atacctcacc 5520

aagatcctgc atgtcttcca tcaccttctt cctggcttcc tggtgaagat gagtggcgac 5580

ctgctggagc tggtgagcca ccctttctgg gaatggcact tcctgatagg gctgggccac 5640

tgcatataca ctggggactg tgctcagtag gcctattgct gaaaatcaga aggggacagc 5700

aagtatgtat tgagcactta ttgggtacca agcacagtaa ccactggctt tctgtatgga 5760

attcccttta agcctggcca tgccccagtg gtatgtccat cttcatttga aagttcagag 5820

gggaccacac agacagctag gggtaggacc tggatcaaac tcagtggtct gcctgccagc 5880

cattcttatg ccaatgcatc tgctacctat ggaaaccttt agggacaagg ccctgggatg 5940

ttcaatggag cctgagtcat tttataaaaa agcatgactc aagggtctac aatttctttg 6000

aggctgctgc tatcagagta aagaccctac tttaggacag ggtggccctc ctccctcctg 6060

gatgtcacat ctttggtgga gaggcagaaa ggggactggg tattctcctc accctggccc 6120

taatgcttca aatcttaaaa aaaaaccttc ttgtttttgc ttctgcccca ccttctagcc 6180

cacctctttt cctggcctgt cacttgatga gagcgtgtgt cattttcaca ctgattctcc 6240

acatggcagg gggtgctttt cagcctcctg cagacagtga ggcccagggt cttgcccaag 6300

gtcacacagc atgtaatggg cagggtcaga gtctggactt gggtctccta gctgcactgt 6360

actgctgctc cacgggttaa tcagctcagc atcccgtggc tgaacagcga cctcatacca 6420

aggcctgtgg gaccatgaca gggattgata gggtccctgc cttaggaacc cgtagtctaa 6480

[0357]

gtagaggaga ctgacaagtc aatgccttcc atcagtctgc tcaacacaca tttaccaagc 6540

gcctactgtg tgctgcagag gcgaagatga cacagcccag gcctttccct cgagcttaca 6600

gttcagaagg agagactgat cagtgaccgc cagccagtac agctgactat gggacaatgt 6660

gctcagcagt ggggcgagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacaagc 6720

cccacaggcc agggcagctg ctcagaggag agtaggccaa gcagaagcca agcggaaagc 6780

tgcaggcatt tgccattgag acctgggctt caaactgggc atcctaccag cctgggtttg 6840

agtcccaccc agccccttat tagttgttta accctgggca aatgccttca cctctctgag 6900

cctcattccc ctatctgtaa accagttata ataatgggaa cattcattta aggactaaat 6960

gaggttgtga agcattcagc agatgctagg tatagaaact cgccaaagtg ggggcaggtt 7020

aagaagcctc tggggatacc aaggcatcca gggactagtt gtggcaggaa gctgttacca 7080

cttaggtctg aagggtaagg agagggaata gttttccctc tgcccaattg gagctggtgg 7140

catggaggag aggctgcccg tggggagtca cctgagagtt caccgctgcc atgcgcaggg 7200

agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgcacagttt tttgtttttg tttttgtttt 7260

tgagattctg ttgcccaggc tggagtgcag tggtgccatg tcagctcact gcaacctctg 7320

cctcccgggt tcaagcaatt ctcatgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggtgt 7380

gtgccaccat gcccagctaa tttttgtatt tttaatagag atggagtttc accatgttgg 7440

ccaggctggt ctcgaactct tgacctcagg tgatccccca cctcggcctc ccaaagtgct 7500

gggattacag gcatgagcca ccgcgcccag ctgcagatgc actcttgtcc ctctaactcc 7560

tgctggtgcc tcccattggc tgagcctaaa tggaggcttt gcaagggagc tggtgctgca 7620

gtttgcactg agcaggctgg agaaggctgg ggaatagact gggggacaaa ccgaattgcc 7680

agtgctgtta tgtcatgatt taggcatagt gtccagggcc tgagcttcac tccgtgtcca 7740

tcctgcccag agccttagca cagcctggct cccagacaag atgtcaagtc cagaatcctt 7800

cctaaaagga atcctttgtg ctaggccttg ttgcagggat atgggagtgc taggctccca 7860

gcctgatcaa tgagtgagaa aactcaggct cctagtctgt cctccggggc accaggaggg 7920

agtctgccgg gacaaggtgg gaggctgctg ggctgggata tggggacagg tgtgatcagg 7980

tgaggccagg ctgtggctgt gtttgctgct gtccagatgg cttaagcaga atcccccaac 8040

ctctctggct tctgcaggcc ctgaagttgc cccatgtcga ctacatcgag gaggactcct 8100

ctgtcttcgc ccagagcatc ccatggaacc tggagcgaat tactcctgca cggtaccggg 8160

[0358]

cggatgaata ccagcccccc agtaagaccc cccatctgtg cgctgcccct tcacacctga 8220

gctgaatcca tttgctctgc tctggccttg cctccctgcc agtggtttcc acttcttggg 8280

gggctttggg actcagcacc tccactgacc ccttttttc tgtcccatcc ccaacccctg 8340

cagcccccac tgcctgcctt cctgtagctc cacaaatgca aaagtcttgc cttaaatgat 8400

cctcttttcc tccttgtctc ttgttttcct cttctctcca tttggaatgg cccagcaggc 8460

tgcacttacc ttagaaggag ggttcatctg atggtgactc tacctagggc ccctccccag 8520

gcctctataa ctcccagtgc cctgcagact ggaccagacc ccttaatggg acagacacaa 8580

cccggactgg gatgcccctg cctagcttcc tgttttgctg ctctccctgc ctccagctct 8640

gtttggcttt ctggatctcc ctgcatggcc cactttgtgt cttccctcta ggcctttcct 8700

tccactgttc cctctgcctg gtgtggcctg actgtgggag ggagggagga ggagtagcca 8760

tggaaaacag tctgcattct agcagggcct tgcaggtggc aattccttgc aggtggcaat 8820

tcagtcaggg aagactctag atgcacctgg cctgaggaga ggatgaaggg ttctagttgg 8880

actgtgttaa gtttgaggtg cccatggtgt gaggtctgca gctcagtgca gagacaatgc 8940

aatgtggtgg gtccgtgcaa catggtgcca ggacgcagag cttggggtga actcagcttc 9000

cacccttac cggttctcgt ggggtcttgg gaagccactt cgttctatta gtcttgtctt 9060

tcttgtctgt aaaatgggca cataaccctg tccctgtcct tctcacaggt tgctgtgaga 9120

ctccagtgag ttgaagggtg tgcagatgct tttggaagtg aaaagttggg ggcttctgtg 9180

tgactttgca tactgtatga ccttgcatat gtctgagttg ctgccattgc aacagatcag 9240

agctggtggg caggaggtgg agatagggtt tgtgcggggg acatcctctg gcaagggtgg 9300

cagcagcaga agcgaggggc ctggttggtc atgtgtgctg acctgacctg ggcagcctgt 9360

ggccagggag aggacagctc ctctgtagga ggagcctgtt cctttccaac caggtgggac 9420

ctcttctgtg gattcctgga gccccctgca ctccacattg gcgcctcagg gacctcccgg 9480

agcaggctaa tatcagagac tgagagggac actggcagag ggtcacagag gccccagtcc 9540

aggcagaaga ccaagaagat cttgcccccc aagttagttt cctagcactg ctgtgacaaa 9600

ctaccacccc cttgttggaa caaattgatt ctctgcagta ctggaggcca gaagcctgaa 9660

tcagtgttgg caggaccacg ttctccccgg gagctccagg gagaagcttc tcttgtctcc 9720

tctgtgtccc aacagcggca gcacacccat cccagcctct gtcttcacac agccttctct 9780

gtgtctctct cctcttcatt gtctcataag gacactcgtt gttggatttg gggccaactg 9840

[0359]

gatcatccag gatgatctca tgtggagaac cgtaaccaca tctgcaagga ccctttttcc 9900

aaataaggtc acagccacag gcggtgcggg ttaagatgtg agtgtaccct ttggcagcca 9960

ccattccctc ctctcccttg ggccagaagc agacgtgggg ccctttcctc cccataggat 10020

gcccatggat tgtcccccctc cccacttccc ccgagtgtct gtgggaagtg gcaggaatgg 10080

caggcagggg tgtggaaccc cttctggagt cacatcaagg gcttggctgg aggatgtcct 10140

cctggagctg ttgcgctggc atggggcagg ctggctgggc ccagcagcag cctcttcatt 10200

catggggagg ccacaggcat gggccctgga gctggctgcc gccctcaaac ccagactctg 10260

cactcttaac tgtgtgaccc tgcacacatc actcaccctc tctgatcctc aggttcctag 10320

gttcctctgc aaaagcgagg gaatagtaag cctcgctctg gggggctgtt aggagggtta 10380

aatgagttat tgctatagca tgcatttctc tgtcaggtat tgagtgaggt gctgtgattt 10440

tagccctgca tttttctttt cttaccattc aacaataacg tcttgagcac ccactgtgtg 10500

ccaggcaccg tattaggtgc tggggataca aaggtgaatg aaatggacgt ggtctctttc 10560

cccaacagtg tatccagaag attaatccat tccttaaaca aatgctatcg acacaaatta 10620

gttccggata ggctgagagc tctgaaggag tgcaggcaac tgtgagcctg tgtatccggc 10680

agaaggatca ggaaaggctt cctggaggaa gcgctgttcc agccaagacc cacgggggca 10740

ttattaacca ggccaagggg acagtgtcca agcagaggaa tgaacatgga ctgaagctgt 10800

gaggcaggag ggagtgtagc ctgtacagaa gggactgagg ctggtgagac cagcagggcc 10860

tgggtgacct ccagggcaga tgtgaaagga agaactcggc cacagtctga gcttctcagg 10920

cgcatggcag ggctgcctgg tgagagctaa tgagctccct gctctggagg tatgcacgca 10980

ggactgggct cccacctgcc agaggccgca gagctttctg taccaaccta gaggctggaa 11040

gaggccactc caaggcctct ttgcccctga gagtggtggc ttttcttgag gccaccttgc 11100

cacactgtca cacggaacta gcagcctctg cctcacccag gggtttggag gatagagggg 11160

ggcctaggaa gggccccaga ggccctgtgt cctgtccgag ctgaaaccct ttccactgga 11220

aggaagccca aggatgttcc tgtgggggct ttggcttgtg ctttccctcc agctgtagag 11280

gccatggtgg ggctgtgggc cctgggtggg cgctccaggc ttacagcctc tctcctggca 11340

gtgtcttacc aagagctgcc ccttcgccag gcccgcctgc cctctgctgg ccatgcttgc 11400

agcctcctga ccctgtccca gcaggagagt gcgctggtgt cagcgggcag gaactgcctg 11460

tatttagaag ttgtggggct gcgctggggc cacaccccag gcccagggat gtgacctcac 11520

[0360]

agtggtcaca tcatcttgca gcggacccca agtacagctc ctggagcaga tggtggtccc 11580

aagcacaggt gggaccagaa aggattgtca cctgggctaa ctcagctgcg gcctcagttc 11640

cctcctcaca cacgacgagc agcatggact ggaatcctgc ccagcaggcc tttggcttga 11700

tgtgcgttgt gtggcttatg tccaggtggg gaagcagctt ctgtgctgtc ttctagatga 11760

gcctgtatcc cctgggctgt ctgccaatgt atccagttgt accgtcagcc tggaagctct 11820

gagggagaac cttgggctgc ttcctaagca cctgtatccc ctgtagccag ctcggggcct 11880

ctgctaggag cagaccgagc atggcctatg ggcctggcac catctggcct ctgcccacct 11940

tgctggcctt gtcatgtgtc tgcccctccg acattccata gcccagttca atatctagtg 12000

gttcctctag ggtgaccagc acccttggt ctccacatgt cttcaggtcg gagctcacag 12060

cgctctcaac taccccttcc cagtgcagca ccgggcacgt ggtagatgcc tactgatgag 12120

tgaaagctcc taacacactc ggagagcaag gactctgcct catcccgcag cctgggagga 12180

caggcagact gccgaggacc tgcccagcat gctacagaag taaccgaagt gcgcatgggc 12240

actgatcagt ggagcgtcct gctgagactg gaggccatag ggcagggcga atagtgtctg 12300

tgcaggctgg ggactcacag ttcggactgg gcccagccct actgccacag tgggtgggtg 12360

ggaggacgta ggactgggag ctgaccttgc ctgaaattag tgtgggatct cagagcagcc 12420

actgaattgc tctgtagtgg gctaaatagt ggccccccaca gatacacaca cccagacaga 12480

gcctgtgagc cggaccttat ttggagaaaa ggtccttgta gatgtaatta agcatctcaa 12540

gatgacatca tctggattat gcggtgggct gtaagtccgg tgatgtgtct ttatgagcga 12600

aaggcggagg gagatttgag acacacagga ggggccactt ggagacagag gcagagattg 12660

gagaaatgtg accacaagcc agggagcatc agcagctacc agaagccgga agacgtgagg 12720

cagggttctc cctggagcct tcgttgctga gtctgggaat ttgttactga agccataaga 12780

agcgacgaca ctccctgagc ctcccgtact tgctcacctg tcctgagatg agaatctcta 12840

ctccgcagca tatttggagg atcactgccg gggacacaga ggtgctgttc agatagcact 12900

tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcaggttgat tgacagccca gagggctacc 12960

