

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 48/00

[12] 发明专利申请公开说明书

C07H 21/04 C07H 21/00

C12N 5/00 C12N 15/63

C12N 15/79 C12N 15/09

[21] 申请号 97181523.2

[43]公开日 2000 年 3 月 15 日

[11]公开号 CN 1247473A

[22]申请日 1997.11.26 [21]申请号 97181523.2

[30]优先权

[32]1996.11.26 [33]US[31]08/757,024

[86]国际申请 PCT/US97/22017 1997.11.26

[87]国际公布 WO98/23294 英 1998.6.4

[85]进入国家阶段日期 1999.7.23

[71]申请人 东卡罗来纳大学

地址 美国北卡罗来纳州

[72]发明人 乔纳森·W·耐思

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 8 页 说明书 45 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 治疗与呼吸失调和肺部炎症相关的疾病和
症状的药剂和方法

[57]摘要

一种药剂包括用于减轻呼吸失调和炎症的针对腺苷受体的反义寡聚物。该药剂以组合物,各种配方和药盒形式提供。本发明药剂可以以抗支气管狭窄和/或 抗炎症的有效量给药,以减轻个体的支气管狭窄和炎症。优选的药剂含有靶击 腺苷 A₁, A_{2a}, A_{2b}和/或 A₃受体和缓激肽 B₂受体的反义寡核苷酸。本发明方法可用于治疗患有哮喘和其它呼吸问题的病人。还公开了药物配方。

ISSN 1000-8424

权 利 要 求 书

1. 一种药剂，包括一种寡核苷酸，该寡核苷酸是选自如下一组 RNA 的信使 RNA(mRNA)的反义寡核苷酸，所述的 RNA：

(a)与选自腺苷受体和缓激肽受体靶基因的 DNA 互补；

(b)与靶腺苷和缓激肽受体基因的内含子和外显子边界区互补，选自由包括 5'，3' 末端和编码和非编码区之间的内含子/外显子接界的寡核苷酸区段组成的组；

(c)选自由编码腺苷和缓激肽受体的 RNA 组成的组的所有 RNA 片段；和

(d)其药物学可接受盐。

2. 根据权利要求 1 所述的药剂，其中受体选自由腺苷 A_1 ， A_{2a} ， A_{2b} 和 A_3 受体和其药物学可接受盐组成的组。

3. 根据权利要求 2 所述的药剂，其中受体是腺苷 A_1 受体。

4. 根据权利要求 2 所述的药剂，其中受体是腺苷 A_{2b} 受体。

5. 根据权利要求 2 所述的药剂，其中受体是腺苷 A_3 受体。

6. 根据权利要求 2 所述的药剂，其中受体是腺苷 A_{2a} 受体。

7. 根据权利要求 2 所述的药剂，其中受体是缓激肽 B_2 受体。

8. 根据权利要求 1 所述的药剂，其中反义寡核苷酸包括至少一个被如下的残基所取代的连接单核苷酸的磷酸二酯键残基，所述的残基选自由甲基磷酸酯，磷酸三酯，硫代磷酸酯，二硫代磷酸酯，硼磷酸酯，甲缩醛，2'-O-甲基，硫代甲缩醛，硫醚，碳酸酯，氨基甲酸酯，硫酸酯，磺酸酯，氨基磺酸酯，氨磺酰，砒，亚硫酸酯，亚砒，硫化物，羟胺，亚甲基(甲基亚氨基)，亚甲氧基(甲基亚氨基)，和氨基磷酸

酯残基组成的组。

9. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸包括约 7 到 60 个单核苷酸。

10. 根据权利要求 9 所述的药剂,其中反义寡核苷酸包括约 10 到 36 个单核苷酸。

11. 根据权利要求 10 所述的药剂,其中反义寡核苷酸包括约 12 到约 21 个单核苷酸。

12. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸选自 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 7 的片段 1 到 955, 和 SEQ ID NO: 7 的约 7 到 18 个核苷酸长的片段。

13. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸选自 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 8 的片段 1 到 4, 和 SEQ ID NO: 8 的约 7 到 18 个核苷酸长的片段。

14. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸选自 SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 9 的片段 1 到 4, 和 SEQ ID NO: 9 的约 7 到 18 个核苷酸长的片段。

15. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸选自 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 10 的片段 1 到 5, 和 SEQ ID NO: 10 的约 7 到 18 个核苷酸长的片段。

16. 根据权利要求 1 所述的药剂,其中反义寡核苷酸可操作地连接一个是活细胞内在的或从其提取出的物质。

17. 根据权利要求 16 所述的药剂,其中该物质选自由运铁蛋白, 脱唾液酸糖蛋白, 和链霉抗生物素蛋白组成的组。

18. 一种组合物, 含有

权利要求 1 的药剂；和

载体。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物，其中载体选自由气态载体，固体载体和液体载体组成的组。

20. 根据权利要求 18 所述的组合物，进一步包括失活 mRNA 的物质。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物，其中失活 mRNA 该物质包括一种酶。

22. 根据权利要求 21 所述的组合物，其中所述的酶包括核酶。

23. 根据权利要求 18 所述的组合物，进一步包括一种选自由其它治疗性化合物，提供抗氧化剂，调味剂，挥发油，缓冲剂，分散剂，表面活性剂，推进剂和防腐剂组成的组的试剂。

24. 根据权利要求 18 所述的组合物，其中反义寡核苷酸以占组合物的约 0.01 到约 99.99 w/w 的量存在。

25. 根据权利要求 24 的组合物，其中反义寡核苷酸以占组合物的约 0.1 到约 40 w/w 的量存在。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物，其中反义寡核苷酸以占组合物的约 1 到约 20 w/w 的量存在。

27. 一种药物组合物，包括权利要求 18 所述的组合物，其中载体包括药学或兽药可接受载体。

28. 一种配方，包括权利要求 18 所述的组合物，其中载体包括疏水载体。

29. 根据权利要求 28 所述的配方，其中载体包括脂颗粒或囊。

30. 根据权利要求 29 所述的配方，其中囊包括脂质体，颗粒包

括微晶体。

31. 根据权利要求 30 所述的配方，其中囊包括含有反义寡核苷酸的脂质体。

32. 根据权利要求 29 所述的配方，其中颗粒包括选自由 N-(1-[2,3-二油酰氧基]丙基)-N, N, N-三甲铵甲基硫酸盐组成的组的脂类。

33. 根据权利要求 28 所述的配方，包括可呼吸的配方。

34. 根据权利要求 28 所述的配方，包括气雾剂。

35. 含权利要求 18 所述的组合物的胶囊或药筒。

36. 一种试剂盒，包括
权利要求 18 所述的组合物；和
其给药说明。

37. 根据权利要求 36 所述的试剂盒，包括
输送装置；和
用于组合物给药的说明。

38. 根据权利要求 37 所述的药盒，其中输送装置包括吸入器，它计量输送组合物的剂量。

39. 根据权利要求 38 所述的药盒，其中
吸入器包括喷雾器或吹入器；并且
进一步包括具有药剂固体颗粒的可刺破或可打开的胶囊或药筒。

40. 根据权利要求 37 所述的药盒，其中
输送装置含有加压吸入器，并且
该配方包括药剂的悬浮液或溶液。

41. 根据权利要求 39 所述的药盒，进一步包括在分开的容器中的选自由其它治疗性化合物，抗氧化剂，调味和着色剂，填充剂，挥

发油，缓冲剂，分散剂，表面活性剂，细胞内在化的或提取自细胞的物质，RNA 失活剂，抗氧化剂，调味剂，推进剂和防腐剂组成的组的试剂。

42. 根据权利要求 41 的药盒，其中溶剂选自由有机溶剂和混合一种或多种共溶剂的有机溶剂组成的组。

43. 根据权利要求 40 所述的药盒，其中药剂悬浮于或溶解于溶剂或其混合物中。

44. 根据权利要求 43 所述的药盒，其中
溶剂选自由含氯氟烃或含氯氟烃与共溶剂组成的组；配方进一步包括

选自由表面活性剂，抗氧化剂，和调味剂组成的组的试剂。

45. 根据权利要求 37 的药盒，其中组合物提供在胶囊或药筒中。

46. 细胞，含有权利要求 1 的药剂。

47. 治疗与支气管狭窄和/或肺部炎症相关的疾病或症状的方法，包括将权利要求 1 的药剂直接给药到需要这样的治疗的个体的呼吸道，其中含有抗支气管狭窄和/或抗炎症有效量的反义寡核苷酸。

48. 根据权利要求 47 所述的方法，其中将药剂直接给药到个体的肺，药剂的形式是含有反义寡核苷酸的可呼吸的颗粒的气雾剂。

49. 根据权利要求 47 所述的方法，其中
疾病或症状包括炎症；并且
药剂包括腺苷 A₃ 受体 mRNA 的反义寡核苷酸。

50. 根据权利要求 47 的方法，其中
疾病或症状包括呼吸疾病或症状；并且
药剂包括腺苷 A₁ 受体 mRNA 的反义寡核苷酸。

疾病或症状是肺疾病或症状；并且

至少一个靶 mRNA 编码选自由腺苷 A₁ 受体，腺苷 A_{2a} 受体，腺苷 A_{2b} 受体，腺苷 A₃ 受体，和缓激肽 B₂ 受体组成的组的蛋白质。

63. 根据权利要求 62 所述的方法，其中疾病或症状与个体气道阻塞和/或支气管狭窄相关。

64. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与哮喘相关。

65. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与炎症相关。

66. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与成人呼吸窘迫综合症相关。

67. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与慢性阻塞性肺病相关。

68. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与肺动脉高血压相关。

69. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与变应性相关。

70. 根据权利要求 63 所述的方法，其中疾病或症状与肺气肿相关。

71. 根据权利要求 47 所述的方法，其中反义寡核苷酸以约 0.001 到约 150 毫克/公斤个体体重的量给药。

72. 根据权利要求 71 所述的方法，其中反义寡核苷酸以约 0.1 到约 100 毫克/公斤体重的量给药。

73. 根据权利要求 72 所述的方法，其中反义寡核苷酸以约 1 到 50 毫克/公斤体重的量给药。

74. 根据权利要求 47 的方法，是预防性的方法。

75. 根据权利要求 47 的方法，是治疗性的方法。

说明书

治疗与呼吸失调和肺部炎症相关的疾病和症状的药剂和方法

本发明至少部分是得到美国政府的支持和在国家癌症研究所的许可证号 RO1-CA47217 的许可下进行的。美国政府对本发明具有一定的权利。

发明领域

本发明涉及对应于有关某些类型的肺疾病或症状的基因的 mRNA 的反义寡核苷酸药剂。本发明的药剂在如哮喘等与肺炎，支气管狭窄，通过肺部气道的受阻空气流，和通常的呼吸困难相关的肺疾病和症状的治疗中是有效的。特别重要的是本发明的药剂含有腺苷 A_1 ， A_{2b} ，和 A_3 和缓激肽 B_2 受体的反义寡核苷酸。

背景说明

与各种疾病和症状相关的呼吸失调在一般的群体中是特别普遍的，在一些少数民族群体中更加如此，如美国黑人。在一些情况中，“这些失调”伴随着炎症，加重了肺的症状。例如，哮喘是工业化国家中最通常的疾病之一。在美国，它占有所有健康护理费用的 1%。已经报道在过去的十年中哮喘的流行和死亡率惊人地提高。并且推测哮喘在下十年中将是突出的肺职业病。哮喘的死亡率在工业化国家中提高可以归因于在这种疾病的治疗中对 β -拮抗剂的依赖增加，而哮喘的潜在原因仍然了解很少。

腺苷可能是支气管哮喘的重要的天然介导体。它在人哮喘中的潜

在作用已经得到实验发现的支持，即与正常个体相反，哮喘个体对气雾剂化的腺苷的反应是明显的支气管狭窄。有人报道在实验的兔的人哮喘模型(“变应性兔”)中经给予尘埃螨产生了类似的反应。利用变应性兔的最近的工作已经表明哮喘中支气管狭窄和支气管超反应性至少可以部分通过刺激腺苷受体介导。

腺苷 A_1 受体似乎是在几乎每个哮喘病人的肺中过度表达，已经表明对腺苷的敏感性可能是比本领域的目前的标准，醋甲胆碱测试更好的哮喘指示物。腺苷和它的受体在哮喘中起重要作用的另外的迹象从下列观察中得到，在哮喘的肺中的支气管灌洗液中腺苷的水平大大提高。这一观察表明过度表达的腺苷 A_1 受体可以用于连续刺激哮喘的肺，从而减轻哮喘的肺中的支气管狭窄/炎症。所以，过度表达的腺苷 A_1 的受体可能是哮喘和其它支气管狭窄和炎症起作用的呼吸疾病的基础介导体。

已经有一些治疗呼吸疾病和症状的药剂，但是总的来说它们均具有局限性。茶碱，治疗哮喘的重要药物，是已知的腺苷受体拮抗剂，据报道它在哮喘的兔中能够消除腺苷介导的支气管狭窄。还报道了选择性腺苷 A_1 受体拮抗剂 8-环戊基-1, 3-二丙基黄嘌呤(DPCPX)能够在变应性兔中抑制腺苷介导的支气管狭窄和支气管超反应性。目前可得的腺苷 A_1 受体特异性拮抗剂的治疗和预防应用由于它们的毒性而受限制。例如，茶碱在治疗哮喘中具有广泛的用途，但伴有其狭窄剂量范围导致的经常的明显的毒性。DPCPX 由于毒性太大而不能临床使用。尽管十年的广泛研究，仍没有获得特异的腺苷受体拮抗剂用于临床这一事实证实了这些药剂的一般毒性。