atctggttcc acctgaggcc ctgcttctcc tggctgcagg ggttccaggg ccaggccatt 13020

tccgctggcg caggactctt ctagcagcaa cctgcctaag tcttcctttg gcctggctga 13080

gagtttctga gacccgcact ggagcggagg tgcttccttc cttgcttccc ttcttcctcc 13140

cccccgtctc cgcccagtgg gctggacctg ccttgcatct gtgagctctc cctactttct 13200

[0361]

cctacacccc aatctttgtc ctgcacaggc aactccctca gtgagtctct tgcagctttt 13260

accccagtgc cggcttcttg gagaatccaa actgatccaa ttaggtatag ggtaggctct 13320

cggtgactgt tttctctgag gccgtgactc gtgtgaggcg gaagcagccc ctgtgagccc 13380

ttctggtagc ttgtggagtg cagaatgctt ggacctggag tcaggaggcc cagacacaca 13440

tcctgtccga gctgcagctt cctgtctcta aaatgagccg accagcgcag gcggccagac 13500

atcactgtta ttctttgagt ctttaaatca tgttgtcttt ctcgcagact cggtgagctg 13560

tgaaaagcta taataggggc tttattttac actatgatat tatttcttga acattcatat 13620

tattgttgga tattgatatt aatatgaagg agcaggatga cttgggtcct tcctggcagt 13680

agcattgcca gctgatggcc ttggacagtt atctgccccc tctaggcctc cctttccttg 13740

tctatgaaat atagaatagg atctagcgtg cgaggatttt tttggaggtt caatgagtga 13800

atatatttaa ggtgctttca ccagtgcctg ggatgtactc cacagtttct gtgtgttaac 13860

tacaaggttg acttcatgct cattccctcc tctcccacaa atgtcacctt ggaaagaagg 13920

aggcagcctg gtggaggtgt atctcctaga caccagcata cagagtgacc accgggaaat 13980

cgagggcagg gtcatggtca ccgacttcga gagtgtgccc gaggaggacg ggacccgctt 14040

ccacagacag gtaagcacgg ccctctggtg ggagggctgc ctctgcccat atccccatcc 14100

tggaggtggg tggagactcc cgtccaagag tgttgcagct gtactgctgg gctacagtcc 14160

ccagctgtca ctgtcccctc cctgccatca gttgtgggaa gggtgttcat ccatccagcc 14220

acttgctgat ttgttatggg gtgggggggt ctttcttatg tggtccttgt gttggctgag 14280

caggccagca agtgtgacag ccatggcacc cacctggcag gggtggtcag cggccgggat 14340

gccggcgtgg ccaagggcgc cggcctgcgt agcctgcgcg tgctcaactg ccaagggaag 14400

ggcacggtca gcggcaccct cataggtgag tgatggcccc agacagcgct ggtctctctc 14460

catctggacc tggcctggga agtggcttgg gctgggccca gggagagcta gtctcctaac 14520

caagaatgct gtggcagcct ctgccgcaga gccagagaac cagagtgcca aagctggcag 14580

ggtccccagt gaccacgagt gcagatgaag aaacccaggc cccaagaggg ttacgcaggt 14640

agcccaagga gtgcagactt gaccctgggt cagtgacctt tccacaattc cacactgctc 14700

ccctttcaa acctggtgac atctttgtgt cttttgtgat gttatcttca atgtggaggg 14760

actcgaggtg atctaagcaa acttcttcta tcttctgctt gcatacttct gagaccagag 14820

gactcactta cttgcatgac tggccctgca ggtcacactg gccaggcaga tgtggtggag 14880

[0362]

gaactggcag aggacttttt ctagactatg actctgttta gtccatctgg cggccccct 14940

gtgaagtccc gctgagaact aggactccgg gggcctgtgg acagagaaga gggagggtgc 15000

tctcccttac tgacttcctc ctgtggccac tgagcaaggc ctctgtacaa catgccctgg 15060

ggctggcctt gccatagctg ctgaacagtt gatgaaacca gtccagagag gggaggtgac 15120

tgcccagggt cacacagctc aagctgatga tgtcactggg aaaggtgcca gctctgggca 15180

gcagcttgac ttccactgca ggccccaggc cccagggtca aacactggct ctggagccag 15240

cggaagcagc ccatgggtcc gtttgaaagg ctgaggaggc ccaggagtct tccctgtgtc 15300

tgccctgaga ctttcctaca gagtacaggt tttgatgttc agttttaaag gcaagaatca 15360

ataaccttcg gccccatcag gtgacccctt gtgcctgtcc caccccttta ttgactgacc 15420

tcggctcagt caggccagtt cctgaaggtc agtgtgtgga ggggaggctg ttctttccca 15480

gaaaggcctt ccccaggcct ggtgctctgg cctctggagg acttcctgga gaagtccctt 15540

ctttggcatc ccagtcagtg tatgggaagc ccttactgca tgacctggca cggggcaggg 15600

gctcaacagt cactactgcc ttccttggcg ctgccatttc ctcctctgta agcaggtgat 15660

tgtgtgtcga gtctgagcac acagataagc acacagcagg tgcttaataa ctagcagctg 15720

caggctgggt gtggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc gaggtgggca 15780

gatcacctga ggttaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctcta 15840

ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtggt ggtgggtgcc tgtaattcca gctacttggg 15900

ggctgaggca ggagaatcac ttgaacccag gaggtggagg ttgcagtgag ccgagattgt 15960

gccactgcaa tccaacctgg gtgacacagc aagactccat ctcaaaaata aataaataaa 16020

tacataacca gcagctgtaa atgtggctgt tgttcttcac ctccacactc agtgccactc 16080

cgctcccttc ctccgtggtg tgagggtcct cactagctgt cttctaggag gagcatggct 16140

gtgagattcc agctccatcc ttggccacag ctcctggaga catctcagag accaggatct 16200

ggaaggctcc cacaccccat ttgacagggg agaaactgtc agttccaggt ccccttgcac 16260

atcagggcca gagctgagtt aggctcccag tctccaggcc actgggccag agctcacagg 16320

ctggcaaagg gttagaactg ttactggtgg ctgggtgtgg tggctcacac gtgtaatctt 16380

agcactttgg gaggctgagg ctggcagatc acgaggtcag gagatcgaga ccatcctggt 16440

gaaaccccgt ctctactaaa actacaaaaa attagccagg tgtggtggcg ggggcctgta 16500

gttccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacccaggag gcggagcttg 16560

[0363]

cagtgagtcg agatctcgcc actgcactcc agcctgggca agagagcgag actccgtctc 16620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gagctgtcac tggtgacagt agcatgaggt agatcatggt 16680

ctacaccaaa atgggggatg tagtgccact gaggccagag ggaaccacac cctcaaaggt 16740

ggggagttat ggtatggggg ggtcctgggc gtggagtctt ttaattcttc agacaatcct 16800

gggagcagct gtccctgttt catagagagt ggggtcacac agctggtgag tgggcagcca 16860

agactctgtt caagtttgtg tgggttcaac acttgtggcc acggtggagg ggcatctgag 16920

ccaggcctca gagagtggca gggagaagtt gggtggggca gggcgccctt ctcattcctc 16980

tgaggctcat cctctcggtg cctccatttc ctggaaaggg ataataaggt tattgtgagg 17040

atcccctgag ttcatatatt cagacactta gagccaggca cacagaaggg ccggggtcgg 17100

ctagtttgat tgctgaggta attgctaata tcttccagtt tctattggtc aaggttccgc 17160

agagaagcag agccagtagg atgtatatat taagagtttc aaggaattgg ctcatgtgac 17220

cctgggggct ggcaagtctg aaatccacag ggcaggccag gcaattcctg cagaatttga 17280

tgttgcagta ttaagtccta aggcaggcct ggagtagaat tccttcttcc ctgggaggcc 17340

tcagtgtgtt ctctgcaggc cttcaactga ttagatgagg cccacccacg ttacggagag 17400

taacctgcct tactcagtct cctgatttaa atgttagtca catctaaaaa gtattttcgc 17460

agcagcattt ccactggctt ctgaccaaac atcaggtcac caagttgatc cccaaaatta 17520

accatcactc tgtgcctgta agggaggggc tgggaatggg gaacagttct ccccaggggg 17580

tgacctaggt ttgttcctcc caggcctgga gtttattcgg aaaagccagc tggtccagcc 17640

cgtggggcca ctggttgtgc tgctgcccct ggcgggtggg tacagccggg tcttcaacgc 17700

cgcctgccag cgcctggcga gggctggggt cgtgctggtc accgctgccg gcaacttccg 17760

ggacgatgcc tgcctctact ccccagcctc ggctcccgag gtaggtgctg aagctgctgc 17820

cccaagacgg ggagcgaagg gcaggcgggc ctcgtgggct tcttgcagca cgttcctgga 17880

ggctgaaccc ttctggcttt ggaaggagtc gtcagagccc ccccgccatg cgggaggctg 17940

gggaggaatg gcctcgagcc tccatcatcc cagagtctga acagcagtga ccccgccacg 18000

cccccacgta gcggcgccca cgaagccacg cccccacacc ccgtcctggc cactctccct 18060

cttgagggtc tcctggtagc cgcccccctcc ccatctccct ccccaggccc tgcgtcctct 18120

gcccaatagt cttagggccc gcccaatatt cttagggccc gcccaatagt cttaggccct 18180

ccccactatc cagatccctc cgcagctgca tgactgacca cttgagcgag gctaatgtga 18240

[0364]

atgggaacag ttgagggctc agacctcacc cgagggacat ccagagagtg tgccgcaggg 18300

ccgtgcagtg tggctgccgg gacacagaca cggagcctcg gccctgagga gctgggggc 18360

agtgaccgtc cctcctgtga ccaccactcc tccagtgtca ggtcactgcg ggtatctagg 18420

ggagagaatc ttgttccact tcaagtctgg aacttcaagt ctgtgtgtgt gcgcgcgcgc 18480

gttgtgggtg gggattgcgg agcagaagca tacctgacag cggtaaccca gatcctccct 18540

ggcctcggag gcttccctgg cagcccaatt taaaggcatc aagcaaacaa agcccaacac 18600

atctctgcct tgccctctca gtctcccccc gtggcactta gagccacctg atacaccgag 18660

tagtttccta tctccctcac tagaatgtaa actccacagg ggcattggga atgctgcctg 18720

gctatggtag ggacagaggg gagcaccagg gcggggcagg ggtgccagag ttctgcctgg 18780

ggagtcagat tttccttagg aggggacatt tgaatgggac ccaaacaggt gtatagcagt 18840

tgttcagccc agctggcaag gcctcagttt gcttctgcaa cccctctctt gggctccttt 18900

ctgtgccacc tacctcctca cctttccagg tcatcacagt tggggccacc aatgcccagg 18960

accagccggt gaccctgggg actttgggga ccaactttgg ccgctgtgtg gacctctttg 19020

ccccagggga ggacatcatt ggtgcctcca gcgactgcag cacctgcttt gtgtcacgga 19080

gtgggacatc gcaggctgct gcccacgtgg ctggtaagtc accaccccac tgccttggcc 19140

accgtgatgc taacagccct ttggcggtca gggtctgtgc caggacctcc agtgccaggc 19200

tctgtgcagg gggaccagag atgagacagg cctgatggtg ccttcatgga cactcagtct 19260

gatgagggag acgagtgcac agtgggaaca cgaggttagg gctgtattag agggagccca 19320

gaggaggcac ctgcccagcc cgagggtcag agaaggcttc ttggacaagg gacatttgat 19380

ctggagcttg atggatgaat aggagtccac ctggccgata agacagcaac taccaaggct 19440

tagaggtgtg acggaaggct gtcttacctc actgtgtgag ggactgcagg cggcttacct 19500

tctagaagag agcttggtgt ctctggtgtg tgcacgtgtt tttgtgtgta tgtgtgtgcg 19560

tgtgtgcact ggcaggagtc ccctgctggg gcaggagggt caggccgtca ccatctttca 19620

ccattcaccc ctgtaccagg cattgcagcc atgatgctgt ctgccgagcc ggagctcact 19680

ctggccgagt tgaggcagag actgatccac ttctctgcca aagatgtcat caatgaggcc 19740

tggttccctg aggaccagcg ggtactgacc cccaacctgg tggccgccct gccccccagc 19800

acccacaggg caggtaagca ggacggcagg gtgggcgagg ccaggctggg gcttgggagg 19860

tctgtgtgac cttgacagtc tctcccctct cccttgtctg tgtaaggagg atgacaccac 19920

[0365]

cttaaatagg attaaatgag aaggggctc tgaaagggct ttgcaatatt ttcataacat 19980

gtttttatag agacagttga gtatgttctt taagccctcc tctctcctac catgaactaa 20040

agatttttgt ggaggtcccc tcactcccag caccccctcc tcatcccagg cacttttgc 20100

aggttggcag ctgttttgca ggactgtgtg gtcagcacac tcgggtccta cacggatggc 20160

cacagccgta gcccgctgcg cccaggatga ggagctgctg agctgctcca gtttctccag 20220

gagtgggaag cggcggggcg agcgcatcga ggtggctacc cctccttcgt gtgtgtgtgt 20280

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtga gtgctgggcc ctgagggacc 20340