其它腺苷受体和缓激肽 B_2 受体是已知与呼吸和炎症症状相关的。

在这些中有 A_{2a} , A_{2b} , 和 A_3 腺苷受体。腺苷 A_1 , A_{2a} , A_{2b} , 和 A_3 受体是具有 7-跨膜区段的细胞表面受体的 G 蛋白质偶联家族的成员。在 A_{2a} 和 A_{2b} 受体之间具有广泛的同源性, 变化主要出现在它们的羧基末端区。据信腺苷 A_{2a} 受体是高亲和受体, 腺苷 A_{2b} 是低亲和受体。尽管腺苷 A_1 受体据报道是抑制腺苷酸环化酶活性的, 但据报道 A_{2a} 和 A_{2b} 受体是刺激腺苷酸环化酶的活性的。

在人疾病中, 反义寡核苷酸用作药剂的潜在用途已经讨论得相当多。但是在人疾病的真正模型中, 发现这些药剂的实际和有效应用是少和遥远的, 特别是因为它们不得不大剂量给药。这些分子在药学用途中的另一个重要的讨论是它们的给药途径。许多体内应用涉及反义寡核苷酸直接给药于限制的脑部区域。但是, 因为它们的侵入的特性这样的应用的临床用途有限。

已经发现反义寡核苷酸作为药剂的系统给药也具有明显的问题, 重要的是难于靶击涉及疾病的组织。也即在循环系统中反义寡核苷酸的必要稀释使它在靶组织中特别难于通过静脉或口服给药获得治疗剂量。口服给药反义寡核苷酸的生物可利用性非常低, 小于约 5%。

因此, 仍然需要能有效地治疗与炎症和气道阻塞有关的肺部疾病和症状的新的药剂。对于长期的预防和治疗应用特别重要的是足够特异的和/或直接给药它们的作用位点的药剂, 可以避免不希望的副作用, 或副作用很低能长期给药。

本发明简述

本发明涉及适于减轻支气管狭窄和/或肺部炎症的药剂, 该药剂包括一个寡核苷酸, 其是一个或多个腺苷受体、缓激肽受体和肺中相关受体的反义寡核苷酸。与这些症状相关的腺苷受体和缓激肽受体是腺

苷 A_1 , A_{2a} , A_{2b} 和 A_3 受体和缓激肽 B_2 受体。本发明药剂可以安全地给药用于长期预防, 控制和治疗所有类型的与肺部炎症, 支气管狭窄, 气道阻塞和呼吸失调有关的疾病和症状。本发明的药剂也以含有载体, 优选地药学可接受载体, 和一个或多个寡核苷酸的药物组合物形式提供, 所述寡核苷酸是与支气管狭窄, 呼吸问题如受阻呼吸, 气道阻塞, 粘液堆集和/或肺部炎症等相关的受体的反义寡核苷酸。本发明药剂也以各种药物配方形式提供, 用于减轻支气管狭窄和/或炎症, 以及治疗与如哮喘等症状相关的疾病和症状, 或以试剂盒形式提供, 附带它的给药指导。

本发明药剂也用于治疗与所述的症状包括哮喘, 成人呼吸窘迫症状(ARDS), 慢性阻塞性肺病(COPD), 肺动脉高血压, 囊性纤维化, 变应性, 肺气肿等相关的疾病。本发明药剂可以抗支气管狭窄和/或抗炎症和/或呼吸窘迫减轻有效量给药用于预防, 维持或治疗应用。通常指明它们可用于急性和慢性症状, 因为它们是安全和基本无副作用。

附图的简要说明

图 1 示出了 A_1 腺苷受体反义寡核苷酸和错配对照反义寡核苷酸对兔模型中的支气管气道的动态贴合性的影响。两个星号代表了斯氏 t 检验中 $p < 0.01$ 的显著差异。

图 2 示出了以存在于用 A_1 腺苷受体反义寡核苷酸治疗的气道组织中的 A_1 和 A_2 腺苷受体数目表示的 A_1 腺苷受体反义寡核苷酸的特异性。

优选的实施方案的详细说明

本发明是产生于发明人希望改善用于预防, 控制及急性和慢性治疗有关呼吸困难, 如支气管狭窄, 气道阻塞, 粘液堆集, 变应性, 炎症应答等疾病和症状的现有技术的愿望。对能够选择性地靶击与观察

到的症状相关的特异受体并且同时给药到作用位点的药剂进行了寻找。本发明人推测这两个方案的结合将提供一类高度有效的药物，它产生的其它目前可得的药剂中可以看到的不需要的副作用是可忽略的。本发明人推测反义寡核苷酸(寡聚物)将满足这些标准。但是，如上所述，大多数这样的反义寡聚物直接给药到脑或全身，前者在人中应用有限，后者需要大剂量而产生不希望的毒性和/或副作用。这些类别的药物的用途受限制的情况大多数在急性的情况中，而它们长期给药是禁忌的。相反，本发明人推测肺是药剂直接给药的良好靶，以这种方式，本发明人将防止药物与其它组织和/或体液相互作用的极大的可能性，这种相互作用可能有理由预期导致各种不希望的影响。另外，本发明人注意到特异于与靶击的症状和疾病相关的基因和/或信使RNA(mRNA)的序列的反义寡核苷酸的应用。所以，他决定研究寻找具有特异于预定的靶的序列的寡核苷酸，这些靶如果与寡聚物杂交，将减少参与不希望的作用的基因产物的产生，并且局部地给药反义寡聚物，从而能够避免通过受体的体液扩散。这些应用代表了非侵入的和组织特异性的途径，是过去对于反义寡核苷酸未报道的。

本文仅仅通过单链，5' 到 3' 方向，从左至右表示了核苷酸序列。本文以 IUPAC-IUB 生物化学命名委员会推荐的方法，或(对于氨基酸)采用三字母密码，根据 37CFR § 1.822 和已经确定的使用规则表示核苷酸和氨基酸。参见例如，PatentIN 应用手册，99-102(Nov.1990)；美国专利和商标局，专利副局长办公室，华盛顿，DC20231；授予 Hudson 等人的美国专利号 4, 871, 670，第 3 栏, 20-43 行，该公开物的相关部分和该专利所引用的所有其它专利的相关部分引入本文作为参考。

本发明的方法可以用于减少受试者的肺的支气管狭窄和/或炎症，

特别是腺苷介导的支气管狭窄和/或炎症，这些症状产生于各种原因，包括但不限于哮喘，COPD，肺动脉高血压，变应性，肺气肿和其它。本发明人已经证明腺苷 A_1 , A_{2a} , A_{2b} 和 A_3 受体和缓激肽 B_2 受体的 mRNA 的反义寡核苷酸分别对细胞中腺苷 A_1 , A_{2a} , A_{2b} 和 A_3 和缓激肽 B_2 受体分子的下调有效。当与更传统的支气管狭窄和炎症的治疗比较，特别是腺苷介导和/或缓激肽介导的呼吸困难，支气管狭窄和/或炎症，本发明药剂的一个新特征是通过设计是编码需要的产物的 mRNA 的反义寡聚物而使它们能特异地靶击需要的基因产物。在一个优选的实施方案中，通过吸入或进入呼吸气道，本发明的药剂可直接给药到呼吸道，优选地直接给药到肺。所以，本发明药剂减少了例如受体蛋白质本身的量，而不是仅仅如现有技术的药剂那样与它相互作用。以这样的方式，仅仅减少需要的中间蛋白质减少了不需要的症状，例如，支气管狭窄，气道阻碍，粘液堆集，明显地减少呼吸能力和/或炎症。本发明药剂特异地靶击而不是一般地作用这一事实减少了药物与各种组织和受体一般化地相互作用产生的毒性。

如本文所用，术语“治疗”与支气管狭窄，降低的呼吸能力和/或炎症的疾病或症状，如哮喘，是指将本发明药剂给药给个体，优选地或通过呼吸或通过吸入直接给药到肺，以减轻个体支气管狭窄，降低的呼吸能力和/或炎症的症状。术语“下调”指在诱导腺苷 A_1 , A_{2a} , A_{2b} 和/或 A_3 和/或缓激肽 B_2 受体的产生，分泌和/或可利用性中诱导下降，从而减少细胞内水平的浓度。也包括了其它蛋白质和/或受体通过吸入反义寡核苷酸的下调。

虽然本发明主要涉及治疗人类个体，它也意在治疗其它脊椎动物，包括哺乳动物个体，如野生和家养动物，农场的和海产的动物，包

括马，动物园动物，和宠物，例如，狗，和猫，和其它动物。特别感兴趣的是兽医在治疗大和小的动物中的应用。

术语“反义”通常指利用小的，合成的寡核苷酸，组装成单链 DNA 的应用，它们被设计成通过抑制相应的靶信使 RNA(mRNA)的功能而抑制特异的靶基因的表达，如 Milligan 等人所述，参见 Milligan, J.F.等人，医学化学杂志，36(14)，1923—1937(1993)。本发明通常打算达到与支气管狭窄，炎症，降低的呼吸能力，和相关症状的基因如腺苷 A_1 ， A_{2a} ， A_{2b} 和 A_3 受体和缓激肽 B_2 受体的表达的抑制。本发明药剂通过与存在于对应靶基因的信使 RNA(mRNA)中的编码(有义)、调节和/或内含子序列杂交而抑制基因表达。据信根据 Watson-Crick 碱基配对规则经氢键结合发生本发明药剂与 mRNA 靶的片段的杂交或结合。虽然，对于本发明药剂的作用的特异机制没有要求保护，但目前认为外源地给予反义寡核苷酸减少了可用于翻译的靶 mRNA 的量，因此，降低了编码蛋白质的水平和/或引起细胞的生长特性或形状的变化。参见，Helene, C. 和 Toulme, J., 生物化学生物物理杂志 1049, 99—125(1990); Cohen, J.S.D.编辑，寡脱氧核苷酸作为基因表达反义抑制剂；CRC 出版：Boca Raton, FL(1987)。

在本专利内，“腺苷受体反义寡核苷酸”定义为一个短核苷酸序列，大多数是合成的，其(1)与 mRNA 的至少一部分，包括对应于 5' 和 3' 末端的内含子和外显子边界以及编码和非编码区之间的内含子/外显子接界互补，以及与编码基因产物包括腺苷 A_1 ， A_{2a} ， A_{2b} 和 A_3 受体和缓激肽 B_2 受体的 mRNA 和/或基因的编码和调节区的所有区段互补，并且(2) 在杂交时，引起靶 mRNA 模板或模板功能的减少或丧失和/或减少靶 mRNA 编码的蛋白质的量。

对应于靶基因，例如腺苷 A_1 ， A_{2a} ， A_{2b} 或 A_3 或缓激肽 B_2 受体基因的 mRNA 序列通常起源于表达靶蛋白质的基因的 DNA 碱基序列，靶蛋白质在待治疗的疾病或症状中起有害的作用。本专利中举例的所有基因组靶的序列均是公开的，技术是通常可得，并且广泛用于确定任何靶基因的序列或它对应的 mRNA 的序列以致该技术可以容易地用于其它靶。人 A_1 腺苷受体例如是已知的，并且公开在授予 Stiles 等人的美国专利号 5,320,962 中。大鼠和人腺苷 A_3 受体已经被克隆，测序和表达。参见，Zhou 等人，P.N.A.S.U.S.A, 89: 7432(1992); Jacobson 等人，英国专利申请号 9304582.1(1993)。腺苷 A_{2b} 基因的序列也是已知的，参见 Pierce, K.D.等人，生物化学，生物物理研究通讯 187(1): 86—93(1992); 还已知的是缓激肽 B_2 基因的序列。参见 Eggerickx, D.等人，生物化学生物物理研究通讯 187(3): 1306—1313(1992)。所以，可以根据本文提供的发明人教导的标准技术设计和生产与对应于腺苷 A_1 ， A_{2a} ， A_{2b} 和 A_3 和缓激肽 B_2 基因的 mRNA 杂交，并且下调 A_1 ， A_{2b} ，和/或 A_3 受体的生成的反义寡核苷酸。

所以，本发明提供了具有与任何靶 mRNA 可选择地结合或杂交的序列的反义寡核苷酸。优选的是那些与编码腺苷 A_1 ， A_{2b} ，和 A_3 受体的 mRNA 的任何区段杂交，以致能够防止它的翻译的那些寡聚物。在本发明的一个优选的实施方案中，反义寡核苷酸具有选自 SEQ ID NO: 7 和其约 8 到约 40 个核苷酸长，优选地约 15 到 25 个核苷酸长，和更优选地约 18 到 22 个核苷酸长的片段的序列，这些核苷酸起自每个编码靶基因序列的不同位点。下面提供了各个片段的例子，其中每个片段均给出了特定的片段号。

在本发明的另一个实施方案中，反义寡核苷酸的序列用括号括出

了人腺苷 A₁ 受体的起始密码。这样的反义寡核苷酸可以具有下面本文所公开的序列：

5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3'
(SEQ. ID NO: 7)

5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 1)
(SEQ. ID NO: 11)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 2)
(SEQ. ID NO: 12)

5'-GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 3)
(SEQ. ID NO: 13)

5'-GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 4)
(SEQ. ID NO: 14)

5'-C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 5) (SEQ. ID NO: 15)

5'-CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 6) (SEQ. ID NO: 16)

5'-TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 7) (SEQ. ID NO: 17)

5'-G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 8) (SEQ. ID NO: 18)

5'-GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 9) (SEQ. ID NO: 19)

5'-AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 10) (SEQ. ID NO: 20)

5'-A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 11) (SEQ. ID NO: 21)

5'-AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 12) (SEQ. ID NO: 22)

5'-GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 13) (SEQ. ID NO: 23)

5'-C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 14) (SEQ. ID NO: 24)

5'-TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 15) (SEQ. ID NO: 25)

5'-GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 16) (SEQ. ID NO: 26)

5'-A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 17) (SEQ. ID NO: 27)

5'-GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 18) (SEQ. ID NO: 28)

5'-AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 19) (SEQ. ID NO: 29)

5'-T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 20) (SEQ. ID NO: 30)

5'-GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 21) (SEQ. ID NO: 31)

5'-GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 22) (SEQ. ID NO: 32)

5'-A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 23) (SEQ. ID NO: 33)

5'-GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 24) (SEQ. ID NO: 34)

5'-GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 25) (SEQ. ID NO: 35)

5'-G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 26) (SEQ. ID NO: 36)

5'-CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 27) (SEQ. ID NO: 37)

5'-GG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 28) (SEQ. ID NO: 38)

5'-G CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 29) (SEQ. ID NO: 39)

5'-CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 30) (SEQ. ID NO: 40)
 5'-AT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 31) (SEQ. ID NO: 41)
 5'-T GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 32) (SEQ. ID NO: 42)
 5'-GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 33) (SEQ. ID NO: 43)
 5'-GC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 34) (SEQ. ID NO: 44)
 5'-C GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 35) (SEQ. ID NO: 45)
 5'-GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 36) (SEQ. ID NO: 46)
 5'-GG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 37) (SEQ. ID NO: 47)
 5'-G CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 38) (SEQ. ID NO: 48)
 5'-CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 39) (SEQ. ID NO: 49)
 5'-AC AGG CTG GGC-3' (FRAG 40) (SEQ. ID NO: 50)
 5'-C AGG CTG GGC-3' (FRAG 41) (SEQ. ID NO: 51)
 5'-AGG CTG GGC-3' (FRAG 42) (SEQ. ID NO: 52)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 43) (SEQ. ID NO: 53)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 44) (SEQ. ID NO: 54)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 45) (SEQ. ID NO: 55)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 46) (SEQ. ID NO: 56)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 47) (SEQ. ID NO: 57)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 48) (SEQ. ID NO: 58)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 49) (SEQ. ID NO: 59)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 50) (SEQ. ID NO: 60)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 51) (SEQ. ID NO: 61)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 52) (SEQ. ID NO: 62)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 53) (SEQ. ID NO: 63)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 54) (SEQ. ID NO: 64)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 55) (SEQ. ID NO: 65)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 56) (SEQ. ID NO: 66)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 57) (SEQ. ID NO: 67)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 58) (SEQ. ID NO: 68)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 59) (SEQ. ID NO: 69)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 60) (SEQ. ID NO: 70)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 61) (SEQ. ID NO: 71)

5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 62) (SEQ. ID NO: 72)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 63) (SEQ. ID NO: 73)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 64) (SEQ. ID NO: 74)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 65) (SEQ. ID NO: 75)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 66) (SEQ. ID NO: 76)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 67) (SEQ. ID NO: 77)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 68) (SEQ. ID NO: 78)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 69) (SEQ. ID NO: 79)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 70) (SEQ. ID NO: 80)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 71) (SEQ. ID NO: 81)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 72) (SEQ. ID NO: 82)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 73) (SEQ. ID NO: 83)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 74) (SEQ. ID NO: 84)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 75) (SEQ. ID NO: 85)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 76) (SEQ. ID NO: 86)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 77) (SEQ. ID NO: 87)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC T-3' (FRAG 78) (SEQ. ID NO: 88)
 5'-GGC GGC CTG GAA AGC-3' (FRAG 79) (SEQ. ID NO: 89)
 5'-GGC GGC CTG GAA AG-3' (FRAG 80) (SEQ. ID NO: 90)
 5'-GGC GGC CTG GAA A-3' (FRAG 81) (SEQ. ID NO: 91)
 5'-GGC GGC CTG GAA-3' (FRAG 82) (SEQ. ID NO: 92)
 5'-GGC GGC CTG GA-3' (FRAG 83) (SEQ. ID NO: 93)
 5'-GGC GGC CTG G-3' (FRAG 84) (SEQ. ID NO: 94)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 85)
 (SEQ. ID NO: 95)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 86)
 (SEQ. ID NO: 96)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 87)
 (SEQ. ID NO: 97)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 88)
 (SEQ. ID NO: 98)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 89)
 (SEQ. ID NO: 99)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 90) (SEQ. ID NO: 100)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 91) (SEQ. ID NO: 101)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 92) (SEQ. ID NO: 102)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 93) (SEQ. ID NO: 103)

5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 94) (SEQ. ID NO: 104)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 95) (SEQ. ID NO: 105)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 96) (SEQ. ID NO: 106)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 97) (SEQ. ID NO: 107)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 98) (SEQ. ID NO: 108)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 99) (SEQ. ID NO: 109)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 100) (SEQ. ID NO: 110)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 101) (SEQ. ID NO: 111)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 102) (SEQ. ID NO: 112)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 103) (SEQ. ID NO: 113)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 104) (SEQ. ID NO: 114)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 105) (SEQ. ID NO: 115)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 106) (SEQ. ID NO: 116)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 107) (SEQ. ID NO: 117)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 108) (SEQ. ID NO: 118)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 109) (SEQ. ID NO: 119)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 110) (SEQ. ID NO: 120)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 111) (SEQ. ID NO: 121)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 112) (SEQ. ID NO: 122)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 113) (SEQ. ID NO: 123)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 114) (SEQ. ID NO: 124)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 115) (SEQ. ID NO: 125)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 116) (SEQ. ID NO: 126)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 117) (SEQ. ID NO: 127)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 118) (SEQ. ID NO: 128)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 119) (SEQ. ID NO: 129)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC T-3' (FRAG 120) (SEQ. ID NO: 130)
 5'-GC GGC CTG GAA AGC-3' (FRAG 121) (SEQ. ID NO: 131)
 5'-GC GGC CTG GAA AG-3' (FRAG 122) (SEQ. ID NO: 132)
 5'-GC GGC CTG GAA A-3' (FRAG 123) (SEQ. ID NO: 133)
 5'-GC GGC CTG GAA-3' (FRAG 124) (SEQ. ID NO: 134)
 5'-GC GGC CTG GA-3' (FRAG 125) (SEQ. ID NO: 135)
 5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 126)
 (SEQ. ID NO: 136)
 5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 127)
 (SEQ. ID NO: 137)
 5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 128)
 (SEQ. ID NO: 138)
 5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 129)
 (SEQ. ID NO: 139)
 5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 130)

(SEQ. ID NO: 140)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 131) (SEQ. ID NO: 141)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 132) (SEQ. ID NO: 142)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 133) (SEQ. ID NO: 143)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 134) (SEQ. ID NO: 144)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 135) (SEQ. ID NO: 145)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 136) (SEQ. ID NO: 146)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 137) (SEQ. ID NO: 147)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 138) (SEQ. ID NO: 148)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 139) (SEQ. ID NO: 149)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 140) (SEQ. ID NO: 150)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 141) (SEQ. ID NO: 151)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 142) (SEQ. ID NO: 152)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRA 143) (SEQ. ID NO: 153)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 144) (SEQ. ID NO: 154)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 145) (SEQ. ID NO: 155)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 146) (SEQ. ID NO: 156)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 147) (SEQ. ID NO: 157)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 148) (SEQ. ID NO: 158)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 148) (SEQ. ID NO: 159)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 150) (SEQ. ID NO: 160)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 151) (SEQ. ID NO: 161)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 152) (SEQ. ID NO: 162)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 153) (SEQ. ID NO: 163)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 154) (SEQ. ID NO: 164)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 155) (SEQ. ID NO: 165)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 156) (SEQ. ID NO: 166)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 157) (SEQ. ID NO: 167)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 158) (SEQ. ID NO: 168)

5'-C GGC CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 159) (SEQ. ID NO: 169)

5'-C GGC CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 160) (SEQ. ID NO: 170)

5'-C GGC CTG GAA AGC T-3' (FRAG 161) (SEQ. ID NO: 171)

5'-C GGC CTG GAA AGC-3' (FRAG 162) (SEQ. ID NO: 172)

5'-C GGC CTG GAA AG-3' (FRAG 163) (SEQ. ID NO: 173)

5'-C GGC CTG GAA A-3' (FRAG 164) (SEQ. ID NO: 174)

5'-C GGC CTG GAA-3' (FRAG 165) (SEQ. ID NO: 175)

5'-GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 166) (SEQ. ID NO: 176)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 167) (SEQ. ID NO: 177)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 168) (SEQ. ID NO: 178)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 169) (SEQ. ID NO: 179)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 170) (SEQ. ID NO: 180)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 171) (SEQ. ID NO: 181)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 172) (SEQ. ID NO: 182)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 173) (SEQ. ID NO: 183)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 174) (SEQ. ID NO: 184)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 175) (SEQ. ID NO: 185)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 176) (SEQ. ID NO: 186)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 177) (SEQ. ID NO: 187)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 178) (SEQ. ID NO: 188)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 179) (SEQ. ID NO: 189)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 180) (SEQ. ID NO: 190)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 181) (SEQ. ID NO: 191)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 182) (SEQ. ID NO: 192)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 183) (SEQ. ID NO: 193)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 184) (SEQ. ID NO: 194)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 185) (SEQ. ID NO: 195)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 186) (SEQ. ID NO: 196)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 187) (SEQ. ID NO: 197)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 188) (SEQ. ID NO: 198)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 189) (SEQ. ID NO: 199)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 190) (SEQ. ID NO: 200)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 191) (SEQ. ID NO: 201)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 192) (SEQ. ID NO: 202)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 193) (SEQ. ID NO: 203)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 194) (SEQ. ID NO: 204)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 195) (SEQ. ID NO: 205)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 196) (SEQ. ID NO: 206)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 197) (SEQ. ID NO: 207)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 198) (SEQ. ID NO: 208)

5'- GGC CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 199) (SEQ. ID NO: 209)

5'- GGC CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 200) (SEQ. ID NO: 210)

5'- GGC CTG GAA AGC T-3' (FRAG 201) (SEQ. ID NO: 211)

5'- GGC CTG GAA AGC-3' (FRAG 202) (SEQ. ID NO: 212)
5'- GGC CTG GAA AG-3' (FRAG 203) (SEQ. ID NO: 213)
5'- GGC CTG GAA A-3' (FRAG 204) (SEQ. ID NO: 214)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 205) (SEQ. ID NO: 215)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 206) (SEQ. ID NO: 216)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 207) (SEQ. ID NO: 217)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 208) (SEQ. ID NO: 218)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 209) (SEQ. ID NO: 219)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 210) (SEQ. ID NO: 220)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 211) (SEQ. ID NO: 221)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 212) (SEQ. ID NO: 222)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 213) (SEQ. ID NO: 223)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 214) (SEQ. ID NO: 224)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 215) (SEQ. ID NO: 225)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 216) (SEQ. ID NO: 226)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 217) (SEQ. ID NO: 227)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 218) (SEQ. ID NO: 228)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 219) (SEQ. ID NO: 229)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 220) (SEQ. ID NO: 230)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 221) (SEQ. ID NO: 231)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 222) (SEQ. ID NO: 232)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 223) (SEQ. ID NO: 233)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 224) (SEQ. ID NO: 234)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 225) (SEQ. ID NO: 235)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 226) (SEQ. ID NO: 236)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 227) (SEQ. ID NO: 237)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 228) (SEQ. ID NO: 238)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 229) (SEQ. ID NO: 239)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 230) (SEQ. ID NO: 240)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 231) (SEQ. ID NO: 241)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 232) (SEQ. ID NO: 242)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 233) (SEQ. ID NO: 243)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 234) (SEQ. ID NO: 244)
5'- GC CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 235) (SEQ. ID NO: 245)

5'- GC CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 236) (SEQ. ID NO: 246)
 5'- GC CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 237) (SEQ. ID NO: 247)
 5'- GC CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 238) (SEQ. ID NO: 248)
 5'- GC CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 239) (SEQ. ID NO: 249)
 5'- GC CTG GAA AGC T-3' (FRAG 240) (SEQ. ID NO: 250)
 5'- GC CTG GAA AGC-3' (FRAG 241) (SEQ. ID NO: 251)
 5'- GC CTG GAA AG-3' (FRAG 242) (SEQ. ID NO: 252)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GG A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 243)
 (SEQ. ID NO: 253)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 244)
 (SEQ. ID NO: 254)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 245) (SEQ. ID NO: 255)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 246) (SEQ. ID NO: 256)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 247) (SEQ. ID NO: 257)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 248) (SEQ. ID NO: 258)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 249) (SEQ. ID NO: 259)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 250) (SEQ. ID NO: 260)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 251) (SEQ. ID NO: 261)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 252) (SEQ. ID NO: 262)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 253) (SEQ. ID NO: 263)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 254) (SEQ. ID NO: 264)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 255) (SEQ. ID NO: 265)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 256) (SEQ. ID NO: 266)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 257) (SEQ. ID NO: 267)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 258) (SEQ. ID NO: 268)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 259) (SEQ. ID NO: 269)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 260) (SEQ. ID NO: 270)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 261) (SEQ. ID NO: 271)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 262) (SEQ. ID NO: 272)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 263) (SEQ. ID NO: 273)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 264) (SEQ. ID NO: 274)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 265) (SEQ. ID NO: 275)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 266) (SEQ. ID NO: 276)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 267) (SEQ. ID NO: 277)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 268) (SEQ. ID NO: 278)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 269) (SEQ. ID NO: 279)
 5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 270) (SEQ. ID NO: 280)