cgcagcaagc ccctccatcc tcgacactcc agctcttctg taagcttaca gggctggcca 20400

gagcaggagt ggggcactcc tcatctcacg ctgctggggg ccgctggaga gagccacagt 20460

gagaaggatt tcctagaggc tgcaggacag tgctggatgg attttcaatg ggtgctggat 20520

gggtgtcagc gtgagggtca gggatctgct actctggact cagccatctc taggcccttc 20580

tcactcaggt gctccatggt tctgggagct gagaaatctc aaaccagcaa aaaaggggaa 20640

ttgatgttga tgctacaggg tagtgcacag atgccatctg gtcgcagcgt tttggtggaa 20700

gggcagtgcc cagtcaggag agtgaggagg ggcaggcatt tctggcctgg gagatggtgt 20760

cttaatgctt gtgtgggagg cagagtgggt ggggtggagc ccgctgggtc cttgctttgg 20820

cctcttggat ttccctgtat ctccattttg aaaccactct gtgtttggaa gaacttttga 20880

gtattcagag ctgcccattg gcagaacagt ctactttggg caggagcgag ctccttgtcc 20940

ccagaaggct aggggcaggg tctgactggc ccctggtagg gacactgacg agggtgcttg 21000

agttgatcct gtctagtccc tttctctgtt ttcaaagccc attctaaagc agattcctat 21060

ttctgtcttt gactctcagg cccaaggggg caagcgggtc tgccgggccc acaacgcttt 21120

tgggggtgag ggtgtctacg ccattgccag gtgctgcctg ctaccccagg tcaactgcag 21180

cgtccacaca gctccaccag ctggggccag catggggacc cgtgtccact gccatcagca 21240

gggccacgtc ctcacaggta ggaggctggg cctgccctgg ggtgaggaga gttccctttc 21300

tccttatgca cccactgccc tcgaggcttg gtcctcatga gtgtgatcca tgagactgga 21360

acccgacttt ccattccata ctctggttct gtcacttcca tgccctttga ccctgggcag 21420

gtgaccttac ttctcgtctc agcttcctcc tccataagag ggaaaaaggt atcacctgcc 21480

tcattgtgtt gcgaggagat agggcactgg cctggagcat ggcaggtgct ttgcctaagg 21540

tggtgcagtt caggagaggc agctccagag agaggacccc ggctggggct gaaaggaggg 21600

[0366]

cagacctcgg tttgaatttc actctgccac tcgatagctc tgtgacctga gcaagttact 21660

taacgtctct gtatgaggaa atgatgggtg ctaagcactt agcttaatgc ttggacaata 21720

tagattctag ctatcgttac tattattgtc atcacctgtt gctttaaaat ccagtctctg 21780

gtataggcaa ctattgatag gctaccctgt gtcgaaaaca tgtccaggca ggtagcagga 21840

agtcacagat ggggactctt ggggcatcaa gggctggcgc cccaaggctg agctgttctg 21900

gttgggtgga gcgtgagagg tctgggaaga cagtggagct ccagcctgga ataagaggct 21960

cagagttgat tctcgtctga gcatgtccag gggagccact gagggtttgg gaacaggaag 22020

gtgagggtga gaacctaact ctgggcacag caggctggca tgtgggatgg atgttcagga 22080

aagatgagcg tagtcaggtg gctggtgccc ttgtccaggg gagaggctcc atccggtccg 22140

gggatcctgg cttggaggga agtccgccat gctgtaatca cactcccctt tggaagtgct 22200

cagccgatga actcacaggc acatgtcagt ttgaagtcat ggaatctgac tctatgaggc 22260

acacctcaaa gagccccatt ttgcagctaa gggaactgca ggctggacat gctgagtgac 22320

tgccctgagc ccttgcatct aggacataga gaatgctagt aaccacgacc ctaccatgtt 22380

cagagcacat gccaggctcc atgctggcgc ttcacacgtg tcatcttcac agtgtccctg 22440

tgagtaggtg cggtttctct ttccatctta caaatgagta aacagagcct cagtgtagct 22500

gagtaataac tattttcggt ttcttagcca atgcgtgtgt ctgactccta agcccatgga 22560

gggcatcccc aggtggtcca gacagacccc agcttaccgt tgaacttctg cctgctggct 22620

gcatggggag tttgggggaa gtttgagcat ctcaggccat agagcccctg cttcactgtc 22680

tccatctctg ggtggagaga tgatgttttt cctgagaaac taaggctcag gttgaatggc 22740

tctcccatgg gcacacagct ggtcaggagt ggagttgaga acacaggagt cctgatgctc 22800

aggccagcat ctcttatctt ctttgagttg tttctgggtt tcctagctcc tgcctcacac 22860

tttaaagaga gaaggtctga tggggatggg cactggagac ggagcattcc agcatttcac 22920

tatctgagct ggccttcctc tgacccaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 22980

ggcacccaca agccgcctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg tgtgggccac 23040

agggaggcca gcatccacgc ttcctgctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 23100

gagcatggaa tcccggcccc tcaggagcag gtgaggaggc ctgtgaggac gggtgggtgg 23160

ggtgccgtgg ggtggcgtga gtctctcctg tgcagctttt ctgggtcagt ttgtgccacc 23220

accataccgc catgcatcag ggtggcggtt tgccgggtag atgctgtggg cagcttccgc 23280

[0367]

cattgtgtgg acagtgtgtg tatgtatctg tgtgtggctg ggtctgtttt tgcttttgtc 23340

cagatcagta aggtttgttg cctgagtacc ccactccact tggtgtagaa tgtgcataaa 23400

tttgccataa agaaatacaa tatgcatgca tttattgatt gatctatttt tttctaagat 23460

ggggtcttgc tatgttgtcc aggctggtct caaattcctg ggctcaagcg atcctctggc 23520

ctcagcctcc ccaaatgttg ggattacagg catgagccac tgcacctggc ctctctgatc 23580

tatttaacaa acctgctggg aggttctcag ggtcaggagc agcactgggc tgtgaggaca 23640

cagagctcac tcagccatga cccagagggg gtgcctgagc tgcatgccga aggttgttag 23700

catgaccagc aaggcaagaa aaggccctgc ggagattagc gaggcacgtg ccaagccctg 23760

gaatgtgaga gccaggcctt ctagaaacct gggtgtggac atgaccaaca gttgctctgg 23820

aactctcctt tttaaaagcc agtgggagct tcttcaaagg cagccctaag gagtccgctc 23880

ttaaatgaac tcagactcgg ttttaaaatg caagtctgtg ttgattctgg tctggatggt 23940

gcattcctcc atagcaaaag acagtgttgt tcttggatcc actttccctg ggtgcactga 24000

gggctgcgag gttccaggtg ctcttccggg cactggggag ggatacaggc tggacagaca 24060

tgttgttctc cctcctggag catctgtttt agtgggggag gacagaaaac aaaccagtaa 24120

attacagagt actgaaaaga tgcgatggag aaaactatag caaggaaggg aatggggtgg 24180

gggagaagtc aggagaggtc ttgctgagaa ggtggaggaa atgggccatc aggcagggaa 24240

tgtgttccag gcagagcaaa ggccccgggg tggggatgcg cccgggagta ccaggaaacc 24300

agaggtggga gtagttacga ggtgggggat gcctcagagg ggacagggcc aagtcaggtg 24360

agaccgaggg ccacagtcag gagtcagctg gggccacaca ggggtccagc ctaggggggag 24420

tgcgatctgg cctggatctg aacctctcac tgtggcctag ctgctgagct gagaagagat 24480

gacaagggcc ttgggcagaa gcagggagac tggagggagg cggtggaggg tccaggcgtt 24540

ggggcggggc tcaggctgga gtctgaaggg agcctgcagg cctggtgggt ggacatggat 24600

gggagaaggg gaggacggca ccaaggctcg ggcccctgga cagatgcagt tgccattaag 24660

tgggatgggg caggctgtgg ggccgtcagt ttcagaagga agatgagttt ggcattggca 24720

tggtaggcat ctgtctgtcc ccgcgccccct caaaccaggc atgaagcagg agctcacgtg 24780

tttggtcatc gatggtgcag aaccgccggg gcgggaggtg cggggtggga gatatgtgtt 24840

tgtgtctcaa atgggctctg agccagggag ggctatctgc cccttggcct cacagcggga 24900

tgttggaggg agaaatgaag tgtaggtggg ggtcccgggc catgctggac tgtgctttct 24960

[0368]

tctcctcggc tctggcaggt tatcgtggcc tgtgaggacg gctggaccct gaccggctgc 25020

agtgccctcc ctgggacctc ccatgtcctg ggggcctacg ctgtagacaa cacgtgtgtg 25080

gtcaggagcc gggacgtcag caccacaggc agcaccagca aagaagccgt ggcagccgtt 25140

gccatctgct gccggagccg gcacctggtg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc 25200

catcccagga tggtgcctgg gtagggtcag gggctggggc tgagctttaa aatggttcca 25260

acttgtccct ccctcagccc tccatggcct agcccgaggg gacggggatg cttccacctt 25320

cctggagctg ctggcctggc ccttgagtgg ggcaggctcc ttgcccagaa ctcactctgg 25380

atgccccctc ccctggtgga ggtgccagga agctccctcc ctcactgtgg ggcatttcac 25440

cattgaaaca ggttgagctg tgcttggtgc tgccagctgc tcccaacatg ccaacatctg 25500

tgggcagaac ggcttttatt gagctcttgt tcggtgccag gcattcagtc ctcacgtctc 25560

caccaaggag gcaggattct tcccatgggt aggggaggag gtggtagggg cagcagggac 25620

aagcatcgtc agggggcgag tgtgaaagat gctgatggcc ctcatctcca gctcactgtg 25680

gggaagcccc ttggggctcc cttgattagt ggaggctcag ctttttggat ggcatctagc 25740

cagaggctgg agatcaacgc gtccctggtg gtcatgggct gtgccttgtt ttcctgagtg 25800

acctttactc tgctctatgc caggctgtgc taacaacacc caagggtggc ctgcagggag 25860

ccgtcaccta gcactgactc tgcagtgtgc aatggtgcac gcaccgtctc agccaacccg 25920

ctccactacc cagcagacta cacatttgca cccctgcttt acaggggaag caacctggaa 25980

ccagaggagg catgcctgcc aagctcacac agcaggaact gagccagaaa cccagattgg 26040

gctgcctctg aagccaagcc tcttcttact ttaccccgca ggtaacagtg aggctgggaa 26100

ggggaacaca gaccaggaag ctcagtgagt gatggtggaa cgatgcctgc aggcacggaa 26160

cttttcccgt atcatctagg cctgattcac tgtggcctga tggagatgct tctaagggat 26220

ggtgggagga gagggacaac tgtccctcct tgagcaccag ccccacccaa gcaagcagac 26280

atttatcttt tgggtctgtc ctctctgttg ccttttttaca gccagctttt ctagacctgt 26340

tttgcttttg taacttgaag atatttattc tgggttttgt agcattttta ttaatatagt 26400

gacttttttaa aataaaaaca aactttgtcc tgacttttgc atagacttga ctgcctcggg 26460

tgatgccttg tttatactag gaactgggta agtttgttga gtaagccagg tacttgtatc 26520

ttgagtacaa gtattgggta agtactggtg atgtgaactt actccctgtg cctgtcctag 26580

gaatgaaatg aatgtcttcc tgcagctccc ctgatgaccc tggcagtcaa agtgcctcct 26640

[0369]

ccttggtgac ggatgcccta catcctagat gctctgttgt cctaacctcc caatcccctt 26700

ttcattcttt tctccccagt tcctggcaca gggcctggcc cagagtattt atggaataaa 26760

ttacagtgcc agatgcttct gtgatgagcc agtgctaagt ctatggctat ttttcatgat 26820

ttaaaattca gaacagtctc aggtcgggtg caatggctca cacctgtaat accagtactt 26880

tgggaggctg aggcttgcat gtaggagttc aagaccctgg gcaacacaaa cgtcatctct 26940

acaaaaaaaa ttttttttaat taggtaggtg tggtagcaca tgcctgtggt cccagatact 27000

c 27001

〈210〉 1545
〈211〉 3891
〈212〉 DNA
〈213〉 智人

〈400〉 1545
ttatgagaga aaggcagagg gagatttgac acacacagga ggggccacgt ggagacagag 60

gtggagattg gagaaatgtg gccacaagcc agggaacacc agcagccacc agaagccgga 120

agacgtgagg cagggttctt cccagagcct tcgctgctga gtctgggaat ttgttaccga 180

agccataaga agtgggtaca cgccctgagc ctcccacact tgctcacctg tcctgagatg 240

agaatctcta ctctgcagca tatttggagg atcactgcgg gggccacaga ggtgctgttc 300

agatggcact tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcagtttgac tgacagccca 360