5'- C CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 271) (SEQ. ID NO: 281)
5'- C CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 272) (SEQ. ID NO: 282)
5'- C CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 273) (SEQ. ID NO: 283)
5'- C CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 274) (SEQ. ID NO: 284)
5'- C CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 275) (SEQ. ID NO: 285)
5'- C CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 276) (SEQ. ID NO: 286)
5'- C CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 277) (SEQ. ID NO: 287)
5'- C CTG GAA AGC T-3' (FRAG 278) (SEQ. ID NO: 288)
5'- C CTG GAA AGC-3' (FRAG 279) (SEQ. ID NO: 289)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 280) (SEQ. ID NO: 290)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 281) (SEQ. ID NO: 291)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 282) (SEQ. ID NO: 292)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 283) (SEQ. ID NO: 293)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 284) (SEQ. ID NO: 294)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 285) (SEQ. ID NO: 295)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 286) (SEQ. ID NO: 296)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 287) (SEQ. ID NO: 297)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 288) (SEQ. ID NO: 298)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 289) (SEQ. ID NO: 299)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 290) (SEQ. ID NO: 300)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 291) (SEQ. ID NO: 301)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 292) (SEQ. ID NO: 302)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 293) (SEQ. ID NO: 303)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 294) (SEQ. ID NO: 304)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 295) (SEQ. ID NO: 305)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 296) (SEQ. ID NO: 306)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 297) (SEQ. ID NO: 307)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 298) (SEQ. ID NO: 308)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 299) (SEQ. ID NO: 309)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 300) (SEQ. ID NO: 310)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 301) (SEQ. ID NO: 311)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 302) (SEQ. ID NO: 312)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 303) (SEQ. ID NO: 313)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 304) (SEQ. ID NO: 314)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 305) (SEQ. ID NO: 315)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 306) (SEQ. ID NO: 316)

5'- CTG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 307) (SEQ. ID NO: 317)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 308) (SEQ. ID NO: 318)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 309) (SEQ. ID NO: 319)
5'- CTG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 310) (SEQ. ID NO: 320)
5'- CTG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 311) (SEQ. ID NO: 321)
5'- CTG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 312) (SEQ. ID NO: 322)
5'- CTG GAA AGC TGA-3' (FRAG 313) (SEQ. ID NO: 323)
5'- CTG GAA AGC TG-3' (FRAG 314) (SEQ. ID NO: 324)
5'- CTG GAA AGC T-3' (FRAG 315) (SEQ. ID NO: 325)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 316) (SEQ. ID NO: 326)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 317) (SEQ. ID NO: 327)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 318) (SEQ. ID NO: 328)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 319) (SEQ. ID NO: 329)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 320) (SEQ. ID NO: 330)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 321) (SEQ. ID NO: 331)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 322) (SEQ. ID NO: 332)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 323) (SEQ. ID NO: 333)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 324) (SEQ. ID NO: 334)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 325) (SEQ. ID NO: 335)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 326) (SEQ. ID NO: 336)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 327) (SEQ. ID NO: 337)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 328) (SEQ. ID NO: 338)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 329) (SEQ. ID NO: 339)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 330) (SEQ. ID NO: 340)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 331) (SEQ. ID NO: 341)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 332) (SEQ. ID NO: 342)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 333) (SEQ. ID NO: 343)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 334) (SEQ. ID NO: 344)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 335) (SEQ. ID NO: 345)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 336) (SEQ. ID NO: 346)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 337) (SEQ. ID NO: 347)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 338) (SEQ. ID NO: 348)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 339) (SEQ. ID NO: 349)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 340) (SEQ. ID NO: 350)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 341) (SEQ. ID NO: 351)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 342) (SEQ. ID NO: 352)
5'- TG GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 343) (SEQ. ID NO: 353)

5'- TG GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 344) (SEQ. ID NO: 354)
5'- TG GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 345) (SEQ. ID NO: 355)
5'- TG GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 346) (SEQ. ID NO: 356)
5'- TG GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 347) (SEQ. ID NO: 357)
5'- TG GAA AGC TGA G-3' (FRAG 348) (SEQ. ID NO: 358)
5'- TG GAA AGC TGA-3' (FRAG 349) (SEQ. ID NO: 359)
5'- TG GAA AGC TG-3' (FRAG 350) (SEQ. ID NO: 360)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 351) (SEQ. ID NO: 361)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 352) (SEQ. ID NO: 362)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 353) (SEQ. ID NO: 363)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 354) (SEQ. ID NO: 364)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 355) (SEQ. ID NO: 365)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 356) (SEQ. ID NO: 366)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 357) (SEQ. ID NO: 367)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 358) (SEQ. ID NO: 368)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 359) (SEQ. ID NO: 369)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 360) (SEQ. ID NO: 370)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 361) (SEQ. ID NO: 371)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 362) (SEQ. ID NO: 372)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 363) (SEQ. ID NO: 373)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 364) (SEQ. ID NO: 374)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 365) (SEQ. ID NO: 375)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 366) (SEQ. ID NO: 376)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 367) (SEQ. ID NO: 377)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 368) (SEQ. ID NO: 378)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 369) (SEQ. ID NO: 379)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 370) (SEQ. ID NO: 380)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 371) (SEQ. ID NO: 381)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 372) (SEQ. ID NO: 382)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 373) (SEQ. ID NO: 383)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 374) (SEQ. ID NO: 384)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 375) (SEQ. ID NO: 385)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 376) (SEQ. ID NO: 386)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 377) (SEQ. ID NO: 387)
5'- G GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 378) (SEQ. ID NO: 388)
5'- G GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 379) (SEQ. ID NO: 389)
5'- G GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 380) (SEQ. ID NO: 390)

- 5'- G GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 381) (SEQ. ID NO: 391)
- 5'- G GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 382) (SEQ. ID NO: 392)
- 5'- G GAA AGC TGA G-3' (FRAG 383) (SEQ. ID NO: 393)
- 5'- G GAA AGC TGA-3' (FRAG 384) (SEQ. ID NO: 394)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 385) (SEQ. ID NO: 395)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 386) (SEQ. ID NO: 396)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 387) (SEQ. ID NO: 397)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 388) (SEQ. ID NO: 398)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 389) (SEQ. ID NO: 399)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 390) (SEQ. ID NO: 400)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 391) (SEQ. ID NO: 401)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 392) (SEQ. ID NO: 402)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 393) (SEQ. ID NO: 403)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 394) (SEQ. ID NO: 404)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 395) (SEQ. ID NO: 405)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 396) (SEQ. ID NO: 406)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 397) (SEQ. ID NO: 407)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 398) (SEQ. ID NO: 408)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 399) (SEQ. ID NO: 409)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 400) (SEQ. ID NO: 410)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 401) (SEQ. ID NO: 411)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 402) (SEQ. ID NO: 412)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 403) (SEQ. ID NO: 413)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 404) (SEQ. ID NO: 414)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 405) (SEQ. ID NO: 415)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 406) (SEQ. ID NO: 416)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 407) (SEQ. ID NO: 417)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 408) (SEQ. ID NO: 418)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 409) (SEQ. ID NO: 419)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 410) (SEQ. ID NO: 420)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 411) (SEQ. ID NO: 421)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 412) (SEQ. ID NO: 422)
- 5'- GAA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 413) (SEQ. ID NO: 423)
- 5'- GAA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 414) (SEQ. ID NO: 424)
- 5'- GAA AGC TGA GAT -3' (FRAG 415) (SEQ. ID NO: 425)
- 5'- GAA AGC TGA GA-3' (FRAG 416) (SEQ. ID NO: 426)
- 5'- GAA AGC TGA G-3' (FRAG 417) (SEQ. ID NO: 427)
- 5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 418) (SEQ. ID NO: 428)

428)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 419) (SEQ. ID NO: 429)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 420) (SEQ. ID NO: 430)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 421) (SEQ. ID NO: 431)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 422) (SEQ. ID NO: 432)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 423) (SEQ. ID NO: 433)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3'(FRAG 424) (SEQ. ID NO: 434)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 425) (SEQ. ID NO: 435)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 426) (SEQ. ID NO: 436)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 427) (SEQ. ID NO: 437)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 428) (SEQ. ID NO: 438)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 429) (SEQ. ID NO: 439)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 430) (SEQ. ID NO: 440)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 431) (SEQ. ID NO: 441)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 432) (SEQ. ID NO: 442)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 433) (SEQ. ID NO: 443)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 434) (SEQ. ID NO: 444)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 435) (SEQ. ID NO: 445)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 436) (SEQ. ID NO: 446)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 437) (SEQ. ID NO: 447)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 438) (SEQ. ID NO: 448)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 439) (SEQ. ID NO: 449)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 440) (SEQ. ID NO: 450)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 441) (SEQ. ID NO: 451)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 442) (SEQ. ID NO: 452)

5'- AA AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 443) (SEQ. ID NO: 453)

5'- AA AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 444) (SEQ. ID NO: 454)

5'- AA AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 445) (SEQ. ID NO: 455)

5'- AA AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 446) (SEQ. ID NO: 456)

5'- AA AGC TGA GAT G -3' (FRAG 447) (SEQ. ID NO: 457)

5'- AA AGC TGA GAT -3' (FRAG 448) (SEQ. ID NO: 458)

5'- AA AGC TGA GA-3' (FRAG 449) (SEQ. ID NO: 459)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CG G CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 450) (SEQ. ID NO: 460)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 451) (SEQ. ID NO: 461)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 452) (SEQ. ID NO: 462)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 453) (SEQ. ID NO: 463)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 454) (SEQ. ID NO: 464)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 455) (SEQ. ID NO: 465)

5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 456) (SEQ. ID NO: 466)

- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 457) (SEQ. ID NO: 467)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 458) (SEQ. ID NO: 468)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 459) (SEQ. ID NO: 469)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 460) (SEQ. ID NO: 470)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 461) (SEQ. ID NO: 471)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 462) (SEQ. ID NO: 472)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 463) (SEQ. ID NO: 473)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 464) (SEQ. ID NO: 474)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 465) (SEQ. ID NO: 475)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 466) (SEQ. ID NO: 476)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 467) (SEQ. ID NO: 477)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 468) (SEQ. ID NO: 478)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 469) (SEQ. ID NO: 479)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 470) (SEQ. ID NO: 480)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 471) (SEQ. ID NO: 481)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 472) (SEQ. ID NO: 482)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 473) (SEQ. ID NO: 483)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 474) (SEQ. ID NO: 484)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 475) (SEQ. ID NO: 485)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 476) (SEQ. ID NO: 486)
- 5'- A AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 477) (SEQ. ID NO: 487)
- 5'- A AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 478) (SEQ. ID NO: 488)
- 5'- A AGC TGA GAT G -3' (FRAG 479) (SEQ. ID NO: 489)
- 5'- A AGC TGA GAT -3' (FRAG 480) (SEQ. ID NO: 490)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 481) (SEQ. ID NO: 491)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 482) (SEQ. ID NO: 492)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 483) (SEQ. ID NO: 493)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 484) (SEQ. ID NO: 494)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 485) (SEQ. ID NO: 495)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 486) (SEQ. ID NO: 496)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 487) (SEQ. ID NO: 497)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 488) (SEQ. ID NO: 498)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 489) (SEQ. ID NO: 499)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 490) (SEQ. ID NO: 500)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 491) (SEQ. ID NO: 501)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 492) (SEQ. ID NO: 502)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 493) (SEQ. ID NO: 503)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 494) (SEQ. ID NO: 504)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 495) (SEQ. ID NO: 505)
- 5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 496) (SEQ. ID NO: 506)

5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 497) (SEQ. ID NO: 507)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 498) (SEQ. ID NO: 508)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 499) (SEQ. ID NO: 509)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 500) (SEQ. ID NO: 510)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 501) (SEQ. ID NO: 511)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 502) (SEQ. ID NO: 512)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 503) (SEQ. ID NO: 513)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 504) (SEQ. ID NO: 514)
5'- AGC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 505) (SEQ. ID NO: 515)
5'- AGC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 506) (SEQ. ID NO: 516)
5'- AGC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 507) (SEQ. ID NO: 517)
5'- AGC TGA GAT GGA -3' (FRAG 508) (SEQ. ID NO: 518)
5'- AGC TGA GAT GG -3' (FRAG 509) (SEQ. ID NO: 519)
5'- AGC TGA GAT G -3' (FRAG 510) (SEQ. ID NO: 520)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 511) (SEQ. ID NO: 521)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 512) (SEQ. ID NO: 522)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 513) (SEQ. ID NO: 523)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 514) (SEQ. ID NO: 524)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 515) (SEQ. ID NO: 525)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 516) (SEQ. ID NO: 526)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 517) (SEQ. ID NO: 527)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 518) (SEQ. ID NO: 528)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 519) (SEQ. ID NO: 529)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 520) (SEQ. ID NO: 530)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 521) (SEQ. ID NO: 531)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 522) (SEQ. ID NO: 532)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 523) (SEQ. ID NO: 533)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 524) (SEQ. ID NO: 534)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 525) (SEQ. ID NO: 535)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 526) (SEQ. ID NO: 536)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 527) (SEQ. ID NO: 537)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 528) (SEQ. ID NO: 538)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 529) (SEQ. ID NO: 539)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 530) (SEQ. ID NO: 540)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 531) (SEQ. ID NO: 541)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 532) (SEQ. ID NO: 542)
5'- GC TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 533) (SEQ. ID NO: 543)
5'- GC TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 534) (SEQ. ID NO: 544)
5'- GC TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 535) (SEQ. ID NO: 545)
5'- GC TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 536) (SEQ. ID NO: 546)
5'- GC TGA GAT GGA G -3' (FRAG 537) (SEQ. ID NO: 547)