gagggctgcc ctctgattcc acctgaggcc ctgcttttcc tggctgcagg ggttccaggg 420

ccaggccatt tccgctggcg caggactctg ctagcagcaa cctgcctgaa gtcttccttt 480

ggcctggctg agagtttctg agacctgcgc tggagcggag gtgcttcctt ccttgcttcc 540

tttcttcctc tctcccttct ccatccagca ggctggacct gcctggcatc tgtgagctct 600

ccctactttc tcctataccc taacctttgt cctgcatggg cgactccccc agtgagtctc 660

ttgcagcttt taccccagtg cctgcttctt ggagaatcca aactgatcca gttagggatg 720

ataaagtgta gggtaggtgc tcggtgactg ttttctctga ggttgtgact cgtgtgaggc 780

agaagcagtc cccgtgagcc ctcctggtat cttgtggagt ggagaacgct tggacctgga 840

gccaggaggc ccagacatac atcctgtccg agctgcagct tcctgtctct aaaatgagcc 900

ggccagcgca ggtggccaga catcactgtt attctccttt gagtctttaa atcttgttgt 960

ctttcttgca gactcggtga gctgtgaaag gctataatag gggctttatt ttacactttg 1020

atactatttt ttgaacattc atattattgt tagatattga tattcatatg aaggagcagg 1080

[0370]

atgacttggg tccttcttgg cagtagcatt gccagctgat ggccttggac agttacctgc 1140

cctctctagg cctccctttc cttgtctatg aaatacatta tagaatagga tgtagtgtgt 1200

gaggattttt tggaggttaa acgagtgaat atatttaagg cgctttcacc agtggctggg 1260

atgtgctctg tagtttctgt gtgttaacta taaggttgac tttatgctca ttccctcctc 1320

tcccacaaat gtcaccttgg aaagacggag gcagcctggt ggaggtgtat ctcctagaca 1380

ccagcataca gagtgaccac cgggaaatcg agggcagggt catggtcacc gacttcgaga 1440

atgtgcccga ggaggacggg acccgcttcc acagacaggc cagcaagtgt gacagtcatg 1500

gcacccacct ggcaggggtg gtcagcggcc gggatgccgg cgtggccaag ggtgccagca 1560

tgcgcagcct gcgcgtgctc aactgccaag ggaagggcac ggttagcggc accctcatag 1620

gcctggagtt tattcggaaa agccagctgg tccagcctgt ggggccactg gtggtgctgc 1680

tgcccctggc gggtgggtac agccgcgtcc tcaacgccgc ctgccagcgc ctggcgaggg 1740

ctggggtcgt gctggtcacc gctgccggca acttccggga cgatgcctgc ctctactccc 1800

cagcctcagc tcccgagggg aggacatcat tggtgcctcc agcgactgca gcacctgctt 1860

tgtgtcacag agtgggacat cacaggctgc tgcccacgtg gctggcattg cagccatgat 1920

gctgtctgcc gagccggagc tcaccctggc cgagttgagg cagagactga tccacttctc 1980

tgccaaagat gtcatcaatg aggcctggtt ccctgaggac cagcgggtac tgacccccaa 2040

cctggtggcc gccctgcccc ccagcaccca tggggcaggt tggcagctgt tttgcaggac 2100

tgtgtggtca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca gccatcgccc gctgcgcccc 2160

agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt gggaagcggc ggggcgagcg 2220

catggaggct gcagctccca ctgggaggtg gaggaccttg gcacccacaa gccgcctgtg 2280

ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca gggaggccag catccacgct 2340

tcctgctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg agcatggaat cccggcccct 2400

caggagcagg tgaccgtggc ctgcgaggag ggctggaccc tgactggctg cagtgccctc 2460

cctgggacct cccacgtcct gggggcctac gccgtagaca acacgtgtgt agtcaggagc 2520

cgggacgtca gcactacagg cagcaccagc gaagaggccg tgacagccgt tgccatctgc 2580

tgccggagcc ggcacctggc gcaggcctcc caggagctcc agtgacagcc ccatcccagg 2640

atgggtgtct ggggagggtc aagggctggg gctgagcttt aaaatggttc cgacttgtcc 2700

ctctctcagc cctccatggc ctggcacgag gggatgggga tgcttccgcc tttccggggc 2760

[0371]

tgctggcctg gcccttgagt ggggcagcct ccttgcctgg aactcactca ctctgggtgc 2820

ctcctcccca ggtggaggtg ccaggaagct ccctccctca ctgtggggca tttcaccatt 2880

caaacaggtc gagctgtgct cgggtgctgc cagctgctcc caatgtgccg atgtccgtgg 2940

gcagaatgac ttttattgag ctcttgttcc gtgccaggca ttcaatcctc aggtctccac 3000

caaggaggca ggattcttcc catggatagg ggaggggggcg gtaggggctg cagggacaaa 3060

catcgttggg gggtgagtgt gaaaggtgct gatggccctc atctccagct aactgtggag 3120

aagcccctgg gggctccctg attaatggag gcttagcttt ctggatggca tctagccaga 3180

ggctggagac aggtgtgccc ctggtggtca caggctgtgc cttggtttcc tgagccacct 3240

ttactctgct ctatgccagg ctgtgctagc aacacccaaa ggtggcctgc ggggagccat 3300

cacctaggac tgactcggca gtgtgcagtg gtgcatgcac tgtctcagcc aacccgctcc 3360

actacccggc agggtacaca ttcgcacccc tacttcacag aggaagaaac ctggaaccag 3420

agggggcgtg cctgccaagc tcacacagca ggaactgagc cagaaacgca gattgggctg 3480

gctctgaagc caagcctctt cttacttcac ccggctgggc tcctcatttt tacgggtaac 3540

agtgaggctg ggaaggggaa cacagaccag gaagctcggt gagtgatggc agaacgatgc 3600

ctgcaggcat ggaacttttt ccgttatcac ccaggcctga ttcactggcc tggcggagat 3660

gcttctaagg catggtcggg ggagagggcc aacaactgtc cctccttgag caccagcccc 3720

acccaagcaa gcagacattt atcttttggg tctgtcctct ctgttgcctt tttacagcca 3780

acttttctag acctgttttg cttttgtaac ttgaagatat ttattctggg ttttgtagca 3840

tttttattaa tatggtgact ttttaaaata aaaacaaaca aacgttgtcc t 3891

<210> 1546
<211> 29001
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1546
acgttttaaa aaaaacattt tcatgtaaat ttaaaaaaat tgaacattca cacaaaaaga 60

tgccccctcc cttgcaaaaa agagtatgcc cgttcaaaat gttgaaatgt acactcacag 120

caatggtggc tgcagactcc aagtttctga ggttggagaa ggtagccagg gagcataaaa 180

gtgagttcta tctactcatt cagtctatga ggggaaggca atggctagaa aagcattttg 240

agggacagta aaagtggcat ttttagaggg aggaagcctt gaggatgctt gtggggtgaa 300

[0372]

gggaaagaat aactcaggaa gaggcattta gggataagag gaggagagga gatagtggag 360

gtaggtgatc cctgcggagg ccagattggg gcaggggagt gtcagctgag tataagagga 420

tggtcccctc tgccctgaag gaggaaggca ggaggggaaa aggatgggtg ttgacccaga 480

aagcacttgt ggtggagggg aggccccaga agaggcttct gacttaccct gattgctggt 540

acctctcagg ggagctggct gcttatttgc tggccagggt gtgggggaac ccatttgaga 600

agagggagaa ggtgacacaa ttcctttggg caacttatgg gaggggtaat tggtgaggga 660

tgaaagccct gccaagtggc aggaggccca gctggggctg cccctcataa gagtgcagtg 720

gaggatatgg gatgagaagt gactgcccct ctggttccat ctgtcgcaga gcccagggtg 780

cttccttcct cccccacctc cctcagaaca cacccactgc atgctggaca gcagcccccт 840

tcctgggcct ggggacatcc atgtccctct gtgcacaggc ttcatcattc tctgggtgca 900

cggtaacgac cccggtaggt gagaggccaa ggtcccaaag gggagcagca gggaaagtta 960

gctcccatct attcttgctc caggggaggc ctttgatgag gaagctgcca aaagcacatt 1020

gcaaatacaa ttccaattac aggcaacagg aaggagaacc acctctgcca cctctgtcag 1080

caaaccatga gctcctactc tgtgctgcga tggcgggctc gatggggata actctgacct 1140

tacctcatgg agtcactgtc aacccactgg ttgcactgtc tttgtgcact ggctctctgg 1200

agtgaggtct ttgcaaacaa agtggaaaga gcatcaactt tggactccag cacctagatt 1260

cagagcaggc catttcactc ggaatctgct gtgcatctgc aagggaggat cataaattcg 1320

cctttgtttc ttcccagtat cgacagccct tccagaaaga gcaagcctca tgtcatgcca 1380

catgtacaat ctgaggccag gagctctctt tccccttttc atcctcctgc ctggtacaca 1440

ataggtgttt actggatgct tgtccagttg atttcttgaa catggtgtgt aaaaggaatc 1500

tttgcaaatt gaatcttctg gaaagctgag cttgtgccta ccatagaatt ctgaatgtac 1560

ctatatgacg tctttgcaaa cttaaaacct gaatctttgt agtataaatc ccttgaaatg 1620

catgtaggct ggacatcaaa agcaagcaat ctcttcaagg agcagctagt tggtaaggtc 1680

agtgtgcagg gtgcataaag ggcagaggcc ggaggggtc caggctaagt ttagaaggct 1740

gccaggttaa ggccagtgga aagaattcgg tgggcagcga ggagtccaca gtaggattga 1800

ttcagaagtc tcactggtca gcaggagaca aggtggaccc aggaaacact gaaaaggtgg 1860

gcccggcaga acttggagtc tggcatccca cgcagggtga gaggcgggag aggaggagcc 1920

cctagggcgc cggcctgcct tccagcccag ttaggatttg ggagtttttt cttccctctg 1980

[0373]

cgcgtaatct gacgctgttt ggggagggcg aggccgaaac ctgatcctcc agtccggggg 2040

ttccgttaat gtttaatcag ataggatcgt ccgatggggc tctggtggcg tgatctgcgc 2100

gccccaggcg tcaagcaccc acaccctaga aggtttccgc agcgacgtcg aggcgctcat 2160

ggttgcaggc gggcgccgcc gttcagttca gggtctgagc ctggaggagt gagccaggca 2220

gtgagactgg ctcgggcggg ccgggacgcg tcgttgcagc agcggctccc agctcccagc 2280

caggattccg cgcgcccctt cacgcgccct gctcctgaac ttcagctcct gcacagtcct 2340

ccccaccgca aggctcaagg cgccgccggc gtggaccgcg cacggcctct aggtctcctc 2400

gccaggacag caacctctcc cctggccctc atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg 2460

tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg 2520

caggaggacg aggacggcga ctacgaggag ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac 2580

ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc acagccacct tccaccgctg cgccaaggtg 2640

cgggtgtagg gatgggaggc cggggcgaac ccgcagccgg gacggtgcgg tgctgtttcc 2700

tctcgggcct cagtttcccc ccatgtaaga gaggaagtgg agtgcaggtc gccgagggct 2760

cttcgcttgg cacgatcttg gggactgcag gcaaggcggc gggggaggac gggtagtggg 2820

gagcacggtg gagagcgggg acggccggct ctttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 2880

gctattcagt gggaaggttc gcggggttgg gagacccgga ggccgaggaa gggcgagcag 2940

agcactgcca ggatatcctg cccagatttc ccagtttctg cctcgccgcg gcacaggtgg 3000

gtgaaggagt gaatgcctgg aacgtactgg gaactgcacc aggcacagag aaagcgggct 3060

tgccattata gtgggttccg atttggtttg gaaaacatgg gcagcggagg gtggagggcc 3120

tggagagaag gccctacccg agacaggggc ggggtgggaa ggacggcaga tgctgggagc 3180

acgaggcaat ttctttatga cacagaactc atgctctagt attccatctg tttcagccga 3240

agaaaagaac cagctgaagg ggcaggggag aaggggcgga ggtattctcg aggcccattg 3300

gcgtccttta ggactcaggc agggaagggc ccttggtgct ctggagccgg aggtggtgcg 3360

cctggtactg ggaccccgga gctgagcccg gcgcctcagc ccacctggct gtctgccgac 3420

cgtgtgcggg gcgagtttgc tcaacaactc tgccagcttc tggccctcag gctgtgggaa 3480

gcttcttccc ggggcgagac cactagcttt ttctaagtat taccagccca ggacttggct 3540

gaggttctgt gtcccccagc ttggagtcag atgtggggtt gaatcttggc ttcctctcac 3600

tagctgtggt gcttgacaag tcacttatcc ttgagcctcc attgcctaat ctttaaaagg 3660

[0374]

gaggtgacaa tcgtccctac ggctcagtgg cagcagatgg ggagatgaag ggaaagttct 3720

gttgaccatg agtgaactta caatgcaagc cccgggggga tcacttgcag ttttgtccct 3780

gtctgcagtg tgacctgttg gtgacattgt ctttgctcca aaccacagct cctggggcag 3840

aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gcccacgctt ctgtctgagt gtgctgggtg 3900