5'- GC TGA GAT GGA -3' (FRAG 538) (SEQ. ID NO: 548)
5'- GC TGA GAT GG -3' (FRAG 539) (SEQ. ID NO: 549)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 540) (SEQ. ID NO: 550)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 541) (SEQ. ID NO: 551)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 542) (SEQ. ID NO: 552)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 543) (SEQ. ID NO: 553)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 544) (SEQ. ID NO: 554)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 545) (SEQ. ID NO: 555)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 546) (SEQ. ID NO: 556)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 547) (SEQ. ID NO: 557)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 548) (SEQ. ID NO: 558)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 549) (SEQ. ID NO: 559)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 550) (SEQ. ID NO: 560)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 551) (SEQ. ID NO: 561)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 552) (SEQ. ID NO: 562)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 553) (SEQ. ID NO: 563)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 554) (SEQ. ID NO: 564)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 555) (SEQ. ID NO: 565)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 556) (SEQ. ID NO: 566)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 557) (SEQ. ID NO: 567)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 558) (SEQ. ID NO: 568)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 559) (SEQ. ID NO: 569)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 560) (SEQ. ID NO: 570)
5'- C TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 561) (SEQ. ID NO: 571)
5'- C TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 562) (SEQ. ID NO: 572)
5'- C TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 563) (SEQ. ID NO: 573)
5'- C TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 564) (SEQ. ID NO: 574)
5'- C TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 565) (SEQ. ID NO: 575)
5'- C TGA GAT GGA G -3' (FRAG 566) (SEQ. ID NO: 576)
5'- C TGA GAT GGA -3' (FRAG 567) (SEQ. ID NO: 577)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 568) (SEQ. ID NO: 578)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 569) (SEQ. ID NO: 579)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 570) (SEQ. ID NO: 580)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 571) (SEQ. ID NO: 581)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 572) (SEQ. ID NO: 582)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 573) (SEQ. ID NO: 583)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 574) (SEQ. ID NO: 584)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 575) (SEQ. ID NO: 585)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 576) (SEQ. ID NO: 586)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 577) (SEQ. ID NO: 587)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 578) (SEQ. ID NO: 588)

5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 579) (SEQ. ID NO: 589)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 580) (SEQ. ID NO: 590)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 581) (SEQ. ID NO: 591)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 582) (SEQ. ID NO: 592)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 583) (SEQ. ID NO: 593)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 584) (SEQ. ID NO: 594)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 585) (SEQ. ID NO: 595)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 586) (SEQ. ID NO: 596)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 587) (SEQ. ID NO: 597)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 588) (SEQ. ID NO: 598)
5'- TGA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 589) (SEQ. ID NO: 599)
5'- TGA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 590) (SEQ. ID NO: 600)
5'- TGA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 591) (SEQ. ID NO: 601)
5'- TGA GAT GGA GGG -3' (FRAG 592) (SEQ. ID NO: 602)
5'- TGA GAT GGA GG -3' (FRAG 593) (SEQ. ID NO: 603)
5'- TGA GAT GGA G -3' (FRAG 594) (SEQ. ID NO: 604)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 595) (SEQ. ID NO: 605)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 596) (SEQ. ID NO: 606)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 597) (SEQ. ID NO: 607)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 598) (SEQ. ID NO: 608)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 599) (SEQ. ID NO: 609)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 600) (SEQ. ID NO: 610)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 601) (SEQ. ID NO: 611)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 602) (SEQ. ID NO: 612)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 603) (SEQ. ID NO: 613)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 604) (SEQ. ID NO: 614)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 605) (SEQ. ID NO: 615)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 606) (SEQ. ID NO: 616)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 607) (SEQ. ID NO: 617)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 608) (SEQ. ID NO: 618)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 609) (SEQ. ID NO: 619)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 610) (SEQ. ID NO: 620)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 611) (SEQ. ID NO: 621)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 612) (SEQ. ID NO: 622)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 613) (SEQ. ID NO: 623)
5'- GA GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 614) (SEQ. ID NO: 624)
5'- GA GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 615) (SEQ. ID NO: 625)
5'- GA GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 616) (SEQ. ID NO: 626)
5'- GA GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 617) (SEQ. ID NO: 627)
5'- GA GAT GGA GGG C -3' (FRAG 618) (SEQ. ID NO: 628)
5'- GA GAT GGA GGG -3' (FRAG 619) (SEQ. ID NO: 629)

- 5'- GA GAT GGA GG -3' (FRAG 620) (SEQ. ID NO: 630)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 621) (SEQ. ID NO: 631)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 622) (SEQ. ID NO: 632)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 623) (SEQ. ID NO: 633)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 624) (SEQ. ID NO: 634)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 625) (SEQ. ID NO: 635)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 626) (SEQ. ID NO: 636)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 627) (SEQ. ID NO: 637)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 628) (SEQ. ID NO: 638)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 629) (SEQ. ID NO: 639)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 630) (SEQ. ID NO: 640)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 631) (SEQ. ID NO: 641)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 632) (SEQ. ID NO: 642)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 633) (SEQ. ID NO: 643)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 634) (SEQ. ID NO: 644)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 635) (SEQ. ID NO: 645)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 636) (SEQ. ID NO: 646)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 637) (SEQ. ID NO: 647)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 638) (SEQ. ID NO: 648)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 639) (SEQ. ID NO: 649)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 640) (SEQ. ID NO: 650)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 641) (SEQ. ID NO: 651)
- 5'- A GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 642) (SEQ. ID NO: 652)
- 5'- A GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 643) (SEQ. ID NO: 653)
- 5'- A GAT GGA GGG C -3' (FRAG 644) (SEQ. ID NO: 654)
- 5'- A GAT GGA GGG -3' (FRAG 645) (SEQ. ID NO: 655)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 646) (SEQ. ID NO: 656)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 647) (SEQ. ID NO: 657)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 648) (SEQ. ID NO: 658)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 649) (SEQ. ID NO: 659)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 650) (SEQ. ID NO: 660)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 651) (SEQ. ID NO: 661)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 652) (SEQ. ID NO: 662)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 653) (SEQ. ID NO: 663)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 654) (SEQ. ID NO: 664)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 655) (SEQ. ID NO: 665)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 656) (SEQ. ID NO: 666)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 657) (SEQ. ID NO: 667)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 658) (SEQ. ID NO: 668)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 659) (SEQ. ID NO: 669)
- 5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 660) (SEQ. ID NO: 670)

5'- GAT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 661) (SEQ. ID NO: 671)
5'- GAT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 662) (SEQ. ID NO: 672)
5'- GAT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 663) (SEQ. ID NO: 673)
5'- GAT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 664) (SEQ. ID NO: 674)
5'- GAT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 665) (SEQ. ID NO: 675)
5'- GAT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 666) (SEQ. ID NO: 676)
5'- GAT GGA GGG CGG -3' (FRAG 667) (SEQ. ID NO: 677)
5'- GAT GGA GGG CG -3' (FRAG 668) (SEQ. ID NO: 678)
5'- GAT GGA GGG C -3' (FRAG 669) (SEQ. ID NO: 679)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 670) (SEQ. ID NO: 680)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 671) (SEQ. ID NO: 681)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 672) (SEQ. ID NO: 682)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 673) (SEQ. ID NO: 683)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 674) (SEQ. ID NO: 684)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 675) (SEQ. ID NO: 685)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 676) (SEQ. ID NO: 686)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 677) (SEQ. ID NO: 687)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 678) (SEQ. ID NO: 688)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 679) (SEQ. ID NO: 689)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 680) (SEQ. ID NO: 690)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 681) (SEQ. ID NO: 691)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 682) (SEQ. ID NO: 692)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 683) (SEQ. ID NO: 693)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 684) (SEQ. ID NO: 694)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 685) (SEQ. ID NO: 695)
5'- AT GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 686) (SEQ. ID NO: 696)
5'- AT GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 687) (SEQ. ID NO: 697)
5'- AT GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 688) (SEQ. ID NO: 698)
5'- AT GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 689) (SEQ. ID NO: 699)
5'- AT GGA GGG CGG C-3' (FRAG 690) (SEQ. ID NO: 700)
5'- AT GGA GGG CGG -3' (FRAG 691) (SEQ. ID NO: 701)
5'- AT GGA GGG CG -3' (FRAG 692) (SEQ. ID NO: 702)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 693) (SEQ. ID NO: 703)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 694) (SEQ. ID NO: 704)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 695) (SEQ. ID NO: 705)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 696) (SEQ. ID NO: 706)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 697) (SEQ. ID NO: 707)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 698) (SEQ. ID NO: 708)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 699) (SEQ. ID NO: 709)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 700) (SEQ. ID NO: 710)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 701) (SEQ. ID NO: 711)

5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 702) (SEQ. ID NO: 712)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 703) (SEQ. ID NO: 713)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 704) (SEQ. ID NO: 714)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 705) (SEQ. ID NO: 715)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 706) (SEQ. ID NO: 716)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 707) (SEQ. ID NO: 717)
5'- T GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 708) (SEQ. ID NO: 718)
5'- T GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 709) (SEQ. ID NO: 719)
5'- T GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 710) (SEQ. ID NO: 720)
5'- T GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 711) (SEQ. ID NO: 721)
5'- T GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 712) (SEQ. ID NO: 722)
5'- T GGA GGG CGG C-3' (FRAG 713) (SEQ. ID NO: 723)
5'- T GGA GGG CGG -3' (FRAG 714) (SEQ. ID NO: 724)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 715) (SEQ. ID NO: 725)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 716) (SEQ. ID NO: 726)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 717) (SEQ. ID NO: 727)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 718) (SEQ. ID NO: 728)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 719) (SEQ. ID NO: 729)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 720) (SEQ. ID NO: 730)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 721) (SEQ. ID NO: 731)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 722) (SEQ. ID NO: 732)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 723) (SEQ. ID NO: 733)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 724) (SEQ. ID NO: 734)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 725) (SEQ. ID NO: 735)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 726) (SEQ. ID NO: 736)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 727) (SEQ. ID NO: 737)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 728) (SEQ. ID NO: 738)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 729) (SEQ. ID NO: 739)
5'- GGA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 730) (SEQ. ID NO: 740)
5'- GGA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 731) (SEQ. ID NO: 741)
5'- GGA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 732) (SEQ. ID NO: 742)
5'- GGA GGG CGG CAT -3' (FRAG 733) (SEQ. ID NO: 743)
5'- GGA GGG CGG CA-3' (FRAG 734) (SEQ. ID NO: 744)
5'- GGA GGG CGG C-3' (FRAG 735) (SEQ. ID NO: 745)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 736) (SEQ. ID NO: 746)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 737) (SEQ. ID NO: 747)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 738) (SEQ. ID NO: 748)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 739) (SEQ. ID NO: 749)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 740) (SEQ. ID NO: 750)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 741) (SEQ. ID NO: 751)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 742) (SEQ. ID NO: 752)

5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 743) (SEQ. ID NO: 753)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 744) (SEQ. ID NO: 754)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 745) (SEQ. ID NO: 755)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 746) (SEQ. ID NO: 756)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 747) (SEQ. ID NO: 757)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 748) (SEQ. ID NO: 758)
5'- GA GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 749) (SEQ. ID NO: 759)
5'- GA GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 750) (SEQ. ID NO: 760)
5'- GA GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 751) (SEQ. ID NO: 761)
5'- GA GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 752) (SEQ. ID NO: 762)
5'- GA GGG CGG CAT G -3' (FRAG 753) (SEQ. ID NO: 763)
5'- GA GGG CGG CAT -3' (FRAG 754) (SEQ. ID NO: 764)
5'- GA GGG CGG CA-3' (FRAG 755) (SEQ. ID NO: 765)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 756) (SEQ. ID NO: 766)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 757) (SEQ. ID NO: 767)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 758) (SEQ. ID NO: 768)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 759) (SEQ. ID NO: 769)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 760) (SEQ. ID NO: 770)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 761) (SEQ. ID NO: 771)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 762) (SEQ. ID NO: 772)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 763) (SEQ. ID NO: 773)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 764) (SEQ. ID NO: 774)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 765) (SEQ. ID NO: 775)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 766) (SEQ. ID NO: 776)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 767) (SEQ. ID NO: 777)
5'- A GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 768) (SEQ. ID NO: 778)
5'- A GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 769) (SEQ. ID NO: 779)
5'- A GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 770) (SEQ. ID NO: 780)
5'- A GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 771) (SEQ. ID NO: 781)
5'- A GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 772) (SEQ. ID NO: 782)
5'- A GGG CGG CAT G -3' (FRAG 773) (SEQ. ID NO: 783)
5'- A GGG CGG CAT -3' (FRAG 774) (SEQ. ID NO: 784)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 775) (SEQ. ID NO: 785)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 776) (SEQ. ID NO: 786)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 777) (SEQ. ID NO: 787)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 778) (SEQ. ID NO: 788)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 779) (SEQ. ID NO: 789)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 780) (SEQ. ID NO: 790)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 781) (SEQ. ID NO: 791)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 782) (SEQ. ID NO: 792)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 783) (SEQ. ID NO: 793)