gcaggatggc aagtccttac tcagctcagt atagccctct tccttgttcc ctgagccttt 3960

gactttctcg agggatgttg tggggttgtg gccaggataa gaaagggcat ttcaagttac 4020

cactgctcca aaacaactgt tctggaaata gtgagtaccc catcctgaga ggtgagtaag 4080

cagaggctgt atgaccacct gaaccaagcc cttgaggatg tttcttctct ggtggaagtt 4140

tggaacagga gcctcctcaa gttcatttat tcattcattc aatggttatt ttgtgggaat 4200

cgaatttaga atgaaaatat tttttggcaa gcagaaaata atttttagac caatcctttt 4260

cttttagtca tgagaaactg aggcccagag agaggaggtc accccaggtg cattagaact 4320

gggtttccag aactgacact ccactgcaca gagtactctc ccaattcatt caatttttat 4380

ttagcggaag gcattttcag atgggtcttt gaagcattag taggagttca gcgatgatgg 4440

tgtcatgaga attttattct aggattagga ggtaccatga acaaagatac agagctggga 4500

aaaccagagg tggaagataa ggagcacatg tccacagttc tttttctttt ttttttgaga 4560

tggagtttcg ctcttgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcagtctcag ctcactgcaa 4620

catctgtctc ccgggttcaa gtggttctcc tgcctcagcc tcccaagaag ctgggattac 4680

aggtacctgc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta gtagagaagg ggtttcacca 4740

cgttggccag gctagtcgca aactcctgac ctcctcagtg gatccgagga ggtgatcctc 4800

ccgcctcagc ctcccaaagt gctcgaatta caggtgtgag ccaccacgcc tggcctccac 4860

agttctttat ccaccgtctg aaatgtaaaa tgttacgaaa accaaaagtt ttttttgtga 4920

tttatttgat ggtagcacct gacgtgaact gacatgagat tatttttaat ttagttgtgt 4980

gaatatgcat attcatatat tttgctgcat agattacagt atgcagctcc agattcttcc 5040

aagcagactc tgattgccca ttactgcctt tctaaaatcc aaacaagttc tgaggttcaa 5100

aaccgttttg gccctaaggc tttgggtaaa gggggtggac tctgttctac tctgactgga 5160

gtccaagatg catatataca gagatatggg tgatggggct gcaaggtagg ttgaggtagg 5220

ggccaaggag gagcatggag tttggacttg attcatgagg ctgtggggag ccagtgaagg 5280

ttcttaagca ggtatgtctg cctgagagca gttggagcag acaagagcta aaaaccaaac 5340

[0375]

aaatcaccat agatagtggc tgctataatt tgtttgtccc ctccaaatct catgtggaaa 5400

tttggtcctc agtgttggaa gtggggccta atgggaggtg tttgggtcat gggggaggaa 5460

cccctgtgaa aggcttggtg ccgtccttgt gataatgagt aagttctccc gctatgattt 5520

cccttgaagg ctgattatta aaaagagctt ggcacctccc tctcttctct cttgcttctt 5580

ctcttgccat gtgattgatc tctgcacatg taggctcccc ttcaccttct gccatcagtg 5640

aaagcagctt aaggccctca ccagaagcag atgctggtgc catgcttcct ggagagcttg 5700

cagaatcatg agctgaataa atccctttc cttgtaaatt actcaccttc aggtattcct 5760

ttatatagca acacaaaagg actaagacag tggccttgac ttttctctct ctttaagaag 5820

tgttgccttt gctcacttag tcatcccttc tgcctgcatt tgtagagcat ctggatggga 5880

gatttatata accgtcactc ttgactttcc cagcaggcct atgtcatagg tactgtggtc 5940

tctacaatac agcagaggta tctgaggctc cgagaggttg agtgacttgc tcatggctgc 6000

acaaccagta aatattggag ctggaattca ggtccacggt ttcctggctc caaagcccat 6060

gatttttcc ctcaatttat tctgactggg gcatggggga gggggtggcc tttgggcagg 6120

gccaccagga gcgaccaggc ccgtagagag ctgggtgcag gtacagagga aaacctgttg 6180

tcgagtgtgg cccgtagttc ccatttttgc ctgaatggca catttgaaag tgttatataa 6240

ccatgtgaat aataatagtt ggcctatatg agttctttaa tttgcttttt ggtccgcatt 6300

tggtaacttc tttatcatct actatactct gttgtgtctc ttttgttgta atttgtaagt 6360

aggggtgaga taaagtacac ctagggtttg ctgggtttct tccatgtcat catgttcctc 6420

cttgcatggg gccaggatcc gtggaggttg cctggcacct acgtggtggt gctgaaggag 6480

gagacccacc tctcgcagtc agagcgcact gcccgccgcc tgcaggccca ggctgcccgc 6540

cggggatacc tcaccaagat cctgcatgtc ttccatggcc ttcttcctgg cttcctggtg 6600

aagatgagtg gcgacctgct ggagctggtg agccaccctt tttgggaatg gcacttcctg 6660

atagggctgg gccactgcat atacactggg gactgtgctt agtaggccca ttgctgaaaa 6720

tcagaagggg acagcaagta tgtattgagc acttatcggg taccaagcac agtaactact 6780

ggctttctgt atagaattcc ctttaagcct ggccatgccc cagtggtacg tctatcttca 6840

tttgaaagac gaggagactg aagttcagag gggaccacac agacagctag gggtagagcc 6900

tggatcaaac ccattggtct gcctgccagc cattcttgtg ccaatgcatc tgctgcctac 6960

ggaaacctgt agggacaagg ccctgggatg ttcagtggag cctgagtcat tttataaaaa 7020

[0376]

agcatgactc tagggtccaa aattcctttg aagctgttgc tatccagagt gaagtccctt 7080

ctttaggaca gggtggccct cctccctcct ggatgtcaca tcttcggtgg aggggcagaa 7140

aggggactgg gtattctcct caccctggcc ctagtgcttc aaatcttaaa aaaacgtttt 7200

tatttgtgct tctgcaccac cttctagccc acctcgtttc ctggcctcta acttgatgag 7260

agcgtgtgtc attttcacac tgattctcca catggcaggc ggtgcttctt agcctcctgc 7320

agacagtgag gccccacggt cttgtccaag gtcacacagc gtgtaatggg cagggtcaga 7380

gtctggagtc tggacctggg tctcctagct gcactgcact gctgccccat gggttaatca 7440

gctcagcata ccgtggctga acagctacct cataccaagg cctgtggcgc catgacaggg 7500

attgacaggg tccctgcctt ggaaacccgt agtctaagta gaggagactg acaagtcaat 7560

gccttccatc agtctgctca acacacgttt accaagtgcc tactgtgtgc tgcagaggcg 7620

aagatgacac agctcaggcc tttcccttga gcttacagtt caggaggaga gactgaccag 7680

tgactgccag tacagttgac tatgggacaa tgtgctcagc cttggggaga gacgaagaag 7740

gtacccgtat agcaccagat gacaggcacg agccccacag gccagggcag ctgctcagag 7800

gagagtaggc caagcagaag gcaaacagaa ggctgcaggc atttgccatc gagagctgga 7860

cttcaaactg ggcatcatac cagcctgggt tcgagtcctg cccagcccct tattggctgt 7920

ctaaccctga gcaaatccct tcacctctct gagcctcatt cctctatctg taaaccagtt 7980

ataataattg gaacattcat ttaaggacta aatgaggtcg tgaagcattc agcagatgct 8040

aggtacggaa actcgctgaa gtgggggcag gttaagaagc ctctggggat acgaaggcat 8100

ccagggacta gttgtggcag gaggctgtta ccacttaggt ctgaagggta aggagaggga 8160

atagctttcc ctctgcccag ttggagccgg tggcatggag gagaggctgc ctgtggggaa 8220

tcacccgagg gttcaccgct gccatgcgca gggagtcagg aggtagggag ggagtggggc 8280

agatgcacac catttttttt ttttttgag actctgttgc ccagactgga gtgcagtggt 8340

gccatatctg cacctctgcc tcccgggttc aagctcactg caacctctgc ctcccgggtt 8400

caagcgattc tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgtg tgccaccatg 8460

cctggctaat ttttgtattt ttaatagaga tggggtttca ccatgttggc caggctggtc 8520

tcgaactctc gacctcaggt gatccccccac ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg 8580

cgtgagtcac cgctcccagc tgctgatgca ctcttgtcct tctaactcct gctagtgcct 8640

cccattggct gagcccaact ggaagctttg caagggagct ggtgctgcag tttgcactga 8700

[0377]

gcaggctgga gaaggctgga gaatagacta ggggacaaac cgaattgcca gtgctgttat 8760

gtcatgattt aggcatggag tccagggcct gagcttcact ccatgtccat cctgcccaga 8820

gccttggcac agcctggctc ccagacaaga tgtcaagttc agaatccttc ctaaaaggaa 8880

tcctctatgc cagaccgtgt tgcagggata tgggagtgct gggctcccag cctgatcaag 8940

gagcgagaaa actcaggctc ctagtctgtc ctccggggca ctagcaggga caaggtggga 9000

ggctgctggg ctgggatgtg gggacaggtt tgatcaggta aggccaggct gtggctgtgt 9060

ttgctgctgt ccaaatggct taagcagagt cccccggcct ctctggcttc tgcaggcctt 9120

gaagttgccc catgtcgact acatcgagga ggactcctct gtctttgccc agagcatccc 9180

gtggaacctg gagcggatta cccctccacg gtaccgggcg gatgaatacc agccccccgg 9240

taagaccccc atctgtgccc tgccccaccc catctgagct gaatccattt gctctgccct 9300

ggcctggcct ccctgctggt ggtttccact tctcgggggg ctttgggact cagcacctcc 9360

actgacccct ttttttctgt cccatcccca tcccctgcag cccccactgc ctgccttcct 9420

gttgccccac aaatgcaaaa gtcttgcctt aaatgatcct cttttccttc ttttctcttg 9480

ttttcctttt ctcaccattt ggaatggccc agcaggctgc acttaccttg gaaggagggt 9540

tcatctgatg gtgactctac ctagggcccc caggcctcta taactcccag tgccctgcag 9600

actggaccag atcctttaat gggatagaca caaccctgtc tgggatgcct ctgcctacct 9660

tcctgttttg ctgctccacc tgcctccagc tccgtttggc ttcctggggc tccctgcctg 9720

ggccactttg tgtcttccct ctaggccttt ctttccactg ttccctctgc ctggtgtggc 9780

ctggctatgg aagggaggga ggaggagcgg ccatggaaaa cggtctgcat tctagcaggg 9840

acttgcaggt ggcaattcag tcggggaaga ctctagatgc acctggcctg aggagagaat 9900

gaagggttct agttggactg tgttaagttt gaggtgccca tggtgtgagg tctggagctc 9960

agcgcagaga tgatgcaatg tggtgggtcc atgcaacatg gtgccaggac gcagagcttg 10020

gggtgaactc agctttcacc ccttaccggt tctcgtggga tcttgggaag ccactttctt 10080

ctatgagctt tgtcgttctt gtctgtaaaa tgggcacata accctgtccc tgtccttctc 10140

acaggttgct gtgagactcc aatgagttga aggatgtgca gatgcttttg gaagtgaaaa 10200

gttgggggggc tactgtgtga ctttgcatac acccaaactg tgtgaccttg catatgtctg 10260

agttgctgcc attgcaacag atcagagctg gtgggctggg tgtggagaaa gggtttgtgt 10320

gggggacatc ctctggcaag ggtggcagca gcagaagtga ggggcctggt cggtcatgtg 10380

[0378]

tgctgacccg gcctgggcag cctgtggcca gggagaggac agctcctctg taggaagagc 10440

ctgttccttt ccaaccaggt gagacctctt cagtggagcc ctggagcccc ctgtactcca 10500

catcagtgcc tcagggacct cccggagcag gctaatatca gagaccaaga gggacactgg 10560

cagaggatca cagagacccc agtccaggca gggactgaga agatcttgcc ccctaagtta 10620

gtttcctagc actgctgtga caaattacca ccccctcggt tggaacaagt tgattctctg 10680

cagtcctgga ggccagaagc ctgaatcagt gtcggcagga ccactttctc ccgggggget 10740

ccagggagaa gcttctcttg cctcttccgt gtcccaacag cggcagcaca ccaatcccag 10800

cctctgtctt cacacagcct tctctgtgtc tctctcctct tcattgtctc ataaggacac 10860

ttgtcattgg atttagggcc cactggatcc tccaggatga tctcatgtgg ggaaccttaa 10920

ccacatctgc aaggaccctt tttccaaata aggtcacagc cacaggttgt gggggttagg 10980

atgtgagtgt atctctttgg cagccactgt tccctcctct cccttgggcc agaagcagac 11040

gtggggccct ttcttcccca taggatgccc atggattgcc ccccttcccg cttcccccga 11100

gtgtctgtgg gaggtggcag gaatggcagg caggggtgtg gaacccccttc tggagtcata 11160

tcaagggctt ggctggagga agtcctcctg gagctgttgg gctggcatgg ggcaggctgg 11220

ctgggcccag cagcagcttc ttcattcatg gggaggccac aagcatgggc cctagagctg 11280

gctgccgccc tcaaacccag accctgcact cttaactgtg tgaccttgca tacgtcactc 11340

accctctctg atcttcaggt tcctctgcaa aagggaggta atgataaccc tcactctggg 11400

gggctgtttg gagggttaaa tcagttattg ctgtagcatg catttctctg tcaggtattg 11460

agtgaggtgc tgtgatttta gccctgcatt tttcttttct taccattcaa taataacgtt 11520

ttgagcaccc actgtgcgcc aggcaccata ttaggtgctg gggatacaaa tgtgaatgaa 11580

atgaatgtgg tctcttcccc caacagtgta tccagaagat taatccattc cttaaacaaa 11640

tgctacttga cacagattag ttctggatag gctgagagct ctgaaggagt gcaggcagct 11700

gcgagcctgt gtatccagca gaaggatcag gaaaggattc ctggaggaag cgctgttcta 11760

gccaagacct acgggggcat tattaaccag gcaaagggga cggtgtccaa gcagtggaat 11820

gaacgtggat tgaagctgtg aggcaggagg gagtgtggcc tgtgcagaag ggaccgaggc 11880

tggtgagacc aggagggcct gggtggcctc caggtcagat gtgaaaggaa gaacttggcc 11940

acagtctgag cttctcaggc gtatggcagg gctgcctggt gagagggaat gagctccctg 12000

ctctggaggt atgcaagcag gactgggctc tcacctgcca gaggccacag agctttccag 12060

[0379]

aggctggaag aggccactcc aaggcctctt tgcccctgag agtggtggct cttcttgagg 12120

ccaccttgcc acgctgtcac agggaactag cagcccctgc ctcacccggg ggtttggaag 12180

atagagggag gcctaggaag ggccctgtgt ctcatccgag ctgggcccct ttccagcctc 12240

tcactggaag gaagcccaag gatgttcctg tgggggcttt taccaggccc acctgccctc 12300

tgctggccat gcttgcagcc tcctgaccct gtcccagcag gacagtgggc tggtgtgagc 12360

gggcaggaac cgcctgcact tagaaggtgt ggggctgcct ccccgagctt ccatctgccg 12420

ctggggccac accccaggcc cagggatggg accccacagt ggtcacatca tcttgcagca 12480

gaacccaggt acagctcctg gagcagatgg tggtcccaag cacgggtggg accagaaagg 12540

actctcacct gggctaactc agctgcagcc tcagttccct cctcacacac gacgaggaac 12600

atggactgga agcctgccca gcaggccttc tgctcgatgt gcgttgtgtg gcttacgtcc 12660

agggagggaa gcagcctctg tgctgtcttc tagataagcc tgtattcccc gggctgtctg 12720

ccaatgtatc cagttgtccc gtcagcctgg aagctctgag ggaaaacctt gggctgcttc 12780

ctgagcacct gtatcccctg cagccagccc ggggcctctg ctaggagcag actgagcatg 12840

gcttatgggc ctggcaccat ctggcctctg cccaccttgc tggccttgtc ttgtgtctgc 12900

cccttcgaca ttccatagcc cagctcaata tctagtggtt cctctagggt ggcgagcact 12960

gtttggtctc cagatgtctt caggtcggag ctcacagcgc tctcagccac cccttcccag 13020

tgtagcaccg ggcacatggt agatgcctat tgatgagtga aagctcctaa cacactcaga 13080

gagcaaggac tccgcctcat cccacagcct gggaggagag gcagactgcc aaggacctgc 13140

tcagcatgct acagaagaaa ccaaagtgcc cacgggactg atcagtggag cttcctgccg 13200

agactggagg ccttagggca gggtagacag tgtgtgtgca ggctggggac tcacagttcg 13260

gactgtgccc agacctacta gcatagtggg tgggtgggag gatgcgggac tgggggccga 13320

ccttgcctga aattcatgtg ggatctcaga gcagccactg aattgctctg taggggggcta 13380

aatagtggcc cccacagata cacacaccca gacagagcct gtgagccaga ccttatttgg 13440

agaaaaggtc tttgtagatg taattaagca tctcaagatg gcatcatctg gattatgcgg 13500

tgggctgtaa gtcctgtgat gtgtctttat gagagaaagg cagagggaga tttgacacac 13560

acaggagggg ccacgtggag acagaggtgg agattggaga aatgtggcca caagccaggg 13620

aacaccagca gccaccagaa gccggaagac gtgaggcagg gttcttccca gagccttcgc 13680

tgctgagtct gggaatttgt gaccgaagcc ataagaagtg ggtacacgcc ctgagcctcc 13740

[0380]

cacacttgct cacctgtcct gagatgagaa tctctactct gcagcatatt tggaggatca 13800

ctgcgggggc cacagaggtg ctgttcagat ggcacttcag aagactcagg agaccctggg 13860

gcaggagcag tttgactgac agcccagagg gctgccctct gattccacct gaggccctgc 13920

ttttcctggc tgcaggggtt ccagggccag gccatttccg ctggcgcagg actctgctag 13980

cagcaacctg cctgaagtct tcctttggcc tggctgagag tttctgagac ctgcgctgga 14040

gcggaggtgc ttccttcctt gcttcctttc ttcctctctc ccttctccat ccagcaggct 14100

ggacctgcct ggcatctgtg agctctccct actttctcct ataccctaac ctttgtcctg 14160

catgggcgac tcccccagtg agtctcttgc agcttttacc ccagtgcctg cttcttggag 14220

aatccaaact gatccagtta gggatgataa agtgtagggt aggcgctcgg tgactgtttt 14280

ctctgaggtt gtgactcgtg tgaggcagaa gcagtccccg tgagccctcc tggtatcttg 14340

tggagtggag aacgcttgga cctggagcca ggaggcccag acatacatcc tgtccgagct 14400

gcagcttcct gtctctaaaa tgagccggcc agcgcaggtg gccagacatc actgttattc 14460

tcctttgagt ctttaaatct tgttgtcttt cttgcagact cggtgagctg tgaaaggcta 14520

taataggggc tttattttac actttgatac tatttttga acattcatat tattgttaga 14580

tattgatatt catatgaagg agcaggatga cttgggtcct tcttggcagt agcattgcca 14640

gctgatggcc ttggacagtt acctgccctc tctaggcctc cctttccttg tctatgaaat 14700

acattataga ataggatgta gtgtgtgagg atttttgga ggttaaacga gtgaatatat 14760

ttaaggcgct ttcaccagtg cctgggatgt gctctgtagt ttctgtgtgt taactataag 14820

gttgacttta tgctcattcc ctcctctccc acaaatgtcg ccttggaaag acggaggcag 14880

cctggtggag gtgtatctcc tagacaccag catacagagt gaccaccggg aaatcgaggg 14940

cagggtcatg gtcaccgact tcgagaatgt gcccgaggag gacgggaccc gcttccacag 15000

acaggtaagc acggccgtct gatgggaggg ctgcctctgc ccatatcccc atcctggagg 15060

tgggtgggga ctgccacccc agagcgttgc agctgtactc ctgggttgca ccccccccag 15120

ctgtcactgt cccctccctg ccatcagttg tgggaagggc gttcatccat ccagccacct 15180

gctgatttgt tatagggtgg agggggggtc tttctcatgt ggtccttgtg ttcgtcgagc 15240

aggccagcaa gtgtgacagt catggcaccc acctggcagg ggtggtcagc ggccgggatg 15300

ccggcgtggc caagggtgcc agcatgcgca gcctgcgcgt gctcaactgc caagggaagg 15360

gcacggttag cggcaccctc ataggtaagt gatggcccca gacgctggtc tctctccatc 15420

[0381]

tggacctggc ctgggaggtg gcttgggctg ggcccaggga gagctaatgt ctcctaacca 15480

agaatgctgt ggcagcctct gccgcagagc cagagaacca gagtgccaag gctggcaggg 15540

ttcccagtgg ccacgagtgc agatgaagaa acccaggccc caagagggtc atgcaggtag 15600

cccagggagt tcagccttga ccctgggtca atgacctttc cacagttcca cactgctccc 15660

cttttaaaat ccggtgatgt ctttatgtct tttgttatgt tatcttcaat gtggagggac 15720

tcgaggtgat ctaagcaaac tttttctatc ttctgcttgc atacctctga gaccagggga 15780

ctcactcact tgcatgactg ggccctgcag gtcacactgg ccaggcagat gtggtggagg 15840

aactggcaga ggacttttтc tagactgtga ctacatttag tccacccagc ggccccccta 15900

tgaagtccag ttgagaacta ggactctggg ggccggtgga cagagaagag ggagggttct 15960

ctcccttact gacttccttc tgtggccaga cattgagcaa ggcctctgta cagcatgtcc 16020

tggggctggc cttgccgtag ctgctaaata gttgacgaaa ccagtccaga gaggggaggt 16080

gactgccagg gtcgcacagc tcaagctggg gaactcgctg ggaaaactgt cagctctggg 16140

cagcagcttg acttccactg taagccccag cccccagggt caaacactgg ctctggtgct 16200

ggcagaggca gcccactagc ctgtttcaaa ggctgagaag gcccaggagt ctgccctgtg 16260

ctccaccagt tctgccctga gactttccta cagagtacag gttttgatgt tcagttttaa 16320

aggcaagaat caataacctt ctgccccatc aggtgacccc ttgtgcctgt cccacccctt 16380

tattgactga cctcggctca gtcaggtcag ttcctgaagg tcagtgtgtg gaggggaggc 16440

tgttctttcc cagaaaggcc ttccccaggc ctggtgctct ggcctctgga ggacttcctg 16500

gagaagtccc ttctttgggg tcccagtcag tgtatgggaa gcccttattg catgacctgg 16560

cacggggcag gggctcaaca gtcactattg ccttccttgc cactgccatt tcctcctctg 16620

taagcaggtg attgtgtgtc cagtctgagc acagagataa gcacacagca ggtgcttaat 16680

aactagcagc tgtaggctgg gcgcggtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg 16740

ccgaggtggg cagatcacct gaggtcagga gttcgagacc agcctgttca acatggtgaa 16800

accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccaggcatg gtggtgggtg tctgtatccc 16860

agctacttgg gaggctaagg caggagaatc gcttgaaccc aggaggtgga ggttgcagtg 16920

agctgagatc gtgccactgc aatccagcct gagtgataga gcgagattcc atctcaaaaa 16980

taaataagta aataactagc agctgtaaat gtggctgttg ttcttcacct ccacactcag 17040

tgccactcca ctccctccct ccgtggtgtg aggggcctca ctagctgtct cctaggagga 17100

[0382]

gcatggctgt gagattccag ctccatcctt ggccacggct cctggagaca tcttagaggc 17160

caggatccag aaggctccca cacctcattt gacaggggag aagctgtcag ttccaggtcc 17220

ccttgcacat cagggccaga gctgcgttag gcctccagtc tccaggccac tgggccagag 17280

ctcacaggct ggcagagggt tagaactgtt actggtggct gggtgcagtg gctcacgcct 17340

gtaatcttag cactttggga gggcaaggcg ggaggatcat gaggtcagga catcgagacc 17400

atccttgcta acacggtgaa gccccgtctc tactaaaact acaaaaaatt agccgggcgt 17460

ggtggcaggc gcctgtagtc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggcgtgaac 17520

ccgggaggcg gagcttgcag tgagccgaga ttgcgccact gcactccagc ctgggcaata 17580

gagcgagact ccgtctggaa agaaaaaaaa aaaaaagagc tgttactgtt gacagtagca 17640

tgaggtagac catggcctgc accaaaatgg gggagtggag tgccactgag gccagaagga 17700

accacaccct caagggtggg gagttatggt atgggggtc ctaggcatgg agtcttttaa 17760

ttctttagac aatcctggga gcaactgtcc ctgtttcaca gagggcgggg ccacacagct 17820

ggtgagtggg cagccaagac tctgttcaag tttgtgtggg tccaacactt gcggccacgg 17880

tggaggggca tctgagccag gcctcagaga gtggcggggg aagttgggtg gggaagtgtg 17940

cccttctcat tcctctgagg ctcatcctct tggtgcctct ctttcatgga aagggataat 18000

aaggttattg tgaggatccc ctgagttcgt atattcagac gcttagacag agccaggcac 18060

agagaagggc ccggggttgg ctagtttgat tgctggtgta attgctaata tcttccagtt 18120

tgtattggtc aaggttctgc agagaagcag aaccagtagg atgtatatat taagagtttc 18180

aagctcatgt gaccgtgcgg gctggcaagt ctgaaatccg cagggcaggc caggcaggct 18240

ggcaattcct gcagaatttg atgttgcaat actgagtcct aaggcagtcc tggggcagaa 18300

ttccttcttc cctgggaggc ctcagtctgt tctcttaagg ccttcaactg attaaatgag 18360

gcctgcccaa gttatagaga gtaacctgcc ttactccgtc ttctgattta aatgttagtc 18420

acatctaaaa aatattttcg cagcagcatt tccactggct tttgaccaaa catcaggcca 18480

caaagttgat ccccaaaatt aaccatcact ctgtgcctgt aagggagggg ctgggaaagg 18540

ggagcaggtc tccccaaggg gtgaccttgg ctttgttcct cccaggcctg gagtttattc 18600

ggaaaagcca gctggtccag cctgtggggc cactggtggt gctgctgccc ctggcgggtg 18660

ggtacagccg cgtcctcaac gccgcctgcc agcgcctggc gagggctggg gtcgtgctgg 18720

tcaccgctgc cggcaacttc cgggacgatg cctgcctcta ctccccagcc tcagctcccg 18780

[0383]