5'- GGG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 784) (SEQ. ID NO: 794)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 785) (SEQ. ID NO: 795)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 786) (SEQ. ID NO: 796)
5'- GGG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 787) (SEQ. ID NO: 797)
5'- GGG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 788) (SEQ. ID NO: 798)
5'- GGG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 789) (SEQ. ID NO: 799)
5'- GGG CGG CAT GGC -3' (FRAG 790) (SEQ. ID NO: 800)
5'- GGG CGG CAT GG -3' (FRAG 791) (SEQ. ID NO: 801)
5'- GGG CGG CAT G -3' (FRAG 792) (SEQ. ID NO: 802)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AG G CTG GGC-3' (FRAG 793) (SEQ. ID NO: 803)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 794) (SEQ. ID NO: 804)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 795) (SEQ. ID NO: 805)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 796) (SEQ. ID NO: 806)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 797) (SEQ. ID NO: 807)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 798) (SEQ. ID NO: 808)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 799) (SEQ. ID NO: 809)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 800) (SEQ. ID NO: 810)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 801) (SEQ. ID NO: 811)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 802) (SEQ. ID NO: 812)
5'- GG CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 803) (SEQ. ID NO: 813)
5'- GG CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 804) (SEQ. ID NO: 814)
5'- GG CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 805) (SEQ. ID NO: 815)
5'- GG CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 806) (SEQ. ID NO: 816)
5'- GG CGG CAT GGC G-3' (FRAG 807) (SEQ. ID NO: 817)
5'- GG CGG CAT GGC -3' (FRAG 808) (SEQ. ID NO: 818)
5'- GG CGG CAT GG -3' (FRAG 809) (SEQ. ID NO: 819)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 810) (SEQ. ID NO: 820)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 811) (SEQ. ID NO: 821)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 812) (SEQ. ID NO: 822)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 813) (SEQ. ID NO: 823)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 814) (SEQ. ID NO: 824)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 815) (SEQ. ID NO: 825)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 816) (SEQ. ID NO: 826)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 817) (SEQ. ID NO: 827)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 818) (SEQ. ID NO: 828)
5'- G CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 819) (SEQ. ID NO: 829)
5'- G CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 820) (SEQ. ID NO: 830)
5'- G CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 821) (SEQ. ID NO: 831)
5'- G CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 822) (SEQ. ID NO: 832)
5'- G CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 823) (SEQ. ID NO: 833)
5'- G CGG CAT GGC G-3' (FRAG 824) (SEQ. ID NO: 834)

- 5'- G CGG CAT GGC GGC -3' (FRAG 825) (SEQ. ID NO: 835)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 826) (SEQ. ID NO: 836)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 827) (SEQ. ID NO: 837)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 828) (SEQ. ID NO: 838)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 829) (SEQ. ID NO: 839)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 830) (SEQ. ID NO: 840)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 831) (SEQ. ID NO: 841)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 832) (SEQ. ID NO: 842)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 833) (SEQ. ID NO: 843)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 834) (SEQ. ID NO: 844)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 835) (SEQ. ID NO: 845)
- 5'- CGG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 836) (SEQ. ID NO: 846)
- 5'- CGG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 837) (SEQ. ID NO: 847)
- 5'- CGG CAT GGC GGG -3' (FRAG 838) (SEQ. ID NO: 848)
- 5'- CGG CAT GGC GG-3' (FRAG 839) (SEQ. ID NO: 849)
- 5'- CGG CAT GGC G-3' (FRAG 840) (SEQ. ID NO: 850)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG C TG GGC-3' (FRAG 841) (SEQ. ID NO: 851)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 842) (SEQ. ID NO: 852)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 843) (SEQ. ID NO: 853)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 844) (SEQ. ID NO: 854)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 845) (SEQ. ID NO: 855)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 846) (SEQ. ID NO: 856)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 847) (SEQ. ID NO: 857)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 848) (SEQ. ID NO: 858)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 849) (SEQ. ID NO: 859)
- 5'- GG CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 850) (SEQ. ID NO: 860)
- 5'- GG CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 851) (SEQ. ID NO: 861)
- 5'- GG CAT GGC GGG C-3' (FRAG 852) (SEQ. ID NO: 862)
- 5'- GG CAT GGC GGG -3' (FRAG 853) (SEQ. ID NO: 863)
- 5'- GG CAT GGC GG-3' (FRAG 854) (SEQ. ID NO: 864)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 855) (SEQ. ID NO: 865)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 856) (SEQ. ID NO: 866)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 857) (SEQ. ID NO: 867)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 858) (SEQ. ID NO: 868)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 859) (SEQ. ID NO: 869)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 860) (SEQ. ID NO: 870)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 861) (SEQ. ID NO: 871)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 862) (SEQ. ID NO: 872)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 863) (SEQ. ID NO: 873)
- 5'- G CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 864) (SEQ. ID NO: 874)
- 5'- G CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 865) (SEQ. ID NO: 875)

5'- G CAT GGC GGG C-3' (FRAG 866) (SEQ. ID NO: 876)
5'- G CAT GGC GGG -3' (FRAG 867) (SEQ. ID NO: 877)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 868) (SEQ. ID NO: 878)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 869) (SEQ. ID NO: 879)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 870) (SEQ. ID NO: 880)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 871) (SEQ. ID NO: 881)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 872) (SEQ. ID NO: 882)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 873) (SEQ. ID NO: 883)
5'- CAT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 874) (SEQ. ID NO: 884)
5'- CAT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 875) (SEQ. ID NO: 885)
5'- CAT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 876) (SEQ. ID NO: 886)
5'- CAT GGC GGG CAC-3' (FRAG 877) (SEQ. ID NO: 887)
5'- CAT GGC GGG CA-3' (FRAG 878) (SEQ. ID NO: 888)
5'- CAT GGC GGG C-3' (FRAG 879) (SEQ. ID NO: 889)
5'- AT GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 880) (SEQ. ID NO: 890)
5'- AT GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 881) (SEQ. ID NO: 891)
5'- AT GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 882) (SEQ. ID NO: 892)
5'- AT GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 883) (SEQ. ID NO: 893)
5'- AT GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 884) (SEQ. ID NO: 894)
5'- AT GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 885) (SEQ. ID NO: 895)
5'- AT GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 886) (SEQ. ID NO: 896)
5'- AT GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 887) (SEQ. ID NO: 897)
5'- AT GGC GGG CAC A-3' (FRAG 888) (SEQ. ID NO: 898)
5'- AT GGC GGG CAC-3' (FRAG 889) (SEQ. ID NO: 899)
5'- AT GGC GGG CA-3' (FRAG 890) (SEQ. ID NO: 900)
5'- T GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 891) (SEQ. ID NO: 901)
5'- T GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 892) (SEQ. ID NO: 902)
5'- T GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 893) (SEQ. ID NO: 903)
5'- T GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 894) (SEQ. ID NO: 904)
5'- T GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 895) (SEQ. ID NO: 905)
5'- T GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 896) (SEQ. ID NO: 906)
5'- T GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 897) (SEQ. ID NO: 907)
5'- T GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 898) (SEQ. ID NO: 908)
5'- T GGC GGG CAC A-3' (FRAG 899) (SEQ. ID NO: 909)
5'- T GGC GGG CAC-3' (FRAG 900) (SEQ. ID NO: 910)
5'- GGC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 901) (SEQ. ID NO: 911)
5'- GGC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 902) (SEQ. ID NO: 912)
5'- GGC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 903) (SEQ. ID NO: 913)
5'- GGC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 904) (SEQ. ID NO: 914)
5'- GGC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 905) (SEQ. ID NO: 915)
5'- GGC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 906) (SEQ. ID NO: 916)

5'- GGC GGG CAC AGG -3' (FRAG 907) (SEQ. ID NO: 917)
5'- GGC GGG CAC AG-3' (FRAG 908) (SEQ. ID NO: 918)
5'- GGC GGG CAC A-3' (FRAG 909) (SEQ. ID NO: 919)
5'- GC GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 910) (SEQ. ID NO: 920)
5'- GC GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 911) (SEQ. ID NO: 921)
5'- GC GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 912) (SEQ. ID NO: 922)
5'- GC GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 913) (SEQ. ID NO: 923)
5'- GC GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 914) (SEQ. ID NO: 924)
5'- GC GGG CAC AGG C-3' (FRAG 915) (SEQ. ID NO: 925)
5'- GC GGG CAC AGG -3' (FRAG 916) (SEQ. ID NO: 926)
5'- GC GGG CAC AG-3' (FRAG 917) (SEQ. ID NO: 927)
5'- C GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 918) (SEQ. ID NO: 928)
5'- C GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 919) (SEQ. ID NO: 929)
5'- C GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 920) (SEQ. ID NO: 930)
5'- C GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 921) (SEQ. ID NO: 931)
5'- C GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 922) (SEQ. ID NO: 932)
5'- C GGG CAC AGG C-3' (FRAG 923) (SEQ. ID NO: 933)
5'- C GGG CAC AGG -3' (FRAG 924) (SEQ. ID NO: 934)
5'- GGG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 925) (SEQ. ID NO: 935)
5'- GGG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 926) (SEQ. ID NO: 936)
5'- GGG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 927) (SEQ. ID NO: 937)
5'- GGG CAC AGG CTG -3' (FRAG 928) (SEQ. ID NO: 938)
5'- GGG CAC AGG CT-3' (FRAG 929) (SEQ. ID NO: 939)
5'- GGG CAC AGG C-3' (FRAG 930) (SEQ. ID NO: 940)
5'- GG CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 931) (SEQ. ID NO: 941)
5'- GG CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 932) (SEQ. ID NO: 942)
5'- GG CAC AGG CTG G-3' (FRAG 933) (SEQ. ID NO: 943)
5'- GG CAC AGG CTG -3' (FRAG 934) (SEQ. ID NO: 944)
5'- GG CAC AGG CT-3' (FRAG 935) (SEQ. ID NO: 945)
5'- G CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 936) (SEQ. ID NO: 946)
5'- G CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 937) (SEQ. ID NO: 947)
5'- G CAC AGG CTG G-3' (FRAG 938) (SEQ. ID NO: 948)
5'- G CAC AGG CTG -3' (FRAG 939) (SEQ. ID NO: 949)
5'- CAC AGG CTG GGC-3' (FRAG 940) (SEQ. ID NO: 950)
5'- CAC AGG CTG GG-3' (FRAG 941) (SEQ. ID NO: 951)
5'- CAC AGG CTG G-3' (FRAG 942) (SEQ. ID NO: 952)
5'- AC AGG CTG GGC-3' (FRAG 943) (SEQ. ID NO: 953)
5'- AC AGG CTG GG-3' (FRAG 944) (SEQ. ID NO: 954)
5'- C AGG CTG GGC-3' (FRAG 945) (SEQ. ID NO: 955)

在前述序列举例的本发明的反义寡核苷酸中，可利用适当的“间隔”或通用碱基(例如，1[β-D-2’-脱氧核糖呋喃基]-5-硝基吡啶]，或利用不刺激腺苷 A₁，A_{2a}，A_{2b} 或 A₃ 受体或缓激肽 B₂ 受体的腺苷激动剂或拮抗剂替代腺苷碱基。

靶击腺苷 A_{2b} 受体的反义寡聚物序列的例子如下：

GGC CGG GCC AGC TGG GCC CCG GGC GCC C (SEQ ID NO: 8)
 GGC CGG GCC AGC TGG GCC CCG G (FRAG 1)
 CTC CAG CAG CAT GGC CGG GCC (FRAG 2)
 CGC CGT GCC CAC CGC GGC GC (FRAG 3)
 GCC CCA CGG CCA CGT CGG CCG C (FRAG 4)

除了举例示出的，也包括并且优选是上面显示的 SEQ ID NO: 7 和 8 的约为 7 到 18 个核苷酸长的片段。特别优选的是 3’ 末端最好是保守的片段。

下面举例示出了特异于人腺苷 A_{2a} 受体的反义寡聚物。对于基因序列，参见 Salvatore, C.A., 等人，基因组(1997)。也包括并且优选是下面显示的两个序列的约为 7 到 18 个核苷酸长的片段。特别优选的是那些 3’ 末端最好是保守的片段。

GGA GCC CAT GAT GGG CAT GCC (FRAG 1) CCC ACT GCG ATG TCG GCC GCC GCC (FRAG 2) GGC CCT
 CCC CGC AGC CCT GGG (FRAG 3) CTT CAG CTG TCG TCG GCG CGC C (FRAG 4) (SEQ. ID NO: 9)
 GGA CCG TGC CCG CTC CCC CGG C (FRAG 1) TGC AGT GTG GAC CGT GCC CGC (FRAG 2) GGG CGT
 GGC TGC AGT CGG GGC (FRAG 3) GGC CCA CAC TCC TGG CGG GTG GCC G (FRAG 4) GCC GTT GGC
 CCA CAC TCC TGG CGG G (FRAG 5) (SEQ. ID NO: 10)

寡核苷酸的化学类似物，例如，其中磷酸二酯键已被修饰，例如修饰成甲基磷酸酯，磷酸三酯，硫代磷酸酯，二硫代磷酸酯，或氨基磷酸酯，以使寡核苷酸在体内更加稳定的寡核苷酸，也是本发明的一个方面。寡核苷酸中天然存在的磷酸二酯键对内源存在的细胞核酸酶

降解是敏感的，而许多类似键是高度抗核酸酶降解的。参见 Milligan 等人，出处同上，Cohen, J.S.D., 出处同上。利用“3' 末端加帽”方案可以防止降解，在这一方案中，抗核酸酶的键在寡核苷酸的 3' 末端替代了磷酸二酯键。参见，Tidd, D.M. 和 Warenus, H.M., 英国癌症杂志 60: 343—350(1989); Shaw, J.P. 等人，核酸研究，19, 747—750(1991)。氨基磷酸酯，硫代磷酸酯，和甲基磷酸酯键都适当地以这种方式起作用。已经显示磷酸二酯骨架的更广泛的修饰能够给予稳定性，并且可能增强寡核苷酸的亲和力和增强寡核苷酸的细胞渗透性。参见 Milligan 等人，出处同上。许多不同的化学方案已经用于用新键替代整个磷酸二酯骨架。同上，骨架类似物包括硫代磷酸酯，甲基磷酸酯，磷酸三酯，硫代甲缩醛（thioformacetal），二硫代磷酸酯，氨基磷酸酯，甲缩醛（formacetal），硼磷酸酯（boranophosphate），3'—硫代甲缩醛，2'—O—甲基，5'—硫醚，碳酸酯，5'—N—氨基甲酸酯，硫酸酯，磺酸酯，氨基磺酸酯，氨磺酰，砒，亚硫酸酯，亚砒，硫化物，羟胺，亚甲基(甲基亚氨基)(MMI)或亚甲氧基(甲基亚氨基)(MOMI)键。硫代磷酸酯和甲基磷酸酯修饰的寡核苷酸特别优选，因为它们可通过自动寡核苷酸合成获得。同上，含有核苷酸碱基本身的修饰，例如，C—5—丙炔，或 C—5—甲基，或糖基的修饰例如碳水化合物的修饰的反义寡核苷酸也是本发明的一个方面。适当地，反义寡核苷酸可以它们的药学可接受盐形式给药。