aggtaggtgc tggggctgct gccccaaggc gcgggtaggg ggcggagggc ggagggcgga 18840

gggagggcgg gcgggcaggc gggcttcttg tggcacgtgg gcttcttgtg gcacgttcct 18900

ggaggccgaa cccttctggc tttggaagga gtcgtcagag acccccgcca tgcgggaggc 18960

tggggaggaa ggggctcgaa acctccatca tcgcagagtc tgaatagcag tggccccgcc 19020

atgcgcccac gtagcggcgc ctacgtagcc acgcccccac accccgtcct ggccactctc 19080

cctcctgaag gtcttctggt acccgccccc tccccatctc catccccagg ccctgcgtcc 19140

tctgcccaat actctttggg cctccctgtt gtccagctct ctccgcggct ccatgactga 19200

caacttgagc aaggctaatg tgaatgggag cggttgaggg ctcagacctc tcacccgagg 19260

aacatccaca gagtgtgccg catgcccggt gcagtgtggc tgcggggaca cagacacgga 19320

gcctcggccc tgaggagctg gggggcagtg accgtccctc ctctgaccca ccactcctcc 19380

agtgtcagga cactgcgggt atctagggga aggaatcttg ttccacttca agtctggaac 19440

ttcaagtctg tgtgtgtgcg tgcgcgcgcg cgcgttgggg gtgggggttg cagagcagat 19500

gcgtacctga cagcggtaac ctaggtcccc cctggcctat caaggcttcc ctggcggccg 19560

aatttaaagg catcaagcaa acaaagccca acacatctct gccttgtcct ctcagtttcc 19620

ccccgtggca cttagaacca cttgatacac cgaatagttt cctatctccc ccactaggat 19680

gtaaactcca caggggcatt gggaatgctg cctggctatg gtagggacag aggggagcac 19740

cagggcgggg caggggtgcc agagttctgc ctgggcagtc agattttcct taggagggga 19800

catttgagtg ggacccaaac aggtgtatag cagttgtcca gcccagctgg caaggcctga 19860

gtctgcctct gcaacccctc tcttgggctc ctttctctgc cacccacctc ctcacctttc 19920

caggtcatca cagttggggc caccaatgcc caagaccagc cggtgaccct ggggactttg 19980

gggaccaact ttggccgctg tgtggacctc tttgccccag gggaggacat cattggtgcc 20040

tccagcgact gcagcacctg ctttgtgtca cagagtggga catcacaggc tgctgcccac 20100

gtggctggta agtcaccacc ccactgcctc ggccaccgtg atgctaacag ccccttggc 20160

agtcagggtc tgtgccggga cctccagtgc caggctctgt gcaggggac cagagatgaa 20220

gtaggcctga tggtgccttc aaggacactc agtctgatga gggaggcgag tgcacagagg 20280

aaacacgagg tcagggctgt attagaggga gcccagagga ggcacctgcc cagcccgagg 20340

gtcagagaag gcatcttgga ggagggacat ttgatcggga gcttgatgga tgaataggag 20400

ttcacctggc cgataagaca gcaactacca aggcttagag gtgtgagagg aggctgtctt 20460

[0384]

acctcactga gtaaggactg caggcggctt accttcgaga agagagctta gtgtctgtgt 20520

gcacgtgtgt ttgtgtgtat gtgtgtgcgt gtgtgcactg gcaggagtcc cctgctgggg 20580

caggagggcc gggccatcac catctttcac cattcacccc tgcaccaggc attgcagcca 20640

tgatgctgtc tgccgagccg gagctcaccc tggccgagtt gaggcagaga ctgatccact 20700

tctctgccaa agatgtcatc aatgaggcct ggttccctga ggaccagcgg gtactgaccc 20760

ccaacctggt ggccgccctg ccccccagca cccatggggc aggtaagcag gatggcaggg 20820

tgggcaagtc caggctgggg cttgggaggt ctgtgtgacc ttgacagtct ctcccttctc 20880

ccttgtctgt gtaaggagga tgacgccacc ttaaatagga ttaaatgaga atggggctct 20940

gaaagggctg tgcaatattt tcataacgtg tttttataga gacagttgag tatgttcttt 21000

aagccctcct ctctcctacc atgaactaaa gatttctgtg gaggtcccct cactcccagc 21060

acccccctcct catcccaggc ccttttgca ggttggcagc tgttttgcag gactgtatgg 21120

tcagcacact cggggcctac acggatggcc acagccgtcg cccgctgcgc cccagatgag 21180

gagctgctga gctgctccag tttctccagg agtgggaagc ggcggggcga gcgcatggag 21240

gtgactgtac ccctccttcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 21300

tgtgtgtgtg tcagtgctgg gccctcaggg acccccagca agcccctcca tcctccagac 21360

tccagctctt ctgtaagctt acagggctgg ccagaccagg agtggggcac tcctcacttc 21420

acgcggctgg gggctgctgg agagagccac agcgggaagg gtttcctaga ggctgcagga 21480

cagtgctgga tggattttca atgctcacct gggtgtgagc gtgcggcagg gccgcgtgag 21540

ggtcagcgat ctgctactct ggactcagcc atctctaggc ccctctcact caggtgctcc 21600

atggttctgg gagctgagaa atctcaaacc agcaaaaaag tggaattgat gttgatgcta 21660

caggatagtg cacagatgcc atctggttgc agcattttgg tggaagggca gtgcccagct 21720

aggagagtga ggaggggcag gcatttctgg cttgaggaga tggggtctta atgctcgtgt 21780

gagaggcaga gtgggtggag tggagctggc tggatccttg ctttggcctc ctggatttct 21840

ctctatctcc attttgaaac cactctgtgt ttggaagaac ttttgagtat tcagagctgc 21900

ccactggcag aacagtcttc cttgggcagg agtgagctcc ttgtccccag aaggctgggt 21960

ctggctggcc cctggcaggg acactgatga gggtgcttga gttgatcctg tctagtccct 22020

ttctgtgttt tcaaagccca ttctaaagca gattcccatt tccgtctttg actctaaggc 22080

ccaaggggggc aagctggtct gccgggccca caacgctttt gggggtgagg gtgtctacgc 22140

[0385]

cattgccagg tgctgcctgc taccccaggc caactgcagc gtccacacag ctccaccagc 22200

tgaggccagc atggggaccc gtgtccactg ccaccaacag ggccacgtcc tcacaggtag 22260

gaggctgggc ttgccctggg gtgaggaggg gtctctttct ccttatgcac ccactgcccg 22320

cgaggcttgg tcctcacaag tgtgatccat gagactcaag cctgacttgc agttccatac 22380

tctggttctg ccacttccat gcccctttgag cctgggcagg tgaccttact tctcctcatc 22440

tcagcttcct cctccataag agggaaaaag gtattacctg cctcattgtg ttgcaaggag 22500

atgggcagca tctagggcac tggcctggag tatcgcaggt gctttgccta aggtggtgca 22560

gtccaggaga ggcagctcca gagagaggcc cccggctggg gctgaaagga gggcagacct 22620

cggtttgaat ttcaccctgc cgctctatag ctgtgtgact tgggcaaatt acttaacatc 22680

tctgtatgag gaaatgatga gtgctaagca cttagcttag tgccgggaca atataaattc 22740

tagctatcgt tactattgtt ttcatcaccc gttgctttaa aatccagcct ctggtatagg 22800

caactattga cgggctaccc tgtgtcgaaa acatgcccag gcaggtagca ggaagtcaca 22860

gatggggacc tcttggggca tcaagggatg gtgccctgag gctgagctgt tctggttggg 22920

tggagcatga gaggtctggg aagacagtgg gactccagcc tggaataaga ggctcagagt 22980

tgattctcgt ctgagcacgt ccaggggaac cactgagggt ttgggaacag gagagtgagg 23040

gtgagaacct ggttctgggc acagcaggct ggcatgtagg atggatgttc aggaaagatg 23100

agcatagtca ggtggctggt gcccttgtcc aggggagagg ctccgtcagg ttcaggggtc 23160

ctggcttgga gggaagtccg ccatgctcta atcacgctcc cctttggaag tgctcagccg 23220

atgagctcac aggcacatgt cagtttgaag tcatggaatc tgactccatg aagcgcacct 23280

caaagagcac cattttgcag ctaagggaac tgcaggctgg acatgctgag tggctgcccc 23340

gagcccttgc agctaggaca tagagaatgc tagtaaccac aaccctacca tgttcagagc 23400

acatgccagg ctccatgctg gggcttcgca cgtgtcatct tcacagtgtc cctgtgagta 23460

ggtgtggttt ctctttccat cttacaaatg agtaaacaga gcctcagtgt agctaagtaa 23520

ccactatttt aggtttctta gccaatgggt gtgtctgact cctaagccca tggagggcat 23580

tctgaggtgg ttcagacaga ccccggctta cccttgaact tctgcctgct ggctgcatag 23640

ggaggggctg gggggagttt gagcatctca ggccatagag cccctgcctc actgtctcca 23700

tctctgggtg gaaagatggt gttttccctg agaaactaag gctcagagag gttgaatggc 23760

tctcccaagg tcacacagct ggtcagctgc agagttgaga acacaggagt cctggtgctc 23820

[0386]

aggccagcat ctctttttt ctttgagttg tttctaggtt tcctagctct tgcctcagac 23880

cttaaagaga gagggtctga tggggatggg cactggagac ggagcatccc agcatttcac 23940

atctgagctg gctttcctct gccccaggct gcagctccca ctgggaggtg gaggaccttg 24000

gcacccacaa gccgcctgtg ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca 24060

gggaggccag catccacgct tcctgctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg 24120

agcatggaat cccggcccct caggagcagg tgaagaggcc cgtgaggccg ggtgggtggg 24180

gtgctgcgtg tctctcctgc acagcttttc tgtgtcagtt tgtgccacca ccataccgcc 24240

atgcatcagg gtggcggttt gccaggtaga tgctgtgggc agcttccgcc attgtgtgga 24300

cagcatgtat atgtgtctct gtgtggctgg gtctgttttt gcttttgtcc agatcagtaa 24360

ggtttgctac ctgggtaccc cactccactt ggagtagaat gtgcataaat atggcataaa 24420

gaaatgcaat atgcatgcat ttattgattg atctattttt ttctgagatg gggtcttgct 24480

gtgttgccca ggctggtctc aaattcctgg gctcaagcaa tcctctggtc tcagcctccc 24540

caagtgttgg gattataggc atgagccgct gcacctggcc tctctgatct atttaacaaa 24600

cctgctggga gggtctcagg gtcaggagca gcactgggct ctgaggacac agagctcact 24660

cagccgtgac ccagaggggg tgcctgagct gcatgctgaa ggttgttagc atgaccagca 24720

aggcaagaaa aggccctgcc gagattagca aggcatgtgc caagccctgg aatgtgacag 24780

ccgggccttc tagaaacctg agtgtataac tctccttaaa agccagtagg agctcctcaa 24840

aaggcagccc taaggagtcc actcttaaat gaactcagag tcagttttaa aatgcaagtc 24900

tgtgttgatt ctggtctgga tggtgcattc ctcgagagca aaagacagtc ttggtcttgg 24960

atccacttgc cctgggtaca ctgagggctg ctaggttcca ggtgctcttc ctggcactgg 25020

ggagggatac aggcccaaga gacatgctgt tctccctcct ggagcatcta ttttagtgga 25080

ggaagacaga aaacaaacca ttaatataga gtactgaaaa gatgcgatgg agaaaactat 25140

agcaaggaag ggaatggggt gggagagagg tcaggagagg tctcgctgac aaggtggacg 25200

aaacaggcca tgaggcagag aacatgttcc aggcaaagca aaggccccca ggtggggatg 25260

tgcagggagt accaggaaac cagagaggtg ggaatagtta tgagatgggg ggtgcctcag 25320

aggggacagg gccaagtcag gtgagacctg agggtcacag tcagcagtga gctggggcca 25380

tgcaggggtc tggcctcaga ggagtgtggt ctggcctgga tctgaacctc tcactgtggc 25440

ctagctgctg agctgagaag agatgacaag gaccttgggc agaagcaggg agactggagg 25500

[0387]

gaggcggtgg agggtccagg cgttggggcg gggctcaggc tggagtctga agggagcctg 25560

caggcctggt gggtggatgt gggtgggaga gggggaggat ggcaccaagg ctcgggcccc 25620

tggacagatg gagttgccat taagtgggat ggggcaggct atggggccat cagtttcaga 25680

gggatgagtt tggcactggc atggtaggca tctgtctatc tccacggccc tcaaaccagg 25740

catgaagcag gagctcacgt gtttggtcag ccatggtgca gaaccgcctg ggtgggaggt 25800

gcggggtggg agatacacgg ttgtgtccca aatgggctct gagccagcga gggccgtctg 25860

cactttggcc tcacagaagg atgtcggagg gagaaatgaa gtgtgggtgg gggtcccggg 25920

ccacgctaga catgtgcttt cttttcctcg ggctctggca ggtgaccgtg gcctgcgagg 25980

agggctggac cctgactggc tgcagtgccc tccctgggac ctcccacgtc ctgggggcct 26040

acgccgtaga caacacgtgt gtagtcagga gccgggacgt cagcactaca ggcagcacca 26100

gcgaaggggc cgtgacagcc gttgccatct gctgccggag ccggcacctg gcgcaggcct 26160

cccaggagct ccagtgacag ccccatccca ggatgggtgt ctggggaggg tcaagggctg 26220

gggctgagct ttaaaatggt tccgacttgt ccctctctca gccctccatg gcctggcacg 26280

aggggatggg gatgcttccg cctttccggg gctgctggcc tggcccttga gtggggcagc 26340

ctccttgcct ggaactcact cactctgggt gcctcctccc caggtggagg tgccaggaag 26400

ctccctccct cactgtgggg catttcacca ttcaaacagg tcgagctgtg ctcgggtgct 26460

gccagctgct cccaatgtgc cgatgtccgt gggcagaatg acttttattg agctcttgtt 26520

ccgtgccagg cattcaatcc tcaggtctcc accaaggagg caggattctt cccatggata 26580

ggggaggggg cggtaggggc tgcagggaca aacatcgttg gggggtgagt gtgaaaggtg 26640

ctgatggccc tcatctccag ctaactgtgg agaagcccct gggggctccc tgattaatgg 26700

aggcttagct ttctggatgg catctagcca gaggctggag acaggtgcgc ccctggtggt 26760

cacaggctgt gccttggttt cctgagccac ctttactctg ctctatgcca ggctgtgcta 26820

gcaacaccca aaggtggcct gcggggagcc atcacctagg actgactcgg cagtgtgcag 26880

tggtgcatgc actgtctcag ccaacccgct ccactacccg gcagggtaca cattcgcacc 26940

cctacttcac agaggaagaa acctggaacc agagggggcg tgcctgccaa gctcacacag 27000

caggaactga gccagaaacg cagattgggc tggctctgaa gccaagcctc ttcttacttc 27060

acccggctgg gctcctcatt tttacgggta acagtgaggc tgggaagggg aacacagacc 27120

aggaagctcg gtgagtgatg gcagaacgat gcctgcaggc atggaacttt ttccgttatc 27180

[0388]

acccaggcct gattcactgg cctggcggag atgcttctaa ggcatggtcg ggggagaggg 27240

ccaacaactg tccctccttg agcaccagcc ccacccaagc aagcagacat ttatcttttg 27300

ggtctgtcct ctctgttgcc tttttacagc caacttttct agacctgttt tgcttttgta 27360

acttgaagat atttattctg ggttttgtag catttttatt aatatggtga ctttttaaaa 27420

taaaaacaaa caaacgttgt cctaactctt gcatagactt gactgcctag ggtgatgcct 27480

tgcttatact aggaactggg taagtttgtt gaatagttga gtaagccaag tatttgatga 27540

gtacttttat cttgagtaca agtattgggc aagtactggt gatgtgaact tactccttgt 27600

gcctatccta ggaatgaaat gaatgtcttc ctgcagctcc cctgaccacc ctgacagtca 27660

aagtgcctcc tccttggtga caggtgccct acagcactct agatgctctg ttgtcctgac 27720

ctcccaatgc ccttttcatt cttttctccc cagtacctgg cacacagcct ggcccgagta 27780

tttacggaat aagttacagt gccagatgct tctgtaatga gccagtgcta agtccatggc 27840

ttttttcatg atttaaaatt cagaacagtc tcagattggg tgcaatggct cacacctgta 27900

atctcagtac tttgggaggc tgaggcagga ggattgcttg tgtttaggaa ttcaagaccc 27960

tgggcaacag tgagaccccg tctctataaa aaaatttaaa agattagcga ggtgtggtag 28020

cacatgcctg tggtcccggc tactcaggag gctgatatgg gaggcttgct tgagctggga 28080

ggctgagggt gcagtgagct gtaattacat catcactgca ctgcagcctg ggttacagag 28140

tgcataatga tcccattcaa tgtgggacct ccaggccctc cactctaagg ctggtgaata 28200

tagctgtctt aagcaagttc tctctctctc tagacagccc atgtcataag gaatctcagg 28260

caaaattcct cccagattac attttctgac aattcagtgt catatatgga aagcattcaa 28320

gagttgacag atggcaatgg cttgaacacc caactgtgtt atctctgccc gttggaacct 28380

aggcctgtgg tgcaacccta gactctctct ccttcccctc cacagaatca agtatcagct 28440

ggttagagat ccacaccctg acagctctgt gatgttggaa caacttggtt cttgcagagg 28500

gttagcaggt ggtcaccagg gatcggggag gaaggggtgt ggcttgcagg aaggcgaaaa 28560

tctggactag caaataggga aggggaccca tgtgagcaac gctggccact aggaatgaga 28620

ctgagacctg tgggatctag caagaagccc agtgtgacca gcgacacgat ctatgctggg 28680

gaccacttgg gagagccaaa agctttggtg gagatgaatg gagaccatca acctaagttc 28740

agcatcctcc tctaagcttt gcagatgaat cctgaaatgg tcagcccctc cagagaaaag 28800

aacagcaaca ggctcagagg acccacagtc ccctttatta gtgtaaagta ctaagaggaa 28860

[0389]

tcaacagcat ttagcaccag gcacaggctc gtgttccccc gcccactacg gctgtgttct 28920

gatatatgaa gaatggcggc aagactccaa ctctgttttt gaaaaattta ttttatactc 28980

ttagaagcta agaactttgc c 29001

<210> 1547
<211> 544
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1547
aatctgacgc tgtttgggga gggcgaggcc gaaacctgat cctccagtcc gggggttccg 60

ttaatgttta atcagatagg atcgtccgat ggggctctgg tggcgtgatc tgcgcgcccc 120

aggcgtcaag cacccacacc ctagaaggtt tccgcagcga cgtcgaggcg ctcatggttg 180

caggcgggcg ccgccgttca gttcagggtc tgagcctgga ggagtgagcc aggcagtgag 240

actggctcgg gcgggccggg acgcgtcgtt gcagcagcgg ctcccagctc ccagccagga 300

ttccgcgcgc cccttcacgc gccctgctcc tgaacttcag ctcctgcaca gtcctcccca 360

ccgcaaggct caaggcgccg ccggcgtgga ccgcgcacgg cctctaggtc tcctcgccag 420

gacagcaacc tctcccctgg ccctcatggg caccgtcagc tccaggcggt cctggtggcc 480

gctgccactg ctgctgctgc tgctgctgct cctgggtccc gcgggcgccc gtgcgcagga 540

ggac 544

<210> 1548
<211> 544
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (371)..(371)
<223> n 是 a, c, g, 或 t

<400> 1548
gagcacggtg gagagcgggg acggccggct ctttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 60

gctattcagt gggaaggttc gcggggttgg gagacccgga ggccgaggaa gggcgagcag 120

agcactgcca ggatatcctg cccagatttc ccagtttctg cctcgccgcg gcacaggatc 180

cgtggaggtt gcctggcacc tacgtggtgg tgctgaagga ggagacccac ctctcgcagt 240

cagagcgcac tgcccgccgc ctgcaggccc aggctgcccg ccggggatac ctcaccaaga 300

[0390]

tcctgcatgt cttccatggc cttcttcctg gcttcctggt gaagatgagt ggcgacctgc 360

tggagctggc ncttgaagtt gccccatgtc gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt 420

gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa 480

taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg ggaggtgtat ctcctagaca ccagcataca 540

gagt 544

<210> 1549
<211> 580
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1549
agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttgc tggggcgtgc 60

ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgcgg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120

gagcagagca ctgccaggat atcctgccca gatttcccag tttctgcctc gccgcggcac 180

agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240

ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat gtgcccgagg aggacgggac 300

ccgcttccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcatggc acccacctgg caggggtggt 360

cagcggccgg gatgccggcg tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgctcaa 420

ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagttta ttcggaaaag 480

ccagctggtc cagcctgtgg ggccactggt ggtgctgctg cccctggcgg gtgggtacag 540

ccgcgtcctc aacgccgcct gccagcgcct ggcgagggct 580

<210> 1550
<211> 2976
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1550
agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttgc tggggcgtgc 60

ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgcgg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120

gagcagagca ctgccaggat atcctgccca gatttcccag tttctgcctc gccgcggcac 180

agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240

ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat gtgcccgagg aggacgggac 300

ccgcttccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcatggc acccacctgg caggggtggt 360

[0391]

cagcggccgg gatgccggcg tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgctcaa 420

ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagttta ttcggaaaag 480

ccagctggtc cagcctgtgg ggccactggt ggtgctgctg cccctggcgg gtgggtacag 540

ccgcgtcctc aacgccgcct gccagcgcct ggcgagggct ggggtcgtgc tggtcaccgc 600

tgccggcaac ttccgggacg atgcctgcct ctactcccca gcctcagctc ccgaggtcat 660

cacagttggg gccaccaatg cccaagacca gccggtgacc ctggggactt tggggaccaa 720

ctttggccgc tgtgtggacc tctttgcccc aggggaggac atcattggtg cctccagcga 780

ctgcagcacc tgctttgtgt cacagagtgg gacatcacag gctgctgccc acgtggctgg 840

cattgcagcc atgatgctgt ctgccgagcc ggagctcacc ctggccgagt tgaggcagag 900

actgatccac ttctctgcca aagatgtcat caatgaggcc tggttccctg aggaccagcg 960

ggttggcagc tgttttgcag gactgtatgg tcagcacact cggggcctac acggatggcc 1020

acagccgtcg cccgctgcgc cccagatgag gagctgctga gctgctccag tttctccagg 1080

agtgggaagc ggcggggcga gcgcatggag gcccaagggg gcaagctggt ctgccgggcc 1140

cacaacgctt ttgggggtga gggtgtctac gccattgcca ggtgctgcct gctaccccag 1200

gccaactgca gcgtccacac agctccacca gctgaggcca gcatggggac ccgtgtccac 1260

tgccaccaac agggccacgt cctcacaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 1320

ggcacccaca agccgcctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg cgtgggccac 1380

agggaggcca gcatccacgc ttcctgctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 1440

gagcatggaa tcccggcccc tcaggagcag gtgaccgtgg cctgcgagga gggctggacc 1500

ctgactggct gcagtgccct ccctgggacc tcccacgtcc tgggggccta cgccgtagac 1560

aacacgtgtg tagtcaggag ccgggacgtc agcactacag gcagcaccag cgaaggggcc 1620

gtgacagccg ttgccatctg ctgccggagc cggcacctgg cgcaggcctc ccaggagctc 1680

cagtgacagc cccatcccag gatgggtgtc tggggagggt caagggctgg ggctgagctt 1740

taaaatggtt ccgacttgtc cctctctcag ccctccatgg cctggcacga ggggatgggg 1800

atgcttccgc ctttccgggg ctgctggcct ggcccttgag tggggcagcc tccttgcctg 1860

gaactcactc actctgggtg cctcctcccc aggtggaggt gccaggaagc tccctccctc 1920

actgtggggc atttcaccat tcaaacaggt cgagctgtgc tcgggtgctg ccagctgctc 1980

ccaatgtgcc gatgtccgtg ggcagaatga cttttattga gctcttgttc cgtgccaggc 2040

[0392]

attcaatcct caggtctcca ccaaggaggc aggattcttc ccatggatag gggaggggc 2100

ggtaggggct gcagggacaa acatcgttgg ggggtgagtg tgaaaggtgc tgatggccct 2160

catctccagc taactgtgga gaagcccctg ggggctccct gattaatgga ggcttagctt 2220

tctggatggc atctagccag aggctggaga caggtgcgcc cctggtggtc acaggctgtg 2280

ccttggtttc ctgagccacc tttactctgc tctatgccag gctgtgctag caacacccaa 2340

aggtggcctg cggggagcca tcacctagga ctgactcggc agtgtgcagt ggtgcatgca 2400

ctgtctcagc caacccgctc cactacccgg cagggtacac attcgcaccc ctacttcaca 2460

gaggaagaaa cctggaacca gaggggcgt gcctgccaag ctcacacagc aggaactgag 2520

ccagaaacgc agattgggct ggctctgaag ccaagcctct tcttacttca cccggctggg 2580

ctcctcattt ttacgggtaa cagtgaggct gggaagggga acacagacca ggaagctcgg 2640

tgagtgatgg cagaacgatg cctgcaggca tggaactttt tccgttatca cccaggcctg 2700

attcactggc ctggcggaga tgcttctaag gcatggtcgg gggagagggc caacaactgt 2760

ccctccttga gcaccagccc cacccaagca agcagacatt tatcttttgg gtctgtcctc 2820

tctgttgcct ttttacagcc aacttttcta gacctgtttt gcttttgtaa cttgaagata 2880

tttattctgg gttttgtagc atttttatta atatggtgac tttttaaaat aaaaacaaac 2940

aaacgttgtc ctaacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2976