本发明的反义寡核苷酸可以是任何适当的长度，优选地约 7 到 60，更优选地约 10 到 36，还更优选地是 12 到 21 个核苷酸长度，取决于待结合的特定的靶和其输送的方式。优选地，反义寡核苷酸靶向含有内含子和外显子之间的接界的 mRNA 区。当反义寡核苷酸靶向内含子/外

显子接界时，可以全部位于接界，或可以与接界足够接近以抑制前体 mRNA 加工成成熟 mRNA 过程中将间插外显子剪接掉，例如，反义寡核苷酸的 3' 或 5' 末端定位于约例如内含子/外显子接界的 10, 5, 3, 或 2 个核苷酸内。还优选的是重叠起始密码的反义寡核苷酸。当本发明的反义寡核苷酸给药时，它们的序列可以从给药的物种起源相关的基因或 RNA 序列中得出。当治疗人类时，如果需要可以利用人反义序列。

本发明的药剂也以含有如上所述能够通过细胞膜和可选择地结合细胞中的编码受体 mRNA 的 mRNA 以防止它的翻译，从而有效地减弱腺苷和/或缓激肽受体基因，特别是腺苷 A₁, A_{2a}, A_{2b} 和/或 A₃ 受体和缓激肽 B₂ 受体的表达的反义寡核苷酸的药物组合物的形式提供。这样的组合物以适当的配方提供，伴随着载体，优选地药学或兽医学可接受载体，例如无菌无热原盐溶液。可以利用能够通过细胞膜的疏水载体(例如，在脂质体中，药学可接受水性载体携带的脂质体)配制反义寡核苷酸。序列特异性寡核苷酸也可以构建成能直接失活 mRNA 的实体，例如核酶。这样的寡核苷酸可以给予需要治疗的个体以便抑制腺苷受体如腺苷 A₁, A_{2a}, A_{2b} 和/或 A₃ 和缓激肽 B₂ 受体的活化。另外，药物制剂也可以含有嵌合分子，所述嵌合分子包括与已知是细胞内在化的和/或由溶解细胞提取的物质附着的反义寡核苷酸。这些寡核苷酸缀合物利用细胞吸收途径以增强寡核苷酸的细胞浓度。以这一方式利用的大分子的例子包括运铁蛋白，脱唾液酸糖蛋白(通过聚赖氨酸结合寡核苷酸)和链霉抗生物素。

在药物制剂中，反义寡聚物可以包含在脂颗粒或囊中，如脂质体或微晶体中。这些颗粒可以是任何适当的结构，如单层或多层，只要

反义寡核苷酸包含在其中即可。带正电脂类，如 N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲铵乙基硫酸盐或“DOTAP”是特别优选的这样的颗粒和囊。这样的脂类颗粒的制备是已知的，参见例如，授予 Janoff 等人的美国专利号 4, 880, 635；授予 Kurono 等人的 4, 906, 477；授予 Wallach 的 4, 911, 928；授予 Wallach 的 4,917,951；授予 Allen 等人的 4, 920, 016；授予 Wheatley 等人的 4, 921, 757；等等。

本发明的组合物可以通过任何输送手段对个体给药，这些方法将输送反义核苷酸组合物到肺。本发明的反义寡聚物可以通过任何适当的手段给予病人的肺部，但优选地通过产生含有可呼吸的颗粒的气雾剂给药，可呼吸的颗粒含有反义化合物，受试者吸入这些颗粒。可呼吸的颗粒可以是液体或固体。任选地颗粒可以含有其它治疗成分。

本发明的反义化合物通常以颗粒的形式输送。颗粒应该包括可呼吸大小的颗粒，优选地颗粒的大小足够小以便吸入时通过嘴和喉进入肺的支气管和肺泡。通常，颗粒大小的范围在约 0.5 到 10 微米是可呼吸的。包括在气雾剂中的非可呼吸大小的颗粒趋向于沉积在喉部并且咽下，气雾剂中的非可呼吸颗粒的量优选地尽可能地少。对于鼻给药，颗粒大小的范围在 10 到 500 微米是优选的能够保证滞留在鼻腔。

通过反义化合物和适当的载体如无菌无热原水结合可以制备用于生产气雾剂的活性化合物的液体药物组合物。任选地可以包括其它治疗化合物。

利用臼和杵研磨干的反义化合物，然后，将微粒化组合物通过 400 网筛粉碎或分离出大的团块可以制备含有微粒化的反义化合物的可吸入干颗粒的固体颗粒组合物。含有反义化合物的固体颗粒组合物任选地含有分散剂，作用是促进气雾剂的形成。适当的分散剂是乳糖，其

可以适当比例与反义化合物混合，例如重量比例为 1: 1。同样还可以包括其它治疗化合物。

给药的反义化合物的剂量将取决于待治疗的疾病，个体的状况，特定的配方，给药的途径，给予个体的时间，等等。通常，寡核苷酸细胞内的浓度为 0.05 到 50 μ M，或更优选地 0.2 到 5 μ M 是符合需要的，但是，更高或更低的浓度也可以用于治疗。对于个体如人的给药，通常采用的剂量范围为 0.01，0.1 或 1 毫克/公斤到 50，100，或 150 毫克/公斤或更多。根据给药的活性化合物的特定配方的可溶性，每天的剂量可以分成一个或几个单位剂量给药。反义化合物的给药可以治疗性(即，作为挽救性治疗)或预防性地进行。

通过任何适当的手段如利用喷雾器可以生产含有反义化合物的液体颗粒的气雾剂，参见例如，美国专利号 4, 501, 729。喷雾器是商购可得设备，它通过加速压缩气体，通常是空气或氧气，通过狭窄的文丘里小孔或通过超声波搅拌转化活性成分的溶液或悬浮液成为治疗性气雾剂雾。用于喷雾器的适当配方由在液体载体中的活性成分组成，配方中含有约 0.01%到约 40%w/w 的活性成分，和更高，优选地达到约 20%w/w。通常载体是水或稀释的乙醇水溶液，优选地加入例如氯化钠制成等渗于体液的溶液。任选的添加剂包括防腐剂，如果配方没有制备成无菌，例如羟基苯甲酸甲酯，抗氧化剂，调味剂，挥发油，缓冲剂和表面活性剂。

含有活性化合物的固体颗粒的气雾剂可以同样利用任何固体颗粒药物气雾剂发生器产生。用于对个体给药固体颗粒药剂的气雾剂发生器产生的颗粒是可呼吸的，如上面解释，并且产生一定体积的适用于人给药的比例含有预定供给的药物剂量的气雾剂。固体颗粒气雾剂发

生器的一个举例性类型是吹入器。通过吹入给药的适当配方包括精细造粒的粉末，可以通过吹入器输送，或通过闻的方式吸入鼻腔。在吹入器中，粉末(例如，有效地进行如本文所述的治疗的供给剂量)包含在通常由明胶或塑料制备的胶囊或药筒中，可以原位刺破或打开，通过吸入时通过装置抽气或通过手操作泵输送粉末。用于吹入器的粉末仅含有活性成分，或粉末混合物，其中含有活性成分，适当的粉末稀释剂如乳糖，和任选的表面活性剂。活性成分通常占配方的 0.1 到 100w/w。第二类举例性气雾剂生产器含有剂量计量吸入器，其是加压的气雾剂分散器，通常含有在液体化的推进剂中的活性成分的悬浮液或溶液配方。在使用过程中，这些装置通过适于输送计量体积通常是 10 到 150 微升的阀排出配方溶液，以便产生含有活性成分的精颗粒喷雾剂。适当的推进剂包括某些含氯氟烃化合物，例如，二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷和其混合物。另外，可以采用与氟烃和含氯氟烃化合物比较环境特性提高的其它推进剂。另外，配方可以含有一个或多个共溶剂，例如，乙醇，表面活性剂，例如油酸或脱水山梨醇三油酸酯，抗氧化剂和适当的调味剂。

以约 10 到 150 升每分钟，更优选地 30 到 150 升每分钟，最优选地约 60 升每分钟的比例通过气雾剂生产器生产固体或液体颗粒形成的气雾剂。可以更快速地给予含有更大量的药物的气雾剂。

提供下面的实施例说明本发明，其将不构成限制。

实施例

在下面的实施例中， μM 指微摩尔/升，mL 指毫升， μm 指微米，mm 指毫米，cm 指厘米， $^{\circ}\text{C}$ 指摄氏度， μg 指微克，mg 指毫克，g 指克，kg 指千克，M 指摩尔/升，和 h 或 hr 指小时。

实施例 1: 设计和合成反义寡核苷酸

针对 A₁ 和 A₃ 腺苷受体的反义寡核苷酸的设计可能需要靶 A₁ 受体 mRNA, 靶 A_{2a} 受体 mRNA, 靶 A_{2b} 受体 mRNA 和靶 A₃ 受体 mRNA 的复杂二级结构的溶液。在产生这一结构后, 设计反义核苷酸以靶击 mRNA 区, 这种区域可以理解为使 mRNA 具有功能活性或稳定性, 该区最好与起始密码重叠。其它靶位点是容易利用的。作为反义效应的特异性的证明, 其它不完全是与靶 mRNA 互补, 但含有同样的重量比的核苷酸组合物的寡核苷酸包括在反义实验中作为对照。

分析腺苷 A₁ 受体 mRNA 二级结构并且如上所述用于设计硫代磷酸酯反义寡核苷酸。合成的反义寡核苷酸命名为 HAdA1AS 并且具有下面的序列:

5' —GAT GGA GGG CGG CAT GGC GGG—3' (SEQ ID NO: 1)

作为对照, 合成具有下面的序列的命名为 HAdA1MM 的错配的硫代磷酸酯反义核苷酸:

GTA GGT GGC GGG CAA GGC GGG (SEQ ID NO: 2)

每个寡核苷酸具有相同的碱基含量和一般的序列结构。在 GENBANK(release85.0) 和 EMBL(release40.0) 中同源性检索表明该反义寡核苷酸特异于人和兔腺苷 A₁ 受体基因, 并且错配对照不是与任何已知基因序列杂交的候选物。

同样分析了腺苷 A₃ 受体 mRNA 二级结构, 并且如上所述用于设计了两个硫代磷酸酯反义寡核苷酸。合成的第一个反义寡核苷酸 (HAdA3AS1) 具有下面的序列:

5' —GTT GTT GGG CAT CTT GCC —3' (SEQ ID NO:3)

作为对照, 合成了错配的硫代磷酸酯反义寡核苷酸 (HAdA3MM1),

具有下面的序列:

5' -GTA CTT GCG GAT CTA GGC -3' (SEQ ID NO:4)

同时设计和合成了第二个硫代磷酸酯反义寡核苷酸(HAdA3AS2),
具有下面的序列:

5' -GTG GGC CTA GCT CTC GCC-3' (SEQ ID NO: 5)

它的对照寡核苷酸(HAdA3MM2)具有序列:

5' -GTC GGG GTA CCT GTC GGC-3' (SEQ ID NO:6)

在应用生物系统公司 396 型寡核苷酸合成仪上合成了硫代磷酸酯寡核苷酸, 并且利用 NENSORB 层析(DuPont,MD)纯化。

实施例 2: 腺苷 A₁ 受体反义寡核苷酸的体外效果

在体外模型中利用肺腺癌细胞 HTB-54 测试了如上所述的针对人 A₁ 受体的反义寡核苷酸(SEQ ID NO:1)的效果。利用标准的 Northern 印迹程序和实验室设计和合成的受体探针证明 HTB-54 肺腺癌细胞表达 A₁ 腺苷受体。

将 HTB-54 人肺腺癌细胞(10⁶/100 毫米组织培养皿)与 5.0μM HAdA1AS(SEQ ID NO:1)或 HAdA1MM(SEQ ID NO: 2)接触 24 小时, 在培养 12 小时后替换新鲜培养基和寡核苷酸。在与寡核苷酸接触 24 小时后, 收获细胞, 通过标准程序提取它们的 RNA。合成对应于反义序列靶击的 mRNA 区(并且因此具有如反义序列同样的序列, 但不是硫代磷酸酯化)的 21-聚体探针, 并且用于探测从 HAdA1AS 处理的, HAdA1MM 处理的和未处理的 HTB-54 细胞制备的 RNA 的 Northern 印迹。这些印迹清楚地显示 HAdA1AS(SEQ ID NO:1), 而不是 HAdA1MM(SEQ ID NO:2)有效地减少人腺苷受体 mRNA 达 50%以上。这一结果表明 HAdA1AS(SEQ ID NO:1)是抗哮喘药物的良好候选物,

因为它耗尽了参与哮喘的腺苷 A₁ 受体的细胞内 mRNA。

实施例 3: A₁ 腺苷受体反义寡核苷酸的体内效果

在重叠起始密码的腺苷 A₁ 基因内兔和人 DNA 序列之间的偶然的同源性使得最初设计用于针对人腺苷 A₁ 受体的硫代磷酸酯反义寡核苷酸能用于兔模型中。

利用 312 抗原单位/毫升马尘螨 (*D.farinae*) 提取物 (Berkeley Biologicals, Berkeley, CA), 与 10% 高岭土混合在出生的 24 小时内腹膜内免疫接种新生新西兰白色无巴斯德菌兔。在第一个月每星期重复接种免疫, 然后, 后二个月每两星期免疫接种一次。在 3—4 个月龄时, 麻醉 8 个敏感的兔, 利用肌肉内给予盐酸氯胺酮(44 毫克/公斤)和乙酰丙嗪马来酸(0.4 毫克/公斤)的混合物松弛。

然后, 在小的有垫子的动物板上以舒服的位置仰卧放置兔, 利用 4.0 毫米的气管内管插管(Mallinkrodt, 公司, Glens Falls, NY)。将具有附着的橡胶气囊的外部直径为 2.4 毫米的聚乙烯导管通过食管并且在实验过程中保持离开嘴同样的距离(约 16 厘米)。将气管内管附着于加热的 Fleisch 呼吸速度描记器(大小 00; DOM 医学公司, Richmond, VA), 利用 Gould 载体扩增仪(11-4113 型, Gould 电子, Cleveland, OH)驱动的 Validyne 压力差异换能器(DP-45161927 型; Validyne 工程公司, Northridge, CA)测量流量。将食管气囊附着于压力差异换能器的一侧, 将气管内管的出流连接在压力差异换能器的另一侧, 使得能记录跨肺的压力。整合流量给出连续的潮气体积, 用一自动呼吸分析仪(6 型, Buxco, Sharon, CT), 以等体积和流量零点计算总肺抗性(RL)和动态贴合性(Cdyn)。

任意取动物, 在第 1 天获得气雾化的腺苷的 PC50 预处理值。在

无菌生理盐水中以 5000 微克(5 毫克)每 1.0 毫升的浓度溶解反义(HAdA1AS)或错配对照(HAdAS1MM)寡核苷酸。随后,通过气管内管每天两次共 2 天对动物给药气雾化的反义或错配寡核苷酸(约 1.0 毫升体积中 5000 微克)。通过超声波喷雾器(DeVilbiss, Somerset,PA)产生了盐,腺苷,或反义或错配寡核苷酸的气雾剂,产生 80%小于 5 微米直径的气雾剂小滴。

在实验的第一部分,对四个任意选择的变应性兔给药反义寡核苷酸,另四个兔给药错配对照寡核苷酸。在第三天的早晨,获得 PC50 值(与基准值相比支气管气道的动态贴合降低 50%所需的气雾化的腺苷的浓度,毫克/毫升),并与在接触寡核苷酸之前的这些动物获得的 PC50 值比较。

在 2 星期的间隔后,交换动物,前面给药错配对照寡核苷酸的那些现在给药反义寡核苷酸,前面利用反义寡核苷酸处理的动物现在给药错配对照寡核苷酸。处理方法和测量方法与实验的第一部分利用的那些方法相同。应该注意到在 8 个用反义寡核苷酸处理的动物中的 6 个,其中腺苷的溶解度达到极限 20 毫克/毫升仍然不能获得腺苷介导的支气管狭窄。为了计算的目的,这些动物的 PC50 值设定在 20 毫克/毫升。所以,给出的值代表了反义效果的最小数据。真正的效果更高。这一实验的结果在图 1 和表 1 中示出。

表 1: 腺苷 A₁ 受体反义寡核苷酸

对哮喘的兔中的 PC50 值的作用

错配对照		A ₁ 受体反义寡核苷酸	
寡核苷酸给药前	寡核苷酸给药后	寡核苷酸给药前	寡核苷酸给药后
3.56±1.02	5.16±1.03	2.36±0.68	>19.5±0.34**

结果表示为平均(N=8)±SEM。

通过变量的重复测量分析(ANOVA), 和 Turkey 保护测试确定显著性

**与所有其它组的明显不同, p<0.01。

在实验的两个部分中, 接受反义寡核苷酸的动物均显示了降低肺的动态贴合性 50%所需的气雾化腺苷的剂量增加一个数量级。观察到错配对照寡核苷酸对 PC50 值没有效果。在接受反义或对照的吸入的寡核苷酸的所有动物中均没有观察到毒性。

这些结果明显地显示了肺具有作为基于反义寡核苷酸的肺疾病的治疗性干预的靶的优异潜力。另外, 他们显示了紧密接近人哮喘的模型系统中, 腺苷 A₁ 受体的下调大大减弱了哮喘气道中的腺苷介导的支气管狭窄。在人哮喘的变应性兔模型中支气管的超反应性是反义干预的良好结局, 因为参与这一应答的组织位于与气雾化寡核苷酸接触的点附近, 该模型很接近地模仿了这一重要的人疾病。

实施例 4: 腺苷 A₁ 受体反义寡核苷酸的特异性

在实施例 3 的交叉实验的结尾, 来自所有兔的气道光滑肌进行了外科解剖, 并且定量地分析了腺苷 A₁ 受体数目。作为反义寡核苷酸的特异性的对照, 将应该不受影响的腺苷 A₂ 受体同时进行定量。

从每个兔中解剖气道光滑肌组织, 根据所述方法制备膜部分 (J.Kleinstein 和 H.Glossmann, Naunyn-Schmiedeberg' s Arch.Pharmacol.

305,191-200(1978), 所述方法经过轻微修改。将粗质膜制剂储藏在 70 °C 直到测试时间。通过 Brakford 方法(M.Bradford, 生物化学分析 72,240-254(1976))确定蛋白质含量。在室温下解冻冷冻的质膜, 并且利用 0.2 单位/毫升腺苷脱氨酶在 37°C 温育 30 分钟, 以便除去内源腺苷。[³H] DPCPX(特异于 A₁ 受体)或[³H] 2-[p-(2-羧乙基)-苯乙氨基]-5' -(N-乙基羰酰氨基)腺苷(CGS-21680;特异于 A₂ 受体)的结合如前所述进行测量, S.Ali 等人, 药理学实验理论杂志, 268, Am. J. Physiol 266, L271-277 (1994)。

如图 2 和表 2 中所示, 如特异于 A₁ 拮抗剂 DPCPX 的特异结合所测试的, 在交叉实验中用腺苷 A₁ 反义寡核苷酸处理的动物与对照比较 A₁ 受体的数目将近下降了 75%。如特异于 A₂ 受体的激动剂 CGS-21680 的特异结合测试的, 腺苷 A₂ 受体数目没有变化。

表 2: 腺苷 A₁ 受体反义寡核苷酸的作用的特异性

	错配对照寡核苷酸	A ₁ 反义寡核苷酸
A ₁ 特异结合	1105±48**	293±18
A ₂ 特异结合	302±22	442±171

结果表示成平均(N=8)±SEM

通过变量的重复测量分析(ANOVA), 和 Turkey 保护测试确定显著性

**与错配对照明显不同, p<0.01

前面的实施例是本发明的说明, 并不构成对发明的限制。下面的权利要求定义了本发明, 权利要求的等当物包括在其中。

说明书附图

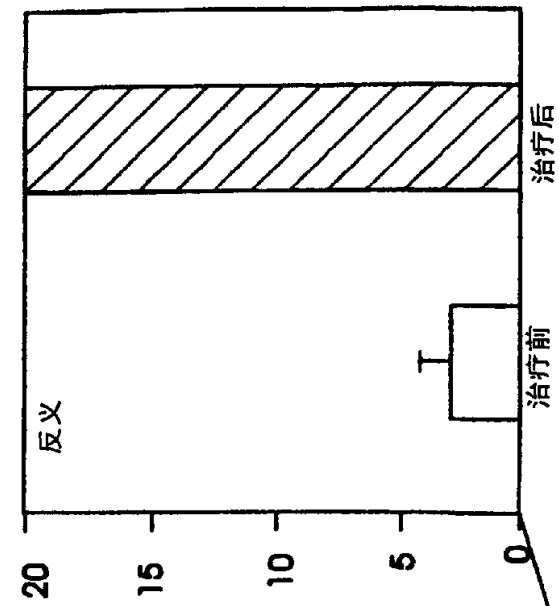


图1B

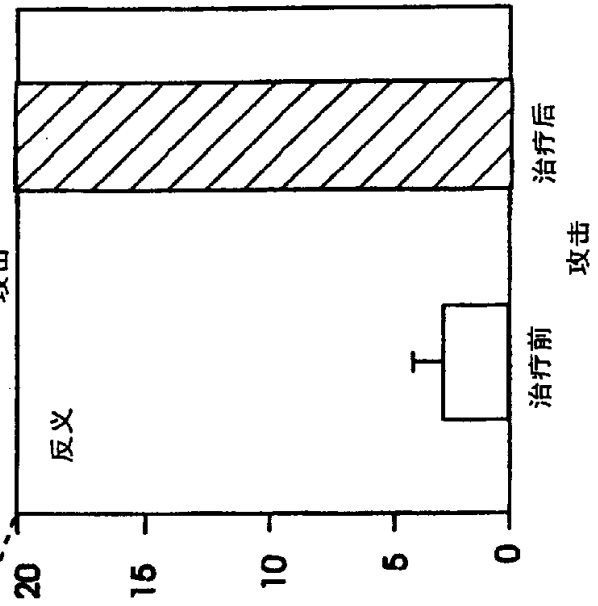


图1D

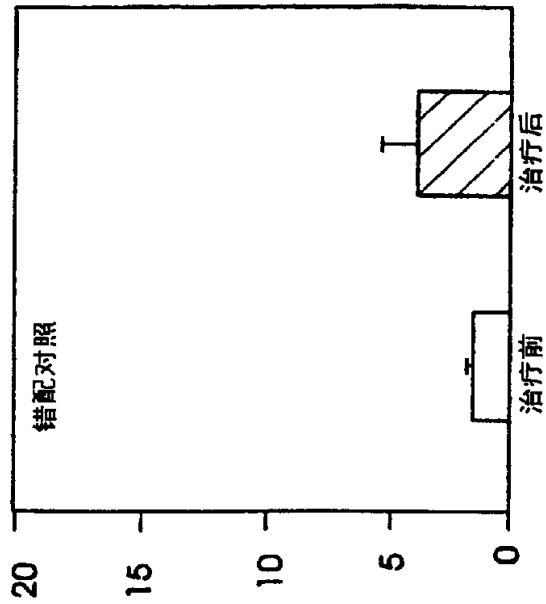


图1A

PC 50
腺苷毫克/毫升

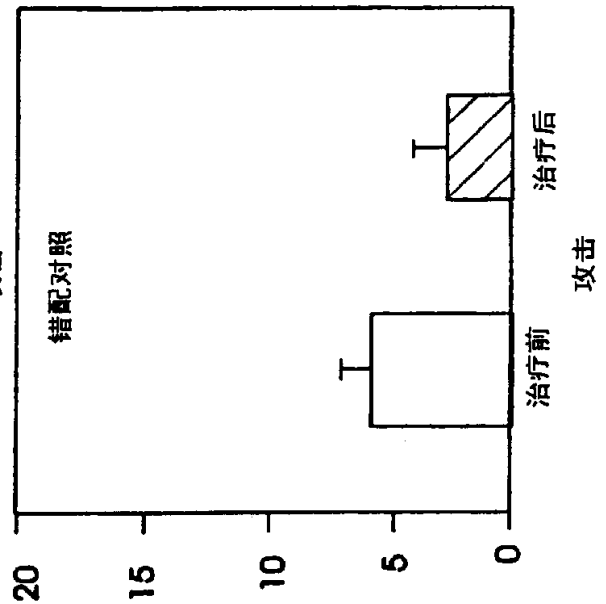


图1C

PC 50
腺苷毫克/毫升

图2A

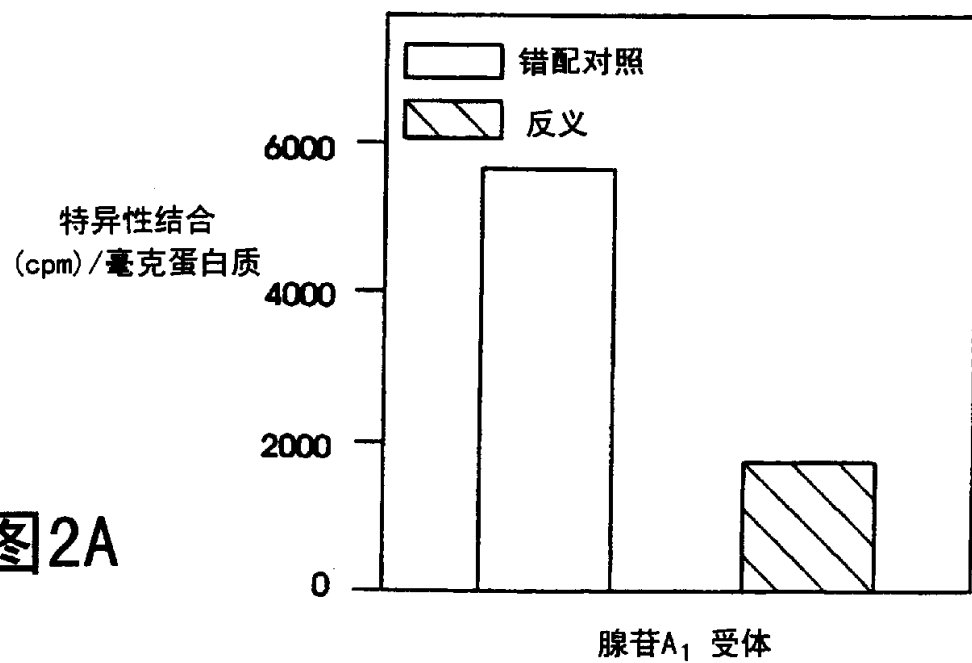


图2B

